

УДК 617.721+617.723:006.81

**А.Д. САПАРГАЛИЕВА, А.В. БАЛМУХАНОВА, Б.Е. БАСТИМИЕВА,
У.А. АЛШЕРИЕВА, Б.Ж. АНАЯТОВА, М.К. СЕРИКБАЙ***Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы***СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ (обзор литературы)**

Сапаргалиева А.Д.

Проведен обзор современной литературы по проблеме диагностики и лечению увеальной меланомы.

В обзоре представлены данные о частоте встречаемости опухоли, факторах риска, клинических проявлениях и современных подходах в лечении увеальной меланомы. Особое внимание уделено прогнозу при увеальной меланоме и генетическим маркерами, с которыми связано развитие метастатических опухолей.

Несмотря на относительную редкость встречаемости увеальной меланомы, с ней связана высокая смертность больных. Даже современные достижения медицины в области онкологии не оказали существенного влияния на выживаемость больных с увеальной меланомой.

Ключевые слова: увеальная меланома, диагностика, глазное яблоко, генетические маркеры, онкология.

Увеальная меланома – это вторая по частоте встречаемости пигментная опухоль после меланомы кожи [1]. Опухоль растет из меланоцитов структур глаза. Самым частым местом возникновения увеальных меланом становится собственная сосудистая оболочка глазного яблока (82,5%), и основная масса увеальных меланом относится к первичным опухолям. Тем не менее, в области глаза могут возникать и метастатические меланомы, но на долю таких опухолей глаза и орбиты приходится менее 5% [2].

В данном обзоре мы хотели остановиться на современных аспектах эпидемиологии, некоторых факторах риска, клинических проявлениях и молекулярной диагностике увеальной меланомы.

Эпидемиология меланомы глаза

Увеальная меланома встречается редко и составляет 3,7% от всех меланом. В США [1], России [3], Белоруссии [4], Казахстане [5] меланома глаза встречается с частотой 6 случаев на 1 миллион человек, тогда как меланома кожи встречается намного чаще и составляет 153,5 случая на 1 миллион. Увеальная меланома гораздо чаще возникает у мужчин (6,8 случая на 1 миллион, по сравнению с женщинами – 5,3 случая на 1 миллион), при этом соотношение встречаемости опухоли у мужчин и женщин составляет 1:29. В Австралии частота увеальной меланомы у мужчин составляет 8 случаев на 1 миллион и 6,1 случая на 1 миллион у женщин [6]. В Европе градиент заболеваемости увеальной меланомы меняется с севера на юг – с заболеваемостью до 8 случаев на 1 миллион в северных районах и 2 случая на 1 миллион – в южных регионах [7]. Практически аналогичная тенденция наблюдается в США – в южных штатах показатели меланомы ниже,

чем в северных штатах, и главным образом, из-за низких показателей встречаемости хориоидальной меланомы. И наоборот, меланомы радужки и цилиарного тела более распространены в южных штатах, по сравнению с северными штатами, что характерно и для меланомы кожи. Частота встречаемости меланомы глаза среди белых в 8-10 раз выше по сравнению с черными, и эта разница менее выражена по сравнению с меланомой кожи, которая возникает в 16 раз чаще у белого населения [8].

Заболеваемость меланомой глаза увеличивается с возрастом, и пик заболеваемости приходится на седьмое и восьмое десятилетия [1, 4]. В отличие от увеальной меланомы, заболеваемость которой остается стабильной на протяжении последних трех десятилетий, наметился рост меланомы конъюнктивы, особенно среди белых мужчин в возрастной группе старше 60 лет. В Австралии была обнаружена более высокая заболеваемость меланомой глаза среди мужчин старше 65 лет, которые проживали в сельской местности [6].

Увеальная меланома

Увеальная меланома – это первичная внутриглазная злокачественная опухоль взрослых. Опухоль развивается на любом участке увеального тракта, но чаще возникает хориоидальная меланома (86,3%), тогда как меланома радужки и цилиарного тела встречается значительно реже. Хориоидальную меланому вместе с меланомой цилиарного тела называют задней увеальной меланомой, которая отличается от меланомы радужной оболочки или передней увеальной меланомы. Меланома радужной оболочки – это редкая опухоль, для которой характерно относительно доброкачественное течение в сравнении с задней увеальной меланомой. Большинство больных с увеальной меланомой

Контакты: Сапаргалиева Айгуль Дюсескешевна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы. Тел.: +7 701 404 58 40, e-mail: asapargaliyeva@gmail.com

Contacts: Aigul Dusaceshavna Sapargaliyeva, MD, Professor, Head of Department of pathological anatomy KazNMU n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c. Ph.: +7 701 4045840, e-mail: asapargaliyeva@gmail.com

относятся к возрастной группе 50-80 лет, и пик заболеваемости приходится на 70 лет; средний возраст больных на момент постановки диагноза составляет 58 лет. Меланома радужной оболочки чаще встречается у лиц молодого возраста (20 лет и младше) и составляет 21% от всех увеальных меланом, тогда как в возрастных группах от 20 до 60 лет и старше 60 лет частота встречаемости составляет соответственно 4% и 2% [1].

Факторы риска

Существует целый ряд факторов, с которыми связан повышенный риск развития увеальной меланомы, и к ним относятся невус Ота и увеальный невус. Риск развития увеальной меланомы из меланоцитов невуса Ота или увеального невуса составляет 1 случай на 400 человек [9]. Хориоидальные невусы довольно часто встречаются среди белого населения и для них характерна низкая скорость злокачественной трансформации – всего 1 случай на 8845 человек. Тем не менее, риск трансформации гигантского хориоидального невуса (с размером более 10 мм в диаметре) в меланому составляет 18% в течение 10 лет [10]. К другим предрасполагающим к развитию увеальной меланомы факторам риска относятся светлый цвет глаз, светлая кожа и неспособность загореть [11]. Кроме того, к факторам повышенного риска для развития увеальной меланомы также относятся атипичный пигментный невус, обычный невус, веснушки и невус радужной оболочки [12].

Известно, что одним из факторов риска развития меланомы кожи является действие ультрафиолетового спектра солнечного света, однако, до сих пор не доказана его роль в развитии увеальной меланомы. В крупных исследованиях, проведенных в Австралии [13], было установлено, что воздействие солнечного света является независимым фактором риска развития меланомы радужки и цилиарного тела. Хотя в исследовании не было представлено неопровержимых доказательств наличия связи между действием солнечных лучей и возникновением меланомы радужки или конъюнктивы глаза (возможно из-за небольшого числа этих опухолей). Тем не менее, на основании результатов ряда исследований [14] было предположено, что солнечный свет может быть пограничным (недостовверным) фактором риска развития увеальной меланомы. Учитывая противоречивость современных данных, существует необходимость проведения дополнительных исследований для установления роли солнечного света в патогенезе увеальной меланомы.

В настоящее время установлено, что самые разные искусственные источники ультрафиолетового излучения являются факторами риска и способствуют развитию меланомы хориоидеи и цилиарного тела [15].

Клинические проявления

Клинические проявления увеальной меланомы, в основном, зависят от размеров опухоли и ее локализации и поэтому могут варьировать от бессимптомного течения до случайным выявлением в ходе рутинного обследования до различных вариантов нарушения зрения, включая полную потерю зрения на стороне поражения. В большинстве случаев на момент постановки диагноза у больных с уве-

альной меланомой выявляются клинические симптомы, тем не менее, практически в 30% случаев опухоль может протекать бессимптомно [16]. Самыми частыми симптомами, которые возникают у больных, являются дистрофия радужки, выпадение полей зрения, фотопсия, раздражение и боль в глазах, но могут развиваться такие симптомы, как метаморфопсия, покраснение глаз и повышение внутриглазного давления [17]. Хориоидальная меланома обычно имеет форму шляпки гриба, опухоль располагается субретинально и редко растет диффузно [18]. Опухолевый рост может вызвать вторичную отслойку сетчатки (с последующей потерей зрения) или разрыв мембраны Бруха. Цвет опухоли зависит от количества пигмента, и поэтому опухоль может иметь коричневый цвет (типичная меланома) или может быть беспигментной [19]. Меланома цилиарного тела вызывает смещение хрусталика и нарушение рефракции, катаракту и повышение внутриглазного давления. На протяжении длительного времени опухоль может расти бессимптомно. Меланому муцилярного тела можно увидеть через широкий зрачок в виде четко отграниченного узла. Меланома радужной оболочки обычно протекает бессимптомно и проявляется в виде поражения радужки или нового пигментного пятна на радужной оболочке, которое больные обычно обнаруживают сами или их выявляют при рутинном обследовании. Опухоль может стать причиной изменения формы зрачка, локализованной катаракты, гифемы или вторичной глаукомы, связанной с обструкцией путей оттока водянистой влаги. Меланома радужки растет, в основном, по окружности и примерно в 80% случаев возникает в нижней половине радужной оболочки. Меланома радужки с диффузным ростом встречается редко и проявляется односторонней гиперхромной гетерохромией и глаукомой из-за прорастания угла передней камеры. Циркулярная меланома радужной оболочки растет по окружности и проявляется односторонним повышением внутриглазного давления. Меланома "Таріоса" радужной оболочки – это очень редкий вариант меланомы, характеризующийся наличием множественных узелков [20].

Меланома радужной оболочки часто представляет собой маленькую видимую опухоль, в отличие от меланомы цилиарного тела, которая из-за своей локализации (сложной для обнаружения) к моменту постановки диагноза, как правило, достигает крупных размеров. Средняя толщина меланомы радужной оболочки, цилиарного тела и хориоидеи составляет 2,7 мм; 6,6 мм; 5,5 мм (соответственно), а средний диаметр – 6,5 мм; 11,7 мм; 11,3 мм (соответственно).

Диагноз увеальной меланомы устанавливается на основании офтальмологического обследования, которое включает: биомикроскопию с помощью щелевидной лампы, офтальмоскопию, циклоскопию, а также вспомогательные диагностические методы, такие как ультразвуковое исследование, флуоресцентную ангиографию и оптическую когерентную томографию. Диагностические методы в настоящее время настолько совершенны, что точность достигает 99% [21]. И, тем не менее, практически у 23% больных при первичном обращении опухоли не диагностируются, что приводит к первичной энуклеации опухоли на запущенной стадии [22].

Лечение

Выбор тактики лечения увеальной меланомы зависит от локализации опухоли, ее размеров и варьирует от активно-го наблюдения до орбитальной экзентерации [23]. В большинстве случаев задней увеальной меланомы проводится энуклеация или лучевая терапия (пучковые излучения ядерных микрочастиц), транспупиллярная термотерапия, лазерная фотокоагуляция, гамма-нож стереотаксической радиохирургии и местная хирургическая резекция. При меланоме радужной оболочки, как правило, проводится хирургическая резекция. При опухолях крупных размеров применяют лучевую терапию или энуклеацию [24]. При маленьких хориоидальных опухолях и опухолях среднего размера основным методом лечения является лучевая терапия, тогда как для крупных опухолей, особенно с прорастанием в соседние ткани, методом выбора остаются энуклеация и орбитальная экзентерация. Крупные исследования, посвященные изучению хориоидальных меланом среднего размера, не выявили различий в показателях смертности больных, которым проводилось контактное облучение глаза (брахитерапия) по сравнению с больными, перенесшими энуклеацию. Предшествовавшее облучение опухолей крупных размеров не стало преимуществом по сравнению с одной энуклеацией. Однако, предоперационная лучевая терапия позволяет уменьшить величину первичной опухоли и после регрессии опухоли провести энуклеацию.

Раньше для маленьких меланом сосудистой оболочки глаза (хориоидея) рекомендовалось только активное наблюдение. В настоящее время отмечается тенденция более раннего лечения маленьких опухолей [25]. Было установлено, что маленькие меланомы хориоидеи, которые активно наблюдали, в 21% случаев начинали расти в течение 2 лет, а 31% случаев – в течение 5 лет. Именно поэтому при выборе тактики лечения необходимо учитывать все факторы, предрасполагающие к росту опухоли [26].

Современные подходы в лечении увеальных меланом значительно изменили ситуацию, что позволило расширить спектр консервативных методов и проводить политику сохранения глазного яблока. Тем не менее, основной причиной смерти больных увеальной меланомой остается прогрессирование опухолей [27].

Прогрессирование увеальной меланомы

На момент постановки диагноза увеальной меланомы, как правило, только у 4% больных обнаруживаются метастазы. Но со временем практически у половины больных возникают метастазы, что становится причиной неэффективности проводимых лечебных мероприятий [28].

При увеальной меланоме гематогенные метастазы встречаются в печени, которая является излюбленным местом метастазирования (93%), в легкие (24%) и кости (16%). Кроме того, метастазы встречаются в мозгу и коже, хотя могут обнаруживаться в любом участке организма. В большинстве случаев развиваются множественные метастазы. Отсутствие метастазов в печени повышает шансы на выживание. У больных меланомой радужной оболочки прогноз лучше, так как частота метастазов составляет 4,1% (через 5 лет) и 6,9% (через 10 лет), а при меланоме

хориоидеи эти показатели значительно хуже – 15% (через 5 лет) и 25% (через 10 лет). Самый плохой прогноз отмечается при меланоме цилиарного тела, там метастазы возникают у 19% больных через 5 лет и у 33% больных через 10 лет.

При увеальной меланоме лимфогенное метастазирование не возникает из-за отсутствия лимфатического дренажа сосудистой оболочки глазного яблока, поэтому и не происходит распространения опухоли на региональные лимфатические узлы. Исключением становятся те редкие случаи, когда опухоль врастает прямо в конъюнктиву, а затем уже через конъюнктиву происходит метастазирование в региональные лимфатические узлы [29]. Показатели пятилетней выживаемости при увеальной меланоме находятся в диапазоне от 69 до 81,6% [6, 42, 43, 48], а десятилетняя выживаемость составляет от 57 до 62%. После развития метастазов практически 80% больных умирают в течение одного года и 92% – в течение двух лет; средняя продолжительность жизни больных с метастазами составляет несколько месяцев [30].

Прогноз при увеальной меланоме

В настоящее время большое число клинических и морфологических исследований посвящено разработке прогностических критериев увеальной меланомы. Так, было установлено, что размер опухоли является одним из наиболее важных клинических маркеров для прогнозирования течения опухоли. Увеличение толщины опухоли, так же как увеличение наибольшего диаметра базальной части опухоли, повышает риск развития метастазов [31]. С увеличением толщины опухоли частота встречаемости метастазов повышается с 6% для опухолей толщиной 0-1,0 мм до 51% для опухолей с толщиной более 10,0 мм [32]. Маленькие меланомы хориоидеи (≤ 3 мм толщины) с диффузным ростом (толщина опухоли / наибольший диаметр базальной части опухоли $\leq 20\%$) характеризуются высоким риском развития метастазов, тогда как у маленьких опухолей (толщина опухоли / наибольший диаметр базальной части опухоли $> 20\%$) без диффузного роста риск развития метастазов гораздо ниже. Поэтому факторы, предрасполагающие к развитию метастазов при меланоме с диффузным ростом, включают наибольший диаметр базальной части опухоли и толщину опухоли. Более того, риск развития метастазов повышается при опухолях цилиарного тела, распространении опухоли за пределы глаза, наличии субретинальной жидкости, внутриглазного кровоизлияния, пигментированной опухоли и у пожилых больных [33].

Кроме того, к предикторам самого неблагоприятного течения увеальной меланомы относится ряд гистологических признаков, например, эпителиоидный тип опухолевых клеток, высокая митотическая активность, повышенная экспрессия HLA, инфильтрация опухоли про-ангиогенными эффекторными клетками (макрофагами и лимфоцитами), широкая капиллярная сеть и формирование сосудистых петель, а также образование внеклеточного матрикса [34]. Тем не менее, все перечисленные параметры не являются абсолютно достоверными для выделения больных в группу с высоким риском развития метастазов.

Внедрение цитогенетических методов исследования увеальной меланомы позволило значительно повысить прогнозирование метастазирования. Так, было установлено, что при увеальной меланоме часто встречаются повреждения 3, 6, 8 и 1 хромосом и определенные типы повреждений этих хромосом позволяют довольно точно предсказать поведение опухоли. Моносомия в хромосоме 3 является самой частой хромосомной аберрацией при увеальной меланоме и наблюдается приблизительно в 50% опухолей. Потеря хромосомы 3 встречается в 70% случаев метастатической увеальной меланомы и только в 20% случаев – при отсутствии метастазов. Моносомия 3 хромосомы четко коррелирует с метастазами и снижением показателей выживаемости. Кроме того, была обнаружена потеря 1p хромосомы только в метастатических опухолях и метастазах, а потеря хромосомного плеча 1p с сопутствующей моносомией 3 хромосомы коррелирует со снижением показателей выживаемости. Потеря хромосомы 6q в основном возникает в метастатических опухолях и метастазах, тогда как усиление регулирующего влияния 6p хромосомы является достаточно типичным для опухолей без метастазов и связано с низким риском метастазирования [35]. Присутствие 8q хромосомы в увеальной меланоме с метастазами вместе с моносомией 3 хромосомы предполагает плохой прогноз. Потеря 8p хромосомы указывает на быстрое развитие метастазов.

На основании цитогенетических исследований было установлено, что моносомия 3 хромосомы связана с высоким риском развития метастазов, а усиление 6p хромосомы – с низким риском развития метастазов (т.к. эти регуляторные хромосомы вызывают противоположный эффект в увеальной меланоме), что позволило сформулировать концепцию «бифуркационной» опухолевой прогрессии увеальной меланомы [36]. Моносомия 3 хромосомы и усиление 6p хромосомы возникают на ранних стадиях развития увеальной меланомы, что предполагает наличие двух альтернативных стартовых «точек» для двух сценариев эволюции кариотипа.

До настоящего времени прогноз о метастатическом потенциале увеальной меланомы строился на профилировании экспрессии генов. Была выявлена разница в экспрессии генов в опухолях с моносомией и без моносомии 3 хромосомы, и выделены два класса опухолей на основе профилирования экспрессии генов, которые четко коррелировали с риском метастазирования:

- класс 1 или опухоли с низким метастатическим риском,
- класс 2 или опухоли с высоким метастатическим риском.

Клиническое течение опухолей, входящих в каждый из этих классов, продемонстрировало четкую коррелятивную связь с другими известными факторами риска – возрастом, типами клеток и хромосомными повреждениями [37]. Так, вероятность выживания на протяжении последующих 92 месяцев составляла 95% для 1-го класса опухолей и только 31% – для 2-го класса. Худший прогноз для опухолей 2-го класса был связан с более высоким уровнем анеуплоидии и более высокой скоростью клеточной пролиферации, по сравнению с опухолями 1-го класса.

Классификация, основанная на молекулярно-генетических маркерах увеальной меланомы, продемонстрировала огромные преимущества при прогнозировании метастазирования по сравнению с клиническими и гистологическими прогностическими признаками [38]. В условиях современной клиники молекулярно-генетические маркеры довольно просто можно выявить в образцах тканей, полученных от больных с увеальной меланомой при тонкоигольной аспирационной биопсии, что позволяет выделить группу больных с высоким риском развития метастазов [39].

ВЫВОДЫ

Несмотря на относительную редкость встречаемости увеальной меланомы, с ней связана высокая смертность [40]. Даже современные достижения медицины в области онкологии не оказали существенного влияния на выживаемость больных увеальной меланомой. Поэтому в настоящее время все усилия специалистов направлены на поиск новых подходов к лечению больных увеальной меланомой и на повышение выживаемости больных метастатическими опухолями. Понимание цитогенетических изменений, возникающих в увеальной меланоме, обещает новые перспективы для разработки противоопухолевых препаратов для лечения больных с метастатическими опухолями или для предотвращения развития метастазов при опухолях с высоким метастатическим потенциалом.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 McLaughlin C.C., Wu X.C., Jemal A., Martin H.J., Roche L.M., Chen V.W. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. // *Cancer*. – 2005. – Vol. 103. – P. 1000–1007
- 2 Augsburger J.J., Correa Z.M., Trichopoulos N. Surveillance testing for metastasis from primary uveal melanoma and effect on patient survival // *Am J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 152. – P. 5–9
- 3 Кириличев А.И., Дегтярева С.В., Макарова Т.Ф., Рябова Е.В. Заболеваемость внутриглазными меланомами в регионе обслуживания Оренбургского межобластного офтальмо-онкологического центра (Урал – Западная Сибирь) // *Опухоли и опухолеподобные заболевания органов зрения: тезисы науч.-практ. конф. с междунар. участием*. – М., 1990. – С. 29–30
- 4 Науменко Л.В., Хильченко Е.И., Залуцкий И.В., Ваккер А.В., Аверкин Ю.И., Вейлкин И.В., Бычкова Г.Ю., Трич М.В. Анализ некоторых статистических показателей по

состоянию заболеваемости меланомой увеального тракта в Республике Беларусь за период 2000-2009 гг. // Новости хирургии. – 2011. – Т. 10, №1. – С. 88-93

5 Балмуханова А.В. Злокачественная меланома глаза у жителей г. Алматы. Материалы 1 Международной конференции офтальмологов. – Ашхабад, 2000. – С. 132-134

6 Vajdic C.M., Krickler A., Giblin M., McKenzie J., Aitken J., Giles G.G., Armstrong B.K. Incidence of ocular melanoma in Australia from 1990 to 1998 // *Int J Cancer*. – 2003. – Vol. 105. – P. 117-122

7 Virgili G., Gatta G., Ciccolallo L., Capocaccia R., Biggeri A., Crocetti E., Lutz J.M., Paci E. EUROCARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe // *J. Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 114 (12). – P. 2309-15

8 Козина Е.В., Козина Ю.В., Гололобов В.Т., Кох И.А. Увеальная меланома: основные эпидемиологические аспекты и факторы риска // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2014. – №4 (88). – P. 57-64

9 Sharan S., Grigg J.R., Billson F. Bilateral naevus of Ota with choroidal melanoma and diffuse retinal pigmentation in a dark skinned person // *Br J Ophthalmol*. – 2005. – Vol. 89 (11). – P. 1529

10 Singh A.D., Kalyani P., Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus // *J. Ophthalmology*. – 2005. – Vol. 112. – P. 1784-1789

11 Weis E., Shah C.P., Lajous M., Shields J.A., Shields C.L. The association of cutaneous and iris nevi with uveal melanoma: a meta-analysis // *J. Ophthalmology*. – 2009. – Vol. 116. – P. 536-543

12 Лоскутова Ю.В. Возрастная изменчивость цвета и структуры радужки глаза человека: дисс. ... канд. биол. наук. – М., 2013. – 124 с. www.anthropos.msu.ru

13 Vajdic C.M., Krickler A., Giblin M., McKenzie J., Aitken J., Giles G.G., Armstrong B.K. Sun exposure predicts risk of ocular melanoma in Australia // *Int J. Cancer*. – 2002. – Vol. 101. – P. 175-182

14 Shah C.P., Weis E., Lajous M., Shields J.A., Shields C.L. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis // *J. Ophthalmology*. – 2005. – Vol. 112. – P. 1599-1607

15 Schwartz L.H., Ferrand R., Boelle P.Y., Maylin C., D Hermies F., Virmont J. Lack of correlation between the location of choroidal melanoma and ultraviolet-radiation dose distribution // *Radiat Res*. – 1997. – Vol. 147. – P. 451-456

16 Zloto O., Pe'er J., Frenkel S. Gender differences in clinical presentation and prognosis of uveal melanoma // *J. Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2013. – Vol. 54(1). – P. 652-656

17 Shields C.L., Manalac J., Das C., Ferguson K., Shields J.A. Choroidal melanoma: clinical features, classification, and top 10 pseudomelanomas // *Curr Opin Ophthalmol*. – 2014. – Vol. 25(3). – P. 177-185

18 Shields C.L., Shields J.A. Clinical features of small choroidal melanoma // *J. Curr Opin Ophthalmol*. – 2002. – Vol. 13(3). – P. 135-141

19 Singh P., Singh A. Choroidal melanoma // *Oman J Ophthalmol*. – 2012. – Vol. 5(1). – P. 3-9

20 Pick Z.S., Graham A., Wilson F. Tapioca melanoma of the iris // *J. Clinical and Experimental Optometry*. – 2009. – P. 154-156

21 Damato E.M., Damato B.E. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients // *J. Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 119. – P. 1582-1589

22 Buder K., Gesierich A., Gelbrich G., Goebeler M. Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: review of literature and future perspectives // *J. Cancer Med*. – 2013. – No 2(5). – P. 674-686

23 Балмуханова А.В. Новые подходы к комбинированному лечению опухолей органа зрения. Сборник тезисов докладов 7 съезда офтальмологов России. – М., 2000. – С. 125-126. www.neb.rf.ru

24 Hawkins B.S. Collaborative Ocular Melanoma Study Group: The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24 // *Am J. Ophthalmol*. – 2004. – Vol. 138(6). – P. 936-951

25 Munzenrider J.E. Uveal melanomas. Conservation treatment // *J. Hematol Oncol Clin North Am*. – 2001. – Vol. 15(2). – P. 389-402

26 Bechrakis N.E., Petousis V., Willerding G. et al. Ten-year results of transscleral resection of large uveal melanomas: local tumour control and metastatic rate // *Br J. Ophthalmol*. – 2010. – Vol. 94(4). – P. 460-466

27 Albert D.M., Kulkarni A.D., DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. Intraocular melanoma. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. -Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2011. – P. 2090-2098

28 Tarlan B., Kiratli H. Current Treatment of Choroidal Melanoma // *Expert Rev Ophthalmol*. – 2012. – Vol. 7(2). – P. 189-195

29 Shields C.L., Cater J., Shields J.A. et al.: Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors // *Arch Ophthalmol*. – 2000. – Vol. 118(3). – P. 360-364

30 Starr O.D., Patel D.V., Allen J.P. et al. Iris melanoma: pathology, prognosis and surgical intervention // *Clin Experiment Ophthalmol*. – 2004. – Vol. 32 (3). – P. 294-296

31 Damato B.E., Jager M.J., Desjardins L., Kivela T., Damato B.E. Local resection of uveal melanoma. In: *Current Concepts in Uveal Melanoma*. First Edition. S Karger, Basel. – Switzerland, 2011. – P. 66-80

32 Marigo F.A., Finger P.T., McCormick S.A. et al. Iris and ciliary body melanomas: ultrasound biomicroscopy with histopathologic correlation // *Arch Ophthalmol*. – 2000. – Vol. 118(11). – P. 1515-1521

33 Shields J.A., Shields C.L. *Atlas of Intraocular Tumors*. – Philadelphia: Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 1999

34 Buzzacco D., Abdel-Rahman M., Park S., Davidorf F. et al. Long-Term Survivors with Metastatic Uveal Melanoma // *Open Ophthalmol J*. – 2012. – No 6. – P. 49-53

35 Брендель Д.И. Роль морфологических критериев и иммуно-гистохимических маркеров в прогнозе увеальной меланомы: автореф. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2004

36 Цыганкова А.Ю., Саакян С.В. Амирян А.Г. Роль молекулярно-генетических факторов выживаемости пациентов с увеальной меланомой цилио-хориоидальной лока-

лизации // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, №2. – С. 147-149

37 Махонина И.К. Характеристика молекулярной патологии в увеальных меланомах: автореф. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 23 с.

38 Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C. et al. Malignant melanoma of the uvea. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. – New York: Springer, 2010. – P. 547-559

39 Diener-West M., Reynolds S.M., Agugliaro D.J. et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26 // Arch Ophthalmol. – 2005. – Vol. 123(12). – P. 1639-1643

REFERENCES

1 McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005;103:1000–7

2 Augsburger JJ, Correa ZM, Trichopoulos N. Surveillance testing for metastasis from primary uveal melanoma and effect on patient survival. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:5–9

3 Kirilichev AI Degtyarev SV, Makarova TF, Ryabova EV. The incidence of intraocular melanoma in Orenburg region in inter-provincial Ophthalmo-Cancer Center (Ural West Siberia). In: *Sbornik Opuholi i opuholepodobnye zabolevaniya organov zreniya* [Tumors and tumor-like diseases of organs of vision]. Moscow; 1990. P. 29-30

4 Naumenko LV, Khilchenko EI, Zalutsky IV, Wacker AV, Averkin YI, Veyalkin IV, Bychkova GY, Trich MV. Analysis of some statistical indicators of the incidence of melanoma uveal tract in the Republic of Belarus for the period 2000-2009. *Novosti khirurgii = Surgery news*. 2011;10(1):88-93 (In Russ.)

5 Balmuhanova AV. Malignant melanoma of the eyes among population of Almaty. In: *Materialy I Mezhdunarodnoi konferencii oftalmologov* [Materials of the 1 International Conference of Ophthalmologists]. Ashgabat; 2000. P. 132-134

6 Vajdic CM, Krickler A, Giblin M, McKenzie J, Aitken J, Giles GG, Armstrong BK. Incidence of ocular melanoma in Australia from 1990 to 1998. *Int J Cancer*. 2003;105:117–22.

7 Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E; EURO CARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2309-15

8 Kozina EF, Kozina UV Gololobov VT, Kokh IA. Uveal melanoma: basic epidemiological aspects and risk factors. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2014;№4(88):57-64 (In Russ.)

9 Sharan S., Grigg J.R., Billson F. Bilateral naevus of Ota with choroidal melanoma and diffuse retinal pigmentation in a dark skinned person. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(11):1529

10 Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology*. 2005;112:1784–9.

11 Weis E, Shah CP, Lajous M, Shields JA, Shields CL. The association of cutaneous and iris nevi with uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2009;116:536–543

12 Loskutov YuV. *Vozrastnaya izmenchivost cveta i struktury raduzhki glaza cheloveka: diss. ... kand. biol. nauk.* [Age variability of colors and patterns of the human iris eye: diss. ...

cand. biol. sci]. Moscow; 2013. P. 124. Available from: www.anthropos.msu.ru

13 Vajdic CM, Krickler A, Giblin M, McKenzie J, Aitken J, Giles GG, Armstrong BK. Sun exposure predicts risk of ocular melanoma in Australia. *Int J Cancer*. 2002;101:175–82

14 Shah CP, Weis E, Lajous M, Shields JA, Shields CL. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2005;112:1599–607

15 Schwartz LH, Ferrand R, Boelle PY, Maylin C, D'Hermies F, Virmont J. Lack of correlation between the location of choroidal melanoma and ultraviolet-radiation dose distribution. *Radiat Res*. 1997;147:451–6

16 Zloto O, Pe'er J, Frenkel S. Gender differences in clinical presentation and prognosis of uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(1):652–6

17 Shields CL, Manalac J, Das C, Ferguson K, Shields JA. Choroidal melanoma: clinical features, classification, and top 10 pseudomelanomas. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;25(3):177-85

18 Shields CL, Shields JA. Clinical features of small choroidal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002;13(3):135-41

19 Singh P, Singh A. Choroidal melanoma. *Oman J Ophthalmol*. 2012;5(1):3–9

20 Pick ZS, Graham A, Wilson F. Tapioca melanoma of the iris. *Clinical and Experimental Optometry*. 2009;154–6

21 Damato EM, Damato BE. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients. *J. Ophthalmology*. 2012;119: 1582–9

22 Buder K, Gesierich A, Gelbrich G, Goebeler M. Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: review of literature and future perspectives. *Cancer Med*. 2013;2(5):674–86

23 Balmuhanova AV. New approaches to the combined treatment of visual organ tumors. In: *Sbornik tezisov dokladov 7 sezda oftalmologov Rossii* [Abstracts of the 7 Congress of Russian Ophthalmologists]. Moscow; 2000. P. 125-6. Available from: www.neb.rf.ru

24 Hawkins BS; Collaborative Ocular Melanoma Study Group: The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(6):936-51

25 Munzenrider JE. Uveal melanomas. Conservation treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2001;15(2):389-402

26 Bechrakis NE, Petousis V, Willerding G, et al.: Ten-year results of transscleral resection of large uveal melanomas: local tumour control and metastatic rate. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(4):460-6

27 Albert DM, Kulkarni AD, DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Intraocular melanoma. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011:2090-8

28 Tarlan B., Kiratli H. Current Treatment of Choroidal Melanoma. *Expert Rev Ophthalmol*. 2012;7(2):189-95.

29 Shields CL, Cater J, Shields JA et al. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(3):360-4

30 Starr OD, Patel DV, Allen JP et al. Iris melanoma: pathology, prognosis and surgical intervention. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2004;32(3):294-6

31 Damato BE, Jager MJ, Desjardins L, Kivela T, Damato BE. Local resection of uveal melanoma. In: *Current Concepts in Uveal Melanoma. First Edition*. S Karger, Basel. – Switzerland. 2011:66–80

32 Marigo FA, Finger PT, McCormick SA et al. Iris and ciliary body melanomas: ultrasound biomicroscopy with histopathologic correlation. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(11):1515-21

33 Shields JA, Shields CL. Atlas of Intraocular Tumors. Philadelphia: Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 1999

34 Buzzacco D, Abdel-Rahman M, Park S, Davidorf F. et al. Long-Term Survivors with Metastatic Uveal Melanoma. *J Open Ophthalmol*. 2012;6:49–53

35 Brendel DI. *Rol morfologicheskikh kriteriev i immunno-gistohimicheskikh markerov v prognoze uvealnoi melanomy: avtoref. Diss. ... kand. med. nauk* [The role of morphological criteria and immunohistochemical markers in the prognosis of uveal melanoma. Thesis. abstr. diss. ... Cand. Med. Sci.]. Novosibirsk; 2004

36 Tsygankova AY, Saakyan SV, Amiryany AG. The role of molecular genetic factors of survival among patients with uveal melanoma, of choroidal tsilio localization. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana = Medical bulletin of Bashkortostan*. 2014;2(9):147-9 (In Russ.)

37 Makhonina IK. *Kharakteristika molekulyarnoi patologii v uvealnykh melanomah. Avtoref. diss. kand. med. nauk*. [Characteristics of Molecular Pathology in uveal melanomas. Thesis. abstr. Dis. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 2004. P. 23

38 Edge SB, Byrd DR, Compton CC. et al. Malignant melanoma of the uvea. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010. P. 547-59

39 Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ. et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(12):1639-43

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

**А.Д. САПАРҒАЛИЕВА, А.В. БАЛМУХАНОВА,
Б.Е. БАСТИМИЕВА, У.А. ӘЛШЕРИЕВА,
Б.Ж. АНАЯТОВА, М.К. СЕРІКБАЙ**

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы қ.

УВЕАЛДІ МЕЛАНОМАНЫҢ ЗАМАНАУИ ДИАГНОСТИКА-СЫНЫҢ АСПЕКТІЛЕРІ (әдеби шолу)

Увеалді меланоманың заманауи диагностикалануының өзекті мәселелері бойынша заманауи әдебиеттері келтірілген.

Әдебиеттерде увеалді меланома ісігінің кездесу жиілігі мен қауіп-қатер факторлары, клиникалық көріністері мен заманауи емдеу тәсілдері берілген. Ісіктердің метастаза дамуымен байланысты увеалді меланома кезінде генетикалық маркермен болжамына ерекше назар аударылады. Увеалді меланоманың салыстырмалы сирек кездесуіне қарамастан, науқастардың өлімге әкелуі пайызы жоғары. Тіпті заманауи медицинаның онкологиядағы жетістіктері увеалді меланомамен ауырған науқастардың өмір сүруіне елеулі әсер еткен жоқ.

Негізгі сөздер: увеалді меланома, диагностика, көз алмасы, генетикалық маркерлер, онкология.

S U M M A R Y

**A.D. SAPARGALIEVA, A.V. BALMUKHANOVA,
B.E. BASTIMIEVA, U.A. ALSHIRIEVA,
B.Zh. ANAYATOVA, M.K. SERIKBAY**

*Kazakh national medical university
n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c.*

MODERN ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF THE UVEAL MELANOMA (review)

A review of modern literature of the diagnostics and treatment of the uveal melanoma. The review presents dates on the frequency of the tumour, risk factors, clinical manifestations, and current approaches in the treatment of uveal melanoma. Special attention is given to the prognosis of uveal melanoma and genetic markers which are associated with the development of metastatic tumours.

Despite the relative rarity of occurrence of uveal melanoma, the tumour associated with a high rate of patients mortality. Even modern medical advances in the field of oncology had no significant effect on the survival of patients with uveal melanoma.

Key words: uveal melanoma, the diagnosis, the eyeball, genetic markers, oncology.

Для ссылки: Сапарғалиева А.Д., Балмуханова А.В., Бастимиева Б.Е., Алшериева У.А., Анаятова Б.Ж., Серикбай М.К. Современные аспекты диагностики и лечения увеальной меланомы (обзор литературы) // *Medicine (Almaty)*. – 2016. – No 4 (166). – P. 29-35

Статья поступила в редакцию 14.03.2016 г

Статья принята в печать 12.04.2016 г.