

Комплексный анализ прогностической значимости aberrаций хромосомы 8 у пациентов с увеальной меланомой

В.А. Яровая¹, А.А. Яровой¹, Л.В. Чудакова², И.А. Левашов¹, А.Р. Зарецкий²

¹ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; Россия, 127486 Москва, Бескудниковский бульвар, 59;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, улица Островитянова, 1

Контакты: Вера Андреевна Яровая verandreevna@gmail.com

Введение. Способность увеальной меланомы к метастазированию зависит от целого спектра прогностических факторов, среди которых генетические имеют основополагающее значение. Роль нарушений короткого плеча хромосомы 8 (8p), а также комбинации изменений 8p и длинного плеча этой хромосомы (8q) в развитии метастатического поражения при данной патологии остается недостаточно изученной.

Цель исследования – проведение комплексного анализа прогностической значимости aberrаций хромосомы 8 у пациентов с увеальной меланомой.

Материалы и методы. Были проанализированы 2 ретроспективные группы пациентов, которым была проведена энуклеация по поводу увеальной меланомы, статистически однородные по основным клиническим параметрам. В 1-ю группу вошли больные без признаков метастазов ($n = 41$) со средним сроком наблюдения 71 мес, во 2-ю группу – больные с выявленными метастазами ($n = 51$) и средним сроком наблюдения 21 мес. Анализ хромосомных нарушений проводился методом мультиплексной амплификации лигированных зондов.

Результаты. Трех- и 5-летняя выживаемость пациентов с увеальной меланомой без делеции 8p составила 64 и 54 %, с делецией 8p – 25 и 6 % соответственно. У больных с амплификацией 8q эти показатели были равны 43 и 26 %, у больных без амплификации 8q – 80 и 74 % соответственно. Для пациентов с одновременной амплификацией региона 8q и делецией региона 8p 3- и 5-летняя выживаемость составила 26 и 7 %, тогда как для пациентов с изолированной амплификацией 8q – 47 и 35 % соответственно. Уровень выживаемости пациентов с изолированной амплификацией 8q и комбинацией нарушений (del8p + amp8q) различается существенно и достоверно: отношение рисков 3,26 (95 % доверительный интервал 1,86–5,69) и 6,89 (95 % доверительный интервал 2,67–17,73) ($p < 0,0001$).

Заключение. Оценка амплификации 8q, делеции 8p и комбинации этих нарушений должна стать неотъемлемой частью прогнозирования риска метастазирования увеальной меланомы. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Ключевые слова: офтальмоонкология, молекулярная онкология, увеальная меланома, прогнозирование, выживаемость

Для цитирования: Яровая В.А., Яровой А.А., Чудакова Л.В. и др. Комплексный анализ прогностической значимости aberrаций хромосомы 8 у пациентов с увеальной меланомой. Успехи молекулярной онкологии 2022;9(1):57–63. DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-1-57-63.

Comprehensive analysis of chromosome 8 abnormalities and its prognostic value in patients with uveal melanoma

V.A. Yarovaya¹, A.A. Yarovoy¹, L.V. Chudakova², I.A. Levashov¹, A.R. Zaretskiy²

¹S.N. Fedorov MNTC «Eye Microsurgery», Ministry of Health of Russia; 59 Beskudnikovsky Bul'var, Moscow 127486, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997 Russia

Contacts: Vera Andreevna Yarovaya verandreevna@gmail.com

Introduction. Uveal melanoma ability to metastasize depends on a few prognostic factors. The genetic ones are considered to be the most significant. The role of disorders of the short arm of chromosome 8 (8p), as well as a combination

of changes in 8p and the long arm of this chromosome (8q) in the development of metastatic lesions in this pathology remains insufficiently studied.

The study objective – to evaluate the prognostic value of chromosome 8 abnormalities in patients with uveal melanoma.

Materials and methods. We analyzed 2 retrospective groups of patients who underwent enucleation for uveal melanoma, statistically homogeneous in the main clinical parameters. Group 1 included patients without signs of metastases ($n = 41$) with an average follow-up period of 71 months, Group 2 included patients with detected metastases ($n = 51$) and an average follow-up period of 21 months. Chromosome abnormalities were tested by multiplex ligation-dependent probe amplification.

Results. Three- and five-year survival in patients with uveal melanoma without 8p deletion were 64 and 54 %, respectively; with 8p deletion significantly lower – 25 and 6 %, respectively. The same survival rates in patients with uveal melanoma with 8q amplification were 43 and 26 %, respectively, whereas in patients without 8q amplification they were significantly higher – 80 and 74 %, respectively. In patients with uveal melanoma harbouring both abnormalities, 3- and 5-year survival rates were 26 and 7 %, whereas isolated 8q amplification was associated with 47 and 35 % survival, respectively. These survival rates differ greatly and significantly: hazard ratio 3,26 (95 % confidence interval 1,86–5,69) and 6,89 (95 % confidence interval 2,67–17,73), respectively ($p < 0,0001$).

Conclusion. The findings support comprehensive evaluation of chromosome 8 abnormalities as a substantial part of uveal melanoma prognostication. 8q amplification, 8p deletion, combination of these abnormalities and its role in uveal melanoma malignancy should be further discovered. Further research in this direction is needed.

Key words: ocular oncology, molecular oncology, uveal melanoma, prognostication, survival rate

For citation: Yarovaya V.A., Yarovoy A.A., Chudakov L.V. et al. Comprehensive analysis of chromosome 8 abnormalities and its prognostic value in patients with uveal melanoma. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2022;9(1):57–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-1-57-63.

ВВЕДЕНИЕ

Уvealная меланома (УМ) – наиболее частая первичная злокачественная опухоль сосудистой оболочки глаза [1]. Способность УМ к метастазированию зависит от целого спектра прогностических факторов: клинических, морфологических и генетических [2, 3]. Последним из них, по данным различных исследований, придается особое значение [2–5].

При УМ встречаются различные генетические нарушения, среди которых можно выделить мутации генов-драйверов и генов-модификаторов. Драйверные мутации в генах *GNAQ* и *GNA11*, выявляемые в подавляющем большинстве образцов УМ, не влияют на прогноз заболевания [6, 7]. В то же время наличие генов-модификаторов существенно коррелирует с риском развития метастазирования при данной патологии.

К генетическим нарушениям при УМ относят изменения в генах *BAP1*, *EIF1AX* и *SF3B1*, а также цитогенетические aberrации – сбой копийности хромосом 1, 3, 6 и 8 или их крупных регионов [2, 3, 8]. Часть из них легла в основу построения прогностических классификаций, таких как GEP-профилирование (количественный анализ экспрессии генов, gene expression profiling) [1], 4-частные классификации В. Royer-Bertrand и соавт. [7] и А.Г. Robertson и соавт. [9], а также многоуровневая классификация The Cancer Genome Atlas (TCGA) [5].

Фокус большинства исследований смещен на изучение хромосомы 3, в том числе ее различных маркерных регионов [1, 8]. Анализ хромосомы 8 чаще всего включает оценку только ее длинного плеча (8q). Изменение именно этого региона лежит в основе ряда классификаций [5, 7]. При этом роль нарушений короткого плеча хромосомы 8 (8p), а также комбинации

изменений 8p и 8q не учитывается. По данным литературы, значение данных нарушений в выживаемости пациентов с УМ остается недостаточно изученным.

Цель исследования – комплексный анализ прогностической значимости хромосомы 8 у пациентов с УМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 96 пациентов (96 глаз), которым была проведена первичная энуклеация по поводу УМ в МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова в период с 2000 по 2017 г. Больных без признаков метастазирования ($n = 41$) включали в данную группу при сроках наблюдения свыше 36 мес (средний срок – 70,5 мес, от 36 до 105 мес). У 55 человек выявлены метастазы в сроки наблюдения от 2 до 44 мес (средний срок – 21 мес). Для исключения влияния клинических факторов прогноза группы пациентов с метастазами и без них были статистически однородными по основным из них: возрасту, полу, размеру опухоли, локализации, вовлечению в процесс цилиарного тела и экстрабульбарному росту ($p > 0,1$ – уровень значимости, рассчитанный по критериям Стьюдента (Student's t-test), χ^2 , а также двустороннему точному критерию Фишера).

Для проведения комплексного анализа прогностической значимости хромосомы 8 у пациентов с УМ количество копий ее короткого плеча (8p) и длинного плеча (8q) впервые в отечественной практике оценивали методом мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA). Использовали набор реагентов Uveal Melanoma Probemix (MRC Holland, Нидерланды) в соответствии с инструкцией производителя. Математическую обработку результатов проводили в 3 этапа согласно его рекомендациям.

Финальную интерпретацию результатов выполняли на основе данных после 2 раундов нормализации (опираясь на значения параметра Final Ratio) (табл. 1).

Таблица 1. Интерпретация параметра Final Ratio при анализе результатов мультиплексной амплификации лигированных зондов

Table 1. Final ratio interpretation in multiplex ligation-dependent probe amplification

Значение параметра Parameter value	Интерпретация Interpretation
FR ≤ 0,7	Делеция Deletion
0,7 < FR < 0,85	Субклональная делеция Subclonal deletion
0,85 ≤ FR ≤ 1,1	Норма Standard
1,1 < FR < 1,3	Субклональная амплификация Subclonal amplification
1,3 ≤ FR ≤ 2	Амплификация Amplification
FR > 2	Амплификация высокого уровня High-level amplification

Примечание. FR – Final Ratio.

Note. FR – Final Ratio.

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ MedCalc 19.5.3 (MedCalc Software Ltd, Бельгия) и Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Количество копий короткого плеча хромосомы 8.

По результатам исследования количества копий 8p методом MLPA в 11 (12 %) образцах была выявлена делеция данного региона, в 5 (5 %) – субклональная делеция, в 17 (18 %) – амплификация и в 27 (28 %) – субклональная амплификация. В 35 (37 %) образцах значимых изменений количества копий региона 8p обнаружено не было.

Было отмечено, что в группе пациентов с метастазами УМ достоверно чаще превалирует делеция, а также субклональная делеция региона 8p (табл. 2). При этом амплификация достоверно чаще встречалась в группе пациентов без метастатического поражения ($p = 0,02$).

Данные наблюдения нашли подтверждение при проведении анализа выживаемости с помощью метода Каплана–Майера (рис. 1, а). Очевидна ассоциация низкой выживаемости пациентов с делецией 8p, в том числе с субклональной делецией. При этом разница в выживаемости при этих двух нарушениях – делеции и субклональной делеции – отсутствовала ($p = 0,9$). Пациенты с амплификацией, субклональной амплификацией, амплификацией высокой степени

Таблица 2. Распределение количества копий региона 8p у пациентов с увеальной меланомой в зависимости от наличия метастазов

Table 2. Distribution of the number of copies of region 8p in of patients with uveal melanoma depending on the presence of metastases

Статус копийности региона 8p The copy status of the region is 8p	Пациенты без метаста- зов, абс. (%) (n = 41) Patients without metastases, abs. (%) (n = 41)	Пациенты с метастаза- ми, абс. (%) (n = 55) Patients with metastases, abs. (%) (n = 55)	p
Норма Standard	18 (44)	17 (31)	0,02*
Делеция Deletion	1 (2)	10 (18)	
Субклональная делеция Subclonal deletion	0 (0)	5 (9)	
Амплификация Amplification	11 (27)	6 (11)	
Субклональная амплификация Subclonal amplification	11 (27)	16 (29)	
Амплификация высокой степени High-level amplification	0 (0)	1 (2)	

*Уровень значимости, рассчитанный по критерию Манна–Уитни. Статистически значимая разница между группами отсутствует, если $p > 0,05$

*The significance level calculated according to the Mann–Whitney criterion. There is no statistically significant difference between the groups if $p > 0,05$

и нормой имели достоверно более высокие показатели выживаемости ($p = 0,0003$). Выживаемость при данных изменениях 8p (амплификация, субклональная амплификация, амплификация высокой степени и норма) также сравнивали между собой; различий выявлено не было ($p = 0,6$).

Полученные данные позволяют предположить, что изменения 8p целесообразно рассматривать в обобщенном виде – с точки зрения наличия или отсутствия делеции данного региона, включая субклональную делецию (рис. 1, б). Трех- и 5-летняя выживаемость пациентов без делеции 8p составила 64 и 54 % соответственно ($p < 0,0001$), пациентов с делецией 8p – 25 и 6 % соответственно ($p < 0,0001$).

Количество копий длинного плеча хромосомы 8.

По результатам исследования количества копий 8q методом MLPA в 58 % ($n = 55$) образцов выявлена амплификация и в 15 % ($n = 14$) – субклональная амплификация. В 27 % ($n = 26$) образцов значимых изменений количества копий региона 8q обнаружено не было. Делеции и субклональные делеции региона 8q не выявлены ни в одном случае.

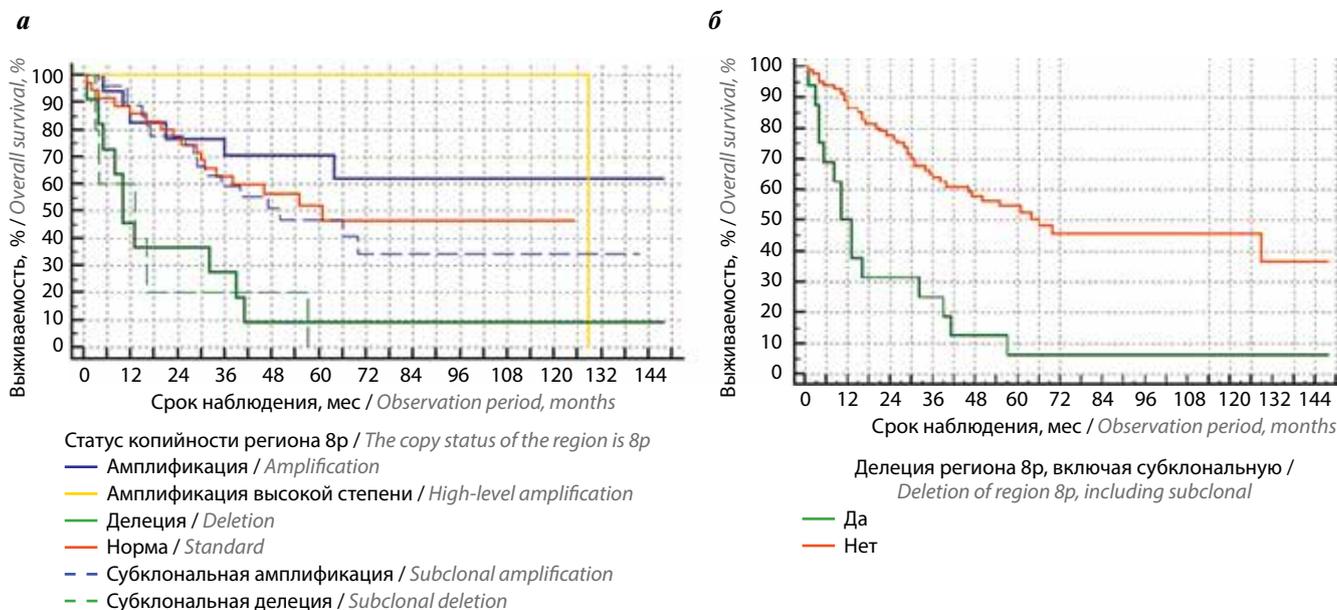


Рис. 1. Выживаемость пациентов при различных изменениях короткого плеча хромосомы 8: а – первичные данные; б – обобщенные данные (наличие или отсутствие делеции)

Fig. 1. Overall survival in patients with the short arm of chromosome 8 changes: a – primary data; б – deletion presence or absence

У пациентов без метастазов чаще выявляли нормальный статус региона 8q и субклональную амплификацию, у пациентов с метастазами – амплификацию и амплификацию высокой степени ($p < 0,0001$).

Таблица 3. Распределение количества копий региона 8q у пациентов в зависимости от наличия метастазов

Table 3. Distribution of the number of copies of region 8q in patients with uveal melanoma depending on the presence of metastases

Статус копийности региона 8q The copy status of the region is 8q	Пациенты без метастазов, абс. (%) (n = 41) Patients without metastases, abs. (%) (n = 41)	Пациенты с метастазами, абс. (%) (n = 55) Patients with metastases, abs. (%) (n = 55)	p
Норма Standard	19 (46)	7 (13)	<0,0001*
Амплификация Amplification	11 (27)	26 (47)	
Субклональная амплификация Subclonal amplification	9 (22)	5 (9)	
Амплификация высокой степени High-level amplification	2 (5)	17 (31)	

*Уровень значимости, рассчитанный по критерию Манна–Уитни. Статистически значимая разница между группами отсутствует, если $p > 0,05$

*The significance level calculated according to the Mann–Whitney criterion. There is no statistically significant difference between the groups if $p > 0.05$

Анализ данных показал, что разница в показателях выживаемости пациентов с субклональной амплификацией и нормой отсутствует ($p = 0,4$), тогда как разница в этих показателях у пациентов с субклональной амплификацией и амплификацией имеет слабую тенденцию к достоверности ($p = 0,09$). Этот факт, а также преобладание субклональной амплификации в группе больных без метастазов позволяют предположить, что субклональную амплификацию 8q не стоит расценивать как прогностически неблагоприятный фактор (табл. 3). Сравнение данных по выживаемости пациентов с амплификацией и амплификацией высокой степени показывает, что пациенты с амплификацией высокой степени имеют выживаемость ниже, чем пациенты с амплификацией с тенденцией к достоверности ($p = 0,06$) (рис. 2, а). Так, уровень 3- и 5-летней выживаемости при наличии амплификации составил 49 и 32 % соответственно, а амплификации высокой степени – 26 и 16 % соответственно. Однако для подтверждения предположения о роли амплификации высокой степени в увеличении риска метастазирования УМ необходимо исследовать больше больных с таким изменением региона 8q.

Полученные данные позволяют предположить, что изменения региона 8q целесообразно рассматривать в обобщенном виде – с точки зрения наличия или отсутствия амплификации данного региона, исключая субклональную амплификацию (рис. 2, б). Трех- и 5-летняя выживаемость пациентов с амплификацией 8q составила 43 и 26 % ($p < 0,0001$), а пациентов без амплификации 8q – 80 и 74 % соответственно ($p < 0,0001$).

Интегральная оценка aberrаций хромосомы 8. С целью интегральной оценки роли aberrаций хромосомы 8 в определении прогноза пациентов с УМ была

проанализирована выживаемость больных 4 групп: с нормой ($n = 39$), изолированной амплификацией региона 8q ($n = 41$), изолированной делецией 8p ($n = 1$) и комбинацией этих 2 молекулярных нарушений ($n = 15$). В нашем исследовании для больных с одновременной амплификацией региона и делецией региона 8p 3- и 5-летняя выживаемость составила 26 и 7 % соответственно, тогда как для больных с изолированной амплификацией 8q – 47 и 35 % соответственно (рис. 3). Уровень выживаемости пациентов с изолированной амплификацией 8q и комбинацией нарушений (делеция 8p + амплификация 8q) различается существенно и достоверно: отношение рисков (ОР) 3,26; (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,86–5,69) и 6,89 (95 % ДИ 2,67–17,73) соответственно ($p < 0,0001$). Это позволяет предположить, что при УМ изолированная амплификация 8q и комбинация амплификации региона 8q с делецией 8p могут быть рассмотрены как маркеры 2 различных прогностических классов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании М. Mazloumi и соавт. при сравнении клинической значимости 2 классификационных подходов выявлена большая роль молекулярно-генетических факторов в прогнозировании течения УМ [4]. Классический подход Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) основан исключительно на клинических данных (размер и локализация опухоли, вовлеченность цилиарного тела и экстраокулярный рост), в то время как в проекте «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA) предлагается новый подход, учитывающий хромосомный и геномный ландшафты УМ [5]. Основываясь на результатах сравнительного

анализа, авторы сделали вывод, что молекулярно-генетический подход позволяет более точно определить риск развития метастазов у пациентов с УМ.

В работах по изучению молекулярно-генетических особенностей УМ наибольшее внимание традиционно уделяется копииности хромосомы 3, а также ассоциированным изменениям гена *BAP1* [1, 5, 7, 8, 10]. В отличие от подходов COMS (The Collaborative Ocular Melanoma Study) и A.G. Robertson и соавт., фокус которых направлен преимущественно на статус хромосомы 3, коллективы авторов из исследовательской группы TCGA и Швейцарии изучают aberrации хромосомы 8 и их влияние на риск развития метастазов [5–7, 11, 12]. Благодаря их работам интерес к этой проблеме в последнее время возрастает. Изучение широкого спектра нарушений хромосомы 8 (как его короткого, так и длинного плеча) обусловлено необходимостью выделения наиболее значимых изменений, которые позволили бы самостоятельно или с учетом других генетических аномалий с высокой достоверностью определять риск развития метастатических поражений у пациентов с УМ.

Анализ 8p встречается преимущественно в работах авторов из Wills Eye Hospital (Филадельфия, США) [13, 14]. Согласно их данным нормальный статус 8p встречается в 59 % случаев, амплификация 8p – в 7 %, делеция 8p – в 10 %. В ходе нашего исследования норма выявлена в 37 % случаев, амплификация – в 18 %, субклональная амплификация – в 28 %, делеция – в 12 % случаев, субклональная делеция – в 5 %. При интерпретации субклональных изменений в сторону нормы (в сумме – 70 %) результаты встречаемости изменений 8p, полученные авторами, оказываются вполне сопоставимыми с результатами нашей работы.

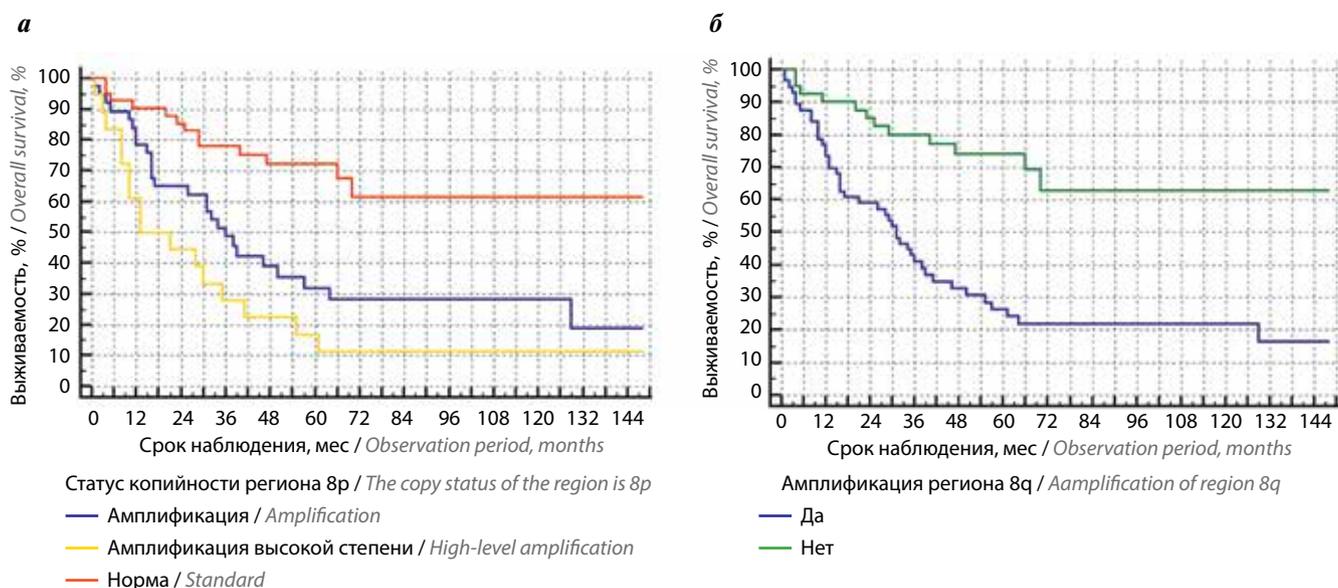


Рис. 2. Выживаемость пациентов при различных изменениях длинного плеча хромосомы 8: а – первичные данные; б – обобщенные данные (наличие или отсутствие амплификации)

Fig. 2. Survival of patients with various changes in the long arm of chromosome 8: а – primary data; б – amplification presence or absence

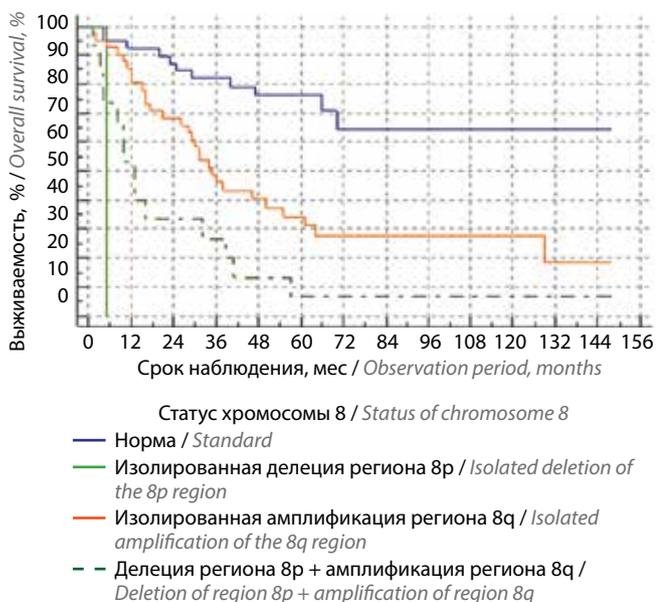


Рис. 3. Выживаемость пациентов с различным статусом хромосомы 8
Fig. 3. Overall survival in patients with various chromosome 8 status

В работах P. Vichitvejpaisal и соавт. и С. L. Shields и соавт., которые включали наиболее крупные выборки (658 и 1059 пациентов соответственно), нормальный статус 8q встречается в 52–59 % случаев, амплификация 8q – в 32–40 % [12, 13]. Амплификацию высокой степени оценивали только P. Vichitvejpaisal и соавт.; она была выявлена в 16 % случаев. Согласно полученным нами данным частота встречаемости нормального статуса 8q составила 27 %, субклональной амплификации (не оценивалась в аналогичных работах) – 15 %, амплификации – 38 %, амплификации высокой степени – 20 %, что сопоставимо с результатами приведенных исследований.

С. L. Shields и соавт. пришли к выводу, что показатели ОР имеют наибольшие прогностические значения при делеции 8p (ОР 21,5; $p < 0,001$), амплификации 8q (ОР 9,77; $p < 0,001$) и моносомии 3 (ОР 6,68; $p < 0,001$) [13]. Также их результаты указывают на высокую прогностическую значимость следующих сочетаний: моносомия 3 и дисомия 6 + амплификация 8q +/- делеция 8p (ОР 31,6; $p < 0,001$ – для комбинации с делецией 8p; ОР 19,5; $p < 0,001$ – для комбинации без делеции 8p). В связи с крайне редкой встречаемостью изолированной делеции 8p (без сочетанных нарушений 8q), как по данным С. L. Shields и соавт., так и по нашим дан-

ными, достоверно оценить прогностическую значимость этого фактора не представляется возможным. В то же время стоит отметить высокую ценность комбинации нарушений 8p и 8q в прогнозировании выживаемости, на которую указывают как результаты исследования С. L. Shields и соавт., так и наши данные.

Полученные нами результаты подтверждают высокую прогностическую значимость различных изменений хромосомы 8 при УМ. Как и следовало ожидать, наблюдается весьма сильная ассоциация между амплификацией 8q и риском метастазирования ($p < 0,0001$). Однако не менее важной оказывается роль делеции 8p: уровень общей выживаемости пациентов с таким нарушением был значительно ниже (3-летняя выживаемость – 25 %, 5-летняя – 6 %) по сравнению с выживаемостью пациентов без него (3-летняя выживаемость – 64 %, 5-летняя – 54 %) ($p < 0,0001$).

Анализ делеции 8p, амплификации 8q и их комбинации, а также оценка прогностической значимости этих молекулярных нарушений до настоящего времени не привлекали особого внимания исследователей. Тем не менее изолированную амплификацию 8q можно рассматривать как признак сравнительно небольшого ухудшения прогноза: пациенты с делецией 8p и амплификацией 8q, а, возможно, и пациенты с изолированной делецией 8p характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом. Полученные нами результаты ставят под сомнение имеющиеся прогностические номенклатуры, учитывающие лишь такое изменение хромосомы 8, как амплификация 8q. Отсутствие внимания к статусу региона 8p может стать причиной неточного определения риска метастазирования у пациентов с УМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У 37 % пациентов с УМ не выявлено изменений 8p. Изменения в регионе 8q встречаются в 73 % случаев. У пациентов с УМ с делецией 8p или амплификацией 8q показатели выживаемости намного хуже, чем у пациентов без этих нарушений ($p < 0,0001$ для всех). Наличие и делеции 8p, и амплификации 8q ассоциировано с низкими показателями выживаемости больных с данной патологией ($p < 0,0001$).

Оценка амплификации 8q, делеции 8p и комбинации этих нарушений должна стать неотъемлемой частью прогнозирования риска метастазирования УМ и требует активного изучения в дальнейшем.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Onken M.D., Worley L.A., Char D.H. et al. Collaborative Ocular Oncology Group Report Number 1: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology* 2012;119(8):1596–603. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.02.017.
2. Singh A.D., Zabor E.C., Radivoyevitch T. Estimating cured fractions of uveal melanoma. *JAMA Ophthalmol* 2021;139(2):174–81. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.5720.
3. Jager M.J., Shields C.L., Cebulla C.M. et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):24. DOI: 10.1038/s41572-020-0158-0.
4. Mazloumi M., Vichitvejpaisal P., Dalvin L.A. et al. Accuracy of The Cancer Genome Atlas Classification vs american joint committee on cancer classification for prediction of metastasis in patients with uveal melanoma. *JAMA Ophthalmol* 2020;138(3):260–7. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2019.5710.
5. Jager M.J., Brouwer N.J., Esmali B. The Cancer Genome Atlas Project: an integrated molecular view of uveal melanoma. *Ophthalmology* 2018;125(8):1139–42. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.03.011.
6. Dogrusöz M., Jager M.J. Genetic prognostication in uveal melanoma. *Acta Ophthalmol* 2018;96(4):331–47. DOI: 10.1111/aos.13580.
7. Royer-Bertrand B., Torsello M., Rimoldi D. et al. Comprehensive genetic landscape of uveal melanoma by whole genome sequencing. *Am J Hum Genet* 2016;99(5):1190–8. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.09.008.
8. Shields C.L., Ganguly A., Bianciotto C.G. et al. Prognosis of uveal melanoma in 500 cases using genetic testing of fine-needle aspiration biopsy specimens. *Ophthalmology* 2011;118(2):396–401. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.05.023.
9. Robertson A.G., Shih J., Yau C. et al. Integrative analysis identifies four molecular and clinical subsets in uveal melanoma. *Cancer Cell* 2017;32(2):204–20.e15. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.07.003.
10. Damato B., Duke C., Coupland S.E. et al. Cytogenetics of uveal melanoma. *Ophthalmology* 2007;114(10):1925–31. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.06.012.
11. Shields C.L., Say E.A.T., Hasanreisoglu M. et al. Cytogenetic abnormalities in uveal melanoma based on tumor features and size in 1059 patients. *Ophthalmology* 2017;124(5):609–18. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.12.026.
12. Vichitvejpaisal P., Dalvin L.A., Mazloumi M. et al. Genetic analysis of uveal melanoma in 658 patients using the cancer genome atlas classification of uveal melanoma as A, B, C, and D. *Ophthalmology* 2019;126(10):1445–53. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.04.027.
13. Shields C.L., Say E.A.T., Hasanreisoglu M. et al. Personalized prognosis of uveal melanoma based on cytogenetic profile in 1059 patients over an 8-year period. *Ophthalmology* 2017;124(10):1523–31. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.04.003.
14. Ewens K.G., Kanetsky P.A., Richards-Yutz J. et al. Genomic profile of 320 uveal melanoma cases: chromosome 8p-loss and metastatic outcome. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2013;54(8):5721–9. DOI: 10.1167/iovs.13-12195.

Вклад авторов

V.A. Яровая: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;
 A.A. Яровой: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование;
 Л.В. Чудакова: проведение молекулярно-генетических тестов, сбор и анализ данных;
 И.А. Левашов: сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;
 А.Р. Зарещкий: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, научное редактирование.

Authors' contribution

V.A. Yarovaya: development of the concept and design of research, collection, analysis and interpretation of data, article writing;
 A.A. Yarovoy: development of the concept and design of research, scientific editing;
 L.V. Chudakova: conducting molecular genetic tests, data collection and analysis;
 I.A. Levashov: data collection, analysis and interpretation, article writing;
 A.R. Zaretsky: development of the concept and design of research, data analysis and interpretation, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

V.A. Яровая / V.A. Yarovaya: <https://orcid.org/0000-0001-8937-7450>
 A.A. Яровой / A.A. Yarovoy: <https://orcid.org/0000-0003-2219-7054>
 Л.В. Чудакова / L.V. Chudakova: <https://orcid.org/0000-0002-8592-1188>
 И.А. Левашов / I.A. Levashov: <https://orcid.org/0000-0001-6949-1002>
 А.Р. Зарещкий / A.R. Zaretsky: <https://orcid.org/0000-0002-7778-6617>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации (государственное задание 300060056 для ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России).

Financing. The study was conducted with the support of the Ministry of Health of Russia (state task 300060056 for the Federal State Educational Institution of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 19.10.2021. **Принята к публикации:** 18.01.2022.

Article submitted: 19.10.2021. **Accepted for publication:** 18.01.2022.