

©Коллектив авторов, 2020

Морфометрические и генетические предикторы опухолевой трансформации при меланоцитарных внутриглазных новообразованиях

С.В. Саакян¹, М.Р. Хлгатян¹, А.Ю. Цыганков¹, Е.Б. Мякошина¹,
А.М. Бурденный², В.И. Логинов²

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава РФ, Москва, Россия

²ФГБУН Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия

Контакты: Хлгатян Мариам Рубеновна – khlgatyanmariam@yandex.ru

OCT-morphometric and genetic predictors of the malignant transformation in melanocytic intraocular tumor

S.V. Saakyan¹, M.R. Khlgatyan¹, A.Yu. Tsygankov¹, E.B. Myakoshina¹,
A.M. Burdennyi², V.I. Loginov²

¹FSBI Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

²FSBSI Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

For correspondence: Khlgatyan Mariam Rubenovna – khlgatyanmariam@yandex.ru

眼内黑素细胞肿瘤恶变的OCT形态计量学和遗传学预测因子

S.V. Saakyan¹, M.R. Khlgatyan¹, A.Yu. Tsygankov¹, E.B. Myakoshina¹,
A.M. Burdennyi², V.I. Loginov²

¹FSBI Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

²FSBSI Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

通讯作者: Khlgatyan Mariam Rubenovna – khlgatyanmariam@yandex.ru

Doi: 10.25792/HN.2020.8.4.8-16

Цель исследования – определить морфометрические и генетические предикторы опухолевой трансформации меланоцитарных внутриглазных новообразований.

Материал и методы. В проспективном исследовании проанализирован 81 пациент (84 глаза) с меланоцитарными внутриглазными новообразованиями. Всем больным проводили стандартное офтальмологическое обследование и специальные инструментальные методы диагностики (ультразвуковое исследование – УЗИ, оптическая когерентная томография в режиме улучшенного глубокого изображения – ОКТ в режиме «EDI» с ангиографическим режимом – ОКТ А). Больные были разделены на 3 группы с учетом особенностей клинической картины. Всем пациентам проводили органосохранное лазерное лечение (n=36) и брахитерапию (n=1). Для исключения отдаленных метастазов больным выполняли магнитно-резонансную томографию органов брюшной полости с контрастированием и компьютерную томографию органов грудной клетки. Изучение мутаций в генах GNAQ/GNA11 осуществляли с помощью анализа кривых плавления и метода определения полиморфизма длины рестриционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ-анализ). В качестве контрольной группы использовали выборку лиц без онкологических заболеваний, сопоставимую по возрасту и полу (n=31).

Результаты. При сравнительном анализе выявлены значимые предикторы прогрессии стационарного невиса хориоидеи в прогрессирующей, к которым относятся конвекс-деформация ретино-хориоидального профиля, ослабление гиперрефлективности на уровне хориокапилляров, расширение перитуморальных хориоидальных сосудов и компримирование их в центральной зоне, локальная отслойка и выраженная гиперплазия ретинального пигментного эпителия, щелевидная и локальная отслойка нейроэпителия, интратретинальные микрокисты, дезорганизация структуры фоторецепторов. Кроме того, определяли предикторы озлокачествления прогрессирующего невиса в начальную меланому хориоидеи. Количественный анализ плотности сосудов на уровне хориокапилляров показал увеличение изучаемого параметра при прогрессирующем невисе хориоидеи по сравнению с начальной меланомой и стационарным невисом, что могло служить предиктором опухолевого роста.

Заключение. В настоящей работе впервые с помощью ОКТ в режиме «EDI» и ОКТ-А выявлен симптомокомплекс предиктивных маркеров, включающих хориоидальные и опухоль-ассоциированные ретинальные изменения, характеризующие прогрессию и озлокачествление невисов хориоидеи. Кроме того, диагностированы молекулярно-генетические особенности в периферической крови у пациентов с невисами и начальной меланомой хориоидеи. Выявленные показатели могут быть использованы для

скрининга пациентов с невусом хориоидеи с высоким риском малигнизации, а также для разработки современных подходов к прогнозированию течения меланомы хориоидеи на ранних стадиях онкогенеза.

Ключевые слова: невус хориоидеи, начальная меланома хориоидеи, увеальная меланома, ОКТ, ОКТ-А, онкогены GNAQ и GNA11

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки

Для цитирования: Саакян С.В., Хлгатын М.Р., Цыганков А.Ю., Мякошина Е.Б., Бурденный А.М., Логинов В.И. Морфометрические и генетические предикторы опухолевой трансформации при меланоцитарных внутриглазных новообразованиях. Голова и шея. Российский журнал=Head and neck. Russian Journal. 2020;8(4):8–16

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

ABSTRACT

Aim. To determine OCT-morphometric and genetic predictors of the malignant transformation in melanocytic intraocular tumors.

Material and methods. 81 (84 eyes) previously untreated patients with melanocytic intraocular tumors were examined. All patients underwent standard ophthalmological examination and special instrumental diagnostic assessment (ultrasound examination (US), enhanced depth imaging (EDI) optical coherence tomography (OCT), OCT angiography). The bilateral form was diagnosed in 2 (2.4%) patients: in the first case, the benign and suspicious choroidal nevi were detected in the paired eye, in the second case, small choroidal melanoma in both eyes. Multifocal lesions were determined in 3 (4%) patients: in the first case, foci with small melanoma and suspicious choroidal nevus were diagnosed. In the second and third cases, two and three foci with a benign choroidal nevus were identified. Patients were assigned to the following groups: 1st group – with benign choroidal nevus (n=26 foci; mean age 61.1±13.6 years). Gender distribution: female – 18, male – 5. Multifocal lesions were diagnosed in 2 patients (2 and 3 lesions). Thus, the study included 26 benign choroidal nevi. US showed no detectable tumor. 2nd group consisted of patients with suspicious choroidal nevus (n=24 foci; mean age 55±13 years). Gender distribution: female – 22, male – 3. Mean tumor thickness was 0.5±0.1 mm, basal diameter – 5.4±1.9 mm. 3rd group – small choroidal melanoma (n=37 foci; mean age 56.2±14.8 years). Genotyping was performed by high resolution melting analysis. Gender distribution: female – 27, male – 9. Average tumor size according to US was 1.3±0.4 mm (thickness) and 6.9±2.1 mm (basal diameter). All patients underwent laser treatment (n=36) and brachytherapy (n=1). To exclude distant metastases, the patients underwent contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the abdominal organs and computed tomography of the chest. Mutations in GNAQ/GNA11 oncogenes were detected using the high resolution melting and polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) analyses. The control group was a cohort of individuals without malignancies, comparable in age and sex (n=31).

Results. Comparative analysis revealed statistically significant predictors of benign choroidal nevus progression into a suspicious choroidal nevus, which include convex deformation of the retino-choroidal profile, weakening of hyperreflectivity at the choriocapillaries level, expansion of the peritumoral choroidal vessels and their compression in the central zone, local detachment and severe hyperplasia of the retinal pigment epithelium (RPE), slit-like and local detachment of the retinal neuroepithelium (NE), intraretinal microcysts, disorganization of the photoreceptor structure (p<0.05). In addition, predictors of a suspicious nevus transformation into the small choroidal melanoma were determined, which include choroidal “excavation”, defects in RPE, «shaggy» photoreceptors, accumulation of subretinal hyperreflective deposits (p<0.05). A quantitative analysis of vascular density at the choriocapillaries level showed an increase in the studied parameters in suspicious choroidal nevus compared with small melanoma and benign nevi (p<0.05), which could be a predictor of tumor growth. A significant increase in the density of perfusion of small choroidal melanoma was revealed when compared with group 2 (p=0.02). A comparative analysis of three groups and the control group revealed that mutations in the GNAQ and GNA11 genes in circulating tumor DNA are significantly more common in patients with small melanoma and choroidal nevi. In the control group, oncogenes in circulating tumor DNA were not detected. In patients with small melanoma and suspicious choroidal nevi, mutations in GNAQ/GNA11 in blood are significantly more common than in patients with benign choroidal nevi (1 and 3 groups; p=0.0004; 1 and 2 groups: p=0.0008). In groups 2 and 3, there were no significant differences depending on the presence of mutations in GNAQ and GNA11 genes (p>0.05), which may indicate a high risk of transformation of a suspicious nevus into choroidal melanoma.

Conclusion. In the present paper, a symptom complex of predictive markers was revealed for the first time using EDI-OCT and OCT-A, including the choroidal and the tumor-associated retinal changes that characterize the progression and malignancy of choroidal nevi. Genetic features in circulating tumor DNA were diagnosed in patients with nevi and small choroidal melanoma. The revealed features can be used for screening in patients

with high-risk choroidal nevi, as well as for developing modern approaches to predict the course of choroidal melanoma in the early stages of oncogenesis.

Key words: choroidal nevus, small choroidal melanoma, uveal melanoma, OCT, OCT-A, GNAQ and GNA11 oncogenes

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study.

For citation. Saakyan S.V., Khlgatyan M.R., Tsygankov A.Yu., Myakoshina E.B., Burdennyi A.M., Loginov V.I. OCT-morphometric and genetic predictors of the malignant transformation in melanocytic intraocular tumor. Head and neck. Russian Journal. 2020;8(4):8–16 (In Russian).

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, figures, photographs of patients.

摘要

目标：确定黑色素细胞眼内肿瘤恶性转化的OCT形态计量学和遗传预测因子。

材料和方法：对81例(84眼)未经治疗的黑色素细胞眼内肿瘤患者进行了检查。所有患者均接受标准眼科检查和特殊仪器诊断评估(超声检查、增强深度成像(EDI)光学相干断层扫描(OCT)、OCT血管造影)。2例(2.4%)诊断为双眼脉络膜黑色素瘤：1例双眼可见良性可疑脉络膜痣，2例双眼可见小的脉络膜黑色素瘤。3例(4%)发现多灶性病变：1例诊断为小黑色素瘤和可疑脉络膜痣。在第二和第三个病例中，分别发现了2个和3个良性脉络膜痣病灶。将患者分为以下几组：第一组—伴良性脉络膜痣(n=26个病灶，平均年龄61.1±13.6岁)。性别分布：女性18例，男性5例。2例患者(2例和3例)诊断为多灶性病变。因此，这项研究包括26例良性脉络膜痣。我们没有发现肿瘤。第二组为可疑脉络膜痣患者(n=24，平均年龄55±13岁)。性别分布：女性22例，男性3例。肿瘤平均厚度0.5±0.1 mm，基底径-5.4±1.9 mm。第三组：脉络膜小黑色素瘤37个，平均年龄(56.2±14.8)岁。采用高分辨熔融分析进行基因分型。性别分布：女性27例，男性9例。超声检查肿瘤平均大小为(1.3±0.4)mm(厚度)和(6.9±2.1)mm(基径)。所有患者均接受激光治疗(36例)和近距离放射治疗(1例)。为了排除远处转移，患者接受了腹部器官的增强磁共振成像和胸部的计算机断层扫描。采用高分辨熔融聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术检测GNAQ/GNA11癌基因突变。对照组为年龄和性别相近的非恶性肿瘤人群(n=31)。

结果：对比分析发现良性脉络膜痣进展为可疑脉络膜痣的有统计学意义的预测因素，包括视网膜脉络膜轮廓凸起变形，脉络膜毛细血管水平高反射性减弱，瘤周脉络膜血管扩张并在中心区受压，视网膜色素上皮(RPE)局部脱离和严重增生，视网膜神经上皮(NE)裂隙样和局部脱离，视网膜内微囊，光感受器结构紊乱(P<0.05)，视网膜色素上皮(RPE)局部脱离和严重增生，视网膜神经上皮(NE)裂隙样和局部脱离，视网膜内微囊，光感受器结构紊乱(P<0.05)，视网膜色素上皮(RPE)局部脱离，视网膜神经上皮(NE)裂隙样和局部脱离，视网膜内微囊，光感受器结构紊乱。此外，还确定了可疑痣转化为小脉络膜黑色素瘤的预测因素，包括脉络膜“凹陷”、RPE缺陷、“蓬松”光感受器、视网膜下高反射沉积堆积(p<0.05)。脉络膜毛细血管水平的血管密度定量分析显示，可疑脉络膜痣与小黑色素瘤和良性痣相比，所研究的参数增加(p<0.05)，可作为肿瘤生长的预测指标。与第2组相比，脉络膜小黑色素瘤的灌注密度明显增加(p=0.02)。对三组和对照组的对比分析显示，循环肿瘤DNA中的GNAQ和GNA11基因突变在小黑色素瘤和脉络膜痣患者中明显更常见。对照组未检测到循环肿瘤DNA中的癌基因。在小黑色素瘤和可疑脉络膜痣患者中，血液中GNAQ/GNA11基因突变明显多于良性脉络膜痣患者(1组和3组，P=0.0004；1组和2组：P=0.0008)。在第2组和第3组中，GNAQ和GNA11基因突变的存在没有显著差异(p>0.05)，这可能表明可疑痣转化为脉络膜黑色素瘤的风险很高。

结论：本文首次利用EDI-OCT和OCT-A揭示了脉络膜和肿瘤相关性视网膜病变的症状复合体，其中包括脉络膜和肿瘤相关的视网膜改变，这些改变表征了脉络膜痣的进展和恶性程度。对痣和脉络膜小黑色素瘤患者循环肿瘤DNA的遗传学特征进行了诊断。揭示的特征可用于高危脉络膜痣患者的筛查，以及开发现代方法来预测肿瘤形成早期的脉络膜黑色素瘤的病程。

关键词：脉络膜痣、小脉络膜黑色素瘤、葡萄膜黑色素瘤、OCT、OCT-A、GNAQ和GNA11癌基因

利益冲突：作者没有利益冲突要声明。

基金：这项研究没有资金。

引用：Saakyan S.V., Khlgatyan M.R., Tsygankov A.Yu., Myakoshina E.B., Burdennyi A.M., Loginov V.I. OCT-morphometric and genetic predictors of the malignant transformation in melanocytic intraocular tumor. Head and neck. Russian Journal. 2020;8(4):8–16 (In Russian).

作者负责提供的数据的原创性和出版说明性材料的可能性—表格、数字、患者的照片。

Введение

Меланома хориоидеи является злокачественной внутриглазной опухолью, которая имеет нейроэктодермальное происхождение и развивается из меланоцитов увеального тракта [1]. В связи с полиморфностью клинической картины меланому хориоидеи на начальных стадиях онкогенеза трудно дифференцировать с невусом [1–3]. Невус хориоидеи является доброкачественной опухолью, однако может подвергаться малигнизации в 1–51% случаев [4]. Кроме того, ряд авторов в своих работах упоминают о нетипичных («подозрительных» или «прогрессирующих») невусах, которые трудно дифференцировать с начальной меланомой хориоидеи в связи со сходной офтальмоскопической картиной [3]. В связи с этим многие специалисты продолжают рекомендовать тщательные регулярные осмотры пациентов с невусом хориоидеи для выявления первых признаков его озлокачествления [3].

В арсенал современных инструментальных методов исследования начальной меланомы и невусов хориоидеи входит оптическая когерентная томография в режиме улучшенного глубокого изображения (ОКТ в режиме «Enhanced depth imaging – EDI») и в ангиографическом режиме (ОКТ-А) [5–8]. Модификация ОКТ в режиме «EDI» обеспечивает визуализацию не только сетчатки, но и хориоидальных структур, что особенно важно в диагностике опухолей сосудистой оболочки [6–7]. В публикуемых работах существуют противоречивые мнения о значимости ОКТ-признаков в диагностике изменений в хориоидеи и выявлении опухоль-ассоциированной эпителиопатии при невусах и меланоме [5, 9, 10]. На сегодняшний день не определены дифференциально-диагностические предикторы опухолевой прогрессии невуса хориоидеи и его малигнизации с помощью морфометрического исследования.

ОКТ-А основан на оценке колебаний амплитуды отраженного сигнала между последовательными срезами, что позволяет провести оценку кровотока сосудистой сети сетчатки и хориоидеи [5]. Изучены качественные и количественные особенности сосудистой сети в поверхностном и глубоком слоях как у пациентов с невусом хориоидеи, так с начальной меланомой хориоидеи [5, 8, 11–14]. Тем не менее наличие немногочисленных работ о применении метода ОКТ-А при начальной меланоме и невусах хориоидеи диктует необходимость выявления дифференциально-диагностических предикторов опухолевой прогрессии невуса хориоидеи и его злокачественной трансформации [5, 8, 11–14].

В современной медицине большое значение приобретают молекулярно-генетические маркеры [15]. Наличие мутации в генах *GNAQ* и *GNA11* для пациентов с меланомой хориоидеи являются патогномоничными, частота встречаемости которой может достигать 96% случаев [15]. Указанные маркеры исследуются при молекулярно-генетическом исследовании опухолевой ткани, полученной после ликвидационного лечения или при тонкоигольной аспирационной биопсии. Однако биопсия опухолевой ткани, которая является инвазивной процедурой, не всегда может быть выполнена в связи с небольшими размерами начальной меланомы и невусов хориоидеи (толщина <3 мм) [16]. Определение специфических онкогенов *GNAQ* и *GNA11* в циркулирующих опухолевых ДНК периферической крови может быть альтернативой для данных групп пациентов и иметь дифференциально-диагностическую значимость [17].

Цель работы: определить морфометрические и генетические предикторы опухолевой трансформации меланоцитарных внутриглазных новообразований.

Материал и методы

В проспективном исследовании проанализирован 81 пациент (84 глаза) с меланоцитарными внутриглазными новообразованиями. Всем больным проводили общее офтальмологическое обследование в отделах офтальмоонкологии и радиологии и взрослого консультативно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России. Бинокулярную форму диагностировали у 2 (2,4%) пациентов: в первом случае выявили стационарный и прогрессирующий невус хориоидеи на парном глазу, во втором случае – начальную меланому хориоидеи в обоих глазах. Мультифокусное поражение определили у 3 (4%) больных: в первом случае диагностировали очаги с начальной меланомой и прогрессирующим невусом хориоидеи. Во втором и в третьем случаях выявили 2 и 3 очага со стационарным невусом хориоидеи. Больные были разделены на 3 группы с учетом особенностей клинической картины: 1-я группа – пациенты со стационарным невусом хориоидеи (23 глаза), средний возраст которых составил 61,1±13,6 года. Распределение по гендерному признаку: женщин – 18, мужчин – 5. Мультифокусное поражение диагностировали у 2 пациентов (2 и 3 очага). Таким образом, в исследовании вошло 26 очагов со стационарным невусом хориоидеи. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) «плюс-ткань» в области очага не определяли; 2-я группа – пациенты с прогрессирующим невусом хориоидеи (24 глаза), средний возраст которых составил 55±13 лет. Распределение по гендерному признаку: женщин – 22, мужчин – 3. Всем пациентам проводили органосохранное лазерное лечение. При проведении УЗИ средняя проминенция опухолей составила 0,5±0,3 мм и диаметр основания – 5,4±1,9 мм; 3-я группа – пациенты с начальной меланомой хориоидеи (36 глаз), средний возраст которых составил 56,2±15,0 лет. Распределение по гендерному признаку: женщин – 27 (75%), мужчин – 9 (25%). Средние размеры опухолей, по данным УЗИ, составили 1,3±0,4 мм (проминенция) и 6,9±2,1 мм (диаметр основания). Всем пациентам проводили органосохранное лазерное лечение (n=36) и брахитерапию (n=1). Для исключения отдаленных метастазов больным выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости с контрастированием и компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки.

Пациентов обследовали на многофункциональной ультразвуковой системе Voluson® 730Pro (General Electric, Healthcare, Германия). ОКТ в режиме «EDI» проводили на ретиноангио-томографе HRA+OCT («Heidelberg», Германия). ОКТ-А осуществляли с помощью оптического когерентного томографа OCT-Angiography Software for RS-3000 Advance, Nidek, (Япония) с применением алгоритма амплитудно-декорреляционной спектроскопии (SSADA) и «En Face» в режиме «AngioRetina» с количественным анализом плотности сосудов и перфузии на уровне поверхностного сосудистого сплетения, глубокого сосудистого сплетения и в слое хориокапилляров в области патологического очага. Размеры зон сканирования составляли 6×6 и 9×9 мм. ОКТ в режиме «EDI» удалось провести всем пациентам (рис. 1А). ОКТ-А провели 36 (44%) пациентам (38 глаз) с прозрачными оптическими средами при центральной локализации опухолей (рис. 1Б).

Молекулярно-генетическое исследование выполняли на базе лаборатории патогеномики и транскриптомики НИИ общей патологии и патофизиологии. Добровольное информированное согласие получено от всех пациентов. Изучение мутаций



Рис. 1. Прогрессирующий невус хориоидеи

А – ОКТ в режиме «EDI». Б – ОКТ-А.

Figure 1. Suspicious choroidal nevus

А – OCT with «EDI» regimen. Б – OCTA.

в генах *GNAQ/GNA11* осуществляли с помощью анализа кривых плавления и метода определения полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ-анализ). В качестве контрольной группы использовали выборку лиц без онкологических заболеваний, сопоставимую по возрасту и полу ($n=31$).

Статистическую обработку результатов при оценке мутаций генов проводили с использованием закона генетического равновесия Харди–Вайнберга для аутосомных признаков. При сравнении частот встречаемости признаков применяли точный критерий Фишера и его значимость. Для сравнения средних значений в двух группах, для которых можно предположить нормальность распределений, использовался критерий Стьюдента. Проведен расчет среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения от среднего арифметического значения ($m1$). Расчеты проводили в пакетах программ Microsoft Excel, Statistica 10.1.

Результаты

При сравнительном анализе ОКТ-признаков в исследуемых трех группах (табл. 1) выделены предикторы опухолевой прогрессии невуса хориоидеи и его трансформации в начальную меланому хориоидеи.

При сопоставлении групп выявлены предикторы прогрессии стационарного невуса в прогрессирующий невус хориоидеи, к которым относятся конвекс-деформация ретино-хориоидального профиля, ослабление гиперрефлексивности на уровне хориоикапилляров, расширение перитуморальных хориоидальных сосудов и компримирование их в центральной зоне, локальная отслойка и выраженная гиперплазия ретинального пигментного эпителия, щелевидная и локальная отслойка нейроэпителия (НЭ), интратретинальные микрокисты, дезорганизация структуры фоторецепторов. Кроме того, определили предикторы озлокачествления прогрессирующего невуса в начальную меланому хориоидеи, к которым относятся «экскавация» хориоидеи, дефекты в ретинальном пигментном эпителии (РПЭ), доля чистоты фоторецепторов, скопление субретинальных гиперрефлексивных депозитов.

Количественный анализ (табл. 2) плотности сосудов на уровне хориоикапилляров показал увеличение изучаемого параметра при прогрессирующем невусе хориоидеи по сравнению с начальной меланомой и стационарным невусом, что могло служить предиктором опухолевого роста. При оценке плотности

перфузии выявлено статистически значимое увеличение изучаемого параметра при начальной меланоме хориоидеи в отличие от невусов хориоидеи.

При сравнительном анализе трех исследуемых групп и контрольной группы выявлено, что мутации в генах *GNAQ* и *GNA11* в циркулирующих опухолевых ДНК периферической крови достоверно чаще встречаются у пациентов с начальной меланомой и невусами хориоидеи. В то же время в контрольной группе здоровых лиц онкогены в циркулирующих опухолевых ДНК периферической крови не выявлены (табл. 3).

При сопоставлении исследуемых групп выявлено, что у пациентов с начальной меланомой и прогрессирующим невусом хориоидеи значимо чаще встречаются мутации в указанных онкогенах в периферической крови, чем у пациентов со стационарным невусом хориоидеи (1-я и 3-я группы; $p=0,0004$; 1-я и 2-я группы: $p=0,0008$). Следует отметить, что у пациентов 2-й и 3-й групп не выявлено достоверных различий в зависимости от наличия мутаций в генах *GNAQ* и *GNA11* ($p>0,05$), что может указывать о высоком риске трансформации прогрессирующего невуса в меланому хориоидеи.

Обсуждение

На сегодняшний день основные исследования направлены на раннюю диагностику меланомы хориоидеи [4, 10]. По данным литературы, при проминенции опухоли до 3 мм диагностируют отдаленные метастазы в 6%, 12, 20% случаев при 5-, 10- и 20-летнем наблюдении [18]. В доступной литературе существуют работы по применению различных современных модификаций метода ОКТ в дифференциальной диагностике начальной меланомы и невусов хориоидеи [9]. Тем не менее на сегодняшний день не определены дифференциально-диагностические предикторы опухолевой прогрессии невуса хориоидеи и его малигнизации с помощью ОКТ в режиме «EDI» и ОКТ-А. По данным литературы, для меланомы хориоидеи характерна правильная дугообразная форма ретино-хориоидального профиля в связи с ее склонностью к узловому росту [19]. В настоящей работе выявлено, что значимым дифференциально-диагностическим признаком стационарного невуса хориоидеи является ровный ретино-хориоидальный профиль. В отличие от пациентов со стационарным невусом хориоидеи у пациентов с начальной меланомой и прогрессирующим невусом выявили дугообразное изменение хориоидального профиля.

Таблица 1. Морфометрические дифференциально-диагностические признаки, выявляемые в режиме улучшенного глубокого изображения (EDI) при начальной меланоме и невусах хориоидеи
 Table 1. OCT (EDI) – morphometric differential diagnostic signs in small choroidal melanoma and choroidal nevi

ОКТ (EDI)-признаки OCT (EDI) signs	1-я группа (n=26) Group 1	2-я группа (n=24) Group 2	3-я группа (n=37) Group 3
Конвекс-деформация Convex deformation	–	100%	100%
p<0,001			
Рефлективность Reflectivity	Повышенная рефлективность с эффектом тени подлежащих структур <i>Increased reflectivity with shadow effect of underlying structures</i>		Высокая рефлективность ниже РПЭ с переходом на среднюю рефлективность <i>High reflectivity below RPE with a transition to medium reflectivity</i>
p<0,001			
Расширенные хориоидальные сосуды по периферии опухоли <i>Dilated choroidal vessels along the periphery of the tumor.</i>	–	79%	100%
1-я и 2-я группы (1 and 2 groups): p<0,001 ; 1-я и 3-я группы (1 and 3 groups): p<0,001 ; 2-я и 3-я группы (2 and 3 groups): p=0,001			
Хориоидальные сосуды компримированы ближе к центральной области опухоли <i>Choroidal vessels are compressed closer to the central region of the tumor</i>	–	42%	40,5%
1-я и 2-я группы (1 and 2 groups): p=0,0001 ; 1-я и 3-я группы (1 and 3 groups): p=0,00013 ; 2-я и 3-я группы (2 and 3 groups): p=1,01			
«Экскавация» хориоидеи <i>“Excavation” of the choroid</i>	–	–	19%
1-я и 3-я группы (1 and 3 groups): p=0,035 ; 2-я и 3-я группы (2 and 3 groups): p=0,035			
Дефекты РПЭ RPE defects	–	–	100%
1-я и 3-я группы (1 and 3 groups): p<0,001 ; 2-я и 3-я группы (2 and 3 groups): p<0,001			
Локальная отслойка РПЭ Local RPE detachment	–	25%	22%
1-я и 2-я группы (1 and 2 groups): p=0,04 ; 1-я и 3-я группы (1 and 3 groups): p=0,02 ; 2-я и 3-я группы (2 and 3 groups): p=0,748			
Гиперрефлективный материал, расположенный под РПЭ <i>Hyper-reflective material under RPE</i>	50%	71%	75%
1-я и 2-я группы (1 and 2 groups): p=0,158 ; 1-я и 3-я группы (1 and 3 groups): p=0,05 ; 2-я и 3-я группы (2 and 3 groups): p=0,768			
Гиперплазия РПЭ RPE hyperplasia	–	79%	16%
1-я и 2-я группы (1 and 2 groups): p=0,0004 ; 1-я и 3-я группы (1 and 3 groups): p=0,00008 ; 2-я и 3-я группы (2 and 3 groups): p=0,556 , $\chi^2=0,6$			
Дезорганизация структуры фоторецепторов <i>Disorganization of the photoreceptors structure</i>	–	33%	100%
1-я и 2-я группы (1 and 2 groups): p=0,0013 ; 2-я и 3-я группы (2 and 3 groups): p<0,001 ; 1-я и 3-я группы (1 and 3 groups): p<0,001			
Интраретинальные микрокисты <i>Intraretinal microcysts</i>	–	42%	62%
1-я и 2-я группы (1 and 2 groups): p=0,0002 ; 1-я и 3-я группы (1 and 3 groups): p=0,001 ; 2-я и 3-я группы (2 and 3 groups): p=0,434			
Щелевидная отслойка НЭ <i>Slit NE detachment</i>	–	8%	51%
1-я и 2-я группы (1 and 2 groups): p=0,225 ; 1-я и 3-я группы (1 and 3 groups): p=0,003 ; 2-я и 3-я группы (2 and 3 groups): p=0,0007			
Локальная отслойка НЭ Local NE detachment	–	21%	62%
1-я и 2-я группы (1 and 2 groups): p=0,02 ; 1-я и 3-я группы (1 and 3 groups): p<0,001 ; 2-я и 3-я группы (2 and 3 groups): p=0,001			
Субретинальное скопление депозитов <i>Subretinal accumulation of deposits</i>	–	–	46%
1-я и 3-я группы (1 and 3 groups): p=0,00002 ; 2-я и 3-я группы (2 and 3 groups): p=0,00006			

Примечание. «→» – признак не выявлен. Отмеченные жирным шрифтом ассоциации статистически значимы, НЭ – нейроэпителий, РПЭ – ретикулярный пигментный эпителий.

Note: «→» sign was not identified. Associations in bold are statistically significant. NE - neuroepithelium, RPE - retinal pigment epithelium

Таблица 2. Анализ плотности сосудов и перфузии у пациентов с начальной меланомой и невусами хориоидеи
 Table 2. Analysis of vessel and perfusion density in patients with small choroidal melanoma and choroidal nevi

ОКТ-А хориокапилляров OCT-A of the choriocapillaries	1-я группа 1 group (n=17)	2-я группа 2 group (n=10)	3-я группа 3 group (n=11)	Значимость (p) Significance (p)
Плотность перфузии, % Perfusion density, %	13,0±2,1	11,1±1,5	17,0±1,9	1-я и 2-я группы (1 and 2 groups): 0,5 2-я и 3-я группы (2 and 3 groups): 0,02 1-я и 3-я группы (1 and 3 groups): 0,18
Плотность сосудов (мм ⁻¹) Vessel density (mm ⁻¹)	3,3±0,4	6,7±1,2	2,8±0,3	1-я и 2-я группы (1 and 2 groups): 0,02 2-я и 3-я группы (2 and 3 groups): 0,008 1-я и 3-я группы (1 and 3 groups): 0,4

Примечание. Отмеченные жирным шрифтом ассоциации статистически значимы.

Note: Associations in bold are statistically significant.

Таблица 3. Частота встречаемости мутаций в генах *GNAQ* и *GNA11* в циркулирующих опухолевых ДНК периферической крови у пациентов с меланоцитарными внутриглазными новообразованиями и в контрольной группе
 Table 3. The frequency of mutations of *GNAQ* and *GNA11* oncogenes in circulating tumor DNA of blood in patients with melanocytic intraocular tumors and in the control group

Исследуемые группы <i>Study groups</i>	Мутации в генах <i>GNAQ/GNA11</i> <i>Mutations in the GNAQ/ GNA11 genes</i>	Значимость (p) <i>Significance (p)</i>
1-я группа (n=23) <i>1 group (n=23)</i>	37,5%	0,00015
2-я группа (n=24) <i>2 group (n=24)</i>	87,5%	<0,01
3-я группа (n=36) <i>3 group (n=36)</i>	86%	<0,01

Примечание. Отмеченные жирным шрифтом ассоциации статистически значимы.

Note. Associations in bold are statistically significant.

При сравнении формы хориоидального профиля начальной меланомы и прогрессирующего невуса хориоидеи статистически значимых различий не выявлено.

Gowtham Jonna и соавт. [20] в своем исследовании предложили разделить невус хориоидеи на 4 типа. При 1-м типе авторы отмечают ровный хориоидальный профиль с однородной гиперрефлексивностью в зоне очага, который ограничен неизменной сосудистой оболочкой, что соответствует полученными нами данными для группы пациентов со стационарным невусом хориоидеи. При 2-м и 4-м типах авторы отмечают конкав-деформацию хориоидального профиля с гиперрефлексивностью в области очага с различной степенью экранирования подлежащих структур. В настоящем исследовании указанные морфометрические признаки значимо выявлены в группе пациентов с прогрессирующим невусом хориоидеи при сопоставлении с группой пациентов со стационарным невусом хориоидеи. Данный признак встречается также у пациентов с начальной меланомой хориоидеи. При сравнении 2-й и 3-й групп статистически значимых различий не выявили. Таким образом, гиперрефлексивность с переходом на среднюю рефлексивность с эффектом тени подлежащих структур и куполообразная форма хориоидального профиля имеют большое значение, т.к. несмотря на неспецифичность признаков, свидетельствуют о наличии признаков роста опухоли.

При изучении хориоидеи в глазах как с начальной меланомой, так с прогрессирующим невусом хориоидеи просматривали расширенные просветы хориоидальных сосудов в перифокальной зоне и компримированные сосуды, как правило, ближе к центру образования. Указанные изменения могут свидетельствовать об ишемии сетчатки на вершине образования, что приводит к дезорганизации слоев сетчатки и компенсаторному кровенаполнению по периферии образования [19]. При сравнении 2-й и 3-й групп статистически значимых различий не отмечено. Однако указанные признаки значимо не встречались в глазах со стационарным невусом хориоидеи. Таким образом, изменения в хориоидальных сосудах имеют неспецифический характер в дифференциальной диагностике начальной меланомы и прогрессирующего невуса хориоидеи, однако могут свидетельствовать об активно растущей опухоли. «Экскавацию хориоидеи» области патологического очага диагностировали только у пациентов с начальной меланомой хориоидеи. Следует отметить, что в данных случаях также отметили конкав-деформацию ретино-хориоидального интерфейса с выраженными изменениями в РПЭ и НЭ. Однако, по данным литературы, указанный признак встречается также при невусе хориоидеи в 5% случаях, что может быть связано с локализацией опухоли и степенью

ригидности склеры [6]. Тем не менее авторы отмечают необходимость дальнейших исследований для предупреждения опухолевой прогрессии.

При анализе сканов деструктивные процессы в РПЭ встречаются во всех трех группах в виде друз, гиперплазии и дефектов. Статистически значимым дифференциально-диагностическим признаком начальной меланомы хориоидеи являлось наличие дефектов в РПЭ и наличие субретинальных депозитов как следствие более выраженной дезорганизации РПЭ. При изучении 2-й группы отмечена ассоциация только с гиперплазией РПЭ при сопоставлении с пациентами со стационарным невусом хориоидеи. Указанные изменения объясняются медленным ростом (длительностью процесса), механическим воздействием на комплекс РПЭ [5, 9, 10, 19]. Отслойку НЭ и РПЭ над опухолью статистически значимо чаще диагностировали во 2-й и 3-й группах. По данным литературы, наличие субретинальной жидкости является прогностически неблагоприятным фактором перерождения невуса хориоидеи в меланому [21]. Однако ряд автор утверждают, что отслойка РПЭ и НЭ встречается и при невусах хориоидеи [22]. При сравнении 2-й и 3-й групп выявлено, что начальная меланوما хориоидеи статистически значимо ассоциируется с локальной и щелевидной отслойкой НЭ. Таким образом, отслойка НЭ и РПЭ является неспецифическим фактором риска опухолевой прогрессии и малигнизации невуса хориоидеи. Схожие данные получили при анализе наличия интратретинальных кист при прогрессирующем невусе и начальной меланоме хориоидеи, что свидетельствует об активном росте опухоли [5, 19, 23].

По данным литературы, долбчатость фоторецепторов является дифференциально-диагностическим признаком меланомы хориоидеи [10]. Тем не менее в последних публикациях отмечено, что «лохматые фоторецепторы» могут встречаться также при невусе хориоидеи в 29% случаев и не свидетельствуют о малигнизации патологического очага. Авторы отмечают, что структурные изменения в виде «лохматых фоторецепторов» выявлены через 15 месяцев после повторного осмотра пациентов и являются следствием развития субретинальной жидкости [24]. В настоящем исследовании наличие «лохматых фоторецепторов» статистически значимо ассоциируется с начальной меланомой хориоидеи.

Число работ о применении метода ОКТ-А в офтальмоонкологии малочисленно, что связано с ограничениями метода (наличием артефактов) и локализацией опухолей не только в центральном отделе глазного дна, но и на средней и крайней периферии [11, 25]. Большинство публикаций касается применения ОКТ-А для оценки изменений, развивающихся на фоне

лучевой ретинопатии после брахитерапии [12–13]. Имеются единичные работы по изучению особенностей ангиоархитектоники нелеченой меланомы хориоидеи [8, 14]. При меланоме хориоидеи выявлена тенденция к снижению плотности поверхностной и глубокой сосудистой сети по сравнению с контралатеральным глазом, особенно при наличии субретинальной жидкости. В настоящем исследовании проведен сравнительный анализ плотности перфузии сосудов при невусах и начальной меланоме хориоидеи. Анализ плотности сосудов на уровне хориокапилляров показал увеличение изучаемых параметров при прогрессирующем невусе хориоидеи при сопоставлении с начальной меланомой и стационарным невусом хориоидеи, что может служить предикторами опухолевого роста.

В современной медицине большое значение приобретают молекулярно-генетические маркеры в диагностике увеальной меланомы [15, 26]. Впервые при сравнительном анализе молекулярно-генетического исследования периферической крови выявлена значимая ассоциация наличия онкогенов *GNAQ* и *GNA11* в циркулирующих опухолевых ДНК периферической крови с развитием меланоцитарных внутриглазных новообразований. По данным общих онкологов, частота встречаемости онкогенов *GNAQ* и *GNA11* составляет 84% случаев у пациентов с метастатической формой увеальной меланомы [17]. При этом значимых различий не выявлено при сопоставлении пациентов с начальной меланомой и прогрессирующим невусом хориоидеи, что может свидетельствовать о высоком риске трансформации прогрессирующего невуса в меланому. При сопоставлении контрольной группы и пациентов со стационарным невусом хориоидеи также выявлена достоверная разница, в связи с чем необходим скрининг пациентов данной группы для проведения своевременного лечения.

Заключение

В настоящей работе впервые с помощью ОКТ в режиме «EDI» и ОКТ-А выявлен симптомокомплекс предиктивных маркеров, включающих хориоидальные и опухоль-ассоциированные ретинальные изменения, характеризующие прогрессию и озлокачествление невусов хориоидеи. Кроме того, диагностированы молекулярно-генетические особенности в периферической крови у пациентов с невусами и начальной меланомой хориоидеи. Выявленные показатели могут быть использованы для скрининга пациентов с невусом хориоидеи с высоким риском малигнизации, а также для разработки современных подходов к прогнозированию течения меланомы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. М., 2002. 235 с. [Brovkina A. F. Ophthalmooncology. Guide for doctors, Moscow, 2002, 235 p. (In Russ.).]
2. Мякошина Е.Б. Начальная меланом хориоидеи и псевдомеланомы: методы дифференциальной диагностики. Часть I. Офтальмоскопия. Рос. офтальмологический журнал. 2019;12(4):99–108 [Myakoshina E.B. Small choroidal melanoma and pseudomelanomas: methods of differential diagnostics. Part I. Ophthalmoscopy. Rus. Ophthalmol. J. 2019;12(4):99–108. (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-99-108.
3. Gulpinderjeet K., Scott A.A. Multimodal imaging of suspicious choroidal neoplasms in a primary eye care clinic. Clin. Exp. Optom. 2017;100(6):549–62. doi: 10.1111/cxo.12537.
4. Dalvin L.A., Shields C.L., Ancona-Lezama D.A. Combination of multimodal imaging features predictive of choroidal nevus transformation into melanoma. Br. J. Ophthalmol. 2019;103(10):1441–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312967.
5. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Хлгатын М.Р., Склярва Н.В. ОКТ-ангиография в диагностике начальной меланомы и невусов хориоидеи. Офтальмология. 2020;17(3):465–72 [Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Khlgatyan M.R., Sklyarova N.V. OCT-Angiography in Early Choroidal Melanoma and Choroidal Nevi. Ophthalmol. Rus. 2020;17(3):465–72. (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2020-3-465-472.
6. Dolz-Marco R., Hasanreisoglu M., Shields J.A., et al. Posterior scleral bowing with choroidal nevus on enhanced-depth imaging optical coherence tomography. JAMA. Ophthalmol. 2015;133(10):1165–70. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.2677.
7. Spaide R.F., Koizumi H. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. Am. J. Ophthalmol. 2008;146(4):496–500. doi: 10.1016/j.ajo.2008.05.032.
8. Garcia-Arumi Fuste C., Peralta Iturburu F., Garcia-Arumi J. Is optical coherence tomography angiography helpful in the differential diagnosis of choroidal nevus versus melanoma? Eur. J. Ophthalmol. 2020;30(4):723–9. doi: 10.1177/1120672119851768.
9. Torres V.L., Brugnoli N., Kaiser P.K., et al. Optical coherence tomography enhanced depth imaging of choroidal tumors. Am. J. Ophthalmol. 2011;151(4):586–93.
10. Shields C.L., Kaliki S., Rojanaporn D., et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of small choroidal melanoma: comparison with choroidal nevus. Arch. Ophthalmol. 2012;130(7):850–6. doi: 10.1001/archophthalmol.2012.1135.
11. Spaide R.F., Fujimoto J.G., Waheed N.K. Image artifacts in optical coherence tomography angiography. Retina. 2015;35(11):2163–80. doi: 10.1097/IAE.0000000000000765.
12. Shields C.L., Say E.A., Samara W.A., et al. Optical coherence tomography angiography of the macula after plaque radiotherapy of choroidal melanoma: Comparison of irradiated versus nonirradiated eyes in 65 patients. Retina. 2016;36(8):1493–505. https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001021.
13. Say E.A., Samara W.A., Khoo C.T. Parafoveal capillary density after plaque radiotherapy for choroidal melanoma: Analysis of eyes without radiation maculopathy. Retina. 2016;36(9):1670–8. doi: 10.1097/IAE.0000000000001085.
14. Valverde-Megías A., Say E.A., Ferenczy S.R., et al. Differential macular features on optical coherence tomography angiography in eyes with choroidal nevus and melanoma. Retina. 2017;37(4):731–40. doi: 10.1097/IAE.0000000000001233.
15. Alexander N.S., Richard D.C. GNAQ and GNA11 mutations in uveal melanoma. Melanoma Res. 2014;24(6):525–34. doi: 10.1097/CMR.0000000000000121.
16. Frizziero L., Midena E., Trainiti S., et al. Uveal Melanoma Biopsy: A Review. Cancers. (Basel). 2019;11(8):1075. doi: 10.3390/cancers11081075.
17. Bidard F.C., Madić J., Mariani P., et al. Detection rate and prognostic value of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in metastatic uveal melanoma. Int. J. Cancer. 2014;134(5):1207–13. doi: 10.1002/ijc.28436.
18. Shields C.L., Furuta M., Thangappan A., et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. Arch. Ophthalmol. 2009;127(8):989–98. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.208.
19. Мякошина Е.Б. Комплексная диагностика начальной меланомы хориоидеи. REJR. 2016;6(4):19–28. [Myakoshina E.B. Complex laser diagnostics of early choroidal melanoma. REJR. 2016;6(4):19–28. (in Russ.)]. doi: 10.21569/2222-7415-2016-6-4-19-28.
20. Gowtham J., Anthony B.D. Enhanced depth imaging OCT of ultrasonographically flat choroidal nevi demonstrates 5 distinct patterns. Ophthalmol. Retina. 2019;3(3):270–7. doi: 10.1016/j.oret.2018.10.004.
21. Espinoza G., Rosenblatt B., Harbour J.W. Optical coherence tomography in the evaluation of retinal changes associated with suspicious choroidal melanocytic tumors. Am. J. Ophthalmol. 2004;137(1):90–5.

22. Michael D. Yu, Dalvin L.A., Ancona-Lezama D. Choriocapillaris compression correlates with choroidal nevus-associated subretinal fluid: optical coherence tomography analysis of 3431 cases. *Ophthalmol.* 2020;127(9):1273–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.03.025.
23. Muscat S., Parks S., Kemp E., Keating D. Secondary retinal changes associated with choroidal naevi and melanomas documented by optical coherence tomography. *Br. J. Ophthalmol.* 2004;88(1):120–4.
24. Yaghy A., Yu M.D., Dalvin L.A., et al. Photoreceptor morphology and correlation with subretinal fluid chronicity associated with choroidal nevus. *Br. J. Ophthalmol.* 2020;104(6):863–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314755.
25. Shields C.L., Sioufi K., Fuller T., et al. Which tumor, what imaging modality. *Retina Today.* 2016;57–64.
26. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. и др. Мутации в онкогенах GNAQ и GNA11 у больных увеальной меланомой. Молекулярная медицина. 2014;2(3):4–37. [Saakyan S.V., Amiryany A.G., Tsygankov A.Yu., et al. Mutations in oncogenes GNAQ and GNA11 in uveal melanoma patients. *Mol. Med.* 2014;2(3):4–37. (In Russ.)].

Поступила 20.10.20

Принята в печать 15.11.20

Received 20.10.20

Accepted 15.11.20

Вклад авторов: С.В. Саакян – концепция и дизайн исследования, научное редактирование. М.Р. Хлагатян – набор материала, статистический анализ, написание текста. А.Ю. Цыганков, Е.Б. Мякошина – набор материала, научное редактирование. А.М. Бурденный, В.И. Логинов – обработка материала, научное редактирование.

Contribution of the authors: S.V. Sahakyan – research concept and design, scientific editing. M.R. Khlagatyan – material collection, statistical analysis, text writing. A.Yu. Tsygankov, E.B. Myakoshina – material collection, scientific editing. A.M. Burdenny, V.I. Loginov – material processing, scientific editing.

Информация об авторах:

С.В. Саакян – д.м.н., профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава РФ, Москва; ORCID: 0000-0001-8591-428X

М.Р. Хлагатян – аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава РФ, Москва; e-mail: khlagatyanmariam@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0001-7266-770X

А.Ю. Цыганков – к.м.н., младший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ Национальный медицинский

исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава РФ, Москва; email: alextsygankov1986@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0001-9475-3545

Е.Б. Мякошина – к.м.н., научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава РФ, Москва; ORCID ID: 0000-0002-2087-7155

А.М. Бурденный – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики ФГБУН Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва; ORCID ID: 0000-0002-9398-8075

В.И. Логинов – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики ФГБУН Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва; ORCID ID: 0000-0003-2668-8096

Information about the authors:

S.V. Sahakyan – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Ophthalmology and Radiology, FSBI National Medical Research Center of Eye Diseases named after N.I. Helmholtz, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; ORCID: 0000-0001-8591-428X

M.R. Khlagatyan – postgraduate student of the Department of Ophthalmology and Radiology of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Eye Diseases named after I. Helmholtz, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; e-mail: khlagatyanmariam@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0001-7266-770X

A.Yu. Tsygankov – PhD in Medical Sciences, Junior Researcher, Department of Ophthalmology and Radiology, FSBI National Medical Research Center of Eye Diseases named after V.I. Helmholtz, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; email: alextsygankov1986@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0001-9475-3545

E. B. Myakoshina – PhD in Medical Sciences, Researcher of the Department of Ophthalmology and Radiology of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Eye Diseases named after V.I. Helmholtz, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; ORCID ID: 0000-0002-2087-7155

A.M. Burdenny – PhD in Medical Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Pathogenomics and Transcriptomics, Federal State Budgetary Institution Scientific Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow; ORCID ID: 0000-0002-9398-8075

V.I. Loginov – PhD in Medical Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Pathogenomics and Transcriptomics, Federal State Budgetary Institution Scientific Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow; ORCID ID: 0000-0003-2668-8096

Рецензия на статью

Авторы использовали в своей работе современные методики ультразвукового анализа, выполняли оптическую когерентную томографию с ангиорежимом. Кроме того, в работе приведены данные по анализу мутаций в генах GNAQ/GNA11, который осуществляли с помощью анализа кривых плавления и метода определения полиморфизма длины рестриционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ-анализ).

Достаточное число наблюдений (81 пациент), адекватное деление на группы и использование современных статистических методов обработки полученных результатов позволяет говорить о достоверности полученных научных данных, которые при этом хорошо иллюстрированы. Авторы выявили прогностические параметры прогрессирующего невуса хориоидеи, к которым относятся конвекс-деформация ретино-хориоидального профиля, ослабление гиперрефлективности на уровне хориокапилляров, расширение перитуморальных хориоидальных сосудов и компримирование их в центральной зоне, локальная отслойка и выраженная гиперплазия ретинального пигментного эпителия (РПЭ), щелевидная и локальная отслойка нейроэпителия (НЭ), интратретинальные микрокисты, дезорганизация структуры фоторецепторов. Авторы привели интересные морфометрические дифференциально-диагностические признаки, выявляемые в режиме улучшенного глубокого изображения (EDI) при начальной

меланоме и невусах хориоидеи. Безусловно, полученные знания были бы невозможны без использования самых современных диагностических аппаратов и методик обследования. Интересные результаты авторы получили и при анализе плотности сосудов и перфузии у пациентов с начальной меланомой и невусами хориоидеи.

Review on the article

The authors used the modern methods of ultrasound analysis, performed optical coherence tomography with angio-mode in their work. In addition, the work provides data on the analysis of mutations in the GNAQ / GNA11 genes, assessed by the melting curve and the polymorphism of the restriction fragments length (PCR-RFLP) analyses.

A sufficient number of observations (81 patients), adequate division into groups and the use of modern statistical methods for processing the results allow us to speak about the reliability of the scientific data obtained, which are also well illustrated. The authors identified the prognostic parameters of a progressive choroidal nevus, which include convex deformation of the retino-choroidal profile, weakening of hyperreflectivity at the choriocapillaris level, expansion of peritumoral choroidal vessels and their compression in the central zone, local detachment and marked hyperplasia of the retinal neuroepithelium (RNE), intraretinal microcysts, disorganization of the photoreceptors structure. The authors also provide interesting morphometric differential diagnostic features detected in the enhanced deep imaging (EDI) mode in initial melanoma and choroidal nevi. Certainly, the knowledge gained would have been impossible without the use of the most modern diagnostic devices and examination techniques. The authors also obtained interesting results when analyzing vascular density and perfusion in patients with initial melanoma and choroidal nevi.