

КЛИНИКО-ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У БОЛЬНЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫАмирян А.Г.¹, Саакян С.В.^{1,2}, Захарова Г.П.¹, Цыганков А.Ю.^{1,2}

1–ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России. г. Москва, Россия.

2–ГБОУ ВПО «Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет» Минздрава России. г. Москва, Россия.

Цель исследования. Анализ особенностей клинической картины, эхоструктуры и гемодинамических характеристик кровотока у больных с различными клеточными типами увеальной меланомы (УМ).

Материалы и методы. Работа основана на результатах обследования 170 больных УМ, которым была проведена энуклеация, средний возраст составил $52,9 \pm 12,5$ лет. Первую группу составили 78 пациентов с веретенноклеточной (ВК) УМ, вторую группу – 55 пациентов со смешанноклеточной (СК) УМ и третью группу – 37 больных с эпителиоидноклеточной (ЭК) УМ. Всем больным проведено комплексное клиническое и ультразвуковое исследование. Диагноз опухоли подтвержден морфологически во всех случаях. У 30-ти больных проведено молекулярно-генетическое исследование.

Результаты. Куполообразную форму увеальной меланомы отмечали чаще у больных с веретенноклеточным типом опухоли, а грибовидную и неправильную – при эпителиоидноклеточном и смешанноклеточном типе УМ ($p=0,004$). При ВК типе опухоли определены наиболее низкие, а для ЭК – наиболее высокие денситометрические показатели. При СК и ЭК типах опухоли чаще определяли гипervasкулярный тип (55,5% и 67,6% соответственно), а при ВК – гиповаскулярный тип (51,3%) ($p=0,032$). Показаны более высокие линейные скоростные показатели кровотока (Ved, TAMX) при СК и ЭК УМ по сравнению с таковыми при ВК. У больных с моносомией хромосомы 3 определены наиболее высокие денситометрические характеристики опухоли ($p=0,034$ для A1) и более высокие линейные доплеровские характеристики кровотока в сосудах опухоли (Vps и TAMX, $p=0,041$).

Заключение. Выявленные клинико-эхографические различия при разных морфологических вариантах увеальной меланомы могут быть использованы для предоперационной стратификации пациентов и являются альтернативным неинвазивным прогностическим критерием витального прогноза больных данного профиля.

Ключевые слова: увеальная меланома, эхография, клеточный тип, молекулярно-генетическое исследование.

Контактный автор: Амирян А.Г., e-mail: amiryan@yandex.ru

Для цитирования: Амирян А.Г., Саакян С.В., Захарова Г.П., Цыганков А.Ю. Клинико-эхографические особенности у больных при различных морфологических вариантах увеальной меланомы. REJR 2021; 11(4):35-43. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-4-35-43.

Статья получена: 04.09.21

Статья принята: 23.09.21

CLINICAL AND ECHOGRAPHIC FEATURES OF PATIENTS WITH VARIOUS MORPHOLOGICAL TYPES OF UVEAL MELANOMA

Amiryan A.G.¹, Saakyan S.V.^{1,2}, Zakharova G.P.¹, Tsygankov A.Iu.^{1,2}

1 - Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases.

2 - Moscow State Medical Stomatological University. Moscow, Russia.

Purpose. To analyze the clinical features, echostructure and hemodynamic characteristics in patients with different cell types of uveal melanoma (UM).

Material and methods. This work is based on the examination results of 170 patients with uveal melanoma who underwent enucleation, mean age was 52.9±12.5 years. Group I consisted of 78 patients with spindle cell (SC) UM, Group II - 55 patients with mixed cell (MC) UM and Group III - 37 patients with epithelioid cell (EC) UM. All patients underwent a comprehensive ultrasound investigation. Molecular genetic study was carried out in 30 patients.

Results. Dome-shaped UM was noted more frequently in patients with SC type of tumor, and mushroom-shaped and irregular - in EC and MC cell type UM (p=0.004). The lowest densitometric parameters were determined for the SC type of tumor, and for the EC type - the highest densitometric parameters. With MC and EC types of tumors the hypervascular type was more often determined (55.5% and 67.6%, respectively), and with SC the hypovascular type (51.3%) (p = 0.032). Higher blood velocity characteristics (Ved, TAMX) were shown in MC and EC UM compared to SC. Patients with monosomy of chromosome 3 showed the highest densitometric tumor characteristics (p=0.034 for A1) and higher linear Doppler blood flow characteristics in tumor vessels (Vps and TAMX, p=0.041).

Conclusion. The identified clinical and echographic differences in different morphological variants of uveal melanoma can be used for preoperative stratification of patients and are an alternative non-invasive prognostic criterion for the vital prognosis of patients of this profile.

Keywords: uveal melanoma, echography, cell type, molecular genetic study.

Corresponding author: Amiryan A.G., e-mail: amiryan@yandex.ru

For citation: Amiryan A.G., Saakyan S.V., Zakharova G.P., Tsygankov A.Iu. Clinical and echographic features of patients with various morphological types of uveal melanoma. REJR 2021; 11(4):35-43. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-4-35-43.

Received: 04.09.21

Accepted: 23.09.21

Увеальная меланома (УМ) – наиболее частая внутриглазная злокачественная опухоль с неблагоприятным витальным прогнозом (рис. 1). К одним из самых значимых прогностических факторов опухоли относят ее клеточный тип, определение которого возможно при использовании рутинных морфологических методов исследования [1].

Впервые два основных морфологических типа УМ – эпителиоидноклеточный (ЭК) и веретенноклеточный (ВК) были описаны G. Callender в 1931 году [2]. Эпителиоидные клетки укорочены и имеют крупные округлые ядра (рис.2). Веретенновидные клетки, напротив, имеют удлинённую форму и расположены компактно. Выделяют два типа

веретенновидных клеток – тип А (более благоприятный) и тип В (менее благоприятный)(рис. 3 а,б) [2, 3].

Ряд авторов сообщает о значимом злокачественном потенциале эпителиоидноклеточных типов УМ [4, 5]. Известно, что УМ является смешанноклеточной опухолью, т.е. содержит как ВК, так и ЭК структуры. В литературе нет единого мнения о минимальной доле эпителиоидных клеток в УМ при ее неблагоприятном течении [6, 7]. По мнению ряда авторов возможно объединение СК и ЭК в одну группу, что позволяет даже при наличии одиночных эпителиоидных клеток определять ЭК тип опухоли [4, 5]. В настоящее время для разграничения морфологических вариантов и распределения боль-

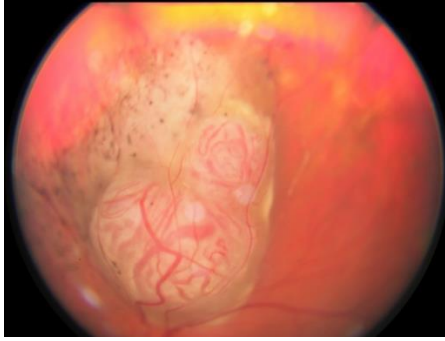


Рис. 1 (Fig. 1)

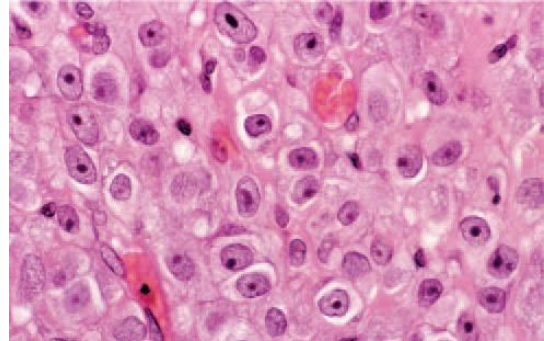


Рис. 2 (Fig. 2)

Рис. 1. Фотография.

Меланома хориоидеи.

Fig. 1. Photo.

Choroidal melanoma.

Рис. 2. Микропрепарат.

Эпителиоидноклеточная увеальная меланома.

Fig. 2. Microsection.

Epithelioid cell type uveal melanoma.

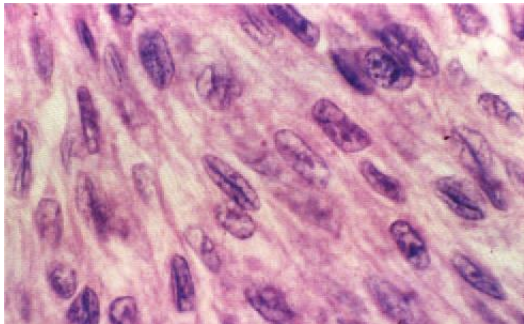


Рис. 3 а (Fig. 3 а)

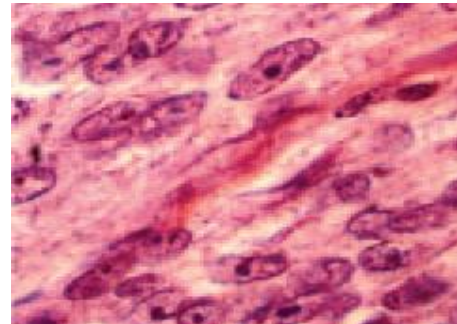


Рис. 3 б (Fig. 3 б)

Рис. 3. Микропрепарат.

а - Веретеноклеточная увеальная меланома, тип А. б - Веретеноклеточная увеальная меланома, тип В.

Fig. 3. Microsection.

а - spindle cell uveal melanoma, type A. б - spindle cell uveal melanoma, type B.

ных по градации принята классификация American Joint Committee on Cancer (AJCC 8th Edition), согласно которой при наличии более 90% веретеновидных клеток в опухоли ее относят к ВК, более 90% эпителиоидных – к ЭК, менее 90% веретеновидных и более 10% эпителиоидных – к смешанно клеточным (СК) [8]. Возможно присутствие в УМ некротических клеток, что является одним из дополнительных неблагоприятных факторов [9].

В то же время морфологическая верификация диагноза и определение клеточного варианта опухоли возможно после удаления глаза и в редких случаях – после проведения тонкоигольной аспирационной биопсии. Учитывая тот факт, что лечение УМ прово-

дится преимущественно органосохраняющими методами без предварительной биопсии, то становится актуальным поиск признаков, ассоциирующихся с морфологическими вариантами опухоли.

Цель исследования.

Анализ особенностей клинической картины, экоструктуры и гемодинамических характеристик кровотока у больных с различными клеточными типами увеальной меланомы.

Материалы и методы.

Работа основана на результатах обследования 170 больных УМ, которым была проведена энуклеация, из них 106 (62,5%) женщин и 64 (37,5%) мужчин в возрасте от 15 до 81 лет (средний – 52,9±12,5). Опухоль

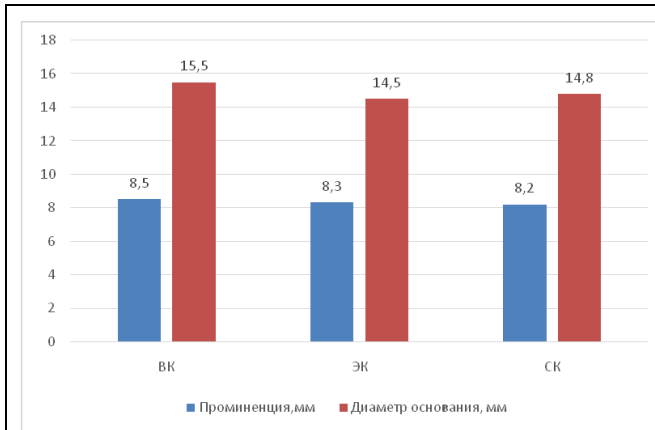


Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4. Диаграмма.

Метрические характеристики опухоли в трех исследуемых группах.

Fig. 4. Diagram.

Tumor metric characteristics in the three study groups.

локализовалась в левом глазу у 84 (49,4%) и в правом – у 86 (50,6%) пациентов.

При проведении визометрии максимально скорректированная острота зрения пораженного глаза составила от неправильной проекции света до 1,0. При этом в большинстве случаев (68,2%) острота зрения составила до 0,3, а у 31,8% пациентов она варьировала от 0,35 до 1,0.

Во всех случаях проведено стандартное офтальмологическое обследование по общепринятой методике. При проведении высокоразрешающего ультразвукового исследования применяли многофункциональную ультразвуковую систему Voluson® 730Pro (GE Healthcare, Germany). Использовали датчик линейного формата с центральной частотой сканирования 10-16 МГц. УЗ-исследование включало определение размеров опухоли, ее локализацию, состояние оболочек глаза, форму, определение денситометрических характеристик, а также оценку состояния васкуляризации доплеровских характеристик кровотока в собственных сосудах опухоли. Денситометрические характеристики определяли в трех участках опухоли: у основания, в центральной части и ближе к ее верхушке и кодировали как A1, A2, A3, соответственно и Aср (усредненные значения последовательных измерений). По степени выраженности васкуляризации опухоли выделены гиповаскулярные (в проекции опухоли определяли единичные цветные картограммы потоков) и гипervasкулярные (в про-

екции опухоли определяли множественные цветные картограммы потоков).

Показаниями для энуклеации явились: большие размеры опухоли, локализация (распространение опухоли на зону ДЗН, анулярный рост вокруг ДЗН, вдоль угла передней камеры), наличие экстрабульбарного роста (ЭБР) опухоли, наличие гемофтальма, вторичная глаукома, отказ больного от органосохраняющего лечения.

Распределение пациентов на группы проводили с учетом данных патогистологического исследования: группа I (Grade I) – 78 пациентов (45,9%) с ВК УМ, группа II (Grade II) – 55 пациентов (32,3%) со СК УМ, группа III (Grade III) – 37 больных (21,8%) с ЭК УМ.

Во всех исследуемых случаях в дооперационном периоде проведено обследование больных у онколога для исключения диссеминации опухолевого процесса. В исследование включены только больные со стадиями T1-4N0M0. Патогистологическое исследование в отделе патологической анатомии и гистологии ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России с верификацией УМ проведено во всех случаях (n=170).

В 17,6% случаев (n=30) проведено молекулярно-генетическое исследование ткани опухоли, включавшее определение полной и частичной моносомии хромосомы 3, делеции всего короткого плеча хромосом 1 и 8, метилирования генов RASSF1A и SEMA3B, лаборатории молекулярной диагностики и геномной дактилоскопии НИИ Генетики и селекции промышленных микроорганизмов (зав. лабораторией – д.б.н., проф. Носиков В.В.).

Статистический анализ проведен с применением программ Microsoft Excel и SPSS Statistics 23.0. Проводили расчет минимальных, максимальных и средних значений, стандартного отклонения от среднего, медианы, 25-го и 75-го перцентилей, коэффициента корреляции Пирсона, t-критерия Стьюдента, критерия Вилкоксона и его значимости (Z, p), критерия Манна-Уитни. Для сравнительного анализа независимых переменных в более чем двух выборках применен дисперсионный анализ (ANalysisOfVariance, ANOVA) и тест Крускала-Уоллиса (x2). Для определения различий между тремя и более зависимыми выборками применен критерий Фридмана.

Результаты.

На рисунке 4 приведены метрические характеристики УМ при различных клеточных типах, из которого следует, что толщина и диаметр основания опухоли в трех исследуемых группах значимо не различались

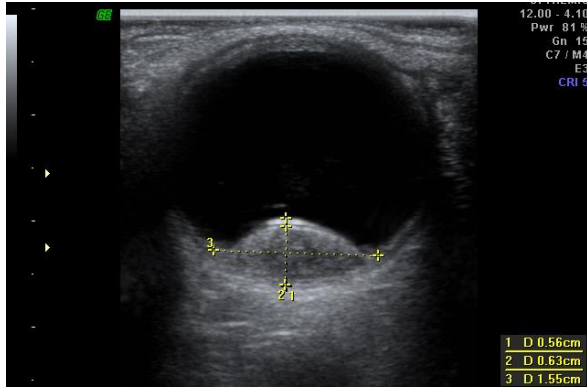


Рис. 5 а (Fig. 5 а)

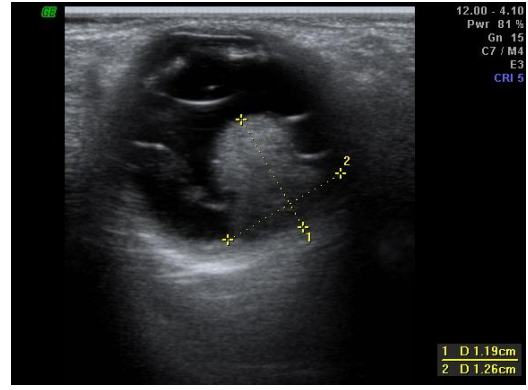


Рис. 5 б (Fig. 5 б)

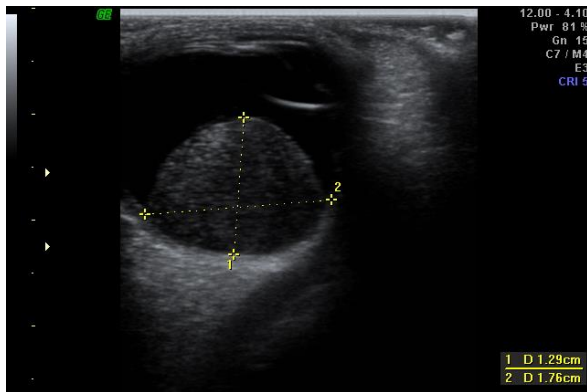


Рис. 5 в (Fig. 5 с)

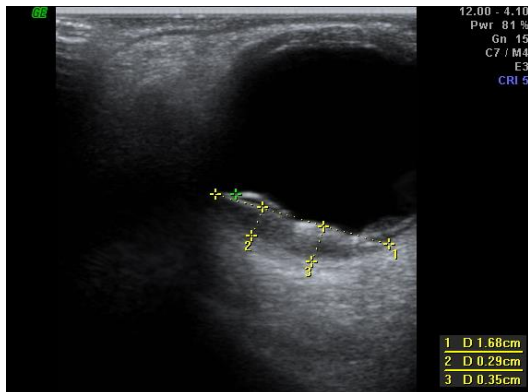


Рис. 5 г (Fig. 5 д)

Рис. 5. Эхография, В-режим.

Формы УМ: а – куполообразная, б – грибовидная, в – шарообразная, г– неправильная.

Fig. 5. Echography, B-mode.

Forms of the UM: a – dome-shaped, b – mushroom-shaped, c – spherical, d – irregular.

($p > 0,05$), что позволило нивелировать метрический фактор при дальнейшем анализе полученных данных.

Пациенты женского пола чаще встречались во всех трех исследуемых группах ($\chi^2 = 10,381$, $p < 0,001$).

В большинстве случаев отмечали пигментированные опухоли (86,8%) по сравнению с беспигментными (13,2%). Гемофтальм, как осложнение течения опухолевого процесса, наиболее часто отмечали при ЭК типе опухоли (у 1/3 больных). Во всех группах отмечена схожая частота цилиохориоидальной и хориоидальной локализации опухоли. Один из наиболее неблагоприятных прогностических факторов, ЭБР УМ, в два раза чаще определяли при СК и ЭК (23,6% и 29,7% соответственно) типах опухоли. При ВК типе опухоли его частота составила всего 11,5%.

Проведение двумерной серошкальной эхографии (В-метод) позволило выделить

грибовидные (44,1%), куполообразные (33,5%), шарообразные (10,6%) и неправильной формы (14,1%) опухоли (рис. 5, б). Куполообразную форму отмечали чаще у больных с ВК типом опухоли, а грибовидную и неправильную – при ЭК и СК клеточном типе УМ ($\chi^2 = 11,679$, $p = 0,004$).

При анализе акустической плотности опухоли на основе денситометрических показателей (усл.ед.) получены значимые различия для трех групп (табл. №1). Проводили анализ серошкальных гистограмм в различных участках опухоли (А1 – основание, А2 – середина и А3 – верхушка опухоли, а также Аср – средние значения А1...А3).

В анализе использован апостериорный критерий парных сравнений (Post Hoc) (критерий Бонферрони) с целью определения пар выборки, различающихся средними значениями показателей. Для А1 статистически значимые различия выявлены между I и II

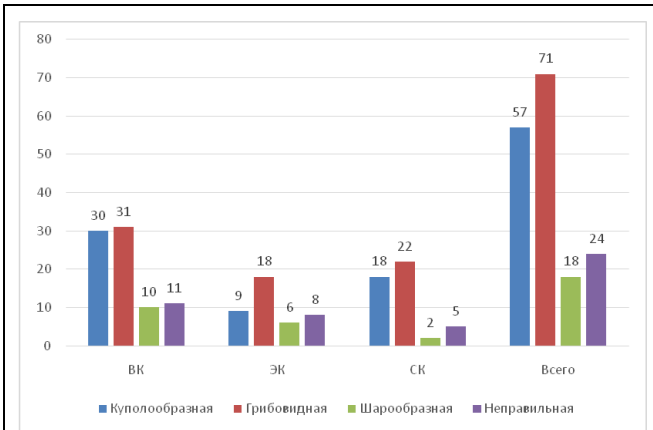


Рис. 6 (Fig. 6)

Рис. 6. Диаграмма.

Частота эхографических форм опухоли в зависимости от ее морфологического типа.

Fig. 6. Diagram.

Frequency of echographic forms of the tumor depending on its morphological type.

ных показателей кровотока в собственных сосудах, а степень васкуляризации опухоли (качественные показатели) оценивали по плотности распределения цветовых картограмм потоков в проекции опухоли в режиме ЦДК. В большинстве исследуемых случаев показан гипervasкулярный тип (n=94, 55,3%) (рис.7). При СК и ЭК типах опухоли чаще определяли гипervasкулярный тип (55,5% и 67,6% соответственно), а при ВК – гиповаскулярный тип (51,3%) ($\chi^2=4,571$, $p=0,032$), что может свидетельствовать о более активном росте УМ неблагоприятных клеточных типов.

При анализе доплеровских характеристик кровотока в собственных сосудах УМ показаны более высокие скоростные характеристики линейного кровотока (Ved, TAMX) при СК и ЭК УМ по сравнению с ВК (табл. №2, №3). Данный факт может свидетельствовать о более выраженной гемодинамике в гистологически наиболее неблагоприятных типах опухоли. В собственных сосудах СК и ЭК опухолей различий в доплеровских характеристиках кровотока не выявлено

Таблица №1. Денситометрический анализ экоструктуры опухоли при различных клеточных типах.

Морфологический тип УМ	A ₁ (усл.ед.) основание	A ₂ (усл.ед.) середина	A ₃ (усл.ед.) верхушка	A _{ср} (усл.ед.)
ВК (n=78)	54,6±24,3 (8 – 110)	64,21±28,9 (16 – 129)	92,20±35,0 (23 – 189)	69,9±25,8 (17,1 – 130)
ЭК (n=37)	71,89±29,8 (30 – 154)	90,31±35,2 (39– 170)	102,20±33,0 (40 – 161)	88,0±29,2 (40 – 159,2)
СК (n=55)	66,97±25,8 (19-131)	75,0±27,4 (20-131)	98,9±36,8 (18-169)	79,8±25,9 (35,9-133,4)
Критерий Крускала Уоллиса χ^2 p-значимость	8,649 p=0,014	10,420 p=0,004	1,952 p=0,383	6,509 p=0,041
Дисперсионный анализ, F, p-значимость	4,986 p=0,007	6,401 p=0,003	0,887 p=0,419	4,069 p=0,019

группами (17,390, $p=0,019$), I и III группами (12,798, $p=0,048$); для A₂ – между группами I и II (26,101, $p=0,003$); для A_{ср} – между I и II группами (17,459, $p=0,031$). Показана взаимосвязь между степенью злокачественности опухоли, исходя из ее клеточного типа, и денситометрическими показателями (для ВК опухолей характерны наиболее низкие, а для ЭК – наиболее высокие денситометрические показатели) (табл. №1). При сравнении ЭК и СК опухолей значимых различий в денситометрических показателях не выявлено ($p>0,05$).

В режиме спектрального доплеровского анализа проводили оценку количествен-

($p>0,05$), что свидетельствует о схожей прогностической значимости данных факторов риска. По сравнению с ВК УМ при ЭК УМ получены более низкие значения индексов периферического сопротивления, что может быть ассоциировано с их низкой дифференцировкой.

Полную или частичную моносомию хромосомы 3 удалось выявить у 25 (83,3%) больных из 30, которым проводили молекулярно-генетическое исследование. У больных с полной моносомией хромосомы 3 достоверно чаще отмечали гемофтальм и пигментированные формы опухоли, а также ее

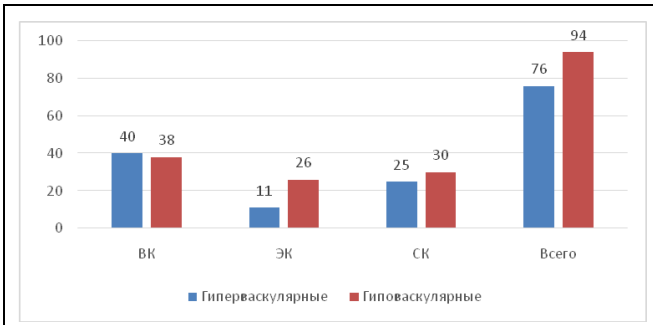


Рис. 7 (Fig. 7)

Рис. 7. Диаграмма.

Частота гипер- и гиповаскулярных УМ в зависимости от клеточного типа опухоли.

Fig. 7. Diagram.

Frequency of hyper- and hypovascular UM depending on tumor cell type.

экстрабульбарный рост ($p < 0,05$). Помимо этого выявлены ассоциации между потерей гетерозиготности на хромосоме 3 и гиперваскулярным типом опухоли, а также СК и ЭК вариантами, однако различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$), что может быть связано с относительно небольшой выборкой пациентов ($n=30$). У больных с полной моносомией хромосомы 3 показаны наиболее высокие значения денситометрических характеристик ткани опухоли при сравнении с пациентами с частичной моносомией и без моносомии ($p=0,034$ для A1) и более высокие линейные доплеровские характеристики кровотока в собственных сосудах опухоли (Vps и TAMX, $U=9000, p=0,041$).

Обсуждение.

Выявление факторов риска неблагоприятного течения увеальной меланомы с помощью неинвазивных подходов в дооперационном периоде остается актуальной за-

Таблица №2. Доплеровские характеристики кровотока в собственных сосудах УМ в зависимости от гистологического типа опухоли.

Гистологический тип УМ	Vps, см/с	Ved, см/с	TAMX, см/с	RI	PI
ВК (n=78)	7,41 [5,11;9,45]	1,21 [0,0;2,25]	3,4 [2,40;4,47]	0,86 [0,73;1,0]	1,84 [1,28;2,9]
ЭК (n=37)	7,35 [6,01;10,7]	2,21 [0,81;3,41]	4,14 [3,07;5,08]	0,72 [0,48;0,95]	1,30 [0,90;2,34]
СК (n=55)	7,97 [5,95;9,97]	1,38 [0,0;3,02]	3,86 [2,49;5,09]	0,85 [0,60;1,0]	1,59 [1,06;2,40]
Критерий χ^2, р-значимость	2,318 p=0,321	6,388 p=0,039	6,211 p=0,044	4,931 p=0,082	4,269 p=0,122

Таблица №3. Оценка значимости различий доплеровских характеристик кровотока в сосудах УМ в зависимости от морфологического варианта опухоли.

Гистологически-варианты УМ	Критерии	Vps, см/с	Ved, см/с	TAMX, см/с	RI	PI
ВК и ЭК	Крускала - Уоллиса тест, χ^2	1,139	6,511	5,319	5,119	4,089
	Критерий Манна-Уитни, U	1140,0	919,8	955,6	966,7	999,6
ЭК и СК	Критерий Вилкоксона, W	3843,1	3621,9	3656,8	1632,3	1665,8
	р-значимость	p=0,267	p=0,012	p=0,019	p=0,025	p=0,042
ВК и СК	Критерий Уитни, U	0,135	1,619	0,360	2,809	0,920
	Критерий Вилкоксона, W	875,6	770,7	850,1	724,8	790,6
ВК и СК	р-значимость	1539,6	2096,8	2175,1	1390,7	1457,1
	р-значимость	p=0,709	p=0,199	p=0,550	p=0,095	p=0,340
ВК и СК	Критерий Уитни, U	1601,2	1635,1	1516,8	1750,3	1608,7
	р-значимость	4300,4	4341,6	4217,9	3076,8	2883,5
ВК и СК	р-значимость	p=0,120	p=0,245	p=0,09	p=0,565	p=0,271

дачей в офтальмоонкологии. В нескольких работах был проведен сравнительный анализ эхографических и морфологических параметров УМ. В работе Coleman D. J. и соавт. при ретроспективном анализе сопоставляли результаты сравнения патоморфологического типа опухоли и эхографического исследования УМ в А-режиме. Авторами установлено, что ряд особенностей рассеивания ультразвуковой волны связан с неблагоприятными клеточными типами УМ и высоким риском метастазирования [10]. Аналогичные результаты представлены в работе Fonkeu Y. и соавт. [11]. Показано, что современные методы эхографии с цифровой обработкой эхо-сигнала обладают лучшей возможностью дифференцировать схожие по структуре ткани и большей разрешающей способностью [12].

Уvealные меланомы неправильной и грибовидной формы ассоциированы с прогностически менее благоприятными клеточными типами опухоли, чем куполообразные опухоли [13]. Данный факт был подтвержден и в нашей работе. Вероятно, что основным фактором, ассоциированным с указанными выше различиями, является разный уровень

метаболизма опухолевых клеток – более низкий при ВК меланоме и более высокий – при ЭК и СК. Уровень метаболизма, в свою очередь, связан с интенсивностью кровотока внутри опухоли [6], что нашло подтверждение и в нашей работе.

Заключение.

В настоящей работе представлен комплексный анализ клинических, эхографических и гемодинамических характеристик увеальной меланомы в зависимости от морфологического типа опухоли. Выявленные клинико-эхографические различия при разных морфологических вариантах увеальной меланомы могут быть использованы для предоперационной стратификации пациентов и являются альтернативным неинвазивным прогностическим критерием витального прогноза больных данного профиля.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю., Склярва Н.В., Залетаев Д.В. Клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические особенности увеальной меланомы с высоким риском метастазирования. *Российский офтальмологический журнал*. 2015; 8 (2): 47-52.
2. Callender G. R. Malignant melanotic tumors of the eye. A study of histologic types in 111 cases. *Trans Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1931; 36: 131-142.
3. Nichols EE, Richmond A, Daniels AB. Tumor Characteristics, Genetics, Management, and the Risk of Metastasis in Uveal Melanoma. *Semin Ophthalmol.* 2016; 31 (4): 304-9. doi: 10.3109/08820538.2016.1154175.
4. Berus T, Halon A, Markiewicz A, Orlowska-Heitzman J, Romanowska-Dixon B, Donizy P. Clinical, Histopathological and Cytogenetic Prognosticators in Uveal Melanoma - A Comprehensive Review. *Anticancer Res.* 2017; 37 (12): 6541-6549. doi: 10.21873/anticancer.12110.
5. Yue H, Qian J, Yuan Y, Zhang R, Bi Y, Meng F, Xuan Y. Clinicopathological Characteristics and Prognosis for Survival after Enucleation of Uveal Melanoma in Chinese Patients: Long-term Follow-up. *Curr Eye Res.* 2017; 42 (5): 759-765. doi: 10.1080/02713683.2016.1245422.
6. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol.* 2015; 63 (2): 93-102. doi: 10.4103/0301-4738.154367.
7. Medina CA, Biscotti CV, Singh N, Singh AD. Diagnostic Cytologic Features of Uveal Melanoma. *Ophthalmology.* 2015; 122 (8): 1580-4. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.04.013.
8. AJCC Ophthalmic Oncology Task Force. International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133 (4): 376-83. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.5395.
9. Thareja S, Rashid A, Grossniklaus HE. Spontaneous Necrosis of Choroidal Melanoma. *Ocul Oncol Pathol.* 2014; 1 (1): 63-9. doi: 10.1159/000366559.
10. Coleman DJ, Silverman RH, Rondeau MJ, Boldt HC, Lloyd HO, Lizzi FL, Weingeist TA, Chen X, Vangveeravong S, Folberg R. Noninvasive in vivo detection of prognostic indicators for high-risk uveal melanoma: ultrasound parameter imaging. *Ophthalmology.* 2004; 111 (3): 558-64. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.06.021.
11. Fonkeu Y, Singh N, Hayden-Loreck B, Singh AD. Diagnostic A-Scan of Choroidal Melanoma: Automated Quantification of Parameters. *Ocul Oncol Pathol.* 2019; 5 (5): 350-357. doi: 10.1159/000496345.
12. Jurkonis R, Janušauskas A, Marozas V, Jegerlevičius D, Daukantas S, Patašius M, Paunksnis A, Lukoševičius A. Algorithms and results of eye tissues differentiation based on RF ultrasound. *ScientificWorldJournal.* 2012; 2012: 870869. doi: 10.1100/2012/870869.
13. Kaiserman I, Amer R, Kaiserman N, Pe'er J. Ultrasonographic tissue characteristics of mushroom-shaped uveal melanoma. *Curr Eye Res.* 2005; 30 (3): 171-7. doi: 10.1080/02713680490908634.

References:

1. Saakyan S.V., Amiryana A.G., Tsygankov A.Yu., Sklyarova N.V., Zaletaev D.V. Clinical, pathological and molecular genetic features of uveal melanoma with a high risk of metastasis. *Russian ophthalmological journal*. 2015; 8 (2): 47-52 (in Russian).
2. Callender G. R. Malignant melanotic tumors of the eye. A study of histologic types in 111 cases. *Trans Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol*. 1931; 36: 131-142.
3. Nichols EE, Richmond A, Daniels AB. Tumor Characteristics, Genetics, Management, and the Risk of Metastasis in Uveal Melanoma. *SeminOphthalmol*. 2016; 31 (4): 304-9. doi: 10.3109/08820538.2016.1154175.
4. Berus T, Halon A, Markiewicz A, Orlowska-Heitzman J, Romanowska-Dixon B, Donizy P. Clinical, Histopathological and Cytogenetic Prognosticators in Uveal Melanoma - A Comprehensive Review. *Anticancer Res*. 2017; 37 (12): 6541-6549. doi: 10.21873/anticancer.12110.
5. Yue H, Qian J, Yuan Y, Zhang R, Bi Y, Meng F, Xuan Y. Clinicopathological Characteristics and Prognosis for Survival after Enucleation of Uveal Melanoma in Chinese Patients: Long-term Follow-up. *Curr Eye Res*. 2017; 42 (5): 759-765. doi: 10.1080/02713683.2016.1245422.
6. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol*. 2015; 63 (2): 93-102. doi: 10.4103/0301-4738.154367.
7. Medina CA, Biscotti CV, Singh N, Singh AD. Diagnostic Cytologic Features of Uveal Melanoma. *Ophthalmology*. 2015; 122 (8): 1580-4. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.04.013.
8. AJCC Ophthalmic Oncology Task Force. International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133 (4): 376-83. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.5395.
9. Thareja S, Rashid A, Grossniklaus HE. Spontaneous Necrosis of Choroidal Melanoma. *OculOncolPathol*. 2014; 1 (1): 63-9. doi: 10.1159/000366559.
10. Coleman DJ, Silverman RH, Rondeau MJ, Boldt HC, Lloyd HO, Lizzi FL, Weingeist TA, Chen X, Vangveeravong S, Folberg R. Noninvasive in vivo detection of prognostic indicators for high-risk uveal melanoma: ultrasound parameter imaging. *Ophthalmology*. 2004; 111 (3): 558-64. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.06.021.
11. Fonkeu Y, Singh N, Hayden-Loreck B, Singh AD. Diagnostic A-Scan of Choroidal Melanoma: Automated Quantification of Parameters. *OculOncolPathol*. 2019; 5 (5): 350-357. doi: 10.1159/000496345.
12. Jurkonis R, Janušauskas A, Marozas V, Jegelevičius D, Daukantas S, Patašius M, Paunksnis A, Lukoševičius A. Algorithms and results of eye tissues differentiation based on RF ultrasound. *ScientificWorldJournal*. 2012; 2012: 870869. doi: 10.1100/2012/870869.
13. Kaiserman I, Amer R, Kaiserman N, Pe'er J. Ultrasonographic tissue characteristics of mushroom-shaped uveal melanoma. *CurrEyeRes*. 2005; 30 (3): 171-7. doi: 10.1080/02713680490908634.