



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.11.1.015>



Жерко И.Ю.✉, Гуленко О.В., Рукша К.Г., Давыдов Д.А., Наumenко Л.В., Демешко П.Д.,
Портянко А.С.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Анализ взаимосвязи характеристик опухолевого иммунного инфильтрата и показателей выживаемости пациентов с меланомой хориоидеи

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Жерко И.Ю. – сбор материала, анализ данных, подготовка текста статьи; Гуленко О.В. – морфологическое исследование образцов опухоли, подготовка текста статьи; Рукша К.Г. – морфологическое исследование образцов опухоли, подготовка текста статьи; Давыдов Д.А. – морфологическое исследование образцов опухоли, редактирование текста статьи; Наumenко Л.В. – разработка концепции исследования, редактирование текста статьи; Демешко П.Д. – разработка концепции исследования, редактирование текста статьи; Портянко А.С. – разработка концепции исследования, редактирование текста статьи.

Подана: 10.01.2023

Принята: 12.02.2023

Контакты: zherko.irina@mail.ru

Резюме

Цель. Оценить связь морфологических характеристик первичной меланомы хориоидеи и показателей скорректированной выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Материалы и методы. Включено 74 пациента с диагнозом «меланома хориоидеи». Выполнялось гистологическое исследование, а также иммуногистохимическое окрашивание образцов опухоли с использованием антител к CD3, CD68, CD34. Методом регрессионного анализа оценивалась взаимосвязь гистологических характеристик, характеристик опухолевого микроокружения, микрососудистого русла и показателей выживаемости.

Результаты. По результатам многофакторного регрессионного анализа статистически значимая связь с показателями выживаемости была выявлена для категории pT и соотношения количества CD3- и CD68-позитивных клеток. В случае большей категории T и при соотношении CD3/CD8 > 1 риск прогрессирования заболевания увеличивался в 1,5 и 3,7 раза соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования при соотношении CD3/CD68 > 1 составила 34 (95% ДИ 24–117) месяца. При соотношении CD3/CD68 < 1 медиана достигнута не была (p=0,001). Медиана скорректированной выживаемости при соотношении CD3/CD68 > 1 составила 43 (95% ДИ 30–100) месяца. При соотношении CD3/CD68 < 1 медиана достигнута не была (p=0,014). По результатам регрессионного анализа были сформированы группы высокого, промежуточного и низкого риска прогрессирования.

Выводы. Наличие комбинации параметров CD3/CD8 > 1 и pT3–4 значительно ухудшает прогноз в отношении выживаемости без прогрессирования пациентов с меланомой хориоидеи.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, иммунное микроокружение, прогноз, выживаемость без прогрессирования

Iryna Y. Zherka, Oleg V. Gulenko, Ksenia G. Ruksha, Denis A. Davydov, Larisa V. Naumenko,
Pavel D. Demeshko, Anna S. Portyanko
N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Influence of Tumor Immune Infiltrate Characteristics on Survival Rates of Patients with Choroid Melanoma

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Zherko I. – collection of material, data analysis, text of the article; Gulenko O. – morphological study of tumor samples, text of the article; Ruksha K. – morphological study of tumor samples, text of the article; Davydov D. – morphological study of tumor samples, editing the article; Naumenko L. – development of the research concept, editing the article; Demeshko P. – development of the research concept, editing the article; Portyanko A. – development of the research concept, editing the article.

Submitted: 10.01.2023

Accepted: 12.02.2023

Contacts: zherko.irina@mail.ru

Abstract

Purpose. To assess the relationship between the morphological characteristics of primary choroidal melanoma and survival rates.

Materials and methods. 74 patients diagnosed with choroidal melanoma were included. Enucleation as the only treatment. A histological study was performed, as well as immunohistochemical staining of tumor samples using antibodies to CD3, CD68, CD34. The regression analysis method was used to evaluate the relationship between histological characteristics, characteristics of the immune tumor infiltrate, microvascular pattern and survival rates.

Results. According to the results of multivariate regression analysis, a statistically significant relationship with survival rates was found for the pT category and the ratio of the number of CD3- and CD68-positive cells. With an increase in category T and a CD3/CD8 > 1 ratio, the risk of disease progression increased by 1.5 and 3.7 times, respectively. Median progression-free survival for CD3/CD68 > 1 was 34 (95% CI 24–117) months. With a CD3/CD68 ratio < 1, the median was not reached (p=0.001). Median adjusted survival for CD3/CD68 > 1 was 43 (95% CI 30–100) months. With a CD3/CD68 ratio < 1, the median was not reached (p=0.014). According to the results of the regression analysis, groups of high, intermediate and low risk of progression were formed.

Conclusion. The ratio of CD3- and CD68-positive cells has a statistically significant effect on adjusted survival and progression-free survival in patients with choroidal melanoma. The presence of a combination of parameters CD3/CD8 > 1 and pT3–4 significantly worsens the prognosis for progression-free survival in patients with choroidal melanoma.

Keywords: choroidal melanoma, immune microenvironment, prognosis, progression-free survival



■ ВВЕДЕНИЕ

Меланома хориоидеи (МХ) является наиболее часто встречающейся внутриглазной опухолью взрослых. Метод лечения первичной опухоли не влияет на вероятность системного прогрессирования. Риск метастазирования МХ обусловлен ее биологическими особенностями [1]. Различные клинические, гистологические, цитогенетические, генетические характеристики, согласно данным литературы, могут иметь прогностическое значение и использоваться для выявления пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания [2–4].

Обнаружение факторов неблагоприятного прогноза меняет тактику в отношении динамического наблюдения после лечения первичной опухоли и может явиться основанием для проведения адъювантной терапии [5]. В связи с этим в клинической практике важно иметь надежные факторы прогноза для стратификации групп риска.

Перспективным с этой точки зрения видится использование одной или нескольких гистологических и иммуногистохимических характеристик опухоли, так как эти признаки могут быть определены в рамках рутинного морфологического исследования биопсийного материала.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка связи морфологических характеристик первичной меланомы хориоидеи и показателей скорректированной выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках ретроспективного когортного исследования проводился анализ медицинской документации, данных канцер-регистра и биопсийного материала пациентов с диагнозом «меланома хориоидеи», проходивших лечение в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова с 2009 по 2014 г. Все пациенты были прооперированы в объеме энуклеации глазного яблока. Динамическое наблюдение осуществлялось также в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова согласно национальным стандартам.

Отбор для включения в исследование осуществлялся по следующим критериям: энуклеация как единственный метод лечения, доступность медицинской документации и пригодного для дальнейшего изучения биопсийного материала (парафиновых блоков). Пациенты исключались при наличии первично-множественного метакронного или синхронного заболевания, а также в случае применения комплексного или комбинированного методов лечения.

Гистологическое исследование проводилось на фиксированном в формалине операционном материале после окраски срезов гематоксилином и эозином.

Интенсивность пигментации и распространенность некроза оценивалась количественным методом тремя независимыми исследователями. Гистологический тип – веретеночлесточный, эпителиодклеточный или смешанно-клеточный – определялся согласно классификации ВОЗ 2018 года. Опухоли классифицировались как веретеночлесточные при наличии более 90% веретеновидных клеток, как эпителиодклеточные – в случае, если более 90% клеток были эпителиодными. В остальных случаях диагностировался смешанно-клеточный тип (рис. 1).

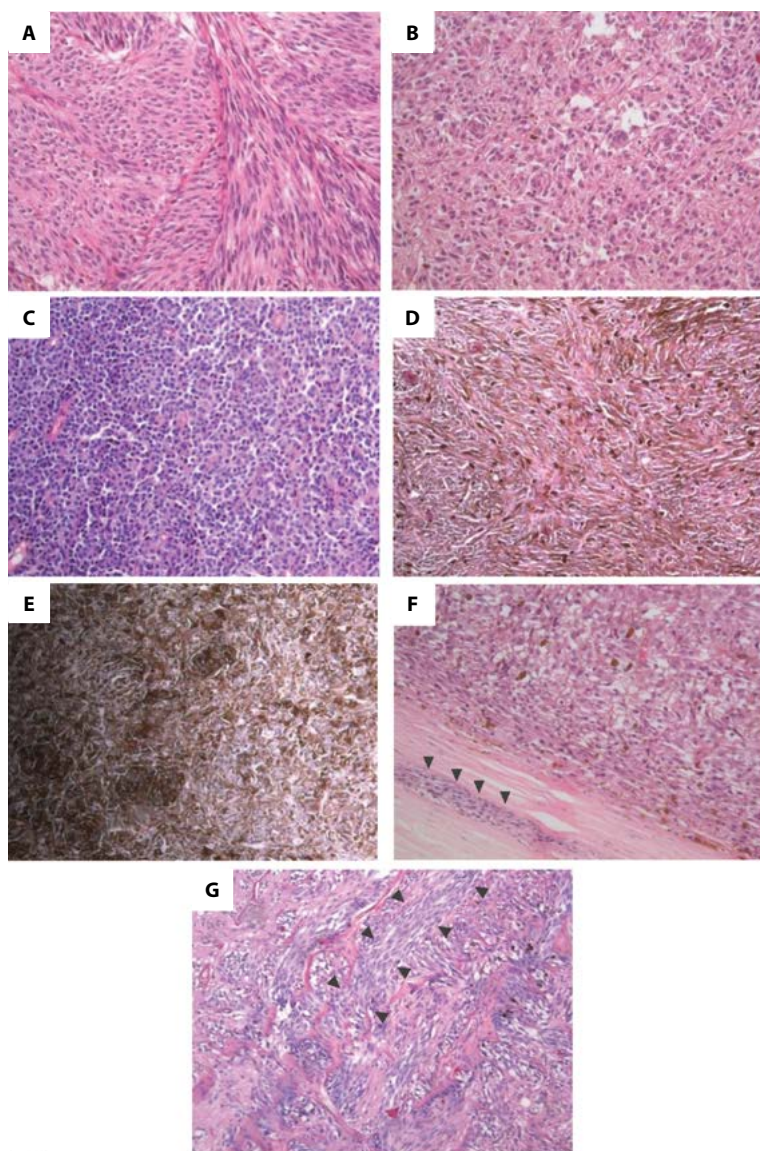


Рис. 1. Гистологические параметры меланомы хориоидеи, окраска гематоксилином и эозином, объектив $\times 20$: А – веретеноклеточный тип меланомы хориоидеи, низкое содержание пигмента; В – смешанно-клеточный тип меланомы хориоидеи, низкое содержание пигмента; С – эпителиоидноклеточный тип меланомы хориоидеи, низкое содержание пигмента; D – меланома хориоидеи с умеренной пигментацией; E – опухоль с высоким содержанием пигмента; F – инвазия опухоли в склеру (стрелки); G – комплексы опухоли среди волокон зрительного нерва (стрелки)

Fig. 1. Histological characteristics of choroidal melanoma, hematoxylin and eosin, lens $\times 20$: A – spindle-cell type of choroid melanoma, low pigment content; B – mixed-cell type of choroid melanoma, low pigment content; C – epithelioid-cell type of choroid melanoma, low pigment content; D – choroid melanoma with moderate pigmentation; E – tumor with high pigment content; F – tumor invasion into the sclera (arrows); G – tumor complexes among optic nerve fibers (arrows)



Перед выполнением иммуногистохимического исследования осуществлялась депигментация тканей МХ для улучшения визуализации результата ИГХ-реакции.

Для иммуногистохимического исследования использовались первичные антитела к CD34, CD3, CD68, универсальная полимерная система детекции с хромогеном диаминобензидин (ДАБ), гематоксилином Майера для контрокрашивания. Двойное окрашивание CD34 + CD3 и CD34 + CD68 проводилось с целью анализа характера расположения клеток иммунного инфильтрата относительно микрососудистого русла. Подсчет количества CD3- и CD68-позитивных клеток проводился в 5 непересекающихся полях зрения (объектив $\times 20$) двумя независимыми исследователями.

Паттерны микрососудистого русла определялись в локусах наиболее высокой плотности сосудов согласно Folberg R. et al. Существует 2 группы паттернов микрососудистого русла в первичной МХ: линейные («прямые», «параллельные», «параллельные с пересечениями») и дугообразные («арки», «арки с ветвлением», «петли» и «сеть») [6] (рис. 2).

Нами выделено 3 варианта расположения CD68-позитивных клеток относительно микрососудистого русла:

- 1) периваскулярный – клетки локализуются в основном возле сосудов опухоли;
- 2) комбинированный – клетки равномерно распределены между параваскулярным компартментом и компартментом опухолевых клеток;
- 3) диффузный – CD68-позитивные клетки расположены в основном среди опухолевых клеток (рис. 3).

Конечными точками в исследовании были выживаемость без прогрессирования и скорректированная выживаемость.

Для расчета показателей выживаемости использован метод Каплана – Мейера. Для сравнения данных по выживаемости в двух группах использован критерий log-rank. Количественные показатели представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение (СО) либо как медиана и 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Оценка совместного влияния потенциальных факторов риска на выживаемость проводилась

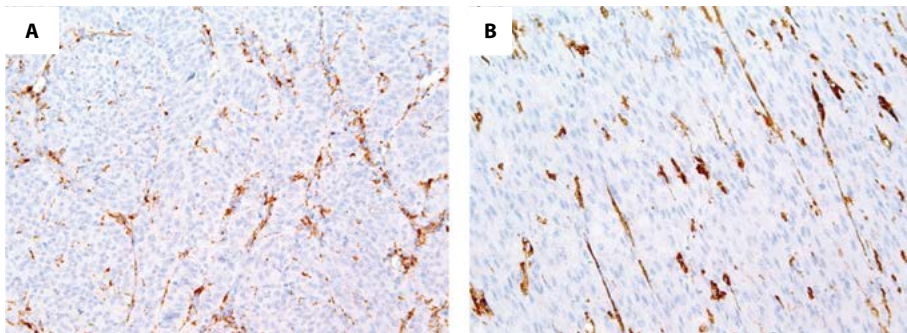


Рис. 2. Паттерны микрососудистого русла, ИГХ-окрашивание с АТ к CD68, CD34, контрокрашивание гематоксилином Майера, хромоген ДАБ, объектив $\times 20$: А – дугообразный паттерн микрососудистого русла, В – линейный паттерн микрососудистого русла
Fig. 2. Microvascular patterns, IHC staining with antibodies to CD68, CD34, counterstaining with Mayer's hematoxylin, chromogen DAB, objective $\times 20$: А – arc-shaped pattern of the microvascular bed, В – linear pattern of the microvascular bed

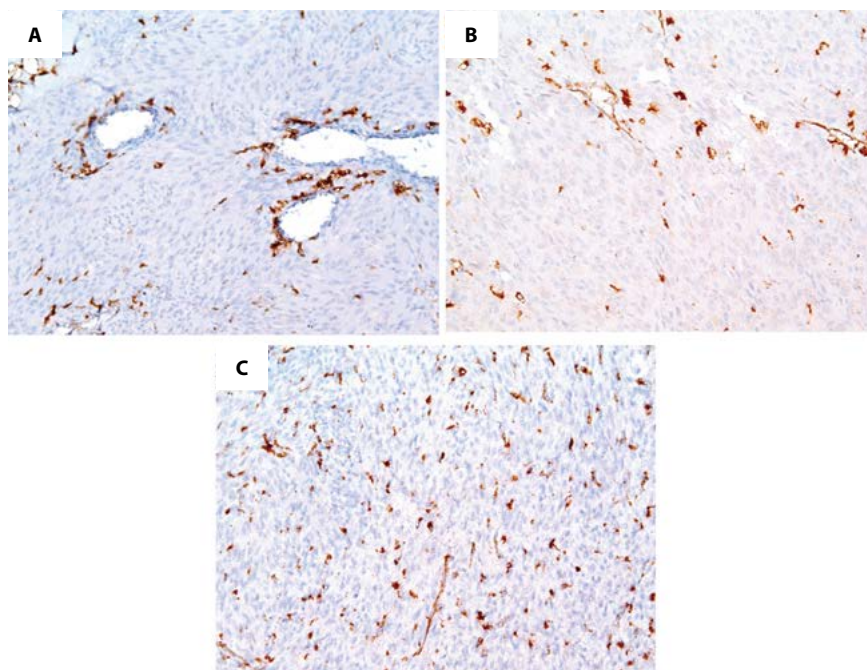


Рис. 3. Варианты расположения CD68-позитивных клеток относительно опухолевых сосудов, ИГХ-окрашивание с АТ к CD68, CD34, контрокрашивание гематоксилином Майера, хромоген ДАБ, объектив $\times 20$: А – периваскулярный вариант; В – комбинированный вариант – расположение клеток иммунного инфильтрата как параваскулярно, так и среди опухолевых клеток; С – диффузный вариант

Fig. 3. Patterns of the CD68-positive cells location relative to tumor vessels, IHC staining with antibodies to CD68, CD34, counterstaining with Mayer's hematoxylin, chromogen DAB, lens $\times 20$: А – perivascular variant; В – combined variant – the location of immune infiltrate cells both paravascularly and among tumor cells; С – diffuse variant

с помощью регрессионного анализа. В анализе применялась непараметрическая модель пропорциональных рисков Кокса. Для оценки значимости влияния фактора риска на выживаемость использовался критерий Вальда (Wald test). Были вычислены величины относительного риска (ОР), их 95%-ный доверительный интервал (ДИ) и статистические значимости. Переменные со значением $p < 0,1$ были включены в многофакторный анализ.

При решении вопроса об отклонении нулевой гипотезы в пользу альтернативной считалось, что отклонение расчетной статистики от соответствующего распределения с критическим уровнем 0,05 и ниже считалось значимым, и нулевая гипотеза отвергалась. В ином случае предполагалось, что нет достаточных статистических оснований для отклонения нулевой гипотезы.

Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS v.16.



■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены данные о 74 пациентах с первичной МХ. Клинико-демографическая характеристика приведена в табл. 1.

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1
Clinical and demographic characteristics of patients included in the study

Признак	n	%
Пол		
Мужской	25	33,8
Женский	49	66,2
Средний возраст, лет (СО)	62,89 (11,8)	
Категория pT		
T1	5	6,8
T2	28	37,8
T3	29	39,2
T4	12	16,2
Метастазирование в течение периода наблюдения	21	28,4

Таблица 2
Характеристика включенных в исследование опухолей по морфологическим признакам
Table 2
Characteristics of tumors included in the study according to morphological features

Признак	n	%
Наличие пигмента в опухоли:		
пигментированные	51	68,9
беспигментные	23	31,1
Наличие эпителиоидных клеток:		
выявлены	28	37,8
не выявлены	46	62,2
Наличие некроза в опухоли:		
присутствует	7	9,5
отсутствует	67	90,5
Инвазия опухоли в зрительный нерв:		
нет	68	91,1
есть	6	8,1
Инвазия опухоли в склеру:		
нет	50	67,6
есть	24	32,4
Инвазия опухоли в цилиарное тело:		
нет	61	82,4
есть	13	17,6
Наличие дугообразного паттерна микрососудистого русла:		
нет	56	75,7
есть	18	24,3
Диффузный вариант расположения CD68-позитивных клеток:		
нет	56	75,7
есть	18	24,3

Медиана наблюдения составила 102,0 (95% ДИ 89,9 – 114,1) месяца.

Характеристика образцов опухолей по исследуемым признакам приведена в табл. 2. Большинство опухолей были пигментированными, веретеночлеточными со средним диаметром 11,86±3,6 мм, средней толщиной 7,5±3,2 мм. В большинстве случаев не было некроза, инвазии опухоли в зрительный нерв, склеру или цилиарное тело. Большинство опухолей характеризовались линейным паттерном микрососудистого русла.

Среднее количество CD3-позитивных клеток в опухоли составило 21,1±36,5 на поле зрения (min-max: 0–216 клеток), CD68-позитивных клеток – 24,2±13,6 на поле зрения (min-max: 4–80 клеток).

По результатам однофакторного регрессионного анализа статистически значимая связь с показателями выживаемости без прогрессирования была выявлена для факторов наличия эпителиоидных клеток в опухоли, категории pT, количества CD3-позитивных клеток в опухоли и соотношения количества CD3- и CD68-позитивных клеток (табл. 3).

Таблица 3
Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки взаимосвязи морфологических признаков и показателей выживаемости без прогрессирования
Table 3
Results of one-way Cox regression analysis to assess the relationship of morphological features and progression-free survival rates

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Наличие пигмента	1,8	0,7–4,3	0,3
Наличие эпителиоидных клеток	1,5	1,2–3,6	0,03
Наличие некроза	0,4	0,13–1,5	0,9
Толщина опухоли	1,1	0,9–1,2	0,2
Основание опухоли	1,1	0,95–1,1	0,2
Инвазия опухоли в зрительный нерв	2,16	0,6–7,3	0,2
Инвазия опухоли в склеру	1,6	0,6–2,9	0,2
Инвазия опухоли в цилиарное тело	1,5	0,57–4,3	4,3
Категория pT (T3 против T1)	1,425	1,014–2,003	0,003
Наличие дугообразного паттерна микрососудистого русла	2,1	0,9–5,2	0,08
Количество CD68-позитивных клеток	1,0	0,9–1,1	0,7
Количество CD3-позитивных клеток	1,2	1,1–1,2	0,001
CD3/CD68 более 1	4,1	1,7–9,6	0,001
Диффузный вариант расположения CD68-позитивных клеток	0,2	0,6–1,2	0,091

Таблица 4
Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки взаимосвязи морфологических признаков и показателей выживаемости без прогрессирования
Table 4
Results of multivariate Cox regression analysis to assess the relationship of morphological features and progression-free survival rates

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Наличие эпителиоидных клеток	2,2	0,9–4,6	0,08
Категория pT (T3 против T1)	1,5	1,2–2,04	0,009
Наличие дугообразного паттерна микрососудистого русла	0,7	0,3–2,6	0,7
CD3/CD68 более 1	3,7	1,3–9,5	0,012
Диффузный вариант расположения CD68-позитивных клеток	1,01	0,6–1,3	0,095



В многофакторный анализ были включены факторы с уровнем статистической значимости $p < 0,1$ по результатам однофакторного анализа. При этом между количеством CD3-позитивных клеток в опухоли и соотношением количества CD3- и CD68-позитивных клеток была выявлена сильная корреляционная связь. Для построения многофакторной модели было использовано соотношение количества CD3- и CD68-позитивных клеток, поскольку по результатам однофакторного анализа отношение рисков для данного показателя было выше.

По результатам многофакторного регрессионного анализа статистически значимая связь с показателями выживаемости без прогрессирования была выявлена для категории pT и соотношения количества CD3- и CD68-позитивных клеток. С увеличением категории T и соотношением $CD3/CD8 > 1$ риск прогрессирования заболевания увеличивался в 1,5 и 3,7 раза соответственно (табл. 4).

Медиана выживаемости без прогрессирования при соотношении $CD3/CD68 > 1$ составила 34 (95% ДИ 24–117) месяца. При соотношении $CD3/CD68 < 1$ медиана достигнута не была ($p = 0,001$). Показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования в группах составили $48,5 \pm 11,4$ месяца и $83,1 \pm 5,5$ месяца соответственно. Показатели 10-летней выживаемости без прогрессирования – $43,1 \pm 11,4$ месяца и $78,0 \pm 6,3\%$ соответственно ($p = 0,001$) (рис. 4).

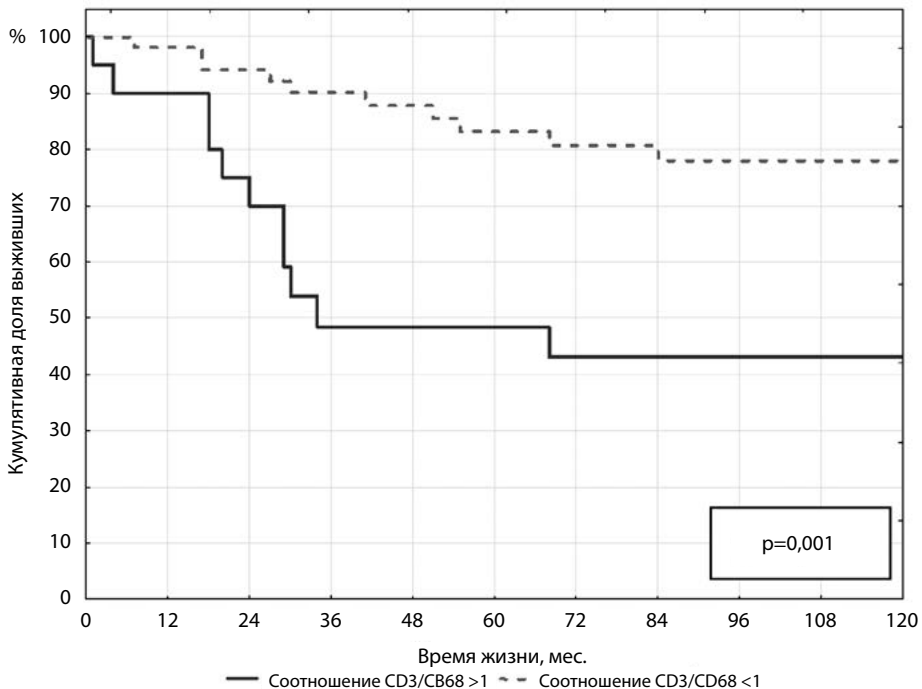


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования пациентов с меланомой хориоидеи в зависимости от соотношения количества CD3- и CD68-позитивных клеток

Fig. 4. Progression-free survival of patients with choroidal melanoma depending on the CD3- and CD68-positive cells ratio

Медиана скорректированной выживаемости при соотношении $CD3/CD68 > 1$ составила 43 (95% ДИ 30–100) месяца. При соотношении $CD3/CD68 < 1$ медиана достигнута не была ($p=0,014$). Показатели 5-летней скорректированной выживаемости в группах составили $52,4 \pm 11,6$ месяца и $74,5 \pm 6,1$ месяца соответственно. Показатели 10-летней скорректированной выживаемости – $44,9 \pm 12,1$ месяца и $72,0 \pm 6,4\%$ соответственно ($p=0,001$) (рис. 5).

На основании результатов регрессионного анализа были выделены 3 прогностические группы по комбинации параметров соотношения количества $CD3$ - и $CD68$ -позитивных клеток и стадии Т. Группа 1 – $CD3/CD68$ менее 1, $pT1-2$ – была ассоциирована с лучшими показателями выживаемости. Группа 2 – $CD3/CD68$ более 1, $pT1-2$ либо $CD3/CD68$ менее 1, $pT3-4$ – характеризовалась промежуточным прогнозом. Группа 3 – $CD3/CD68$ более 1, $pT3-4$ – характеризовалась худшим прогнозом в отношении показателей выживаемости без прогрессирования, $p=0,04$ (рис. 6).

Медиана выживаемости без прогрессирования в группе 3 составила 68 (95% ДИ 10,4–129,0) месяцев, медиана выживаемости в группе 2 и 1 достигнута не была.

В группах высокого, промежуточного и низкого риска показатели 5- и 10-летней выживаемости без прогрессирования составили $51,9 \pm 14,3$ и $43,3 \pm 14,3\%$, $72,3 \pm 7,9\%$ и $72,3 \pm 7,9\%$, $86,2 \pm 7,4\%$ и $75,3 \pm 9,7\%$ соответственно (рис. 6).

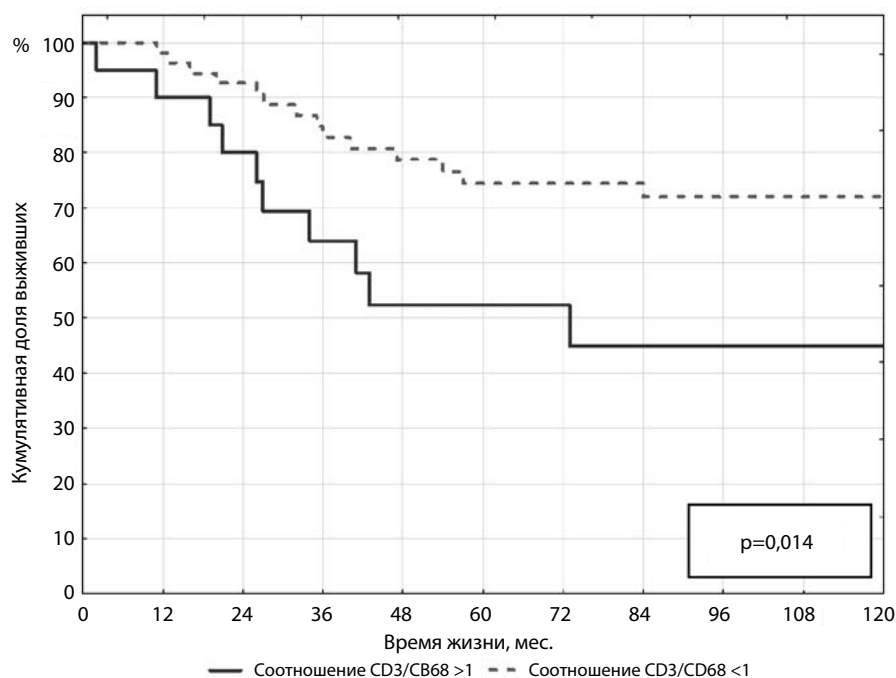


Рис. 5. Скорректированная выживаемость пациентов с меланомой хориоидеи в зависимости от соотношения количества $CD3$ - и $CD68$ -позитивных клеток

Fig. 5. Adjusted survival of patients with choroidal melanoma depending on the $CD3$ - and $CD68$ -positive cells ratio

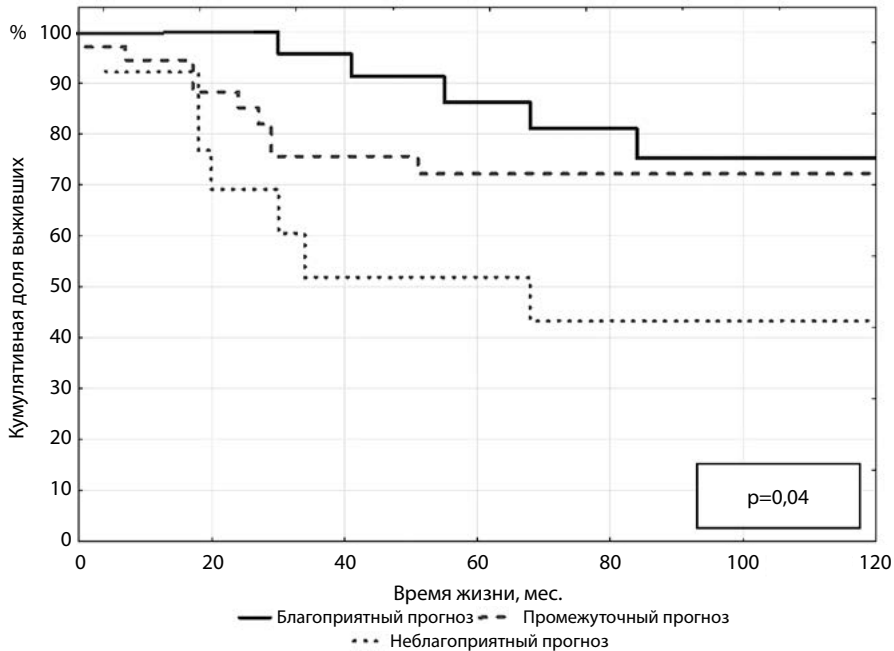


Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования в прогностических группах пациентов с меланомой хориоидеи

Fig. 6. Progression-free survival in prognostic groups of patients with choroidal melanoma

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Общеизвестными клиническими факторами неблагоприятного течения меланомы хориоидеи считаются: пожилой возраст, мужской пол, большие размеры опухоли, вовлечение цилиарного тела, ассоциация с окулярным и параокулярным меланозом, распространенная стадия согласно классификации AJCC (American Joint Committee on Cancer) [2]. Более низкая дифференцировка опухоли также ассоциирована с эпителиоидным типом опухоли, высокой митотической активностью, высокой плотностью опухолевых сосудов, наличием участков некроза [7], кровоизлияний [8], инфильтрирующих опухоль лимфоцитов и макрофагов.

В исследовании Seddon J.M. et al. показатели 10-летней выживаемости пациентов с меланомой хориоидеи веретенноклеточного, смешанно-клеточного и эпителиоидноклеточного типов составили 82%, 55% и 33% соответственно [9], что сопоставимо с результатами настоящего исследования.

В настоящем исследовании не было выявлено статистически значимой разницы в показателях выживаемости при разных гистологических типах меланомы хориоидеи, наличии или отсутствии некроза, наличии или отсутствии инвазии опухоли в зрительный нерв или цилиарное тело.

Аналогичные результаты были получены в исследовании Dogrusöz M. et al. При многофакторном регрессионном анализе не было выявлено статистически

значимого влияния толщины, гистологического типа опухоли, вовлечения цилиарного тела на скорректированную выживаемость пациентов после энуклеации. Однако было показано статистически значимое повышение риска смерти от меланомы хориоидеи при прорастании опухоли за пределы глазного яблока [10].

Более высокая категория pT была статистически значимо ассоциирована с более низкими показателями скорректированной выживаемости и выживаемости без прогрессирования и повышенным риском смерти от меланомы хориоидеи и прогрессирования заболевания.

Среди других признаков, которые можно оценить во время рутинного гистологического исследования биопсийного материала, прогностическое значение, по данным литературы, имеют характеристики сосудистого русла опухоли [11] и наличие инфильтрирующих опухоль лимфоцитов и макрофагов.

Было установлено, что высокая плотность микрососудов является независимым фактором риска развития метастазов меланомы хориоидеи [12]. Folberg R. et al. были описаны сосудистые паттерны в ткани опухоли: прямые сосуды, прямые параллельные сосуды, параллельные сосуды с пересечениями, сосудистые арки (неполные петли), арки с ветвлением, сосудистые петли и сосудистые сети [13]. При этом наличие хотя бы одной сосудистой петли является независимым фактором прогноза в отношении смерти от МХ [14].

В нашем исследовании не было выявлено статистически значимой взаимосвязи наличия дугообразного паттерна микрососудистого русла и показателей выживаемости пациентов с меланомой хориоидеи.

Инфильтрация опухоли Т-лимфоцитами и макрофагами также была ассоциирована с ухудшением прогноза [14, 15]. Показатели 15-летней выживаемости составили 37% и 70% для группы с высоким и низким уровнем инфильтрирующих опухоль лимфоцитов соответственно [16].

В нашем исследовании увеличение абсолютного количества CD3-позитивных клеток также было ассоциировано с худшими показателями скорректированной выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Большее количество CD68-позитивных клеток по сравнению с количеством CD3-позитивных было ассоциировано с уменьшением риска смерти от меланомы хориоидеи и прогрессирования заболевания.

Похожие результаты были получены и для других опухолей [17, 18]. В частности, для меланомы кожи было показано, что опухоли с низким соотношением лимфоциты/макрофаги характеризовались более агрессивным течением [17].

Считается, что инфильтрирующие опухоль лимфоциты напрямую обеспечивают реакции клеточного и гуморального иммунного ответа, направленного против опухолевых клеток [17]. При этом случаи с большей мутационной нагрузкой характеризуются более неблагоприятным прогнозом [19], что, в свою очередь, обуславливает наличие большого количества неоантигенов в опухоли и реагирующих на них инфильтрирующих опухоль лимфоцитов.

Относительный недостаток в опухоли антигенпрезентирующих CD68-позитивных клеток, вероятно, ведет к неадекватному противоопухолевому иммунному ответу.

Можно было бы ожидать, что абсолютное количество CD68-позитивных клеток также будет оказывать влияние на показатели выживаемости пациентов с меланомой хориоидеи. Однако, вероятно, играет роль количество и соотношение M1,



M2 и M0 подтипов макрофагов, которые имеют разнонаправленное влияние на опухолевый патогенез [20].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Соотношение количества CD3- и CD68-позитивных клеток статистически значимо влияет на показатели скорректированной выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациентов с меланомой хориоидеи. При соотношении CD3/CD8 >1 риск прогрессирования заболевания увеличился в 3,7 раза ($p=0,012$), риск смерти от меланомы хориоидеи – в 2 раза ($p=0,01$).

Наличие комбинации параметров CD3/CD8 >1 и pT3–4 значительно ухудшает прогноз в отношении выживаемости без прогрессирования пациентов с меланомой хориоидеи.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Duh E.J., Schachat A.P., Albert D.M., Patel S.M. Long-term survival in a patient with uveal melanoma and liver metastasis. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(2):285–7. doi: 10.1001/archophth.122.2.285.
2. Kaliki S., Shields C.L., Shields J.A. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(2):93–102. doi: 10.4103/0301-4738.154367
3. Robertson A.G., Shih J., Yau C. Integrative Analysis Identifies Four Molecular and Clinical Subsets in Uveal Melanoma. *Cancer Cell.* 2017;32(2):204–220.e15. doi: 10.1016/j.ccell.2017.07.003. Erratum in: *Cancer Cell.* 2018;33(1):151.
4. Bakhom M.F., Esmaili B. Molecular Characteristics of Uveal Melanoma: Insights from the Cancer Genome Atlas (TCGA) Project. *Cancers (Basel).* 2019;11(8):1061. doi: 10.3390/cancers11081061
5. *Melanoma: Uveal. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1.2021 – April 08, 2021.*
6. Folberg R. Microcirculation patterns other than loops and networks in choroidal and ciliary body melanomas. *Ophthalmology.* 2001;108:996–1001.
7. Shields C.L., Kaliki S., Furuta M., Fulco E., Alarcon C., Shields J.A. American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma (Anatomic Stage) Predicts Prognosis in 7,731 Patients: The 2013 Zimmerman Lecture. *Ophthalmology.* 2015;122(6):1180–6. doi: 10.1016/j.ophttha.2015.01.026. Epub 2015 Mar 24.
8. Damato B., Eleuteri A., Taktak A.F., Coupland S.E. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30(5):285–95. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.05.003. Epub 2011 May 30.
9. Seddon J.M., Polivogianis L., Hsieh C.C., Albert D.M., Gamel J.W., Gragoudas E.S. Death from uveal melanoma. Number of epithelioid cells and inverse SD of nucleolar area as prognostic factors. *Arch Ophthalmol.* 1987;105:801–6.
10. Dogrusöz M., Brouwer N.J., de Geus S.J.R., Ly L.V., Böhlinger S., van Duinen S.G., Kroes W.G.M., van der Velden P.A., Haasnoot G.W., Marinkovic M., Luyten G.P.M., Kivelä T.T., Jager M.J. Prognostic Factors Five Years After Enucleation for Uveal Melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(3):31. doi: 10.1167/iovs.61.3.31
11. Al-Jamal R.T., Mäkitie T., Kivelä T. Nucleolar diameter and microvascular factors as independent predictors of mortality from malignant melanoma of the choroid and ciliary body. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(6):2381–9. doi: 10.1167/iovs.02-1215
12. Mäkitie T., Summanen P., Tarkkanen A., Kivelä T. Microvascular density in predicting survival of patients with choroidal and ciliary body melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(11):2471–80.
13. Folberg R., Pe'er J., Gruman L.M., Woolson R.F., Jeng G., Montague P.R., Moninger T.O., Yi H., Moore K.C. The morphologic characteristics of tumor blood vessels as a marker of tumor progression in primary human uveal melanoma: a matched case-control study. *Hum Pathol.* 1992;23(11):1298–305. doi: 10.1016/0046-8177(92)90299-i
14. Luo H., Ma C. Identification of prognostic genes in uveal melanoma microenvironment. *PLoS One.* 2020;15(11):e0242263. doi: 10.1371/journal.pone.0242263
15. Bronkhorst I.H., Ly L.V., Jordanova E.S., Vrolijk J., Versluis M., Luyten G.P., Jager M.J. Detection of M2-macrophages in uveal melanoma and relation with survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(2):643–50. doi: 10.1167/iovs.10-5979
16. De la Cruz P.O. Jr, Specht C.S., McLean I.W. Lymphocytic infiltration in uveal malignant melanoma. *Cancer.* 1990;65(1):112–5. doi: 10.1002/1097-0142(19900101)65:1<112::aid-cnrcr2820650123>3.0.co;2-x
17. Jairath N.K. Prognostic value of intratumoral lymphocyte-to-monocyte ratio and M0 macrophage enrichment in tumor immune microenvironment of melanoma. *Melanoma Manag.* 2020;7(4). doi: 10.2217/mmt-2020-0019
18. Chen Y. Tumor-associated lymphocytes and macrophages are related to stromal elastosis and vascular invasion in breast cancer. *J Pathol Clin Res.* 2021;5:517–527. doi: 10.1002/cjp.2.226. Epub 2021 Jun 2.
19. Bakhom M.F. Molecular Characteristics of Uveal Melanoma: Insights from the Cancer Genome Atlas (TCGA) Project. *Cancers (Basel).* 2019;11(8):1061. doi: 10.3390/cancers11081061
20. Wu K. Redefining Tumor-Associated Macrophage Subpopulations and Functions in the Tumor Microenvironment. *Front Immunol.* 2020;4(11):1731. doi: 10.3389/fimmu.2020.01731