

© М.В. Мнихович¹, Л.М. Ерофеева¹, Д.А. Борисов², Р.Г. Тимофеев²,
Ю.С. Агафонова², Т.В. Безуглова¹, С.В. Снегур³, Ю.Г. Павлова³, И.А. Ширипенко^{1,2}, А.С. Сарычева⁴

Возможности использования различных параметров опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов в клинической практике при колоректальном раке

¹«Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областная клиническая больница», г. Рязань, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

© Maxim V. Mnikhovich¹, Lyudmila M. Erofeeva¹, Denis A. Borisov², Roman G. Timofeev²,
Yulia S. Agafonova², Tatyana V. Bezuglova¹, Svetlana V. Snegur³, Yulia G. Pavlova³,
Ivan A. Shiripenko^{1,2}, Anastasiia S. Sarycheva⁴

Using Various Parameters of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Clinical Practice for Colorectal Cancer

¹Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI Petrovsky NRCS, Moscow, the Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

³Regional Clinical Hospital of the Ryazan Oblast, Ryazan, the Russian Federation

⁴RUDN, Moscow, the Russian Federation

Микроокружение опухоли в настоящее время рассматривается как биомаркер выживаемости онкологических больных и играет важную роль при выборе оптимальной противоопухолевой терапии. Понимание происходящих в опухолевом микроокружении процессов и взаимодействий динамично совершенствуется, что открывает новые возможности для практической и исследовательской деятельности. В настоящем обзоре представлены данные о различных подходах к изучению некоторых параметров опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и других компонентов микроокружения опухоли как биомаркера прогноза клинических исходов и как инструмента для назначения рациональной терапии при колоректальном раке. Для подготовки обзора проведен поиск литературы по базам данных Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, CyberLeninka, РИНЦ и CNKI. При анализе использованы источники, индексируемые в базах данных Scopus, Web of Science, PubMed; 68 % работ опубликовано за последние 5 лет. Использовано 37 источников для написания данного литературного обзора.

Ключевые слова: обзор исследований опухолевого микроокружения; опухоль-инфильтрирующие лимфоциты; колоректальный рак

Для цитирования: Мнихович М.В., Ерофеева Л.М., Борисов Д.А., Тимофеев Р.Г., Агафонова Ю.С., Безуглова Т.В., Снегур С.В., Павлова Ю.Г., Ширипенко И.А., Сарычева А.С. Возможности использования различных параметров опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов в клинической практике при колоректальном раке. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 864-871.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-864-871

The tumor microenvironment is currently regarded as a biomarker of survival in cancer patients and is a key factor in the selection of optimal antitumor therapy. The comprehension of the processes and interactions occurring in the tumor microenvironment is evolving at a rapid pace, creating new avenues for both practical applications and scientific inquiry. This review presents data on the various approaches to the study of specific parameters of tumor-infiltrating lymphocytes and other components of the tumor microenvironment as a potential biomarker for predicting clinical outcomes and as a tool for prescribing rational therapy for colorectal cancer. In order to prepare the review, a literature search was conducted across a range of databases, including Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, CyberLeninka, RSCI and CNKI. The analysis employed sources indexed in the Scopus, Web of Science, and PubMed databases. Of the works included in the analysis, 68 % were published within the last five years. A total of 37 sources were consulted in the preparation of this literature review.

Keywords: a review of tumor microenvironment studies; tumor-infiltrating lymphocytes; colorectal cancer

For Citation: Maxim V. Mnikhovich, Lyudmila M. Erofeeva, Denis A. Borisov, Roman G. Timofeev, Yulia S. Agafonova, Tatyana V. Bezuglova, Svetlana V. Snegur, Yulia G. Pavlova, Ivan A. Shiripenko, Anastasiia S. Sarycheva. Using various parameters of tumor-infiltrating lymphocytes in clinical practice for colorectal cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 864-871. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-864-871

Введение

Колоректальный рак (КРР, РТК — рак толстой кишки) на сегодняшний день занимает третье место по встречаемости и второе место по смертности среди онкологических заболеваний. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, за 2020 г. в мире было выявлено почти 2 млн новых случаев заболевания и установлен факт почти 1-го миллиона смертей по причине КРР. Поэтому одной из задач мирового здравоохранения является оптимизация методов лечения колоректального рака и поиск диагностических критериев для выбора рациональной терапии [1].

Одним из направлений изучения КРР является рассмотрение его опухолевого микроокружения (ТМЕ — tumor microenvironment). Под понятием ТМЕ подразумевают различные клеточные элементы и не клеточные компоненты, включающие цитокины и другие регуляторные факторы, вырабатываемые клетками. Среди клеток микроокружения выделяют опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (ОИЛ, TILs — Tumor-infiltrating lymphocytes), представляющие клеточную основу иммунного ответа, ассоциированные с опухолью макрофаги (ТАМ — Tumor-associated macrophages), нейтрофилы (ТАН — Tumor-associated neutrophils), фибробласты (CAF — Cancer associated fibroblasts) и др. клетки [2, 3]. В настоящее время изучение TILs, как основы иммунного ответа, и ТМЕ в целом при колоректальном раке может быть полезным при выборе оптимальной терапии и определении прогноза для пациента. Поэтому сегодня активно проводятся работы, которые изучают количественные показатели TILs и качественные свойства ТМЕ. Показано, что локальный субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток при раке ободочной кишки меняется в зависимости от стадии опухолевого процесса, что может быть использовано при прогнозировании клинического течения заболевания [4]. Цель настоящего обзора: систематизировать сведения о возможности применения различных параметров микроокружения опухоли при КРР для определения прогноза и подбора оптимальной терапии пациентам.

Количественная оценка TILs и дополнительные параметры

На сегодняшний день в исследованиях неоднократно было показано, что более высокие значения TILs являются независимым благоприятным прогностическим фактором для пациента

при КРР. Однако ученые стремятся обнаружить дополнительные параметры, которые в совокупности с количественными значениями TILs могут обладать более высоким прогностическим потенциалом [5, 6].

В современных научных работах количественные значения TILs рассматриваются совместно с активностью процесса почкования опухоли (tumor budding) при колоректальном раке. Немецкая группа исследователей во главе с Corinna Lang-Schwarz в 2018 г. поднимает вопрос о пользе совместной оценки данных морфологических показателей. При этом в зависимости от уровня TILs и активности процесса почкования опухоли исследователями были выявлены различия в общей выживаемости (ОВ) между пациентами. Группы больных с высоким уровнем TILs (> 5 %) имели более продолжительную ОВ, при этом среди данных пациентов наилучшая выживаемость была у лиц с низким уровнем почкования опухоли. Наоборот, наименее благоприятный прогноз наблюдался в группе лиц с высоким уровнем почкования опухоли и низким уровнем TILs ($\leq 5\%$). При этом результаты, полученные немецкими исследователями, находят подтверждение в более современной работе González и соавт. [6, 7].

Учитывая, что процесс почкования опухоли является независимым маркером рецидива опухоли и выживаемости пациентов при II стадии колоректального рака, на ITBCC в 2016 г. поднимался вопрос о потенциальной пользе назначения адьювантной химиотерапии в зависимости от активности процесса почкования опухоли при II стадии КРР. Поэтому в работе 2021 г. группа исследователей во главе с Corina Lang-Schwarz рассматривала TILs и активность процесса почкования опухоли при колоректальном раке в качестве биомаркеров для индивидуальных показаний к назначению адьювантной химиотерапии. При изучении случаев III стадии КРР наибольшее увеличение общей выживаемости после химиотерапии было достигнуто у пациентов с низким уровнем почкования и высокими значениями TILs. При этом положительное влияние адьювантной химиотерапии достоверно наблюдалось и в группе больных с выраженной степенью процесса почкования опухоли и низким уровнем TILs. Однако в процессе изучения случаев II стадии КРР не было обнаружено достоверных различий между пациентами, получившими химиотерапию, и пациентами без неё ни в одной из групп, выделяемых данными исследователями на основании показателей активности процесса почкования опухоли и уровня TILs. В целом при II стадии колоректального

рака роль адъювантной химиотерапии в настоящее время остается спорной. Большинству пациентов адъювантная химиотерапия не приносит пользы, однако она может быть предложена в случаях «высокого риска», который выявляется при наличии выраженного почкования, Т4-опухоли, лимфоваскулярной или периневральной инвазии, кишечной непроходимости, перфорации опухоли [8, 9].

Помимо активности процесса почкования опухоли при КРР совместно с TILs изучаются и др. параметры. Например, в работе, опубликованной в 2019 г., исследователи из Южной Кореи рассмотрели влияние показателей TILs совместно с отношением нейтрофилов к лимфоцитам в периферической крови (NLR — neutrophils-leukocytes ratio). Ранее, в 2014 г. в работе G. Malietzis NLR > 3 был установлен как неблагоприятный независимый прогностический фактор безрецидивной выживаемости при КРР. При этом группой исследователей из Южной Кореи в собственной работе высокий уровень NLR был установлен как больше или равно 3. В их исследовании пациенты с III стадией КРР, которые перенесли операцию с последующей химиотерапией по схеме FOLFOX, были разделены на 4 группы: высокий показатель TILs с низким уровнем NLR; высокий показатель TILs с высоким уровнем NLR; низкий показатель TILs с низким уровнем NLR; низкий показатель TILs с высоким уровнем NLR. При этом наблюдалась разница в 5-летней общей выживаемости: 93,8 %, 83,3 %, 78,3 % и 75 % соответственно описанным выше группам [5, 10].

Молекулярные подтипы КРР

Следует учитывать, что количественные показатели TILs не дают полноценной картины о микроокружении опухоли в целом, поэтому более подробное изучение качественных свойств ТМЕ может обладать дополнительными преимуществами в клинической и исследовательской практиках.

Клеточное микроокружение опухоли сегодня может рассматриваться в контексте молекулярной классификации рака толстой кишки. В 2015 г. на основании исследования экспрессии опухолями различных генов были выделены 5 групп КРР (the Consensus Molecular Subtypes — CMS): CMS1 (иммунный тип, 14 %), CMS2 (канонический тип, 37 %), CMS3 (метаболический тип, 13 %), CMS4 (мезенхимальный тип, 23 %) и смешанный тип (13 %) [11].

К CMS1 (иммунному) типу колоректального рака относятся опухоли с гиперметилированным статусом, высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H — microsatellite

instability-high) и недостаточностью в системе репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (dMMR — deficient mismatch repair). Его отличительной особенностью является мутация в гене BRAF, продукт которого участвует в формировании внутриклеточных сигналов, направленных на клеточный рост. Для остальных подтипов характерна мутация протоонкогена KRAS. В основном опухоли CMS1-типа локализируются в проксимальных отделах толстой кишки [11, 12].

Данные опухоли характеризуются высокими показателями иммуногенности и мутационной нагрузки (TMB — tumor mutation burden). В работе 2021 г., проведенной китайскими исследователями, было показано, что в опухолях CMS1-типа уровни инфильтрации CD8+ Т-клеток, Т-фолликулярных хелперов, макрофагов (M1), нейтрофилов и активированных естественных клеток-киллеров (NK) были значительно выше, по сравнению с другими типами колоректального рака [13].

Цитотоксические Т-лимфоциты являются основой противоопухолевого ответа. При этом доказано, что более высокие значения инфильтрации опухоли CD8+ Т-клетками связаны с более благоприятным прогнозом для пациента. Однако клетки ТМЕ воздействуют не только на опухолевые клетки, но и др. участников микроокружения. Например, в работе 2018 г. Weiwei Shi и соавт. была продемонстрирована способность Т-фолликулярных хелперов стимулировать эффекторные функции CD8+ Т-клеток при помощи экспрессии ИЛ-21. А в работе 2017 г. Valeria Governa и соавт. показано, что благоприятное прогностическое значение CD8+ Т-клеточной инфильтрации при КРР усиливалось при сопутствующей инфильтрации нейтрофилами, поэтому сегодня активно поднимается вопрос об их взаимном влиянии друг на друга [2, 14, 15, 16].

CD8+ Т-клетки и NK-клетки также могут взаимно благоприятно влиять на реализацию противоопухолевого ответа. Andrea Coppola и соавт., рассуждая о причинах положительных эффектов ранее упомянутых клеток описывает два механизма. Один из них заключается в том, что ИЛ-2, продуцируемый Т-клетками, и HMBG1 (high-mobility group protein B1), выделяемый клетками опухоли, стимулируют NK-клетки, которые могут синтезировать IFN- γ и лептин. Под воздействием IFN- γ происходит повышение экспрессии HLA II класса опухолевыми клетками и в присутствии лептина это приводит к секреции макрофагами ИЛ-1b. Данный цитокин индуцирует синтез ИЛ-6 Т-клетками, что способствует созданию провоспалительной среды в микроокружении опухоли. Другой механизм заключается в повышении экспрессии HLA I класса опухолевыми клетками, благодаря воздействию на них

IFN- γ , который могут продуцировать NK-клетки. В результате происходит повышение презентации антигена цитотоксическим Т-лимфоцитам, что способствует усилению элиминации опухолевых клеток [17].

Макрофаги, в свою очередь, обычно подразделяются на два подтипа: M1- и M2-подобные, с провоспалительным и противовоспалительным фенотипами соответственно. При этом в работе Juha P. Väyrynen и соавт. было показано, что высокое значение соотношения плотности M1:M2 макрофагов в строме опухоли ассоциировалось с лучшей выживаемостью пациентов с раком толстой кишки. Однако стоит учитывать, что данная бинарная концепция является упрощением процесса трансформации клеток с множеством переходных форм [18].

CMS2 (канонический) тип включает случаи РТК с сочетанием низкого уровня метилирования, низкой мутационной нагрузкой, высоким уровнем хромосомной нестабильности (CIN) и активацией WNT и MYC-сигнальных путей. Обнаружение данных опухолей повышается от проксимальных к дистальным отделам толстой кишки [11, 12].

В опухолях CMS2-типа уровни инфильтрации активированных CD4⁺ клеток памяти и NK-клеток в состоянии покоя были выше, чем в других CMS-типах КРР [13].

В исследовании Penglei Ge и соавт. активированные CD4⁺ клетки памяти не имели связи со временем выживаемости пациента. При этом инфильтрация TME активированными CD4⁺ клетками памяти на ранних стадиях КРР была выше [19].

CMS3 (метаболический) тип имеет высокую частоту мутации в генах KRAS, меньшее количество соматических копий, по сравнению с CMS2 и CMS4, и характеризуется высокой активностью метаболических путей. Данные опухоли локализуются как в проксимальных, так и в дистальных отделах кишечника [11, 12].

При изучении TME в CMS3-типе КРР было отмечено, что высокая инфильтрация M1-подобных макрофагов у пациентов с CMS3-типа коррелировала с лучшим прогнозом [13].

Среди клеточного микроокружения при CMS3 типе, по сравнению с другими молекулярными видами КРР, отмечался более высокий уровень инфильтрации покоящимися CD4⁺ клетками памяти. При этом в CMS3, а также CMS2 типах РТК была отмечена негативная корреляция наивных CD4⁺ клеток памяти с опухоль-ассоциированными фибробластами, которые обладают иммуносупрессивными свойствами в TME [13].

В **CMS4 (мезенхимальном) типе** коло ректального рака отмечается активация генов, участвующих в эпителиально-мезенхимальном

переходе (ЭМП) и ассоциированных с передачей сигналов посредством TGF- β (transforming growth factor β), с ангиогенезом, с ремоделированием соединительнотканного матрикса и активацией системы комплемента [11].

CMS4-тип РТК можно охарактеризовать как противовоспалительный, что ярко отражается в клеточном микроокружении опухоли: отмечается большое количество фибробластов, которые в свою очередь играют важную роль в процессах пролиферации и миграции клеток КРР, и недифференцированных макрофагов. При этом в исследовании отмечалось, что низкая степень инфильтрации NK-клеток в состоянии покоя и Treg-клеток (regulatory T-cells — регуляторные Т-клетки) коррелировала с более благоприятным прогнозом у пациентов с данным CMS-типом [13, 20].

CAFs способствуют созданию иммуносупрессивной среды в микроокружении опухоли путем различных механизмов: участвуют в миграции в микроокружение опухоли MDSC (myeloid-derived suppressor cells — миелоидные супрессорные клетки) и Treg-клеток, обеспечивают поляризацию макрофагов до M2-подобного фенотипа, нарушают презентацию антигена дендритными клетками, способствуют иммунным реакциям Т-хелперов 2 типа, которые, в свою очередь, неблагоприятно влияют на суммарный противоопухолевый ответ. CAFs также могут напрямую подавлять функцию NK-клеток и цитотоксических Т-клеток. При этом опухоль-ассоциированные фибробласты могут способствовать экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках, что приводит к их уклонению от иммунного ответа. Кроме того, фибробласты имеют высокую экспрессию проангиогенных и иммуносупрессивных факторов, таких как TGF- β и VEGF (vascular endothelial growth factor) [21, 22, 23].

Регуляторные Т-клетки играют важную роль в развитии иммунологической толерантности опухоли, а также могут стимулировать ангиогенез, что приводит к прогрессированию онкологического процесса. Поэтому обычно повышение инфильтрации Treg-клетками в TME ассоциируют с ухудшением прогноза для пациента. Однако данная популяция клеток является гетерогенной. Субпопуляция ROR γ t⁺ Treg-клеток отличается от ROR γ t⁻ Treg-клеток повышенной экспрессией β -катенина. Под воздействием WNT- β -катенинового пути происходит снижение влияния FoxP3-фактора из-за конкурентной активации TCF1 (transcription factor T cell factor 1 — фактор транскрипции Т-клеток 1), что приводит к снижению иммуносупрессорного действия Treg-клеток. Вследствие данной модуляции активности генов ROR γ t⁺ Treg-клетки продуцируют провоспалительные цитокины, что

может означать их вклад в противоопухолевый иммунный ответ [24, 25].

В 2021 г. исследование Hang Zheng и соавт. продемонстрировало роль высокой экспрессии CALD1 (calmodulin binding protein 1) в прогрессировании CMS4-типа рака толстого кишечника. Данный фактор связан с активацией трансэндотелиальной миграции лейкоцитов и клеточной адгезии, облегчением взаимодействия цитокинов с их рецепторами, со стимуляцией TGF-бета сигнального пути. Кроме того, CALD1 коррелировал с высокой инфильтрацией опухоли M2-подобными макрофагами, моноцитами, нейтрофилами и Treg-клетками [26].

После выделения CMS-типов колоректального рака было обнаружено, что имеются различия в выживаемости пациентов в зависимости от типа. Худший прогноз с раком без метастазов имели пациенты с CMS4-типом, который также характеризуется более быстрым наступлением метастазирования. Однако при метастатическом KPP пациенты с CMS1-типом имели самую короткую выживаемость, по сравнению с другими CMS-типами. При этом лучшую выживаемость при метастатическом KPP продемонстрировал CMS2-тип KPP [27].

Актуальным на сегодняшний день остается вопрос о стадии TNM, при которой рационально назначение адъювантной химиотерапии [28, 29]. Так, при сравнительном исследовании эффективности применения адъювантной химиотерапии (АХТ) при перстневидноклеточном раке толстой кишки II-III стадии заболевания по показателям общей выживаемости и безрецидивной выживаемости, установлено, что применение АХТ не улучшало прогноз, по сравнению с группой пациентов, которые не получали АХТ [30]. В исследовании Yaqi Li и соавт. 2020 г., напротив, была продемонстрирована эффективность адъювантной химиотерапии при II стадии у пациентов с CMS2 и CMS3 типами KPP. Однако, учитывая небольшую выборку пациентов в этом исследовании, данное утверждение требует дальнейшего уточнения на более крупных когортах пациентов [31].

Интересным является рассмотрение CMS-типов через призму «горячих» и «холодных» опухолей для определения эффективности применения лечения на основе ингибиторов иммунных контрольных точек (ICI — immune checkpoint inhibitors, или ICB — immune checkpoint blockade). «Горячие» опухоли имеют высокое содержание TILs и насыщены молекулами CTLA-4, PD-1 и PD-L1, LAG-3 — мишенями для ICI-терапии. «Холодные» опухоли имеют противоположные свойства [32].

Согласно вышесказанному, CMS1-тип и CMS4-тип можно отнести к «горячим» опухо-

лям, а CMS2-тип и CMS3-тип — к «холодным». Однако следует учитывать различия в TME между CMS1-типом и CMS4-типом.

Активное иммунное микроокружение и обнаруженные истощенные CD8+ Т-клетки в CMS1-типа с MSI-H являются главными кандидатами для ICI-терапии. При этом следует учитывать, что опухоли с MSS, относящиеся к CMS1-типу, не были чувствительны к ICI-терапии. При схожих иммунологических путях CMS1-тип MSS, вероятно, имеет принципиальные отличия в клеточной инфильтрации TME [33].

В TME CMS4-типа колоректального рака наблюдается выраженная инфильтрация фибробластами, макрофагами 2-го типа и Treg-клетками, которые, как было описано ранее, отрицательно влияют на противоопухолевый иммунный ответ CD8+ Т-клеток. Для CMS4-типа перспективным является применение ICI терапии совместно с воздействием на другие мишени, характерные для данного CMS-типа. Следовательно, понимание патогенеза CMS4-типа KPP, предполагает такие точки приложения таргетной терапии, как TGF-бета сигнальный путь, CALD1 и VEGF [26, 34].

Слабая инфильтрация CMS2-типа и CMS3-типа CD8+ Т-лимфоцитами предполагает низкую эффективность применения ICI-терапии. Перспективными являются стратегии, которые предполагают повышение иммуногенности опухоли при помощи химиотерапевтических агентов в сочетании с ICI-терапией, применение онколитических вирусов, CAR-T клеточной терапии [35, 36, 37].

Обсуждение

В данной статье были рассмотрены различные подходы к оценке параметров микроокружения опухоли для осуществления индивидуализированного подбора терапии и определения прогноза для пациентов при колоректальном раке.

В настоящее время в проведенных исследованиях установлена положительная корреляция между увеличением выживаемости больных KPP и высокими значениями TILs. Однако наличие дополнительных характеристик опухоли может нивелировать благоприятную роль TILs. Одним из таких факторов является процесс почкования опухоли кишечника, определяемый как морфологический признак эпителиально-мезенхимального перехода, вследствие которого раковые клетки приобретают способность к более агрессивной инвазии в окружающие ткани. Таким образом, на сегодняшний момент более важное значение приобретают определение качественного состава TME и молекулярных ме-

ханизмов, влияющих на противоопухолевый иммунный ответ.

Следует учесть, что актуальным в клинической практике остается определение маркеров, на основании которых определяется подход к лечению пациента: мутационный статус генов KRAS, NRAS, BRAF, экспрессия или амплификация Her-2/neu, микросателлитная нестабильность.

Клиническое значение классификации на основании CMS-типов на данный момент является спорным. Важным недостатком является гетерогенность опухолей внутри CMS-типов. Однако данная классификация дала новый взгляд на КРР и способствовала развитию новых перспективных стратегий лечения пациентов, некоторые из которых были представлены в данном обзоре.

Заключение

В настоящем обзоре представлены данные о различных подходах к изучению микроокружения опухоли как биомаркера прогноза клинических исходов и как инструмента для назначения рациональной терапии при колоректальном раке.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Мнихович М.В. — идея публикации, написание текста статьи, одобрение финальной версии рукописи; Борисов Д.А., Тимофеев Р.Г., Агафонова Ю.С., Снегур С.В., Павлова Ю.Г., Ширипенко И.А., Сарычева А.С. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, оформление библиографии; Ерофеева Л.М., Безуглова Т.В. — научное редактирование, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи. Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Mnikhovich M.V. — the concept of publication, along with the subsequent drafting and finalisation of the manuscript, was proposed; Borisov D.A., Timofeev R.G., Agafonova Yu.S., Snegur S.V., Pavlova Yu.G., Shiripenko I.A., Sarycheva A.S. — were responsible for the review of publications on the topic of the article, the performance of technical editing, and the organisation of the list of references; Erofeeva L.M., Bezuglova T.V. — performed scientific editing and implemented a substantial (important) correction to the

manuscript with the objective of enhancing the scientific value of the article.

The author has approved the final version of the article prior to publication and have agreed to accept responsibility for all aspects of the work, including appropriate checking and resolution of issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Whiteside T.L. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene.* 2008; 27(45): 5904-5912.-DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2008.271>.
- Chen Y., Zheng X., Wu C. The role of the tumor microenvironment and treatment strategies in colorectal cancer. *Front Immunol.* 2021; 12: 792691.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.792691>.
- Сагакянц А.Б., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А., et al. Основные и минорные популяции лимфоцитов: локальные особенности при различных стадиях рака ободочной кишки. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2023; 4(1): 34-42.-DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-4>. [Sagakyants A.B., Dzhenkova E.A., Mirzoyan E.A., et al. Major and minor populations of lymphocytes: local features in different stages of colon cancer. *South Russian Journal of Cancer.* 2023; 4(1): 34-42.-DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-4>. (In Rus)].
- Cha Y.J., Park E.J., Baik S.H., et al. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with stage III colon cancer who underwent surgery followed by FOLFOX chemotherapy. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 11617.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48140-1>.
- González I.A., Bauer P.S., Liu J., Chatterjee D. Intraepithelial tumour infiltrating lymphocytes are associated with absence of tumour budding and immature/myxoid desmoplastic reaction, and with better recurrence-free survival in stages I-III colorectal cancer. *Histopathology.* 2021; 78(2): 252-264.-DOI: <https://doi.org/10.1111/his.14211>.
- Lang-Schwarz C., Melcher B., Haumaier F., et al. Budding and tumor-infiltrating lymphocytes - combination of both parameters predicts survival in colorectal cancer and leads to new prognostic subgroups. *Hum Pathol.* 2018; 79: 160-167.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.05.010>.
- Lugli A., Kirsch R., Ajioka Y., et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol.* 2017; 30(9): 1299-1311.-DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.46>.
- Lang-Schwarz C., Melcher B., Dregelies T., et al. Adjuvant chemotherapy in stage II and III colon cancer: the role of the «budding and TILs-(tumor-infiltrating lymphocytes) combination» as tumor-host antagonists. *Int J Colorectal Dis.* 2021; 36(8): 1765-1779.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-021-03896-9>.
- Malietsz G., Giacometti M., Askari A., et al. A preoperative neutrophil to lymphocyte ratio of 3 predicts disease-free survival after curative elective colorectal cancer surgery. *Ann Surg.* 2014; 260(2): 287-292.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000216>.

11. Guinney J., Dienstmann R., Wang X., et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med.* 2015; 21(11): 1350-1356.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3967>.
12. Loree J.M., Pereira A.A.L., Lam M., et al. Classifying colorectal cancer by tumor location rather than sidedness highlights a continuum in mutation profiles and consensus molecular subtypes. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(5): 1062-1072.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2484>.
13. Hu F., Wang J., Zhang M., et al. Comprehensive analysis of subtype-specific molecular characteristics of colon cancer: specific genes, driver genes, signaling pathways, and immunotherapy responses. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 758776.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.758776>.
14. Kong J.C., Guerra G.R., Pham T., et al. Prognostic impact of tumor-infiltrating lymphocytes in primary and metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2019; 62(4): 498-508.-DOI: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001332>.
15. Shi W., Dong L., Sun Q., et al. Follicular helper T cells promote the effector functions of CD8⁺ T cells via the provision of IL-21, which is downregulated due to PD-1/PD-L1-mediated suppression in colorectal cancer. *Exp Cell Res.* 2018; 372(1): 35-42.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.09.006>.
16. Governa V., Trella E., Mele V., et al. The interplay between neutrophils and CD8⁺ T cells improves survival in human colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(14): 3847-3858.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2047>.
17. Coppola A., Arriga R., Lauro D., et al. NK cell inflammation in the clinical outcome of colorectal carcinoma. *Front Med (Lausanne).* 2015; 2: 33.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00033>.
18. Väyrynen J.P., Haruki K., Lau M.C., et al. The prognostic role of macrophage polarization in the colorectal cancer microenvironment. *Cancer Immunol Res.* 2021; 9(1): 8-19.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-20-0527>.
19. Ge P., Wang W., Li L., et al. Profiles of immune cell infiltration and immune-related genes in the tumor microenvironment of colorectal cancer. *Biomed Pharmacother.* 2019; 118: 109228.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109228>.
20. Zhu H.F., Zhang X.H., Gu C.S., et al. Cancer-associated fibroblasts promote colorectal cancer progression by secreting CLEC3B. *Cancer Biol Ther.* 2019; 20(7): 967-978.-DOI: <https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1591122>.
21. Monteran L., Erez N. The dark side of fibroblasts: cancer-associated fibroblasts as mediators of immunosuppression in the tumor microenvironment. *Front Immunol.* 2019; 10: 1835.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01835>.
22. Gao Y., Sun Z., Gu J., et al. Cancer-associated fibroblasts promote the upregulation of PD-L1 expression through Akt phosphorylation in colorectal cancer. *Front Oncol.* 2021; 11: 748465.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.748465>.
23. Becht E., de Reyniès A., Giraldo N.A., et al. Immune and stromal classification of colorectal cancer is associated with molecular subtypes and relevant for precision immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(16): 4057-4066.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2879>.
24. Facciabene A., Motz G.T., Coukos G. T-regulatory cells: key players in tumor immune escape and angiogenesis. *Cancer Res.* 2012; 72(9): 2162-2171.-DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-3687>.
25. Quandt J., Arnovitz S., Haghi L., et al. Wnt- β -catenin activation epigenetically reprograms Treg cells in inflammatory bowel disease and dysplastic progression. *Nat Immunol.* 2021; 22(4): 471-484.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00889-2>.
26. Zheng H., Bai Y., Wang J., et al. Weighted gene co-expression network analysis identifies CALD1 as a biomarker related to M2 macrophages infiltration in stage III and IV Mismatch repair-proficient colorectal carcinoma. *Front Mol Biosci.* 2021; 8: 649363.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.649363>.
27. Ten Hoorn S., de Back T.R., Sommeijer D.W., Vermeulen L. Clinical value of consensus molecular subtypes in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2022; 114(4): 503-516.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djab106>.
28. Zhao Z., Yan N., Pan S., et al. The value of adjuvant chemotherapy in stage II/III colorectal signet ring cell carcinoma. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 14126.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70985-0>.
29. Дудаев З.А., Худоеров Д.Х., Мамедли З.З., et al. Непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с раком средне и нижеампулярного отделов прямой кишки с клиническим и патоморфологическим полным ответом после комбинированной терапии. *Тазовая хирургия и онкология.* 2022; 12(1): 41-48.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2022-12-1-41-48>. [Dudayev Z.A., Khudoyerov D.Kh., Mammadli Z.Z., et al. Immediate and long-term results of treatment of patients with cancer of the middle and lower ampulla of the rectum with clinical and pathomorphological complete response after combination therapy. *Pelvic Surgery and Oncology.* 2022; 12(1): 41-48.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2022-12-1-41-48>. (In Rus)].
30. Загидуллина А.А., Гордеев С.С., Мамедли З.З. Эффективность применения адъювантной химиотерапии у пациентов с перстневидноклеточным раком толстой кишки: ретроспективное исследование. *Вопросы онкологии.* 2023; 69(5): 871-875.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-5-871-875>. [Zagidullina A.A., Gordeev S.S., Mamedli Z.Z. Efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with ring-cell carcinoma of the large intestine: a retrospective study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2023; 69(5): 871-875.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-5-871-875>. (In Rus)].
31. Li Y., Yao Q., Zhang L., et al. Immunohistochemistry-based consensus molecular subtypes as a prognostic and predictive biomarker for adjuvant chemotherapy in patients with stage II colorectal cancer. *Oncologist.* 2020; 25(12): e1968-e1979.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ONCO.13521>.
32. De Guillebon E., Dardenne A., Saldmann A., et al. Beyond the concept of cold and hot tumors for the development of novel predictive biomarkers and the rational design of immunotherapy combination. *Int J Cancer.* 2020; 147(6): 1509-1518.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.32889>.
33. Khaliq A.M., Erdogan C., Kurt Z., et al. Refining colorectal cancer classification and clinical stratification through a single-cell atlas. *Genome Biol.* 2022; 23(1): 113.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-022-02677-z>.
34. Karpinski P., Rossowska J., Sasiadek M.M. Immunological landscape of consensus clusters in colorectal cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(62): 105299-105311.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22169>.
35. Vanmeerbeek I., Sprooten J., De Ruyscher D., et al. Trial watch: chemotherapy-induced immunogenic cell death in immuno-oncology. *Oncoimmunology.* 2020; 9(1): 1703449.-DOI: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2019.1703449>.
36. Zuo S., Wei M., He B., et al. Enhanced antitumor efficacy of a novel oncolytic vaccinia virus encoding a fully monoclonal

antibody against T-cell immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT). *EBioMedicine*. 2021; 64: 103240.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103240>.

Pharmacol. 2019; 166: 335-346.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.06.002>.

37. Marei H.E., Althani A., Caseci T., et al. Recent perspective on CAR and Fcγ-CR T cell immunotherapy for cancers: Preclinical evidence versus clinical outcomes. *Biochem*

Поступила в редакцию / Received / 27.03.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 05.04.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Максим Валерьевич Мнихович / Maxim V. Mnikhovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>, SPIN: 6975-6677.

Людмила Михайловна Ерофеева / Lyudmila M. Erofeeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2949-1432>, SPIN: 7217-5030.

Денис Алексеевич Борисов / Denis A. Borisov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-3625-692X>.

Роман Геннадьевич Тимофеев / Roman G. Timofeev / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-2468-2200>.

Юлия Сергеевна Агафонова / Yulia S. Agafonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-4877-9569>.

Татьяна Васильевна Безуглова / Tatyana V. Bezuglova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7792-1594>, SPIN: 3943-4400.

Светлана Владимировна Снегур / Svetlana V. Snegur / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0038-0109>, SPIN: 8341-8588.

Юлия Геннадиевна Павлова / Yulia G. Pavlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1977-3620>.

Иван Александрович Ширипенко / Ivan A. Shiripenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5947-1523>, SPIN: 3691-0148.

Анастасия Сергеевна Сарычева / Anastasiia S. Sarycheva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-6952-2162>.

