

DOI: <https://doi.org/10.17816/1028-9984-2021-26-2-49-56>

Оригинальное исследование



Прогностическое значение количественной оценки содержания макрофагов (CD68+) в перитуморозной зоне светлоклеточного рака почки

И.П. Бобров¹, А.Ф. Лазарев¹, Т.М. Черданцева², И.В. Климачев¹, В.В. Климачев¹, М.Н. Мяделец¹, А.В. Лепилов¹, А.Ю. Долгатов¹, Н.А. Корсииков¹, Е.С. Долгатова¹, Е.Л. Лушникова³, М.А. Бакарев³

¹ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация;

² Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация;

³ Институт молекулярной патологии и патоморфологии, Новосибирск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель. Количественный анализ плотности распределения макрофагов (МФ) в перитуморозной зоне (ПЗ) светлоклеточного рака почки (СРП) и определение взаимосвязи плотности распределения МФ в ПЗ с клинико-морфологическими факторами прогноза и послеоперационной выживаемостью больных.

Материалы и методы. В исследование было включено 52 пациента с СРП, средний возраст больных составлял $56,7 \pm 0,8$ лет. Макрофаги выявляли в парафиновых срезах иммуногистохимическим методом с помощью моноклональных мышиных антител к CD68 (клон PG-M1, DAKO). Высчитывали среднее количество МФ в ПЗ в 3 полях зрения при увеличении микроскопа $\times 400$ (за ПЗ принимали ткань непосредственно прилежащую к опухоли до условно неизменённой ткани почки).

Результаты. При корреляционном анализе выявлено, что плотность распределения МФ в ПЗ СРП была взаимосвязана: со стадией заболевания ($r=0,66$; $p=0,0001$); размером опухолевого узла ($r=0,52$; $p=0,0001$); степенью анаплазии по Fuhrman ($r=0,80$; $p=0,0001$); наличием метастазов ($r=0,62$; $p=0,0001$) и послеоперационной выживаемостью больных ($r=0,53$; $p=0,0001$). Не было обнаружено корреляционных взаимосвязей с полом ($r=0,007$; $p=0,62$) и возрастом пациентов ($r=0,03$; $p=0,83$). При числе МФ в ПЗ $< 8,8$ кумулятивная доля выживших к 5-летнему сроку составляла $0,70$ (70%), а когда число МФ в ПЗ было $\geq 8,8$, то до 5-летнего срока не дожил ни один из пациентов, кумулятивная доля выживших при этом составила 0 (log-rank-test, $p=0,000001$).

Выводы. Плотность распределения МФ в ПЗ была взаимосвязана с важными клинико-морфологическими параметрами СРП и являлась предиктором прогноза 5-летней послеоперационной выживаемости больных. Количественная оценка числа МФ в ПЗ может быть использована при прогнозировании течения СРП в качестве дополнительного фактора, в совокупности с традиционными классическими факторами прогноза.

Ключевые слова: светлоклеточный рак почки; перитуморозная зона; макрофаги; прогноз.

Как цитировать:

Бобров И.П., Лазарев А.Ф., Черданцева Т.М., Климачев И.В., Климачев В.В., Мяделец М.Н., Лепилов А.В., Долгатов А.Ю., Корсииков Н.А., Долгатова Е.С., Лушникова Е.Л., Бакарев М.А. Прогностическое значение количественной оценки содержания макрофагов (CD68+) в перитуморозной зоне светлоклеточного рака почки // Российский онкологический журнал. 2021. Т. 26. №2. С. 49–56. DOI: <https://doi.org/10.17816/1028-9984-2021-26-2-49-56>

DOI: <https://doi.org/10.17816/1028-9984-2021-26-2-49-56>

Original study article

Prognostic value of quantitative assessment of macrophage content (CD68+) in the peritumoral zone of clear cell renal cell carcinoma

Igor P. Bobrov¹, Aleksandr F. Lazarev¹, Tatyana M. Cherdantseva², Ilya V. Klimachev¹, Vladimir V. Klimachev¹, Mihail N. Myadelets¹, Aleksandr V. Lepilov¹, Andrej Yu. Dolgatov¹, Nikolaj A. Korsikov¹, Elena S. Dolgatova¹, Elena L. Lushnikova³, Maksim A. Bakarev³

¹ Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russian Federation;

² Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russian Federation;

³ Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

AIM: To quantitatively analyze the macrophage distribution density (MF) of the peritumoral zone (PZ) of clear cell renal cell carcinoma (CCRCC) and determine the relationship of MF distribution density in PZ with clinical and morphological prognostic variables and postoperative survival of patients.

MATERIALS AND METHODS: The study included 52 patients with CCRCC, who had an average age of 56.7 ± 0.8 years. Using monoclonal mouse antibodies for CD68 (clone PG-M1, DAKO), using an immunohistochemical method, macrophages were identified in the paraffin sections. The average amount of MF in the PZ was determined in three fields of view at $\times 400$ magnification. For the PZ, the tissue was taken directly adjacent to the tumor to the conditionally unchanged kidney tissue.

RESULTS: The correlation analysis revealed that the density of the MF distribution in the CCRCC was interrelated with the stage of the disease ($r=0.66$; $p=0.0001$), size of the tumor node ($r=0.52$; $p=0.0001$), degree of anaplasia according to Fuhrman ($r=0.80$; $p=0.0001$), presence of metastases ($r=0.62$; $p=0.0001$), and postoperative survival of patients ($r=0.53$; $p=0.0001$). However, there were no correlations with the gender ($r=0.007$; $p=0.62$) and age of the patients ($r=0.03$; $p=0.83$). With the number of MF in the PP < 8.8 , the cumulative proportion of survivors by the five-year term was 0.70 (70%). Moreover, when the number of MF in the PZ was ≥ 8.8 , none of the patients lived to the five-year term, the cumulative proportion of survivors was 0 (log-rank-test, $p=0.000001$).

CONCLUSION: The density of MF distribution in PZ is interrelated with significant clinical and morphological parameters of CCRCC and is a predictor of the prognosis of five-year postoperative survival of patients. Thus, quantitative estimation of the number of MF in the PZ can be used in predicting the course of CCRCC along with the traditional classical forecasting factors.

Keywords: clear cell renal cell carcinoma; peritumoral zone; macrophages; prognosis.

To cite this article:

Bobrov IP, Lazarev AF, Cherdantseva TM, Klimachev IV, Klimachev VV, Myadelets MN, Lepilov AV, Dolgatov AY, Korsikov NA, Dolgatova ES, Lushnikova EL, Bakarev MA. Prognostic value of quantitative assessment of macrophage content (CD68+) in the peritumoral zone of clear cell renal cell carcinoma. *Russian Journal of Oncology*. 2021;26(2):49–56. DOI: <https://doi.org/10.17816/1028-9984-2021-26-2-49-56>

Интерес к изучению опухолевого микроокружения сохраняется на протяжении последних десятилетий [1–5]. По современным представлениям интратуморальные макрофаги (МФ) играют важнейшую роль в микроокружении опухолевых клеток и прогрессии рака. Путём продукции факторов роста (bFGF, GM-CSF, TGF- α , IGF-I, PDGF, VEGF/VPF, TGF- β), цитокинов и монокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , субстанции P, простагландинов, интерферонов, тромбоспондина 1) и металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9) МФ способны стимулировать пролиферацию опухолевых клеток, ремоделировать строму, индуцировать ангиогенез, активировать инвазию и метастазирование карцином [6].

Неблагоприятное прогностическое значение высокой плотности распределения МФ в строме опухоли показано при раке лёгкого [7], раке желудка [8], раке молочной железы [9], раке толстой кишки [10] и раке пищевода [11].

В то же время работ, посвящённых изучению прогностического значения МФ при раке почки, в литературе имеется небольшое количество. Высокое содержание МФ в строме рака почки, по данным отдельных авторов, коррелировало с возникновением метастазов [12, 13]. Toge H. и соавт. (2009) показали, что значительное число МФ в карциномах было взаимосвязано с развитием рецидивов после лечения [14]. Но Hutterer G.C. и соавт. (2013), напротив, выявили, что присутствие МФ в опухоли было ассоциировано с благоприятным течением новообразования: низкой клинической стадией, малым размером опухолевого узла, низкой степенью атипичности опухолевых клеток по Fuhrman и отсутствием метастазов в лимфатические узлы [15].

Таким образом, работы, посвящённые изучению прогностического значения исследования МФ при почечно-клеточном раке немногочисленны и противоречивы, а работ, посвящённых изучению МФ в перитуморозной зоне (ПЗ) светлоклеточного рака почки (СРП), как фактору прогноза, в литературе нами не обнаружено.

Таким образом, целью данного исследования являлся количественный анализ МФ в ПЗ СРП, определение взаимосвязей с клинико-морфологическими факторами прогноза и послеоперационной выживаемостью больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучен операционный материал 52 больных СРП. Средний возраст пациентов составил $56,7 \pm 0,8$ года. Мужчин было 29 (55,8%), женщин – 23 (44,2%).

При распределении пациентов по стадиям заболевания:

- I клинической стадии (T1N0M0) соответствовали 25 (48%) наблюдений;
- II стадии (T2N0M0) – 7 (13,5 %);
- III стадии (T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) – 13 (25 %);

- IV стадии (T4N0M0, T4N1M0, TлюбаяN2M1, TлюбаяNлюбаяM1) – 7 (13,5 %).

Степень злокачественности опухолевых клеток оценивали по Fuhrman S.A. Степени анаплазии GI соответствовали 17 опухолей (32,7 %), степени анаплазии GII – 11 (21,1 %), степени анаплазии GIII – 14 (26,9 %) и степени анаплазии GIV – 10 (19,3 %).

Карцином с регионарными и отдалёнными метастазами было 13 (25 %), локализованных опухолей было – 39 (75 %).

Средний размер опухолевого узла составил – $6,9 \pm 0,3$ см.

Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24 ч. Макрофаги выявляли иммуногистохимическим методом с помощью моноклональных мышинных антител к CD68 (клон PG-M1, DAKO) по рекомендованному производителем протоколу. Высчитывали среднее количество МФ в ПЗ в 3 полях зрения (за ПЗ принимали ткань, непосредственно прилежащую к опухоли и расположенную до условно неизменной ткани почки) при увеличении микроскопа $\times 400$ с помощью программы Image Tool. 3.0.

Статистическую обработку материала проводили при помощи статистического пакета Statistica 10.0. При нормальном распределении данных при проверке статистических гипотез применяли методы параметрической статистики (t-test Стьюдента), а если полученные данные не соответствовали критериям нормального распределения (критерий Шапиро – Уилка $W=0,89$, $p < 0,01$), то применяли тест Колмогорова – Смирнова или U-тест Манна – Уитни. Корреляционные взаимосвязи определяли путём расчёта коэффициента Пирсона (r). Анализ выживаемости проводили по методу Каплан – Мейера с определением кумулятивной доли выживших, достоверность различий кривых выживаемости оценивали с помощью критерия – log-rank test. Данные считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При корреляционном анализе выявлено, что плотность распределения МФ в ПЗ СРП была достоверно взаимосвязана со стадией заболевания; размером опухолевого узла; степенью анаплазии по Fuhrman; наличием метастазов и послеоперационной выживаемостью больных. Не было обнаружено корреляционных взаимосвязей с полом и возрастом пациентов (табл. 1).

Количественный анализ содержания МФ в ПЗ в зависимости от пола пациентов позволил выявить, что среднее значение числа МФ в ПЗ в 3 полях зрения при увеличении $\times 400$ у мужчин составило $9,5 \pm 1,1$, а у женщин – $7,8 \pm 1,1$ ($p=0,3$) (табл. 2).

При анализе количества МФ в ПЗ в зависимости от возраста пациентов выявлено, что наименьшие низкие значения числа МФ были в возрастной группе больных

Таблица 1. Корреляционные взаимосвязи плотности распределения МФ в ПЗ с клинико-морфологическими особенностями СРП**Table 1.** Correlational relationships of macrophages distribution density in peritumoroznoy zone with clinical and morphological features of clear cell kidney cancer

Клинико-морфологический параметр	Коэффициент корреляции (r)	p
Пол пациентов	0,07	0,62
Возраст пациентов	0,03	0,83
Клиническая стадия заболевания	0,66	0,0001
Размер опухолевого узла	0,52	0,0001
Степень анаплазии опухоли по Fuhrman	0,80	0,0001
Наличие метастазов	0,62	0,0001
Послеоперационная выживаемость больных	0,53	0,0001

от 30 до 39 лет, а наиболее высокие – в возрастных группах 40–49 лет и 70–79 лет (табл. 2). Таким образом, наблюдалась тенденция к увеличению МФ в ПЗ опухолей в зависимости от увеличения возраста больных.

Подсчёт числа МФ в ПЗ в зависимости от клинической стадии СРП показал, что при II стадии по сравнению с I стадией содержания МФ возрастало в 2,4 раза, при III стадии по сравнению со II стадией в 2,1 раза и при IV стадии имела тенденция к возрастанию по сравнению с III стадией, но данные оказались не достоверны (см. табл. 2). Таким образом, в продвинутых стадиях заболевания отмечали возрастание числа МФ в ПЗ карцином.

В зависимости от степени ядерной атипии по Fuhrman выявлено, что существовали достоверные отличия по содержанию МФ в ПЗ между карциномами со степенями GII–GIII и GIII–GIV, но не было обнаружено достоверных различий между степенями GI и GII. Таким образом, при более высоких степенях ядерной атипии (GIII и GIV) число МФ в ПЗ значительно возрастало (в 5 и 9,6 раза) (см. табл. 2).

При размере опухолевого узла ≥ 7 см (данный размер опухоли, поскольку он явился медианой, был избран контрольной точкой отсчёта) количество МФ в ПЗ было больше в 3,1 раза, чем в карциномах размером < 7 см (см. табл. 2).

Таблица 2. Содержание МФ в ПЗ карцином в зависимости от клинико-морфологических особенностей СРП**Table 2.** The content of macrophages in peritumoroznoy zone carcinomas depending on the clinical and morphological features of clear cell kidney cancer

Клинико-морфологический параметр	Количество МФ в ПЗ	p	
Пол:	мужской	9,5±1,1	
	женский	7,8±1,1	0,6
Возраст, лет:	30–39	2,0±0,1	
	40–49	11,8±2,0	0,2
	50–59	7,3±0,9	0,03
	60–69	8,0±1,2	0,6
	70–79	10,8±4,4	0,4
Стадия TNM:	I	3,1±0,3	
	II	7,5±2,6	0,003
	III	15,7±1,7	0,009
	IV	16,7±1,8	0,7
Степень атипии по Fuhrman:	GI	2,5±0,2	
	GII	2,3±0,2	0,5
	GIII	11,6±1,2	0,000001
	GIV	22,1±1,8	0,000005
Размер опухолевого узла, см:	< 7	4,2±0,6	
	≥ 7	13,1±1,2	0,000001
Метастазы:	N0	5,4±0,6	
	N+	17,7±1,6	0,000001

Метастатический потенциал также оказывал значительное влияние на плотность распределения МФ в ПЗ карцином. При местнораспространённом СРП количество МФ возрастало в 3,3 раза по сравнению с локализованными опухолями (рис. 1 а, б; см. табл. 2).

При анализе 5-летней послеоперационной выживаемости больных по методу Каплан – Майера

в зависимости от плотности распределения МФ в ПЗ карцином графическое отображение анализа показало следующее. Если число МФ в ПЗ было <8,8, то кумулятивная доля выживших к 5-летнему сроку составляла 0,70 (70%), а когда число МФ в ПЗ было ≥8,8, то до 5-летнего срока не дожил ни один из пациентов, кумулятивная доля выживших составила 0.

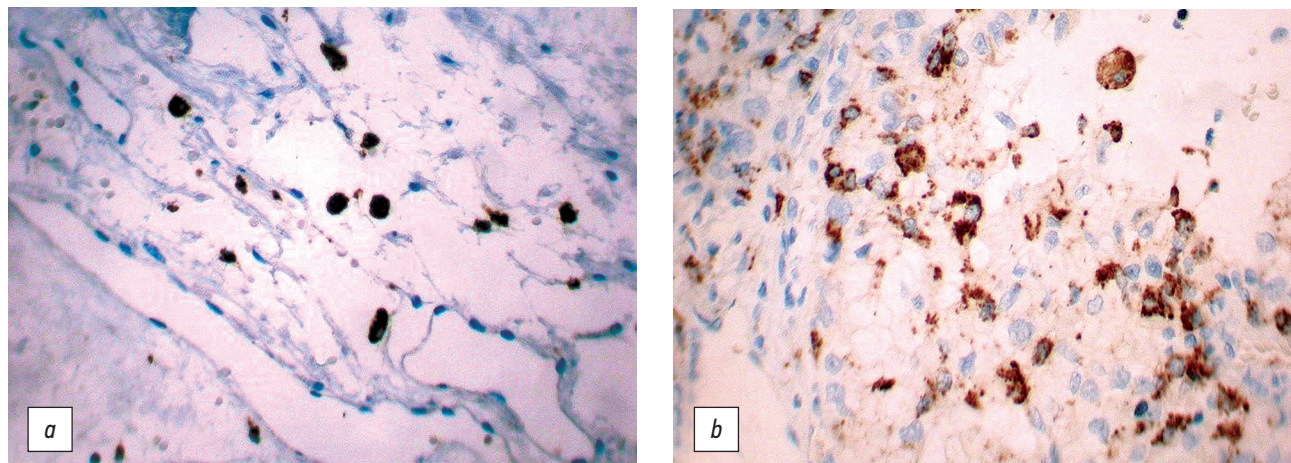


Рис. 1. Плотность распределения МФ в ПЗ в зависимости от метастатического потенциала карцином. *a* – малое число небольших МФ в ПЗ локализованной опухоли (ув. 400); *b* – большое количество крупных МФ в ПЗ метастатической опухоли (ув. 400). Иммуногистохимическая реакция на CD68.

Fig. 1. The density of the macrophages distribution in the peritumorous zone depends on the metastatic potential of the carcinomas. *a* – a small number of small macrophages in the peritumorous zone of a localized tumor (× 400); *b* – a large number of large macrophages in the of a metastatic tumor (× 400). Immunohistochemical reaction to CD68.

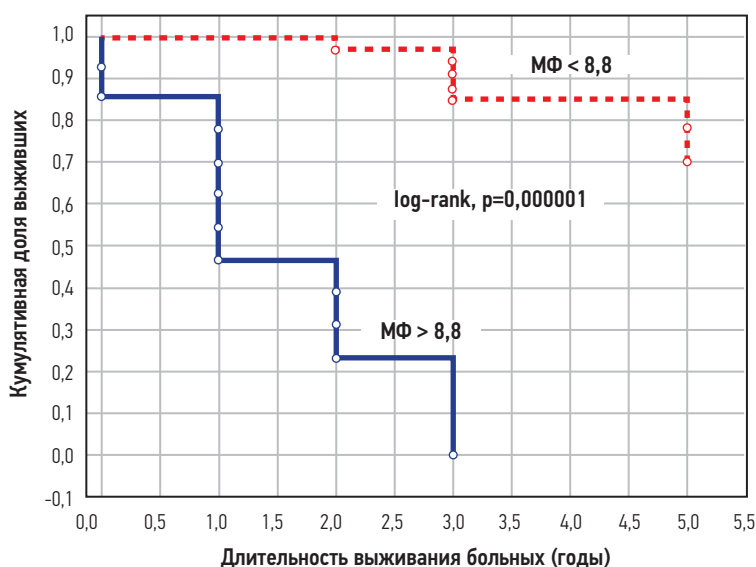


Рис. 2. Анализ выживаемости больных светлоклеточным раком почки в зависимости от плотности распределения МФ в ПЗ опухоли.
Fig. 2. Analysis of the survival rate of patients with clear cell kidney cancer depending on the density of the distribution of macrophages in the tumor peritumorous zone.

При сравнительном анализе с использованием log-rank-критерия выявлено, что различия между кривыми выживания в группах исследования были достоверны ($p=0,000001$) (рис. 2).

ВЫВОДЫ

Плотность распределения макрофагов в перитуморозной зоне взаимосвязана с важнейшими клинико-морфологическими факторами прогноза светлоклеточного рака почки.

Плотность распределения макрофагов в перитуморозной зоне является фактором прогноза 5-летней послеоперационной выживаемости больных светлоклеточным раком почки.

Количественная оценка числа макрофагов в перитуморозной зоне может быть использована при прогнозировании течения светлоклеточного рака почки в качестве дополнительного фактора, в совокупности с традиционными классическими факторами прогноза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Messex J.K., Byrd C.J., Liou G.Y. Signaling of Macrophages that Contours the Tumor Microenvironment for Promoting Cancer Development // *Cells*. 2020. Vol. 9, N 4. P. doi: 10.3390/cells9040919
2. Лазарев А.Ф., Бобров И.П., Черданцева Т.М., и др. Тучные клетки и опухолевый рост // *Сибирский онкологический журнал*. 2011. Т. 46, № 4. С. 59–63.
3. Бобров И.П., Черданцева Т.М., Долгатов Е.С., и др. Прогностическое значение количественной оценки В-лимфоцитов в перитуморозной зоне рака почки // *Современные проблемы науки и образования*. 2021. № 2. С. 172.
4. Черданцева Т.М., Бобров И.П., Авдалян А.М., и др. Тучные клетки при раке почки: клинико-морфологические взаимосвязи и прогноз // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017. Т. 163, № 6. С. 768–773.
5. Казарцев А.В., Черданцева Т.М., Бобров И.П., и др. Интратуморальные стромальные тучные клетки при почечно-клеточном раке: клинико-морфологические сопоставления // *Российский онкологический журнал*. 2017. Т. 22, № 1. С. 21–25.
6. Siveen K.S., Kuttan G. Role of macrophages in tumour progression // *Immunol Lett*. 2009. Vol. 123, N 2. P. 97–102. doi: 10.1016/j.imlet.2009.02.011
7. Sumitomo R., Hirai T., Fujita M., et al. M2 tumor-associated macrophages promote tumor progression in non-small-cell lung cancer // *Exp Ther Med*. 2019. Vol. 18, N 6. P. 4490–4498. doi: 10.3892/etm.2019.8068
8. Song H., Wang T., Tian L., et al. Macrophages on the Peritoneum are involved in Gastric Cancer Peritoneal Metastasis // *J Cancer*. 2019. Vol. 10, N 22. P. 5377–5387. doi: 10.7150/jca.31787

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. All authors confirm the compliance of their authorship, according to international ICMJE criteria (all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published).

9. Choi J., Gyamfi J., Jang H., Koo J.S. The role of tumor-associated macrophage in breast cancer biology // *Histol Histopathol*. 2018. Vol. 33, N 2. P. 133–145. doi: 10.14670/HH-11-916
10. Waniczek D., Lorenc Z., Snietura M., et al. Tumor-Associated Macrophages and Regulatory T Cells Infiltration and the Clinical Outcome in Colorectal Cancer // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2017. Vol. 65, N 5. P. 445–454. doi: 10.1007/s00005-017-0463-9
11. Sugimura K., Miyata H., Tanaka K., et al. High infiltration of tumor-associated macrophages is associated with a poor response to chemotherapy and poor prognosis of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer // *J Surg Oncol*. 2015. Vol. 111, N 6. P. 752–759. doi: 10.1002/jso.23881
12. Hamada I., Kato M., Yamasaki T., et al. Clinical effects of tumor-associated macrophages and dendritic cells on renal cell carcinoma // *Anticancer Res*. 2002. Vol. 22, N 6C. P. 4281–4284.
13. Santoni M., Massari F., Amantini C., et al. Emerging role of tumor-associated macrophages as therapeutic targets in patients with metastatic renal cell carcinoma // *Cancer Immunol Immunother*. 2013. Vol. 62, N 12. P. 1757–1768. doi: 10.1007/s00262-013-1487-6
14. Toge H., Inagaki T., Kojimoto Y., et al. Angiogenesis in renal cell carcinoma: the role of tumor-associated macrophages // *Int J Urol*. 2009. Vol. 16, N 10. P. 801–807. doi: 10.1111/j.1442-2042.2009.02377.x
15. Hutterer G.C., Pichler M., Chromecki T.F., et al. Tumour-associated macrophages might represent a favourable prognostic indicator in patients with papillary renal cell carcinoma // *Histopathology*. 2013. Vol. 63, N 3. P. 309–315. doi: 10.1111/his.12163

REFERENCES

1. Messex JK, Byrd CJ, Liou G-Y. Signaling of Macrophages that Contours the Tumor Microenvironment for Promoting Cancer Development. *Cells*. 2020;9(4):919. doi: 10.3390/cells9040919
2. Lazarev AF, Bobrov IP, Cherdantseva TM, et al. Mast cells and tumor growth. *Siberian Journal of oncology*. 2011;46(4):59–63.
3. Bobrov IP, Cherdantseva TM, Dolgatova ES, et al. Predictive Value of Quantitative Assessment B-Lymphocytes in the Peritumorous Zone in Renal Cell Carcinoma. *Modern Problems of Science and Education*. 2021;2:160–160. (In Russ). doi: 10.17513/spno.30739
4. Cherdantseva TM, Bobrov IP, Avdalyan AM, et al. Mast cells in renal cancer: morphological correlations and prognosis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;163(6):768–773. (In Russ).
5. Kazarcev AV, Cherdantseva TM, Bobrov IP, et al. Intratumoral Stromal Mast Cells in Renal Cell Carcinoma: Clinical and Morphological Comparisons. *Russian Journal of Oncology*. 2017;22(1):21–24. (In Russ). doi: 10.18821/1028-9984-2017-22-1-21-24
6. Siveen KS, Kuttan G. Role of macrophages in tumour progression. *Immunol Lett*. 2009;123(2):97–102. doi: 10.1016/j.imlet.2009.02.011
7. Sumitomo R, Hirai T, Fujita M, et al. M2 tumor-associated macrophages promote tumor progression in non-small-cell lung cancer. *Exp Ther Med*. 2019;18(6):4490–4498. doi: 10.3892/etm.2019.8068
8. Song H, Wang T, Tian L, et al. Macrophages on the Peritoneum are involved in Gastric Cancer Peritoneal Metastasis. *J Cancer*. 2019;10(22):5377–5387. doi: 10.7150/jca.31787
9. Choi J, Gyamfi J, Jang H, Koo JS. The role of tumor-associated macrophage in breast cancer biology. *Histol Histopathol*. 2018;33(2):133–145. doi: 10.14670/HH-11-916
10. Waniczek D, Lorenc Z, Snietura M, et al. Tumor-Associated Macrophages and Regulatory T Cells Infiltration and the Clinical Outcome in Colorectal Cancer. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2017;65(5):445–454. doi: 10.1007/s00005-017-0463-9
11. Sugimura K, Miyata H, Tanaka K, et al. High infiltration of tumor-associated macrophages is associated with a poor response to chemotherapy and poor prognosis of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer. *J Surg Oncol*. 2015;111(6):752–759. doi: 10.1002/jso.23881
12. Hamada I, Kato M, Yamasaki T, et al. Clinical effects of tumor-associated macrophages and dendritic cells on renal cell carcinoma. *Anticancer Res*. 2002;22(6C):4281–4284.
13. Santoni M, Massari F, Amantini C, et al. Emerging role of tumor-associated macrophages as therapeutic targets in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2013;62(12):1757–1768. doi: 10.1007/s00262-013-1487-6
14. Toge H, Inagaki T, Kojimoto Y, et al. Angiogenesis in renal cell carcinoma: the role of tumor-associated macrophages. *Int J Urol*. 2009;16(10):801–807. doi: 10.1111/j.1442-2042.2009.02377.x
15. Hutterer GC, Pichler M, Chromecki TF, et al. Tumour-associated macrophages might represent a favourable prognostic indicator in patients with papillary renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2013;63(3):309–315. doi: 10.1111/his.12163

ОБ АВТОРАХ

***Бобров Игорь Петрович**, д.м.н., профессор;
адрес: 656038, Россия, г. Барнаул, ул. Ленина, д. 40;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9097-6733>;
eLibrary SPIN: 2375-1427;
e-mail: ig.bobrov2010@yandex.ru

Лазарев Александр Федорович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1080-5294>;
eLibrary SPIN: 1161-8387;
e-mail: lazarev@arzs.ru

Черданцева Татьяна Михайловна, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7292-4996>;
eLibrary SPIN: 3773-8785;
e-mail: cherdan.morf@yandex.ru

Климачев Илья Владимирович, врач-патологоанатом;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9889-9517>;
e-mail: k0222@yandex.ru

Климачев Владимир Васильевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1586-252X>;
eLibrary SPIN: 8120-3059;
e-mail: pathology_agmu@mail.ru

Мяделец Михаил Николаевич, к.м.н., врач-патологоанатом;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3256-6706>;
e-mail: pathology_agmu@mail.ru

AUTHORS INFO

***Igor P. Bobrov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 40, Lenin str., Barnaul, 656038, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9097-6733>;
eLibrary SPIN: 2375-1427;
e-mail: ig.bobrov2010@yandex.ru

Alexander F. Lazarev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1080-5294>;
eLibrary SPIN: 1161-8387;
e-mail: lazarev@arzs.ru

Tatyana M. Cherdantseva, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7292-4996>;
eLibrary SPIN: 3773-8785;
e-mail: cherdan.morf@yandex.ru

Ilya V. Klimachev, pathologist;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9889-9517>;
e-mail: k0222@yandex.ru

Vladimir V. Klimachev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1586-252X>;
eLibrary SPIN: 8120-3059;
e-mail: pathology_agmu@mail.ru

Mikhail N. Myadelets, MD, Cand. Sci. (Med.), pathologist;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3256-6706>;
e-mail: pathology_agmu@mail.ru

Лепилов Александр Васильевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2477-4687>;
eLibrary SPIN: 7516-0963;
e-mail: lepilov@list.ru

Долгатов Андрей Юрьевич, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7677-4622>;
eLibrary SPIN: 2804-0011;
e-mail: adolgatov@yandex.ru

Корсиков Николай Алексеевич;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0094-4656>;
e-mail: nikkor94knaagmu@yandex.ru

Долгатова Елена Сергеевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6678-4472>;
e-mail: esdol82@yandex.ru

Лушникова Елена Леонидовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2614-8690>;
eLibrary SPIN: 3310-1175;
e-mail: pathol@inbox.ru

Бакарев Максим Александрович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9614-592X>;
eLibrary SPIN: 3630-9977;
e-mail: pathol@inbox.ru

Alexander V. Lepilov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2477-4687>;
eLibrary SPIN: 7516-0963;
e-mail: lepilov@list.ru

Andrey Yu. Dolgatov, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7677-4622>;
eLibrary SPIN: 2804-0011;
e-mail: adolgatov@yandex.ru

Nikolay A. Korsikov;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0094-4656>;
e-mail: nikkor94knaagmu@yandex.ru

Elena S. Dolgatova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6678-4472>;
e-mail: esdol82@yandex.ru

Elena L. Lushnikova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2614-8690>;
eLibrary SPIN: 3310-1175;
e-mail: pathol@inbox.ru

Maxim A. Bakarev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9614-592X>;
eLibrary SPIN: 3630-9977;
e-mail: pathol@inbox.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author