

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК 616-006.04-092:612.017.1]-078.33

Манихас Г.М.^{1,2}, Кутукова С.И.^{1,2}, Беляк Н.П.¹, Раскин Г.А.³, Яременко А.И.², Иваськова Ю.В.¹,
Ермакова Т.С.^{1,2}, Божор С.С.²

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», 198255, г. Санкт-Петербург, Россия; ²ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, 197758, г. Санкт-Петербург, Россия

В работе изучены количественные соотношения нейтрофилов, эозинофилов и цитотоксических Т-лимфоцитов в строме и ближайшем микроокружении в аденокарциномах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и эпителиальных опухолях головы и шеи, корреляция их выявляемости с течением опухолевого процесса и эффективностью лечения у 33 пациентов (15 с диагнозом аденокарциномы желудочно-кишечного тракта и 18 с диагнозом плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и орофарингеальной зоны). Количество нейтрофилов в аденокарциномах ЖКТ обратно пропорционально наличию регионарных метастазов при постановке первичного диагноза; экспрессия CD8 обратно пропорциональна дифференцировке опухоли. Количество нейтрофилов в плоскоклеточных опухолях головы и шеи обратно пропорционально наличию ороговения опухоли; экспрессия CD8 обратно пропорциональна размеру первичного опухолевого очага и стадии опухолевого процесса, а также имела прямое корреляционное взаимоотношение с наличием ороговения опухоли. Проведенное исследование позволяет сделать вывод о несомненной гетерогенности солидных опухолей по характеру иммунологического микроокружения, причем плоскоклеточный рак головы и шеи является более «иммунокомпетентной» структурой. Корреляционный анализ позволил выявить прогностическую и предиктивную ценность иммунологического микроокружения опухоли (особенно плоскоклеточного рака головы и шеи), поскольку уверенно показал влияние экспрессии CD8 Т-лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов на клиническое течение заболевания и степень ответа на проводимую терапию.

Ключевые слова: иммунологическое микроокружение; аденокарцинома желудка и толстой кишки; плоскоклеточный рак головы и шеи; инфильтрация нейтрофилами, эозинофилами, CD8 Т-лимфоцитами.

Для цитирования: Манихас Г.М., Кутукова С.И., Беляк Н.П., Раскин Г.А., Яременко А.И., Иваськова Ю.В., Ермакова Т.С., Божор С.С. Иммунологическое микроокружение как фактор прогноза течения некоторых солидных опухолей. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (1–2): 55–59. DOI: 10.18821/1028-9984-2015-21-1-55-59

Для корреспонденции: Кутукова Светлана Игоревна, кандидат медицинских наук, врач-онколог химиотерапевтического отделения (№ 11) СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», 192255, г. Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: dr.s.kutukova@gmail.com.

Manikhas G.M.^{1,2}, Kutukova S.I.^{1,2}, Belyak N.P.¹, Raskin G.A.³, Yaremenko A.I.², Ivaskova Y.V.¹, Ermakova T.S.^{1,2}, Bozhor S.S.²

IMMUNOLOGICAL MICROENVIRONMENT IN THE CLINICAL OUTCOME OF SOME SOLID TUMORS

¹City clinical oncology dispensary, Saint-Petersburg, 198255, Russian Federation;

²First I. P. Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg, Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation;

³Russian Scientific Center Of Radiology And Surgical Technology, Saint-Petersburg, 197758, Russian Federation

In our clinical research we studied levels of neutrophils, eosinophils and CD8 T-lymphocytes in stroma and microenvironment of the gastric and colorectal adenocarcinomas, head and neck squamous cell carcinomas (33 patients: 15 with adenocarcinoma and 18 – with head and neck carcinoma). In gastric or colorectal adenocarcinoma expression of neutrophils directly correlates with regional lymph nodes involving, expression of CD8 has inversely correlation with differentiation of the tumor. In head and neck squamous cell carcinoma neutrophils expression inversely correlates with keratinization, CD8 expression has inversely correlation with the size of primary tumor and stage, and has direct correlation with keratinization. This study allows to draw a conclusion about heterogeneity of solid tumors depending on immunology of microenvironment, moreover squamous cell carcinoma of head and neck is more “immunocompetent” structure. Correlation analysis revealed prognostic and predictive value of immunological microenvironment, because showed impact of expression of CD8, neutrophils and eosinophils on clinical outcome of gastric and colorectal adenocarcinomas and squamous cell carcinoma of head and neck.

Key words: Immunological microenvironment; infiltration of neutrophils; eosinophils; CD8 T-lymphocytes; gastric and colorectal adenocarcinoma; head and neck squamous cell carcinoma.

For citation: Manikhas G.M., Kutukova S.I., Belyak N.P., Raskin G.A., Yaremenko A.I., Ivaskova Y.V., Ermakova T.S., Bozhor S.S. Immunological microenvironment in the clinical outcome of some solid tumors. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*. (Russian Journal of Oncology). 2016; 21 (1–2): 55–59. (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-1-55-59

For correspondence: Svetlana I. Kutukova, MD, PhD, oncologist of the chemotherapeutic department (№ 11) of the City Clinical Oncological Dispensary, Saint-Petersburg, 198255, Russian Federation

tion, E-mail: dr.s.kutukova@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 01 November 2015

Accepted 19 November 2015

В настоящее время уже не вызывает сомнения, что злокачественная опухоль является динамической системой, которую следует рассматривать в комплексе со всеми морфологическими составляющими, формирующими ее микроокружение: клетки стромы, клетки системы иммунитета, кровеносные, лимфатические сосуды и экстрацеллюлярный матрикс [1, 2].

Клетки иммунной системы, инфильтрирующие опухоль, в последнее время являются объектом активного изучения [3–5]. Им отводится ключевая роль в концепции «противоопухолевого иммунитета». Многообразие субпопуляций этих клеток, продуктов их синтеза и путей взаимодействия может объяснять их возможное диаметрально противоположное действие: от механизмов противоопухолевой защиты до стимуляции прогрессии канцерогенеза.

В нашей работе основной акцент сделан на изучении интраопухолевых клеток – участников воспаления (нейтрофилы, эозинофилы) и клеток эффекторного звена иммунной системы (Т-цитотоксические (CD8) лимфоциты).

Имеется достаточно данных в литературе, свидетельствующих, что хроническое воспаление является риском развития опухоли и ее прогрессирования [6]. Однако некоторые формы асептического воспаления могут быть факторами противоопухолевой защиты и индуцироваться в ответ на злокачественную инвазию. Основным участником воспаления являются нейтрофилы, которые в нашей работе оценивались количественно в строме опухоли и микроокружении.

Эозинофилы также оказывают разнонаправленное действие. С одной стороны, они активно взаимодействуют с клетками в участках воспаления, с другой – появились данные, свидетельствующие, что активированные эозинофилы секретируют хемоаттрактанты, которые «дирижируют» Т-лимфоцитами, направляя их в опухоль, а также изменяют микроокружение путем поляризации макрофагов и способствуют нормализации васкуляризации [7, 8].

Роль естественных киллеров в опухоли довольно широко изучена [9–12]. Инфильтрация опухоли цитотоксическими Т-лимфоцитами в настоящее время является одним из ключевых факторов прогнозирования течения опухолевого процесса, а также рассматривается в качестве предиктора эффективности иммунотерапии [13].

Целью данной работы явилось изучение количественных соотношений нейтрофилов, эозинофилов и цитотоксических Т-лимфоцитов в строме опухоли и ее ближайшем микроокружении в аденокарциномах желудочно-кишечного тракта и эпителиальных опухолях головы и шеи, корреляция их выявляемости с течением опухолевого процесса и эффективностью лечения.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 33 пациента, проходившие лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с 2010 г. по настоящее время. 15 пациентов (9 муж-

чин и 6 женщин, возраст пациентов варьировал от 39 до 69 лет, медиана возраста 59 лет) наблюдались с диагнозом аденокарциномы желудочно-кишечного тракта и 18 пациентов – с диагнозом плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и орофарингеальной зоны (8 женщин и 10 мужчин, возраст от 44 до 84 лет, медиана возраста 64 года).

Группа пациентов с аденокарциномой желудочно-кишечного тракта

У 6 пациентов (2 женщины и 4 мужчины) была диагностирована аденокарцинома желудка или кардиоэзофагеального соединения – 1-я группа: кардиоэзофагеальный рак – у 1 пациента и поражение желудка – у 5. При первичной постановке диагноза у 2 пациентов опухолевый процесс расценен как T4N2M0. У 2 пациентов опухолевый процесс сразу же был диссеминированным (T4N2M1): у 1 пациента выявлен канцероматоз брюшины и у 1, кроме поражения брюшины, выявлены метастазы в печень и забрюшинные лимфатические узлы. У 1 пациентки опухоль стадирована как T4NxM1 с прорастанием первичной опухоли желудка в грудную клетку и поражением легких. 1 пациентка проходила лечение у гинеколога с подозрением на заболевание яичников, однако после верификации процесса в яичниках диагностирована аденокарцинома желудка, впоследствии нашедшая свое подтверждение по результатам фиброгастродуоденоскопии; с учетом данных обследований и отсутствия признаков прорастания серозной оболочки опухолевый процесс у пациентки стадирован как T3NxM1 (у данной пациентки, единственной среди всех пациентов, находившихся под наблюдением, не было произведено удаление первичной опухоли).

9 пациентов, из них 6 женщин и 3 мужчины, страдали заболеванием толстой кишки – 2-я группа: у 1 пациента первичная опухоль локализовалась в поперечном отделе ободочной кишки, у 2 – в области селезеночного изгиба ободочной кишки, 4 пациента страдали аденокарциномой сигмовидной кишки, и у 2 пациентов диагностирована опухоль прямой кишки. Только 6 наблюдаемым из 9 было произведено удаление первичного опухолевого очага. У 5 пациентов этой группы при первичной постановке диагноза отдаленных метастазов выявлено не было: у 2 пациентов процесс расценен как T3NxM0 и у 3 – как T4N0M0, T4N1M0 и T4N2M0. Остальные 4 пациента имели зарегистрированные отдаленные метастазы в печень (1 – T4N0M1, 2 – T4N1M1, 1 – T4NxM1), а у 1 из них обнаружено еще и поражение отдаленных лимфатических узлов.

Всем пациентам проводилось комплексное лечение по общепринятым стандартам лечения данных нозологических форм заболеваний с обязательным проведением контрольных обследований в рекомендованные сроки. На фоне проводимого лечения у 5 пациентов с аденокарциномой толстой кишки и у 5 больных раком желудка данных, указывающих на прогрессирование заболевания, не получено. Эта когорта пациентов расценена нами как группа пациентов с благоприятным течением заболевания.

По данному признаку все 15 пациентов разделены следующим образом: 10 человек имеют благоприятное течение заболевания, без признаков прогрессирования на фоне проводимого лечения, а 5 пациентов с зарегистрированным прогрессированием заболевания на фоне проводимой стандартной терапии – группа неблагоприятного течения заболевания.

Группа пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи

У 7 пациентов первичный опухолевый очаг локализовался в области боковой поверхности передней или средней трети языка, у 4 пациентов первично была поражена задняя треть языка, 4 имели поражение слизистой оболочки дна полости рта, у 2 пациентов диагностировано поражение альвеолярной части нижней челюсти и 1 пациент страдал наличием опухоли в области слизистой оболочки крылочелюстной складки.

После стандартного обследования и стадирования у 2 пациентов зарегистрирована I стадия заболевания (T1N0M0), у 3 пациентов – II стадия (T2N0M0), у 2 пациентов – III стадия (1–T1N1M0, 1–T2N1M0), у остальных 11 пациентов была зарегистрирована IV стадия опухолевого процесса (2 – T4N1M0, 9 – T4N2M0).

При морфологическом исследовании у 10 пациентов была выявлена высокая дифференцировка опухоли, у 3 – умеренная, у 2 – низкая; у 3 пациентов дифференцировка опухолевого процесса не была определена. У 11 больных были выявлены гистологические признаки ороговения, у 4 – данных за наличие ороговения не получено и у 3 – данный показатель не определен.

Всем пациентам данной когорты в зависимости от стадии опухолевого процесса проводилось комплексное или комбинированное лечение, согласно существующим общепринятым стандартам.

С целью выявления возможных факторов прогноза течения заболевания произведено иммуногистохимическое исследование первичной опухоли всех пациентов для количественной оценки степени лимфоидной инфильтрации на основании экспрессии антигена CD8, произведена количественная оценка эозинофилов в строме опухоли и в ближайшем микроокружении, а также оценена воспалительная реакция путем подсчета нейтрофилов. Кроме того, целью нашего исследования явилось желание выявить взаимосвязи и взаимодействие между Т-цитотоксическими (CD8) лимфоцитами, эозинофилами и нейтрофилами и основными характеристиками опухоли, а также демографическими данными пациентов. Количественный подсчет проводился в 8 полях зрения, что соответствует площади 1 мм².

Результаты и обсуждение

Группа пациентов с аденокарциномой желудочно-кишечного тракта

При ИГХ-исследовании у пациентов 1-й группы (аденокарцинома желудка или кардиоэзофагеального соединения) получены следующие результаты. Количественный показатель нейтрофильного звена микроокружения варьировал от 0 до 112 клеток в 1 мм². Эозинофильное звено варьировало в пределах от 0 до 10 клеток. Экспрессия CD8 колебалась в пределах от 26 до 380. Следует особенно отметить, что минимальная экспрессия CD8 (26) сочеталась с полным отсутстви-

ем нейтрофилов и эозинофилов в строме только у 1 пациентки данной группы, причем только у данной пациентки первичная опухоль не была удалена, и на момент настоящего анализа она единственная имеет общую и безрецидивную выживаемость 30 мес.

Анализ результатов пациентов 2-й группы показал следующее: нейтрофильное микроокружение в данной группе опухолей варьировало в более широких пределах, и максимум нейтрофильной инфильтрации был значительно выше, чем при аденокарциноме желудка, – от 12 до 1000 клеток в мм². Эозинофильная составляющая варьировала в пределах от 3 до 32 клеток. Экспрессия CD8 составила от 104 до 624 клеток/мм², и ни у одного пациента не опускалась ниже уровня 100 клеток.

Суммарные данные по данной группе пациентов были следующими.

Показатель нейтрофильного звена микроокружения варьировал в пределах от 0 до 1000 клеток в 1 мм² (8 стандартных полей зрения): средний показатель составил 267,9000±126,7314 (95% CI от -18,7864 до 554,5864; $p = 0,0637$); медиана количества нейтрофилов составила 55,5000 мм² (95% CI от 20,5498 до 703,6053).

Эозинофильный компонент варьировал в пределах от 0 до 32 клеток в 1 мм². Средний показатель количества эозинофилов составил 13,4000±3,5440 клетки (95% CI от 5,3829 до 21,4171; $p = 0,0043$), медиана – 10 клеток (95% CI от 5,3750 до 26,7751).

Экспрессия CD8 колебалась в пределах от 26 до 624 клеток/мм², средний показатель составил 264,0000 ± 54,6843 (95% CI от 140,2954 до 387,7046; $p = 0,0009$), медиана – 241,5000 (95% CI от 117,2998 до 379,0500).

Нами проведена попытка выявления корреляционных зависимостей определяемых показателей, характеризующих клеточное микроокружение и лимфоидную инфильтрацию опухоли, с основными критериями заболевания и демографическими характеристиками пациентов.

Количество нейтрофилов обратно коррелирует с наличием регионарных метастазов при постановке первичного диагноза (критерий N), $r = -0,8422$ (95% CI от -0,9708 до -0,3384; $p = 0,0087$).

Выявить корреляционную зависимость количества эозинофилов с основными характеристиками опухолевого процесса на данной выборке выявить не удалось.

Экспрессия CD8 обратно коррелировала с дифференцировкой опухоли, $r = -0,5974$ (95% CI от -0,8916 до 0,05172; $p = 0,0682$).

Имеется уверенная тенденция к прямой корреляции количества эозинофилов и наилучшего ответа, достигнутого в ходе лечения: $r = 0,5455$ (95% CI от -0,1281 до 0,8747; $p = 0,1029$), а также тенденция к обратной корреляции уровня нейтрофилов с наилучшим ответом опухоли на лечение: $r = -0,4264$ (95% CI от -0,8325 до 0,2779; $p = 0,2192$).

Сравнение показателей иммунофенотипа опухоли и ее микроокружения на данной выборке достоверных корреляционных зависимостей не выявило.

Проведена оценка выживаемости пациентов обеих групп, получены следующие данные.

Медиана общей выживаемости составила 24 мес (95% CI от 18,0000 до 36,0000); на настоящий момент все пациенты живы (рис. 1).

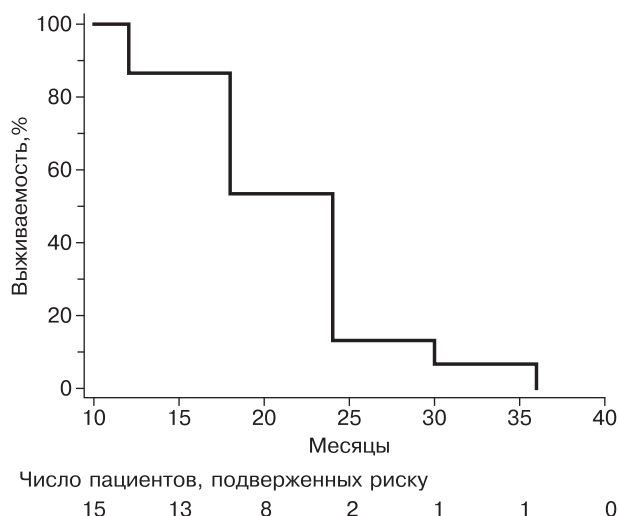


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с аденокарциномой желудка-кишечного тракта.

Проведенный многофакторный анализ с построением модели Кокса показал следующие результаты.

На общую выживаемость вероятность влияния экспрессии CD8 составила $p = 0,5648$ (95% CI of Exp (b) от 0,9974 до 1,0047), вероятность влияния нейтрофильного компонента – $p = 0,8995$ (95% CI of Exp (b) от 0,9982 до 1,0015), а эозинофильного – $p = 0,2419$ (95% CI of Exp (b) от 0,9700 до 1,1298). Общий уровень значимости модели Кокса составил $p = 0,6612$.

Столь низкая значимость исследуемых показателей связана, по всей видимости, с малым объемом выборки, что говорит о необходимости дальнейшего исследования.

Группа пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи

Показатель нейтрофильного звена микроокружения варьировал в пределах от 5 до 1000 клеток в 1 мм^2 (8 стандартных полей зрения): средний показатель составил $266,0556 \pm 67,6979$ (95% CI от 23,2255 до 308,8856; $p < 0,0257$); медиана количества нейтрофилов составила 34,5 мм^2 (95% CI от 18,7947 до 107,6158).

Эозинофильный компонент варьировал в пределах от 0 до 872 клеток в 1 мм^2 , причем только у 1 пациента он достиг максимального предела (872 клетки), у остальных 17 значения данного компонента распределились следующим образом: у 7 пациентов эозинофилы выявлены не были, у 2 пациентов выявлены 3 и 4 клетки соответственно, у 2 пациентов количество эозинофилов составило 16 клеток, и у остальных больных зарегистрировано 29, 39, 48 и 53 клетки в 1 мм^2 . Средний показатель количества эозинофилов и его медиана были рассчитаны без учета экстремально высокого уровня клеток (872) и составили: среднее количество эозинофилов – $12,8824 \pm 4,4108$ клеток (95% CI от 3,5319 до 22,2328; $p = 0,01$), медиана – 3 клетки (95% CI от 0,0000 до 16,0000).

Экспрессия CD8 колебалась в пределах от 190 до 1380 клеток/ мм^2 , средний показатель составил $551,2778 \pm 80,7383$ (95% CI от 380,9349 до 721,6207; $p < 0,0001$), медиана – 542,5000 (95% CI от 250,3315 до 763,1692).

Исследование корреляционных зависимостей позволило обнаружить следующие закономерности.

Количество нейтрофилов обратно коррелирует с наличием ороговения опухоли, $r = -0,6327$ (95% CI от -0,8647 до -0,1783; $p = 0,0114$).

Количество эозинофилов в данной группе пациентов не показало корреляции с характеристиками опухолевого процесса пациентов.

Экспрессия CD8 обратно коррелировала с размером первичного опухолевого очага (критерий T), $r = -0,5332$ (95% CI от -0,8008 до -0,08836; $p = 0,0227$) и стадией опухолевого процесса, $r = -0,4756$ (95% CI от -0,7712 до -0,01118; $p = 0,0461$) и имела прямое корреляционное взаимоотношение с наличием ороговения опухоли $r = 0,5368$ (95% CI от 0,03382 до 0,8228; $p = 0,0391$).

Сравнение показателей иммунофенотипа опухоли и ее микроокружения между собой на данной выборке достоверных корреляционных зависимостей не выявило.

Нами была оценена общая (рис. 2, см. вклейку) и безрецидивная (рис. 3, см. вклейку) выживаемость пациентов с использованием метода Каплана–Мейера: медиана общей выживаемости составила 38 мес (95% CI от 12,000 до 48,000); медиана времени до прогрессирования составила 14 мес (95% CI от 5,000 до 14,000).

Также нами был проведен многофакторный (с использованием модели Кокса) анализ влияния количественных показателей наличия нейтрофилов, эозинофилов и экспрессии CD8 на общую выживаемость пациентов и на время до прогрессирования заболевания. Достоверных влияний пока не выявлено, что, вероятнее всего, связано с малым объемом выборки, однако о тенденции к влиянию на общую выживаемость можно говорить уверенно (рис. 4), что, безусловно, подтверждает прогностическую ценность этих показателей.

На общую выживаемость вероятность влияния экспрессии CD8 составила $p = 0,1655$ (95% CI of Exp (b) от 0,9794 до 1,0035), вероятность влияния нейтрофильного компонента – $p = 0,1546$ (95% CI of Exp (b) от 0,9951 до 1,0008), а эозинофильного – $p = 0,2242$ (95% CI of Exp (b) от 0,9972 до 1,0122). Об-

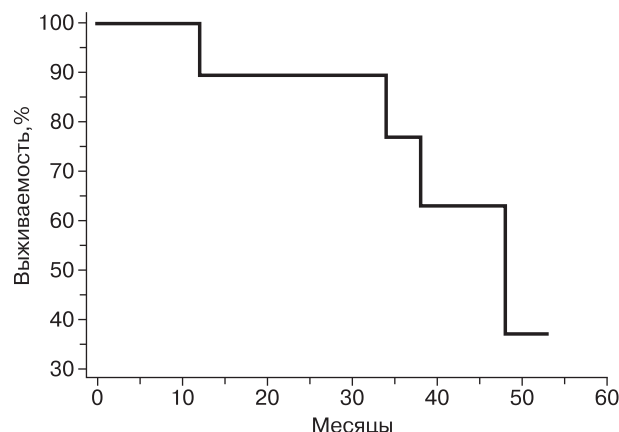


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи в зависимости от иммунологического микроокружения опухоли.

ший уровень значимости модели Кокса составил $p = 0,1368$.

На время до прогрессирования вероятность влияния малозначительна: значимость экспрессии CD8 составила $p = 0,6887$ (95% CI of Exp (b) от 0,9943 до 1,0038), вероятность влияния нейтрофильного компонента – $p = 0,9759$ (95% CI of Exp (b) от 0,9963 до 1,0036), а эозинофильного – $p = 0,4248$ (95% CI of Exp (b) от 0,8689 до 1,0607). Общий уровень значимости модели Кокса составил $p = 0,4328$.

Выводы

1. Анализ инфильтрирующих строму и микроокружение лимфоцитов показал, что рассмотренные солидные опухоли являются весьма гетерогенными по данному признаку.

2. В плоскоклеточных эпителиальных опухолях головы и шеи количественный показатель инфильтрирующих лимфоцитов значительно превышает аналогичный показатель в аденокарциномах желудочно-кишечного тракта.

3. Проведенный корреляционный анализ позволил выявить прогностическую и предиктивную ценность иммунологического микроокружения опухоли (особенно плоскоклеточного рака головы и шеи), поскольку уверенно показал влияние экспрессии CD8 Т-лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов на клиническое течение заболевания и степень ответа на проводимую терапию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бережная Н.М. Взаимодействие клеток системы иммунитета с другими компонентами микроокружения. *Онкология*. 2009; 1 (2): 86–93.
2. Mantovani A. et al. Tumor immunity: effector response to tumor and role of the microenvironment. *Lancet*. 2008; 371 (9614): 771–83.
3. Тупицын Н.Н. Иммунофенотип рака молочной железы. В кн.: *Рак молочной железы* / Под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Лактионова. М.: Издательство РАМН; 2005: 174–97.
4. Balch C., Riley L., Bae T. et al. Patterns of human tumor infiltrating lymphocytes in 120 human cancers. *Arch. Surg.* 1990; 125 (2): 200–5.
5. Galon J., Pages F., et al. Cancer classification using the immunoscore: a worldwide task force. *J. Transl. Med.* 2012; 10: 205.
6. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002; 420 (6917): 860–7.
7. Zagai U., Skold C.M., Trulson A., Venge P., Lundahl J. The effect of eosinophils on collagen gel contraction and implications for tissue remodeling. *Clin. Exp. Immunol.* 2004; 135 (3): 427–33.
8. Carretero R., Sektioglu I.M., Garbi N., Salgado O.C., Beckhove P., Hämmerling G.J. Granulocytes: Eosinophils enable the anti-tumour T cell response. *Nature Immunol.* 2015; 16 (6): 609–17. doi: 10.1038/ni.3159. Epub 2015 Apr 27.
9. Ali H.R., Provenzano E., Dawson S.J. et al. Association between

- CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12,439 patients. *Ann. Oncol.* 2014; 25 (8): 1536–43.
10. Ladányi A. Prognostic and predictive significance of immune cells infiltrating cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015 Mar 26. doi: 10.1111/pcmr.12371.
11. Sconocchia G. et al. NK cells and T cells cooperate during the clinical course of colorectal cancer. *Oncoimmunology*. 2014; 3 (8): e952197.
12. D'Angelo S.P. et al. Prevalence of tumor-infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in the soft tissue sarcoma microenvironment. *Hum. Pathol.* 2015; 46 (3): 357–65. doi: 10.1016/j.humpath.2014.11.001. Epub 2014 Nov 15.
13. Djenidi F. et al. CD8+CD103+ tumor-infiltrating lymphocytes are tumor-specific tissue-resident memory T cells and a prognostic factor for survival in lung cancer patients. *J. Immunol.* 2015; 194 (7): 3475–86. doi: 10.4049/jimmunol.1402711. Epub 2015 Feb 27.

REFERENCES

1. Berezhnaya N.M. The interaction of cells of the immune system with other components of microenvironment. *Onkologiya*. 2009; 1 (2): 86–93. (in Russian)
2. Mantovani A. et al. Tumor immunity: effector response to tumor and role of the microenvironment. *Lancet*. 2008; 371 (9614): 771–83.
3. Tupitsyn N.N. Immunophenotype of breast cancer. In: *Breast Cancer* / Eds N.E. Kushlinskiy, S.M. Portnoy, K.P. Laktionov. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2005: 174–97. (in Russian)
4. Balch C., Riley L., Bae T. et al. Patterns of human tumor infiltrating lymphocytes in 120 human cancers. *Arch. Surg.* 1990; 125 (2): 200–5.
5. Galon J., Pages F., et al. Cancer classification using the immunoscore: a worldwide task force. *J. Transl. Med.* 2012; 10: 205.
6. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002; 420 (6917): 860–7.
7. Zagai U., Skold C.M., Trulson A., Venge P., Lundahl J. The effect of eosinophils on collagen gel contraction and implications for tissue remodeling. *Clin. Exp. Immunol.* 2004; 135 (3): 427–33.
8. Carretero R., Sektioglu I.M., Garbi N., Salgado O.C., Beckhove P., Hämmerling G.J. Granulocytes: Eosinophils enable the anti-tumour T cell response. *Nature Immunol.* 2015; 16 (6): 609–17. doi: 10.1038/ni.3159. Epub 2015 Apr 27.
9. Ali H.R., Provenzano E., Dawson S.J. et al. Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12,439 patients. *Ann. Oncol.* 2014; 25 (8): 1536–43.
10. Ladányi A. Prognostic and predictive significance of immune cells infiltrating cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015 Mar 26. doi: 10.1111/pcmr.12371.
11. Sconocchia G. et al. NK cells and T cells cooperate during the clinical course of colorectal cancer. *Oncoimmunology*. 2014; 3 (8): e952197.
12. D'Angelo S.P. et al. Prevalence of tumor-infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in the soft tissue sarcoma microenvironment. *Hum. Pathol.* 2015; 46 (3): 357–65. doi: 10.1016/j.humpath.2014.11.001. Epub 2014 Nov 15.
13. Djenidi F. et al. CD8+CD103+ tumor-infiltrating lymphocytes are tumor-specific tissue-resident memory T cells and a prognostic factor for survival in lung cancer patients. *J. Immunol.* 2015; 194 (7): 3475–86. doi: 10.4049/jimmunol.1402711. Epub 2015 Feb 27.

Поступила 01.11.15
Принята к печати 19.11.15

К ст. Т.Н. Заботиной и соавт.

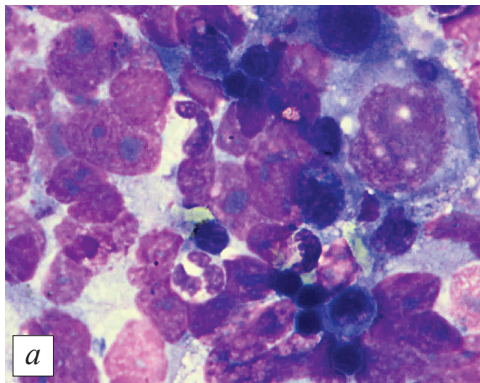
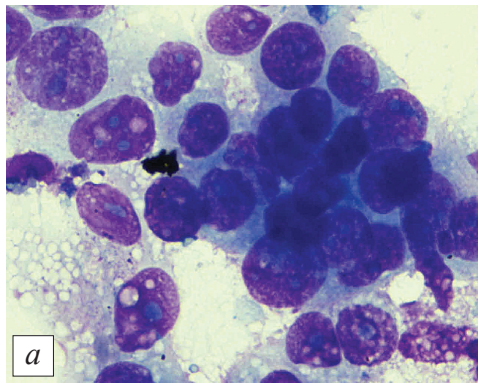


Рис. 1. Варианты слабой (проточная цитометрия) и отсутствие инфильтрации (жидкостная цитология) ТИЛ в опухолевой ткани молочной железы больной Н.

а – цитоморфологическое исследование. Цитопрепарат Cytospin, окраска по Лейшману, х 400; б – проточная цитометрия CD45 APC (7) vs SSC-Height (2)

Region	X-Mean	Y-Mean	Events	%Total	%Gated
R0	101,0	463,9	100 110	100,00	100,00
R1	2267,2	87,1	220	0,22	0,22

Рис. 2. Варианты сильной инфильтрации ТИЛ в опухолевой ткани молочной железы больной С.

а – цитоморфологическое исследование. Цитопрепарат Cytospin, окраска по Лейшману, х 400; б – проточная цитометрия CD45 APC (7) vs SSC-Height (2)

Region	X-Mean	Y-Mean	Events	%Total	%Gated
R0	54,7	248,7	7530	100,00	100,00
R1	410,5	69,1	1373	18,23	18,23

К ст. Г.М. Манихаса и соавт.

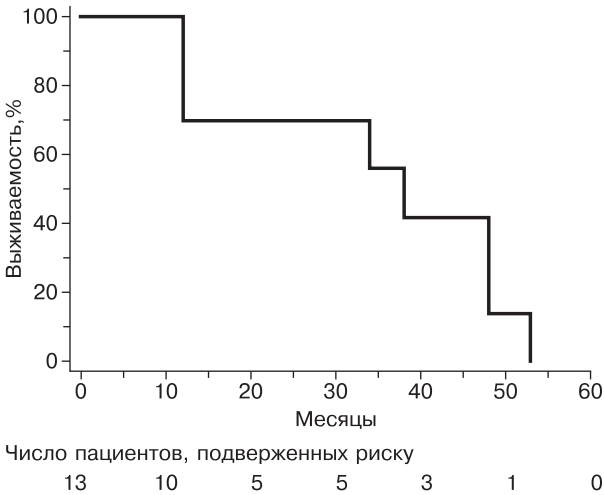


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи.

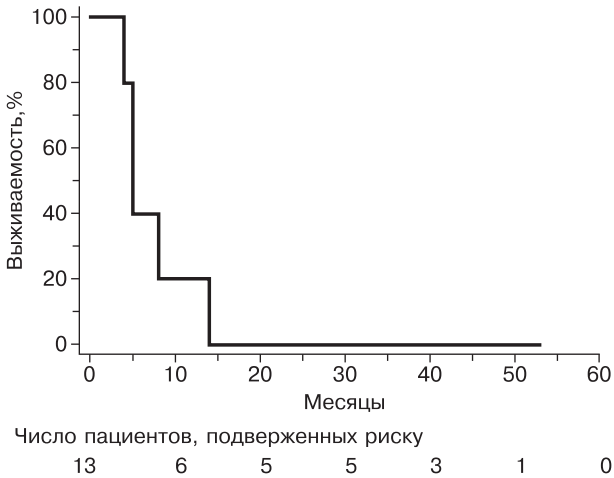


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи.