

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ИНФИЛЬТРАТА В ПЕРИТУМОРОЗНОЙ ЗОНЕ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

**Бобров И.П.¹, Долгатова Е.С.¹, Долгатов А.Ю.¹, Лепилов А.В.¹, Корсиков Н.А.¹,
Лушникова Е.Л.², Клиникова М.Г.², Бакарев М.А.²**

¹ *ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул,
e-mail: nikkor94knaagmu@yandex.ru*

² *ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии Федерального исследовательского центра
фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск*

На современном этапе медицинских знаний в онкопатоморфологии ключевым становится подход к изучению паренхиматозного компонента злокачественных новообразований. Цель исследования: систематизация последних результатов исследований по прогностическому значению исследования воспалительного инфильтрата перитуморозной зоны рака различных локализаций. Из 1546 источников электронных баз данных PubMed, E-Library; Cochrane; Medline; Embase, опубликованных с 2003 по 2024 годы, анализу в систематическом обзоре подвергнута 51 научная публикация. В обзоре представлены современные данные по прогностическому значению исследования воспалительного инфильтрата перитуморозной зоны рака различных локализаций и некоторые собственные результаты исследований. Прогностическое значение воспалительной инфильтрации перитуморозной зоны карцином исследовано гораздо меньше, чем интратуморозной зоны. В ряде работ было показано, что увеличение количества лимфоцитов в перитуморозной зоне опухолей было ассоциировано с лучшим прогнозом для пациентов. Другие исследователи определили, что повышение плотности инфильтрации перитуморозной зоны иммунными клетками имеет связь с прогрессированием новообразования. Собственные данные показали, что высокая плотность распределения воспалительного инфильтрата в перитуморозной зоне при почечно-клеточном раке служила неблагоприятным фактором прогноза и была взаимосвязана с такими важными прогностическими факторами, как поздняя патологическая стадия; высокая степень анаплазии по Fuhrman; крупный размер опухоли и наличие метастазов. Результаты подобных исследований способны стать основой для разработки новых методик лечения онкологических заболеваний – терапевтических средств на основе воздействия на клетки микроокружения опухолей. Протуморогенные процессы и биологически активные молекулы в микроокружении карцином могут стать важнейшими мишенями для новых методов лечения рака.

Ключевые слова: рак, перитуморозная зона, воспалительный инфильтрат, прогноз.

**PROGNOSTIC VALUE OF THE STUDY OF INFLAMMATORY INFILTRATE IN THE
PERITUMOR ZONE OF MALIGNANT NEOPLASMS**

**Bobrov I.P.¹, Dolgatova E.S.¹, Dolgатов A.Yu.¹, Lepilov A.V.¹, Korsikov N.A.¹,
Lushnikova E.L.¹, Klinnikova M.G.², Bakarev M.A.²**

¹ *FSBEI HE «Altai State Medical University» of the Ministry of Health of Russia,
Barnaul e-mail: nikkor94knaagmu@yandex.ru;*

² *FGBNU «Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology of the Federal Research Center for Fundamental
and Translational Medicine», Novosibirsk*

At the present stage of medical knowledge in oncopathomorphology, the key approach is to study the parenchymal component of malignant neoplasms. The aim of the study: to systematize the latest research results on the prognostic value of studying the inflammatory infiltrate of the peritumorous zone of cancer of various localizations. Of 1546 sources of electronic databases PubMed, E-Library; Cochrane; Medline; Embase, published from 2003 to 2024, 51 scientific publications were analyzed in a systematic review. The review presents current data on the prognostic value of studying the inflammatory infiltrate of the peritumoral zone of cancer in various localizations and some of our own research results. The prognostic value of inflammatory infiltration of the peritumoral zone of carcinomas has been studied much less than the intratumoral zone. A number of studies have shown that an increase in the number of lymphocytes in the peritumoral zone of tumors was associated with a better prognosis for patients. Other researchers have determined that an increase in the density of infiltration of the peritumoral zone by immune cells is associated with tumor progression. Our own data showed that a high distribution density of inflammatory infiltrate in the peritumoral zone in renal cell carcinoma served as an

unfavorable prognostic factor and was interconnected with such important prognostic factors as late pathological stage; high degree of anaplasia according to Fuhrman; large tumor size and the presence of metastases. The results of such studies can become the basis for the development of new methods of treating oncological diseases – therapeutic agents based on the effect on the cells of the tumor microenvironment. Protumorigenic processes and biologically active molecules in the microenvironment of carcinomas can become the most important targets for new methods of cancer treatment.

Keywords: cancer, peritumor zone, inflammatory infiltrate, prognosis.

Введение. Становится все более очевидным, что микроокружение опухоли играет критическую роль в прогрессии и метастазировании новообразований. Микроокружение опухолевых клеток включает: внеклеточный матрикс, сосуды микроциркуляции, клетки соединительной ткани и клетки воспалительного инфильтрата (макрофаги, тучные клетки, лимфоциты, фибробласты). Клетки воспаления и соединительной ткани продуцируют провоспалительные цитокины, селектины, факторы роста и сигнальные молекулы различного типа. Эти медиаторы воздействуют на клетки опухоли, таким способом клетки микроокружения могут стимулировать пролиферативную активность, миграцию, инвазию и метастазирование опухолей [1]. Исследования последних лет подчеркивают особую важность иммунной системы в регуляции роста и метастазирования опухолей, поэтому иммунное микроокружение опухоли стало областью интенсивного изучения [2, 3, 4].

Цель исследования: систематизация последних результатов исследований по прогностическому значению исследования воспалительного инфильтрата перитуморозной зоны рака различных локализаций.

Материал и методы исследования. Систематический обзор проведен в соответствии с современными принципами подготовки обзоров [5]. Рассматривались научные статьи, результаты экспериментальных исследований, опубликованные в открытой печати, в электронных версиях и свободно доступные в полнотекстовом варианте. Базы данных: PubMed, E-Library; Cochrane; Medline; Embase. Критерии отбора: соответствие содержания исследуемому вопросу. На этапе идентификации нами отобраны 1546 источников, опубликованных с 2003 по 2024 годы. После многоэтапного отбора и оценки критериев приемлемости анализу в систематическом обзоре подвергнута 51 научная публикация.

Результаты исследования и их обсуждение. Прогностическое значение воспалительной инфильтрации перитуморозной зоны (ПЗ) карцином исследовано гораздо меньше, чем интратуморозной зоны. В ряде работ было показано, что увеличение количества лимфоцитов в ПЗ опухолей было ассоциировано с лучшим прогнозом для пациентов [6]. Другие исследователи определили, что повышение плотности инфильтрации ПЗ иммунными клетками имеет связь с прогрессированием новообразования. По сведениям этих авторов, тумор-ассоциированные цитокины угнетают противоопухолевые свойства лимфоцитов. Допускается способность иммунных клеток приобретать новые свойства, способствующие прогрессии опухоли [7].

В данном обзоре рассматриваются результаты исследований прогностического значения воспалительного инфильтрата ПЗ злокачественных новообразований различных локализаций.

CD3+ Т-лимфоциты. CD3 является белковым комплексом на поверхности Т-лимфоцита. Этот комплекс представляет собой поверхностный маркер зрелых Т-лимфоцитов и служит маркером для выявления лимфоцитов данного типа. По данным R.A. Menegaz и соавт. (2008), при раке молочной железы обнаруживается малое число перитуморозных CD3+ Т-лимфоцитов в опухолях размером >2 см в сравнении с карциномами размером <2 см [8]. В ПЗ рака яичника повышенное содержание CD3+ клеток было найдено при неблагоприятно протекающих карциномах [9]. При саркомах мягких тканей увеличение CD3+ Т-лимфоцитов было взаимосвязано с благоприятным прогнозом [10].

CD4+ Т-лимфоциты. Среди CD4+ Т-лимфоцитов выделяют небольшую группу Т-регуляторных лимфоцитов (Т-regs), на которых экспрессируется ядерный фактор транскрипции Foxp3. Т-regs-лимфоциты могут подавлять пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов и секрецию ими цитокинов [11]. Также перитуморозные CD4+ Т-лимфоциты способны стимулировать фибробласты, которые начинают продуцировать матриксные металлопротеиназы, что облегчает инвазию и метастазирование опухолевых клеток [12]. При изучении рака гортани оказалось, что число CD4+ Т-лимфоцитов в ПЗ возрастало параллельно с клинической стадией заболевания и размером опухоли [13]. В ПЗ рака молочной железы параллельно с возрастанием степени злокачественности опухоли возрастала численность CD4+ Т-лимфоцитов, с образованием фолликулоподобных структур [14]. Преобладание CD4+ Т-лимфоцитов в ПЗ опухоли имеет место при плоскоклеточном раке легкого с регионарными метастазами [15]. Однако при саркомах мягких тканей благоприятный прогноз ассоциирован с высоким числом CD4+ Т-лимфоцитов в [10]. При раке яичника данные аналогичны [9].

CD8+ Т-лимфоциты. CD8+ Т-лимфоциты являются классом иммунных клеток, основной целью которых служат обнаружение и лизис антигенов, презентованных молекулами МНС класса I [16]. Обязательными элементами перитуморозного воспалительного инфильтрата служат цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты [17]. Активация этих клеток осуществляется презентацией опухолевых антигенов дендритными клетками через связывание Т-клеточного рецептора с доменами на МНС-2 дендритной клетки, результатом чего является формирование соответствующего иммунокомпетентного клона. В ответ на тумор-ассоциированные антигены CD8+ Т-лимфоциты вырабатывают цитотоксические медиаторы (перфорины, гранзимы, интерферон-гамма, фактор некроза опухоли альфа), которые способны непосредственно воздействовать на опухолевые клетки [18]. В то же время CD8+ Т-лимфоциты находятся под контролем регуляторных Т-

лимфоцитов, экспрессирующих FoxP3, которые подавляют их функции, тем самым способствуя ускользанию карциномы из-под иммунологического контроля [19]. Имеются данные, что процессы эпителиально-мезенхимального перехода, инвазии и метастазирования карцином могут осуществляться при участии CD8⁺ Т-лимфоциты ПЗ [20]. В исследованиях F.L. Vieira и соавторов показано, что в ПЗ плоскоклеточного рака наиболее обширной популяцией лимфоидных клеток являются цитотоксические CD8⁺ Т-лимфоциты [21]. При возрастании клинической стадии заболевания и размера опухолевого узла рака гортани количество CD8⁺ Т-лимфоцитов увеличивалось [13]. В работе L. Liu и соавторов отмечено, что у пациентов с карциномой поджелудочной железы перитуморальные CD8⁺ Т-клетки являлись прогнозирующими факторами послеоперационной выживаемости, но корреляций с клинико-морфологическими факторами прогноза обнаружено не было [22]. Преобладание в ПЗ опухоли CD8⁺ Т-лимфоцитов характерно для плоскоклеточного рака легкого с регионарными метастазами [15]. При колоректальном раке послеоперационное выживание пациентов ассоциировалось с высоким уровнем инфильтрации ПЗ CD8⁺ Т-лимфоцитами. Авторы делают вывод, что содержание CD8⁺ Т-клеток ПЗ указывает на их противоопухолевое действие при данном виде рака [23]. Аналогичное увеличение CD8⁺ Т-лимфоцитов также было взаимосвязано с благоприятным прогнозом при саркомах мягких тканей [10].

CD20⁺ Т-лимфоциты. CD20 – это трансмембранный белок, который экспрессируется на мембране зрелых В-лимфоцитов и их предшественников, что позволяет использовать его в качестве общего В-клеточного маркера. При реализации иммунного ответа в злокачественных новообразованиях В-лимфоциты ответственны за гуморальное звено [24]. Но сравнительно недавно были описаны регуляторные В-клетки (B-regs), которые играют супрессивную роль [25]. B-regs могут подавлять другие иммунные клетки посредством секреции цитокинов, таких как IL-10 и TGF- β , что придает им важное значение в канцерогенезе [26]. О прогностической роли В-лимфоцитов нет единого мнения. Очаговая невысокая плотность CD20⁺ В-лимфоцитов в ПЗ при раке желудка была связана с ранними стадиями заболевания и не имела связи с отдаленными результатами лечения, а наличие в ПЗ выраженных инфильтратов с множественными лимфоидными фолликулами из CD20⁺ клеток ассоциировалось с диффузным типом рака желудка и плохим прогнозом [27]. Массивные CD20⁺ В-лимфоцитарные инфильтраты имели место в ПЗ опухолей большого размера (>5 см) и при множественных метастазах рака желудка. [28]. Однако отсутствие CD20⁺ В-лимфоцитов в ПЗ рака яичника было ассоциировано с отсутствием метастазов в лимфатические узлы [9]. При саркомах мягких тканей увеличение числа CD20⁺ перитуморальных лимфоцитов соотносится с коротким выживанием больных после оперативного лечения ($p=0,03$). Высокое содержание CD20⁺ лимфоцитов в ПЗ ($p=0,03$) явилось независимым фактором неблагоприятного

прогноза, как показал многофакторный анализ [10]. Инфильтрату ПЗ рака гортани высокой степени злокачественности присуще большое количество CD20+ В-лимфоцитов, с тенденцией к формированию фолликулоподобных образований. Преобладание CD20+ В-лимфоцитов в ПЗ опухоли было характерно для плоскоклеточного рака легкого с метастазами в регионарные лимфатические узлы [15]. Возрастание численности CD20+ В-лимфоцитов с образованием фолликулоподобных структур без герминативных центров в ПЗ опухоли в зависимости от возрастания степени злокачественности обнаружено при раке молочной железы [14]. С коротким выживанием больных после оперативного лечения было ассоциировано увеличение числа CD20+ перитуморальных лимфоцитов при саркомах мягких тканей ($p=0,03$). При многофакторном анализе высокое содержание CD20+ лимфоцитов в ПЗ ($p=0,03$) явилось независимым фактором неблагоприятного прогноза.

Макрофаги. Во время своего роста раковые клетки выделяют различные медиаторы, включая хемокины, которые привлекают в опухолевую ткань моноциты. В дальнейшем происходит переход макрофагов в M2-фенотип для промоции карциномы. Ремоделированные опухоль-ассоциированные макрофаги в последующем выделяют цитокины, хемокины, факторы роста, ангиогенные факторы, белки иммунных контрольных точек, которые подавляют активность Т-клеток и играют решающую роль в создании иммуносупрессивной среды в микроокружении опухоли [29]. Показано, что при раке печени отмечено увеличение CD68-позитивной и CD206-позитивной макрофагальной инфильтрации в соседних опухолевых тканях по сравнению с опухолевыми тканями [30]. Высокую экспрессию CD68-макрофагов в ПЗ карцином отмечали при высокой стадии заболевания, большом размере опухолевого узла и наличии метастазов [31]. Как показал анализ выживаемости, увеличенная экспрессия CD68-макрофагов в окружающих опухоль тканях обеспечивала более длительную общую послеоперационную выживаемость больных, в то время как повышение уровня в ПЗ CD206-макрофагов приводило к ухудшению выживаемости. Регрессионный анализ по Коксу показал, что повышение уровня CD68-позитивных макрофагов (МФ) в ПЗ является независимым прогностическим биомаркером для пациентов с раком печени после хирургического вмешательства [30]. Однако по данным W. Ding и соавторов, большое число CD68-макрофагов отмечено при плохой послеоперационной выживаемости больных гепатоцеллюлярной карциномой [32]. Аналогичные результаты проводят и другие авторы [33]. При раке гортани большое количество CD68-макрофагов в ПЗ коррелировало с наличием рецидивов, и 5-летняя выживаемость была ниже в группе больных с высокой плотностью перитуморальных CD68(+)-макрофагов, чем в группе с низкой плотностью (50,6% против 73,1%, $p<0,05$). Регрессионный анализ по Коксу показал, что большое число перитуморальных CD68-макрофагов являлось независимым фактором прогноза [34].

Тучные клетки. Тучные клетки (ТК) традиционно ассоциируются с аллергическими расстройствами, но они могут являться основным источником проопухолевых (например, ангиогенных и лимфангиогенных факторов) или противоопухолевых молекул (например, TNF- α и IL-9) в зависимости от вида или стадии рака и от локализации ТК в карциноме [35, 36, 37]. Эти клетки особенно часто встречаются в зоне инвазии опухоли. Так, при карциноме щитовидной железы, по данным S. Kucuk и соавторов, отмечалась статистически значимая связь инвазии в капсулу опухоли ($p=0,02$) и край резекции ($p=0,04$) с инфильтрацией ПЗ ТК [38]. В ПЗ меланомы кожи P. Rajabi и соавторы обнаружили при увеличении стадии заболевания возрастание числа ТК [39]. При раке молочной железы количество перитуморозных ТК было больше при степени злокачественности G3 [40]. В крупных опухолевых узлах рака молочной железы в ПЗ находили большое число ТК [41]. В то же время F. della Rovere и соавторы считают, что высокое содержание ТК, присутствующих в ПЗ протокового рака молочной железы, являлось благоприятным прогностическим фактором [42]. Данные авторы указывают, что ТК имеют тенденцию накапливаться вокруг раковой опухоли, но это явление можно рассматривать как попытку противостоять прогрессированию аномальной ткани цитолитической активностью в отношении опухолевых клеток. При немелкоклеточном раке легких низкое число ТК в ПЗ имело плохой прогноз [43]. Однако при раке поджелудочной железы высокое количество ТК ПЗ коррелировало с поздней стадией TNM, наличием лимфатической и сосудистой инвазии и метастазами в лимфатические узлы, а также являлось независимым прогностическим фактором общей выживаемости пациентов [44]. При гепатоцеллюлярной карциноме высокое содержание перитуморальных ТК также ассоциировалось с худшим клиническим исходом и было независимо связано с высокой частотой 5-летних рецидивов (54,1%) [45].

Рак почки по преимуществу является солидной опухолью, в основном состоящей из ацинусов опухолевых клеток и сосудов, но данное новообразование окружено так называемой псевдокапсулой. Но эта псевдокапсула не является статичным, застывшим образованием – по сути, она является перитуморозной зоной, в которой постоянно происходят процессы ремоделирования тканей, что способствует инвазии и метастазированию опухолевых клеток, и клетки воспалительного инфильтрата при этом играют решающую роль [46].

Собственные данные показали, что высокая плотность распределения воспалительного инфильтрата в ПЗ при почечно-клеточном раке (ПКР) служила неблагоприятным фактором прогноза и была взаимосвязана с такими важными прогностическими факторами, как поздняя патологическая стадия ($r=0,31$); высокая степень анаплазии по Fuhrman ($r=0,57$); крупный размер опухоли ($r=0,34$) и наличие метастазов ($r=0,42$) [47, 48].

Высокий уровень инфильтрации ПЗ ПКР CD8+ Т-лимфоцитами (ПКР), по нашим данным, был на поздних стадиях заболевания (III–IV стадии) ($p=0,0000001$), в карциномах размером >7 см ($p=0,0000001$), при степенях анаплазии GIII-IV ($p=0,001$), при неклассифицированном раке ($p=0,001$) и при распространенном опухолевом процессе ($p=0,0000001$). Была выявлена взаимосвязь между количеством CD8+ Т-лимфоцитов в ПЗ ПКР и 5-летней послеоперационной выживаемостью пациентов: при количестве CD8+ Т-лимфоцитов ≤ 74 в поле зрения кумулятивная доля пациентов с 5-летней выживаемостью была 92%; а при количестве CD8+ Т-лимфоцитов ≥ 74 – 46% (log-rank-test; $p=0,0005$) [49].

При оценке числа В-лимфоцитов (CD79α+ В-лимфоцитов) в ПЗ ПКР высокое число этого фенотипа лимфоцитов коррелировало с высокой стадией заболевания ($r=0,62$), с большим размером новообразования ($r=0,58$), с высокой градацией опухоли по Фурману ($r=0,64$), с наличием регионарных и дистантных метастазов ($r=0,30$). Анализ 5-летней послеоперационной выживаемости больных показал, что если число В-лимфоцитов в ПЗ было <56 , то через 5 лет доля выживших была равна 84%, а если содержание В-лимфоцитов в ПЗ было ≥ 56 , то доля выживших снижалась до 54% (log-rank-test; $p=0,03$) [50].

Собственные исследования показали, что число ТК в ПЗ ПКР коррелировало с неблагоприятными прогностическими факторами: плотностью сосудов в ПЗ ($r=0,30$); инвазиями в псевдокапсулу ($r=0,64$); степенью анаплазии опухоли ($r=0,89$); большим размером опухолевого узла ($r=0,56$) и метастазированием ($r=0,46$). Была установлена взаимосвязь между количеством ТК в ПЗ и 5-летней послеоперационной выживаемостью больных: при количестве ТК $\leq 6,7$ в поле зрения кумулятивная доля 5-летней выживаемости была 100%, а при $\geq 6,7$ ТК – 59% (log-rank-test; $p=0,00005$) [51].

Авторами была исследована плотность распределения CD68+ макрофагов в ПЗ ПКР. Было обнаружено, что интенсивность распределения МФ в ПЗ была взаимосвязана: с клинической стадией заболевания ($r=0,66$); с размером карциномы ($r=0,52$); со степенью анаплазии ($r=0,80$) и наличием метастазов ($r=0,62$). При количестве МФ в ПЗ $\leq 8,8$ доля выживших к 5-летнему сроку составляла 70%, а когда число МФ в ПЗ было $\geq 8,8$, то до 5-летнего срока не дожил ни один пациент – 0% (log-rank-test, $p=0,000001$). Таким образом, авторами было выявлено неблагоприятное прогностическое значение в ПЗ при ПКР как высокой плотности распределения воспалительного инфильтрата, так и CD8+ Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, а также тучных клеток и макрофагов [52].

Заключение. Таким образом, перитуморозное микроокружение оказывает влияние на возникновение, развитие и прогрессирование опухоли. Перитуморозная зона содержит клетки, которые синтезируют многочисленные медиаторы, способные подавлять иммунную систему, способствовать ангиогенезу, миграции, инвазии и метастазированию карцином.

Понимание молекулярно-биологических процессов, происходящих в перитуморозной зоне, способно открыть много нового о биологическом поведении карцином различных локализаций. Кроме того, такие данные станут основой для разработки терапевтических средств на основе воздействия на клетки микроокружения опухолей. Протуморогенные процессы и молекулы в микроокружении карцином могут стать важнейшими мишенями для новых методов лечения рака.

Список литературы

1. Lasorsa F., Rutigliano M., Milella M., Ferro M., Pandolfo S.D., Crocetto F., Tataru O.S., Autorino R., Battaglia M., Ditunno P., Lucarelli G. Cellular and Molecular Players in the Tumor Microenvironment of Renal Cell Carcinoma // *Journal of Clinical Medicine*. 2023. Vol.12. P. 3888. DOI: 10.3390/jcm12123888.
2. Mier J.W. The tumor microenvironment in renal cell cancer // *Current Opinion in Oncology*. 2019. Vol. 31(3). P. 194-199.
3. Xu Y., Millera C.P., Warren E.H., Tykodi S.S. Current status of antigen-specific T-cell immunotherapy for advanced renal-cell carcinoma // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2021. Vol. 17 (7). P. 1882-1896.
4. Monjaras-Avila C.U., Lorenzo-Leal A.C., Luque-Badillo A.C., D'Costa N., Chavez-Muñoz C., Bach H. The Tumor Immune Microenvironment in Clear Cell Renal Cell Carcinoma // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24. P. 7946. DOI: 10.3390/ijms24097946.
5. Белобородов В.А., Воробьев В.А., Семинский И.Ж., Калягин А.Н. Порядок выполнения систематического обзора и мета-анализа по протоколу PRISMA // *Система менеджмента качества: опыт и перспективы*. 2023. № 12. С. 5-9.
6. Lo Presti E, Dieli F., Meraviglia S. Tumor-Infiltrating T-Lymphocytes: Pathogenic Role, Clinical Significance, and Differential Programming in the Tumor Microenvironment // *Frontiers in Immunology*. 2014. Vol. 5. P. 608-616.
7. Banat G. A., Tretyn A., Pullamsetti S. S., Wilhelm J., Weigert A., Olesch C., Ebel K., Stiewe T., Grimminger F., Seeger W., Fink L., Savai R. Immune and Inflammatory Cell Composition of Human Lung Cancer Stroma // *PLOS one*. 2015. Vol. 10(9). P. e 0139073.
8. Menegaz R.A., Michelin M.A., Etchebehere R.M., Fernandes P.C., Murta E.F. Peri- and intratumoral T and B-lymphocytic infiltration in breast cancer // *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2008. Vol.29 (4). P. 321-326.

9. Almeida L.C., Jammal M. P., Etchebehere R.M., Candido F.C., Murta E.F.C., Nomelini R.S.. Lymphocytes in Peritumoral Stroma: Evaluation in Epithelial Ovarian Neoplasms // *Immunol Invest*. 2020. Vol. 49(4). P. 397-405.
10. Sorbye S.W., Kilvaer T.K., Valkov A., Donnem T., Smeland E., Al-Shibli K., Bremnes R.M., Busund L.T. Prognostic impact of peritumoral lymphocyte infiltration in soft tissue sarcomas // *BMC Clinical Pathology*. 2012. Vol. 29(2). P. 5.
11. Савченко А.А., Борисов А.Г., Кудряшов И.В., Мошев А.В. Роль Т- и В-клеточного иммунитета в патогенезе онкологических заболеваний // *Вопросы онкологии*. 2015. Т. 61(6). С. 867-875.
12. Данилова Н.В., Хомяков В.М., Чайка А.В., Михайлов И.А., Олейников Н.В., Мальков П.Г. Характеристика иммунного микроокружения слизистой оболочки перитуморальной области – дополнительный независимый прогностический фактор при раке желудка // *Сибирский онкологический журнал*. 2021. Т. 20. (1). С. 74-86.
13. Шаманова А.Ю., Казачков Е.Л., Семенова А.Б. Сосуды и лимфоцитарный инфильтрат как компоненты микроокружения опухоли при местнораспространенном раке гортани // *Уральский медицинский журнал*. 2014. № 8. С. 62-64.
14. Казачков Е.Л., Семенова А.Б., Шаманова А.Ю. Структурные особенности воспалительно-клеточного инфильтрата в параканкрозной и дистантной зонах инвазивных карцином неспецифического типа молочной железы различных степеней злокачественности // *Уральский медицинский журнал*. 2014. № 8. С. 33-36.
15. Баударбекова М.М., Калмыкова А.В. Иммуногистохимическая характеристика иммунноклеточного микроокружения плоскоклеточного рака легкого // *Патология*. 2017. Т.14(2). С. 136-141.
16. Lin Z., Zou S., Wen K. The crosstalk of CD8⁺ T cells and ferroptosis in cancer // *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 15. № 14. 1255443. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1255443.
17. Elicora A., Bayrak Y., Vural C., Sezer H.F., Erkal S.U., Metin E. Prognostic significance of T lymphocyte subgroups (CD4 and CD8) in lung cancer patients after neoadjuvant chemotherapy // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2024. Vol. 19(1) P. 113. DOI: 10.1186/s13019-024-02596-z.
18. Giles J.R., Globig A.M., Kaech S.M., Wherry E.J. CD8⁺ T cells in the cancer-immunity cycle // *Immunity*. 2023. Vol. 56(10). P. 2231-2253.
19. Miyashita M., Sasano H., Tamaki K., Hirakawa H., Takahashi Y., Nakagawa S., Watanabe G., Taba H., Suzuki A., Ohuchi N., Ishida T. Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8⁺ and FOXP3⁺ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study // *Breast Cancer Research*. 2015. Vol. 17. DOI: 10.1186/s13058-015-0632-x.

20. Ma H.Y., Liu X.Z., Liang C.M. Inflammatory microenvironment contributes to epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer // *World Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 29. P. 6619-6628.
21. Vieira F.L., Beatriz J Vieira, Marco A M Guimaraes, Aarestrup F.M. Cellular profile of the peritumoral inflammatory infiltrate in squamous cells carcinoma of oral mucosa: Correlation with the expression of Ki-67 and histologic grading // *BMC Oral Health*. 2008. Vol. 2(8). P. 25.
22. Liu L., Zhao G., Wu W., Rong Y., Jin D., Wang D., Lou W., Qin X. Low intratumoral regulatory T cells and high peritumoral CD8(+) T cells relate to long-term survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreatectomy // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2016. Vol. 65(1). P. 73-82.
23. Funada Y., Noguchi T., Kikuchi R., Takeno S., Uchida Y., Gabbert H.E. Prognostic significance of CD8+ T-cell and macrophage peritumoral infiltration in colorectal cancer // *Oncology Reports*. 2003. Vol. 10. (2). P. 309-313.
24. Wouters M.C.A., Nelson B.H. Prognostic Significance of Tumor-Infiltrating B-Cells and Plasma Cells in Human Cancer // *Clinical Cancer Research*. 2018. Vol.24. P. 6125-6135.
25. Dang M., Yu J., Galant-Swofford J., Karam S.D. The dichotomy of regulatory B cells in cancer versus allergic disease // *Molecular Carcinogenesis*. 2024. Vol. 63(1). P. 11-21.
26. He Y., Qian H., Liu Y., Duan L., Li Y., Shi G. The roles of regulatory B cells in cancer // *Journal of Immunology Research*. 2014. P. 215471. DOI: 10.1155/2014/215471.
27. Сенчукова М.А., Рябов А.Б. Особенности В-лимфоцитарной инфильтрации прилежащей к опухоли слизистой оболочки желудка при раке. Клинико-морфологические аспекты // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2015. № 5. С. 8- 11.
28. Томчук О.И. Морфологическая характеристика реактивных изменений околоопухолевых участков слизистой оболочки желудка и регионарных лимфоузлов: автореф. канд. дисс. мед. наук. Оренбург. 2016. 22 с.
29. Kim S.W., Kim C.W., Moon Y.A., Hong Kim H.S. Reprogramming of tumor-associated macrophages by metabolites generated from tumor microenvironment // *Journal of Immunology Research*. 2024. Vol. 28(1). P. 123-136.
30. Ren C.X., Leng R.X., Fan Y.G., Pan H.F., Li B.Z., Wu C.H., Qiang Wu, Wang N.N., Xiong Q.R., Geng X.P., Ye D.Q. Intratumoral and peritumoral expression of CD68 and CD206 in hepatocellular carcinoma and their prognostic value // *Oncology Reports*. 2017. Vol. 38(2). P. 886-898.
31. Zhu X.D., Zhang J.B., Zhuang P.Y., Zhu H.G., Zhang W., Xiong Y.Q., Wu W.Z., Wang L., Tang Z.Y., Sun H.C. High expression of macrophage colony-stimulating factor in peritumoral liver

tissue is associated with poor survival after curative resection of hepatocellular carcinoma // *Journal of Clinical Oncology*. 2008. Vol. 26(16). P. 2707-2716.

32. Ding W., Tan Y., Qian Y., Xue W., Wang Y., Jiang P., Xu X. Clinicopathologic and prognostic significance of tumor-associated macrophages in patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis // *PLoS One*. 2019. Vol. 14(10). P. e.0223971.

DOI: 10.1371/journal.pone.0223971.

33. Tanaka T., Umemura S., Miyoshi T., Nakai T., Noritake O., Suzuki J., Tane K., Samejima J., Aokage K., Mimaki S., Tsuchihara K., Taki T., Miyazaki S., Watanabe R., Sakashita S., Sakamoto N., Kojima M., Goto K., Tsuboi N., Ishii G. The prognostic impact of a high number of peritumoral alveolar macrophages in neuroendocrine carcinoma in the lung // *Pathology International*. 2023. Vol. 73(10). P. 497-508.

34. Lin J.Y., Li X.Y., Tadashi N., Dong P. Clinical significance of tumor-associated macrophage infiltration in supraglottic laryngeal carcinoma // *Chinese Journal of Cancer Research*. 2011. Vol. 30(4). P. 280-286.

35. Varricchi G., Galdiero M.R., Loffredo S., Marone G., Iannone R., Marone G., Granata F. Are Mast Cells MASTers in Cancer? // *Frontiers in Immunology*. 2017. Vol. 8. P. 424.

DOI: 10.3389/fimmu.2017.00424.

36. Liu X., Li X., Wei H., Liu Y., Li N. Mast cells in colorectal cancer tumour progression, angiogenesis, and lymphangiogenesis // *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol. 14. P. 1209056.

DOI: 10.3389/fimmu.2023.1209056.

37. Ligan C., Ma X.H., Zhao S.L., Wei Zhao W. The regulatory role and mechanism of mast cells in tumor microenvironment // *American Journal of Cancer Research*. 2024. Vol. 14. (1). P. 1-15.

38. Kucuk S., Oltulu P. The relationship between types of inflammatory cells located at the micro-environment of papillary thyroid microcarcinoma prognostic factors // *Journal of BUON*. 2021. Vol. 26. (5). P. 2157-2168.

39. Rajabi P., Bagheri A., Hani M. Intratumoral and Peritumoral Mast Cells in Malignant Melanoma: An Immunohistochemical Study // *Advanced Biomedical Research*. 2017. Vol. 17(6). P. 39. DOI: 10.4103/2277-9175.204592.

40. Carpenco E., Ceausu R.A., Anca Maria Cimpean A.M., Gaje P.N., Saptefrati L., Fulga V., David V., Raica M. Mast Cells as an Indicator and Prognostic Marker in Molecular Subtypes of Breast Cancer // *In Vivo*. 2019. Vol. 33(3). P. 743-748.

41. Keser S.H., Kandemir N.O., Ece D.E., Gecmen G.G., Gul A.E., Barisik N.O., Senu S., Buyukuysal C., Barut F. Relationship of mast cell density with lymphangiogenesis and prognostic parameters in breast carcinoma // *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2017. Vol. 33(4). P. 171-180.

42. della Rovere F., Granata A., Familiari D., Darrigo G., Mondello B., Basile G. Mast cells in invasive ductal breast cancer: different behavior in high and minimum hormone-receptive cancers // *Anticancer Research*. 2007. Vol. 27(4B). P. 2465-2471.
43. Carlini M.J., Dalurzo M.C.L., Lastiri J.M., Smith D.E., Vasallo B.C., Puricelli L.I., de Cidre L.S.L. Mast cell phenotypes and microvessels in non-small cell lung cancer and its prognostic significance // *Human Pathology*. 2010. Vol. 41. (5). P. 697-705. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.04.029.
44. Cai S.W., Yang S.Z., Gao J., Pan K., Chen J.Y., Wang Y.L., Wei L.X., Dong J.H. Prognostic significance of mast cell count following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma // *Surgery*. 2011. Vol. 149(4). P. 576-584. DOI: 10.1016/j.surg.2010.10.009.
45. Ju M.J., Qiu S.J., Gao Q., Fan J., Cai M.Y., Li Y.W., Tang Z.Y. Combination of peritumoral mast cells and T-regulatory cells predicts prognosis of hepatocellular carcinoma // *Cancer Science*. 2009. Vol. 100. (7). P. 1267-1274. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01182.x.
46. Черданцева Т.М., Бобров И.П., Климачев В.В., Брюханов В.М., Лазарев А.Ф., Авдалян А.М., Гervальд В.Я., Сеченев Е.И. Гистоспектрофотометрическое и иммуногистохимическое исследование ренальной интратубулярной неоплазии в перитуморозной зоне раке почки // *Онкоурология*. 2012. № 3. С. 18-23. URL: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/gistospektrofotometricheskoe-i-immunogistohimicheskoe-issledovanie-renalnoy-intratubulyarnoy-neoplazii-v-peritumoroznoy-zone-raka.pdf> (дата обращения: 15.01.2025).
47. Черданцева Т.М., Бобров И.П., Климачев И.В. Исследование плотности перитуморозного воспалительного инфильтрата при раке почки: прогностическое значение // *Российский онкологический журнал*. 2015. № 4. С. 51. DOI: 10.17816/onco40271.
48. Олешко О.С., Черданцева Т.М., Бобров И.П., Лазарев А.Ф. Прогностическое значение исследования плотности лимфоидного инфильтрата перитуморозной зоны при почечно-клеточном раке // *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25275> (дата обращения: 15.01.2025).
49. Бобров И.П., Лазарев А.Ф., Черданцева Т.М., Климачев И.В., Климачев В.В., Мяделец М.Н., Лепилов А.В., Долгатов А.Ю., Корсиков Н.А., Долгатова Е.С., Лушникова Е.Л., Бакарев М.А. Высокая экспрессия CD8⁺ Т-лимфоцитов в перитуморозной зоне рака почки как фактор неблагоприятного прогноза // *Российский онкологический журнал*. 2022. Т. 27. (3). С. 97-105. DOI: 10.17816/onco115219.
50. Бобров И.П., Черданцева Т.М., Долгатова Е.С., Долгатов А.Ю., Лепилов А.В., Лушникова Е.Л., Бакарев М.А. Прогностическое значение количественной оценки В-

лимфоцитов в перитуморозной зоне рака почки // Современные проблемы науки и образования. 2021. № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30739>.

DOI: 10.17513/spno.30739.

51. Черданцева Т.М., Бобров И.П., Авдалян А.М., Климачев В.В., Казарцев А.В., Крючкова Н.Г., Климачев И.В., Мяделец М.Н., Лепилов А.В., Лушникова Е.Л., Молодых О.П. Тучные клетки при раке почки: клинико-морфологические взаимосвязи и прогноз // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т.163. (6). С. 768-773.

52. Бобров И.П., Лазарев А.Ф., Черданцева Т.М., Климачев И.В., Климачев В.В., Мяделец М.Н., Лепилов А.В., Долгатов А.Ю., Корсиков 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: 10.17816/1028-9984-2021-26-2-49-56.