Вестник офтальмологии
2026, Т. 142, №2, с. 21–28
https://doi.org/10.17116/oftalma202514202121

Russian Annals of Ophthalmology
2026, vol. 142, №2, pp. 21–28
https://doi.org/10.17116/oftalma202614202121

Роль опухолевого микроокружения и экспрессии белка BAP1 в прогнозе увеальной меланомы

© Игорь Дмитриевич Ким[1, 2, 3], Елена Евгеньевна Гришина[3], Галия Равилевна Сетдикова[3]

[1]Центр офтальмологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ РФ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия;
[2]Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия;
[3]ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Увеальная меланома — наиболее распространенная злокачественная опухоль глаза, для которой характерны низкая мутационная нагрузка и слабый ответ на иммунотерапию, что связано с иммунопривилегированным статусом глаза. Снижение экспрессии белка BAP1 и особенности опухолевого микроокружения могут влиять на прогноз заболевания, однако их значение остается недостаточно изученным.

Цель исследования. Оценить влияние характеристик опухолевого микроокружения и уровня экспрессии BAP1 на выживаемость пациентов с увеальной меланомой.

Материал и методы. Ретроспективный анализ включил 58 пациентов (58 глаз) с увеальной меланомой стадий IIIA—IIIC, которым в 2014—2023 гг. в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» проведена энуклеация глаза. На всех образцах выполнены морфологическое исследование и иммуногистохимический анализ с использованием антител к BAP1, CD4, CD8, CD20 и CD68. Выживаемость оценивали методом Каплана—Мейера, а влияние факторов — с помощью модели пропорциональных рисков Кокса.

Результаты. Равномерное или гетерогенное отсутствие экспрессии BAP1 выявлено в 55,2% опухолей и ассоциировалось с менее благоприятной выживаемостью по сравнению с опухолями, где экспрессия сохранялась (p=0,009). Наличие хотя бы одного из иммунных маркеров $CD4^+$, $CD8^+$ или $CD68^+$ также коррелировало с ухудшением прогноза (p=0,036). Наиболее неблагоприятные результаты отмечались при сочетании утраты BAP1 и присутствия указанных иммунных клеток (p=0,01; *HR*=4,49; 95% *ДИ*: 1,63—12,37). В группе пациентов с сохраненной экспрессией BAP1 и отсутствием клеток $CD4^+$, $CD8^+$ и $CD68^+$ летальных исходов не наблюдалось.

Заключение. Нарушение экспрессии BAP1 в сочетании с наличием иммунного инфильтрата в опухолевом микроокружении связано с повышенным риском летального исхода при увеальной меланоме. Совместная оценка BAP1 и иммунных маркеров позволяет точнее стратифицировать пациентов и уточнять прогноз заболевания.

Ключевые слова: *увеальная меланома, BAP1, опухолевое микроокружение, выживаемость.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Ким И.Д. — e-mail: igorkim0401@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-7575-5043
Гришина Е.Е. — e-mail: eyelena@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-2668-9136
Сетдикова Г.Р. — e-mail: galiya84@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-5262-4953
Автор, ответственный за переписку: Гришина Елена Евгеньевна — e-mail: eyelena@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Ким И.Д., Гришина Е.Е., Сетдикова Г.Р. Роль опухолевого микроокружения и экспрессии белка BAP1 в прогнозе увеальной меланомы. *Вестник офтальмологии*. 2026;142(2):21–28. https://doi.org/10.17116/oftalma202614202121

The role of the tumor microenvironment and BAP1 protein expression in the prognosis of uveal melanoma

© I.D. Kim[1, 2, 3], E.V. Grishina[3], G.R. Setdikova[3]

[1]Ophthalmological Center of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia;
[2]Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia;
[3]Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

ABSTRACT

Uveal melanoma is the most common primary malignant tumor of the eye. It is characterized by a low mutational burden and a limited response to immunotherapy, which is largely attributable to the immune-privileged status of the eye. Decreased expression of the BAP1 protein and specific features of the tumor microenvironment may influence disease prognosis, but its prognostic significance remains insufficiently investigated.

Purpose. This study aimed to assess the impact of tumor microenvironment characteristics and BAP1 expression levels on survival in patients with uveal melanoma.
Material and methods. Retrospective analysis included 58 patients (58 eyes) with stage IIIA—IIIC uveal melanoma who underwent eye enucleation between 2014 and 2023 at the Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI). All specimens were subjected to morphological examination and immunohistochemical analysis using antibodies against BAP1, CD4, CD8, CD20, and CD68. Survival was evaluated using the Kaplan—Meier method, and the influence of prognostic factors was assessed using the Cox proportional hazards model.
Results. Uniform or heterogeneous loss of BAP1 expression was detected in 55.2% of tumors and was associated with poorer survival compared with tumors retaining BAP1 expression (p=0.009). Presence of at least one immune marker ($CD4^+$, $CD8^+$, or $CD68^+$) also correlated with worse prognosis (p=0.036). The most unfavorable outcomes were observed in cases combining BAP1 loss with the presence of these immune cells (p=0.01; *HR*=4.49; 95% *CI*: 1.63—12.37). No deaths were recorded in the subgroup of patients with preserved BAP1 expression and absence of $CD4^+$, $CD8^+$, and $CD68^+$ cells.
Conclusion. Loss of BAP1 expression in combination with immune cell infiltration in the tumor microenvironment is associated with an increased risk of mortality in uveal melanoma. Combined assessment of BAP1 and immune markers enables more accurate patient stratification and refinement of prognostic evaluation.

Keywords: *uveal melanoma, BAP1, tumor microenvironment, survival.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Kim I.D. — e-mail: igorkim0401@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-7575-5043
Grishina E.E. — e-mail: eyelena@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-2668-9136
Setdikova G.R. — e-mail: galiya84@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-5262-4953
Corresponding author: Grishina E.E. — e-mail: eyelena@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Kim ID, Grishina EE, Setdikova GR. The role of the tumor microenvironment and BAP1 protein expression in the prognosis of uveal melanoma. *Russian Annals of Ophthalmology=Vestnik oftal'mologii*. 2026;142(2):21–28. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/oftalma202614202121

Введение

Увеальная меланома (УМ) занимает второе место по частоте после кожной меланомы (КМ), встречается в западных странах примерно в 36 раз реже, чем кожная меланома [1, 2]. Однако меланома сосудистой оболочки глаза является самой распространенной внутриглазной злокачественной опухолью [3]. Одним из главных отличий УМ от КМ является минимальный ответ на иммунотерапевтические методы лечения. В первую очередь это обусловлено локализацией опухоли в особой иммунопривилегированной среде глаза [4], обеспеченной гематоофтальмическими барьерами и иммуносупрессивным действием различных агентов (TGF-β, IL-10, IDO), растворенных во внутриглазной жидкости [5]. В таких условиях опухоль практически не подвергается иммунноредактированию, что, во-первых, снижает ее чувствительность к иммунотерапии, а во-вторых, способствует выживанию опухолевых клеток с низкой мутационной нагрузкой [6]. К тому же, исходя из анатомических особенностей, УМ лучше защищена от УФ-лучей в отличие от КМ, что уменьшает вероятность случайных мутаций опухолевой ДНК [7].

Принципиальные различия этих двух видов опухолей определяются их молекулярно-генетическим профилем. При КМ выявляются драйверные мутации в генах *BRAF* и *NRAS*, тогда как при УМ они встречаются крайне редко. Напротив, ключевые мутации в *GNAQ* и *GNA11* обнаруживаются у 80—90% пациентов с УМ, но не выявляются при КМ [8,9]. Таким образом, уникальный онкогенез УМ в иммунопривилегированной и защищенной от УФ-облучения среде глаза приводит к поддержанию низкой мутационной нагрузки в клетках УМ и как следствие — к меньшей экспрессии неоантигенов, способных запускать Т-клеточный иммунный ответ [7].

Помимо слабого ответа на иммунотерапию, установлено, что такие элементы опухолевого микроокружения, как фибробласты, эндотелиальные клетки, Т-клетки CD8+ и CD4+, естественные клетки-киллеры (NK), являются индикаторами неблагоприятного прогноза. С неблагоприятным прогнозом ассоциируются также и макрофаги М2, представляющие собой поляризованную субпопуляцию, характеризующуюся иммуносупрессивными свойствами [10, 11]. Напротив, при других видах злокачественных новообразований высокая инфильтрация иммунных клеток в опухолевом микроокружении, как правило, коррелирует с более благоприятным прогнозом [12, 13].

Параллельно с изучением прогностического значения опухолевого микроокружения в настоящее время пристальное внимание в данном контексте уделяется молекулярно-генетическому профилированию опухолевых клеток. Ключевым прогностическим генетическим фактором считается опухолевый супрессорный ген *BAP1* [14, 15]. Наше недавнее исследование [16], посвященное значимости экспрессии белка BAP1 в клетках УМ, выявило значительный рост летального исхода в группе пациентов с опухолями, в клетках которых равномерно или гетерогенно

отсутствовала экспрессия BAP1. Однако суммарное значение экспрессии BAP1 и опухолевого микроокружения на данный момент изучено недостаточно.

Цель исследования — определить прогностическое значение элементов опухолевого микроокружения и экспрессии белка BAP1 в оценке выживаемости пациентов с меланомой хориоидеи.

Материал и методы

Были проведены ретроспективный анализ историй болезни и изучение операционного материала 58 пациентов (58 глаз) с диагнозом увеальной меланомы (УМ) в стадии IIIA—IIIC, которым выполнено радикальное (ликвидационное) хирургическое лечение (энуклеация пораженного глаза) в офтальмологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в период с 2014 по 2023 г. Стадирование заболевания проводилось в соответствии с системой UICC TNM (8-е издание, 2017).

В исследуемой группе пациентов количество мужчин и женщин было равным. Средний возраст составил 65,5 года, медиана — 68,0 лет. Все включенные в исследование пациенты находились под динамическим наблюдением. Средняя продолжительность наблюдения составила 44 мес (диапазон 5—105 мес), медиана — 35 мес. До летального исхода наблюдение продолжалось у 20 (34,5%) пациентов, тогда как у 38 (65,5%) данные были цензурированы в связи с продолжающимся наблюдением на момент исследования.

Для минимизации влияния прогностически значимых клинических факторов на ухудшение прогноза УМ была обеспечена однородность выборки по возрасту, полу, размеру опухоли и вовлечению в процесс цилиарного тела. В исследование не включались пациенты с экстрабульбарным ростом опухоли.

Морфологическое исследование энуклеированных глаз выполняли по стандартной методике. Материал фиксировали в 10% забуференном растворе формалина, после чего заливали в парафин. Серийные парафиновые срезы толщиной 3 мкм подвергали депарафинизации по стандартной схеме, затем окрашивали гематоксилином и эозином. Для выявления экспрессии белка BAP1 проводили иммуногистохимическое (ИГХ) исследование на серийных парафиновых срезах толщиной 2 мкм. Интенсивность экспрессии маркеров оценивали, принимая во внимание концентрацию антигена и его локализацию по ранее описанной нами стратификации [16]: равномерно или гетерогенно (очагово, мозаично) отсутствующая экспрессия BAP1 в сравнении с равномерно распределенными слабой, средней или интенсивной опухолевой экспрессией BAP1. Для определения опухолевого микроокружения применяли ИГХ-исследование с антителами к CD68, CD4, CD8, CD20.

Гистологический тип УМ определяли на основе критериев Международной гистологической классификации опухолей (8-е издание, 2018 г.): веретеноклеточная меланома характеризовалась наличием более 90% веретеновидных клеток, смешанно-клеточная — содержанием 11—89% эпителиоидных клеток, а эпителиоидно-клеточная — 90% и более эпителиоидных клеток.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics, версия 27 (IBM Corp., Армонк, Нью-Йорк, США) и Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США). Выживаемость за весь период наблюдения оценивали методом Каплана—Мейера с анализом значимости различий с помощью логарифмического рангового критерия. Для выявления влияния исследуемых факторов на выживаемость применяли модель пропорциональных рисков Кокса.

Результаты

Анализ полученных данных показал, что меланома хориоидеи диагностирована в 67,2% (39/58) наблюдений. Цилиохориоидальная локализация опухоли установлена в 27,6% (16/58) случаев, тогда как иридоцилиохориоидальный вариант встречался лишь в 5,2% (3/58) наблюдений. Среднее значение горизонтального размера опухоли составило 15,4 мм, колеблясь в пределах от 9,3 до 27,1 мм; средняя толщина новообразования достигала 10,1 мм (в интервале от 8,2 до 20,0 мм).

При морфологической верификации опухолей веретеноклеточный гистологический тип был установлен в 36,2% (21/58) случаев, эпителиоидно-клеточный — в 43,1% (25/58), а смешанный — в 20,7% (12/58) наблюдений. Статистически значимой зависимости между анатомической локализацией меланомы хориоидеи и ее гистологическим типом выявлено не было ($p>0,05$). Признаки коагуляционного некроза и геморрагий регистрировали с равной частотой — по 13,8% (8/58). Инфильтрацию склеры определяли у 51,7% (30/58) пациентов. В 98,3% (57/58) случаев статус краев резекции расценен как R0, и лишь в 1,7% (1/58) наблюдений выявлен положительный край резекции. В большинстве (91,4% (53/58)) случаев УМ характеризовалась выраженной пигментацией; амеланотическая форма встречалась в 8,6% (5/58) наблюдений.

Экспрессия белка BAP1. При ИГХ-исследовании экспрессия BAP1 была отрицательной равномерно или гетерогенно (очагово, мозаично) в 55,2% (32/58) случаев, а в 44,8% (26/58) наблюдалась равномерная экспрессия с различной степенью интенсивности — от слабой до выраженной.

Характеристика микроокружения опухоли. Опухолевое микроокружение меланомы хориоидеи было

представлено рассеянными немногочисленными макрофагами (CD68$^+$) и Т-лимфоцитами (CD4+, CD8$^+$). Экспрессия CD68 выявлена у 31 из 58 пациентов, представлена рассеянными макрофагами и в большинстве случаев — 27,6% (16/31) не превышала 5% в поле зрения. При исследовании субпопуляции опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ) установлено, что они представлены в основном Т-клетками и в 51,7% (30/58) наблюдений — CD4$^+$. Следует отметить, что у 36,2% (21/58) пациентов полиморфно-клеточное микроокружение было представлено как макрофагами, так и Т-лимфоцитами. В 25,9% (15/58) случаев были выявлены только опухоль-инфильтрирующие Т-лимфоциты. В-лимфоциты в преобладающем большинстве наблюдений представлены рассеянными клетками, а в 10,3% (6/58) выявлены лимфоидные скопления без центра размножения.

Корреляция клеточного микроокружения с гистологическим типом УМ и экспрессией BAP1. При оценке взаимосвязи между гистологическим типом УМ и наличием CD4$^+$/CD8$^+$/CD68$^+$ клеток статистической зависимости не выявлено: маркеры встречались с сопоставимой частотой как при эпителиоидно-клеточном, так и при веретеновидно-клеточном типе (p=0,436); аналогично, различий между экспрессией этих маркеров и экспрессией BAP1 также не установлено (p=0,937).

Анализ выживаемости пациентов в зависимости от микроокружения опухоли и экспрессии гена-онкосупрессора *BAP1*. При анализе выживаемости методом Каплана—Мейера значения В-клеточного микроокружения для прогноза УМ не выявлено (p=0,646) **(рис. 1, а)**. Среднее время выживания пациентов с наличием ОИЛ составило 66,7 мес, в то время как в группе без ОИЛ — 77,8 мес **(см. рис. 1, б)**. Медиана выживаемости у пациентов с лимфоцитарной инфильтрацией опухоли составила 70 мес. У пациентов без инфильтрирующих опухоль лимфоцитов

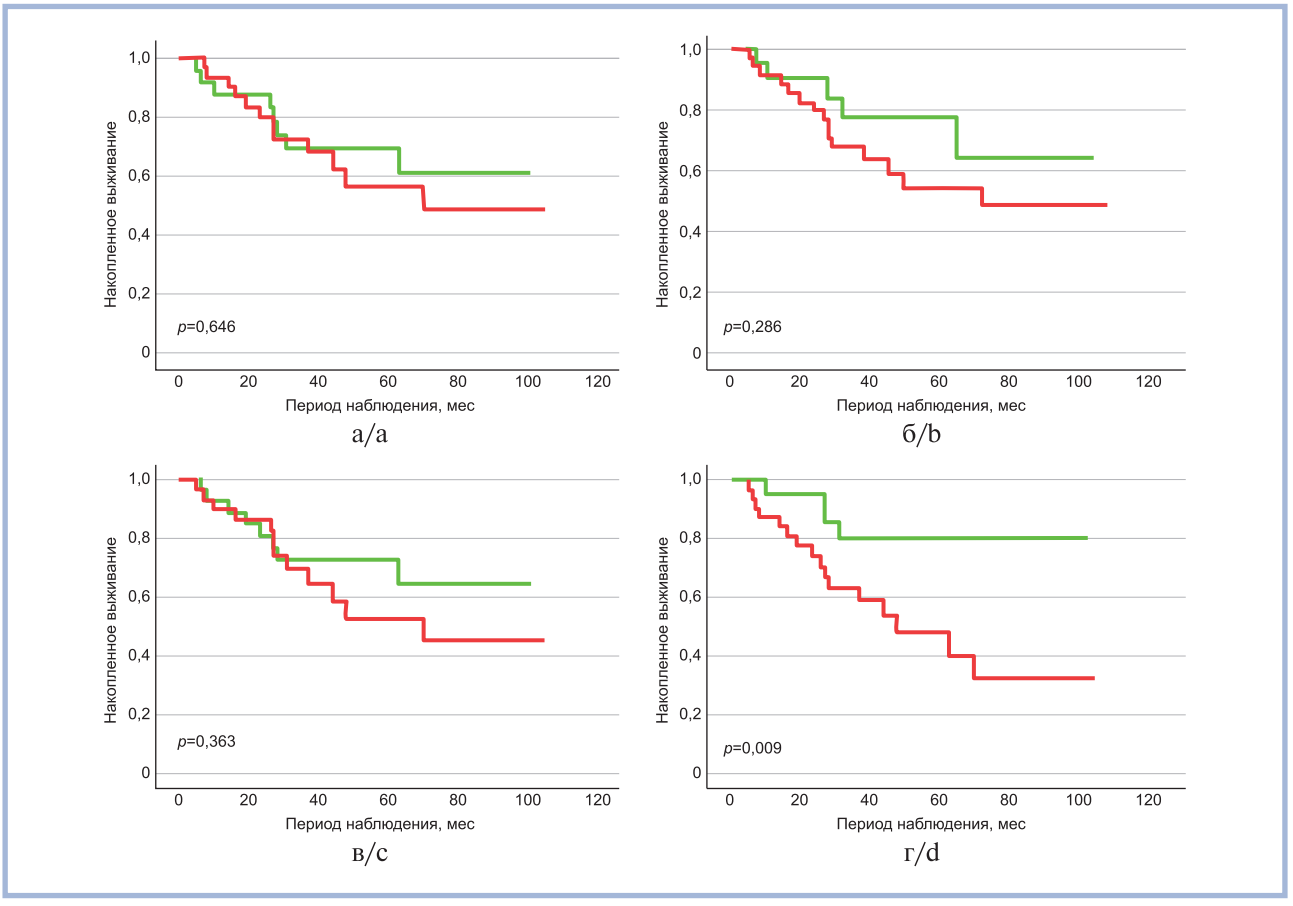


***Рис. 1.* Кривые общей выживаемости пациентов с увеальной меланомой по методу Каплана—Майера.**

а — без экспрессии CD20$^+$ клеток в опухолевом микроокружении (зеленая кривая) и с экспрессией CD20$^+$ клеток (красная кривая); б — без экспрессии маркеров опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (CD4$^+$ или CD8$^+$) (зеленая кривая) и с их экспрессией (красная кривая); в — без экспрессии макрофагального маркера CD68$^+$ (зеленая кривая) и с его экспрессией (красная кривая); г — с экспрессией BAP1 (от слабой до интенсивной) на всем протяжении опухоли (зеленая кривая) и с равномерно либо гетерогенно (очагово, мозаично) отсутствующей экспрессией (красная кривая).

***Fig. 1.* Overall survival curves of patients with uveal melanoma according to the Kaplan—Meier method.**

a — absence of CD20$^+$ cell expression in the tumor microenvironment (green curve) versus presence of CD20$^+$ cells (red curve); b — absence of tumor-infiltrating lymphocyte markers (CD4$^+$ or CD8$^+$) (green curve) versus their expression (red curve); c — absence of macrophage marker CD68$^+$ expression (green curve) versus its presence (red curve); d — preserved BAP1 expression (from weak to strong) throughout the tumor (green curve) versus uniformly or heterogeneously (focally, mosaic) absent expression (red curve).

медиана не была достигнута в связи с высокой долей цензурированных наблюдений. Конечная точка в данной группе не была достигнута на момент завершения наблюдения. Однако различия в показателях этих групп оказались статистически незначимыми (χ^2=1,137; p=0,286).

При оценке макрофагального маркера среднее время выживания пациентов составило 65,6 мес против 75,1 мес у пациентов без экспрессии данного маркера **(см. рис. 1, в)**. Медиана в CD68-положительной группе составила 70 мес, тогда как в CD68-отрицательной группе медиана не была достигнута. Различия между показателями групп не были статистически значимыми (χ^2=0,824; p=0,364).

При анализе совокупного влияния элементов опухолевого микроокружения (CD4, CD8, CD68) выявлено, что наличие хотя бы одного из указанных маркеров ассоциировалось с ухудшением прогноза **(рис. 2)**. Среднее время выживания в данной группе составило 64,8 мес, тогда как в группе сравнения — 84,6 мес. Медиана в группе с экспрессией иммунных клеток составила 70 мес, во 2-й группе медиана не достигнута. Различия оказались статистически значимыми (χ^2=4,407; p=0,036).

При оценке выживаемости в зависимости от характера экспрессии белка BAP1 выявлено ухудшение прогноза у пациентов с равномерно или гетерогенно (очагово, мозаично) отсутствующей экспрессией по сравнению с группой, у которой экспрессия сохранялась на всем протяжении опухоли (от слабой до интенсивной). То есть, среднее время выживания в группе больных с УМ с отсутствием экспрессии BAP1 даже на отдельных участках опухоли составило 57,2 мес, у пациентов с экспрессией BAP1 в опухоли — 87,6 мес **(см. рис. 1, г)**. Медиана выживаемости при нарушенной экспрессии BAP1 составила 48 мес, тогда как в группе с положительным статусом BAP1 медиана не была зафиксирована. Различия между показателями подгрупп оказались статистически значимыми (χ^2=6,81; p=0,009).

Наихудшая выживаемость отмечена у пациентов с равномерно или гетерогенно (очагово, мозаично) отсутствующей экспрессией BAP1 в сочетании

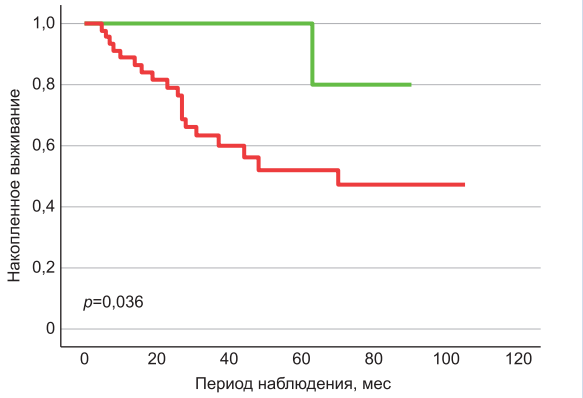


***Рис. 2.* Кривые общей выживаемости пациентов с увеальной меланомой по методу Каплана—Майера.**

Без экспрессии CD4$^+$, CD8$^+$ или CD68$^+$ клеток в опухолевом микроокружении (зеленая кривая) и с экспрессией этих клеток (красная кривая).

***Fig. 2.* Overall survival curves of patients with uveal melanoma according to the Kaplan—Meier method.**

Absence of CD4$^+$, CD8$^+$, or CD68$^+$ cells in the tumor microenvironment (green curve) versus presence of these cells (red curve).

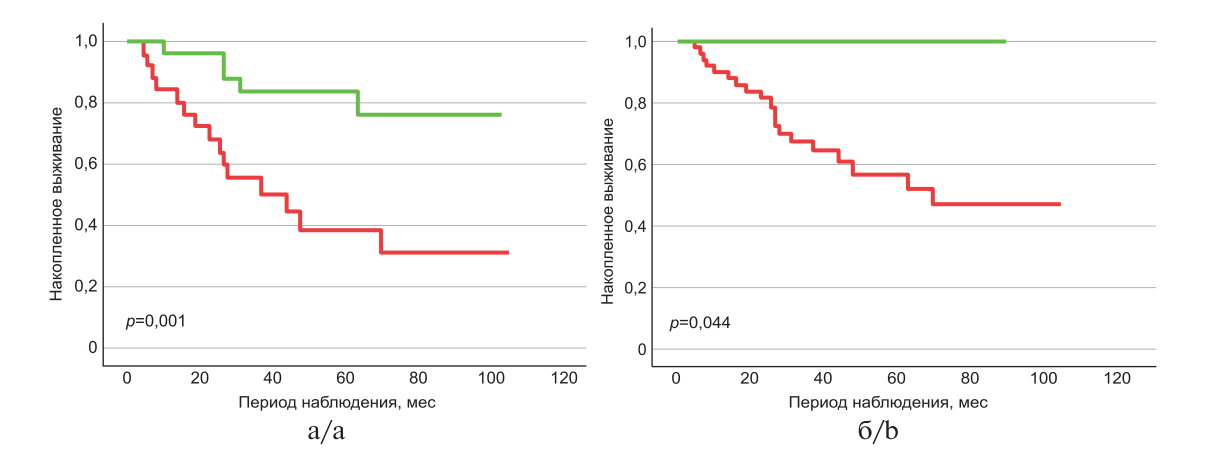


***Рис. 3.* Кривые общей выживаемости пациентов с увеальной меланомой по методу Каплана—Майера.**

а — с равномерно или гетерогенно (очагово, мозаично) отсутствующей экспрессией BAP1 в сочетании с экспрессией хотя бы одного из маркеров CD4$^+$, CD8$^+$ или CD68$^+$ (красная кривая) и пациенты группы сравнения (зеленая кривая); б — с экспрессией BAP1 (от слабой до интенсивной) на всем протяжении опухоли и полным отсутствием CD4$^+$, CD8$^+$ и CD68$^+$ клеток (зеленая кривая) и пациенты группы сравнения (красная кривая).

***Fig. 3.* Overall survival curves of patients with uveal melanoma according to the Kaplan—Meier method.**

a — uniformly or heterogeneously (focally, mosaic) absent BAP1 expression combined with expression of at least one of the markers CD4$^+$, CD8$^+$, or CD68$^+$ (red curve) versus comparison group (green curve); b — preserved BAP1 expression (from weak to strong) throughout the tumor and complete absence of CD4$^+$, CD8$^+$, and CD68$^+$ cells (green curve) versus comparison group (red curve).

с наличием хотя бы одного из маркеров $CD4^+$, $CD8^+$ или $CD68^+$ **(рис. 3, а)**. Среднее время выживания в данной группе составило 52,9 мес, а в группе сравнения — 87,7 мес. Медиана выживаемости в исследуемой группе составила 44 мес, тогда как во 2-й группе медиана не достигнута. Различия между показателями групп были статистически значимыми (χ^2=10,085; p=0,01).

Особый интерес представляет подгруппа пациентов с равномерной положительной экспрессией BAP1 (любой интенсивности) и полным отсутствием $CD4^+$, $CD8^+$ и $CD68^+$ клеток **(см. рис. 3, б)**. В этой подгруппе не зарегистрировано ни одного летального исхода за весь период наблюдения. В группе сравнения среднее время выживания составило 66,3 мес, медиана — 70 мес. Различия между показателями групп достигли статистической значимости (χ^2=3,439; p=0,044).

Для уточнения влияния указанных факторов на выживаемость применена модель пропорциональных рисков Кокса. Наличие отдельных маркеров CD20, CD4, CD8 или CD68 не оказывало достоверного влияния на риск летального исхода (p>0,05). Однако при наличии хотя бы одного из маркеров иммунных клеток (CD4, CD8 или CD68) риск смертности увеличивался в 6,45 раза, при этом статистической значимости достигнуто не было (*HR*=6,452; 95% *CI*: 1,862—48,31; p=0,07). У пациентов с УМ с равномерно или мозаично отрицательной экспрессией BAP1 риск летального исхода был в 3,89 раза выше, чем у пациентов с положительной экспрессией (*HR*=3,885; 95% *CI*: 1,292—11,682; p=0,016). Следует отметить, что у пациентов с наличием иммунного микроокружения и отрицательной экспрессией BAP1 риск летального исхода возрастал в 4,49 раза (*HR*=4,486; 95% *CI*: 1,627—12,371; p=0,004).

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают важную роль утраты экспрессии белка BAP1 как независимого прогностического маркера неблагоприятного течения УМ. Иммуногистохимический анализ показал, что в 55,2% опухолей нарушена экспрессия ядерного белка BAP1, что косвенно указывает на наличие инактивирующих мутаций в одноименном гене, которые ассоциируются с плохим витальным прогнозом. Это согласуется с результатами международных исследований, согласно которым данное генетическое событие наблюдается в 40—50% случаев УМ [17, 18].

В отличие от результатов нашего исследования, где не было выявлено зависимости выживаемости от наличия ОИЛ, ранние работы других исследователей демонстрировали негативное влияние этих клеток на витальный прогноз пациентов [19]. При этом в структуре различных субпопуляций иммунных клеток отмечали преобладание $CD8^+$ лимфоцитов [10, 20], которые играют ключевую роль в подавлении иммунной активности опухолевого микроокружения через продукцию иммуносупрессивных агентов, таких как FOXP3, TGF-β и IFN-γ. В то же время другие клетки, подавляемые $CD8^+$ лимфоцитами, включая регуляторные Т-клетки $CD4^+$ FoxP3+ (Treg), Т-хелперы $CD4^+$, В-клетки и NK-клетки, встречаются значительно реже и, вероятно, не имеют прогностического значения. С другой стороны, в одной из работ отечественных авторов по результатам иммуногистохимического анализа отмечается значительное преобладание $CD4^+$ клеток как в первичных опухолевых узлах, так и в метастатических очагах [21]. В нашем исследовании соотношение $CD8^+$ и $CD4^+$ клеток было примерно одинаковым, что противоречит результатам вышеупомянутых авторов, даже с учетом неспецифического поиска $CD4^+$ клеток, которые могут включать как Treg, так и Т-хелперы $CD4^+$. Тем не менее в работе С.В. Саакян и соавторов показана схожая картина распределения данных клеток [22]. Кроме того, нами была выявлена статистически достоверная высокая условная вероятность нахождения $CD4^+$ клеток при наличии $CD8^+$, что подтверждается теоретическими механизмами регуляции иммунного ответа через хемокины-рекрутеры (CCL5, CXCL9/10) и ко-активации в лимфоидных органах. Однако подобные корреляции между опухолевыми макрофагами $CD68^+$ и субпопуляциями Т-лимфоцитов $CD4^+$ и $CD8^+$ не были выявлены, что указывает на более сложные взаимосвязи между этими клетками.

Мы не обнаружили прогностического значения для выживаемости пациентов отдельных субпопуляций Т- и В-клеток, а также их соотношений, как и в других исследованиях. Инфильтрация опухоли макрофагами $CD68^+$ как отдельный прогностический фактор также не оказала влияния на выживаемость, что может быть связано с использованием неспецифического маркера $CD68^+$, который относится как к провоспалительным макрофагам М1, так и к противовоспалительным макрофагам М2, обладающими антагонистическим воздействием на выживаемость пациентов [23]. Тем не менее при УМ, как правило, преобладают макрофаги М2, которые способствуют прогрессии опухоли [24, 25]. Недавнее исследование с использованием транскриптомики одиночных клеток выявило 4 подтипа опухоль-ассоциированных макрофагов, один из которых, МФ-С4, характеризуется низкой экспрессией М1- и М2-маркеров, но связан с наихудшим витальным прогнозом и положительно коррелирует с наличием опухоль-инфильтрирующих «истощенных» Т-клеток, которые характеризуются повышенной экспрессией молекул PD-1, CTLA-4 и TIM-3. Несмотря на упрощенный анализ макрофагов, ограниченный только маркером CD68, было выявлено су-

щественное ухудшение выживаемости пациентов, если они имели положительную реакцию на один из маркеров или их сочетания: CD68, CD4 или CD8. Этот результат соответствует данным других исследований [20, 26].

В оценке выживаемости пациентов, проведенной I.H. Bronkhorst и соавт. [20], была выявлена положительная корреляция между наличием ОИЛ и моносомией хромосомы 3 в клетках УМ, что является хорошо известным предиктором неблагоприятного прогноза [27, 28]. Однако дальнейшие исследования [15] показали, что влияние этого фактора связано с инактивирующими мутациями гена *BAP1*, которые оказывают большее влияние на ухудшение прогноза. Потеря *BAP1* в клетках УМ способствует активации ряда генов, связанных с подавлением иммунного ответа [29]. Анализ с использованием масс-цитометрии показал, что макрофаги и Т-лимфоциты, отвечая на это генетическое событие, играют ключевую роль в поддержании иммуносупрессивной среды в опухолевом микроокружении. В другом исследовании было продемонстрировано, что инактивация гена *BAP1* активирует путь NF-kB, что приводит к повышению экспрессии молекул HLA класса I и способствует привлечению иммунных клеток в опухоль [30]. Наши данные подтверждают эти наблюдения. Пациенты с опухоль-инфильтрирующими иммунными клетками ($CD4^+$, $CD8^+$ или $CD68^+$) в сочетании с утратой экспрессии белка BAP1 имели значительно худшие показатели выживаемости, чем пациенты, у которых оценка выживаемости проводилась только на основе экспрессии белка BAP1.

Особое внимание заслуживает тот факт, что пациенты с равномерной экспрессией белка BAP1 и полным отсутствием исследуемых иммунных клеток в опухоли не достигли конечной точки за весь период наблюдения, что подчеркивает важность сочетанного воздействия факторов опухолевого микроокружения и экспрессии белка BAP1 на прогноз выживаемости.

Заключение

Настоящее исследование подтвердило значимость комплексной оценки клинико-морфологических и иммуногистохимических характеристик увеальной меланомы для прогноза заболевания. Данные об иммунных маркерах (CD4, CD8, CD68) могут быть полезны для дальнейших исследований, направленных на разработку иммунотерапевтических методов лечения. Нарушение опухолевой экспрессии BAP1 в сочетании с иммунным инфильтратом опухолевого микроокружения связано с повышенным риском летального исхода, что подчеркивает их значение для стратификации пациентов.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования: Гришина Е.Е., Ким И.Д.
Сбор и обработка материала: Сетдикова Г.Р., Ким И.Д.
Статистическая обработка: Ким И.Д.
Написание текста: Ким И.Д., Сетдикова Г.Р.
Редактирование: Гришина Е.Е.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА /REFERENCES

1. Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, Cust AE, de Vries E, Whiteman DC, Bray F. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol*. 2022 May 1;158(5):495-503. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.0160
2. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114:2309-2315. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.01.032
3. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011 Sep;118(9):1881-1885. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.040
4. Terai M, Mastrangelo MJ, Sato T. Immunological aspect of the liver and metastatic uveal melanoma. *J Cancer Metastasis Treat*. 2017;3:231-243. https://doi.org/10.20517/2394-4722.2017.39
5. Taylor AW. Ocular immunosuppressive microenvironment. *Chem Immunol*. 2008;92:71-85. https://doi.org/10.1159/000099255
6. Niederkorn JY. Immune escape mechanisms of intraocular tumors. *Prog Retin Eye Res.* 2009. Sep;28(5):329-347. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2009.06.002
7. Furney SJ, Pedersen M, Gentien D, Dumont AG, Rapinat A, Desjardins L, Turajlic S, Piperno-Neumann S, de la Grange P, Roman-Roman S, et al. SF3B1 mutations are associated with alternative splicing in uveal melanoma. *Cancer Discov.* 2013;3:1122-1129. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0330
8. Malaponte G, Libra M, Gangemi P, Bevelacqua V, Mangano K, D'Amico F, Mazzarino MC, Stivala F, McCubrey JA, Travali S. Detection of BRAF gene mutation in primary choroidal melanoma tissue. *Cancer Biol Ther*. 2006;5(2):225-227. https://doi.org/10.4161/cbt.5.2.2429
9. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, Bauer J, Gaugler L, O'Brien JM, Simpson EM, Barsh GS, Bastian BC. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature.* 2009; 457(7229):599-602. https://doi.org/10.1038/nature07586
10. Triozzi PL, Schoenfield L, Plesec T, Saunthararajah Y, Tubbs RR, Singh AD. Molecular profiling of primary uveal melanomas with tumor-infiltrating lymphocytes. *Oncoimmunology*. 2014 Oct 31;8(10):e947169. https://doi.org/10.4161/21624011.2014.947169
11. García-Mulero S, Alonso MH, Del Carpio LP, Sanz-Pamplona R, Piulats JM. Additive Role of Immune System Infiltration and Angiogenesis in Uveal Melanoma Progression. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 6;22(5):2669. https://doi.org/10.3390/ijms22052669
12. Barnes TA, Amir E. HYPE or HOPE: The Prognostic Value of Infiltrating Immune Cells in Cancer. *Br J Cancer*. 2018; 118(2):e5. https://doi.org/10.1038/bjc.2017.417
13. Lee K, Hwang H, Nam KT. Immune Response and the Tumor Microenvironment: How They Communicate to Regulate Gastric Cancer. *Gut Liver*. 2014; 8(2):131-139. https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.2.131

14. Robertson AG, Shih J, Yau C, Gibb EA, Oba J, Mungall KL, Hess JM, Uzunangelov V, Walter V, Danilova L, Lichtenberg TM, Kucherlapati M, Kimes PK, Tang M, Penson A, Babur O, Akbani R, Bristow CA, Hoadley KA, Iype L, Chang MT; TCGA Research Network; Cherniack AD, Benz C, Mills GB, Verhaak RGW, Griewank KG, Felau I, Zenklusen JC, Gershenwald JE, Schoenfield L, Lazar AJ, Abdel-Rahman MH, Roman-Roman S, Stern MH, Cebulla CM, Williams MD, Jager MJ, Coupland SE, Esmaeli B, Kandoth C, Woodman SE. Integrative Analysis Identifies Four Molecular and Clinical Subsets in Uveal Melanoma. *Cancer Cell*. 2017 Aug 14;32(2):204-220.e15.
https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.07.003

15. Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, Duan S, Cao L, Worley LA, Council ML, Matatall KA, Helms C, Bowcock AM. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science*. 2010;330:1410-1413.
https://doi.org/10.1126/science.1194472

16. Ким И.Д., Гришина Е.Е., Сетдикова Г.Р. Прогностическая значимость экспрессии гена *BAP1* при увеальной меланоме. *Офтальмологические ведомости*. 2025;18(2):7-16.
Kim ID, Grishina EE, Setdikova GR. Prognostic Value of BAP1 Protein Expression in Uveal Melanoma. *Ophthalmology Reports*. 2025;18(2):7-15. (In Russ.).
https://doi.org/10.17816/OV635584

17. Louie BH, Kurzrock R. BAP1: Not just a BRCA1-associated protein. *Cancer Treat Rev*. 2020 Nov;90:102091.
https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102091

18. Kennedy S, Owens S, Ivers L, Hegarty C, O'Neill V, Berenguer-Pina JJ, Horgan N, Crown J, Walsh N. Prognostic Value of BAP1 Protein Expression in Uveal Melanoma. *Am J Surg Pathol*. 2024 Mar 1;48(3):329-336.
https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000002176

19. Anastassiou G, Coupland SE, Stang A, Boeloeni R, Schilling H, Bornfeld N. Expression of Fas and Fas ligand in uveal melanoma: biological implication and prognostic value. *J Pathol*. 2001; 194:466-72;
https://doi.org/10.1002/path.926

20. Bronkhorst IH, Vu TH, Jordanova ES, Luyten GP, Burg SH, Jager MJ. Different subsets of tumor-infiltrating lymphocytes correlate with macrophage influx and monosomy 3 in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(9):5370-5378.
https://doi.org/10.1167/iovs.11-9280

21. Шаманова А.Ю., Казачков Е.Л., Панова И.Е., Важенин А.В., Шамаева Т.Н., Алымов Е.А. Особенности лимфоцитарного микроокружения в метастазирующей увеальной меланоме. *Уральский медицинский журнал*. 2021;20(2): 36-42.
Shamanova AYu, Kazachkov EL, Panova IE, Vazhenin AV, Shamaeva TN, Alymov EA. Features of the lymphocytic microenvironment in metastatic uveal melanoma. *Ural medical journal*. 2021;20(2): 36-42. (In Russ.).
https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-2-36-42

22. Саакян С.В., Катаргина Л.А., Мякошина Е.Б. и др. Иммуногистохимическое исследование увеальной меланомы и ее клеточного микроокружения. *Успехи молекулярной онкологии*. 2022;9(2):97-104.
Saakyan SV, Katargina LA, Myakoshina EB, et al. Immunohistochemical study of uveal melanoma and its cellular microenvironment. *Advances in Molecular Oncology*. 2022;9(2):97-104. (In Russ.).
https://doi.org/10.17650/2313-805X-2022-9-2-97-104

23. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Reports*. 2014;6:13.
https://doi.org/10.12703/P6-13

24. Bronkhorst IH, et al. Detection of M2-macrophages in uveal melanoma and relation with survival. *Inv Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:643-650.
https://doi.org/10.1167/iovs.10-5979

25. Herwig MC, Grossniklaus HE. Role of macrophages in uveal melanoma. *Expert Rev Ophthalmol*. 2011;6:405-407.
https://doi.org/10.1586/eop.11.45

26. Narasimhaiah D, Legrand C, Damotte D, Remark R, Munda M, De Potter P, et al. DNA Alteration-Based Classification of Uveal Melanoma Gives Better Prognostic Stratification Than Immune Infiltration, Which has a Neutral Effect in High-Risk Group. *Cancer Med*. 2019; 8(6):3036-3046.
https://doi.org/10.1002/cam4.2122

27. Coupland SE, Lake SL, Zeschnigk M, et al Molecular pathology of uveal melanoma. *Eye* (Lond). 2013; 27: 230-242.

28. Angi M, Kalirai H, Prendergast S, et al In-depth proteomic profiling of the uveal melanoma secretome. *Oncotarget*. 2016; 7: 49623-49635.

29. Figueiredo CR, Kalirai H, Sacco JJ, Azevedo RA, Duckworth A, Slupsky JR, Coulson JM, Coupland SE. Loss of BAP1 expression is associated with an immunosuppressive microenvironment in uveal melanoma, with implications for immunotherapy development. *J Pathol*. 2020 Apr;250(4):420-439.
https://doi.org/10.1002/path.5384

30. Souri Z, Wierenga APA, van Weeghel C, van der Velden PA, Kroes WGM, Luyten GPM, van der Burg SH, Jochemsen AG, Jager MJ. Loss of BAP1 Is Associated with Upregulation of the NFkB Pathway and Increased HLA Class I Expression in Uveal Melanoma. *Cancers* (Basel). 2019 Aug 2; 11(8):1102.
https://doi.org/10.3390/cancers11081102

Поступила 05.11.2025
Received 05.11.2025
Принята в печать 24.12.2025
Accepted 24.12.2025