

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2025.2.81>

Экспрессия факторов иммуносупрессии TGF β 1 и IDO1 в меланоме хориоидеи

И.Ю. Жерко, Д.А. Давыдов, Е.П. Шупилова, А.Ф. Могиланчик, А.С. Портянко

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2025. – Том 24, №2. – С. 81-91.

Expression of immunosuppressive factors TGF β 1 and IDO1 in choroidal melanoma

I.Y. Zherka, D.A. Davydov, E.P. Shupilova, A.F. Mahilyanchyk, A.S. Portyanko

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2025;24(2):81-91.

Резюме.

Цель – определить прогностическое значение экспрессии IDO1 и TGF β 1 в отношении течения меланомы хориоидеи.

Материал и методы. В ретроспективном исследовании произведена оценка экспрессии IDO1 и TGF β 1 образцах опухолевой ткани 64 пациентов с первичной меланомой хориоидеи, для которых энуклеация была первым методом лечения. Для оценки совместного влияния потенциальных факторов риска на выживаемость использовался регрессионный анализ.

Результаты. Медиана наблюдения составила 86 (95%ДИ 38 – 120) месяцев. Из исследуемой когорты большинство опухолей были TGF β 1-позитивными (79,6%) и IDO1-негативными (85,9%). Все IDO1-позитивные случаи были также TGF β 1-позитивными. В группе TGF β 1⁺ опухолей статистически значимо чаще присутствовали признаки неблагоприятного прогноза: наличие эпителиоидных клеток в опухоли, наличие сосудистых арок и петель, а также отсутствие ядерной экспрессии VAP. Кроме того, в случае экспрессии TGF β 1⁺ статистически значимо реже в составе опухолевого инфильтрата выявлялись CD3-позитивные клетки, а доля Foxp3-позитивных клеток, напротив, была выше. В группе IDO1⁺ отмечалось более раннее прогрессирование и смерть по сравнению с IDO1⁻ опухолями. Пятилетняя скорректированная выживаемость в группе IDO1⁺ составила 44,4 \pm 16,6%, в группе IDO1⁻ – 72,6 \pm 6,3% (p=0,048).

Заключение. Иммуносупрессивное микроокружение ассоциировано с неблагоприятным течением меланомы хориоидеи. При этом, вероятнее всего, повышенная экспрессия TGF β 1 сама по себе не способствует более агрессивному течению опухолевого процесса, а потенцирует активацию других механизмов иммунного подавления, специфичных для опухоли и не характерных для нормальных тканей. В частности, неблагоприятный эффект реализуется за счет гиперэкспрессии IDO1 в тканях меланомы хориоидеи.

Ключевые слова: меланомы хориоидеи, опухолевое микроокружение, прогноз, иммуносупрессивное опухолевое микроокружение.

Abstract.

Objectives. To determine the prognostic value of IDO1 and TGF β 1 expression in relation to the course of choroidal melanoma.

Material and methods. In the retrospective study, we assessed the expression of IDO1 and TGF β 1 in tumor tissue samples from 64 patients with primary choroidal melanoma, for whom enucleation was the first treatment method. Regression analysis was used to assess the effect of potential risk factors on survival.

Results. The median follow-up was 86 (95% CI 38–120) months. Of the study cohort, the majority of tumors were TGF β 1-positive (79.6%) and IDO1-negative (85.9%). All IDO1-positive cases were also TGF β 1-positive. In the TGF β 1⁺ tumor

group, signs of an unfavorable prognosis were statistically significantly more common: the presence of epithelioid cells in the tumor, the presence of vascular arches and loops, and the absence of nuclear expression of BAP. In addition, in case of TGFβ1⁺ expression, CD3-positive cells were statistically significantly less frequently detected in the tumor infiltrate, while the proportion of Foxp3-positive cells, on the contrary, was higher. In the IDO1⁺ group, earlier progression and death were observed compared to IDO1⁻ tumors. The five-year overall survival in the IDO1⁺ group was 44.4±16.6%, in the IDO1⁻ group – 72.6±6.3% (p=0.048).

Conclusions. Immunosuppressive microenvironment is associated with unfavorable course of choroidal melanoma. At the same time, most likely, increased expression of TGFβ1 itself does not contribute to a more aggressive course of the tumor process, but potentiates the activation of other mechanisms of immune suppression specific to the tumor. In particular, the unfavorable effect is realized due to hyperexpression of IDO1 in the choroidal melanoma tissues.

Keywords: choroidal melanoma, tumor microenvironment, prognosis, immunosuppressive tumor microenvironment.

Введение

Меланома хориоидеи (МХ) относится к редким типам меланом и при этом является наиболее часто встречающейся злокачественной внутриглазной опухолью [1]. МХ характеризуется неблагоприятным прогнозом с частотой развития отдаленных метастазов до 50% и медианой общей выживаемости 11 месяцев даже на фоне терапии в случае прогрессирования [2].

В случае олигометастатического поражения наиболее эффективными методами лечения являются варианты локального воздействия на метастатические очаги (резекция, радиочастотная абляция, химиоэмболизация печеночной артерии) [3, 4]. Системные методы воздействия, включая иммунотерапию, остаются недостаточно эффективными.

Проспективное исследование второй фазы эффективности ингибиторов CTLA-4 продемонстрировало стабилизацию заболевания в 47% случаев, однако медиана общей выживаемости составила только 6,8 месяцев, что сравнимо с применением химиотерапии [5]. Ингибиторы PD-1, согласно опубликованным данным, являются более эффективными. Частота полных ответов на терапию пембролизумабом или ниволумабом составила 3,6% с медианой общей выживаемости 7,6 месяцев [6]. В проспективном исследовании второй фазы (CheckMate 172) была исследована эффективность ниволумаба у пациентов с редкими типами меланомы. В исследовании были включены 103 пациента с МХ. Медиана общей выживаемости составила 12,6 месяцев [7].

Еще большая эффективность регистрируется в случае применения комбинации ипилимумаба с ниволумабом. Проспективное исследование второй фазы показало частоту объективных ответов 51,9% с медианой общей выживаемости и

выживаемости без прогрессирования 12,7 и 3,0 месяцев, соответственно [8]. В другом подобном исследовании частота ответов составила 18%, медиана общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования 19,1 и 5,5 месяцев, соответственно [9].

Относительно низкая эффективность иммунотерапии при МХ может объясняться несколькими факторами: низкой мутационной нагрузкой, низким содержанием иммунокомпетентных клеток в составе опухолевого микроокружения, а также иммунносупрессией внутриглазного микроокружения, в условиях которого развивается первичная опухоль.

Поддержание иммунопривилегированного положения глаза осуществляется за счет особенностей строения гемато-офтальмического барьера, отсутствия лимфатических сосудов, а также особенного цитокинового ландшафта [10]. Вклад в развитие и поддержание иммуносупрессивного состояния в микроокружении МХ могут вносить IDO1 (индоламин-2,3-деоксигеназа) и TGFβ1.

IDO1 – фермент, участвующий в метаболизме триптофана. IDO1 превращает триптофан в кинуренин – промежуточный продукт синтеза никотиновой кислоты [11]. Пути катаболизма триптофана играют важную роль в процессе избегания опухолевыми клетками иммунного ответа [12]. В физиологических условиях IDO1 не экспрессируется в большинстве тканей, но выявляется в некоторых опухолевых и стромальных клетках, иммунных клетках опухолевого микроокружения [13].

IDO1 является регулятором иммунного ответа, снижая уровень триптофана в опухолевом микроокружении, что приводит к супрессии эффекторных Т-лимфоцитов и активации Т-регуляторных клеток [14]. Кроме того, IDO1 играет важную роль в потенцировании неоваску-

ляризации опухоли за счет модуляции экспрессии интерферона гамма и интерлейкина-6 [15]. Holmgaard R и соавторы показали, что IDO1 имеет важное значение в формировании резистентности опухолей к чек-пойнт ингибиторам [16].

TGF β подавляет секрецию интерферона гамма активированными Т-хелперами [17], ингибирует активность провоспалительных макрофагов [18], потенцирует экспрессию CTLA4, что поддерживает функции регуляторных Т-лимфоцитов [19]. Клетки опухоли также способны продуцировать TGF β , что обуславливает их способность создавать условия иммунной толерантности даже вне глаза [20].

Цель настоящего исследования – определение прогностического значения экспрессии IDO1 и TGF β 1 в отношении течения меланомы хориоидеи.

Материал и методы

Оценка экспрессии IDO1 и TGF β 1 выполнена в образцах опухолевой ткани 64 пациентов с первичной меланомой хориоидеи, для которых энуклеация была первым методом лечения. Все пациенты, включенные в исследование, были радикально пролечены в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» с 2009 по 2014 гг.

Включение в ретроспективную когорту для исследования осуществлялось по следующим критериям:

- энуклеация как единственный метод лечения;
 - доступность медицинской документации;
 - надлежащее качество биопсийного материала (парафиновых блоков).
- Критерии исключения:
- первично множественное метакронное или синхронное заболевание;
 - комплексное или комбинированное лечение первичной опухоли;
 - наличие отдаленных метастазов на момент хирургического лечения.

Патогистологическое исследование образцов включало в себя определение гистологического типа опухоли, интенсивности пигментации, распространенности некроза, наличия инвазии опухоли в цилиарное тело и диск зрительного нерва, категории pT.

Паттерн микрососудистого русла в опухоли определялся согласно Folberg R et al с помощью

иммуногистохимического исследования с антителом к CD34 [21]. Также проводилась оценка расположения антигенпрезентирующих клеток иммунного инфильтрата относительно опухолевых сосудов с помощью иммуногистохимического окрашивания срезов с использованием антител к CD3, CD68, FoxP3 [22].

Иммуногистохимическое исследование с антителами к IDO1 и TGF β 1 выполнено на тканевых микрочипах (Tissue Microarray) с диаметром столбика каждого образца 3 мм. Для иммуногистохимического исследования использовались первичные антитела к IDO1 (поликлональное, rabbit, разведение 1:300) и TGF β 1 (поликлональное, rabbit, разведение 1:300), универсальная полимерная система детекции с хромогеном диаминобензидин, гематоксилином Майера для контрокрашивания. Оценка окрашивания выполнялась двумя независимыми исследователями с подсчетом количества позитивных клеток в 5 непересекающихся полях зрения ($\times 40$).

Для оценки совместного влияния потенциальных факторов риска на выживаемость использовался регрессионный анализ. В анализе применялась непараметрическая модель пропорциональных рисков Кокса. Вычислялись величины относительного риска (ОР), их 95% ДИ и статистическая значимость. Для определения наличия статистически значимых различий в несвязанных группах использовали критерий хи-квадрат Пирсона для дискретных переменных и критерий Манна-Уитни для непрерывных величин.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Обработка данных и расчет статистических параметров проводились с использованием IBM SPSS Statistics (версия 29.0.2.0 (20)).

Результаты

Клинико-демографическая характеристика исследуемой группы приведена в таблице 1.

Медиана наблюдения составила 86 (95%ДИ 38 – 120) месяцев. Средний возраст пациентов, вошедших в когорту, составил $61 \pm 11,5$ лет. Средняя толщина опухоли – $7,1 \pm 3,0$ мм, основание опухоли – $11,5 \pm 3,7$ мм. Экспрессия IDO1 выявлялась в клетках иммунного инфильтрата (рис. 1А, 1Б). Экспрессия TGF β 1 выявлялась в цитоплазме опухолевых клеток (рис. 1В, 1Г).

Из исследуемой когорты большинство опухолей были TGF β 1-позитивными (79,6%) и IDO1-

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

| Признак | n (%) |
|---|-----------|
| Пол | |
| Мужской | 22 (34,4) |
| Женский | 42 (65,6) |
| Категория pT | |
| T1 | 4 (6,3) |
| T2 | 24 (37,5) |
| T3 | 24 (37,5) |
| T4 | 12 (18,8) |
| Наличие эпителиоидных клеток в опухоли | 23 (35,9) |
| Наличие сосудистых арок или петель | 15 (23,4) |
| Паттерн расположения клеток иммунного инфильтрата | |
| Периваскулярный | 20 (31,3) |
| Смешанный | 29 (45,3) |
| Диффузный | 15 (23,4) |
| Наличие пигмента в опухоли | 43 (67,2) |
| Наличие инвазии в зрительный нерв | 6 (9,4) |
| Наличие инвазии в склеру | 22 (34,4) |
| Наличие инвазии в цилиарное тело | 11 (17,2) |
| Метастазирование за период наблюдения | 19 (29,7) |

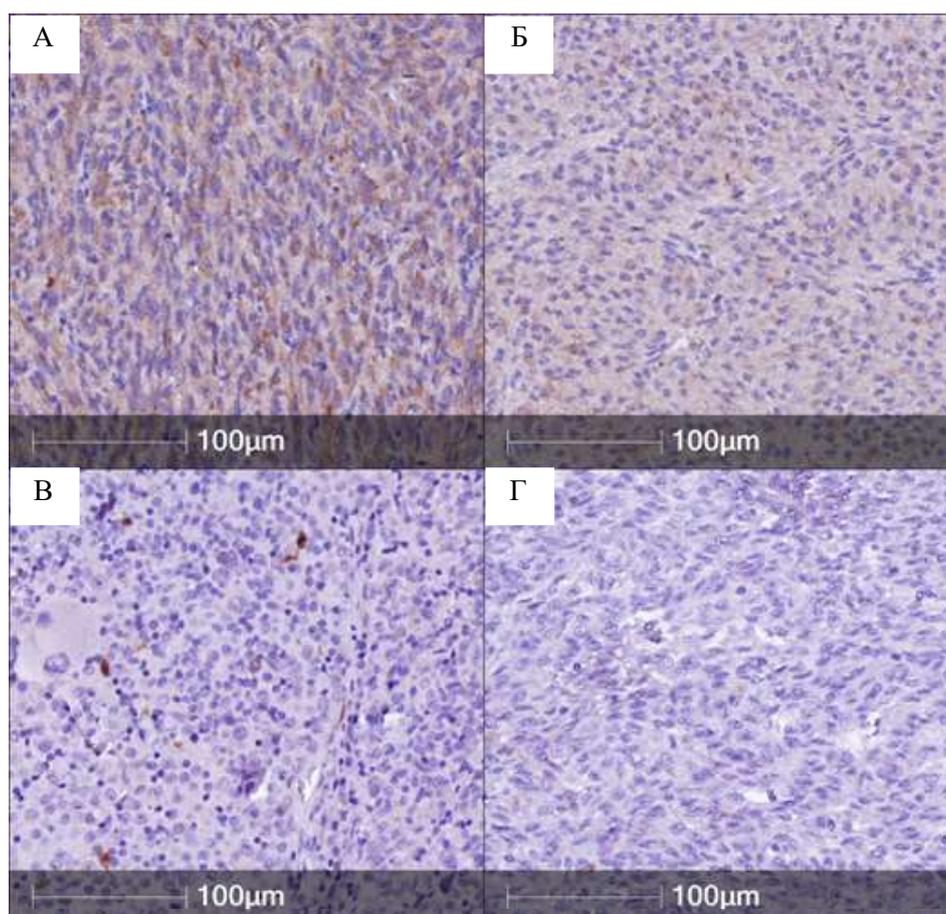


Рисунок 1 – Экспрессия TGFβ1 (А, Б) и IDO1 (В, Г) в меланоме хориоидеи, ИГХ-окрашивание с АТ к IDO1 и TGFβ1 контрокрашивание гематоклином Майера: А – выраженное цитоплазматическое окрашивание опухолевых клеток с антителом к TGFβ1, Б – низкоинтенсивное цитоплазматическое окрашивание опухолевых клеток с антителом к TGFβ1, В – положительное окрашивание клеток иммунного опухолевого инфильтрата к IDO1, Г – негативное окрашивание образца опухолевой ткани к IDO1

негативными (85,9%). Все IDO1-позитивные случаи были также TGFβ1-позитивными. Не было выявлено IDO1-позитивных опухолей среди TGFβ1-негативных случаев.

Группы IDO1-позитивных и негативных опухолей статистически значимо не различались по основным оцениваемым характеристикам, в том числе по ВАР-статусу (табл. 2).

В группе TGFβ1⁺ опухолей статистически значимо чаще присутствовали признаки неблагоприятного прогноза: наличие эпителиоидных клеток в опухоли, наличие сосудистых арок и пе-

тель, а также отсутствие ядерной экспрессии ВАР. Кроме того, в случае экспрессии TGFβ1⁺ статистически значимо реже в составе опухолевого инфильтрата выявлялись CD3-позитивные клетки, а доля Foxp3-позитивных клеток, напротив, была выше (табл. 3). Среднее соотношение количества FoxP3-позитивных и CD3-позитивных клеток составило 0,14 для TGFβ1⁻ опухолей и 0,33 для TGFβ1⁺ (p=0,5).

С помощью однофакторного регрессионного анализа выявлено увеличение риска смерти от МХ при наличии экспрессии IDO1 (ОР 2,4

Таблица 2 – Характеристика IDO1⁺ и IDO1⁻ опухолей

| Показатель | IDO1 ⁻ (%) | IDO1 ⁺ (%) | p |
|---|-----------------------|-----------------------|-----|
| n | 55 | 9 | |
| pT1 | 4 (7,3) | 0 | 0,8 |
| pT2 | 20 (36,4) | 4 (44,4) | |
| pT3 | 21 (38,2) | 3 (33,3) | |
| pT4 | 10 (18,2) | 2 (22,2) | |
| Наличие пигмента в опухоли | 39 (70,9) | 4 (44,4) | 0,1 |
| Наличие некроза в опухоли | 5 (9,1) | 4 (44,4) | 0,6 |
| Инвазия опухоли в зрительный нерв | 6 (10,9) | 0 | 0,5 |
| Инвазия опухоли в склеру | 19 (34,5) | 3 (33,3) | 0,6 |
| Инвазия опухоли в цилиарное тело | 10 (18,2) | 1 (11,1) | 0,5 |
| Наличие эпителиоидных клеток в опухоли | 19 (34,5) | 4 (44,4) | 0,4 |
| Наличие сосудистых арок и петель | 11 (20,0) | 4 (44,4) | 0,1 |
| Отсутствие экспрессии ВАР | 19 (34,5) | 3 (33,3) | 0,4 |
| TGFβ1 ⁺ | 43 (78,2) | 9 (100) | 0,1 |
| Наличие FoxP3-позитивных клеток в составе опухолевого инфильтрата | 10 (18,2) | 1 (11,1) | 0,6 |

Таблица 3 – Характеристика TGFβ1⁺ и TGFβ1⁻ опухолей

| Показатель | TGFβ1 ⁻ (%) | TGFβ1 ⁺ (%) | p |
|---|------------------------|------------------------|-------|
| n | 13 | 51 | |
| pT1 | 1 (7,7) | 3 (5,8) | 0,6 |
| pT2 | 6 (46,2) | 19 (37,3) | |
| pT3 | 5 (38,5) | 18 (35,3) | |
| pT4 | 1 (7,7) | 11 (21,6) | |
| Наличие пигмента в опухоли | 10 (76,9) | 34 (66,6) | 0,2 |
| Наличие некроза в опухоли | 2 (15,4) | 5 (9,8) | 0,6 |
| Инвазия опухоли в зрительный нерв | 1 (7,7) | 5 (9,8) | 0,9 |
| Инвазия опухоли в склеру | 8 (61,5) | 16 (31,3) | 0,05 |
| Инвазия опухоли в цилиарное тело | 2 (15,3) | 10 (19,6) | 0,2 |
| Наличие эпителиоидных клеток в опухоли | 2 (15,3) | 13 (25,4) | 0,001 |
| Наличие сосудистых арок и петель | 0 | 15 (29,4) | 0,015 |
| Отсутствие экспрессии ВАР | 3 (23,0) | 23 (45,1) | 0,03 |
| Наличие CD3-позитивных клеток в составе опухолевого инфильтрата | 11 (87,5) | 38 (74,0) | 0,05 |
| Наличие FoxP3-позитивных клеток в составе опухолевого инфильтрата | 2 (15,0) | 10 (19,6) | 0,02 |

95%ДИ 1,1 – 6,6). Не было выявлено ассоциации TGFβ1-статуса опухоли и показателей выживаемости без прогрессирования (ОР 1,04 95%ДИ 0,6 – 1,7) и скорректированной выживаемости (ОР 0,9 95%ДИ 0,6 – 1,5).

Показатели выживаемости в зависимости от IDO1-статуса приведены в таблицах 4 и 5. В группе IDO1⁺ отмечалось более раннее прогрессирование и смерть по сравнению с IDO1⁻ опухолями. Пятилетняя скорректированная выживаемость в группе IDO1⁺ составила 44,4±16,6%, в группе IDO1⁻ – 72,6±6,3% (p=0,048).

Показатели выживаемости в зависимости от TGFβ1-статуса статистически значимо не различались и приведены в таблице 6 и 7. При этом в группе TGFβ1⁺ отмечалось более раннее прогрессирование по сравнению с TGFβ1-негативными опухолями.

Обсуждение

Биологические особенности МХ и ее отличия от кожной меланомы в некоторой степени обусловлены развитием опухоли в условиях иммунной супрессии. При этом определенную роль

в создании иммунопривилегированного положения глаза играет TGFβ1 [23].

В настоящем исследовании экспрессия TGFβ1 была выявлена в большинстве изученных случаев меланомы хориоидеи. При этом TGFβ1-позитивный статус опухоли был ассоциирован с признаками неблагоприятного течения заболевания. В частности, в TGFβ1⁺ опухолях, по сравнению с TGFβ1⁻ опухолями, реже выявлялись Т-лимфоциты, а частота выявления Т регуляторных клеток была выше. Доля Т-регуляторных клеток среди всех Т-лимфоцитов также была несколько выше в группе TGFβ1-позитивных опухолей. Однако наличие экспрессии TGFβ1 не являлось независимым прогностическим фактором в отношении показателей выживаемости.

Экспрессия TGFβ1 может потенцировать экспрессию IDO1, которая редко встречается в тканях в норме [24]. Экспрессия IDO1 также стимулируется и другими молекулами, такими как TNF-α, IFN-γ, PGE2, а также COX-2 [25]. Кроме того, аутокринная продукция TGFβ1 поддерживает активацию IDO1 в иммуносупрессивной популяции макрофагов, а паракринный и экзогенный TGFβ1 стимулирует трансформацию ак-

Таблица 4 – Показатели выживаемости без прогрессирования в зависимости от IDO1 статуса опухоли

| Группа | Показатель выживаемости, % | | | p |
|-------------------|----------------------------|-----------|-----------|-------|
| | 1-летняя | 3-летняя | 5-летняя | |
| IDO1 ⁻ | 96,4±2,5 | 78,6±5,7 | 74,1±6,2 | p=0,1 |
| IDO1 ⁺ | 88,9±10,5 | 63,5±16,9 | 63,5±16,9 | |

Таблица 5 – Показатели скорректированной выживаемости в зависимости от IDO1 статуса опухоли

| Группа | Показатель выживаемости, % | | | p |
|-------------------|----------------------------|-----------|-----------|---------|
| | 1-летняя | 3-летняя | 5-летняя | |
| IDO1 ⁻ | 98,2±1,8 | 81,1±5,4 | 72,6±6,3 | p=0,048 |
| IDO1 ⁺ | 77,8±13,9 | 55,6±16,6 | 44,4±16,6 | |

Таблица 6 – Показатели выживаемости без прогрессирования в зависимости от TGFβ1-статуса опухоли

| Группа | Показатель выживаемости, % | | | p |
|--------------------|----------------------------|----------|----------|-------|
| | 1-летняя | 3-летняя | 5-летняя | |
| TGFβ1 ⁻ | 100 | 87,5±8,3 | 72,2±1,2 | p=0,9 |
| TGFβ1 ⁺ | 94,3±3,2 | 75,6±6,2 | 73,2±6,4 | |

Таблица 7 – Показатели скорректированной выживаемости в зависимости от TGFβ1-статуса опухоли

| Группа | Показатель выживаемости, % | | | p |
|--------------------|----------------------------|-----------|-----------|-------|
| | 1-летняя | 3-летняя | 5-летняя | |
| TGFβ1 ⁻ | 100 | 75,0±10,8 | 61,9±12,3 | p=0,8 |
| TGFβ1 ⁺ | 75,0±10,8 | 76,4±6,0 | 69,7±6,6 | |

тивных антигенпрезентирующих клеток в иммуносупрессивный тип [26].

В настоящем исследовании 18% TGF β 1-позитивных опухолей были также IDO1-позитивными. При этом нами продемонстрировано неблагоприятное прогностическое значение экспрессии IDO1 в отношении смерти от меланомы хориоидеи. В случае IDO1 позитивного статуса опухоли риск смерти от меланомы хориоидеи был в 2,4 раза выше, чем при отсутствии экспрессии IDO1. Показатель 5-летней выживаемости в группе IDO1+ опухолей составил 44,4 \pm 16,6%, в группе IDO1 негативных – 72,6 \pm 6,3% (p=0,048).

IDO1 участвует в регуляции иммунного ответа, снижая уровень триптофана в опухолевом микроокружении. Экспрессия молекулы выявляется во многих типах опухолей и ассоциирована с худшим прогнозом [27, 28]. IDO1 через ряд сигнальных путей ингибирует транскрипцию и трансляцию эукариот, а в случае эффекторных Т-клеток ведет к апоптозу [29].

Повышенная экспрессия IDO1 и накопление метаболитов триптофана в опухолевом микроокружении ингибирует активацию CD8+ и CD4+ эффекторных Т-лимфоцитов, ингибирует НК-клетки, стимулирует активацию Т-регуляторных лимфоцитов [30].

Снижение активности IDO1 приводило к подавлению опухолевого роста, а также повышало эффективность химиотерапии, иммунотерапии, лучевой терапии в эксперименте [31, 32]. Комбинированная блокада CTLA4 и IDO1 приводила к повышению эффективности иммунотерапии на мышинной модели [33]. В клиническом исследовании 2 фазы увеличение содержания в опухолевом микроокружении IDO1-позитивных макрофагов и увеличение соотношения кинурунин/триптофан было ассоциировано с резистентностью к комбинации циклофосфида с пембролизумабом [34].

Учитывая важную роль IDO1 в создании и поддержании иммунной толерантности перспективным представляется создание и применение в клинической практике ингибиторов данной молекулы. Наиболее изученным ингибитором ферментативной активности IDO1 является индоксимод. Клинические результаты назначения индоксимода в качестве монотерапии характеризовались отсутствием улучшения показателей выживаемости пациентов с меланомой. При этом назначение препарата в комбинации с пембролизумабом приводило к 61% уровню ответа опухо-

ли на лечение с медианой выживаемости без прогрессирования в течение 13 месяцев [35].

Вторым широко изучаемым в клинических исследованиях конкурентным ингибитором ферментативной активности IDO1 является эпакадостат. Исследования *in vitro* продемонстрировали его способность активировать пролиферацию Т-клеток и натуральных киллеров, повышать активность CD68-позитивных антигенпрезентирующих клеток, а также снижать активность регуляторных Т-лимфоцитов [36].

В рандомизированном исследовании второй фазы эпакадостат не показал преимущества перед тамоксифеном у пациентов с серозным раком яичников и первичной перитонеальной карциномой [37]. В случае меланомы эпакадостат в комбинации с пембролизумабом или ниволумабом продемонстрировал клинические исходы, сопоставимые с таковыми при применении комбинированной иммунотерапии (ниволумаб + ипилимумаб) с более благоприятным профилем токсичности [38].

Заключение

В настоящем исследовании выявлено, что иммуносупрессивное микроокружение ассоциировано с неблагоприятным течением меланомы хориоидеи. При этом, вероятнее всего, повышенная экспрессия TGF β 1 (которая наблюдается в тканях глаза и в норме) сама по себе не способствует более агрессивному течению опухолевого процесса, а потенцирует активацию других механизмов иммунного подавления, специфичных для опухоли и не характерных для нормальных тканей. В частности, неблагоприятный эффект реализуется за счет экспрессии IDO1 в тканях меланомы хориоидеи. При этом в доклинических и клинических исследованиях ранней фазы моноингибирование IDO1 обладает ограниченной эффективностью, но значительно улучшает исходы при применении в комбинации с чек-пойнт ингибиторами.

Литература

1. Singh, A. D. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival / A. D. Singh, M. E. Turell, A. K. Topham // *Ophthalmology*. 2011 Sep. Vol. 118, № 9. P. 1881–1885. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040
2. Kaliki, S. Uveal melanoma: estimating prognosis / S. Kaliki, C. L. Shields, J. A. Shields // *Indian journal of ophthalmology*. 2015 Feb. Vol. 63, № 2. P. 93–102. DOI: 10.4103/0301-

- 4738.154367
3. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie / P. Mariani, S. Piperno-Neumann, V. Servois [et al.] // *European journal of surgical oncology*. 2009 Nov. Vol. 35, № 11. P. 1192–1197. DOI: 10.1016/j.ejso.2009.02.016
 4. Uveal melanoma UK National guidelines / P. Nathan, V. Cohen, S. Coupland [et al.] // *European journal of cancer*. 2015 Nov. Vol. 51, № 16. P. 2404–2412. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.07.013
 5. Woodman, S. E. Metastatic uveal melanoma: biology and emerging treatments / S. E. Woodman // *Cancer journal*. 2012 Mar-Apr. Vol. 18, № 2. P. 148–152. DOI: 10.1097/PPO.0b013e31824bd256
 6. 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 Nov. Vol. 122, № 21. P. 3344–3353. DOI: 10.1002/cncr.30258
 7. Safety and efficacy of nivolumab in patients with rare melanoma subtypes who progressed on or after ipilimumab treatment: a single-arm, open-label, phase II study (CheckMate 172) / P. Nathan, P. A. Ascierto, J. Haanen [et al.] // *European journal of cancer*. 2019 Sep. Vol. 119. P. 168–178. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.07.010
 8. Nivolumab plus ipilimumab for treatment-naïve metastatic uveal melanoma: an open-label, multicenter, phase II trial by the spanish multidisciplinary melanoma group (GEM-1402) / J. M. Piulats, E. Espinosa, L. de la Cruz Merino [et al.] // *Journal of clinical oncology*. 2021 Feb. Vol. 39, № 6. P. 586–598. DOI: 10.1200/JCO.20.00550
 9. Nivolumab and ipilimumab in metastatic uveal melanoma: results from a single-arm phase II study / M. S. Pelster, S. K. Gruschkus, R. Bassett [et al.] // *Journal of clinical oncology*. 2021 Feb. Vol. 39, № 6. P. 599–607. DOI: 10.1200/JCO.20.00605
 10. Niederkorn, J. Y. Immune escape mechanisms of intraocular tumors / J. Y. Niederkorn // *Progress in retinal and eye research*. 2009 Sep. Vol. 28, № 5. P. 329–347. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2009.06.002
 11. Cheong, J. E. Targeting the IDO1/TDO2-KYN-AhR pathway for cancer immunotherapy - challenges and opportunities / J. E. Cheong, L. Sun // *Trends in pharmacological sciences*. 2018 Mar. Vol. 39, № 3. P. 307–325. DOI: 10.1016/j.tips.2017.11.007
 12. Indoleamine 2,3-dioxygenase pathways of pathogenic inflammation and immune escape in cancer / G. C. Prendergast, C. Smith, S. Thomas [et al.] // *Cancer immunology and immunotherapy*. 2014 Jul. Vol. 63, № 7. P. 721–735. DOI: 10.1007/s00262-014-1549-4
 13. Chronic inflammation that facilitates tumor progression creates local immune suppression by inducing indoleamine 2,3 dioxygenase / A. J. Muller, M. D. Sharma, P. R. Chandler [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008 Nov. Vol. 105, № 44. P. 17073–17078. DOI: 10.1073/pnas.0806173105
 14. Indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing mature human monocyte-derived dendritic cells expand potent autologous regulatory T cells / D. J. Chung, M. Rossi, E. Romano [et al.] // *Blood*. 2009 Jul. Vol. 114, № 3. P. 555–563. DOI: 10.1182/blood-2008-11-191197
 15. IDO1 is an integral mediator of inflammatory neovascularization / A. Mondal, C. Smith, J. B. DuHadaway [et al.] // *EBioMedicine*. 2016 Dec. Vol. 14. P. 74–82. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.11.013
 16. Indoleamine 2,3-dioxygenase is a critical resistance mechanism in antitumor T cell immunotherapy targeting CTLA-4 / R. B. Holmgaard, D. Zamarin, D. H. Munn [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. 2013 Jul. Vol. 210, № 7. P. 1389–1402. DOI: 10.1084/jem.20130066
 17. Taylor, A. W. Ocular immunosuppressive microenvironment / A. W. Taylor // *Chemical immunology and allergy*. 2007. Vol. 92. P. 71–85. DOI: 10.1159/000099255
 18. Wilbanks, G. A. Fluids from immune privileged sites endow macrophages with the capacity to induce antigen-specific immune deviation via a mechanism involving transforming growth factor-beta / G. A. Wilbanks, J. W. Streilein // *European journal of immunology*. 1992 Apr. Vol. 22, № 4. P. 1031–1036. DOI: 10.1002/eji.1830220423
 19. B7+ iris pigment epithelium induce CD8+ T regulatory cells; both suppress CTLA-4+ T cells / S. Sugita, T. F. Ng, P. J. Lucas [et al.] // *The Journal of immunology*. 2006 Jan. Vol. 176, № 1. P. 118–127. DOI: 10.4049/jimmunol.176.1.118
 20. Esser, P. TGF-beta in uvealmelanoma / P. Esser, S. Grisanti, K. Bartz-Schmidt // *Microscopy research and technique*. 2001 Feb. Vol. 52, № 4. P. 396–400. DOI: 10.1002/1097-0029(20010215)52:4<396::AID-JEMT1024>3.0.CO;2-V
 21. Microcirculation patterns other than loops and networks in choroidal and ciliary body melanomas / R. Folberg, X. Chen, H. C. Boldt [et al.] // *Ophthalmology*. 2001 May. Vol. № 108, № 5. P. 996–1001. DOI: 10.1016/s0161-6420(01)00541-3
 22. Анализ взаимосвязи характеристик опухолевого иммунного инфильтрата и показателей выживаемости пациентов с меланомой хориоидеи / И. Ю. Жерко, О. В. Гуленко, К. Г. Рукша [и др.] // *Евразийский онкологический журнал*. 2023. Т. 11, № 1. С. 47–59. DOI: 10.34883/PI.2023.11.1.015
 23. WHO classification of tumours of the eye / ed.: H. E. Grossniklaus, C. G. Eberhart, T. T. Kivela. 4th ed. Lyon : IARC, 2018.
 24. IDO inhibits a tryptophan sufficiency signal that stimulates mTOR: A novel IDO effector pathway targeted by D-1-methyltryptophan / R. Metz, S. Rust, J. B. DuHadaway [et al.] // *Oncoimmunology*. 2012 Dec. Vol. 1, № 9. P. 1460–1468. DOI: 10.4161/onci.21716
 25. Constitutive IDO1 expression in human tumors is driven by cyclooxygenase-2 and mediates intrinsic immune resistance / M. Hennequart, L. Pilotte, S. Cane [et al.] // *Cancer immunology research*. 2017 Aug. Vol. 5, № 8. P. 695–709. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0400
 26. Indoleamine 2,3-dioxygenase is a signaling protein in long-term tolerance by dendritic cells / M. T. Pallotta, C. Orabona, C. Volpi [et al.] // *Nature immunology*. 2011 Jul. Vol. 12, № 9. P. 870–878. DOI: 10.1038/ni.2077
 27. Clinicopathological significance of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 expression in colorectal cancer / L. Ferdinande, C. Decaestecker, L. Verset [et al.] // *British journal of cancer*. 2012 Jan. Vol. 106, № 1. P. 141–147. DOI: 10.1038/bjc.2011.513
 28. The role of indoleamine-2,3-dioxygenase in cancer development, diagnostics, and therapy / L. Hornyak, N. Dobos, G. Koncz [et al.] // *Frontiers in immunology*. 2018 Jan. Vol. 9. P. 151. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00151
 29. The amino acid sensor GCN2 inhibits inflammatory responses to apoptotic cells promoting tolerance and suppressing

- systemic autoimmunity / B. Ravishankar, H. Liu, R. Shinde [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2015 Aug. Vol. 112, № 34. P. 10774–10779. DOI: 10.1073/pnas.1504276112
30. The combined effects of tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naive T cells / F. Fallarino, U. Grohmann, S. You [et al.] // The Journal of immunology. 2006 Jun. Vol. 176, № 11. P. 6752–6761. DOI: 10.4049/jimmunol.176.11.6752
 31. Discovery of IDO1 Inhibitors: From Bench to Bedside / G. C. Prendergast, W. P. Malachowski, J. B. DuHadaway, A. J. Muller // Cancer research. 2017 Dec. Vol. 77, № 24. P. 6795–6811. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2285
 32. miR-153 suppresses IDO1 expression and enhances CAR T cell immunotherapy / Q. Huang, J. Xia, L. Wang [et al.] // Journal of hematology and oncology. 2018 Apr. Vol. 11, № 1. P. 58. DOI: 10.1186/s13045-018-0600-x
 33. Indoleamine 2,3-dioxygenase is a critical resistance mechanism in antitumor T cell immunotherapy targeting CTLA-4 / R. B. Holmgaard, D. Zamarin, D. H. Munn, J. D. Wolchok // The Journal of experimental medicine. 2013 Jul. Vol. 210, № 7. P. 1389–1402. DOI: 10.1084/jem.20130066
 34. Use of PD-1 targeting, macrophage infiltration, and IDO pathway activation in sarcomas: a phase 2 clinical trial / M. Toulmonde, N. Penel, J. Adam [et al.] // JAMA oncology. 2018 Jan. Vol. 4, № 1. P. 93–97. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.1617
 35. Antigen-specific antitumor responses induced by OX40 agonist are enhanced by the IDO inhibitor indoximod / Z. Berrong, M. Mkrtychyan, S. Ahmad [et al.] // Cancer immunology research. 2018 Feb. Vol. 6, № 2. P. 201–208. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0223
 36. The IDO1 selective inhibitor epacadostat enhances dendritic cell immunogenicity and lytic ability of tumor antigen-specific T cells / C. Jochems, M. Fantini, R. I. Fernando [et al.] // Oncotarget. 2016 Jun. Vol. 7, № 25. P. 37762–37772. DOI: 10.18632/oncotarget.9326
 37. A randomised, open-label, phase 2 study of the IDO1 inhibitor epacadostat (INCB024360) versus tamoxifen as therapy for biochemically recurrent (CA-125 relapse)-only epithelial ovarian cancer, primary peritoneal carcinoma, or fallopian tube cancer / R. Kristeleit, I. Davidenko, V. Shirinkin [et al.] // Gynecologic oncology. 2017 Sep. Vol. 146, № 3. P. 484–490. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.07.005
 38. INCB24360 (Epacadostat), a highly potent and selective indoleamine-2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitor for immunoncology / E. W. Yue, R. Sparks, P. Polam [et al.] // ACS medicinal chemistry letters. 2017 Mar. Vol. 8, № 5. P. 486–491. DOI: 10.1021/acsmchemlett.6b00391

Поступила 14.10.2024 г.

Принята в печать 14.04.2025 г.

References

1. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011 Sep;118(9):1881-1885. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040
2. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2015 Feb;63(2):93-102. doi: 10.4103/0301-4738.154367
3. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, Berry MG, Dorval T, Plancher C, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *European Journal of Surgical Oncology*. 2009 Nov;35(11):1192-1197. doi: 10.1016/j.ejso.2009.02.016
4. Nathan P, Cohen V, Coupland S, Curtis K, Damato B, Evans J, et al. Uveal melanoma UK National guidelines. *European Journal of Cancer*. 2015 Nov;51(16):2404-2412. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.013
5. Woodman SE. Metastatic uveal melanoma: biology and emerging treatments. *Cancer Journal*. 2012 Mar-Apr;18(2):148-152. doi: 10.1097/PPO.0b013e31824bd256
6. Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, Munhoz RR, Eroglu Z, Piulats JM, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer*. 2016 Nov;122(21):3344-3353. doi: 10.1002/cncr.30258
7. Nathan P, Ascierto PA, Haanen J, Espinosa E, Demidov L, Garbe C, et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with rare melanoma subtypes who progressed on or after ipilimumab treatment: a single-arm, open-label, phase II study (CheckMate 172). *European Journal of Cancer*. 2019 Sep;119:168-178. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.010
8. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, Varela M, Carrión LA, Algarra SM, et al. Nivolumab plus ipilimumab for treatment-naïve metastatic uveal melanoma: an open-label, multicenter, phase II trial by the spanish multidisciplinary melanoma group (GEM-1402). *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Feb;39(6):586-598. doi: 10.1200/JCO.20.00550
9. Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R, Gombos DS, Shephard M, Posada L, et al. Nivolumab and ipilimumab in metastatic uveal melanoma: results from a single-arm phase II study. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Feb;39(6):599-607. doi: 10.1200/JCO.20.00605
10. Niederkorn JY. Immune escape mechanisms of intraocular tumors. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2009 Sep;28(5):329-347. doi: 10.1016/j.preteyeres.2009.06.002
11. Cheong JE, Sun L. Targeting the IDO1/TDO2-KYN-AhR pathway for cancer immunotherapy - challenges and opportunities. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2018 Mar;39(3):307-325. doi: 10.1016/j.tips.2017.11.007
12. Prendergast GC, Smith C, Thomas S. Indoleamine 2,3-dioxygenase pathways of pathogenic inflammation and immune escape in cancer. *Cancer Immunology and Immunotherapy*. 2014 Jul;63(7):721-735. doi: 10.1007/s00262-014-1549-4
13. Muller AJ, Sharma MD, Chandler PR, Duhadaway JB, Everhart ME, Johnson BA, et al. Chronic inflammation that facilitates tumor progression creates local immune suppression by inducing indoleamine 2,3 dioxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008 Nov;105(44):17073-17078. doi: 10.1073/pnas.0806173105
14. Chung DJ, Rossi M, Romano E, Ghith J, Yuan J, Munn DH, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing mature human monocyte-derived dendritic cells expand potent autologous regulatory T cells. *Blood*. 2009 Jul;114(3):555-563. doi: 10.1182/blood-2008-11-191197

15. Mondal A, Smith C, DuHadaway JB, Sutanto-Ward E, Prendergast GC, BravoNuevo A, et al. IDO1 is an integral mediator of inflammatory neovascularization. *EBioMedicine*. 2016 Dec;14:74-82. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.11.013
16. Holmgaard RB, Zamarin D, Munn DH, Wolchok JD, Allison JP. Indoleamine 2,3-dioxygenase is a critical resistance mechanism in antitumor T cell immunotherapy targeting CTLA-4. *The Journal of Experimental Medicine*. 2013 Jul;210(7):1389-402. doi: 10.1084/jem.20130066
17. Taylor AW. Ocular immunosuppressive microenvironment. *Chemical Immunology and Allergy*. 2007;92:71-85. doi: 10.1159/000099255
18. Wilbanks GA, Streilein JW. Fluids from immune privileged sites endow macrophages with the capacity to induce antigen-specific immune deviation via a mechanism involving transforming growth factor-beta. *European Journal of Immunology*. 1992 Apr;22(4):1031-1036. doi: 10.1002/eji.1830220423
19. Sugita S, Ng TF, Lucas PJ, Gress RE, Streilein JW. B7+ iris pigment epithelium induce CD8+ T regulatory cells; both suppress CTLA-4+ T cells. *The Journal of Immunology*. 2006 Jan;176(1):118-127. doi: 10.4049/jimmunol.176.1.118
20. Esser P, Grisanti S, Bartz-Schmidt K. TGF-beta in uveal melanoma. *Microscopy Research and Technique*. 2001 Feb;52(4):396-400. doi: 10.1002/1097-0029(20010215)52:4<396::AID-JEMT1024>3.0.CO;2-V
21. Folberg R, Chen X, Boldt HC, Pe'er J, Brown CK, Woolson RF, et al. Microcirculation patterns other than loops and networks in choroidal and ciliary body melanomas. *Ophthalmology*. 2001 May;108(5):996-1001. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00541-3
22. Zherko IYu, Gulenko OV, Ruksha KG, Davydov DA, Naumenko LV, Demeshko PD, i dr. Analysis of the relationship between tumor immune infiltrate characteristics and survival rates of patients with chorioideal melanoma. *Evrziskii Onkologicheskii Zhurnal*. 2023;11(1):47-59. (In Russ.). doi: 10.34883/PI.2023.11.1.015
23. Grossniklaus HE, Eberhart CG, Kivela TT, ed. WHO classification of tumours of the eye. 4th ed. Lyon: IARC; 2018.
24. Metz R, Rust S, DuHadaway JB, Mautino MR, Munn DH, Vahanian NN, et al. IDO inhibits a tryptophan sufficiency signal that stimulates mTOR: A novel IDO effector pathway targeted by D-1-methyltryptophan. *Oncoimmunology*. 2012 Dec;1(9):1460-1468. doi: 10.4161/onci.21716
25. Hennequart M, Pilotte L, Cane S, Hoffmann D, Stroobant V, Plaen E, et al. Constitutive IDO1 expression in human tumors is driven by cyclooxygenase-2 and mediates intrinsic immune resistance. *Cancer Immunology Research*. 2017 Aug;5(8):695-709. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0400
26. Pallotta MT, Orabona C, Volpi C, Vacca C, Belladonna ML, Bianchi R, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase is a signaling protein in long-term tolerance by dendritic cells. *Nature Immunology*. 2011 Jul;12(9):870-878. doi: 10.1038/ni.2077
27. Ferdinande L, Decaestecker C, Verset L, Mathieu A, Moles Lopez X, Negulescu AM, et al. Clinicopathological significance of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 expression in colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2012 Jan;106(1):141-147. doi: 10.1038/bjc.2011.513
28. Hornyak L, Dobos N, Koncz G, Karanyi Z, Pall D, Szabo Z, et al. The role of indoleamine-2,3-dioxygenase in cancer development, diagnostics, and therapy. *Frontiers in Immunology*. 2018 Jan;9:151. doi: 10.3389/fimmu.2018.00151
29. Ravishankar B, Liu H, Shinde R, Chaudhary K, Xiao W, Bradley J, et al. The amino acid sensor GCN2 inhibits inflammatory responses to apoptotic cells promoting tolerance and suppressing systemic autoimmunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015 Aug;112(34):10774-107749. doi: 10.1073/pnas.1504276112
30. Fallarino F, Grohmann U, You S, McGrath BC, Cavener DR, Vacca C, et al. The combined effects of tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naive T cells. *The Journal of Immunology*. 2006 Jun;176(11):6752-6761. doi: 10.4049/jimmunol.176.11.6752
31. Prendergast GC, Malachowski WP, DuHadaway JB, Muller AJ. Discovery of IDO1 Inhibitors: From Bench to Bedside. *Cancer Research*. 2017 Dec;77(24):6795-6811. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2285
32. Huang Q, Xia J, Wang L, Wang X, Ma X, Deng Q, et al. miR-153 suppresses IDO1 expression and enhances CAR T cell immunotherapy. *Journal of Hematology and Oncology*. 2018 Apr;11(1):58. doi: 10.1186/s13045-018-0600-x
33. Holmgaard RB, Zamarin D, Munn DH, Wolchok JD. Indoleamine 2,3-dioxygenase is a critical resistance mechanism in antitumor T cell immunotherapy targeting CTLA-4. *The Journal of Experimental Medicine*. 2013 Jul;210(7):1389-1402. doi: 10.1084/jem.20130066
34. Toulmonde M, Penel N, Adam J, Chevreau C, Blay JY, Le Cesne A, et al. Use of PD-1 targeting, macrophage infiltration, and IDO pathway activation in sarcomas: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncology*. 2018 Jan;4(1):93-97. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.1617
35. Berrong Z, Mkrtychyan M, Ahmad S, Webb M, Mohamed E, Okoef G, et al. Antigen-specific antitumor responses induced by OX40 agonist are enhanced by the IDO inhibitor indoximod. *Cancer Immunology Research*. 2018 Feb;6(2):201-208. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0223
36. Jochems C, Fantini M, Fernando RI, Kwilas AR, Donahue RN, Lepone LM, et al. The IDO1 selective inhibitor epacadostat enhances dendritic cell immunogenicity and lytic ability of tumor antigen-specific T cells. *Oncotarget*. 2016 Jun;7(25):37762-37772. doi: 10.18632/oncotarget.9326
37. Kristeleit R, Davidenko I, Shirinkin V, El-Khouly F, Bondarenko I, Goodheart MJ, et al. A randomised, open-label, phase 2 study of the IDO1 inhibitor epacadostat (INCB024360) versus tamoxifen as therapy for biochemically recurrent (CA-125 relapse)-only epithelial ovarian cancer, primary peritoneal carcinoma, or fallopian tube cancer. *Gynecologic Oncology*. 2017 Sep;146(3):484-490. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.07.005
38. Yue EW, Sparks R, Polam P, Modi D, Douty B, Wayland B, et al. INCB24360 (Epacadostat), a highly potent and selective indoleamine-2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitor for immuno-oncology. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2017 Mar;8(5):486-491. doi: 10.1021/acsmchemlett.6b00391

Submitted 14.10.2024

Accepted 14.04.2025

Сведения об авторах:

Жерко Ирина Юрьевна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории морфологии, молекулярной и клеточной биологии с группой экспериментальной медицины, ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», <https://orcid.org/0000-0002-5134-3666>, e-mail: zherko.irena@mail.ru;

Д.А. Давыдов – к.м.н., зав. лабораторией морфологии, молекулярной и клеточной биологии с группой экспериментальной медицины, ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»;

Е.П. Шупилова – научный сотрудник лаборатории морфологии, молекулярной и клеточной биологии с группой экспериментальной медицины, ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»;

А.Ф. Могилянчик – младший научный сотрудник лаборатории морфологии, молекулярной и клеточной биологии с группой экспериментальной медицины, ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

А.С. Портянко – д.м.н., зав. Республиканской молекулярно-генетической лабораторией канцерогенеза, ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Information about authors:

Iryna Y. Zherka – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Morphology, Molecular and Cellular Biology with Experimental Medicine Group, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, <https://orcid.org/0000-0002-5134-3666>, e-mail: zherko.irena@mail.ru;

D.A. Davydov – Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Morphology, Molecular and Cellular Biology with Experimental Medicine Group, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus;

E.P. Shupilova – Researcher of the Laboratory of Morphology, Molecular and Cellular Biology with Experimental Medicine Group, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus;

A.F. Mahilyanchik – Junior Researcher of the Laboratory of Morphology, Molecular and Cellular Biology with Experimental Medicine Group, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus;

A.S. Portyanko – Doctor of medical sciences, Head of the Republican Molecular Genetic Laboratory of Carcinogenesis, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus.