

На правах рукописи

Ким Игорь Дмитриевич

**Прогностическое значение внутриопухолевой генетической
и морфологической гетерогенности меланомы хориоидеи**

3.1.5. – Офтальмология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Диссертационная работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Гришина Елена Евгеньевна

Официальные оппоненты:

Панова Ирина Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ, заместитель директора по научной работе Санкт-Петербургского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»

Мякошина Елена Борисовна – доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, старший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится 14 декабря 2026 г. в 14-00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.174.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова» по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корпус А

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.niigb.ru Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

М.Н. Иванов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации и степень разработанности

Меланома хориоидеи (МХ) является наиболее частой первичной внутриглазной злокачественной опухолью у взрослых и характеризуется высоким риском отдалённого метастазирования, сохраняющимся даже после радикального локального лечения (Shields C.L., Kaliki S., Furuta M., 2012). Прогноз течения заболевания существенно варьирует, при этом возможности эффективной системной терапии метастатической формы ограничены. В этих условиях особое значение приобретает формирование групп прогностического риска для раннего выявления метастазов и их локального разрушения.

Традиционные клинико-морфологические факторы обладают ограниченной прогностической ценностью, в связи с чем в последние годы особое внимание уделяется молекулярно-генетическим маркерам (Dopierala J., Damato B.E., Lake S.L., 2010; de Lange M.J., Nell R.J., van der Velden P.A., 2021). Одним из наиболее значимых является инактивация гена BAP1 – опухолевого супрессора, участвующего в регуляции клеточного цикла и репарации ДНК, – проявляющаяся утратой его ядерной экспрессии и ассоциированная с неблагоприятным прогнозом (Shah A.A., Bourne T.D., Murali R., 2013; Kalirai H., Dodson A., Faqir S., 2014; Koopmans A.E., Verdijk R.M., Brouwer R.W., 2014; Smit K.N., van Poppelen N.M., Vaarwater J., 2018). Однако в большинстве исследований данный показатель рассматривается без учёта его пространственной неоднородности.

В то же время для МХ характерна выраженная внутриопухолевая гетерогенность, включающая неравномерное распределение генетических нарушений и компонентов опухолевого микроокружения. В пределах одной опухоли могут сосуществовать участки с различным статусом BAP1 и иммунной инфильтрацией, что ограничивает достоверность прогностической оценки при анализе ограниченного объёма ткани, в том числе при тонкоигольной аспирационной биопсии (Stålhammar G., Grossniklaus H.E., 2021).

Связь внутриопухолевой гетерогенности экспрессии BAP1 с

характеристиками иммунного микроокружения и их вклад в формирование прогноза остаются недостаточно изученными. Указанные обстоятельства определяют актуальность настоящего исследования.

Цель исследования

Цель исследования – определить прогностическое значение экспрессии VAP1 и иммуноморфологических характеристик опухолевого микроокружения при меланоме хориоидеи и обосновать возможность их совместного использования для стратификации пациентов по риску неблагоприятного течения заболевания.

Задачи исследования

1. Оценить частоту, характер и прогностическое значение экспрессии VAP1 с учётом внутриопухолевой гетерогенности в меланоме хориоидеи.
2. Изучить частоту, характер и прогностическое значение внутриопухолевой иммунной инфильтрации ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD68^+$, $CD20^+$).
3. Выявить независимые клинические, морфологические, иммуноморфологические и молекулярные факторы, ассоциированные с риском смерти, с использованием многомерного регрессионного анализа.
4. Стратифицировать пациентов по риску смерти на основании финальной прогностической модели и оценить различия общей выживаемости между выделенными группами.
5. Охарактеризовать распределение неблагоприятных иммуноморфологических и молекулярных признаков в сформированных группах риска.

Научная новизна

1. Впервые показана распространенность явления внутриопухолевой гетерогенности нарушения экспрессии VAP1 в клинически неблагоприятной когорте пациентов с МХ (преимущественно стадии cT3-cT4).
2. Определено прогностическое значение экспрессии VAP1 с учётом её внутриопухолевой гетерогенности у пациентов с МХ. Продемонстрирована

значительная потеря клинически значимой информации при усреднённой оценке иммуногистохимического окрашивания.

3. Впервые показано, что различные иммунные компоненты опухолевого микроокружения крупных МХ обладают неодинаковой прогностической значимостью. При этом их совокупная оценка позволяет наиболее точно прогнозировать выживаемость пациентов.
4. Показано, что такие неблагоприятные генетические и иммуноморфологические характеристики МХ как нарушение экспрессии гена VAP1 и наличие иммунной внутриопухолевой инфильтрации чаще реализуются не изолированно, а в виде устойчивых сочетаний, сопровождающихся наиболее агрессивным клиническим течением. Тем самым подтверждён координированный характер опухолевой эволюции на генетическом и морфологическом уровнях.
5. Предложен и обоснован интегральный подход к стратификации пациентов с большими МХ по уровню прогностического риска, основанный на совместном учёте индивидуальных клинических, иммуноморфологических и генетических факторов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Иммуногистохимическая оценка экспрессии VAP1, используемая как косвенный показатель его функционального статуса, позволяет уточнять прогноз у пациентов с меланомой хориоидеи. Установлена значимая роль внутриопухолевой гетерогенности, отражающей неравномерное распределение генетических нарушений и компонентов опухолевого микроокружения, ассоциированных с витальным прогнозом. Показаны ограничения прогностической оценки при анализе ограниченного объёма опухолевой ткани без учёта её пространственной организации. Предложенная стратификация пациентов по уровням прогностического риска может применяться для индивидуализации динамического наблюдения.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационная работа выполнена в формате одноцентрового ретроспективно-проспективного открытого когортного исследования. Применены клинические, морфологические, иммуногистохимические, аналитические и статистические методы. Иммуногистохимическое исследование включало оценку экспрессии VAP1 и маркеров внутриопухолевой иммунной инфильтрации. Статистический анализ проводили с использованием методов описательной статистики, анализа взаимосвязей между признаками, анализа выживаемости по методу Каплана-Мейера и регрессионного анализа Кокса. Уровень статистической значимости принимали равным $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Экспрессия VAP1 в клетках меланомы хориоидеи характеризуется выраженной внутриопухолевой неоднородностью. Наряду с равномерно сохранённой и полностью утраченной экспрессией выявляются очаговые и мозаичные варианты, которые могут сочетаться в пределах одной опухоли.
2. Нарушение экспрессии VAP1 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом заболевания. Даже ограниченные участки утраты экспрессии VAP1 в пределах опухоли сопровождаются снижением общей выживаемости.
3. Опухолевое микроокружение при меланоме хориоидеи отличается значительной вариабельностью. Наличие опухоль-ассоциированных макрофагов и опухоль-инфильтрирующих Т-лимфоцитов в целом связано с худшими показателями выживаемости, однако прогностическая роль отдельных иммунных субпопуляций неодинакова.
4. Генетические и иммуноморфологические неблагоприятные факторы опухоли, как правило, не реализуются изолированно. Для большинства наблюдений характерно их сочетание, сопровождающееся более агрессивным клиническим течением.
5. Совместный учёт статуса экспрессии VAP1, характеристик опухолевого микроокружения и клинических факторов позволяет выделять подгруппы пациентов с различными вариантами прогноза.

6. В целом полученные данные свидетельствуют о том, что прогноз при меланоме хориоидеи определяется не отдельными клиническими, морфологическими или генетическими параметрами, а их совокупностью и внутриопухолевой вариабельностью.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов обеспечена корректной постановкой цели и задач исследования, достаточным объёмом выборки (143 пациента), использованием клинико-морфологического и иммуногистохимического анализа операционного материала, а также применением стандартных методов статистической обработки данных.

Проведение исследования было одобрено независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (протокол № 2 от 02.02.2023). Апробация диссертации состоялась 18 марта 2026 г. на совместном заседании секции «Хирургия» Учёного совета и отделения офтальмологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (Протокол № 4 от 18.03.2026).

Материалы диссертации доложены на конференции молодых ученых «Федоровские чтения» (г. Москва, 2024г.), XIII Съезде Общества офтальмологов России (г. Москва, 2024г.), научной конференции «Онконастороженность в практике врача-офтальмолога (г. Москва, 2024г.), IV всероссийской конференции с международным участием «Воспаление глаза» (г. Москва, 2024г.), научно-практической конференции «Актуальные вопросы офтальмологии ФМБА-2025» (г. Москва, 2025г.).

Личный вклад автора в проведенные исследования

Автором лично выполнены формулировка цели и задач, разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме диссертации. Автор участвовал в отборе пациентов, анализе клинических данных, проведении морфологического и иммуногистохимического исследования опухолевого материала. Самостоятельно выполнены статистическая обработка и интерпретация полученных данных, сформулированы положения, выносимые на

защиту, выводы и практические рекомендации.

Внедрение результатов работы

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность отделения офтальмологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.

Основные результаты исследования включены в учебные планы циклов профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей-офтальмологов по направлению «Офтальмология», раздел офтальмоонкология.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ в журналах и сборниках научных трудов, из них 5 – в печатных изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 163 страницах печатного текста. Работа включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главу с изложением собственных результатов, их обсуждение, заключение, выводы, практическое и научное значение полученных результатов, список литературы и перечень сокращений. Текст иллюстрирован 7 таблицами и 62 рисунками. Библиографический список содержит 243 источник, в том числе 18 отечественных и 225 зарубежных публикаций.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено как одноцентровое ретроспективно-проспективное открытое когортное. В анализ включены 143 пациента с меланомой хориоидеи, проходившие обследование и лечение в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» в период с 2014 по 2023 гг. Ретроспективную группу составили 111 пациентов, проспективную – 32 пациента. Сбор данных о

клинических исходах завершён 13.09.2025. В качестве исхода анализа рассматривалась общая выживаемость (ОВ). Длительность наблюдения определяли как интервал от момента установления диагноза до наступления события либо окончания наблюдения; пациенты без события на момент среза учитывались как цензурированные. Исследование носило неинтервенционный характер и проведено с одобрением локального этического комитета; все пациенты подписали информированное согласие.

Материалом послужили данные медицинских карт и операционный материал, полученный при выполнении энуклеации или экзентерации. В анализ включены пациенты старше 18 лет с гистологически подтверждённой меланомой хориоидеи клинических стадий cT3-cT4 по классификации AJCC (8-е издание) при наличии достаточного объёма опухолевой ткани для морфологического и иммуногистохимического исследования. Не включались случаи с выраженной диффузной пигментацией опухоли (>70%), затрудняющей интерпретацию иммуногистохимических реакций.

При анализе клинических данных учитывали возраст, пол, размеры опухоли (базальный диаметр и высоту), стадию по AJCC, анатомическую локализацию и вовлечение цилиарного тела, а также макроскопическую форму роста (куполообразная, грибовидная, диффузная). Оценка выполнена на основании данных офтальмологического обследования, включая ультразвуковое исследование глаза (В-скан), и морфологического заключения.

Морфологическое исследование проводили на операционном материале после стандартной гистологической проводки и окраски гематоксилином и эозином. Оценивали гистологический тип опухоли, митотическую активность, наличие некрозов и кровоизлияний, а также степень инвазии в склеру и другие структуры глаза. Иммуногистохимическое исследование выполняли на автоматизированной платформе с определением экспрессии BAP1 и маркеров иммунной инфильтрации (CD68, CD3, CD4, CD8 и CD20, при этом CD3 использовали как пан-Т-клеточный маркер, а CD4 и CD8 – для идентификации отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов). Оценивали характер и распределение

экспрессии VAP1, включая равномерные и гетерогенные (очаговые, мозаичные) варианты, а также выраженность иммунной инфильтрации.

Для комплексной характеристики опухоли применяли интегральный подход, основанный на совместной оценке статуса VAP1 и наличия иммунной инфильтрации, с формированием групп, различающихся по сочетанию указанных признаков.

Статистический анализ включал методы описательной статистики, оценку взаимосвязей между признаками с использованием корреляционных и непараметрических критериев, анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера с применением лог-рангового теста, а также одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки устойчивости результатов выполнялся анализ чувствительности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 143 пациента с меланомой хориоидеи (сТ3-сТ4 по AJCC, 8-е издание). Возраст на момент установления диагноза варьировал от 34 до 89 лет (медиана – 65,7 года). Медиана длительности наблюдения составила 33 месяца. Продолжительность наблюдения варьировала от 5 до 105 месяцев. Летальный исход зарегистрирован у 69 пациентов (48,3%), 74 пациента (51,7%) на момент завершения наблюдения были живы.

По клиническим характеристикам преобладали опухоли стадии сТ3 (65,7%), сТ4 составили 34,3% наблюдений. Наиболее часто отмечалась хориоидальная локализация без вовлечения цилиарного тела (63,6%), реже – цилиохориоидальная (32,2%) и иридоцилиохориоидальная (4,2%). По макроскопической форме преобладали куполообразные опухоли (53,8%), грибовидные выявлены у 35,0% пациентов, диффузные – у 11,2%.

При анализе ОВ установлено, что возраст старше 72 лет ассоциирован со снижением выживаемости (медиана 31 месяц против 72 месяцев; Log-rank $p < 0,001$). Статистически значимых различий выживаемости в зависимости от пола не выявлено ($p = 0,571$). Также не получено различий при сравнении пациентов

с опухолями стадии cT3 и cT4 ($p = 0,578$).

При этом локализация опухоли оказалась связана с прогнозом: при хориоидальной локализации медиана ОВ составила 72 месяца, при цилиохориоидальной – 47 месяцев, при иридоцилиохориоидальной – 26 месяцев ($p = 0,047$). Макроскопическая форма опухоли также демонстрировала прогностическое значение: при грибовидной форме медиана ОВ составила 104 месяца, при куполообразной – 59 месяцев, при диффузной – 18 месяцев ($p = 0,012$).

При оценке морфологических характеристик опухоли установлено, что распределение по категории pT не сопровождалось значимыми различиями ОВ ($p > 0,05$). Гистологический тип имел прогностическое значение: медиана ОВ составила 85 месяцев при веретенноклеточном варианте, 33 месяца при смешанном и 46 месяцев при эпителиоидноклеточном типе ($p = 0,008$).

Митотическая активность, наличие некрозов и внутриопухолевых кровоизлияний статистически значимого влияния на ОВ не продемонстрировали ($p = 0,064$, $p = 0,230$, $p = 0,738$ соответственно). Инфильтрация склеры была ассоциирована со снижением выживаемости только при поражении всей её толщины (медиана 27 месяцев; $p = 0,023$), тогда как при менее выраженной инвазии различия отсутствовали. Наличие инвазии зрительного нерва и степень пигментации опухоли не показали значимого влияния на прогноз ($p = 0,269$, $p = 0,306$ соответственно).

Среди иммуноморфологических факторов статистически значимые различия выживаемости выявлены при наличии макрофагальной инфильтрации: медиана составила 46 месяцев при наличии CD68-позитивных клеток и 104 месяца при их отсутствии ($p = 0,011$). Наличие лимфоидных скоплений CD20⁺ также было ассоциировано с неблагоприятным прогнозом: медиана ОВ составила 16 месяцев по сравнению с 85 и 59 месяцами при отсутствии или единичных клетках соответственно ($p < 0,001$).

Изолированная оценка Т-клеточной инфильтрации (CD4⁺, CD8⁺) статистически значимых различий не выявила ($p = 0,308$, $p = 0,170$

соответственно). В то же время при учёте сочетаний иммунных клеток установлено, что наличие CD4⁺, CD8⁺ и/или CD68⁺ инфильтрации ассоциировано со снижением выживаемости (44 против 104 месяцев; $p < 0,001$).

Дополнительно установлены взаимосвязи между клиническими и иммуноморфологическими характеристиками. Показано, что при наличии CD4⁺/CD8⁺/CD68⁺ инфильтрации увеличивается вероятность вовлечения цилиарного тела ($p = 0,014$). Частота иммунной инфильтрации возрастала при распространении опухоли за пределы хориоидеи: при цилиохориоидальной локализации – 80,4%, при иридоцилохориоидальной – 83,3%, тогда как при изолированном поражении хориоидеи – 60,4%.

При анализе экспрессии VAP1 установлено, что полная утрата ядерного окрашивания выявлена у 36,4% пациентов, а признаки внутриопухолевой гетерогенности экспрессии – у 23,8% наблюдений. Равномерная экспрессия VAP1 отмечена у 39,9% пациентов.

При оценке ОВ показано, что утрата экспрессии VAP1 имела выраженное прогностическое значение. Медиана выживаемости при отсутствии экспрессии составила 37 месяцев, тогда как при её наличии показатели выживаемости были выше ($p < 0,001$). При этом различия в ОВ между вариантами сохранённой экспрессии по интенсивности (слабая, умеренная, выраженная) отсутствовали.

С учётом характера распределения экспрессии VAP1 установлено, что не только полная утрата, но и её гетерогенные варианты (очаговые и мозаичные) ассоциированы со снижением ОВ по сравнению с равномерной экспрессией ($p < 0,001$). Кривые выживаемости при различных вариантах нарушения экспрессии демонстрировали сходную неблагоприятную динамику.

При объединении всех случаев с нарушенной экспрессией VAP1 (очаговой, мозаичной и полной утратой) получены наиболее выраженные различия: медиана ОВ составила 38 месяцев в группе с нарушенной экспрессией, тогда как при сохранённой экспрессии медиана ОВ не достигнута ($p < 0,001$), а среднее время ОВ составило 84,9 месяца в пределах доступного периода наблюдения.

С учётом выявленного прогностического значения экспрессии VAP1 и иммунной инфильтрации выполнена интегральная оценка их сочетанного влияния на выживаемость пациентов.

На основании статуса экспрессии VAP1 (сохранённая / нарушенная) и наличия внутриопухолевой инфильтрации ($CD4^+$, $CD8^+$ и/или $CD68^+$) сформированы четыре группы (рис. 1). Наибольшую долю составили пациенты с сочетанием нарушения экспрессии VAP1 и наличия иммунной инфильтрации (42,6%), тогда как группа с сохранённой экспрессией и отсутствием инфильтрации составила 14,7% наблюдений.

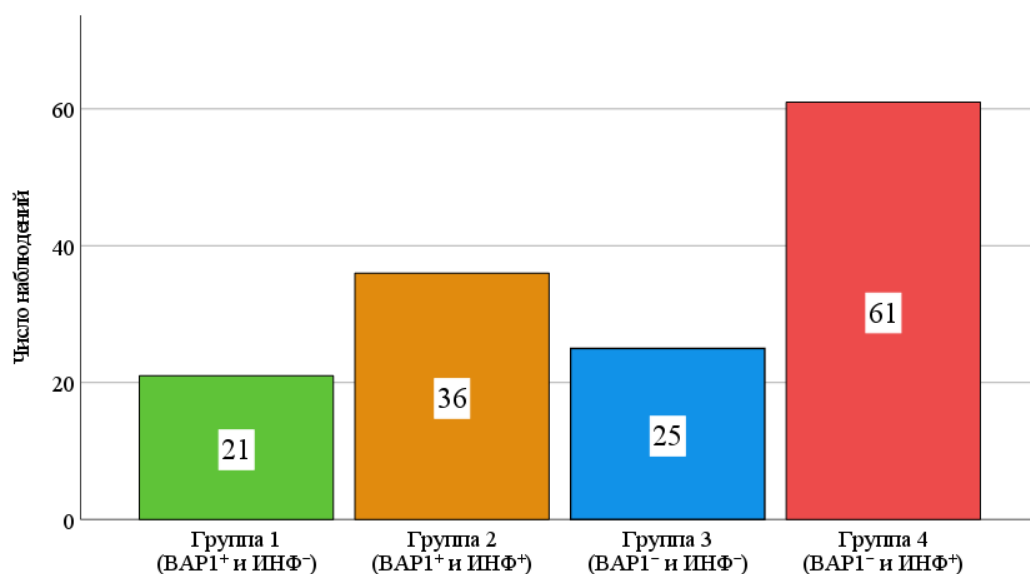


Рисунок 1. Распределение пациентов по интегральным группам в зависимости от статуса экспрессии VAP1 и наличия иммунной инфильтрации. VAP1⁺ – сохранённая экспрессия; VAP1⁻ – нарушение экспрессии; ИНФ⁺ – наличие $CD4^+$, $CD8^+$ и/или $CD68^+$ инфильтрации; ИНФ⁻ – отсутствие указанных компонентов микроокружения.

Анализ ОВ показал выраженные различия между группами (рис. 2).

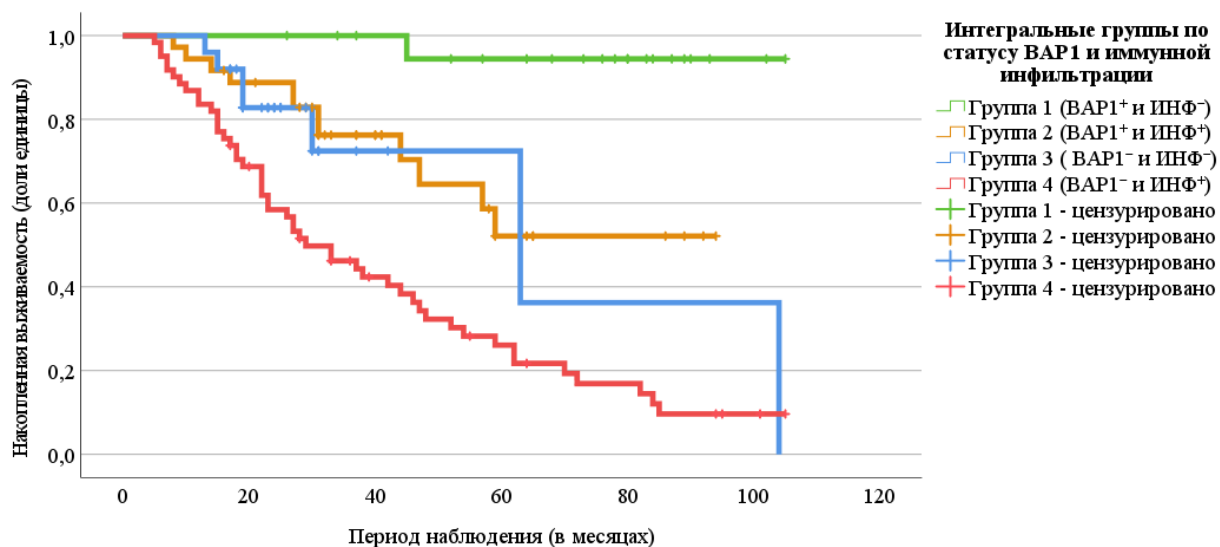


Рисунок 2. Кривые ОВ Каплана-Мейера в зависимости от статуса экспрессии VAP1 и наличия иммунной инфильтрации. VAP1⁺ – сохранённая экспрессия; VAP1⁻ – нарушение экспрессии; ИНФ⁺ – наличие CD4⁺, CD8⁺ и/или CD68⁺ инфильтрации; ИНФ⁻ – отсутствие указанных компонентов микроокружения.

Наиболее благоприятные показатели отмечены при сохранённой экспрессии VAP1 и отсутствии инфильтрации: медиана выживаемости не достигнута, зарегистрирован единичный летальный исход. Наиболее неблагоприятное течение заболевания наблюдалось при сочетании утраты VAP1 и наличия иммунной инфильтрации, где медиана ОВ составила всего 29 месяцев, а летальный исход зарегистрирован у 80,3% пациентов. Группы с наличием только одного неблагоприятного признака (либо нарушение экспрессии VAP1, либо иммунная инфильтрация) характеризовались промежуточными показателями выживаемости без статистически значимых различий между ними.

Общие различия между выделенными группами были статистически значимыми ($\chi^2 = 30,852$; $p < 0,001$). При этом интегральная оценка позволила получить более выраженную дифференциацию прогноза по сравнению с анализом отдельных факторов.

С целью оценки независимого прогностического значения клинических, морфологических и генетических факторов выполнен анализ ОВ с

использованием модели пропорциональных рисков Кокса.

В однофакторном анализе установлено, что с увеличением возраста повышается риск летального исхода ($p = 0,004$). Среди морфологических характеристик значимое влияние оказывали гистологический тип опухоли ($p = 0,010$), макроскопическая форма ($p = 0,017$) и глубина инфильтрации склеры ($p = 0,032$). Наиболее неблагоприятные показатели отмечены при диффузной форме роста и поражении всей толщины склеры.

Среди иммуноморфологических факторов наибольшее значение имели совокупные показатели инфильтрации. Наличие $CD4^+$, $CD8^+$ и/или $CD68^+$ клеток сопровождалось выраженным увеличением риска летального исхода ($p < 0,001$). Также установлено неблагоприятное прогностическое значение лимфоидных скоплений $CD20^+$ ($p < 0,001$).

Максимальный вклад среди изученных факторов продемонстрировал статус экспрессии VAP1. Нарушение экспрессии, включая гетерогенные варианты, сопровождалось значительным увеличением риска летального исхода ($p < 0,001$).

При сравнении различных способов учёта экспрессии VAP1 показано, что включение показателя внутриопухолевой гетерогенности повышает прогностическую точность модели. При исключении случаев с полной утратой экспрессии VAP1 именно учёт гетерогенности сохранял статистически значимую связь с исходами, тогда как оценка только по средней интенсивности экспрессии такой связи не демонстрировала. Сравнительная оценка точности прогноза показала увеличение согласованности с клиническими исходами с 56% до 72%.

По результатам многофакторного анализа в финальную модель включены независимые прогностические факторы: возраст пациента, макроскопическая форма опухоли, наличие $CD4^+/CD8^+/CD68^+$ инфильтрации, лимфоидные скопления $CD20^+$ и нарушение экспрессии VAP1 с учётом гетерогенности (табл. 1).

Таблица 1

Статистически значимые факторы общей выживаемости в многомерной модели
Кокса

Признак	HR (Exp(B))	95% ДИ для HR	p
Возраст на момент установления диагноза (за 1 год)	1,044	1,020-1,069	<0,001
Макроскопическая форма опухоли (в целом)	–	–	0,020*
Куполообразная форма относительно грибовидной	1,416	0,759-2,643	0,275
Диффузная форма относительно грибовидной	3,284	1,406-7,671	0,006
Наличие CD4⁺/CD8⁺/CD68⁺ инфильтрации	2,785	1,292-6,005	0,009
Нарушение экспрессии VAP1 с учётом гетерогенности	3,591	1,918-6,722	<0,001
CD20⁺ лимфоидные скопления	3,042	1,427-6,485	0,004

Примечание: *p – общая значимость фактора (Wald χ^2).

Сопоставление моделей показало, что наибольший вклад в прогноз вносит статус VAP1, однако максимальная прогностическая точность достигается при совместном учёте иммуноморфологических и молекулярно-генетических показателей. Комбинированная модель характеризовалась улучшением показателей правдоподобия по сравнению с моделями, включающими отдельные группы факторов.

На основании финальной многомерной модели выполнена стратификация

пациентов по суммарному прогностическому риску. Для каждого наблюдения рассчитывали индивидуальный прогностический индекс, отражающий совокупный вклад независимых факторов, после чего с использованием процентильного разбиения (25-й и 75-й процентиля) выделены группы низкого, промежуточного и высокого риска летального исхода.

Анализ ОВ показал последовательное расхождение кривых Каплана-Мейера в выделенных группах ($\chi^2 = 54,27$; $p < 0,001$), сохраняющееся на протяжении всего периода наблюдения (рис. 3).

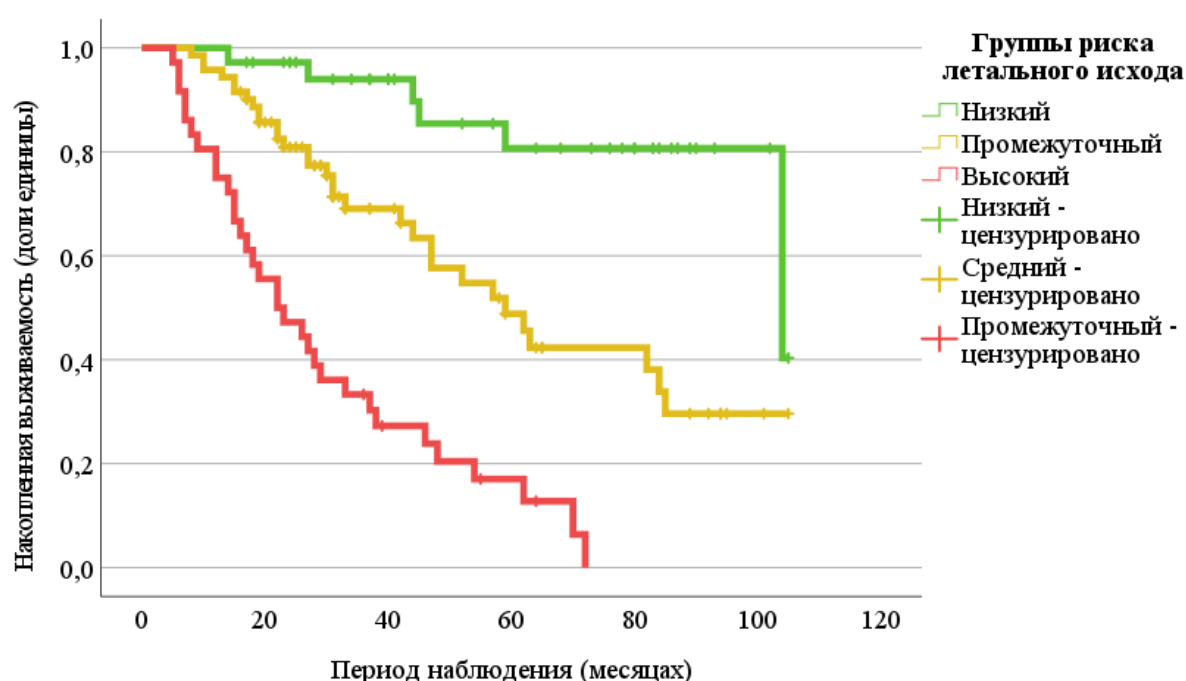


Рисунок 3. Кривые ОВ Каплана-Мейера в группах риска летального исхода.

Медиана ОВ составила 104 месяца в группе низкого риска, 59 месяцев – в промежуточной и 22 месяца – в группе высокого риска.

При дополнительной оценке с использованием модели Кокса установлено, что по сравнению с группой низкого риска вероятность летального исхода была более чем в 4 раза выше в промежуточной группе и более чем в 13 раз выше в группе высокого риска ($p < 0,01$). При прямом сравнении промежуточной и высокой групп риск также был статистически значимо выше в группе высокого риска.

Сопоставление групп риска с морфологическими, иммуно-морфологическими и молекулярными характеристиками показало их биологическую согласованность. По мере увеличения риска возрастала частота неблагоприятных признаков. В группе высокого риска во всех наблюдениях отмечались нарушение экспрессии VAP1 и наличие CD4⁺, CD8⁺ и/или CD68⁺ инфильтрации. Лимфоидные скопления CD20⁺ преимущественно были выявлены в группе высокого риска и отсутствовали в группе низкого риска. Диффузная форма опухоли также чаще регистрировалась у пациентов с высоким суммарным риском.

Возраст включен в модель как поправочный фактор, при этом сами группы риска формировались на основании опухолевых характеристик, что обеспечивало их клинико-биологическую интерпретируемость.

Таким образом, предложенная модель стратификации позволяет выделять группы пациентов с принципиально различным прогнозом и может быть использована для оценки риска летального исхода и оптимизации тактики динамического наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. Впервые на репрезентативном клиническом материале (143 пациента, 143 глаза) изучены частота, характер и прогностическое значение экспрессии VAP1 с учётом её внутриопухолевой гетерогенности при меланоме хориоидеи (МХ), частота, характер и прогностическое значение внутриопухолевой иммунной инфильтрации и выявлены независимые факторы, ассоциированные с риском смерти пациентов с МХ.
2. При изучении экспрессии VAP1 установлено:
 - а) полная утрата экспрессии VAP1 выявлена у 36,4% пациентов (52/143); равномерно сохранённая – у 39,9% (57/143);
 - б) внутриопухолевая гетерогенность экспрессии VAP1 выявлена в 23,8% (34/143) наблюдений и характеризовалась очаговым и мозаичным распределением участков с отсутствующей и сохранённой экспрессией VAP1;
 - в) нарушение экспрессии VAP1, оценённое с учётом внутриопухолевой гетерогенности, ассоциировано со снижением общей выживаемости (ОВ) пациентов с меланомой хориоидеи: медиана ОВ при нарушенной экспрессии составила 38 месяцев, при сохранённой – не достигнута ($\text{Log-rank } \chi^2 = 29,775; p < 0,001$) в пределах доступного периода наблюдения (среднее время ОВ составило 84,9 месяца);
 - г) после исключения случаев с полной утратой экспрессии VAP1 модель пропорциональных рисков Кокса, учитывающая внутриопухолевую гетерогенность экспрессии белка, сохраняет статистически значимую связь с фактом летального исхода ($p=0,287; p=0,006$) и продолжительностью наблюдения ($p=-0,441; p<0,001$), тогда как модель, основанная на средней интенсивности иммуногистохимического окрашивания, статистически значимых ассоциаций не выявила. Приблизённая оценка конкордантности

прогнозов увеличивается с 56% до 72% при учёте внутриопухолевой гетерогенности экспрессии VAP1.

3. При изучении внутриопухолевой иммунной инфильтрации установлено:

- а) Т-лимфоцитарная или макрофагальная инфильтрация ($CD4^+$, $CD8^+$ и/или $CD68^+$) выявлена в 67,8% (97/143) наблюдений, лимфоидные $CD20^+$ лимфоидные скопления – в 6,3% (9/143);
- б) между $CD4^+$ и $CD8^+$ клетками установлена статистически значимая ассоциация ($\chi^2 = 44,578$, $p < 0,001$);
- в) совокупная инфильтрация $CD4^+$, $CD8^+$ и/или $CD68^+$ ассоциирована со снижением ОВ – 44 против 104 месяца (Log-rank $\chi^2 = 20,039$, $p < 0,001$);
- г) наличие $CD20^+$ лимфоидных скоплений ассоциировано со снижением ОВ: медиана ОВ составила 16 месяцев при наличии скоплений, 59 месяцев при наличии единичных $CD20^+$ клеток и 85 месяцев при отсутствии $CD20^+$ клеток (Log-rank $\chi^2 = 18,513$; $p < 0,001$).

4. По результатам многомерного регрессионного анализа Кокса выявлены независимые факторы, ассоциированные с риском смерти пациентов с МХ:

- а) возраст на момент установления диагноза – увеличение возраста на 1 год сопровождается увеличением риска смерти (HR=1,044; 95% ДИ 1,020–1,069; $p < 0,001$);
- б) макроскопическая форма опухоли – при диффузной форме риск смерти выше по сравнению с грибовидной (HR=3,284; 95% ДИ 1,406–7,671; $p = 0,006$);
- в) наличие сочетанной $CD4^+/CD8^+/CD68^+$ внутриопухолевой инфильтрации – HR=2,785 (95% ДИ 1,292–6,005; $p = 0,009$);

- г) нарушение экспрессии VAP1 с учётом внутриопухолевой гетерогенности – HR=3,591 (95% ДИ 1,918-6,722; $p < 0,001$);
- д) наличие CD20⁺ лимфоидных скоплений – HR=3,042 (95% ДИ 1,427-6,485; $p=0,004$).
5. На основании многомерной модели пропорциональных рисков Кокса предложена интегральная стратификация риска. Выделены группы с различной ОВ (Log-rank $\chi^2 = 54,27$; $p < 0,001$): группа низкого риска – медиана ОВ – 104,0 месяца (95% ДИ 41,0-167,0), группа промежуточного риска – медиана ОВ – 59,0 месяцев (95% ДИ 43,2-74,9), группа высокого риска – медиана ОВ – 22,0 месяца (95% ДИ 11,7-32,3).
6. Группы риска характеризуются различным распределением неблагоприятных иммуноморфологических и молекулярных признаков:
- а) в группе низкого риска сочетанная внутриопухолевая инфильтрация CD4⁺, CD8⁺ и/или CD68⁺ выявлена у 27,8% пациентов (10/36), нарушение экспрессии VAP1 – у 16,7% (6/36); CD20⁺ лимфоидные скопления отсутствуют;
- б) в группе промежуточного риска сочетанная инфильтрация CD4⁺, CD8⁺ и/или CD68⁺ выявлена у 71,8% пациента (51/71), нарушение экспрессии VAP1 – у 61,9% (44/71), CD20⁺ лимфоидные скопления – у 1,4% (1/71);
- в) группа высокого риска характеризуется наличием сочетанной CD4⁺, CD8⁺ и/или CD68⁺ инфильтрации и нарушения экспрессии VAP1 во всех наблюдениях – 36 из 36 пациентов; CD20⁺ лимфоидные скопления выявлены у 22,2% пациентов (8/36).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В дополнение к традиционному морфологическому исследованию меланомы хориоидеи целесообразно проводить иммуногистохимическую оценку экспрессии VAP1, обладающую высокой прогностической информативностью.
2. При интерпретации результатов ИГХ необходимо учитывать пространственную гетерогенность экспрессии VAP1, поскольку усреднённая оценка может приводить к потере клинически значимой информации.
3. При прогностической оценке результатов тонкоигольной аспирационной биопсии следует учитывать возможность внутриопухолевой гетерогенности экспрессии VAP1, поскольку результаты исследования могут зависеть от точки забора материала.
4. Для характеристики опухолевого микроокружения рекомендуется использовать совокупную оценку иммунной инфильтрации (CD4⁺, CD8⁺, CD68⁺), обладающую большей прогностической значимостью по сравнению с анализом отдельных клеточных популяций.
5. Наиболее неблагоприятный прогноз отмечается при сочетании нарушения экспрессии VAP1 и иммунной инфильтрации, что следует учитывать при прогностической оценке заболевания.
6. Для стратификации пациентов по риску неблагоприятного течения может применяться интегральная оценка клинических, иммуноморфологических и генетических факторов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Гришина Е.Е., Сетдикова Е.Р., Ким И.Д., Богатырев А.М., Лоскутов И.А., Еремеева Е.Р. Клинико-морфологические аспекты развития вторичной офтальмогипертензии при увеальной меланоме // **Российский офтальмологический журнал.** – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 11–17.

2. Еремеева Е.Р., Сетдикова Г.Р., Гришина Е.Е., Ким И.Д., Шикина В.Е. Анализ лимфоидной инфильтрации при увеальной меланоме // **Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12, № 3 S1. – С. 188.**
3. Гришина Е.Е., Ким И.Д., Изотова Е.Н. Эписклеральное распространение цилиохориоидальной меланомы после оперативных вмешательств: клиническое наблюдение // **Клиническая офтальмология. – 2023. – Т. 23, № 2. – С. 107–110.**
4. Сетдикова Г.Р., Ким И.Д., Гришина Е.Е. Внутриопухолевая гетерогенность увеальной меланомы: морфологический и иммуногистохимический анализ // Сборник тезисов VII Ежегодной научно-практической конференции «Современные аспекты диагностики и лечения опухолей основных локализаций», посвященной памяти академика Г.В. Бондаря. – Донецк, 2024. – С. 28.
5. Ким И.Д., Гришина Е.Е., Сетдикова Г.Р. Прогностическая значимость экспрессии белка ВАР1 при увеальной меланоме // **Офтальмологические ведомости. – 2025. – Т. 18, № 2. – С. 7–15.**
6. Ким И.Д., Гришина Е.Е., Сетдикова Г.Р. Роль опухолевого микроокружения и экспрессии белка ВАР1 в прогнозе увеальной меланомы // **Вестник офтальмологии. – 2026. – Т. 142, № 2. – С. 21–28.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МХ	– меланома хориоидеи
УМ	– увеальная меланома
ВАР1	– BRCA1-ассоциированный белок 1
ОВ	– общая выживаемость
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
CD	– Тканедифференциационные клеточные маркеры
AJCC	– Американский объединенный комитет по Классификации рака
ИГХ	– иммуногистохимические исследования