

УДК 617.721.6-006.81-091.8(477.54)''1985/2015''

Панченко Н.В., Гончарь Е.Н., Приходько Д.О., Переяслова А.С.

*Харьковский национальный медицинский университет, Украина;
Харьковская областная клиническая больница, Украина;
e-mail: panchenko0802@gmail.com*

Динамика клеточного типа увеальной меланомы в Харьковской области за последние 30 лет

Резюме. Проведено гистологическое исследование образцов увеальной меланомы 82 пациентов (33 мужчины и 49 женщин) в возрасте от 28 до 86 лет, находившихся на лечении в глазном отделении Харьковской областной клинической больницы в 1985 – 2015 гг. Веретенноклеточный тип меланомы был диагностирован у 29 пациентов (35,4 %), эпителиоидноклеточный – у 24 (29,3 %), смешанный тип – у 27 (32,9 %). У двух пациентов был выявлен некроз опухоли. Доля пациентов с наличием эпителиоидных клеток меланомы в 1985 – 1994 и в 1995 – 2004 гг. оставалась примерно на одном уровне (61,9 и 59,5 % соответственно), а в 2005 – 2015 гг. увеличилась до 68,4 %. Установлено, что в Харьковской области за последние 15 лет отмечается увеличение среднего возраста пациентов с увеальной меланомой с 57,8 до 65,6 лет и развитие эпителиоидноклеточной увеальной меланомы с 59,6 до 65 %, а за последние 10 лет – до 68,4 %.

Ключевые слова: увеальная меланома, клеточный тип, динамика за 30 лет.

ВВЕДЕНИЕ

Увеальная меланома – наиболее распространенная первичная внутриглазная опухоль у взрослых пациентов [5, 38, 44], которая составляет 70 % всех злокачественных новообразований глаз [27]. Заболеваемость увеальной меланомой колеблется от 4 до 6 на один миллион населения в год [26, 37, 38]. Несмотря на то, что увеальные меланомы составляют около 5 % от всех выявленных случаев этой патологии [32], на их долю приходится 13 % смертельных исходов [23].

Данные о выживаемости больных увеальной меланомой существенно отличаются [6, 25, 32, 36, 38]. Так, Bergman L. et al. [6] сообщили о наблюдаемой выживаемости после 5 и 10 лет – 60 и 43 % соответственно. Согласно Qu Y. et al. [32] и Sibbritt T. et al. [36] примерно у 28–50 % пациентов развиваются метастазы в среднем через 30–36 мес при медиане выживаемости 5–6 мес после их выявления [32, 36].

Показано также, что 5-летняя выживаемость пациентов с увеальной меланомой колебалась в пределах 68–80 % [25, 38], 10-летняя – 57 % [25], 15-летняя – 50–55 % [25, 26, 33], а через 20 и 25 лет она составила 42–45 и 40–44 % соответственно [22, 25]. При этом существует единое мнение, что средний срок жизни после наступления метастазов составляет от 5 до 8 мес [32, 36, 41]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что существует два подтипа [3, 13, 28, 29] увеаль-

© Панченко Н.В., Гончарь Е.Н., Приходько Д.О., Переяслова А.С., 2017

ной меланомы: “высококачественные” меланомы, которые практически всегда приводят к смертельному исходу [13], потому что они метастазируют до лечения первичной опухоли [13, 14], и “низкосортные”, которые растут медленно и практически никогда не метастазируют, даже при отсутствии лечения [13].

Callender G.R. [8,9] разработал гистологическую классификацию увеальной меланомы и выявил существование сильной корреляции между клеточным типом опухоли и смертью от метастазов [8, 9]. Последующие исследования показали значение клеточного типа опухоли в прогнозировании выживаемости пациентов. Так, Paul E.V. et al. [30] при ретроспективном изучении 2652 меланом цилиарного тела и хориоидеи обнаружили, что более чем 80% пациентов с веретенчаточными меланомами типа А характеризуются 15-летней выживаемостью, в отличие от больных с эпителиоидными меланомами, у которых общая выживаемость составила менее 30 % [30]. И на сегодняшний день модифицированная классификация Каллендера является общепризнанной и используется во всем мире.

Показано, что наиболее важными гистологическими и цитогенетическими факторами, связанными с повышенным риском метастазирования увеальной меланомы, являются: эпителиоидный тип клеток, увеличенная толщина и диаметр первичной опухоли, вовлечение цилиарного тела, экстрасклеральный рост опухоли, высокая скорость митозов, моносомия по 3-й хромосоме, усиление 8q-хромосомы, а также высокий уровень экспрессии Ki67 LI, HMGA1, гена Twist1 и др. [2, 3, 10, 11, 18, 32, 44].

Несмотря на то, что генетические маркеры показывают более высокую корреляцию с риском метастазирования [4, 12, 35, 42], в реализации метастатического фенотипа клеточный тип опухоли, а точнее – наличие эпителиоидных клеток, играет определенное значение и учитывается при прогнозировании течения заболевания [11, 24]. Кроме того, цитогенетические аномалии, связанные с метастазами у больных с увеальной меланомой, достоверно коррелируют с гистологическим типом опухоли [3, 19, 34].

Данные исследователей, касающиеся частоты встречаемости различных клеточных типов увеальной меланомы, противоречивы. Согласно результатам, полученным авторами в различных регионах в разное время, частота наличия эпителиоидных клеток (эпителиоидный и смешанный тип опухоли) варьирует от 14,6–25 до 65,3–91 % [1, 7, 16, 27, 32, 40, 44]. Именно с наличием эпителиоидных клеток связывают риск метастазирования меланомы.

Fuchs U. et al. [16] показал, что среди удаленных первичных увеальных меланом эпителиоидные клетки (эпителиоидный и смешанный тип опухоли) определялись в 25 %, а при изучении метастазов из опухолей тех же пациентов они были выявлены в 70,9 % случаев [16].

Приведенные данные, с одной стороны, обусловлены более высокой частотой метастазирования эпителиоидных и смешанных меланом, с другой стороны – косвенно могут свидетельствовать о том, что клеточный тип первичной опухоли может отличаться от клеточного типа ее метастазов вследствие возможности эпи-

телиально-мезенхимального переходу [2]. Последний является обратимой эмбриональной программой, которая преобразует поляризованные эпителиальные клетки в подвижные, изменяет межклеточные взаимодействия с базальной мембраной и внеклеточным матриксом и характеризуется определенными морфологическими изменениями клеток [43]. Этот механизм присутствует во время раннего эмбрионального периода, где он играет важную роль в формировании мезодермы [20, 43]. Однако активация программы эпителиально-мезенхимального перехода во взрослой жизни может способствовать интравазации опухолевых клеток в кровотоки или лимфоток с последующим образованием отдаленных метастазов [31]. Процесс эпителиально-мезенхимального перехода также вызывает устойчивость к апоптозу, химио- и иммунотерапии [39]. Установлено, что он происходит не только в меланоме кожи [17, 21], но и в клетках увеальной меланомы, что потенциально может быть ответственно за активацию метастатического фенотипа [2].

Исходя из этого, изучение динамики клеточного типа увеальной меланомы (в отдельной популяции) актуально, поскольку может косвенно характеризовать состояние процессов эпителиально-мезенхимального перехода и активации метастатического фенотипа клеток увеальной меланомы.

Работ, посвященных изучению активации метастатического фенотипа клеток увеальной меланомы в различных популяциях, в доступной литературе мы не встретили. Также ранее не изучали динамику клеточного типа увеальной меланомы в Харьковской области.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение динамики клеточного типа увеальной меланомы в Харьковской области за последние 30 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ гистологического исследования образцов ткани меланомы хориоидеи и цилиарного тела 82 (мужчин – 33, женщин – 49) пациентов, находившихся на лечении в глазном отделении Харьковской обласной клинической больницы в 1985 – 2015 гг. Возраст пациентов варьировал от 28 до 86 лет.

Образцы ткани увеальной меланомы (полученные после энуклеации) окрашивали гематоксилином-эозином для гистологической оценки с использованием световой микроскопии. Клеточный тип опухоли определялся в соответствии с модифицированной классификацией Каллендера (веретенообразная, смешанная или эпителиоидная) [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показано, что средний возраст пациентов с увеальной меланомой составлял 61,2 год, что соответствует среднему возрасту данной патологии у европейцев [7],

и достоверно не отличался у больных с различным клеточным типом опухоли. Средний возраст пациентов с веретеночлеточным типом меланомы составил 61,8 лет, эпителиоидночлеточным – 58,2, со смешанными типом – 63,7 года.

В динамике за 15 лет отмечалось увеличение среднего возраста пациентов с 57,8 лет (1985 – 2000 гг.) до 65,6 лет (2001 – 2015 гг.) независимо от клеточного типа опухоли. Так, средний возраст пациентов с веретеночлеточным типом меланомы увеличился с 59,4 лет в 1985 – 2000 гг. до 67,4 лет в 2001 – 2015 гг., с эпителиоидночлеточной меланомой – с 55,9 до 70 лет, пациентов со смешанным типом опухоли – с 58,6 до 60,9 лет. А увеличение возраста пациентов с увеальной меланомой по данным исследователей является неблагоприятным фактором в плане метастазирования и выживаемости [2, 15].

Веретеночлеточный тип был диагностирован у 29 пациентов (35,4 %), эпителиоидночлеточный – у 24 (29,3 %), смешанный тип – у 27 (32,9 %). У двух пациентов был некроз опухоли, что определило невозможность выявления клеточного типа меланомы. Число пациентов с наличием эпителиоидных клеток составило 62,2 %.

Полученные нами результаты о частоте эпителиоидных клеток в увеальной меланоме в Харьковской области согласуются с данными исследователей в Японии, Венгрии и азиатских индусов [7, 40, 44] и существенно отличаются от аналогичных показателей у больных в Финляндии, Канаде, Франции [16, 27, 32].

Установлено, что доля веретеночлеточной меланомы по десятилетним периодам сохранялась почти на одном уровне в 1985 – 1994 гг. (38 %) и 1995 – 2004 гг. (38,1 %), а за последние 10 лет отмечалось значительное ее уменьшение до 26,3 % (в 2005 – 2015 гг.). В это же время доля смешанного типа возросла с 9,5 % (1985 – 1994 гг.) до 35,7 % (1995 – 2004 гг.) и за последнее десятилетие составила 52,6 % (2005 – 2015 гг.).

Представленная динамика смешанного типа увеальной меланомы была обусловлена снижением доли веретеночлеточного и эпителиоидного типа. При этом число пациентов с наличием эпителиоидных клеток 1985 – 1994 гг. и в 1995 – 2004 гг. держалось примерно на одном уровне (61,9 и 59,5 % соответственно), а в последнем десятилетии отмечалось увеличение доли эпителиоидных клеток в увеальной меланоме до 68,4 % (в 2005 – 2015 гг.).

Сравнение показателей за 15-летние периоды – с 1985 по 2000 и с 2001 по 2015 годы показало уменьшение доли веретеночлеточного типа меланомы с 40,5 % (в 1985 – 2000 гг.) до 30 % (в 2001 – 2015 гг.). При этом установлено увеличение доли эпителиоидночлеточной меланомы в Харьковской области с 59,6 % (в 1985 – 2000 гг.) до 65 % (в 2001 – 2015 гг.).

Таким образом, в Харьковской области за последние 15 лет отмечается увеличение доли эпителиоидночлеточной увеальной меланомы с 59,6 до 65 %, а за последние 10 лет – до 68,4 %. Вместе с тем в динамике за этот период средний возраст пациентов с увеальной меланомой в Харьковской области вырос с 57,8 до 65,6 лет.

Полученные результаты позволяют не только прогнозировать снижение выживаемости пациентов с увеальной меланомой в Харьковской области, но и требуют изучения факторов, способствующих реализации метастатического фенотипа её клеток.

Панченко М.В., Гончарь О.М., Приходько Д.О., Переяслова А.С.

ДИНАМІКА КЛІТИННОГО ТИПУ УВЕАЛЬНОЇ МЕЛАНОМИ В ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА ОСТАННІ 30 РОКІВ

Резюме. Проведено гістологічне дослідження зразків увеальної меланоми 82 пацієнтів віком від 28 до 86 років, які знаходилися на лікуванні в очному відділенні Харківської обласної клінічної лікарні в 1985 – 2015 рр. З них чоловіків – 33, жінок – 49. Веретенноклітинний тип меланоми було діагностовано у 29 пацієнтів (35,4 %), епітеліоїдноклітинний – у 24 (29,3 %), змішаний тип – у 27 (32,9 %). У двох пацієнтів було виявлено некроз пухлини. Число пацієнтів з наявністю епітеліоїдних клітин в 1985 – 1994 і в 1995 – 2004 рр. було приблизно однаковим (61,9 і 59,5 % відповідно), а в 2005 – 2015 рр. збільшилося до 68,4 %. Установлено, що в Харківській області за останні 15 років відмічається збільшення середнього віку пацієнтів з 57,8 до 65,6 років та долі епітеліоїдноклітинної увеальної меланоми з 59,6 до 65 %, а за останні 10 років – до 68,4 %.

Ключові слова: увеальна меланома, клітинний тип, динаміка за 30 років.

Panchenko M., Honchar O., Prykhodko D., Pereiaslova H.

THE DYNAMICS OF CELL TYPE UVEAL MELANOMA IN KHARKIV REGION FOR THE LAST 30 YEARS

Summary. Uveal melanoma is one of the most common primary intraocular malignancy in adult patients (Mouriaux F., 2014).

The objective of the investigation was to study the dynamics of cell type of uveal melanoma in Kharkiv region in the last 30 years.

Materials and Methods. The results of histological investigations of uveal melanoma were analyzed in 82 patients (33 male and 49 female) aged from 28 to 86 years having been treated in ophthalmology department of Kharkiv regional clinical hospital from 1985 to 2015 years.

The cell type tumor was determined according to the modified Callender's classification.

Results. The conducted research proved, that the average age of the patients was 61,2 years.

The spindle cell melanoma was diagnosed in 29 patients (35,4 %), epithelioid cell type was in 24 (29,3 %) and mixed cell type – in 27 (32,9 %). The necrosis of tumor was revealed in two patients.

The percentage of patients with epithelioid cells in 1985 – 1994 and in 1995 – 2004 years was about the same (61,9 % and 59,5 % respectively), but in 2005 – 2015 some

increase was noticed up to 68, 4 %.

The comparison of indexes in the periods from 1985 to 2000 and from 2001 to 2015 years proved the increase of epithelioid cells melanoma from 59,6 % to 65 %.

Conclusions. In the last 15 years the increase of epithelioid cells melanoma from 59,6 % to 65 % was fixed in Kharkiv region, and in the last 10 years respectfully – up to 68, 4 %.

In dynamics in the last 15 years the average age of patients with uveal melanoma increased from 57,8 to 65, 6 years in Kharkiv region.

Keywords: uveal melanoma, cell type, dynamics for 30 years.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Albert D.M. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the collaborative ocular melanoma study COMS report no. 6 / D.M. Albert, M. Diener-West, N.L. Robinson [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 125, №6. – P. 745 – 766.
2. Asnagli L. EMT-associated factors promote invasive properties of uveal melanoma cells / L. Asnagli, G. Gezgin, A. Tripathy [et al.] // *Mol. Vis.* – 2015. – Vol. 21. – P. 919 – 929.
3. Augsburger J.J. An alternative hypothesis for observed mortality rates due to metastasis after treatment of choroidal melanomas of different sizes / J.J. Augsburger, Z.M. Corrêa, N. Tri-chopoulos // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* – 2007. – Vol. 105. – P. 54 – 60.
4. Bagger M. The prognostic effect of American Joint Committee on Cancer staging and genetic status in patients with choroidal and ciliary body melanoma / M. Bagger, M.T. Andersen, K.K. Andersen [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2015. – Vol. 56. – P. 438 – 444.
5. Bagger M. Transvitreal Retinochoroidal Biopsy Provides a Representative Sample From Choroidal Melanoma for Detection of Chromosome 3 Aberrations / M. Bagger, M.T. Andersen, S. Heegaard [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2015. – Vol. 56, 10. – P. 5917 – 5924.
6. Bergman L. Uveal melanoma survival in Sweden from 1960 to 1998 / L. Bergman, S. Sere-gard, B. Nilsson [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2003. – Vol. 44. – P. 3282 – 3287.
7. Biswas J. Clinical and Histopathological Characteristics of Uveal Melanoma in Asian Indians. A Study of 103 Patients / J. Biswas, S. Kabra, S. Krishnakumar, M.P. Shanmugam // *Indian J. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 52. – P. 41 – 44.
8. Callender G.R. Five hundred melanomas of the choroid and ciliary body followed five years or longer / G.R. Callender, H.C. Wilder, J.E. Ash // *Am. J. Ophthalmol.* – 1942. – Vol. 25. – P. 962 – 967.
9. Callender G.R. Malignant melanotic tumors of the eye: a study of histologic types in 111 cases / G.R. Callender // *Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* – 1931. – Vol. 36. – P. 131 – 140.
10. Damato B. A reappraisal of the significance of largest basal diameter of posterior uveal melanoma / B. Damato, S.E. Coupland // *Eye (Lond.)* – 2009. – Vol. 23, 12. – P. 2152 – 2160.
11. Damato B. Cytogenetics of uveal melanoma: a 7-year clinical experience / B. Damato, C. Duke, S.E. Coupland [et al.] // *Ophthalmology* – 2007. – Vol. 114. – P. 1925 – 1931.
12. Damato B. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma / B. Damato, A. Eleuteri, A.F. Taktak, S.E. Coupland // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2011. – Vol. 30. – P. 285 – 295.
13. Damato B. Legacy of the Collaborative Ocular Melanoma Study / B. Damato // *Arch. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 125, 7. – P. 966 – 968.
14. Eskelin S. Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea: tumor progression before and after treatment / S. Eskelin, S. Pyrhonen, P. Summanen [et al.] // *Ophthalmology*. – 2000. – Vol. 107. – P. 1443 – 1449.
15. Field M.G. Recent developments in prognosis and predictive testing in uveal melanoma /

- M.G. Field, J.W. Harbour // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 25, 3. – P. 234 – 239.
16. Fuchs U. An immunohistochemical and prognostic analysis of cytokeratin expression in malignant uveal melanoma / U. Fuchs, T. Kivela, P. Summanen [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1992. – Vol. 141, 1. – P. 169 – 181.
 17. Gupta P.B. The melanocyte differentiation program predisposes to metastasis after neoplastic transformation / P.B. Gupta, C. Kuperwasser, J.P. Brunet [et al.] // *Nat. Genet.* – 2005. – Vol. 37. – P. 1047 – 1054.
 18. Harbour J.W. A prognostic test to predict the risk of metastasis in uveal melanoma based on 15-gene expression profile / J.W. Harbour // *Methods Mol. Biol.* – 2014. – Vol. 1102. – P. 427 – 440.
 19. Harbour J.W. Eye cancer: unique insights into oncogenesis: the Cogan Lecture / J.W. Harbour // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2006. – Vol. 47. – P. 1736 – 1745.
 20. Hay E.D. The mesenchymal cell, its role in the embryo, and the remarkable signaling mechanisms that create it / E.D. Hay // *Dev. Dyn.* – 2005. – Vol. 233. – P. 706 – 720.
 21. Hoek K. Expression profiling reveals novel pathways in the transformation of melanocytes to melanomas / K. Hoek, D.L. Rimm, K.R. Williams [et al.] // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64. – P. 5270–5282.
 22. Jensen O.A. Malignant melanomas of the human uvea: 25-year follow-up of cases in Denmark, 1943–1952 / O.A. Jensen // *Acta. Ophthalmol. (Copenh.)* – 1982. – Vol. 60. – P. 161 – 182.
 23. Johansson C.C. Expression and prognostic significance of iNOS in uveal melanoma / C.C. Johansson, D. Mougiakakos, E. Trocme [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 126. – P. 2682 – 2689.
 24. Kivela T. Prognostication in eye cancer: the latest tumor, node, metastasis classification and beyond / T. Kivela, E. Kujala // *Eye* – 2013. – Vol. 27. – P. 243 – 252.
 25. Kujala E. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma / E. Kujala, T. Makitie, T. Kivela // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2003. – Vol. 44. – P. 4651 – 4659.
 26. Laver N.V. Ocular melanoma / N.V. Laver, M.E. McLaughlin, J.S. Duker // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2010. – Vol. 134. – P. 1778 – 1784.
 27. Mouriaux F. Increased HIF-1 α expression correlates with cell proliferation and vascular markers CD31 and VEGF-A in uveal melanoma / F. Mouriaux, F. Sanschagrin, C. Diorio [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2014. – Vol. 55, 3. – P. 1277 – 1283.
 28. Onken M.D. An accurate, clinically feasible multi-gene expression assay for predicting metastasis in uveal melanoma / M.D. Onken, L.A. Worley, M.D. Tuscan, J.W. Harbour // *J. Mol. Diagn.* – 2010. – Vol. 12. – P. 461 – 468.
 29. Onken M.D. Gene Expression profiling in uveal melanoma reveals two Molecular classes and predicts metastatic death / M.D. Onken, L.A. Worley, J.P. Ehlers, J.W. Harbour // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64. – P. 7205 – 7209.
 30. Paul E.V. Prognosis of malignant melanomas of the choroid and ciliary body / E.V. Paul, B.L. Parnell, M. Fraker // *Int. Ophthalmol. Clin.* – 1962. – Vol. 2. – P. 387 – 402.
 31. Polyak K. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits / K. Polyak, R.A. Weinberg // *Nat. Rev. Cancer* – 2009. – Vol. 9. – P. 265 – 273.
 32. Qu Y. Overexpression of high mobility group A1 protein in human uveal melanomas: implication for prognosis / Y. Qu, Y. Wang, J. Ma [et al.] – Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article>.
 33. Rietschel P. Variates of survival in metastatic uveal melanoma / P. Rietschel, K.S. Panageas, C. Hanlon [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 8076 – 8080
 34. Scholes A.G. Monosomy 3 in uveal melanoma: correlation with clinical and histologic predictors of survival / A.G. Scholes, B.E. Damato, J. Nunn [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2003. – Vol. 44. – P. 1008 – 1011.
 35. Shields C.L. Prognosis of uveal melanoma in 500 cases using genetic testing of fine-needle

-
- aspiration biopsy specimens / C.L. Shields, A. Ganguly, C.G. Bianciotto [et al.] // *Ophthalmology*. – 2011. – Vol. 118. – P. 396 – 401.
36. Sibbritt T. Mapping and significance of the mRNA methylome / T. Sibbritt, H.R. Patel, T. Preiss // *Wiley Interdiscip. Rev. RNA* – 2013. – Vol. 15, 4. – P. 397–422.
 37. Singh A.D. Survival rates with uveal melanoma in the United States: 1973–1997 / A.D. Singh, A. Topham // *Ophthalmology* – 2003. – Vol. 110. – P. 962 – 965.
 38. Singh A.D. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival / A.D. Singh, M.E. Turell, A.K. Topham // *Ophthalmology*. – 2011. – Vol. 118. – P. 1881 – 1885.
 39. Thiery J.P. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease / J.P. Thiery, H. Acloque, R.Y. Huang, M.A. Nieto // *Cell*. – 2009. – Vol. 139. – P. 871 – 890.
 40. Toth J. Retrospective study on uveal melanoma / J. Toth // *Hungarian Oncology* – 2005. – Vol. 49. – P. 19–25.
 41. Triozzi P.L. Targeted therapy for uveal melanoma / P.L. Triozzi, C. Eng, A.D. Singh // *Cancer Treat. Rev.* - 2008. - Vol. 34. – P. 247 – 258.
 42. Vaarwater J. Multiplex ligation-dependent probe amplification equals fluorescence in situ hybridization for the identification of patients at risk for metastatic disease in uveal melanoma / J. Vaarwater, T. van den Bosch, H.W. Mensink [et al.] // *Melanoma Res.* – 2012. – Vol. 22. – P. 30 – 37.
 43. Yang J. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis / J. Yang, R.A. Weinberg // *Dev. Cell*. – 2008. – Vol. 14. – P. 818 – 829.
 44. Zhang Y. Expression analysis of genes and pathways associated with liver metastases of the uveal melanoma / Y. Zhang, Y. Yang, L. Chen, J. Zhang // *BMC Med. Genet.* – 2014. – Vol. 15.

Стаття надійшла в редакцію 11.11.2016

Рецензія на статтю надійшла 15.12.2016