



¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

² Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Роль клинических, патоморфологических и молекулярно-генетических факторов в выживаемости больных увеальной меланомой

А.Ю. Цыганков¹, С.В. Саакян^{1,2}, А.Г. Амирян², Н.В. Склярова², Д.В. Залетаев³

Адрес для переписки: Александр Юрьевич Цыганков, alextsygankov1986@yandex.ru

Цель – анализ выживаемости группы пациентов с увеальной меланомой (УМ) и ее корреляции с такими изменениями, как моносомия хромосомы 3, делеция короткого плеча хромосомы 1 и метилирование гена RASSF1A, и уточнение клинических, патоморфологических и молекулярно-генетических особенностей метастатической УМ.

Материал и методы. Анализ данных изменений проводили в группе из 104 пациентов с УМ методом метил-чувствительного ПЦР-анализа. Все опухоли гистологически верифицированы.

Результаты. Показана статистически значимая ассоциация моносомии хромосомы 3 со смешанно-клеточным и эпителиоидно-клеточным типом УМ, вовлечением в процесс цилиарного тела, а также ассоциация делеции короткого плеча хромосомы 1 с наличием экстрабульбарного роста опухоли. Изучены общая пятилетняя выживаемость пациентов и смертность в результате метастатической болезни в группе больших УМ, а также взаимосвязь выживаемости пациентов с моносомией хромосомы 3, делецией короткого плеча хромосомы 1 и метилированием гена RASSF1A. Моносомия хромосомы 3 в клетках опухоли значимо ухудшает жизненный прогноз ($p = 0,0001$), делеция короткого плеча хромосомы 1 не влияет на развитие метастатической болезни, а метилирование гена RASSF1A несколько улучшает жизненный прогноз при УМ ($p = 0,04$).

Заключение. Установлена значимая взаимосвязь моносомии хромосомы 3 со сниженной выживаемостью пациентов, а метилирования гена RASSF1A – с лучшим жизненным прогнозом. Сочетание нескольких молекулярно-генетических aberrаций (моносомия хромосомы 3 и делеция короткого плеча хромосомы 1) снижает выживаемость пациентов с УМ.

Ключевые слова: увеальная меланома, моносомия хромосомы 3, делеция короткого плеча хромосомы 1, метилирование гена RASSF1A, выживаемость



Введение

Уvealная меланома (УМ) – наиболее частая первичная внутриглазная злокачественная опухоль среди взрослого населения (рис. 1) [1]. Имеют место отдельные случаи развития УМ у детей и подростков [2, 3]. Метастатическая болезнь развивается у половины пациентов с первичной меланомой хориоидеи. Несмотря на наличие современных эффективных методов разрушения и удаления первичной УМ, а также предотвращения ее дальнейшего роста внутри глаза, включающих брахитерапию, протонно-лучевую терапию и энуклеацию, эффективных способов лечения метастатической УМ не существует [4].

Обычно УМ метастазирует в печень (95%), легкие (24%), кости (16%) и кожу (11%), но возможно развитие метастазов и в лимфатических узлах или головном мозге [5].

Прогноз и лечение пациентов с УМ зависят от распространения метастазов опухоли в печень. Медиана выживаемости после выявления метастазов в печень составляет, по разным данным, от четырех до шести месяцев. При этом годовая выживаемость не превышает 10–15% [6, 7]. Пациенты с метастазами других локализаций (легкие, кости) имеют несколько лучшую медиану выживаемости (19–28 месяцев) с годичной выживаемостью 76% [8].

На жизненный прогноз при УМ влияют следующие факторы:

- локализация опухоли в цилиарном теле (ЦТ);
- большие размеры опухоли (высота более 5 мм, диаметр основания более 15 мм);
- наличие экстрабульбарного роста;
- эпителиоидно-клеточный и смешанно-клеточный тип УМ;
- большое число митозов в клетке;
- потеря одной копии хромосомы 3 (моносомия хромосомы 3);
- удвоение хромосомы 8q;
- профиль экспрессии генов класса 2 (GEP 2) [6, 8–12].

Ряд авторов акцентируют внимание на роли молекулярно-генетических факторов, включающих как хромосомные изменения, так и мутации в генах, в определении метастати-

ческого потенциала первичной УМ [13, 14]. При анализе молекулярно-генетических маркеров жизненного прогноза при УМ в литературе обсуждается также делеция короткого плеча хромосомы 1, а метилирование гена RASSF1A хромосомы 3 рассматривают применительно к ряду других злокачественных новообразований (немелкоклеточный рак легкого, рак почек). В то же время данные о его значении в онкогенезе УМ противоречивы [9, 15].

Выраженная ассоциация молекулярно-генетического профиля УМ с метастатической болезнью способствует развитию данного вида диагностики. В ряде исследований показано, что большинство пациентов хотят знать риск развития у них метастазов независимо от того, насколько эффективно и доступно лечение [13, 16, 17]. К практической значимости молекулярно-генетических исследований следует отнести возможность проведения адъювантной терапии УМ, поскольку в такие исследования могут быть включены пациенты с высоким риском развития метастазов [13]. С учетом важности определения молекулярно-генетических aberrаций для прогнозирования УМ целью данного исследования стал анализ выживаемости группы пациентов с УМ и ее корреляции с такими изменениями, как моносомия хромосомы 3, делеция короткого плеча хромосомы 1 и метилирование гена RASSF1A, а также уточнение клинических, патоморфологических и молекулярно-генетических особенностей метастатической УМ.

Материал и методы исследования

Всего обследовано 104 пациента (66 (63,4%) женщин, 38 (36,6%) мужчин) с УМ, получавших лечение в 2005–2007 гг. Возраст больных составил 22–84 года (средний возраст $53,7 \pm 12,2$ года). Срок наблюдения – 41–84 месяцев ($60,9 \pm 8,8$ месяца).

У 101 (97,1%) пациента проведена энуклеация, у трех (2,9%) по показаниям – блокэксцизия опухоли. В четырех (3,9%) случаях энуклеации предшествовало



Рис. 1. Клиническая картина увеальной меланомы по данным офтальмоскопии

органосохранное лечение (курс брахитерапии с применением Ru/Rh-офтальмоаппликаторов). По локализации выделяли меланому цилиохориоидальной зоны – 26 пациентов (25%), хориоидеи – 67 (64,4%), радужки – четыре (3,9%) и иридоцилохориоидальной зоны – семь (6,7%) пациентов. После энуклеации пораженно-го глаза биопсийный материал опухоли и относительно неповрежденной хориоидеи, а также образцы периферической крови (консервант: 0,5 М раствор ЭДТА) сохраняли при температуре -20°C . Для исследования образцов тонкоигольной аспирационной биопсии материал собирали с цитологических препаратов.

Геномную ДНК из образцов опухолей, условно интактной хориоидеи и периферической крови выделяли с помощью протеиназы К с последующей фенол-хлороформной экстракцией. При выделении ДНК из цитологических препаратов собранный со стекла материал обрабатывали лизирующим буфером, содержащим протеиназу К. Полученный лизат использовали в качестве матрицы для постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР). Потерю гетерозиготности в хромосомных районах 1p36, 1p31.3, 3p25.3,



3p21.3, 3p14.2, 3q12, 3q26.3, 3q28 идентифицировали с использованием высокополиморфных маркеров D1S243, D1S2145, D1S1635, D1S407, D1S3669, D1S438, D3S1038, D3S1317, D3S1568, D3S966, D3S1300, D3S1234, D3S2459, 16xTG_3q26.31, D3S3520, D3S2398. Контролем служила ДНК лейкоцитов периферической крови.

Для определения метилирования CpG-островков промоторных областей генов применяли метод метил-чувствительной ПЦР. В качестве матрицы для ПЦР использовали ДНК из клеток УМ, предварительно гидролизованную рестриктазой HpaII (для гена RASSF1A).

Диспансерное наблюдение осуществляли в соответствии с приказом Минздрава России от 19.04.1999 № 135 один раз в три месяца в течение первого года, затем один раз в шесть месяцев в течение второго года, в дальнейшем – один раз в год во взрослом консультативно-поликлиническом отделении Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца. Пациенты, которые по разным причинам не могли присутствовать на контрольном осмотре, сообщали о себе по телефону, факсу или через родственников передавали

справки от онкологов и офтальмологов с места жительства. Часть данных получена путем запросов в департаменты здравоохранения по месту жительства пациентов.

Статистический анализ проводили с применением точного критерия Фишера. Для исследования выживаемости пациентов после лечения использовали статистический метод множительных оценок Каплана – Мейера, а для оценки различия между двумя выборками – двухвыборочный критерий Вилкоксона (Манна – Уитни) и регрессионную модель Кокса. Для анализа полученной информации все наблюдения разделены на два типа: цензурированные (незавершенные), в которых исход не наступил на момент окончания исследования (пациенты живы) либо пациенты выбыли из исследования (в том числе смерть от других причин), и нецензурированные (завершенные), при которых зафиксирована смерть пациента от метастатической болезни. Расчеты проводили с использованием пакета программ для Windows (Microsoft Excel, Statistica 10.1).

Результаты и их обсуждение

В период с октября 2005 г. по ноябрь 2007 г. в отделе офтальмоон-

кологии и радиологии Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца проведена 101 энуклеация и три блокэксцизии УМ с последующим патогистологическим и молекулярно-генетическим изучением во всех исследуемых случаях. Долгосрочное наблюдение пациентов (пять лет и более) проведено во всех случаях. На основе молекулярно-генетического анализа все пациенты были разделены на три группы: первая группа – 45 (43,3%) пациентов с моносомией хромосомы 3, вторая группа – 30 (28,8%) пациентов с делецией короткого плеча хромосомы 1, третья группа – 23 (22,1%) пациента с метилированием гена RASSF1A. Группу сравнения составили 29 пациентов без исследуемых aberrаций.

В 11,5% случаев (n = 12) отмечалось наличие как моносомии хромосомы 3, так и делеции короткого плеча хромосомы 1 (1p). В 5,8% случаев (n = 6) выявлены одновременно моносомия хромосомы 3 и метилирование гена RASSF1A. Сочетание делеции короткого плеча хромосомы 1 и метилирования гена RASSF1A установлено у 8,7% (n = 9) исследуемых. Наконец, сочетание трех молекулярно-генетических aberrаций вы-

Таблица. Клинико-морфологические характеристики пациентов, участвовавших в исследовании

Показатель	Группа М3 (n = 45)	Группа 1p (n = 30)	Группа RASSF1A (n = 23)	Группа сравнения (n = 29)
Возраст на момент операции, лет	55 ± 9,8	53 ± 9,2	57 ± 10,1	53 ± 8,9
Мужчины	18 (40%)	10 (33,3%)	10 (43,5%)	6 (20,7%)
Женщины	27 (60%)	20 (66,7%)	13 (56,5%)	23 (79,3%)
С вовлечением ЦТ	23 (51,1%)*	11 (36,7%)	5 (21,7%)	6 (20,7%)
Без вовлечения ЦТ	22 (48,9%)*	19 (63,3%)	18 (78,3%)	23 (79,3%)
Пигментированная	41 (91,1%)	28 (93,3%)	22 (95,6%)	19 (65,5%)*
Беспигментная	4 (8,9%)	2 (6,7%)	1 (4,4%)	10 (34,5%)*
Гемофтальм	8 (17,8%)	13 (43,3%)	8 (34,8%)	11 (37,9%)
Отслойка сетчатки	28 (62,2%)	19 (63,3%)	16 (69,5%)	21 (72,4%)
Субретинальный экссудат	8 (17,8%)	9 (30%)	6 (26,1%)	5 (17,2%)
Видимые собственные сосуды	23 (51,1%)	17 (56,7%)	11 (47,8%)	15 (51,7%)
Экстрабульбарный рост	5 (11,1%)	5 (16,7%)*	2 (8,7%)	3 (10,3%)
Отягощенный семейный анамнез по онкопатологии	9 (20%)	5 (16,7%)	4 (17,4%)	7 (24,1%)
Высота опухоли, мм	9,6 ± 2,7	9,3 ± 2,4	8,8 ± 2,1	9,1 ± 2,2
Диаметр основания опухоли, мм	16,3 ± 3,7	16,4 ± 3,9	15,8 ± 3,5	15,1 ± 3,2
Веретеночлещный тип	10 (22,2%)*	13 (43,3%)	12 (52,1%)	19 (65,5%)*
Смешанно-клеточный тип	23 (51,1%)*	13 (43,3%)	7 (30,4%)	6 (20,7%)*
Эпителиоидно-клеточный тип	12 (26,7%)*	4 (13,4%)	4 (17,4%)	4 (13,8%)*

* Ассоциации статистически значимы (p < 0,05).



явлено у двух (1,9%) пациентов. У 29 (27,9%) пациентов не зарегистрировано ни одной из исследуемых аберраций.

Для каждой из групп приведены клинические и патоморфологические характеристики (таблица). Статистически значимые ($p < 0,05$) ассоциации удалось выявить при сопоставлении пациентов из группы моносомии хромосомы 3 и гистологических типов опухоли, причем для данной группы характерно преобладание прогностически наименее благоприятных типов – смешанно-клеточного и эпителиоидно-клеточного (77,8%). Анализ ассоциаций гистологических типов УМ с опухолями из групп 1p и RASSF1A не выявил существенных отличий между различными типами УМ. Кроме того, в группе моносомии хромосомы 3 зафиксирована ассоциация с вовлечением цилиарного тела в опухолевый процесс, что расценено как неблагоприятный фактор, ухудшающий жизненный прогноз [12]. Так, в данной группе 51,1% пациентов были с цилиохориоидальной и иридоцилиохориоидальной локализацией УМ, что представляется значимым по сравнению с группами 1p, RASSF1A, а также общей когортой пациентов, в которой преобладали новообразования хориоидальной локализации без вовлечения цилиарного тела ($p = 0,038$). В группе пациентов с делецией короткого плеча хромосомы 1 выявлена значимая ассоциация с экстрабульбарным ростом опухоли, одним из наиболее неблагоприятных прогностических факторов, увеличивающих вероятность развития метастатической болезни [11]. По нашим данным, выживаемость в группе делеции короткого плеча хромосомы 1 не отличалась от общей выживаемости, в связи с чем данная ассоциация может носить случайный характер.

Смертность от метастатической болезни составила 30,8% ($n = 32$) (рис. 2). Живые на момент исследования ($n = 65$; 62,5%) и умершие по другим причинам ($n = 7$; 6,7%) составили 69,2% от общего количества пациентов в исследуемой группе.

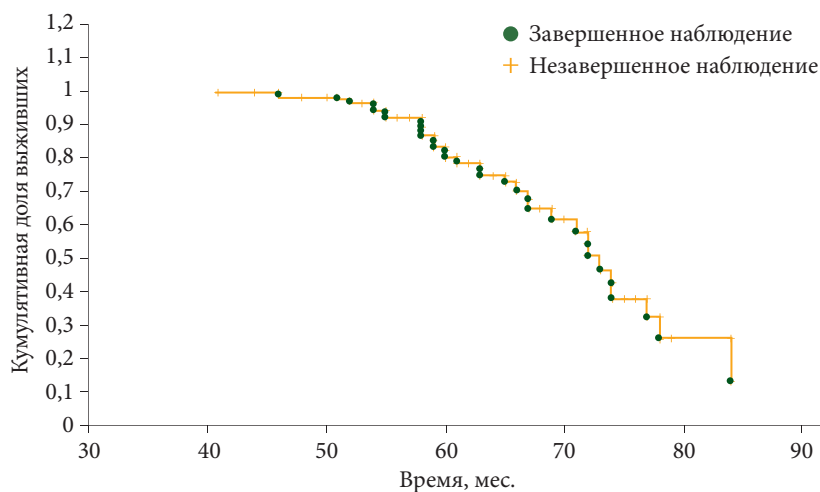


Рис. 2. Общая онкологическая выживаемость пациентов

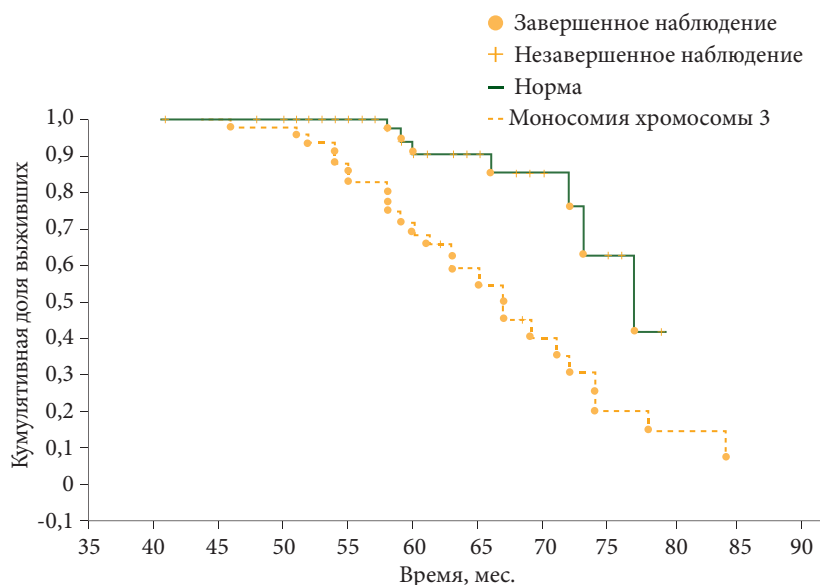


Рис. 3. Ассоциация выживаемости пациентов со статусом хромосомы 3

Средний срок наблюдения в общей группе пациентов составил $60,1 \pm 9,3$ месяца, при этом средняя продолжительность жизни пациентов от ликвидационного хирургического лечения до гибели вследствие метастатической болезни – $62,9 \pm 10,1$ месяца. Следует отметить, что в исследование вошли пациенты с большими УМ (средняя высота опухоли – $9,3 \pm 2,7$ мм, диаметр основания – $15,7 \pm 3,6$ мм). Таким образом, наши данные об общей выживаемости согласуются с данными других авторов, изучавших этот вопрос [7].

Отдельный интерес представляло изучение кумулятивной доли выживших в группе с моносомией хромосомы 3 ($n = 47$) и группе сравнения ($n = 57$) (рис. 3). Анализ полученных данных показал, что в группе моносомии хромосомы 3 смертность от метастатической болезни превысила выживаемость (53,2 против 46,8%; $p = 0,002$), что свидетельствовало о значимой роли моносомии хромосомы 3 в выживаемости пациентов с УМ. Аналогичные данные приводят зарубежные авторы [10, 16]. В группе сравнения выживаемость составила 87,7%, смертность – 12,3%,

ОНКОЛОГИЯ

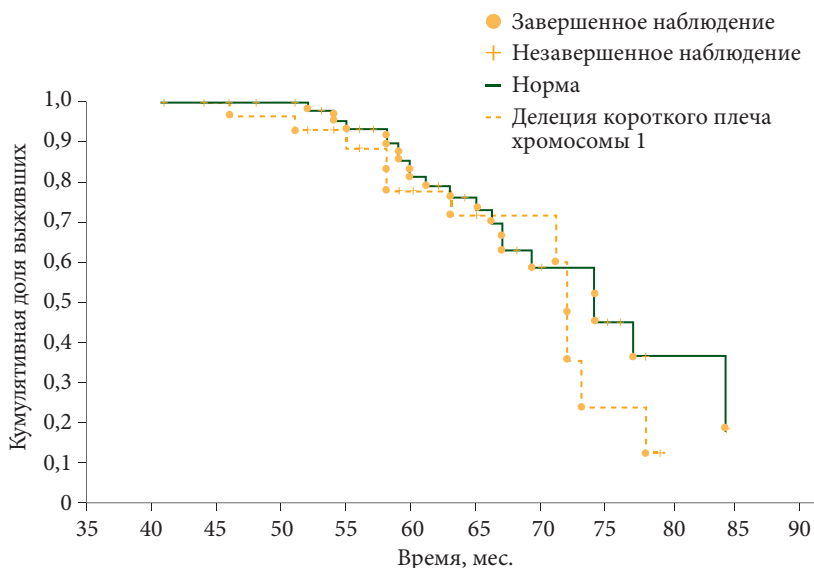


Рис. 4. Ассоциация выживаемости пациентов со статусом хромосомы 1

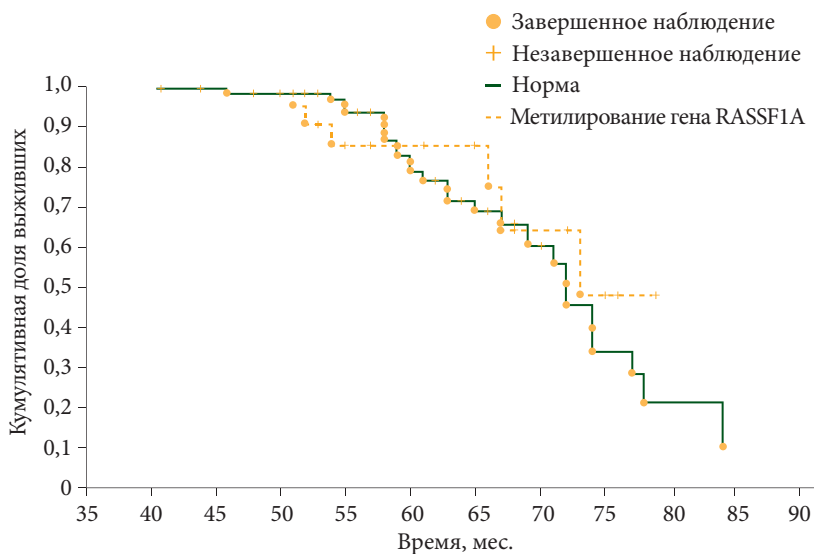


Рис. 5. Ассоциация выживаемости пациентов с метилированием промоторного района гена RASSF1A

что более чем в четыре раза ниже по сравнению с группой моносомии хромосомы 3. Таким образом, нами подтверждена ассоциация моносомии хромосомы 3 со сниженной выживаемостью при УМ. При анализе выживаемости в группе с делецией короткого плеча хромосомы 1 ($n = 30$) и группе сравнения ($n = 74$) смертность в группе 1p составила 36,7%, а в группе сравнения – 28,4% (рис. 4). Различия в выживаемости статистически незначимы ($p = 0,064$). Схожие данные получены при сопоставлении

пациентов из группы с метилированием гена RASSF1A ($n = 23$) и пациентов группы сравнения ($n = 81$) (смертность 26,1 и 32,1% соответственно) (рис. 5). Однако следует отметить, что в отличие от группы с делецией короткого плеча хромосомы 1 данные различия статистически достоверны ($p = 0,037$ по регрессионной модели Кокса), что может свидетельствовать о более благоприятном характере течения опухолевого процесса в новообразованиях с метилированием гена RASSF1A.

В группе пациентов с сочетанием моносомии хромосомы 3 и делецией короткого плеча хромосомы 1 ($n = 12$) смертность составила 75%, что значительно превысило общую онкологическую смертность ($p = 0,001$). При сочетании моносомии хромосомы 3 и метилирования гена RASSF1A ($n = 6$) мы выявляли смертность в 2/3 случаев (67%) ($p = 0,03$), а при сочетании делеции короткого плеча хромосомы 1 и метилирования гена RASSF1A в девяти случаях (22,2%) ($p = 0,068$). Из двух пациентов, имевших все три молекулярно-генетические aberrации, один умер от метастатической болезни через 51 месяц после проведенного лечения.

Таким образом, делеция короткого плеча хромосомы 1 не оказывала существенного влияния на выживаемость пациентов с УМ, а метилирование гена RASSF1A ассоциировано с благоприятным жизненным прогнозом. Сочетание нескольких молекулярно-генетических изменений значительно ухудшало выживаемость пациентов.

Дополнительно проведено разделение пациентов на группы в зависимости от наличия (первая группа – 32 (30,8%) пациента) или отсутствия (вторая группа – 72 (69,2%) пациента) метастатической болезни. Статистически значимые различия между группами выявлены в распределении патогистологических типов опухоли. Так, в первой группе количество веретенноклеточных типов УМ, характеризующихся, согласно данным литературы [9], наиболее благоприятным течением опухолевого процесса, составило 34,3%, что на 12,9% меньше, чем во второй группе ($p < 0,05$). В то же время количество пациентов с неблагоприятными типами УМ (смешанно-клеточным и эпителиоидно-клеточным) составило около 2/3 (65,7%) общего количества пациентов первой группы. При этом доля эпителиоидно-клеточных УМ в обеих группах отличалась незначительно – 21,9 и 20,8% соответственно. Таким образом, наряду с подтверждением благоприятного в отношении жизненного прогноза



веретенчатого и неблагоприятного смешанно-клеточного типа УМ не выявлено существенных отличий в частоте эпителиоидно-клеточного типа опухоли, относимого ранее к неблагоприятным [9].

В первой группе доля УМ с вовлечением в опухолевый процесс цилиарного тела (цилиоохориоидальной и иридоцилиоохориоидальной локализации) была достоверно выше, чем во второй (43,8 против 30,6%; $p < 0,05$). Данный признак, как показано в ряде исследований, относится к наиболее неблагоприятным в отношении жизненного прогноза [12].

При сопоставлении двух групп по таким клиническим признакам, как наличие пигментации, гемофтальма, вторичной отслойки сетчатки, субретинального экссудата и собственных сосудов опухоли, статистически значимые различия не выявлены. Необходимо отметить, что разница между первой и второй группой по наличию вторичной отслойки сетчатки составила 17,4% (56,2 и 73,6% соответственно). Но данное различие скорее всего носит случайный характер.

Отдельный интерес представляет ассоциация с развитием метастатической болезни такого неблагоприятного фактора, как экстрабульбарный рост опухоли. Подавляющее большинство авторов рассматривают его как фактор, значительно ухудшающий жизненный прогноз [9, 11]. Согласно нашим данным, процент УМ с наличием экстрабульбарного роста в первой группе был несколько выше, чем во второй (12,5 и 9,7% соответственно), но данные отличия статистически незначимы ($p = 0,065$). Размер экстрабульбарных узлов в группах различался. Так, в первой группе в трех из четырех случаев обнаружены большие узлы до 7×4 мм и лишь в одном случае – единичные опухолевые клетки. Во второй группе, напротив, в пяти из семи случаев наблюдались единичные узелки без значительного прорастания, а в двух случаях – небольшие очаги до 2×2 мм. Подобные различия могут свидетельствовать о роли

размера экстрабульбарного узла в жизненном прогнозе при УМ.

При сборе анамнеза у пациентов при обращении в клинику института учитывался такой фактор, как наличие онкологических заболеваний у ближайших родственников. Как правило, пациенты могли рассказать о заболеваниях родственников во втором или третьем поколении (родители, родные бабушки и дедушки), крайне редко в четвертом (прабабушки и прадедушки), а также родственников второго и третьего колена (дяди, тети, двоюродные и троюродные братья/сестры и т.д.). Всего отягощенный семейный анамнез по онкопатологии установлен у 19 больных. Основные виды злокачественных новообразований у родственников пациентов с УМ представлены на рис. 6.

Анализ показал, что отягощенный семейный онкологический анамнез в первой группе составил 31,2%, во второй – 12,5% ($p = 0,002$). Такие достоверные различия могут свидетельствовать о значимости семейного фактора в развитии метастатической болезни при УМ, однако в литературе данный фактор остается несколько недооцененным.

Наибольшие различия между двумя группами получены при анализе статуса хромосомы 3. Так, процент УМ с моносомией хромосомы 3 в первой группе превысил таковой во второй группе практически в три раза (78,1 против 27,8%; $p = 0,0001$). Подтверждена исключительная значимость статуса хромосомы 3 для жизненного прогноза при УМ, что согласуется с данными литературы [7, 9, 13, 15]. Несмотря на некоторое преобладание УМ с делецией короткого плеча хромосомы 1 в первой группе (34,3 против 26,4%), отличия статистически незначимы ($p > 0,05$). Вместе с тем процент УМ с метилированием гена RASSF1A в группах достоверно различался – 18,8 и 23,6% соответственно ($p = 0,04$), что свидетельствовало о протективной роли данного фактора в развитии метастазов УМ. Отсутствие какого-либо из исследуемых молекулярно-генетичес-

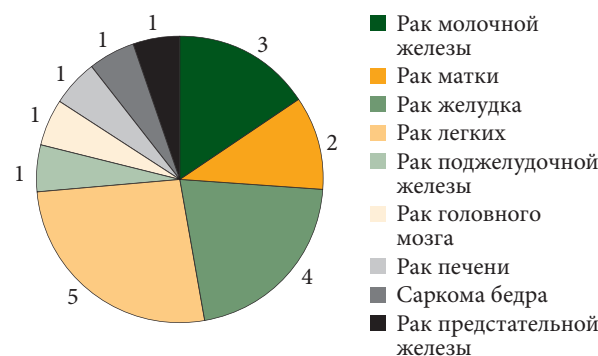


Рис. 6. Распределение онкологической патологии у родственников пациентов с УМ по нозологическим формам (количество пациентов)

ких изменений выделено как отдельный прогностический фактор. В первой группе доля пациентов с отсутствием исследуемых молекулярно-генетических изменений составила 12,5%, во второй – 34,7% ($p = 0,035$). Однако значение данного фактора для жизненного прогноза при УМ представляется относительным, поскольку исследование проводили по ограниченному количеству молекулярно-генетических маркеров.

Заключение

В работе показана статистически значимая ассоциация моносомии хромосомы 3 со смешанно-клеточным и эпителиоидно-клеточным типом УМ, вовлеченностью в процесс цилиарного тела, а также ассоциация делеции короткого плеча хромосомы 1 с наличием экстрабульбарного роста опухоли. Изучены общая пятилетняя выживаемость пациентов и смертность в результате метастатической болезни в группе больных УМ. Показана достоверная ассоциация моносомии хромосомы 3 со сниженной выживаемостью пациентов, а метилирования гена RASSF1A – с улучшением жизненного прогноза.

Все пациенты с УМ должны быть обследованы на моносомию хромосомы 3. При ее выявлении рекомендуется проведение регулярного обследования отделенных органов (печень, легкие) методами УЗИ, КТ, ПЭТ-КТ для определения возможных метастатических очагов. ☺



Литература

1. Бровкина А.Ф. Современные аспекты лечения меланом хориоидеи: проблемы, дискуссионные вопросы // Вестник офтальмологии. 2006. Т. 122. № 1. Р. 13–15.
2. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. Особенности клинического течения и витальный прогноз при увеальной меланоме у пациентов молодого возраста // Вестник офтальмологии. 2013. Т. 129. № 6. С. 4–9.
3. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. Увеальная меланома у детей и подростков: анализ собственных наблюдений у 21 больного // Российская педиатрическая офтальмология. 2015. Т. 10. № 3. С. 33–36.
4. Munzenrider J.E. Uveal melanomas. Conservation treatment // Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2001. Vol. 15. № 2. P. 389–402.
5. Bedikian A.Y. Metastatic uveal melanoma therapy: current options // Int. Ophthalmol. Clin. 2006. Vol. 46. № 1. P. 151–166.
6. Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Амирян А.Г. и др. Выживаемость при увеальной меланоме: роль молекулярно-генетических факторов // Вестник офтальмологии. 2016. Т. 132. № 1. С. 3–9.
7. Gragoudas E.S., Egan K.M., Seddon J.M. et al. Survival of patients with metastases from uveal melanoma // Ophthalmology. 1991. Vol. 98. № 3. P. 383–389.
8. Landreville S., Agapova O.A., Harbour J.W. Emerging insights into the molecular pathogenesis of uveal melanoma // Future Oncol. 2008. Vol. 4. № 5. P. 629–636.
9. McLean I.W., Saraiva V.S., Burnier M.N.Jr. Pathological and prognostic features of uveal melanomas // Can. J. Ophthalmol. 2004. Vol. 39. № 4. P. 343–350.
10. Onken M.D., Worley L.A., Ehlers J.P., Harbour J.W. Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death // Cancer Res. 2004. Vol. 64. № 20. P. 7205–7209.
11. Цыганков А.Ю., Амирян А.Г., Саакян С.В. Роль патоморфологических и молекулярно-генетических факторов в развитии экстрабульбарного роста увеальной меланомы // Современные технологии в медицине. 2016. Т. 8. № 2. С. 76–83.
12. Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Амирян А.Г. Витальный прогноз у пациентов с увеальной меланомой цилиохориоидальной локализации // Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации «Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи». 2016. № 1–2. С. 20–23.
13. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. и др. Клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические особенности увеальной меланомы с высоким риском метастазирования // Российский офтальмологический журнал. 2015. Т. 8. № 2. С. 47–52.
14. Harbour J.W. Molecular prognostic testing and individualized patient care in uveal melanoma // Am. J. Ophthalmol. 2009. Vol. 148. № 6. P. 823–829.
15. Singh A.D., Shields C.L., Shields J.A. Prognostic factors in uveal melanoma // Melanoma Res. 2001. Vol. 11. № 3. P. 255–263.
16. Beran T.M., McCannel T.A., Stanton A.L. et al. Reactions to and desire for prognostic testing in choroidal melanoma patients // J. Genet. Couns. 2009. Vol. 18. № 3. P. 265–274.
17. Damato B., Coupland S.E. Translating uveal melanoma cytogenetics into clinical care // Arch. Ophthalmol. 2009. Vol. 127. № 4. P. 423–429.

A Role of Clinical, Pathomorphology and Genetic Factors in Survival of Patients with Uveal Melanoma

A.Yu. Tsygankov¹, S.V. Saakyan^{1,2}, A.G. Amiryanyan², N.V. Sklyarova², D.V. Zaletayev³

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Aleksandr Yuryevich Tsygankov, alextsygankov1986@yandex.ru

Objective – to analyze survival of patients with uveal melanoma (UM) and its correlation with monosomy of chromosome 3, deletion of the short arm of chromosome 1 and methylation of gene RASSF1A as well as refining of clinical, pathomorphology and molecular-genetic features of metastatic UM.

Materials and methods. There were examined 104 patients with UM by using methylation-sensitive PCR. All samples of UM were histologically verified.

Results. There was found that monosomy of chromosome 3 was significantly associated with mixed-cell and epithelioid UM, affected ciliary body as well as association of deleted short arm of chromosome 1 with detected extrabulbar tumor growth. Total 5-year survival and mortality due to metastatic UM as well as relationship between survival rate and monosomy of chromosome 3, deleted short arm of chromosome 1 and methylated gene RASSF1A were assessed. It was found that monosomy of chromosome 3 in tumor cells profoundly deteriorates life prognosis ($p = 0.0001$), whereas deletion of short arm of chromosome 1 did not affect developing metastatic UM, and methylated gene RASSF1A slightly improved life prognosis in UM ($p = 0.04$).

Conclusions. There was found that monosomy of chromosome 3 was significantly linked to decreased survival rate of patients with UM, whereas methylated gene RASSF1A – with improved life prognosis. A combination of several genetic aberrations (monosomy of chromosome 3, deleted short arm of chromosome 1) decreases survival rate of patients with UM.

Key words: uveal melanoma, monosomy of chromosome 3, deleted short arm of chromosome 1, methylated RASSF1A, survival