

Влияние опухоль- инфильтрирующих лимфоцитов (TILs), как факторов локального иммунитета, на течение меланомы КОЖИ

Божченко Я.А., Вишневская Я.В., Демидов Л.В
ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ
г. Москва, 2017г

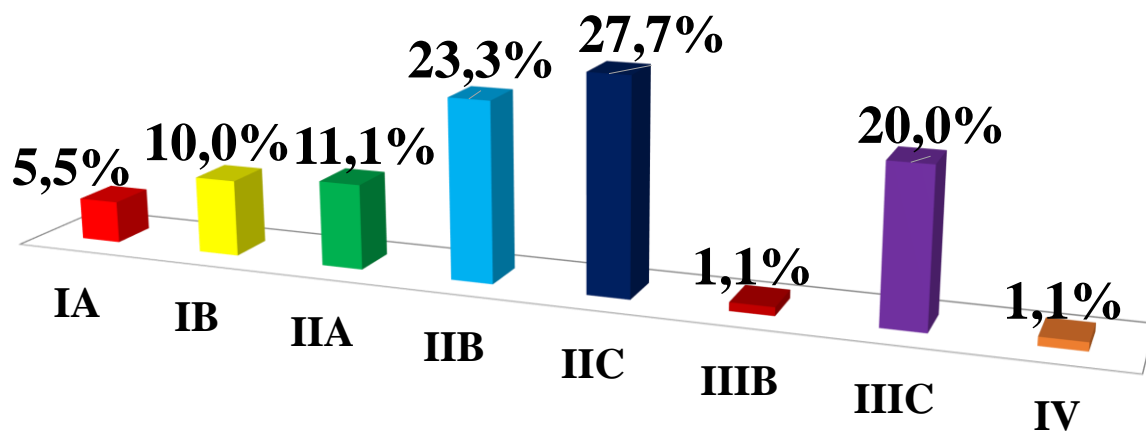
Цель исследования

Изучить количественные показатели и соотношение субпопуляций иммунокомпетентных клеток, инфильтрирующих первичную меланому кожи и выявить их взаимосвязи с клинико-морфологическими характеристиками, с прогрессированием заболевания и выживаемостью больных.

Материалы и методы

- В исследование было включено 180 больных меланомой кожи, оперированных в ФБГУ «РОНЦ» им. Н.Н. Блохина МЗ РФ в 2003-2007гг.
- Пациенты женского пола - 98 (59,2%) случаев / мужского пола - 82 (40,8%) случая.
- Средний возраст больных МК составил $51,3 \pm 11,1$ года. (18-82 года)
- Время наблюдения за больными $78,0 \pm 41,1$ месяца (от 7,1 до 125,2, медиана 100,2 месяца).

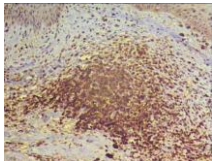
Распределение больных по стадиям заболевания



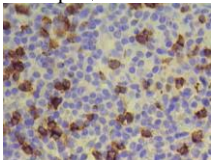
Материалы и методы

Оценку лимфоцитарной инфильтрации опухоли проводили гистологически, путем подсчета количества положительно окрашенных CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, FoxP3+, TIA1+ лимфоцитов не менее чем в 10 репрезентативных полях зрения на увеличении x400 с последующим вычислением среднего количества клеток на 1 поле зрения. Отдельно определялись показатели интра- и перитуморально расположенных иммунокомпетентных клеток.

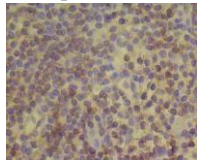
CD3+ Т-лимфоциты



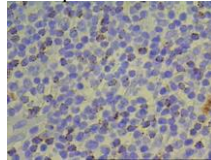
CD8+ цитотоксические лимфоциты



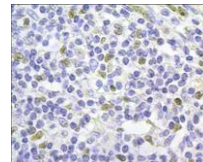
CD4+ Т-хелперные лимфоциты



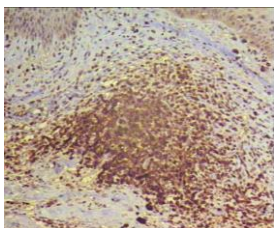
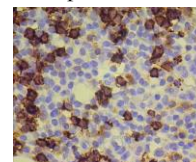
TIA1 + активированные цитотоксические лимфоциты



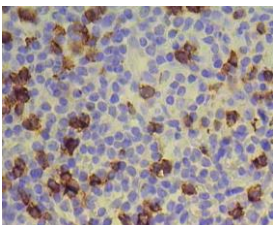
FoxP3+ Т-регуляторные лимфоциты



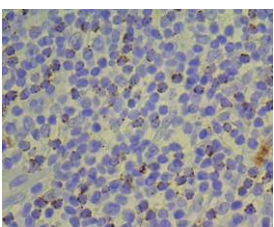
CD20-B+ лимфоциты



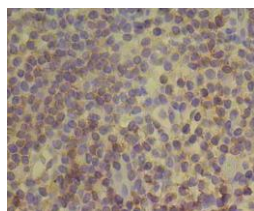
CD3+ Т-лимфоциты



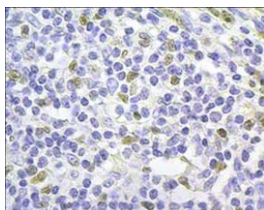
CD8+ Т-цитотоксические лимфоциты



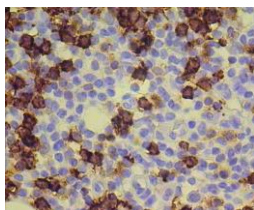
TIA1+ активированные цитотоксические лимфоциты (эффекторный белок цитотоксических гранул)



CD4+ хелперные Т-лимфоциты



FoxP3+ Т-регуляторные лимфоциты



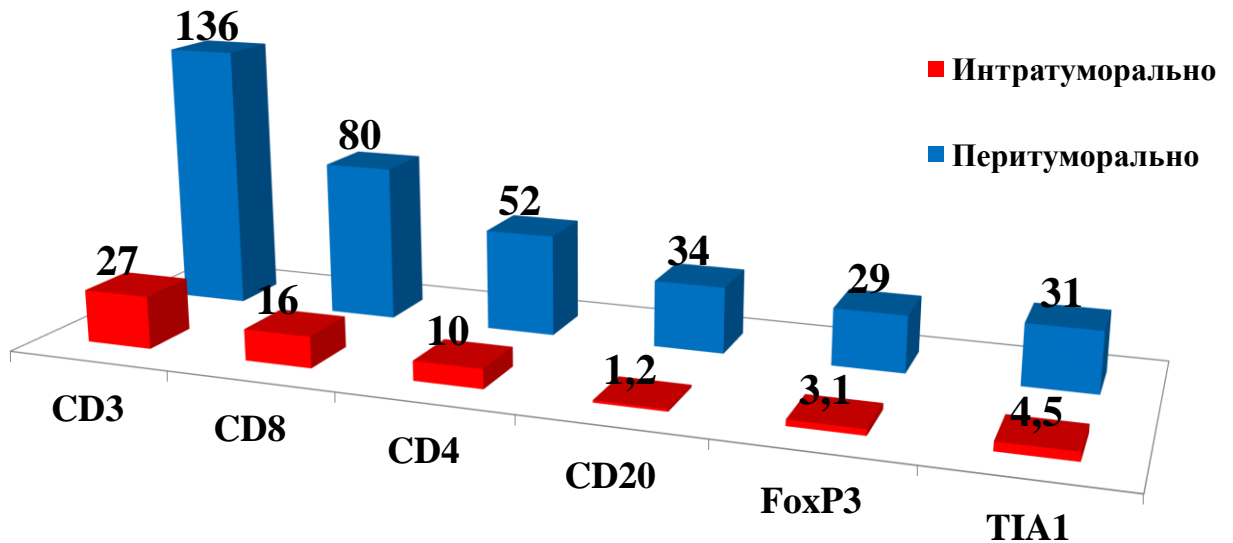
CD20+ В-лимфоциты

Материалы и методы

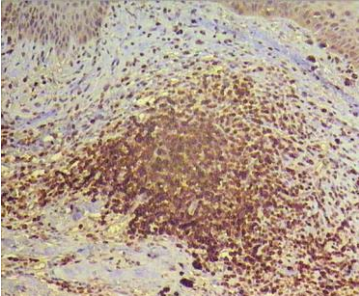
Индексы соотношения субпопуляций лимфоцитов мы получали путем деления среднего показателя одной субпопуляции на средний показатель другой субпопуляции иммунных клеток.

- CD3/CD20- Т/В-лимфоциты
- CD8/FoxP3 – цитотоксические/Т-регуляторные лимфоциты
- CD4/FoxP3 – хелперные Т-лимфоциты/Т-регуляторные лимфоциты
- CD8/TIA1- цитотоксические/ активированные цитотоксические Т-лимфоциты

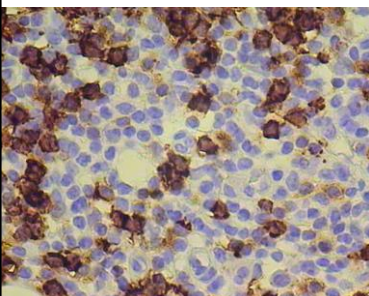
Медианы субпопуляций пери- и интратуморальных лимфоцитов и макрофагов



CD3+ клетки



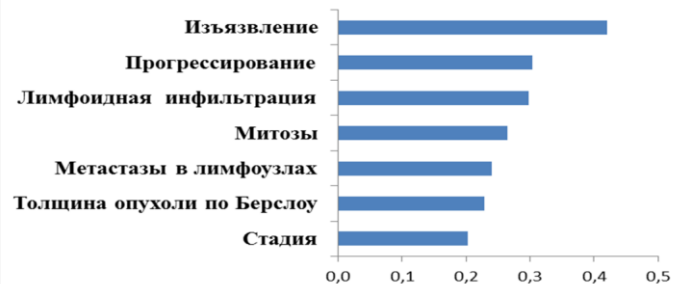
CD20+ клетки

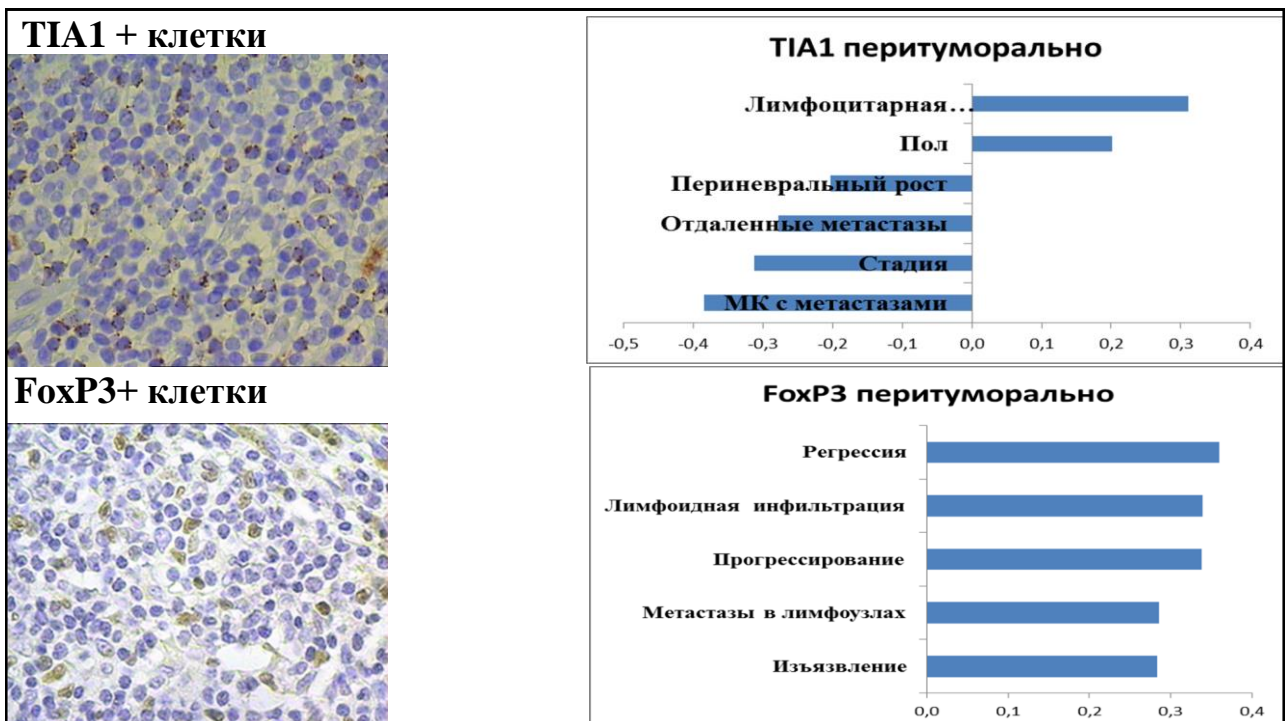
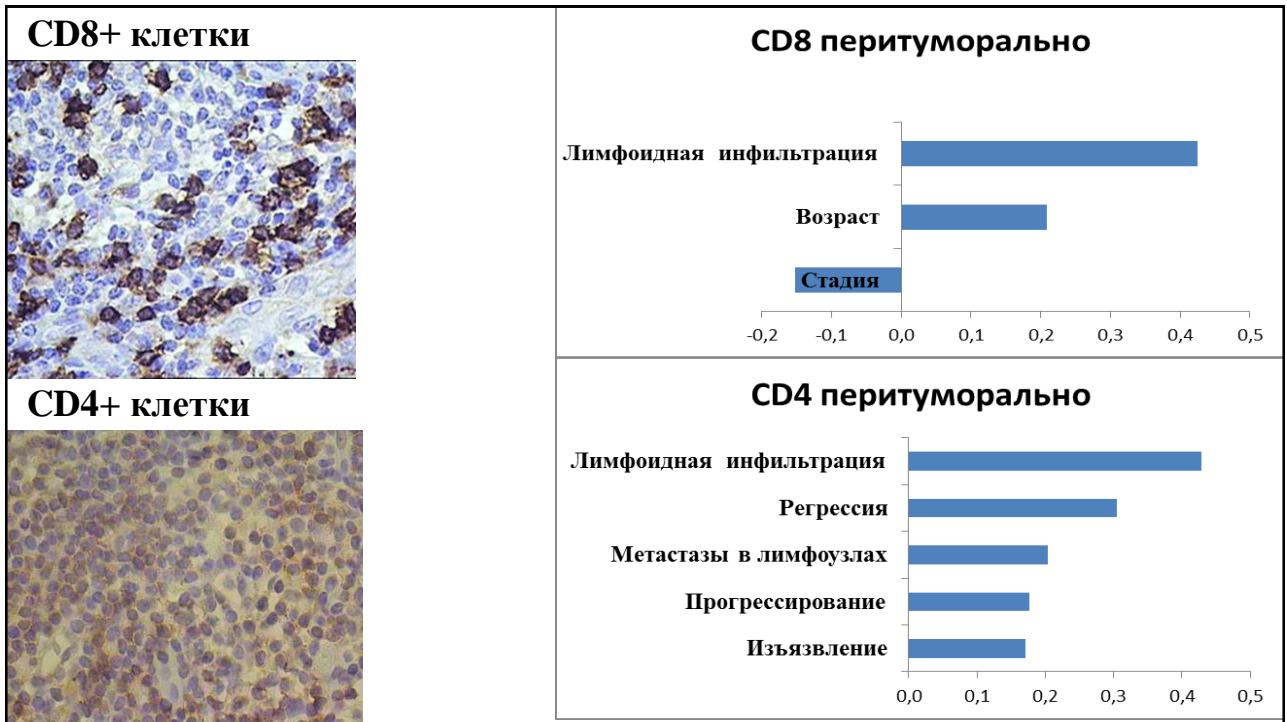


CD3 перитуморально



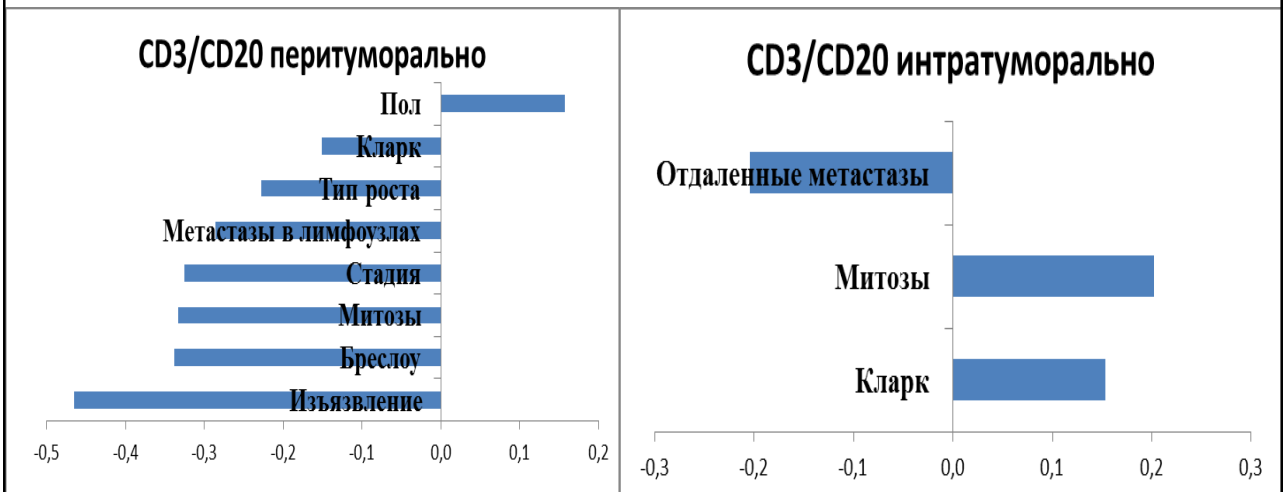
CD20 перитуморально





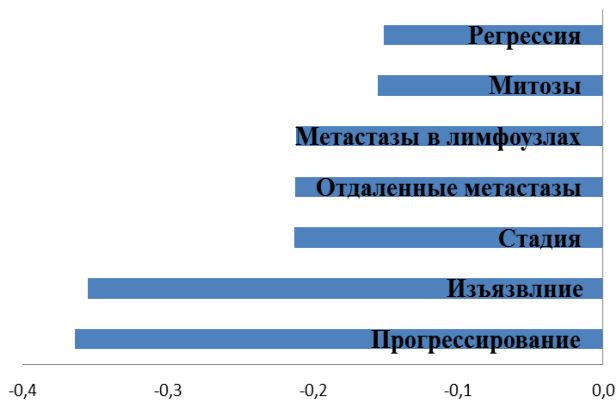


CD3+/CD20+ Т/В лимфоциты

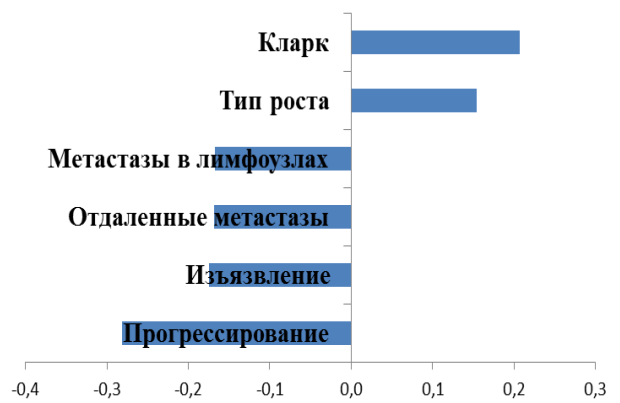


CD4+/FoxP3+ Т-хелперы/Т-регуляторные клетки

CD4/FoxP3 перитуморально

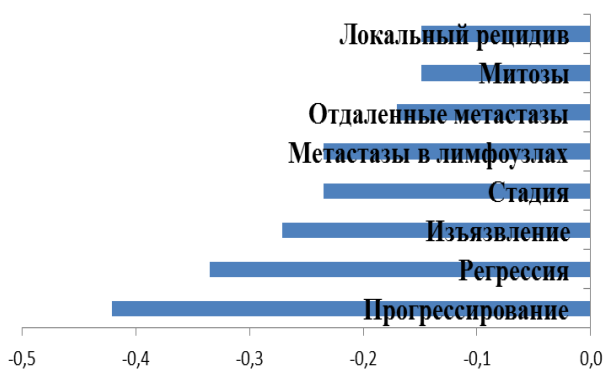


CD4/FoxP3 интратуморально

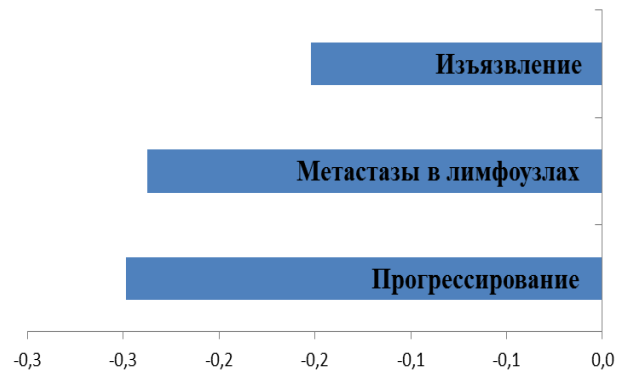


CD8+/FoxP3+ Т-цитотоксические клетки/Т-регуляторные клетки

CD8/FoxP3 перитуморально

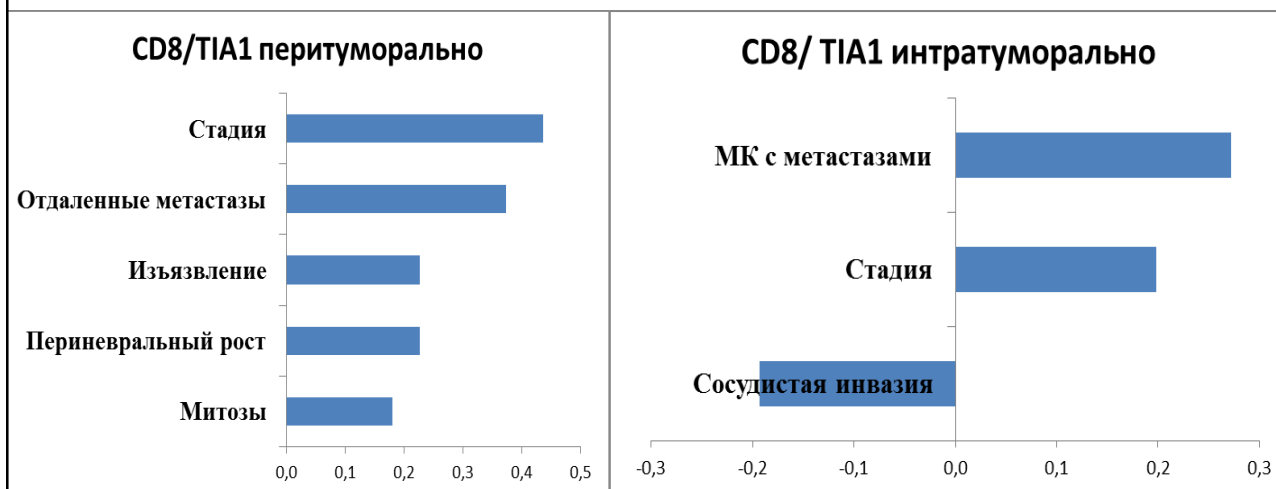


CD8/FoxP3 интратуморально



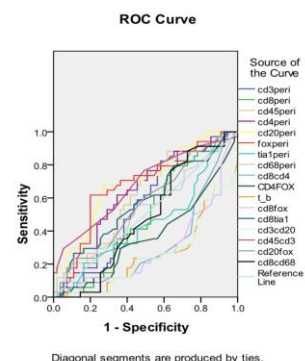
CD8+/TIA1+

Т-цитотоксические лимфоциты/ активированные цитотоксические лимфоциты



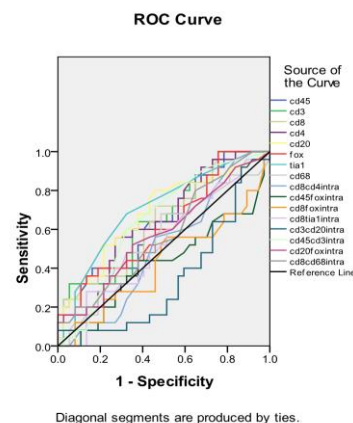
Результаты ROC-кривых субпопуляций перитуморальных лимфоцитов, индексов их соотношений и их пороговые значения статистически значимо предсказывающие 5-летнюю общую выживаемость больных МК

Субпопуляция лимфоцитов и индексы соотношения	AUC	Значение p	Пороговое значение	Чувствительность %	Специфичность %
CD4	0,624	0,006	38	82,4	38,2
CD20	0,697	0,0001	20	88,2	34,5
FoxP3	0,672	0,0001	18,2	82,4	32,7
CD3/CD20	0,257	0,0001	2,7	67,6	12,7
CD4/FoxP3	0,370	0,004	1,4	70,6	14,5
CD8/FoxP3	0,290	0,0001	1,7	61,8	12,7



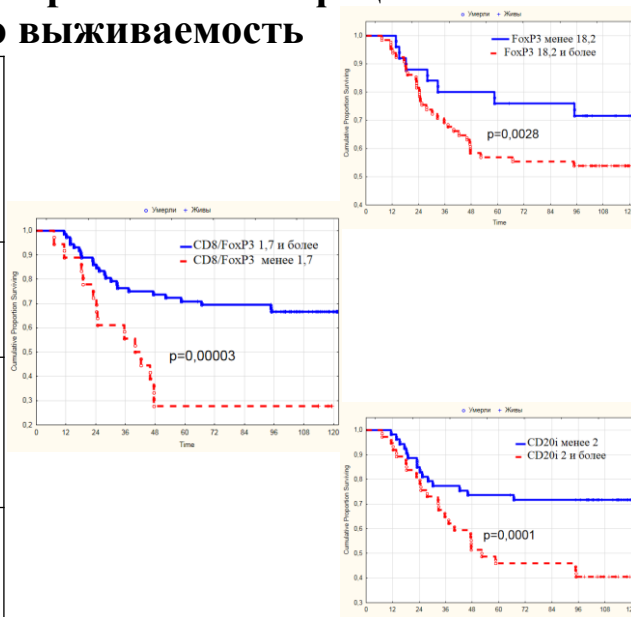
Результаты ROC-кривых субпопуляций интратуморальных лимфоцитов, индексов их соотношений и их пороговые значения статистически значимо предсказывающие 5-летнюю общую выживаемость больных МК

Субпопуляция лимфоцитов и индексы соотношения	AUC	Значение p	Пороговое значение	Чувствительность %	Специфичность %
CD3	0,648	0,005	26	84	37,8
CD8	0,642	0,007	14	84	35,5
CD4	0,643	0,007	10	84	37,8
CD20	0,681	0,01	2	80	54,1
FoxP3	0,618	0,026	2,5	72	40,5
TIA1	0,706	0,001	4	88	32,4
CD3/CD20	0,353	0,006	2,7	96	5,4



Многофакторный анализ влияния субпопуляций перитуморальных и интратуморальных лимфоцитов на 5-летнюю общую выживаемость

Фактор	Отношение рисков (HR)	95%ДИ для отношения рисков	Значения p
FoxP3 перитуморально	5,443	4,162-15,469	0,0001
CD8/FoxP3 перитуморально	0,966	0,269-3,465	0,0001
CD20 интратуморально	5,428	1,249-2,359	0,024



Выводы

- Высокое содержание в интратуморальном лимфоидном инфильтрате субпопуляций CD3+, CD8+, CD4+, FoxP3, CD20+ TIA1+ лимфоцитов коррелировали наличием изъязвления опухоли, толщиной опухоли по Бреслоу, глубиной инвазии по Кларку, митозами, появлением метастазов в регионарных лимфоузлах и появлением отдаленных метастазов.
- Низкая вероятность 5-летней общей выживаемости связана с высоким содержанием в лимфоидном инфильтрате субпопуляции перитуморальных CD4+, CD20+ FoxP3+ и субпопуляции интратуморальных CD3+, CD8+, CD4+, CD20+, FoxP3+ лимфоцитов.
- Высокая вероятность 5-летней общей выживаемости связана с высоким индексом соотношения CD3/CD20 пери и интратуморальных лимфоцитов, индексом соотношения перитуморальный, CD4/FoxP3, CD8/FoxP3 субпопуляций лимфоцитов

Спасибо за внимание!