

Оригинальная статья

@ Шаманова А.Ю., Казачков Е.Л., Панова И.Е., Важенин А.В., Шамаева Т.Н., Алымов Е.А., 2021

УДК: 617.723-006

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-36-42

ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОЦИТАРНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ В МЕТАСТАЗИРУЮЩЕЙ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЕ

А.Ю. Шаманова^{1, 2}, Е.Л. Казачков^{1, 2}, И.Е. Панова³,
А.В. Важенин^{1, 2}, Т.Н. Шамаева², Е.А. Алымов¹

¹ ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,
г. Челябинск, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Челябинск, Российская Федерация

³ СПб филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России,
г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Увеальная меланома — злокачественное новообразование сосудистого тракта глаза. Предотвращение метастазирования данной опухоли является одной из главных задач увеличения показателей безрецидивной выживаемости пациентов. Несмотря на выраженную иммуносупрессивную активность клеток увеальной меланомы, ее лимфоцитарное микроокружение оказывает свое противоопухолевое воздействие. **Цель исследования** — сравнить лимфоцитарное микроокружение первичных увеальных меланом и отдаленных метастазов (в печень). **Материалы и методы.** Исследован тканевой материал меланомы хориоидеи после энуклеации и материал метастазов опухоли за период 2013-2018 гг. Проведено иммуногистохимическое исследование с использованием маркеров CD8, CD4, CD56 с целью качественной и количественной оценки лимфоцитов в строме опухоли. **Результаты.** Обнаружены различия в лимфоцитарной инфильтрации стромы увеальной меланомы и ее отдаленных метастазов. Статистически значимо большее представительство CD4, CD8-лимфоцитов и CD56 клеток в метастазах опухоли, чем в тканевых образцах первичной меланомы, с преобладанием CD4-лимфоцитов. Между количеством CD4-лимфоцитов и CD8-лимфоцитов зарегистрирована прямая высокая по силе корреляционная связь. **Обсуждение.** Злокачественные клетки активно модифицируют свое клеточное и стромально-сосудистое окружение, обеспечивая себе активный рост и размножение. Вопрос об иммунной реактивности клеток окружения в отношении увеальной меланомы остается дискуссионным. По нашим данным, согласующимся с рядом других работ, клетки увеальной меланомы не полностью уклоняются от иммунного ответа организма. Таким образом, определение возможных точек противоопухолевого воздействия может базироваться на подробном изучении микроокружения увеальной меланомы. **Выводы.** Обнаруженный в ходе нашего исследования выраженный лимфоцитарный инфильтрат в метастазах увеальной меланомы, по сравнению с первичной опухолью, указывает на активную иммунную реакцию организма на опухоль. Результаты нашей работы подтверждают важность дальнейшего изучения иммуноопосредованного противоопухолевого воздействия на увеальную меланому и необходимость исследования возможных подходов к иммунотерапии.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, лимфоциты, метастазы меланомы хориоидеи.

Цитирование: Особенности лимфоцитарного микроокружения в метастазирующей увеальной меланоме / А. Ю. Шаманова, Е. Л. Казачков, И. Е. Панова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 36-42. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-36-42.

Cite as: Features of the lymphocytic microenvironment in metastatic uveal melanoma / A. Y. Shamanova, E. L. Kazachkov, I. E. Panova [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 36-42. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-36-42.

Рукопись поступила: 17.05.2021. Принята в печать: 20.05.2021

FEATURES OF THE LYMPHOCYTIC MICROENVIRONMENT IN METASTATIC UVEAL MELANOMA

A.Y. Shamanova^{1, 2}, E.L. Kazachkov², I.E. Panova³,
A.V. Vazhenin^{1, 2}, T.N. Shamaeva², E.A. Alymov¹

¹ Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation

² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

³ S.N. Fyodorov Eye Microsurgery State Institution, St. Petersburg branch, St. Petersburg, Russian Federation

Introduction. Uveal melanoma is a malignant neoplasm of the vascular tract of the eye. Prevention of metastasis of this tumor is one of the main tasks in order to increase the rates of relapse-free survival of patients. Despite the pronounced immunosuppressive activity of uveal melanoma cells, its lymphocytic microenvironment exerts its antitumor effect. **Aim of the study.** Compare the lymphocytic microenvironment of primary uveal melanomas and distant metastases (to the liver). **Materials and methods.** The tissue material of choroid melanoma after enucleation and the material of tumor metastases for the period 2013-2018 were studied. An immunohistochemical study was performed using CD8, CD4, and CD56 markers for the qualitative and quantitative assessment of lymphocytes in the tumor stroma. **Results.** Differences were found in the lymphocytic infiltration of the uveal melanoma stroma and its distant metastases. A statistically significantly greater representation of CD4, CD8-lymphocytes and CD56 cells in tumor metastases than in primary melanoma tissue samples, with CD4-lymphocytes predominant. A direct high-strength correlation was registered between the number of CD4-lymphocytes and CD8-lymphocytes. **Discussion.** Malignant cells actively modify their cellular and stromal-vascular environment, ensuring their active growth and reproduction. The question of the immune reactivity of the surrounding cells in relation to uveal melanoma remains debatable. According to our data, which is consistent with a number of other studies, uveal melanoma cells do not completely evade the body's immune response. Thus, the determination of possible points of antitumor exposure can be based on a detailed study of the microenvironment of uveal melanoma. **Conclusions.** The pronounced lymphocytic infiltrate found in uveal melanoma metastases in comparison with the primary tumor indicates an active immune response of the body to the tumor. These results of our study confirm the importance of further studying the immune-mediated antitumor effect on uveal melanoma and the need to investigate possible approaches to immunotherapy.

Keywords: choroid melanoma, lymphocytes, metastases of choroid melanoma.

ВВЕДЕНИЕ

Уvealная меланома (злокачественная опухоль сосудистой оболочки глаза) — наиболее часто встречающееся внутриглазное злокачественное новообразование (ЗНО). Меланома может поражать радужную оболочку глаза, цилиарное тело и хориоидею, на долю меланомы хориоидеи (МХ) приходится порядка 95% случаев всех увеальных меланом [1]. На сегодняшний день актуальной проблемой является предотвращение метастазирования УМ. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2018), наиболее часто гематогенная миграция опухолевых клеток из первичного очага происходит в ткань печени, легкого и кости [1]. Метастазирующая УМ ухудшает показатели выживаемости пациентов и повышает смертность от заболевания. Прогноз появления отдаленных метастазов УМ связан с такими клинико-морфологическими характеристиками опухоли, как большие размеры образования (более 6 мм высотой), выход опухоли за пределы склерального кольца, опухолевые эмболы в сосудах, периневральное распространение опухоли с вращением в зрительный нерв, переход на переднюю камеру глаза. К числу важных прогностических показателей метастазирования УМ, помимо ее хромосомного набора и характеристики клеточного субстрата, также относят особенности сосудистого русла в опухоли, а именно обильную и разветвленную васкуляризацию новообразования. По данным ряда авторов, повышенная сосудистая плотность в УМ статистически

значимо коррелирует с низкими показателями выживаемости [2-7]. A.J. Maniotis et al. [8] описали сосудистые каналы при высокоагрессивных УМ, образованные клетками опухоли, и назвали этот феномен васкулогенной мимикрией [8]. Наряду с этим уместно предположить, что через обильное сосудистое русло в ткань опухоли должны мигрировать иммунные клетки в рамках их противоопухолевого иммунного надзора. Это, в свою очередь, дает перспективы в отношении коррекции местного противоопухолевого иммунитета с иммуно-терапевтической целью.

Не вызывает сомнения, что организм способен к иммунному надзору за биологическими агентами, опухолью посредством распознавания иммунокомпетентными клетками и «уничтожения» цитотоксическими клетками [9, 10].

На примерах ЗНО различных локализаций показано, что более выраженная лимфоцитарная инфильтрация опухоли коррелирует с выживаемостью пациентов, например, при колоректальном раке [11].

На сегодняшний день иммунотерапия ЗНО различных локализаций (колоректальный рак, рак яичников, рак тела матки, рак легкого и прочие) с целью ингибирования иммунных контрольных точек — актуальное и перспективное направление [12-15]. Возможная точка воздействия при данном варианте терапии — блокада взаимодействия между рецептором цитотоксического лимфоцита PD-1 и опухолевым лигандом PD-L1, что, в свою очередь, приводит к активации иммунной

системы в ее противоопухолевому воздействию. Но доказанное иммуноподавляющее влияние УМ приводит к низкому содержанию иммунных клеток в опухоли (в первую очередь, лимфоцитов), что делает невозможным достижение успеха в применении иммунотерапии в силу «ускользания» УМ от воздействия иммунной системы организма [16-20].

L. A. Kottschade et al. [21] были опубликованы результаты на выборке 10 пациентов с УМ IV стадии (с отдаленными метастазами), получавших терапию анти-PD1 (пембролизумаб), показавшие, что из 8 пациентов, подлежащих оценке, один полный ответ на терапию, два частичных ответа и один пациент со стабильным течением заболевания без прогрессирования (медиана выживаемости без прогрессирования составила 18 недель, диапазон — 3,14-49,3 недели) [21]. Учитывая результаты своего исследования, отсутствие на момент исследования данных о каких-либо клинических исследованиях терапии УМ ингибиторами иммунных контрольных точек (пембролизумаб), несмотря на малую выборку пациентов (10 человек), авторы высказали мнение о возможности применения пембролизумаба в терапии УМ [20]. В том же 2016 году A.P. Algazi et. al. [20] опубликовали результаты клинического исследования (терапия ингибиторами иммунных контрольных точек: пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб) 58 пациентов с УМ при IV стадии за период 2009-2015 годы. Авторы в ходе оценки выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости показали, что антитела к PD-1 и PD-L1 не обеспечивают длительную ремиссию у пациентов с метастатической увеальной меланомой [20]. Наряду с данными публикациями имеются в открытой печати иные дискуссионные результаты иммунотерапии при метастазирующей УМ [22-25].

Микроокружение опухоли включает как клеточные компоненты (иммунные клетки, фибробласты), так и стромально-сосудистый компонент (внеклеточный матрикс и кровеносные сосуды). Опухолевые клетки способны модулировать свое микроокружение и тем самым обеспечивать себе рост и метастазирование за счет уклонения от иммунитета и активизации неоангиогенеза.

При этом L.D. Rothermel et al. (2016) [25] показали обнадеживающие результаты экспериментального *in vitro* исследования на популяции клеток УМ в метастазах, которые показали свою иммуногенность, а соответственно, перспективу на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек [25]. Так, авторы исследовали тканевой материал метастазов УМ (в печени) (n = 16) и меланомы кожи (n = 35). Выделили клеточные линии меланомы и лимфоцитов из метастазов, сравнили характеристики популяций опухолевых клеток и туморинфильтрирующих Т-лимфоцитов (ТИЛ). Анализ культур ТИЛ, полученных из этих форм меланомы, показал, что при меланоме кожи ТИЛ были представлены преимущественно CD8(+) Т-лимфоцитами, в то время как при УМ среди ТИЛ преобладали CD4(+) клетки. Реактивность ТИЛ против аутологичной опухоли при меланоме кожи была значительно выше по сравнению с ТИЛ при увеальной меланоме. Тем не менее, авторы обнаружили лимфоциты из группы пациентов с УМ, которые имели устойчивую противоопухолевую реактивность, сопоставимую по величине с ТИЛ в группе кожной меланомы [25]. Таким образом, была обнаружена иммуногенная группа клеток

в метастазах увеальной меланомы, что дает перспективы в изучении возможности применения иммунотерапии УМ.

В публикации A. Javed et al. (2020) [26] показано, что лимфоцитарное микроокружение клеток УМ стоит рассматривать в качестве потенциальных «защитников» от опухоли, и клетки микроокружения, в том числе натуральные киллеры, NK-клетки, особенно во вторичных очагах опухоли (метастазы в печени) могут рассматриваться как перспективные клетки для противоопухолевого воздействия [26]. Активно исследуется роль клеточного микроокружения при ЗНО различных локализаций, в том числе макрофагов [27-28]. По данным M.M. Stei (2016) [27], показано, что туморинфильтрирующие макрофаги (ТИМ), средняя плотность сосудов в УМ, а также PAS-положительные паттерны экстраваскулярного матрикса этой опухоли и пожилой возраст пациентов связаны с плохим прогнозом при увеальной меланоме [27].

Наряду с этим последние десятилетия активно изучается вопрос влияния клеточного микроокружения на рост и развитие опухолей иных локализаций, а также их метастазировании (рак почки, рак толстой кишки, рак гортани) [29-30].

Кроме того, активно дискутируется возможность активации иммунного клеточного микроокружения УМ не столько в первичном очаге (глазное яблоко), сколько во вторичных метастатических очагах (например, в ткани печени). В связи с этим остается открытым для научных поисков вопрос о роли лимфоцитарного окружения УМ и возможности воздействия на него посредством иммунотерапии.

Цель исследования — изучить сравнительную характеристику лимфоцитарного микроокружения в первичных увеальных меланоме и в отдаленных метастазах (в печени) на основе иммуногистохимической характеристики операционного и биопсийного материала.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование 299 энуклеированных глаз от 299 пациентов (145 мужчин, 154 женщин, средний возраст — 61 год), оперированных по поводу УМ в 2013-2018 гг. в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины.

Критерием включения являлась верификация на операционном материале после энуклеации глаза меланомы хориоидеи (МХ), наличие отдаленных метастазов опухоли (печень).

Критериями исключения являлись: какая-либо проведенная терапия по поводу увеальной меланомы, наличие второго злокачественного новообразования у пациента.

Для дальнейшего гистологического и иммуногистохимического исследования операционного материала МХ были сформированы две группы исследования: в 1 группу вошел операционный материал первичного очага МХ (после энуклеации глаза) (n=10), во 2 группу — биопсийный материал отдаленных метастатических очагов МХ (в печени) (n=10). Проведены гистологическое и иммуногистохимическое исследование (ИГХ) тканевых образцов с антителами к CD8 (Т-лимфоциты супрессоры / цитотоксические), CD4 (Т-лимфоциты хелперы / индукторы), CD56 (NK-клетки / натуральные киллеры).

Результаты исследования проанализированы с использованием математико-статистической об-

работки данных, выполненной с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 19. Во всех случаях распределение признаков не соответствовало нормальному закону распределения. Количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) показатели обрабатывались с использованием методов описательной статистики и представлены в виде медианы (Me). Значимость различий по количественным и порядковым данным оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости 0,05. Оценку корреляционных связей между количеством различных клеток в опухоли проводили с помощью критерия Спирмена (rS).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе группировки выборки произведен отбор случаев МХ с верифицированными отдаленными метастазами только в печень (n=24) (средний промежуток времени от момента верификации до появления метастазов — $42 \pm 5,5$ месяца).

При анализе микропрепаратов операционного материала энуклеированных глаз для исключения возможности ложных интерпретаций в ходе ИГХ-исследования проведен отбор слабопигментированных и беспигментных МХ. На втором этапе группировки выборки 1 группу исследования сформировали первичные МХ — 10 случаев (4 мужчин, медиана возраста — 54 (42-62) года; 6 женщин, медиана возраста — 56 (44—75) лет), 2 группу — вторичные метастатические очаги в печени тех же 10 случаев МХ. Во всех случаях верифицирована МХ, варианты эпителиоидноклеточный или веретенкоклеточный.

При исследовании микропрепаратов МХ методом световой микроскопии в обзорной окраске гематоксилином и эозином из-за высокой клеточной плотности опухоли и минимальной выраженности ее стромального компонента, лимфоциты сложно идентифицируются (рис. 1). С целью определения туморинфильтрирующих лимфоцитов (ТИЛ) и их типирования на CD8 (Т-лимфоциты супрессоры / цитотоксические), CD4 (Т-лимфоциты хелперы / индукторы), CD56 (NK-клетки / натуральные киллеры) в двух группах исследования нами был использован метод иммуногистохимии (ИГХ) с оценкой показателей в 10 полях зрения при увеличении 400 во всех группах исследования.

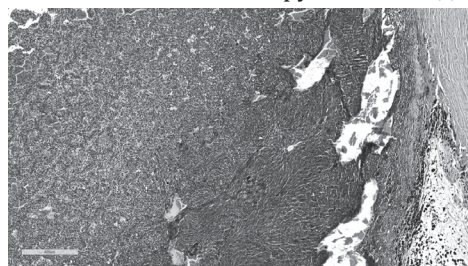


Рис. 1. Меланома хориоидеи. Высокая клеточность опухоли, умеренный полиморфизм ядер, редкие фигуры митозов (окраска гематоксилином и эозином; ув. $\times 4,8$)

При качественной оценке распределения лимфоцитов в ткани метастатического очага УМ нами обнаружена тенденция к диффузно-рассеянному распределению единичных или малых групп (10-20 клеток) CD8+ Т-клеток. CD4+ Т-клетки обнару-

живались вокруг сосудов и представляли собой скопления больших групп клеток (30-70 клеток). Натуральные киллеры были представлены единичными клетками (рисунок 2).

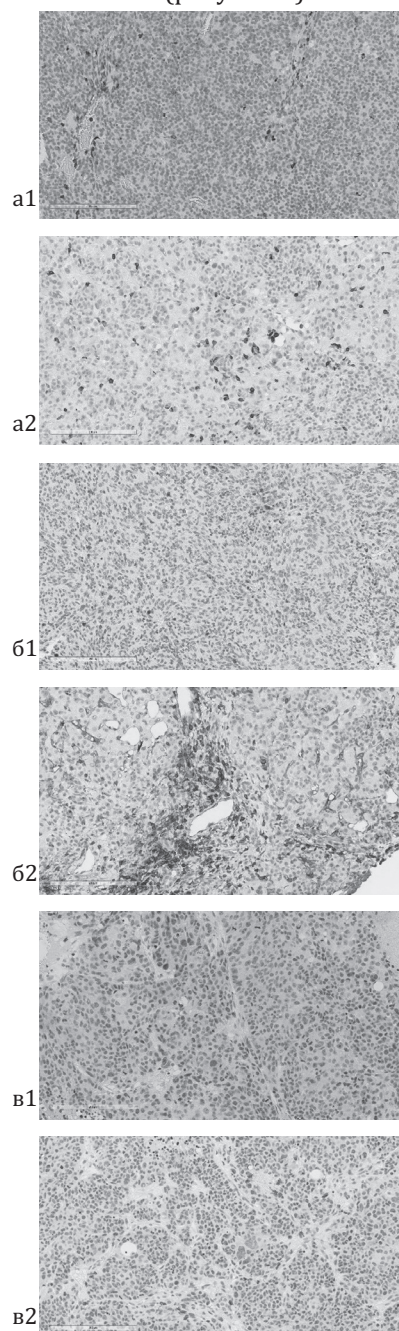


Рис. 2. Иммуногистохимическая характеристика лимфоцитарного компонента в первичном (a1, b1, v1) и вторичном (метастаз в печень) (a2, b2, v2) очагах увеальной меланомы: a1, a2 — CD8 лимфоциты; b1, b2 — CD4 лимфоциты; v1, v2 — CD56 натуральные киллеры (окраска — иммуногистохимический метод, полимерная тест-система; $\times 200$)

В ходе количественного анализа материала нами установлено, что в опухолях 1 группы исследования статистически значимо меньшее представительство туморинфильтрирующих лимфоцитов (ТИЛ) в опухоли, чем в тканевых образцах 2 группы метастазов меланомы в печень. Различия в группах сравнения были статистически значимые (табл. 1).

Во 2 группе исследования зарегистрирована прямая высокая по силе корреляционная связь между CD8 и CD4-лимфоцитами ($r_s = 0,820$), а именно, чем больше цитотоксических Т-лимфоцитов в строме метастатической опухоли, тем статистически значимо больше количество Т-хелперов и наоборот. В отношении натуральных киллеров и Т-хелперов корреляционная связь отсутствует ($r_s = 0,127$), а между натуральными киллерами и Т-цитотоксическими клетками — очень слабая прямая связь ($r_s = 0,321$) (табл. 2).

Сравнительная характеристика количества лимфоцитов: CD8 (Т-лимфоциты супрессоры / цитотоксические), CD4 (Т-лимфоциты хелперы / индукторы), CD56 (NK-клетки / натуральные киллеры) в первичном (1 группа) и вторичном (2 группа) (метастаз в печени) опухолевом очаге

Оцениваемые параметры	Количественные показатели		Критерий Манна-Уитни, р
	1 группа	2 группа	
Т-лимфоциты супрессоры / цитотоксические, Ме	38,3 (13,2; 49,2)	190,1 (176,2; 245,3)	P=0,04 *
Т-лимфоциты хелперы / индукторы, Ме	132,2 (43,1; 187,2)	383,2 (301,2; 405,0)	P=0,03 *
NK-клетки / натуральные киллеры, Ме	6,1 (2,3; 8,2)	11,2 (7,5; 14,2)	P=0,03 *

Примечание: * — Различия в группах сравнения статистически значимые.

Корреляционные связи (r_s Спирмена) морфологических показателей количества лимфоцитов: CD8 (Т-лимфоциты супрессоры / цитотоксические), CD4 (Т-лимфоциты хелперы / индукторы), CD56 (NK-клетки / натуральные киллеры) во вторичном (2 группа) (метастаз в печени) опухолевом очаге

r_s Спирмена	Т-лимфоциты супрессоры / цитотоксические	Т-лимфоциты хелперы / индукторы	NK-клетки / натуральные киллеры
Т-лимфоциты супрессоры / цитотоксические	-	0,820	0,321
Т-лимфоциты хелперы / индукторы	0,820	-	0,127*
NK-клетки / натуральные киллеры	0,321	0,127*	-

Примечание: * — корреляционные связи отсутствуют.

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие ЗНО представляет собой многоэтапный процесс, важную роль в котором играет иммунный ответ организма. Клеточное микроокружение опухоли как самостоятельный компонент, несомненно, оказывает влияние на рост и развитие новообразования. Противоопухолевые механизмы защиты иммунной системы проявляются посредством активации врожденного и адаптивного звеньев иммунитета, в результате чего формируется микроокружение в опухоли. Клетки опухоли оказывают влияние на свое клеточно-тканевое окружение, модифицируют его, влияют на формирование новообразованных сосудов, уклоняются

от иммунитета, способствуя своему агрессивному росту и образованию метастазов [31]. Учитывая это, логично предположить, что особенности клеточного состава этого микроокружения — его выраженность, соотношение различных клеточных популяций, корреляционные связи между популяциями клеток — может помочь в поисках предикторов прогрессирования УМ, а также показать возможные перспективные точки воздействия на опухоль, в том числе через компоненты ее микроокружения посредством иммунотерапии [1, 10, 17, 19-20]. Актуальные на сегодняшний день исследования точек приложения иммунотерапии при ЗНО различных локализаций не оставили в стороне и увеальную меланому. Исследования показали, что УМ плохо реагирует на лечение ингибиторами иммунных контрольных точек [20, 32-33]. Вероятно, это связано с тем, что в строме УМ глаза скудно представлено воспалительное клеточное микроокружение. Глаз — это иммунопривилегированный орган, который хорошо защищен от возникновения местных воспалительных реакций через иммунологические барьеры с целью сохранения функциональной активности эндотелиальных клеток роговицы и сетчатки глаза, которые не склонны к регенерации [26, 34]. Несмотря на это, по данным ряда авторов, наличие инфильтрирующих иммунных клеток при первичной увеальной меланоме является маркером плохого прогноза [35-36].

Представительство иммунных клеток в микроокружении опухоли количественно повышается, когда клетки меланомы выходят за пределы первичного очага (метастазируют в печень). Наши данные согласуются с результатами работ зарубежных исследователей [26]. Так, на примере натуральных киллеров авторами показано, что разнонаправленные противоопухолевые эффекторных реакций NK-клеток, которые не зависят от Т-лимфоцитов, могут быть использованы с целью поиска действенной терапии [26].

Обнаруженный в ходе нашего исследования выраженный лимфоцитарный инфильтрат в метастазах увеальной меланомы по сравнению с первичной опухолью указывает на активную иммунную реакцию организма на опухоль. При этом остаются противоречивыми взгляды на взаимодействие иммунокомпетентных клеток организма и клеток УМ в метастазах.

По нашим данным, статистически значимое преобладание в строме метастазов УМ Т-лимфоцитов в сравнении с количеством лимфоцитов в первичных очагах опухоли подтверждает то, что данное ЗНО не полностью уклоняется от иммунного надзора организма. Это также подтверждено экспериментальным исследованием ряда авторов, обнаруживших иммунореактивные популяции лимфоцитов в метастазах УМ [25]. По результатам исследований Y. Krishna et al. (2017) [37], CD8+ Т-клетки присутствуют на границе опухоли и нормальной печени, в то время как CD4+ Т-клетки более сконцентрированы в периваскулярных областях [37]. В противоречие этому другими авторами показано, что микрометастазы УМ в печени не имеют васкуляризации и демонстрируют низкую клеточную пролиферацию на фоне скудной воспалительной клеточной инфильтрации [38-39]. Это может указывать на то, что очаг метастаза

опухолевых клеток с такими «неагрессивными» характеристиками иммунологически не опосредован [38-39]. В связи с этим остается обсуждаемым вопрос о роли лимфоцитарного микроокружения УМ в противоопухолевом иммунитете.

ВЫВОДЫ

Обнаруженный в ходе нашего исследования выраженный лимфоцитарный инфильтрат в метастазах увеальной меланомы по сравнению с первичной опухолью указывает на активную им-

мунную реакцию организма на опухоль. Данные результаты нашего исследования подтверждают важность дальнейшего изучения иммуноопосредованного противоопухолевого воздействия на увеальную меланому и возможных подходов к ее иммунотерапии. Таким образом, более углубленное исследование метастатических очагов увеальной меланомы с ее микроокружением может задать перспективы в поисках подходов к иммунотерапии метастатических увеальных меланом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Classification of tumours of the eye / edit. H. E. Grossniklaus, C. G. Eberhart, T. T. Kivela ; WHO. – 4th edition. – Lyon : IARC. – 2018. – 228 p.
2. Folberg, R. The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma // *Ophthalmology*. – 1993. – Vol. 100 (9). – P. 1389-98.
3. Makitie, T. Microvascular loops and networks as prognostic indicators in choroidal and ciliary body melanomas // *J Natl Cancer Inst*. – 1999. – Vol. 91 (4). – P. 359-67.
4. Chen, X. Uveal melanoma cell staining for CD 34 and assessment of tumor vascularity // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2002. – Vol. 43 (8). – P. 2533-9.
5. Foss, A. J. Microvessel count predicts survival in uveal melanoma // *Cancer Res*. – 1996. – Vol. 56 (13). – P. 2900-3.
6. Makitie, T. Microvascular density in predicting survival of patients with choroidal and ciliary body melanoma // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 1999. – Vol. 40 (11). – P. 2471-80.
7. Effect of Genistein on vasculogenic mimicry formation by human uveal melanoma cells / Cong R., Sun Q., Yang L. [et al.] // *Exp Clin Cancer Res*. – 2009. – Vol. 28 (1). – P. 124. – Doi: 10.1186/1756-9966-28-124.
8. Maniotis, A. J. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry / A. J. Maniotis, R. Folberg, A. Hess // *Am J Pathol*. – 1999. – Vol. 155. – P. 739-752.
9. Burnet, M. Cancer – a biological approach: III. Viruses associated with neoplastic conditions. IV. Practical applications // *Br Med Journal*. – 1957. – Vol. 1 (5023). – P. 841-847.
10. Thomas, L. Delayed hypersensitivity in health and disease. In: Cellular and humoral aspects of the hypersensitive states // Hoeber-Harper. – 1959. – P. 529-532.
11. Zhang, S. The functional and prognostic implications of regulatory T-cells in colorectal carcinoma / S. Zhang, J. Kelaria, J. Kerstetter // *Journal Gastrointest. Oncol*. – 2015. – Vol. 6. – P. 307.
12. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer / E. K. Enwere, E. N. Kornaga, M. Dean [et al.] // *Modern Pathology*. – 2017. – Vol. 30, № 4. – P. 577. – Doi: 10.1038/modpathol.2016.221.
13. Abbott, M. Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy / M. Abbott, Y. Ustoyev // *Seminars in Oncology Nursing*. – 2019. – Vol. 35 (5). – P. 150923. – Doi: 10.1016/j.soncn.2019.08.002.
14. Antigen – specific active immunotherapy for ovarian cancer / S. T. Pajens, N. Leffers, T. Daemen [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018. – Vol. 9 (9). – P. CD007287. – Doi.org/10.1002/14651858.CD007287.
15. Differential Activity of Nivolumab, Pembrolizumab and MPDL3280A according to the Tumor Expression of Programmed Death-Ligand-1 (PD-L1): Sensitivity Analysis of Trials in Melanoma, Lung and Genitourinary Cancers / L. Carbognin, S. Pilotto, M. Milella [et al.] // *PloS One*. – 2015. – Vol. 10 (6). – e0130142. – Doi:10.1371/journal.pone.0130142.
16. Kim, D. W. Immunotherapy for Uveal Melanoma // D. W. Kim, J. Anderson, S. P. Patel // *Melanoma Manag*. – 2016. – Vol. 3 (2). – P. 125-135. – Doi: 10.2217/mmt-2015-0006.
17. Jindal, V. Role of immune checkpoint inhibitors and novel immunotherapies in uveal melanoma / *Chin Clin Oncol*. – 2018. – Vol. 7 (1). – P. 8. – Doi: 10.21037/cco.2018.01.05.
18. A phase 2 study of tremelimumab in patients with advanced uveal melanoma / A. M. Joshua, J. G. Monzon, C. Mihalciu [et al.] // *Melanoma Res*. – 2015. – Vol. 25. – P. 342-7. – Doi: 10.1097/CMR.0000000000000175.
19. Anti-PD-1 antibodies in metastatic uveal melanoma: a treatment option? / C. Bender, A. Enk, R. Gutzmer, J. C. Hassel // *Cancer Med*. – 2017. – Vol. 6. – P.1581-6. – Doi: 10.1002/cam4.887.
20. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies / A. P. Algazi, K. K. Tsai, A. N. Shoushtari [et al.] // *Cancer* 2016. – 122. – P. 3344-53. – Doi: 10.1002/cncr.30258.
21. The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma / L. A. Kottschade, R. R. McWilliams, S. N. Markovic [et al.] // *Melanoma Res*. – 2016. – Vol. 26. – P. 300-3. – Doi: 10.1097/CMR.0000000000000242.
22. Activity of anti-PD1 drugs in uveal melanoma patients / S. Piperno-Neumann, V. Servois, P. Mariani [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34. – 15. – P. 9588.
23. Clinical activity and safety of pembrolizumab in ipilimumab pre-treated patients with uveal melanoma / I. Karydis, P. Y. Chan, M. Wheeler [et al.] // *Oncoimmunology*. – 2016. – Vol. 5. – P. e1143997. – Doi: 10.1080/2162402X.2016.1143997.
24. Anti-PD1 treatment in metastatic uveal melanoma in the Netherlands / M. K. van der Kooij, A. Joosse, F. M. Speetjens [et al.] // *Acta Oncol*. – 2017. – Vol. 56. – P.101-3. – Doi: 10.1080/0284186X.2016.1260773.
25. Identification of an immunogenic subset of metastatic uveal melanoma / L. D. Rothermel, A. C. Sabesan, D. J. Stephens [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 2016. – Vol. 22. – P. 2237-49. – Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2294.
26. Javed, A. Role of Natural Killer Cells in Uveal Melanoma / A. Javed, M. Milhem // *Cancers (Basel)*. – 2020. – Vol. 12 (12). – P. 3694. – Doi: 10.3390/cancers12123694.
27. Impact of macrophages on tumor growth characteristics in a murine ocular tumor model / M. M. Stei, K. U. Loeffler, C. Kurts [et al.] // *Exp Eye Res*. – 2016. – Vol. 151. – P. 9-18. – Doi: 10.1016/j.exer.2016.07.008.
28. Tumor-infiltrating macrophages (CD68(+) cells) and prognosis in malignant uveal melanoma / T. Makitie, P. Summanen, A. Tarkkanen, T. Kivelä // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2001. – Vol. 42 (7). – P. 1414-21.
29. Райхлин, Н. Т. Пролиферативная активность, степень злокачественности и прогноз при карциноидных опухолях легких / Н. Т. Райхлин, И. А. Букаева, Е. А. Смирнова // *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. – 2012. – Т. 23, № 4. – С. 17-24.
30. Черданцева, Т. М. Патоморфология перитуморозной зоны при раке почки разной степени злокачественности / Т. М. Черданцева, И. П. Бобров, В. В. Климачев // *Медицина в Кузбассе*. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 27-31.
31. Potential biomarker for checkpoint blockade immunotherapy and treatment strategy / Z. Y. Dong, S. P. Su, R. Q. Liao, [et al.] // *Tumour Biol*. – 2016. – Vol. 37. – P. 4251-4461.

32. Pembrolizumab as first-line treatment for metastatic uveal melanoma / E. Rossi, M.M. Pagliara, D. Orteschi, [et al.] // Cancer Immunol. Immunother. - 2019. - 68. - P. 1179-1185. doi: 10.1007/s00262-019-02352-6.
33. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma / L. Zimmer, J. Vaubel, P. Mohr [et al.] // PLoS ONE. - 2015. - Vol. 10. - P. e0118564. - Doi: 10.1371/journal.pone.0118564.
34. Niederkorn, J. Y. Ocular Immune Privilege and Ocular Melanoma: Parallel Universes or Immunological Plagiarism? // Front. Immunol. - 2012. - Vol. 3. - 148. - Doi: 10.3389/fimmu.2012.00148.
35. Clinical, Histopathological and Cytogenetic Prognosticators in Uveal Melanoma—A Comprehensive Review / T. Berus, A. Halon, A. Markiewicz [et al.] // Anticancer. Res. - 2017. - 37. - P. 6541-6549. - Doi: 10.21873/anticancer.12110.
36. Bronkhorst, I. H. Uveal Melanoma: The Inflammatory Microenvironment / I. H. Bronkhorst, M. J. Jager // J. Innate Immun. - 2012. - Vol. 4. - P. 454-462. - Doi: 10.1159/000334576.
37. Inflammatory cell infiltrates in advanced metastatic uveal melanoma / Y. Krishna, C. McCarthy, H. Kalirai, S. E. Coupland // Hum. Pathol. - 2017. - Vol. 66. - P. 159-166. - Doi: 10.1016/j.humpath.2017.06.005.
38. The biology of micrometastases from uveal melanoma / N. J. Borthwick, J. Thombs, M. E. Polak [et al.] // J. Clin. Pathol. - 2011. - Vol. 64. - P. 666-671. - Doi: 10.1136/jcp.2010.087999.
39. Grossniklaus, H. E. Progression of ocular melanoma metastasis to the liver: The 2012 Zimmerman lecture // JAMA Ophthalmol. - 2013. - Vol. 131. - P. 462-469. - Doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2547.

Сведения об авторах

Шаманова Анна Юрьевна, к.м.н.
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия.
Email: anna-sha@bk.ru

Казачков Евгений Леонидович, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия.
Email: doctorkel@mail.ru

Панова Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор
МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия.
Email: eyeren@mail.ru

Важенин Андрей Владимирович,
академик РАН, профессор, д.м.н.
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия.
ORCID: 0000-0002-7807-8479
Email: onco74@chelonco.ru

Шамаева Татьяна Николаевна, к.п.н.
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия.
Email: shamtan@mail.ru

Алымов Егор Андреевич
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.
Email: shtangistega@mail.ru

Information about the authors

Anna Y. Shamanova
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and
Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.
Email: anna-sha@bk.ru

Evgenij L. Kazachkov, Professor, PhD
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.
Email: doctorkel@mail.ru

Irina E. Panova, Professor, PhD
S.N. Fyodorov Eye Microsurgery State Institution,
St. Petersburg, Russia.
Email: eyeren@mail.ru

Andrey V. Vazhenin,
Academician of the RAS, Professor, PhD
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.
ORCID: 0000-0002-7807-8479
Email: onco74@chelonco.ru

Tat'jana N. Shamaeva, PhD
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.
Email: shamtan@mail.ru

Egor A. Alymov
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.
Email: shtangistega@mail.ru