

Для цитирования: Кит О.И., Златник Е.Ю., Базаев А.Л., Демидова А.А., Новикова И.А. Индивидуальный прогностический алгоритм риска прогрессирования рака пищевода после хирургического лечения. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 44–50. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-44-50.

For citation: Kit O.I., Zlatnik E.Yu., Bazaev A.L., Demidova A.A., Novikova I.A. Individual prognostic algorithm for estimating the risk of esophageal cancer progression after surgical treatment. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 44–50. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-44-50.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА ПИЩЕВОДА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

О.И. Кит¹, Е.Ю. Златник¹, А.Л. Базаев¹, А.А. Демидова², И.А. Новикова¹

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,

г. Ростов-на-Дону, Россия¹

Россия, г. Ростов-на-Дону, 344037, 14-я линия, 63. E-mail: elena-zlatnik@mail.ru, iftrnioi@yandex.ru¹

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,

г. Ростов-на-Дону, Россия²

Россия, г. Ростов-на-Дону, 344022, пер. Нахичеванский, 29²

Аннотация

Разработка лабораторных критериев прогнозирования течения рака пищевода (РП) является актуальной задачей современной онкологии в связи с необходимостью обеспечения персонализированного подхода к его лечению. Поскольку роль лимфоцитарной инфильтрации в течении и прогнозе РП остается дискуссионной, **целью исследования** явилась разработка прогностического алгоритма оценки риска прогрессирования плоскоклеточного рака пищевода на основании изучения показателей его лимфоцитарного микроокружения. **Материал и методы.** У 40 больных РП во время операции брали фрагмент опухоли, который гомогенизировали и методом проточной цитофлуориметрии определяли субпопуляции лимфоцитов (Т-В-NK, Т-reg). Прогностический алгоритм расчета риска прогрессирования РП в течение 3 лет после операции был разработан методом дискриминантного анализа с вычислением трех функций – F_0 , F_{6-12} , F_{12-24} , соответствующих заключениям об отсутствии риска прогрессирования РП в течение 3 лет (F_0); о высоком риске прогрессирования в течение 6–12 мес (F_{6-12}); о высоком риске прогрессирования заболевания в течение 12–24 мес (F_{12-24}) после операции. **Результаты.** Показано, что наибольшей дискриминантной мощностью, позволяющей считать различия статистически значимыми, обладают только два показателя: количество CD3+CD4+ и Т-reg клеток в опухоли. При разделении больных РП в зависимости от сроков прогнозируемого прогрессирования заболевания были рассчитаны коэффициенты и определены математические выражения для трех дискриминантных функций (F_0 , F_{6-12} , F_{12-24}), организованные в модель. Коэффициент F, рассчитанный для каждого больного и представленный в разработанном нами индивидуальном автоматизированном окне в программе Excel, позволил прогнозировать риск прогрессирования рака пищевода через 6–12, 12–24 мес после операции или судить об отсутствии прогрессирования в течение 3 лет после операции. **Заключение.** В прогрессировании РП после операции, вероятно, играет роль лимфоцитарное микроокружение, а именно субпопуляции CD3+CD4+ и Т-reg клеток, определение и включение которых в прогностический алгоритм может стать важной частью персонализированного подхода при лечении больных раком пищевода.

Ключевые слова: рак пищевода, прогнозирование, лимфоциты опухоли, дискриминантный анализ.

INDIVIDUAL PROGNOSTIC ALGORITHM FOR ESTIMATING THE RISK OF ESOPHAGEAL CANCER PROGRESSION AFTER SURGICAL TREATMENT

O.I. Kit¹, E.Yu. Zlatnik¹, A.L. Bazaev¹, A.A. Demidova², I.A. Novikova¹

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia¹
63, 14 Liniya Street, 344037, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: elena-zlatnik@mail.ru, ifrnioi@yandex.ru¹
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia²
29, Nahichevsky av., 344022, Rostov-on-Don, Russia²

Abstract

The development of laboratory criteria for predicting esophageal cancer (EC) prognosis is of great importance due to the need to achieve personalized approach to cancer treatment. Since the role of lymphocytic infiltration in EC remains controversial, our goal was to develop a prognostic algorithm for estimating the risk of esophageal squamous cell carcinoma progression, considering its lymphocytic microenvironment. **Material and Methods.** Tumor tissues were obtained from 40 EC patients during surgery; the tissues were homogenized, and lymphocyte subsets (T-B-NK, T-reg) were determined by flow cytometry. A prognostic algorithm for calculating the risk of EC progression within 3 years was developed using discriminant analysis with the calculation of the three F functions: F_0 , F_{6-12} , F_{12-24} , corresponding to the absence of the risk of EC progression during 3 years (F_0); a high risk of EC progression during 6–12 months (F_{6-12}); a high risk of EC progression during 12–24 months (F_{12-24}) after surgery. **Results.** Only two factors showed the highest discriminant power, allowing us to consider the differences as statistically significant – CD3+CD4+ and T-reg cells in tumors. When dividing EC patients into groups based on the prediction of time to disease progression, coefficients were calculated and mathematical functions were determined for three discriminant functions (F_0 , F_{6-12} , F_{12-24}) organized into a model. The F coefficient calculated for each patient allowed us to predict the risk of EC progression 6–12 and 12–24 months after surgery or the absence of disease progression within 3 years after surgery. **Conclusions.** The development of EC progression after surgery is apparently influenced by the lymphocytic microenvironment, predominantly by CD3+CD4+ and T-regs; their determination and inclusion in the prognostic algorithm can be important for personalized approach to the treatment of EC patients.

Key words: esophageal cancer, prognosis, tumor lymphocytes, discriminant analysis.

Введение

В связи с тяжелым течением плоскоклеточного рака пищевода (РП), его склонностью к быстрому прогрессированию после хирургического лечения и слабой чувствительностью к химиолучевой терапии проблема индивидуального прогнозирования течения РП с использованием различных клинических и лабораторных критериев является актуальной. Если среди клинических параметров прогностическое значение имеет, прежде всего, распространенность процесса, в частности вовлечение в него лимфоузлов, то из лабораторных даже такие очевидные характеристики, как пролиферативная активность опухоли, не всегда находят подтверждение, а некоторые из иммуногистохимических показателей опухоли получают в литературе противоположные трактовки [1, 2]. Прогноз онкологических заболеваний, как и возможность применения иммунотерапии в комплексном лечении, во многом зависит от состояния локального иммунитета [3, 4]. Значение присутствия клеток иммунной системы в микроокружении опухоли при клинически манифестированных онкологических заболеваниях может быть двояким в свете представлений об иммуноредактировании опухоли,

согласно которым лимфоциты могут проявлять иммуносупрессивное или ростостимулирующее действие [5, 6].

Немногочисленность и неполнота данных литературы об иммунологическом микроокружении РП побуждают к дальнейшим исследованиям в этой области. Ранее отмеченная негативная роль высоких концентраций ИЛ-6 в крови больных РП позволяет рассматривать этот показатель в качестве онкомаркера, имеющего преимущество перед антигеном плоскоклеточного рака (SCCA) и раково-эмбриональным антигеном (СЕА) [7, 8].

При ИГХ-исследовании состава внутриопухолевых лимфоцитов U. Zingg et al. [7] не обнаружили различий по содержанию CD3+, CD8+ и FoxP3+ при различном клиническом течении РП. Напротив, нами было показано прогностическое значение соотношения уровней T-reg клеток (CD3+CD25+CD127dim) и CD8+ T-лимфоцитов в ткани линии резекции и опухоли, причем повышение первого наблюдалось у больных с коротким, а повышение второго – с длительным периодом до прогрессирования у больных РП [9]. В настоящее время математическое моделирование различных медико-биологических процессов, в том числе и

Таблица 1/Table 1

Распределение больных РП (n=40) по клиническим характеристикам
Distribution of patients with esophageal cancer by clinical characteristics

Возраст/Age		Пол/Gender		Стадия/Stage			G		
Мин/ Min	Макс/ Max	Муж/ Male	Жен/ Female	I	II	III	1	2	3
33	76	28 (70 %)	12 (30 %)	10 (25 %)	15 (37,5 %)	15 (37,5 %)	5 (12,5 %)	20 (50 %)	15 (37,5 %)

риска прогрессирования злокачественных опухолей, привлекает внимание исследователей, однако в литературе мы не встретили подобного подхода к прогнозированию РП.

Целью исследования явилась разработка прогностического алгоритма оценки риска прогрессирования плоскоклеточного рака пищевода на основании изучения показателей его лимфоцитарного микроокружения.

Материал и методы

В работу включены данные, полученные в ходе клинко-лабораторного исследования 40 больных раком пищевода (табл. 1), которые получали хирургическое лечение в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте. Всем больным была выполнена операция Льюиса, дополненная стандартной двухзональной лимфодиссекцией. Специальной (системной и локальной) противоопухолевой терапии не проводилось. Больных наблюдали в течение 3 лет после операции, отмечали время развития прогрессирования заболевания.

При проведении операции брали образцы ткани опухоли размером 0,5×1,0 см, гомогенизировали с помощью Medimachine 30–60 сек. Полученные гомогенаты центрифугировали 4 мин при 1500 об/мин. В осадке определяли популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов на проточном цитометре FACSCantoII (BD): T(CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+), B(CD19+), NK (CD16+CD56+), T-регуляторные (Treg, CD4+CD25+CD127dim) клетки с соответствующими панелями антител. Результаты определения T, B, NK-клеток выражали в процентах от общего количества лимфоцитов, T regs – в процентах от CD3+CD4+ клеток.

Для статистической обработки полученных данных использовали программу Statistica 12.0 (StatSoft, США). Прогностический алгоритм расчета риска прогрессирования РП был разработан методом дискриминантного анализа с определением линейных уравнений функций классификации после создания матрицы факторной структуры [10]. Для оценки результатов хирургического лечения РП в течение 3 лет после операции использовались разработанные нами уравнения трех функций – F_0 , F_{6-12} , F_{12-24} , при этом F_0 соответствует заключению об отсутствии риска прогрессирования в течение 3 лет; F_{6-12} – заключению о высоком

риске прогрессирования заболевания в течение 6–12 мес; F_{12-24} – заключению о высоком риске прогрессирования заболевания в течение 12–24 мес после операции.

Результаты и обсуждение

На первом этапе путем пошагового включения различных показателей в модель были выбраны два параметра с наибольшей и статистически значимой дискриминантной мощностью. Ими оказались процентное содержание CD3+CD4+ и T-reg в ткани опухоли; дискриминантная мощность остальных исследованных показателей не была статистически значимой.

При разделении больных РП в зависимости от сроков прогнозируемого прогрессирования заболевания были рассчитаны коэффициенты и определены математические выражения для трех дискриминантных функций (F_0 , F_{6-12} , F_{12-24}), организованные в модель. Все показатели, включенные в модель, имели высокое значение F-статистики (F-remove). Соответствующий каждому показателю F-статистики уровень значимости p имел высокую доверительную значимость (p<0,05) (табл. 2).

При использовании модели для определения сроков прогрессирования индивидуальные значения иммунологических показателей больного вносили в каждое из трех уравнений для функций F_0 , F_{6-12} , F_{12-24} и рассчитывали 3 значения F:

$$F_0 = 0,39 \times X1 + 0,0095 \times X2 - 9,86;$$

$$F_{6-12} = 0,24 \times X1 + 0,12 \times X2 - 6,7;$$

$$F_{12-24} = 0,39 \times X1 + 0,066 \times X2 - 11,57,$$

где X1 – % CD3+CD4+, X2 – % T-reg.

В общем для модели значение F-статистики составило 3,88, статистическая значимость была высокой (p=0,034).

Таблица 2/Table 2

Параметры дискриминантной мощности показателей клеточного иммунитета, включенных в модель

The parameters of the discriminant power of cellular immunity indices included in the model

Показатели/ Parameters	F-remove	p
CD3+CD4+	5,397402	0,012
T-reg	3,811463	0,048

Таблица 3/Table 3

Автоматизированный расчет значений трех дискриминантных функций у больного П.
Automated calculation of the values of three discriminant functions in patient P.

Показатели/ Parameters	Индивидуальное значение/ Individual value	Коэффициенты/Coefficients			Функции/Functions		
		Прогрессирования нет в течение 3 лет/ No progression for 3 years	Прогрессирования нет 6–12 мес/ No progression for 6–12 months	Прогрессирования нет 12–24 мес/ No progression for 12–24 months	F ₀	F _{6–12}	F _{12–24}
CD3+CD4+	23,5	0,39	0,24	0,39	9,17	5,64	9,17
T-reg	24,6	0,0095	0,12	0,066	0,23	2,95	1,62
Constant		-9,86	-6,70	-11,57	-9,86	-6,70	-11,57
					-0,46	1,89	-0,78

Таблица 4/Table 4

Автоматизированный расчет значений трех дискриминантных функций у больной М.
Automated calculation of the values of three discriminant functions in patient M.

Показатели/ Parameters	Индивидуальное значение/ Individual value	Коэффициенты/Coefficients			Функции/Functions		
		Прогрессирования нет в течение 3 лет/ No progression for 3 years	Прогрессирования нет 6–12 мес/ No progression for 6–12 months	Прогрессирования нет 12–24 мес/ No progression for 12–24 months	F ₀	F _{6–12}	F _{12–24}
CD3+CD4+	54,8	0,39	0,24	0,39	21,37	13,15	21,37
T-reg	39,1	0,0095	0,12	0,066	0,37	4,69	2,58
Constant		-9,86	-6,70	-11,57	-9,86	-6,70	-11,57
					11,88	11,14	12,38

Для автоматизации расчетов по модели на основе табличного процессора Microsoft Excel был создан файл с встроенными математическими функциями. Индивидуальные показатели больных вносили в маркированную область. Остальные графы содержали коэффициенты для расчета функций F (табл. 3–5). При сравнении полученных значений трех классификационных функций делали выбор в пользу той функции и заключения, при которой полученный F имеет максимальное значение, т.е. дискриминантная мощность является наиболее высокой.

Клинические примеры использования разработанного алгоритма

Клинический пример 1

Пациент П., 50 лет. Диагноз: Рак среднегрудного отдела пищевода ШВ стадии (T3N2M0), 14.09.15 выполнена операция в объеме субтотальной резекции пищевода с одномоментной пластикой желудочным стеблем. Используя иммунологические параметры больного в каждом из 3 уравнений, при расчете с помощью автоматизированного окна установлено, что $F_0 = 0,39 \times 23,5 + 0,0095 \times 24,6 - 9,86 = -0,46$; $F_{6-12} = 0,24 \times 23,5 + 0,12 \times 24,6 - 6,7 = 1,89$; $F_{12-24} = 0,39 \times 23,5 + 0,066 \times 24,6 - 11,57 = -0,78$ (табл. 3). Полученные данные позволяли сделать заключение о высоком риске прогрессирования РП в сроки 6–12 мес после операции на основании выбора наибольшего значения ($F_{6-12} = 1,89$). Действительно, при СРКТ-контроле (13.05.16) выявлено

метастатическое поражение внутригрудных лимфоузлов, гидроторакс справа. Бессобытийный период составил 8 мес.

Клинический пример 2

Пациентка М., 57 лет. Диагноз: Рак среднегрудного отдела пищевода II стадии (T2N0M0), 20.08.15 оперирована в объеме субтотальной резекции пищевода с одномоментной пластикой желудочным стеблем. При использовании аналогичного алгоритма получено, что $F_0 = 0,39 \times 54,8 + 0,0095 \times 39,1 - 9,86 = 11,88$; $F_{6-12} = 0,24 \times 54,8 + 0,12 \times 39,1 - 6,7 = 11,14$; $F_{12-24} = 0,39 \times 54,8 + 0,066 \times 39,1 - 11,57 = 12,38$ (табл. 4). Полученные расчетом данные позволяли предположить высокий риск прогрессирования рака пищевода в сроки 12–24 мес после хирургического лечения (максимальный $F_{12-24} = 12,38$). В июле 2017 г. при СРКТ выявлено метастатическое поражение внутригрудных лимфоузлов, легких. Бессобытийный период составил 22 мес.

Клинический пример 3

Пациент С., 54 года. Диагноз: Рак среднегрудного отдела пищевода II стадии (T3N0M0), 14.04.15 выполнена операция в объеме субтотальной резекции пищевода с одномоментной пластикой желудочным стеблем. При расчете риска прогрессирования рака пищевода с учетом иммунологических параметров больного установлено, что $F_0 = 0,39 \times 35,5 + 0,0095 \times 4,7 - 9,86 = 4,03$; $F_{6-12} = 0,24 \times 35,5 + 0,12 \times 4,7 - 6,7 = 2,38$; $F_{12-24} = 0,39 \times 35,5 + 0,066 \times 4,7 - 11,57 = 2,59$ (табл. 5). Полученные в результате расчетов данные позволяли сделать заключение об отсутствии риска про-

Автоматизированный расчет значений трех дискриминантных функций у больного С.

Automated calculation of the values of three discriminant functions in patient C.

Показатели/ Parameters	Индивидуальное значение/ Individual value	Коэффициенты/Coefficients			Функции/Functions		
		Прогрессирования нет в течение 3 лет/ No progression for 3 years	Прогрессирования нет 6–12 мес/ No progression for 6–12 months	Прогрессирования нет 12–24 мес/ No progression for 12–24 months	F ₀	F _{6–12}	F _{12–24}
CD3+CD4+	35,5	0,39	0,24	0,39	13,85	8,52	13,85
T-reg	4,7	0,0095	0,12	0,066	0,04	0,56	0,31
Constant		-9,86	-6,70	-11,57	-9,86	-6,70	-11,57
					4,03	2,38	2,59

грессирования в течение 3 лет после операции на основании выбора наибольшего значения ($F_0=4,03$). При динамическом наблюдении в течение 3 лет не было выявлено признаков прогрессирования заболевания.

Прогнозирование течения онкологических заболеваний, в частности РП, является актуальной задачей современной онкологии, для решения которой могут быть использованы не только клинические, но и лабораторные, например иммунологические, критерии. Учитывая высокую значимость факторов локального иммунитета в обеспечении взаимодействия опухоль-организм, мы исследовали возможную прогностическую роль субпопуляций лимфоцитов в опухоли при РП. Несмотря на то, что были изучены субпопуляции, противоопухолевое значение которых описано в литературе [11–14], в том числе и нами при РП, такие как CD8+ и NK-клетки, дискриминантная мощность этих показателей оказалась незначительной и не позволила включить их в прогностический алгоритм. На основании высоких значений F-статистики при разведочном этапе дискриминантного анализа были отобраны CD4+ Т-клетки и T-reg. Однонаправленность их прогностической роли, показанной в данной работе, вероятно, объясняется иммунофенотипическим сходством за счет экспрессии обеими субпопуляциями CD4. При этом известно, что CD4+ клетки, присутствующие в опухоли, в значительной мере представлены T-reg [15–17], в чем проявляется один из аспектов «иммуноредактирования» опухоли.

Выбор максимального значения рассчитанных функций F_0 , F_{6-12} и F_{12-24} по величинам иммунологических показателей конкретного больного позволил получить индивидуальный прогноз риска прогрессирования РП в разные периоды времени после операции. Как известно, ведущим фактором прогноза при РП является распространенность процесса. Однако применение разработанного подхода в клинической практике свидетельствует о том, что в ряде случаев менее распространенный процесс при неблагоприятном иммунологическом микроокружении демонстрирует более высокий риск прогрессирования. Таким образом, разработана дискриминантная модель определения индивидуального риска прогрессирования плоскоклеточного рака пищевода на основании исследования субпопуляций внутриопухолевых лимфоцитов, которую целесообразно использовать в клинике.

Заключение

С помощью метода дискриминантного анализа разработана модель прогнозирования риска прогрессирования плоскоклеточного рака пищевода после хирургического лечения с использованием наиболее значимых различий по параметрам содержания CD3+CD4+ и T-reg в опухоли, что говорит об их существенной роли во взаимодействии между опухолью и организмом опухоленосителя. Расчет функции F по данным каждого больного в сопоставлении с индивидуальной динамикой течения заболевания позволил обосновать прогностический алгоритм для возможной разработки персонализированного подхода к лечению таких больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Murata A., Baba Y., Watanabe M., Shigaki H., Miyake K., Karashima R., Imamura Y., Ida S., Ishimoto T., Iwagami S., Sakamoto Y., Miyamoto Y., Yoshida N., Baba H. p53 immunohistochemical expression and patient prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Med Oncol.* 2013 Dec; 30(4): 728. doi: 10.1007/s12032-013-0728-z.
- McCormick Matthews L.H., Noble F., Tod J., Jaynes E., Harris S., Primrose J.N., Otensmeyer C.H., Thomas G.J., Underwood T.J. Systematic review and meta-analysis of immunohistochemical prognostic biomarkers in resected esophageal adenocarcinoma. *Br J Cancer.* 2015 Jun 30; 113(1): 107–18. doi: 10.1038/bjc.2015.179.
- Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. Киев, 2005. 791 с. [Berezhnaya N.M., Chekhun V.F. Immunology of malignant growth. Kiev, 2005. 791 p. (in Russian)].
- Fridman W.H., Pages F., Sautes-Fridman C., Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer.* 2012 Mar 15; 12(4): 298–306. doi: 10.1038/nrc3245.

- Kim R., Emi M., Tanabe K. Cancer immunoeediting from immune surveillance to immune escape. *J Diabetes Investig.* 2010 Oct 19; 1(5): 208–11. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00046.x.
- Corthay A. Does the immune system naturally protect against cancer? *Front Immunol.* 2014 May 12; 5: 197. doi: 10.3389/fimmu.2014.00197.
- Zingg U., Montani M., Frey D.M., Dirnhofer S., Esterman A.J., Went P., Oertli D. Tumour-infiltrating lymphocytes and survival in patients with adenocarcinoma of the oesophagus. *Eur J Surg Oncol.* 2010 Jul; 36(7): 670–7. doi: 10.1016/j.ejso.2010.05.012.
- Lukaszewicz-Zajac M., Mroczko B., Kozłowski M., Nikliński J., Ludański J., Szmitkowski M. Higher importance of interleukin 6 than classic tumor markers (carcinoembryonic antigen and squamous cell cancer antigen) in the diagnosis of esophageal cancer patients. *Dis Esophagus.* 2012 Apr; 25(3): 242–9. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01242.x.
- Kum O.I., Златник Е.Ю., Селотина О.Н., Максимов А.Ю., Базаев А.Л., Колесников Е.Н., Новикова И.А. Способ прогнозирования прогрессирования рака пищевода. Патент № 2640954 РФ, МПК

- G01N33/48. № 2016145896; Заявл. 22.11.16; Опубл. 12.01.18, Бюлл. № 2. [Kit O.I., Zlatnik E.Yu., Selyutina O.N., Maksimov A.Yu., Bazaev A.L., Kolesnikov E.N., Novikova I.A. A method for predicting the progression of cancer of the esophagus. Patent No. 2640954 of the Russian Federation, IPC G01N33/48. No. 2016145896; Claim 11.22.16; Publ. 1.12.18, Bull. No. 2. (in Russian)].
10. *Омельченко В.П., Демидова А.А.* Автоматизированные медико-технологические системы клинико-лабораторных исследований. М., 2016. 528 с. [Omelchenko V.P., Demidova A.A. Automated medical and technological systems for clinical and laboratory research. Moscow, 2016. 528 p. (in Russian)].
11. *Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Заботина Т.Н., Короткова О.В., Славина Е.Г., Борунова А.А.* Новые возможности регуляции противоопухолевого иммунного ответа. Злокачественные опухоли. 2015; 1: 26–34. [Kadagidze Z.G., Chertkova A.I., Zabolina T.N., Korotkova O.V., Slavina E.G., Borunova A.A. New regulation of antitumor immune response. Malignant tumours. 2015; 1: 24–30. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2015-1-24-30.
12. *Златник Е.Ю., Новикова И.А., Непомнящая Е.М., Селюткина О.Н., Аушева Т.В., Алиев Т.А., Ващенко Л.Н., Ульянова Е.П., Мащенко Н.М.* Возможности прогнозирования эффективности лечения сарком мягких тканей на основе особенностей их иммунологического микроокружения. Казанский медицинский журнал. 2018; 99(1): 167–173. [Zlatnik E.Yu., Novikova I.A., Nepomnyashchaya E.M., Selyutina O.N., Ausheva T.V., Aliiev T.A., Vashchenko L.N., Ul'yanova E.P., Mashchenko N.M. Possibility of predicting the efficiency of soft tissue sarcoma treatment on the basis of features of their immunological microenvironment. Kazan Medical Journal. 2018; 99(1): 167–173. (in Russian)]. doi: 10.17816/KMJ2018-167.
13. *Hald S.M., Bremnes R.M., Al-Shibli K., Al-Saad S., Andersen S., Stenvold H., Busund L.T., Donnem T.* CD4/CD8 coexpression shows independent prognostic impact in resected nonsmall cell lung cancer patients treated with adjuvant radiotherapy. Lung Cancer. 2013; 80(2): 209–15. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.12.026.
14. *Adams S., Gray R.J., Demaria S., Goldstein L., Perez E.A., Shulman L.N., Martino S., Wang M., Jones V.E., Saphner T.J., Wolff A.C., Wood W.C., Davidson N.E., Sledge G.W., Sparano J.A., Badve S.S.* Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. J Clin Oncol. 2014; 32(27): 2959–66. doi: 10.1200/JCO.2013.55.0491.
15. *Златник Е.Ю., Пржедецкий Ю.В., Кочуев С.С., Новикова И.А., Непомнящая Е.М., Загора Г.И., Бондаренко Е.С., Позднякова В.В.* Иммунологические факторы в ткани меланомы кожи различной распространенности. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018; 1(1): 44–48. [Zlatnik E.Yu., Przhedetsky Yu.V., Kochuev S.S., Novikova I.A., Nepomnyashchaya E.M., Zakora G.I., Bondarenko E.S., Pozdnyakova V.V. Immunologic factors in tissues of cutaneous melanoma depending on its thickness. Medical News of North Caucasus. 2018; 1(1): 44–48. (in Russian)]. doi: 10.14300/mnnc.2018.13013.
16. *Deng G.* Tumor-infiltrating regulatory T cells: origins and features. Am J Clin Exp Immunol. 2018; 7(5): 8187.
17. *Najafi M., Farhood B., Mortezaee K.* Contribution of regulatory T cells to cancer: A review. J Cell Physiol. 2019 Jun; 234(6): 7983–7993. doi: 10.1002/jcp.27553.

Поступила/Received 28.05.2019
Принята в печать/Accepted 16.07.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт» Минздрава (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1728-0329. Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Златник Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4137-7410. Author ID (Scopus): 6603160432.

Базаев Адлан Лечаевич, аспирант, ОАО № 1, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия).

Демидова Александра Александровна, доцент кафедры медицинской и биологической физики, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4014-8502. Researcher ID (WOS): O-9155-2016. Author ID (Scopus): 7006838349. ORCID: 0000-0003-3545-9359.

Новикова Инна Арнольдовна, кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4810-2424. Researcher ID (WOS): E-7710-2018. Author ID (Scopus): 7005153343. ORCID: 0000-0002-6496-9641.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кит Олег Иванович: разработка концепции научной работы.

Златник Елена Юрьевна: выполнение и анализ результатов иммунологических исследований.

Базаев Адлан Лечаевич: выполнение клинической части работы, хирургического лечения с последующим наблюдением и сбором информации о больных.

Демидова Александра Александровна: выполнение статистической обработки результатов.

Новикова Инна Арнольдовна: подготовка рукописи статьи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Oleg I. Kit, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director of Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Elena Yu. Zlatnik, MD, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: elena-zlatnik@mail.ru. Author ID (Scopus): 6603160432.

Adlan L. Bazaev, Postgraduate, Department of Abdominal Oncology № 1, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

Alexandra A. Demidova, PhD, Associate Professor of Department of Medical and Biological Physics, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia).

Inna A. Novikova, MD, PhD, Deputy General Director for Science, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): E-7710-2018. Author ID (Scopus): 7005153343. ORCID: 0000-0002-6496.

AUTHOR CONTRIBUTION

Oleg I. Kit: creation of the concept of the research.

Elena Yu. Zlatnik: implementation and analysis of immunologic part of the research.

Adlan L. Bazaev: implementation and analysis of clinical part of the research.

Alexandra A. Demidova: implementation of statistics.

Inna A. Novikova: composition of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.