

Прогнозирование биологического поведения опухолей (на примере колоректального рака): ретроспектива и взгляд в будущее

А.С. Константинов^{1, 2}, К.В. Шелехова¹⁻³

¹ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»

²ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ (Санкт-Петербург)

АННОТАЦИЯ

Попытки определить биологическое поведение опухолей были неотъемлемой частью исследований в онкологии в течение почти 100 лет. За этот период было проведено множество работ по оценке ценности отдельных факторов, включающих как клиническую информацию о пациенте, так и патоморфологические особенности строения опухоли. Были предложены и модифицированы различные системы, комбинирующие всевозможные сочетания характеристик новообразования и эпидемиологических параметров. Таким образом, подходы к прогнозированию биологического поведения опухолей можно условно разделить на два типа: первый — аналитический подход — основан на выявлении отдельных морфологических или клинических факторов, влияющих на течение опухолевого процесса, и второй — системный подход, заключающийся в объединении нескольких связанных и взаимодействующих между собой признаков в единую прогностическую модель. Существующие системы классификации опухолей далеки от совершенства. Тем не менее общее мнение патологов, хирургов и клинических онкологов состоит в том, что параметры, характеризующие прогноз, заслуживают того, чтобы быть частью стандартного патоморфологического отчета для большинства опухолей.

Ключевые слова: колоректальный рак, прогнозирование, модель, противоопухолевый иммунитет, микроокружение.

Образец цитирования: Константинов А.С., Шелехова К.В. Прогнозирование биологического поведения опухолей (на примере колоректального рака): ретроспектива и взгляд в будущее // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 4. С. 80–96. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-80-96

Prediction of the biological behavior of tumors: colorectal cancer case study. Retrospective and future outlook

A.S. Konstantinov^{1, 2}, K.V. Shelekhova¹⁻³

¹Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)

²Saint Petersburg Medico-Social Institute

³Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint Petersburg)

ABSTRACT

Attempts to determine the biological behavior of tumors have been an integral part of research in oncology for nearly 100 years. During this period, many works have been carried out to assess the value of individual factors, including both clinical information about the patient and the pathomorphological features of the tumor. Various systems have been pro-

Поступила в редакцию 09.03.2021
Прошла рецензирование 29.03.2021
Принята к публикации 20.04.2021

Автор, ответственный за переписку
Константинов Алексей Сергеевич: ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А.
E-mail: konstantinov2007@gmail.com

Received 09.03.2021
Revised 29.03.2021
Accepted 20.04.2021

Corresponding author
Aleksey S. Konstantinov: Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Pesochnyi town, 68A, Leningradskaya Str., Saint Petersburg, 197758, Russia.
E-mail: konstantinov2007@gmail.com

posed and modified, combining all possible combinations of neoplasm characteristics and epidemiological parameters. Thus, approaches to predicting the biological behavior of tumors can be conditionally divided into two types: the first, an analytical approach, is based on revealing individual morphological or clinical factors that affect the course of the tumor process, and the second, a systemic approach, which consists in combining several related and interacting constitute signs into a unified predictive model. Existing tumor classification systems are far from perfect. Nevertheless, the general consensus among pathologists, surgeons, and clinical oncologists is that prognosis parameters deserve to be a part of the standard pathology report for most tumors.

Keywords: colorectal cancer, prognosis, model, antitumor immunity, microenvironment.

Citation example: Konstantinov A.S., Shelekhova K.V. (2021). Prediction of the biological behavior of tumors: colorectal cancer case study. Retrospective and future outlook. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 80–96. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-80-96

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных задач врача, согласно учению медицинской школы Гиппократ, является достижение мастерства в искусстве прогнозирования дальнейшего течения заболевания [1]. Самым важным фактором, определяющим прогноз пациента с солидными опухолями после потенциально курабельной резекции, является распространенность опухоли, которая связана с возникновением отдаленных метастазов. Хорошо известно, что скрытые (окультиные, дремлющие) метастазы могут быть даже у пациентов после полного хирургического удаления первичной опухоли, и этот феномен является причиной развития уже явных метастазов. Приблизительно 20 % пациентов с колоректальным раком имеют синхронные отдаленные метастазы на момент обращения. Рецидив опухоли в течение 5 лет после операции в виде отдаленных метастазов отмечается в 25 % случаев колоректального рака II стадии и в 50–60 % — III стадии [2]. Вероятность наличия скрытой диссеминации опухоли лежит в основе использования системной адъювантной химиотерапии у пациентов, которым было проведено радикальное лечение первичной опухоли. Эффективность адъювантной химиотерапии, назначаемой с целью подавления отдаленных метастазов и улучшения выживаемости, демонстрируется при III стадии колоректального рака, но остается неоднозначной при II стадии [3]. Пациентам с высоким риском скрытых метастазов рекомендовано назначать курс цитотоксической химиотерапии в течение 6 мес. Группа высокого риска на практике определяется по наличию метастазов в лимфатических узлах по системе TNM. Применение послеоперационной химиотерапии успешно снижает летальность до 30 и даже 50 %. Однако использование положительных лимфатических узлов как единственной детерминанты

INTRODUCTION

One of the main tasks of a doctor, according to the teachings of Hippocrates' medical school, is to achieve mastery in the art of predicting the further course of the disease [1]. The most important factor determining the prognosis of a patient with solid tumors after a potentially curable resection is the extent of the tumor, which is associated with the occurrence of distant metastases. It is well known that latent (occult) metastases can occur even in patients after complete surgical removal of the primary tumor, and this phenomenon is the reason for the development of already obvious metastases. Approximately 20% of patients with colorectal cancer have distant synchronous metastases at the time of presentation. Tumor recurrence within 5 years after surgery in the form of distant metachronous metastases is observed in 25% of cases of stage II colorectal cancer and in 50–60% of stage III [2]. The likelihood of latent tumor dissemination underlies the use of adjuvant systemic chemotherapy in patients who have undergone radical treatment of the primary tumor. The effectiveness of adjuvant chemotherapy, prescribed to suppress distant metastases and improve survival, has been demonstrated in stage III colorectal cancer, but remains controversial in stage II [3]. Patients with a high risk of latent metastases are recommended to prescribe a course of cytotoxic chemotherapy for 6 months. In practice, the high-risk group is determined by the presence of metastases in the lymph nodes according to the TNM system. The use of postoperative chemotherapy has successfully reduced mortality by up to 30 and even 50%. However, the use of positive lymph nodes as the sole determinant of adjuvant therapy ignores the fact that 25% of patients who have not had lymph node metastases nevertheless develop relapses [2]. In contrast, an unfavorable outcome is not observed in all cases with

адъювантной терапии игнорирует тот факт, что у 25 % пациентов, не имевших метастазов в лимфатических узлах, тем не менее развиваются рецидивы [2]. Напротив, неблагоприятный исход наблюдается не во всех случаях с положительными лимфатическими узлами. Применение индивидуализированной оценки риска метастазирования могло бы помочь рационализировать схему послеоперационного ведения пациентов. Согласно рекомендациям National Comprehensive Cancer Network (NCCN), ежегодное прохождение компьютерной томографии показано пациентам из группы высокого риска рецидивов. Как отмечалось выше, определение группы риска по системе TNM имеет значительные ограничения; у некоторых пациентов с колоректальным раком III стадии заболевание протекает благоприятнее, чем у пациентов со II стадией, и не все случаи III стадии имеют относительно неблагоприятный прогноз.

В связи с вышесказанным значительное количество усилий было предпринято для разработки чувствительных методик выявления скрытых регионарных и системных метастазов у пациентов с колоректальным раком. Прогностические маркеры, которые позволяют идентифицировать пациентов с высоким или низким риском отдаленных метастазов, могут иметь большое влияние на клиническую тактику ведения данных пациентов, включая возможное назначение адъювантного лечения.

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Связь между морфологией и клиническим поведением опухолей известна более чем столетие, а выявление таких клинко-патологических корреляций можно обнаружить в работах Рудольфа Вирхова. Впервые сопоставить микроскопические особенности опухоли с их биологией и клиническим поведением попытался Давид Пауль фон Хансеман (David Paul von Hansemann) в своей работе 1897 г. «Микроскопическая диагностика злокачественных опухолей». Однако прогнозирование поведения опухолей одной и той же локализации и гистологического типа оставалось эмпирическим до 1920 г., когда американский патолог Альберт Бродерс (Albert C. Broders) впервые опубликовал результаты оценки степени гистологической злокачественности плоскоклеточных карцином губы [4]. Работа Бродерса впервые показала возможность с помощью микроскопического исследования ткани определять с высокой степенью точности способность опухоли к метастазированию и фор-

positive lymph nodes. The use of an individualized assessment of the risk of metastasis could help rationalize the postoperative management of patients. According to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines, annual computed tomography is indicated for patients at high risk of recurrence. As noted above, the TNM classification use for the risk group staging has significant limitations; some patients with stage III colorectal cancer have of more favorable disease than those with stage II, and not all stage III cases have a similarly poor prognosis.

In connection with the above, a significant amount of effort has been made to develop sensitive methods for detecting latent regional and systemic metastases in patients with colorectal cancer. Prognostic markers that identify patients at high or low risk of distant metastases can have a significant impact on the clinical management of these patients, including the potential for adjuvant treatment.

ANALYTICAL APPROACH

The relationship between morphology and clinical behavior of tumors has been known for more than a century, and the identification of such clinical and pathological correlations can be found in the works of Rudolf Virchow. For the first time, David Paul von Hansemann tried to compare the microscopic features of tumors with their biology and clinical behavior in his 1897 work “Microscopic diagnosis of malignant tumors.” However, predicting the behavior of tumors of the same localization and histological type remained empirical until 1920, when the American pathologist Albert C. Broders first published the results of assessing the degree of histological malignancy of squamous cell carcinomas of the lip [4]. Broders’ work showed for the first time the possibility of using microscopic examination of tissue to determine with a high degree of accuracy the ability of a tumor to metastatic spread, and to make a prognosis, regardless of clinical information [5]. For several years, the principle of assessing the histological grade has been adapted for other anatomical localizations and histological types of tumors. In 1936, Dr. Cuthbert E. Dukes applied the Broders system for the rectum, supplementing it with a technique for assessing the depth of invasion and the volume of tumor spread [6]. Further studies have shown that the joint assessment of the histological grade of malignancy and stage in colorectal cancer has a greater prognostic accuracy than each method separately [7]. Currently, the prognosis of the disease

мулировать прогноз, независимо от клинической информации [5]. За несколько лет принцип оценки гистологической степени злокачественности был адаптирован для других анатомических локализаций и гистологических типов опухолей. В 1936 г. доктор Катберт Дьюкс (Cuthbert E. Dukes) применил систему Бродерса для прямой кишки, дополнив методикой оценки глубины инвазии и объема распространения опухоли [6]. Дальнейшие исследования показали, что совместная оценка степени гистологической злокачественности и стадии при колоректальном раке имеет большую прогностическую точность, чем каждая методика по отдельности [7]. В настоящее время прогноз заболевания и необходимость назначения адъювантной терапии основывается в первую очередь на патоморфологической оценке опухоли по системе TNM с определением глубины инвазии и наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах [8]. Однако эта классификация предоставляет лишь ограниченную информацию о прогнозе, поскольку колебания выживаемости пациентов с одинаковой стадией, в особенности II (местнораспространенный процесс, без метастазов в лимфоузлах), могут достигать 30 % [9, 10]. У части пациентов с распространенным процессом заболевание может оставаться стабильным годами. В то же время выявленные на ранней стадии опухоли могут быстро прогрессировать и приводить к летальному исходу даже после полного хирургического удаления [10]. Для лучшей стратификации риска рецидивов American Joint Committee on Cancer (AJCC) опубликовал дополнительный список гистологических маркеров, включающий гистологический тип опухоли, степень гистологической злокачественности, лимфоваскулярную инвазию, периневральную инвазию, депозиты опухоли в клетчатке, экстрамуральную венозную инвазию и конфигурацию опухоли [11]. Перечень значимых гистологических параметров, рекомендованных для формулирования патолого-анатомического заключения, согласно «Классификации опухолей пищеварительной системы» Всемирной организации здравоохранения 5-го пересмотра, включает: степень дифференцировки, периневральную инвазию, интрамуральную и экстрамуральную сосудистую инвазию, инвазию в лимфатические сосуды, опухолевые депозиты и почкование [12]. Согласно клиническим рекомендациям American Society of Clinical Oncology (ASCO), NCCN и European Society for Medical Oncology (ESMO), для аденокарцином толстой кишки к доказанным неблагоприятным

and the need for adjuvant therapy are based primarily on the pathomorphological assessment of the tumor according to the TNM system with the determination of the depth of invasion and the presence of metastases in regional lymph nodes [8]. However, this classification provides only limited information about the prognosis, since fluctuations in the survival of patients with the same stage, especially II (locally advanced process, without metastases in the lymph nodes), can reach 30% [9, 10]. In some patients with advanced disease process, the disease may remain stable for years. At the same time, tumors detected at an early stage can rapidly progress and lead to death even after complete surgical removal [10]. To better stratify the risk of recurrence, the American Joint Committee on Cancer (AJCC) has published an additional list of histological markers including histological tumor type, histological grade, lymphovascular invasion, perineural invasion, tumor deposits, extramural venous invasion, and tumor configuration [11]. The list of significant histological parameters recommended for the formulation of the pathological and anatomical conclusion, according to the “Classification of the Digestive System Tumors” of the World Health Organization 5th revision includes: the degree of differentiation, perineural invasion, intramural and extramural vascular invasion, invasion into the lymphatic vessels, tumor deposits and budding [12]. According to the clinical guidelines of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), NCCN and the European Society for Medical Oncology (ESMO), for colon adenocarcinomas, the proven adverse prognostic factors include: inadequate lymphadenectomy, perineural and vascular/lymphatic invasion, poor differentiation, obstruction and intestinal perforation [2, 8]. Frequent morphological heterogeneity of tumors, including the presence of sites of necrosis, as well as the absence of unified systems and approaches to identifying these factors, limits the possibility of their assessment in practice.

Vascular invasion. Extramural venous invasion is an independent prognostic factor according to the results of many multivariate studies and is considered a direct risk factor for the development of liver metastases [13]. Researchers distinguish two main relevant morphological signs of extramural venous invasion: the “orphan arteriole,” that is a circumscribed tumor nodule adjacent to an artery in a presume vein, and the “protruding tongue,” that is a protrusion of tumor into pericolic fat adjacent to a well-muscularized artery [14]. In accordance with the histological features that correlate with the risk

прогностическим факторам относят: неадекватную лимфодиссекцию, периневральную и сосудистую/лимфатическую инвазию, низкую степень дифференцировки, обструкцию и перфорацию кишки [2, 8]. Частая морфологическая гетерогенность опухолей, включая наличие участков некроза, а также отсутствие унифицированных систем и подходов к выявлению указанных факторов, ограничивает возможность их оценки на практике.

Сосудистая инвазия. Экстрамуральная венозная инвазия относится к независимым прогностическим факторам по результатам множества мультивариабельных исследований и считается прямым фактором риска развития метастазов в печени [13]. Исследователи выделяют два основных достоверных морфологических признака экстрамуральной венозной инвазии: признак «изолированной артерии» — очерченный узел опухоли, прилежащий к артерии в месте предполагаемой вены, и признак «клина» — вдающийся в клетчатку, за границы мышечной оболочки, клин опухоли по ходу вены [14]. В соответствии с гистологическими особенностями, коррелирующими с рисками метастазирования, экстрамуральную венозную инвазию подразделяют на три варианта: флотирующую, заполняющую и окклюзивную [15]. При первом варианте опухолевые структуры свободно располагаются в просвете сосуда, сохраняется просвет между опухолью и эндотелием. В случае полного заполнения просвета вены с замещением эндотелиальной выстилки опухолью венозную инвазию относят к заполняющему типу. При окклюзивном типе инвазии просвет вены также полностью заполнен опухолевыми структурами, но стенка вены значительно повреждена разрастаниями фиброзной ткани и воспалительной инфильтрацией. Вследствие стертости венозной стенки и полного отсутствия просвета такой тип инвазии часто остается невыявленным при окраске гематоксилином и эозином. Убедиться в наличии экстрамуральной венозной инвазии помогают гистохимические методики, позволяющие выявлять эластические волокна, сохраняющиеся в сосудистой стенке [14]. У пациентов с колоректальным раком определение венозной инвазии — лучший метод прогнозирования висцеральных метастазов, наиболее частой локализацией которых является печень. Сообщается, что выживаемость пациентов с карциномой, вовлекающей вены, достоверно ниже, чем у пациентов без венозной инвазии [13]. Однако, несмотря на высокую специфичность, воспроизводимость признака значи-

of metastasis, extramural venous invasion is divided into three types: floating, filling, and occlusive [15]. In the first variant, the tumor structures are freely located in the lumen of the vessel, the lumen between the tumor and the endothelium is preserved. In the case of complete filling of the vein lumen with replacement of the endothelial lining with a tumor, venous invasion is referred to as the filling type. In the occlusive type of invasion, the vein lumen is also completely filled with tumor structures, but the vein wall is significantly damaged by growths of fibrous tissue and inflammatory infiltration. Due to the abrasion of the venous wall and the complete absence of the lumen, this type of invasion often remains undetected on staining with hematoxylin and eosin. Histochemical techniques can be used to verify the presence of extramural venous invasion, which allows the identification of elastic fibers retained in the vascular wall [14]. In patients with colorectal cancer, the determination of venous invasion is the best method for predicting visceral metastases, the most common localization of which is the liver. It has been reported that the survival rate of patients with carcinoma involving veins is significantly lower than that of patients without venous invasion [13]. However, despite the high specificity, the reproducibility of the sign varies considerably in practice due to differences in the defining criteria. Thus, according to the data of various studies, the frequency of venous invasion is from 10 to 60%, which leads to difficulties in analyzing the significance of this parameter in large population studies and including this parameter in the TNM system. The significance of intramural venous invasion as a prognostic factor is currently not unambiguously assessed by researchers.

Perineural invasion. Perineural invasion is determined by the presence of tumor structures covering at least 1/3 of the nerve circumference. Perineural invasion is considered one of the independent factors of unfavorable prognosis [16–18]. However, different works demonstrate contradictory results on the prognostic impact of this factor in a group of patients with stage II colorectal cancer [19]. It is also believed that extramural perineural invasion has a greater adverse effect on prognosis, however, the differences between intramural and extramural perineural invasion have not been adequately studied [18].

Budding. A large number of works are devoted to the study of the effect of the tumor budding on the colorectal cancer prognosis. So, in the PubMed abstract database for the period from 1983 to 2021, there are 552 works in this area. Budding is defined

тельно варьирует на практике из-за различий в определяющих критериях. Так, по данным разных исследований частота венозной инвазии составляет от 10 до 60 %, что приводит к затруднениям анализа значимости этого параметра в больших популяционных исследованиях и включения этого параметра в систему TNM. Значение интрамуральной венозной инвазии как прогностического фактора в настоящее время оценивается исследователями не однозначно.

Периневральная инвазия. Периневральная инвазия определяется по наличию охвата опухолевыми структурами как минимум 1/3 окружности нерва. Периневральная инвазия считается одним из независимых факторов неблагоприятного прогноза [16–18]. Однако разные работы демонстрируют противоречивые результаты исследований влияния этого фактора в группе пациентов со II стадией колоректального рака [19]. Также считается, что экстрамуральная периневральная инвазия оказывает больший неблагоприятный эффект на прогноз, тем не менее различия между интрамуральной и экстрамуральной периневральной инвазией изучены недостаточно [18].

Почкование. Большое количество работ посвящено исследованию влияния феномена почкования опухолевых клеток на прогноз колоректального рака. Так, в реферативной базе PubMed за период с 1983 по 2021 г. насчитывается 552 работы в этой области. Почкование определяется как наличие одиночных клеток или кластеров, включающих до 4 клеток, в инвазивном фронте опухоли в пределах 1.0 мм от линии инвазии. Предполагается, что почкование отражает процесс отделения опухолевых клеток на раннем этапе метастатического процесса. По результатам большинства исследований почкование, особенно если оно выраженное, относят к числу факторов высокого риска у пациентов со II стадией колоректального рака, имеющих даже большее прогностическое значение по сравнению со степенью дифференцировки опухоли [20, 21]. При колоректальном раке почкование коррелирует с повышением частоты метастазов в лимфоузлах, отдаленными метастазами, местным рецидивированием и низкой выживаемостью [22]. По этой причине Международный противораковый союз (Union for International Cancer Control — UICC) отнес почкование к дополнительным прогностическим факторам выживаемости при колоректальном раке [23]. Для стандартизации оценки почкования в колоректальных аденокарциномах в 2016 г. состоялся между-

as the presence of single cells or clusters of up to 4 cells in the invasive tumor front within 1.0 mm of the invasion line. It is assumed that budding reflects the separation of tumor cells at an early stage of the metastatic process. According to the results of most studies, budding, especially if it is high-grade, is considered a high risk factor in patients with stage II colorectal cancer, having an even greater prognostic value compared to the histological grade of tumor [20, 21]. In colorectal cancer, budding is correlated with an increased incidence of lymph node metastases, distant metastases, local recurrence, and low survival [22]. For this reason, the Union for International Cancer Control (UICC) has classified budding as an additional predictor of colorectal cancer survival [23]. To standardize the assessment of budding in colorectal adenocarcinomas, an international consensus took place in 2016, which determined the criteria for assessing this indicator [21]. Traditionally, in colorectal cancer, budding is considered a morphological manifestation of the epithelial-mesenchymal transition (EMT) phenomenon in the invasive tumor front [24].

EMT is a biological process in which a polarized epithelial cell, which usually interacts with the basement membrane through the basal surface, undergoes multiple biochemical changes, allowing it to adopt the phenotype of mesenchymal cells including enhanced mobility, invasion, resistance to apoptotic stimuli and a significant increase in production of the extracellular matrix components. The completion of EMT is evidenced by degradation of the underlying basement membrane and formation of a mesenchymal cell, which can migrate from the epithelial layer where it originated. During EMT, the following main events occur: loss of apical-basal polarity by malignant epithelial cells due to disruption of tight intercellular junctions and loss of intercellular adhesion molecules such as E-cadherin and integrins; remodeling of the cytoskeleton with the redistribution of actin fibers under the cell membrane, which will further ensure the formation of cytoplasmic protrusions; degradation of the underlying basement membrane of the epithelium, which ultimately leads to penetration into the surrounding stromal matrix and active migration of cells that have lost their intercellular junctions [25]. Although the mechanisms underlying the epithelial-mesenchymal transition in carcinomas are well understood, the mechanisms that determine the phenomenon of budding remain unclear [26]. Despite the close relationship between budding and epithelial-mesenchymal transition, little is known about the molecular events that

народный консенсус, определивший критерии оценки этого показателя [21]. Традиционно при колоректальном раке почкование считается морфологическим проявлением феномена эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) в инвазивном фронте опухоли [24].

ЭМП — это биологический процесс, в ходе которого поляризованная эпителиальная клетка, которая обычно взаимодействует с базальной мембраной через базальную поверхность, претерпевает множественные биохимические изменения, позволяющие ей принять фенотип мезенхимальных клеток, включающий повышенную миграционную способность, подвижность, повышенную устойчивость к апоптозу и значительное увеличение продукции компонентов внеклеточного матрикса. О завершении ЭМП свидетельствует деградация подлежащей базальной мембраны и образование мезенхимальной клетки, которая может мигрировать от эпителиального слоя, где она возникла. В процессе ЭМП происходят следующие основные события: утрата злокачественными эпителиальными клетками своей апикально-базальной полярности вследствие нарушения плотных межклеточных контактов и потери молекул межклеточной адгезии, таких как Е-кадгерин и интегрины; ремоделирование цитоскелета с перераспределением актиновых волокон под поверхностью клеточной мембраны, что в дальнейшем обеспечит формирование протрузий цитоплазмы; деградация подлежащей базальной мембраны эпителия, что в конечном итоге ведет к пенетрации в окружающий стромальный матрикс и активной миграции утративших межклеточные контакты клеток [25]. Хотя механизмы, лежащие в основе эпителиально-мезенхимального перехода в карциномах, изучены достаточно полно, механизмы, определяющие феномен почкования, остаются до конца неясными [26]. Несмотря на тесную связь между почкованием и эпителиально-мезенхимальным переходом, мало известно о молекулярных событиях, определяющих такой фенотип. N. Yamada et al. продемонстрировали отсутствие или сохранение неполной мембранной экспрессии или изменение на aberrantную цитоплазматическую экспрессию Е-кадгерина в отпочковывающихся клетках при колоректальном раке, что согласуется с предыдущими исследованиями [26]. Однако экспрессии белков эпителиально-мезенхимального перехода (ZEB1, TWIST, SNAIL, SLUG) в этих клетках выявлено не было. Авторы предположили, что в основе альтерации Е-кадгерина в почкующихся структурах при колорек-

determine this phenotype. N. Yamada et al. demonstrated no or incomplete cell membrane expression, or a change to aberrant cytoplasmic expression of E-cadherin in budding cells in colorectal cancer, which is consistent with previous studies [26]. However, no expression of epithelial-mesenchymal transition proteins (ZEB1, TWIST, SNAIL, SLUG) was detected in these cells. The authors suggested that the alteration of E-cadherin in budding structures in colorectal cancer is based on other molecular mechanisms not associated with the phenomenon of epithelial-mesenchymal transition. At the same time, the expression of these proteins was detected in some cells of the surrounding stroma. This finding may reflect the fact that some of the stromal cells are the transformed tumor cells.

Immune infiltrate in the tumor microenvironment. The problem of the mutual influence of tumors and the immune system, the direct participation of the latter in various mechanisms of antitumor protection of a macroorganism was discussed back in 1863 when Rudolf Virchow first described the infiltration of solid tumors by leukocytes [27]. Historically, such an immune response was considered a reflection of an attempt by the immune system to get rid of the tumor, but more and more studies began to appear indicating the paradoxical ability of tumor-associated immune cells to stimulate tumor progression [28, 29]. The ability of a tumor to continue to develop and spread throughout the body, despite the immune protection, was named the Hellström paradox after two immunologists, Ingegerd and Karl Erik Hellström, who first described this phenomenon about 50 years ago [30]. The concept of antitumor immune surveillance has recently been expanded to include the protective role of the immune system in tumor growth and its involvement in the selection of tumor cells. The balance between conflicting immune responses in a tumor can become a predictive tool or, possibly, a therapeutic goal for redirecting these cells to destroy the tumor [29]. Nonspecific mechanisms of antitumor protection dominate at the early stages of the response when the number of transformed cells still does not exceed a thousand. And only if the number of tumor cells increases to a million or more, the mechanisms of antitumor immunity, determined by an antigen-specific immune response, come to the fore [31].

Tumor-associated macrophages (TAMs) are important regulators of carcinogenesis. Although macrophages are classically considered the main effector cells of the immune protection, numerous studies have demonstrated the role of TAMs in maintaining various forms of tumor progression. Their

тальном раке лежат другие молекулярные механизмы, не связанные с феноменом эпителиально-мезенхимального перехода. При этом экспрессия этих белков была выявлена в части клеток окружающей стромы. Эта находка может отражать тот факт, что часть клеток стромы представляет собой трансформированные опухолевые клетки.

Иммунный инфильтрат в опухолевом микроокружении. О проблеме взаимного влияния опухолей и иммунной системы, о непосредственном участии последней в различных механизмах противоопухолевой защиты макроорганизма заговорили еще в 1863 г., когда Рудольф Вирхов впервые описал инфильтрацию солидных опухолей лейкоцитами [27]. Исторически такой иммунный ответ считался отражением попытки иммунной системы избавиться от опухоли, однако все чаще стали появляться работы, свидетельствующие о парадоксальной способности опухоль-ассоциированных иммунных клеток к стимуляции опухолевой прогрессии [28, 29]. Способность опухоли продолжать развиваться и распространяться по организму, несмотря на иммунную защиту, получила название парадокса Хеллстрёма (Hellström paradox) в честь двух иммунологов Ingegerd и Karl Erik Hellström, впервые описавших этот феномен около 50 лет назад [30]. Концепция противоопухолевого иммунного надзора была в последнее время расширена и теперь включает протективную роль иммунной системы при опухолевом росте и предполагает ее участие в селекции опухолевых клеток. Баланс между конфликтующими иммунными ответами в опухоли может стать инструментом прогноза или, возможно, терапевтической целью для перенаправления этих клеток на уничтожение опухоли [29]. Неспецифические механизмы противоопухолевой защиты доминируют на начальных стадиях ответа, когда количество трансформированных клеток еще не превышает тысячи. И только если количество опухолевых клеток возрастает до миллиона и более, на передний план выходят механизмы противоопухолевого иммунитета, детерминированные антиген-специфическим иммунным ответом [31].

Опухоль-ассоциированные макрофаги (ОАМ) являются важными регуляторами канцерогенеза. Хотя макрофаги классически считаются основными эффекторными клетками иммунной защиты, многочисленные исследования продемонстрировали роль ОАМ в поддержании различных аспектов прогрессирования опухоли. Наиболее значима их роль на переднем фронте опухоли, где они определяют инвазивный кле-

most significant role is at the front of the tumor, where they determine the invasive cellular phenotype. One of the explanations for the disparate roles of macrophages in the homeostasis of normal tissue and in carcinogenesis lies in their phenotype. Macrophages are functionally plastic and can change their polarization state to adapt to different physiological conditions. At the extreme points of their phenotypic spectrum, the polarization of macrophages varies from M1 to M2: “classically activated” M1 macrophages produce pro-inflammatory type I cytokines, participate in antigen presentation, and play an anti-tumor role; on the contrary, “alternatively activated” M2 macrophages produce type II cytokines, promote anti-inflammatory responses, and perform protumorigenic functions [32]. However, it should be noted that this classification only partially reflects the complexity of macrophage activation in response to various tissue microenvironments. At this time, we do not fully understand how macrophages switch from tumor suppression to tumor stimulation at the onset of disease. It has been suggested that environmental conditions such as tumor hypoxia may mediate this transition by activation of chemoattractants of macrophages, including endothelin-2 and vascular endothelial growth factor (VEGF) [33]. The accumulation of TAMs in these areas correlates with angiogenesis and invasive phenotype, which suggests a trigger effect of hypoxia on the corresponding polarization of macrophages. It has also been reported that it is possible to switch between M2 and M1 phenotypes through altered signaling of nuclear factors. For example, it has been shown on models of ovarian cancer that NF- κ B leads to switching from M2 to M1, recruiting natural killer (NK) cells, and subsequent tumor regression [34]. In studies using Lewis lung carcinoma cells, the role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in inducing TAMs repolarization towards the M1 antitumor state has been established [35]. Recent studies have shown sustained regression of high-grade gliomas through inhibition of CSF-1R leading to depolarization of macrophages of the M2 phenotype [36]. All of these studies offer therapeutic promise for re-educating resident TAMs. According to A. Algars et al. the number of peritumoral M2 in colorectal cancer is positively correlated with survival, but in stage IV colorectal cancer there is an inverse relationship with relapses. In addition, distant tumor metastases and relapses are more likely to occur in patients with a large number of M2 TAMs. Thus, it is believed that the role of TAMs in the development of colorectal cancer depends on their predominant type, location in the tumor, and stage of the disease [37].

точный фенотип. Одно из объяснений несопоставимых ролей макрофагов в гомеостазе нормальной ткани и при канцерогенезе лежит в их фенотипе. Макрофаги функционально пластичны и могут изменять свое состояние поляризации, чтобы приспособиться к различным физиологическим условиям. На крайних точках своего фенотипического спектра поляризация макрофагов варьирует от М1 до М2: «классически активированные» макрофаги М1 продуцируют провоспалительные цитокины I типа, участвуют в презентации антигена и играют противоопухолевую роль; напротив, «альтернативно активированные» макрофаги М2 продуцируют цитокины II типа, способствуют противовоспалительным ответам и выполняют протуморогенные функции [32]. Однако следует отметить, что такая классификация лишь частично отражает сложность активации макрофагов в ответ на различные тканевые микросреды. В настоящее время мы не полностью понимаем, как макрофаги переключаются с подавления на стимулирование опухоли в начале заболевания. Было высказано предположение, что условия окружающей среды, такие как гипоксия опухоли, могут опосредовать этот переход активацией хемоаттрактантов макрофагов, включая эндотелин-2 и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [33]. Скопление ОАМ в этих областях коррелирует с ангиогенезом и инвазивным фенотипом, что позволяет предположить триггерное воздействие гипоксии на соответствующую поляризацию макрофагов. Также сообщается о возможности переключения между М2 и М1 фенотипами через изменение передачи сигналов ядерных факторов. Так, на моделях рака яичников показано, что NF-κB приводит к переключению М2 на М1, привлечению естественных киллеров (NK) и последующей регрессии опухоли [34]. В исследованиях с использованием клеток карциномы легких Льюиса установлена роль фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) в индуцировании реполяризации ОАМ в направлении противоопухолевого состояния М1 [35]. Недавние исследования показали устойчивую регрессию глиом высокой степени злокачественности посредством ингибирования CSF-1R, приводившего к деполяризации макрофагов М2-фенотипа [36]. Все эти исследования открывают терапевтические перспективы «переобучения» резидентных ОАМ. По данным A. Algars et al. количество перитуморальных М2 при колоректальном раке положительно коррелирует с выживаемостью, но при колоректальном раке IV стадии отмечается обратная связь с рециди-

As a part of the tumor microenvironment, mast cells and neutrophils also have both pro- and antitumor properties [38]. After activation and degranulation, they become maximally pro-inflammatory and actively recruit cells of the innate immune system, mainly macrophages, as well as cells of the acquired immune system, which enhances the local antitumor immune response. However, their presence may result in tumor progression due to the release of VEGF, which supports angiogenesis, and MMP-9, which degrades the extracellular matrix, which facilitates metastasis [39]. The inconsistent and contradictory predictive value of the presence of mast cells in the tumor microenvironment may be associated with the heterogeneous nature of the studied tumors and animal models [29, 40].

NK-cells are circulating immune cells and are believed to be the earliest protection against hematogenous and metastatic tumor cells. Often, NK-cells can also be found in the tumor microenvironment, and their appearance is associated with a favorable prognosis for many tumors [38]. However, the antitumor activity of NK cells is realized only at the earliest stages of the cancer process, which is due to their small population (only 10% of all lymphocytes) and a rapid decrease in activity under the influence of the secretion of transforming growth factor beta (TGF-β) with an increasing volume of tumor cells [41].

Despite the fact that several populations of immunocompetent cells (NK-cells, macrophages of monocytic origin, dendritic cells, and some others) take part in the implementation of the program of the cell-mediated component of antitumor immunity, the main load falls on the activated T lymphocytes. Among the lymphoid cells in the tumor microenvironment, different populations of T lymphocytes can account for up to 10% of all tumor cells. These include: CD8+ cytotoxic T lymphocytes and CD4+ T helper cells (Th1, Th2, Th17, Treg, etc.). Studies have shown that the presence of large numbers of these immune cells in the microenvironment correlates with a favorable prognosis for many types of solid tumors [40]. However, not all CD4+ T lymphocytes have antitumor activity. In a number of experimental and clinical studies, Th2 and Th17 suppressed adaptive immunity, inducing anergy of CD8+ T lymphocytes, and also contributed to the proliferation and inhibition of apoptosis of tumor cells. Treg lymphocytes (Foxp3+ T lymphocytes), usually accounting for about 4% of CD4+ T cells, in the tumor microenvironment can occupy up to 20–30%. An increase in their level leads to the suppression of the antitumor activity of effector CD8+

вами. Кроме того, отдаленные метастазы опухоли и рецидивы чаще возникают у пациентов с большим числом ОАМ М2. Таким образом, считается, что роль ОАМ в развитии колоректального рака зависит от их преобладающего типа, расположения в опухоли и стадии заболевания [37].

В составе опухолевого микроокружения тучные клетки и нейтрофилы также обладают как про-, так и противоопухолевыми свойствами [38]. После активации и дегрануляции они становятся максимально провоспалительными и активно рекрутируют клетки врожденной иммунной системы, главным образом макрофаги, а также клетки приобретенной иммунной системы, что усиливает местный противоопухолевый иммунный ответ. Однако результатом их присутствия может быть и прогрессирование опухоли за счет высвобождения VEGF, поддерживающего ангиогенез, и ММР-9, деградирующей внеклеточный матрикс, что облегчает метастазирование [39]. Непоследовательная и противоречивая прогностическая ценность присутствия тучных клеток в опухолевом микроокружении может быть связана с гетерогенной природой исследуемых опухолей и животных моделей [29, 40].

НК-клетки представляют собой циркулирующие иммунные клетки и, как полагают, служат самой ранней защитой от гематогенно-метастазирующих опухолевых клеток. Нередко НК-клетки также могут быть обнаружены в опухолевом микроокружении, и их появление ассоциировано с благоприятным прогнозом для многих опухолей [38]. Однако противоопухолевая активность НК-клеток реализуется только на самых ранних стадиях ракового процесса, что обусловлено их малой популяцией (лишь 10 % от всех лимфоцитов) и быстрым снижением активности под влиянием секреции трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) при нарастающем объеме опухолевых клеток [41].

Несмотря на то, что в реализации программы работы клеточно-опосредованного компонента противоопухолевого иммунитета принимают участие несколько популяций иммунокомпетентных клеток (НК-клетки, макрофаги моноцитарного происхождения, дендритные клетки и некоторые другие), основная нагрузка ложится на активированные Т-лимфоциты. Среди лимфоидных клеток в опухолевом микроокружении различные популяции Т-лимфоцитов могут составлять до 10 % от всех клеток опухоли. К ним относятся: CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты и CD4+ Т-хелперы (Th1, Th2, Th17, Treg и т.д.). Исследования показали, что присутствие большого количества этих

T lymphocytes, NK and dendritic cells, and prognosis worsening for many types of tumors [42]. However, some researchers associate high Treg levels in colorectal cancer and follicular lymphomas with a favorable prognosis, which may be due to their ability to suppress the inflammatory response that activates cell proliferation and metastasis [42]. In 2006, F. Pages and J. Galon performed a study to assess the nature of immune infiltrating cells in colorectal cancer. It was found that a high density of CD3+, CD8+ T lymphocytes and CD45RO+ T memory cells is associated with relapse-free and overall survival. This study laid the foundation for the Immunoscore system, the goal of which is to develop a standardized approach to assessing the local response of adaptive immunity in tumors [10, 43]. However, the proposed system does not take into account the effect of non-specific immunity cells, which constitute a significant part of the tumor microenvironment and play a decisive role in the heterotypic regulation of the tumor process.

Research into the role of tumor-infiltrating immune cells has been going on for decades. At the moment, it is clear that their influence is ambivalent. On the one hand, the ability to eliminate, on the other hand, to stimulate the development of a tumor, depending on the prevailing features of intercellular interactions in the microenvironment [44]. In the literature, there are more than one hundred works demonstrating a decrease in relapse and an increase in survival due to infiltration of certain immune cells. Despite the fact that many studies are devoted to the role of individual subtypes of immune cells, their density and distribution in a tumor, the lack of standardized approaches to qualitative and quantitative assessment does not allow this indicator to be used in clinical routine.

SYSTEM APPROACH

Despite the established reliable relationship with the prognosis, the sensitivity of individual factors is significantly reduced when they are assessed in specific patients. First of all, this is due to insufficient consideration of the mutual influence of various indicators, their transforming and modulating interactions. Thus, in a study by T. Konishi et al., which included a cohort of 851 patients, the predictive value of the severity of poorly differentiated tumor clusters, tumor budding, perineural invasion, desmoplastic reaction, Crohn-like lymphoid reaction in the invasive tumor front, and the WHO grade of the entire tumor were compared [11]. The highest predictive accuracy in the assessing the relapse-free survival, as well as the best reproduc-

иммунных клеток в микроокружении коррелирует с благоприятным прогнозом для многих типов солидных опухолей [40]. Однако не все CD4+ Т-лимфоциты обладают противоопухолевой активностью. В ряде экспериментальных и клинических исследований Th2 и Th17 угнетали адаптивный иммунитет, индуцируя анергию CD8+ Т-лимфоцитов, а также способствовали пролиферации и угнетению апоптоза опухолевых клеток. Treg-лимфоциты (Foxp3+ Т-лимфоциты), обычно составляющие около 4 % CD4+ Т-клеток, в опухолевом микроокружении могут занимать до 20–30 %. Повышение их уровня приводит к подавлению противоопухолевой активности эффекторных CD8+ Т-лимфоцитов, NK и дендритных клеток и ухудшению прогноза для многих видов опухолей [42]. Однако некоторые исследователи связывают высокие уровни Treg при колоректальном раке и фолликулярных лимфомах с благоприятным прогнозом, что может быть обусловлено их способностью подавлять воспалительную реакцию, активирующую пролиферацию клеток и метастазирование [42]. В 2006 г. F. Pages и J. Galon провели исследование, посвященное оценке характера клеточного иммунного инфильтрата при колоректальном раке. Было установлено, что высокая плотность CD3+, CD8+ Т-лимфоцитов и CD45RO+ Т-клеток памяти ассоциирована с безрецидивной и общей выживаемостью. Это исследование положило начало системе Immunoscope, целью которой является разработка стандартизированного подхода к оценке местной реакции адаптивного иммунитета в опухолях [10, 43]. Однако в предложенной системе не учитывается влияние клеток неспецифического иммунитета, составляющих значительную часть опухолевого микроокружения и играющих определяющую роль в гетеротипической регуляции опухолевого процесса.

Исследования роли инфильтрирующих опухоль иммунных клеток идут не одно десятилетие. На текущий момент ясно, что их влияние амбивалентно. С одной стороны — способность элиминировать, с другой — стимулировать развитие опухоли в зависимости от сложившихся особенностей межклеточных взаимодействий в микроокружении [44]. В литературе насчитывается более ста отдельных работ, демонстрирующих снижение рецидивов и повышение выживаемости в связи с инфильтрацией определенными иммунными клетками. Несмотря на то, что много исследований посвящено роли отдельных подтипов иммунных клеток, их плотности и распределению в опухоли, отсутствие стандартизирован-

ability, were demonstrated by the poorly differentiated tumor clusters, the lowest — by the WHO grade.

For the first time, the problem of the mutual influence of tumors and various processes of anti-tumor protection was discussed at the end of the first decade of the XX century. Analyzing numerous clinical observations and experimental works, researchers came to the conclusion that a number of conditions are necessary for the development of a tumor: 1) the presence of cells capable of atypical and destructive growth; 2) relevant local and general conditions. There are two important factors in the development and differentiation of cancers: 1) biological properties of tumor cells; 2) the counteraction of the organism. The degree of malignancy of the tumor depends on the mutual changes of these factors, which is expressed in its structure. For the first time this concept was developed in detail in the work of Nikolai N. Finogenov “On the Development of Cancer in Connection with the Manifestation of Tissue Reactions in the Body” in 1909. These relationships were described by the following formula: $A/B = X$, where A — the growth of the epithelium; B — the counteraction of the organism, the expression of which is the reaction of the mesoderm; X — the tumor. As in normal tissue, tumor cells receive even more signals for division from neighboring cells (paracrine signals) and through systemic mechanisms (endocrine stimulation). Heterotypic signaling between different types of cells in a tumor is as important for maintaining their growth, as the mechanisms of cell autonomy. It is believed that most of the stimuli that trigger the proliferation of tumor cells come from the stromal component of the tumor mass. It has been established that the extracellular matrix can modulate the proliferation, differentiation and migration of cells in embryogenesis, during regeneration, and also during tumor growth. This situation somewhat changes the concept of tumor autonomy: a tumor can develop only if the mechanism of co-operation of the tumor parenchyma with stromal cells is in place to release a sufficient number of factors stimulating growth [28].

In recent years, many models have been developed to predict survival, response to therapy, and distant spread of colorectal cancer. A predictive model is a formal combination of several predictors that can be used to calculate the risks of a specific endpoint over a period for individual patients. The likelihood of obtaining reliable models for clinical practice is increased if they are developed using a large dataset, based on a well-thought-out

ных подходов качественной и количественной оценки не позволяют использовать этот показатель в рутинной практике.

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД

Несмотря на установленную достоверную связь с прогнозом, чувствительность отдельных факторов значительно снижается при их оценке у конкретных пациентов. В первую очередь это связано с недостаточным учетом взаимовлияния различных показателей, их трансформирующих и модулирующих взаимодействий. Так, в исследовании Т. Konishi et al., включавшем когорту из 851 пациента, провели сравнение прогностической ценности выраженности низкодифференцированных опухолевых кластеров, почкования, перинеуральной инвазии, десмопластической реакции стромы, выраженности лимфоидной инфильтрации в инвазивном фронте опухоли, а также степени гистологической злокачественности [11]. Наибольшую прогностическую точность в оценке безрецидивной выживаемости, а также лучшую воспроизводимость, продемонстрировал показатель выраженности низкодифференцированных опухолевых кластеров, наименьшую — степень гистологической злокачественности.

Впервые о проблеме взаимного влияния опухолей и различных процессов противоопухолевой защиты заговорили в конце первой декады XX в. Анализируя многочисленные клинические наблюдения и экспериментальные работы, исследователи пришли к заключению, что для развития опухоли необходим целый ряд условий: 1) наличие клеток, способных атипически и деструктивно расти; 2) соответствующие местные и общие условия. В развитии и дифференцировке раков существуют два важных фактора: 1) биологические свойства опухолевых клеток; 2) противодействие организма. От взаимных изменений этих факторов зависит степень злокачественности опухоли, что выражается в ее структуре. Впервые эта концепция была детально разработана в труде Николая Николаевича Финогенова «О развитии рака в связи с проявлением тканевой реакции в организме» в 1909 г. Эти взаимоотношения были описаны следующей формулой: $A/B = X$, где А — рост эпителия; В — противодействие организма, выражением которого является реакция мезодермы; X — опухоль. Как и в нормальной ткани, клетки опухолей в большей степени получают сигналы к делению от соседних клеток (паракринные сигналы) и через системные механизмы (эндокринная стимуляция). Гетеротипичные сигналы между разными типами клеток в

statistical analysis plan, and tested on an independent sample. Risk models, as opposed to individual prognostic factors, are designed to provide a more accurate assessment of the outcome for an individual patient through the computational integration of various elements of a particular patient's data. Despite their advantages, predictive models are currently used relatively rarely in clinical practice.

Based on the results of the 2013 review of the AJCC working group, 176 predictive tools were proposed in the form of various formulas, risk scores, calculators and nomograms, the purpose of which was to establish additional prognostic data to compensate for the shortcomings of the existing system of stratification of the risks of adverse outcomes. To predict the survival of patients with colorectal cancer, 29 such models have been proposed [45]. Only three models, two for patients who underwent adjuvant therapy and one for locally advanced rectal cancer, met all the AJCC inclusion and exclusion criteria. Most of them were excluded because they were developed using a series of clinical trials in individual institutions or based on data that did not reflect current clinical standards of treatment, or there was no external validation of the results. Among the works of Russian authors over the past five years, we came across two mathematical models for predicting the likelihood of risk of developing lymphogenous metastasis in patients with colorectal cancer [46, 47]. However, these models rely mainly on the characteristics of the tumor parenchymal cluster, without taking into account the ecological niche of the tumor microenvironment.

CONCLUSION

In approaches to prediction of tumors, two methodological principles can be conditionally distinguished: the first, analytical, is based on revealing individual morphological or clinical factors that affect the course of the tumor process, and the second is systemic, which consists in combining several related and interacting signs into a single prognostic model. Until now, no models based on the morphological criteria predicting the development of distant hematogenous metastases in patients with colorectal cancer have been developed. For the most reliable assessment of the risk of distant metastases, a model that includes the morphological markers of the key mechanisms of tumor metastasis from the spectrum of prognostic factors of colorectal cancer seems promising. Revealing the interrelationships of morphological signs of a high risk of progression, characterizing the internal

опухоли имеют такое же важное значение для поддержания их роста, как и механизмы клеточной автономии. Считается, что большинство стимулов, запускающих пролиферацию опухолевых клеток, исходит из стромального компонента опухолевой массы. Установлено, что экстрацеллюлярный матрикс может модулировать пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеток в эмбриогенезе, при регенерации, а также при опухолевом росте. Такое положение несколько изменяет представление об автономности опухоли: опухоль получает возможность развиваться, только если будет действовать механизм кооперации опухолевой паренхимы с клетками стромы для выделения достаточного количества факторов, стимулирующих рост [28].

В последние годы было разработано множество моделей, позволяющих прогнозировать выживаемость, ответ на терапию и отдаленное распространение колоректального рака. Прогностическая модель — это формальная комбинация нескольких предикторов, на основе которой можно рассчитать риски возникновения конкретной конечной точки в течение определенного периода для отдельных пациентов. Вероятность получения надежных моделей для клинической практики повышается, если они разрабатываются с использованием большого набора данных, основаны на продуманном плане статистического анализа и прошли проверку на независимой выборке. Модели риска, в отличие от индивидуальных прогностических факторов, предназначены для получения более точной оценки результата для отдельного пациента за счет вычислительной интеграции различных элементов данных конкретного пациента. Несмотря на свои преимущества, прогностические модели в настоящее время в клинической практике используются относительно редко.

По результатам обзора рабочей группы AJCC на 2013 г. было предложено 176 прогностических инструментов в виде различных формул, баллов риска, калькуляторов и номограмм, целью которых является установление дополнительных прогностических данных, позволяющих компенсировать недостатки существующей системы стратификации рисков неблагоприятных исходов. Для прогнозирования выживаемости пациентов с колоректальным раком было предложено 29 таких моделей [45]. Только три модели, две для пациентов с адъювантной терапией и одна для местнораспространенного рака прямой кишки, соответствовали всем критериям включения и исключения AJCC. Большинство из них

properties of tumor cells and components of the tumor microenvironment, such as tumor-infiltrating immune cells and tumor-associated stroma, will allow for a more accurate stratification of the risk of disease progression in patients with colorectal cancer and, as a result, the personalized therapeutic tactics [48]. The existing tumor classification systems are far from perfect. Nevertheless, the general consensus among pathologists, surgeons, and clinical oncologists is that prognosis parameters deserve to be a part of the standard pathomorphology report for most tumors.

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

были исключены, так как при их разработке использовались серии клинических исследований в отдельных учреждениях или прогнозы основывались на данных, не отражающих текущие клинические стандарты лечения, или отсутствовала внешняя валидация результатов. Среди работ российских авторов последних пяти лет нам встретилось две математических модели прогнозирования вероятности риска развития лимфогенного метастазирования у пациентов с колоректальным раком [46, 47]. Однако эти модели опираются преимущественно на характеристики паренхиматозного кластера опухоли, без учета составляющей экологической ниши опухолевого микроокружения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В подходах к прогнозированию опухолей можно условно выделить два методологических принципа: первый — аналитический — основан на выявлении отдельных морфологических или клинических факторов, влияющих на течение опухолевого процесса, и второй — системный, заключающийся в объединении нескольких связанных и взаимодействующих между собой признаков в единую прогностическую модель. До настоящего момента моделей, основанных на морфологических критериях, прогнозирующих развитие отдаленных гематогенных метастазов у пациентов с колоректальным раком, не разрабатывалось. Для наиболее достоверной оценки риска развития отдаленных метастазов перспективной представляется модель, включающая морфологические маркеры ключевых механизмов метастазирования опухолей из спектра прогностических факторов колоректального рака.

Выявление взаимосвязей морфологических признаков высокого риска прогрессирования, характеризующих внутренние свойства опухолевых клеток и компонентов опухолевого микроокружения, таких как опухоль-инфильтрирующие иммунные клетки и опухоль-ассоциированная строма, позволит проводить более точную стратификацию риска прогрессии заболевания у пациентов с колоректальным раком и, как результат, персонализированно определять терапевтиче-

скую тактику [48]. Существующие системы классификации опухолей далеки от совершенства. Тем не менее общее мнение патологов, хирургов и клинических онкологов состоит в том, что параметры, характеризующие прогноз, заслуживают того, чтобы быть частью стандартного патоморфологического отчета для большинства опухолей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Faguet G.B. A brief history of cancer: age-old milestones underlying our current knowledge database // *Int. J. Cancer*. 2015. Vol. 13. P. 2022–2036. doi: 10.1002/ijc.29134.
2. Costas-Chavarri A., Nandakumar G., Temin S. et al. Treatment of patients with early-stage colorectal cancer: ASCO resource-stratified guideline // *J. Glob. Oncol.* 2019. Vol. 5. P. 1–19. doi: 10.1200/JGO.18.00214.
3. Watanabe T., Muro K., Ajioka Y. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* 2018. Vol. 23 (1). P. 1–34. doi: 10.1007/s10147-017-1101-6.
4. Broders A.C. Squamous cell epithelioma of the lip: A study of five hundred and thirty-seven cases // *JAMA*. 1920. Vol. 74 (10). P. 656–664. doi: 10.1001/jama.1920.02620100016007.
5. Broders A.C. Milestones in a Medical Career [unpublished memoir]. 1960. 74 p. History of Medicine Library, Mayo Foundation, Rochester, MN (MHU No. 0670).
6. Dukes C. Histological grading of rectal cancer // *Proc. Royal Soc. Med.* 1937. Vol. 30 (4). P. 371–376.
7. Broders A.C., Buie L.A., Laird D.R. Prognosis in carcinoma of the rectum: a comparison of the Broders and Dukes methods of classification // *JAMA*. 1940. Vol. 115 (13). P. 1066–1071. doi: 10.1001/jama.1940.02810390006002.
8. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon cancer. Version 2.2021 // *NCCS guidelines*. 2021. P. 1–198.
9. Argilés G., Tabernero J., Labianca R. et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2020. Vol. 31 (10). P. 1291–1305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022.
10. Pagès F., Mlecnik B., Marliot F. et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study // *Lancet*. 2018. Vol. 391 (10135). P. 2128–2139. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30789-X.
11. Konishi T., Shimada Y., Lee L.H. et al. Poorly differentiated clusters predict colon cancer recurrence: an in-depth comparative analysis of invasive-front prognostic markers // *Am. J. Surg. Pathol.* 2018. Vol. 42 (6). P. 705–714. doi: 10.1097/PAS.0000000000001059.
12. WHO Classification of Tumours. 5th ed. Digestive system tumours / ed. by the WHO Classification of Tumours Editorial Board. IARC. 2019. 635 p.

REFERENCES

1. Faguet G.B. (2015). A brief history of cancer: age-old milestones underlying our current knowledge database. *Int. J. Cancer*, 13, 2022–2036. doi: 10.1002/ijc.29134.
2. Costas-Chavarri A., Nandakumar G., Temin S. et al. (2019). Treatment of patients with early-stage colorectal cancer: ASCO resource-stratified guideline. *J. Glob. Oncol.*, 5, 1–19. doi: 10.1200/JGO.18.00214.
3. Watanabe T., Muro K., Ajioka Y. et al. (2018). Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int. J. Clin. Oncol.*, 23 (1), 1–34. doi: 10.1007/s10147-017-1101-6.
4. Broders A.C. (1920). Squamous cell epithelioma of the lip: A study of five hundred and thirty-seven cases. *JAMA*, 74 (10), 656–664. doi: 10.1001/jama.1920.02620100016007.
5. Broders A.C. (1960). *Milestones in a Medical Career* [unpublished memoir]. 74 p. History of Medicine Library, Mayo Foundation, Rochester, MN (MHU No. 0670).
6. Dukes C. (1937). Histological grading of rectal cancer. *Proc. Royal Soc. Med.*, 30 (4), 371–376.
7. Broders A.C., Buie L.A., Laird D.R. (1940). Prognosis in carcinoma of the rectum: a comparison of the Broders and Dukes methods of classification. *JAMA*, 115 (13), 1066–1071. doi: 10.1001/jama.1940.02810390006002.
8. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon cancer. Version 2.2021 (2021). *NCCS guidelines*, 1–198.
9. Argilés G., Tabernero J., Labianca R. et al. (2020). Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 31 (10), 1291–1305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022.
10. Pagès F., Mlecnik B., Marliot F. et al. (2018). International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet*, 391 (10135), 2128–2139. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30789-X.
11. Konishi T., Shimada Y., Lee L.H. et al. (2018). Poorly differentiated clusters predict colon cancer recurrence: an in-depth comparative analysis of invasive-front prognostic markers. *Am. J. Surg. Pathol.*, 42 (6), 705–714. doi: 10.1097/PAS.0000000000001059.
12. *WHO Classification of Tumours. 5th ed. Digestive System Tumours* / ed. by the WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2019). IARC, 635 p.

13. Betge J., Pollheimer M.J., Lindtner R.A. et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting // *Cancer*. 2012. Vol. 118 (3). P. 628–638. doi: 10.1002/cncr.26310.
14. Messenger D.E., Driman D.K., Kirsch R. Developments in the assessment of venous invasion in colorectal cancer: implications for future practice and patient outcome // *Hum. Pathol.* 2012. Vol. 43 (7). P. 965–973. doi: 10.1016/j.humpath.2011.11.015.
15. Ouchi K., Sugawara T., Ono H. et al. Histologic features and clinical significance of venous invasion in colorectal carcinoma with hepatic metastasis // *Cancer*. 1996. Vol. 78 (11). P. 2313–2317. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19961201)78:11<2313::aid-cncr7>3.0.co;2-n.
16. Gomez D., Zaitoun A.M., De Rosa A. et al. Critical review of the prognostic significance of pathological variables in patients undergoing resection for colorectal liver metastases // *HPB (Oxford)*. 2014. Vol. 16 (9). P. 836–844. doi: 10.1111/hpb.12216.
17. Hu G., Li L., Hu K. Clinical implications of perineural invasion in patients with colorectal cancer // *Medicine (Baltimore)*. 2020. Vol. 99 (17): e19860. doi: 10.1097/MD.00000000000019860.
18. Ueno H., Shirouzu K., Eishi Y. et al; Study Group for Perineural Invasion projected by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR). Characterization of perineural invasion as a component of colorectal cancer staging // *Am. J. Surg. Pathol.* 2013. Vol. 37 (10). P. 1542–1549. doi: 10.1097/PAS.0b013e318297ef6e.
19. Ozturk M.A., Dane F., Karagoz S. et al. Is perineural invasion (PN) a determinant of disease-free survival in early-stage colorectal cancer? // *Hepatogastroenterology*. 2015. Vol. 62 (137). P. 59–64.
20. Petrelli F., Pezzica E., Cabiddu M. et al. Tumour budding and survival in stage ii colorectal cancer: a systematic review and pooled analysis // *J. Gastrointest. Cancer*. 2015. Vol. 46 (3). P. 212–218. doi: 10.1007/s12029-015-9716-1.
21. 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. Vol. 30 (9). P. 1299–1311. doi: 10.1038/modpathol.2017.46.
22. van Wyk H.C., Roseweir A., Alexander P. et al. The relationship between tumor budding, tumor microenvironment, and survival in patients with primary operable colorectal cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2019. Vol. 26 (13). P. 4397–4404. doi: 10.1245/s10434-019-07931-6.
23. UICC Manual of Clinical Oncology. 9th ed. / ed. by B. O'Sullivan, J.D. Brierley, A.K. D'Cruz et al. Wiley Blackwell. 2015. 856 p.
24. Mehta A., Goswami M., Sinha R., Dogra A. Histopathological significance and prognostic impact of tumor budding in colorectal cancer // *Asian. Pac. J. Cancer. Prev.* 2018. Vol. 19 (9). P. 2447–2453. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.9.2447.
25. Mittal V. Epithelial mesenchymal transition in tumor metastasis // *Annu. Rev. Pathol.* 2018. Vol. 13. P. 395–412. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043854.
26. Yamada N., Sugai T., Eizuka M. et al. Tumor budding at the invasive front of colorectal cancer may not be
13. Betge J., Pollheimer M.J., Lindtner R.A. et al. (2012). Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer*, 118 (3), 628–638. doi: 10.1002/cncr.26310.
14. Messenger D.E., Driman D.K., Kirsch R. (2012). Developments in the assessment of venous invasion in colorectal cancer: implications for future practice and patient outcome. *Hum. Pathol.*, 43 (7), 965–973. doi: 10.1016/j.humpath.2011.11.015.
15. Ouchi K., Sugawara T., Ono H. et al. (1996). Histologic features and clinical significance of venous invasion in colorectal carcinoma with hepatic metastasis. *Cancer*, 78 (11), 2313–2317. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19961201)78:11<2313::aid-cncr7>3.0.co;2-n.
16. Gomez D., Zaitoun A.M., De Rosa A. et al. (2014). Critical review of the prognostic significance of pathological variables in patients undergoing resection for colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)*, 16 (9), 836–844. doi: 10.1111/hpb.12216.
17. Hu G., Li L., Hu K. (2020). Clinical implications of perineural invasion in patients with colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)*, 99 (17), e19860. doi: 10.1097/MD.00000000000019860.
18. Ueno H., Shirouzu K., Eishi Y. et al. (2013). Study Group for Perineural Invasion projected by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR). Characterization of perineural invasion as a component of colorectal cancer staging. *Am. J. Surg. Pathol.*, 37 (10), 1542–1549. doi: 10.1097/PAS.0b013e318297ef6e.
19. Ozturk M.A., Dane F., Karagoz S. et al. (2015). Is perineural invasion (PN) a determinant of disease-free survival in early-stage colorectal cancer? *Hepatogastroenterology*, 62 (137), 59–64.
20. Petrelli F., Pezzica E., Cabiddu M. et al. (2015). Tumour budding and survival in stage ii colorectal cancer: a systematic review and pooled analysis. *J. Gastrointest. Cancer*, 46 (3), 212–218. doi: 10.1007/s12029-015-9716-1.
21. Lugli A., Kirsch R., Ajioka Y. et al. (2017). Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod. Pathol.*, 30 (9), 1299–1311. doi: 10.1038/modpathol.2017.46.
22. van Wyk H.C., Roseweir A., Alexander P. et al. (2019). The relationship between tumor budding, tumor microenvironment, and survival in patients with primary operable colorectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 26 (13), 4397–4404. doi: 10.1245/s10434-019-07931-6.
23. O'Sullivan B., Brierley J.D., D'Cruz A.K. et al. (eds.) *UICC Manual of Clinical Oncology*. 9th ed. (2015). Wiley Blackwell. 856 p.
24. Mehta A., Goswami M., Sinha R., Dogra A. (2018). Histopathological significance and prognostic impact of tumor budding in colorectal cancer. *Asian. Pac. J. Cancer. Prev.*, 19 (9), 2447–2453. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.9.2447.
25. Mittal V. (2018). Epithelial mesenchymal transition in tumor metastasis. *Annu. Rev. Pathol.*, 13, 395–412. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043854.
26. Yamada N., Sugai T., Eizuka M. et al. (2017). Tumor budding at the invasive front of colorectal cancer may not be associated with the epithelial-mesenchy-

- associated with the epithelial-mesenchymal transition // *Hum. Pathol.* 2017. Vol. 60 (9). P. 151–159. doi: 10.1016/j.humpath.2016.10.007.
27. Virchow R. Cellular pathology. As based upon physiological and pathological histology. Lecture XVI — Atheromatous affection of arteries. 1858 // *Nutr. Rev.* 1989. Vol. 47 (1). P. 23–25. doi: 10.1111/j.1753-4887.1989.tb02747.x.
 28. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // *Cell*. 2011. Vol. 144 (5). P. 646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
 29. Hui L., Chen Y. Tumor microenvironment: Sanctuary of the devil // *Cancer Lett.* 2015. Vol. 368 (1). P. 7–13. doi: 10.1016/j.canlet.2015.07.039.
 30. Hellström I., Hellström K.E., Pierce G.E., Yang J.P. Cellular and humoral immunity to different types of human neoplasms // *Nature*. 1968. Vol. 220 (5174). P. 1352–1354. doi: 10.1038/2201352a0.
 31. Dirnhofer S., Zippelius A. Cancer immunology, inflammation, and tolerance: an introduction // *Virchows Arch.* 2019. Vol. 474 (4). P. 405–406. doi: 10.1007/s00428-019-02547-3.
 32. Rhee I. Diverse macrophages polarization in tumor microenvironment // *Arch. Pharm. Res.* 2016. Vol. 39 (11). P. 1588–1596. doi: 10.1007/s12272-016-0820-y.
 33. Chen Y., Song Y., Du W. et al. Tumor-associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression // *J. Biomed. Sci.* 2019. Vol. 26 (1). P. 78. doi: 10.1186/s12929-019-0568-z.
 34. Hagemann T., Lawrence T., McNeish I. et al. “Re-educating” tumor-associated macrophages by targeting NF- κ B // *J. Exp. Med.* 2008. Vol. 205 (6). P. 1261–1268. doi: 10.1084/jem.20080108.
 35. Shime H., Matsumoto M., Oshiumi H. et al. Toll-like receptor 3 signaling converts tumor-supporting myeloid cells to tumoricidal effectors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012. Vol. 109 (6). P. 2066–2071. doi: 10.1073/pnas.1113099109.
 36. Pyonteck S.M., Akkari L., Schuhmacher A.J. et al. CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression // *Nat. Med.* 2013. Vol. 19 (10). P. 1264–1272. doi: 10.1038/nm.3337.
 37. Algars A., Irjala H., Vaittinen S. et al. Type and location of tumor-infiltrating macrophages and lymphatic vessels predict survival of colorectal cancer patients // *Int. J. Cancer*. 2012. Vol. 131 (4). P. 864–873. doi: 10.1002/ijc.26457.
 38. Tuccitto A., Shahaj E., Vergani E. et al. Immunosuppressive circuits in tumor microenvironment and their influence on cancer treatment efficacy // *Virchows Arch.* 2019. Vol. 474 (4). P. 407–420. doi: 10.1007/s00428-018-2477-z.
 39. Komi D.E.A., Redegeld F.A. Role of mast cells in shaping the tumor microenvironment // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020. Vol. 58 (3). P. 313–325. doi: 10.1007/s12016-019-08753-w.
 40. Quail D.F., Joyce J.A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis // *Nat. Med.* 2013. Vol. 19 (11). P. 1423–1437. doi: 10.1038/nm.3394.
 41. The Basics of Cancer Immunotherapy / ed. by H. Dong, S.N. Markovic. Springer, 2018. 172 p.
 42. Ohue Y., Nishikawa H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target? // *Cancer Sci.* 2017. Vol. 128 (12). P. 2080–2089. doi: 10.1111/cas.14069.
 - mal transition. *Hum. Pathol.*, 60 (9), 151–159. doi: 10.1016/j.humpath.2016.10.007.
 27. Virchow R. (1989). Cellular pathology. As based upon physiological and pathological histology. Lecture XVI — Atheromatous affection of arteries. 1858. *Nutr. Rev.*, 47 (1), 23–25. doi: 10.1111/j.1753-4887.1989.tb02747.x.
 28. Hanahan D., Weinberg R.A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144 (5), 646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
 29. Hui L., Chen Y. (2015). Tumor microenvironment: Sanctuary of the devil. *Cancer Lett.*, 368 (1), 7–13. doi: 10.1016/j.canlet.2015.07.039.
 30. Hellström I., Hellström K.E., Pierce G.E., Yang J.P. (1968). Cellular and humoral immunity to different types of human neoplasms. *Nature*, 220 (5174), 1352–1354. doi: 10.1038/2201352a0.
 31. Dirnhofer S., Zippelius A. (2019). Cancer immunology, inflammation, and tolerance: an introduction. *Virchows Arch.*, 474 (4), 405–406. doi: 10.1007/s00428-019-02547-3.
 32. Rhee I. (2016). Diverse macrophages polarization in tumor microenvironment. *Arch. Pharm. Res.*, 39 (11), 1588–1596. doi: 10.1007/s12272-016-0820-y.
 33. Chen Y., Song Y., Du W. et al. (2019). Tumor-associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression. *J. Biomed. Sci.*, 26 (1), 78. doi: 10.1186/s12929-019-0568-z.
 34. Hagemann T., Lawrence T., McNeish I. et al. (2008). “Re-educating” tumor-associated macrophages by targeting NF- κ B. *J. Exp. Med.*, 205 (6), 1261–1268. doi: 10.1084/jem.20080108.
 35. Shime H., Matsumoto M., Oshiumi H. et al. (2012). Toll-like receptor 3 signaling converts tumor-supporting myeloid cells to tumoricidal effectors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109 (6), 2066–2071. doi: 10.1073/pnas.1113099109.
 36. Pyonteck S.M., Akkari L., Schuhmacher A.J. et al. (2013). CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression. *Nat. Med.*, 19 (10), 1264–1272. doi: 10.1038/nm.3337.
 37. Algars A., Irjala H., Vaittinen S. et al. (2012). Type and location of tumor-infiltrating macrophages and lymphatic vessels predict survival of colorectal cancer patients. *Int. J. Cancer*, 131 (4), 864–873. doi: 10.1002/ijc.26457.
 38. Tuccitto A., Shahaj E., Vergani E. et al. (2019). Immunosuppressive circuits in tumor microenvironment and their influence on cancer treatment efficacy. *Virchows Arch.*, 474 (4), 407–420. doi: 10.1007/s00428-018-2477-z.
 39. Komi D.E.A., Redegeld F.A. (2020). Role of mast cells in shaping the tumor microenvironment. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 58 (3), 313–325. doi: 10.1007/s12016-019-08753-w.
 40. Quail D.F., Joyce J.A. (2013). Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat. Med.*, 19 (11), 1423–1437. doi: 10.1038/nm.3394.
 41. Dong H., Markovic S.N. (eds.) (2018). *The Basics of Cancer Immunotherapy*. Springer, 172 p.
 42. Ohue Y., Nishikawa H. (2019). Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target? *Cancer Sci.*, 110 (7), 2080–2089. doi: 10.1111/cas.14069.

- cer Sci. 2019. Vol. 110 (7). P. 2080–2089. doi: 10.1111/cas.14069.
43. Galon J., Lanzi A. (2020). Immunoscore and its introduction in clinical practice // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2020. Vol. 64 (2). P. 152–161. doi: 10.23736/S1824-4785.20.03249-5.
 44. Zamarron B.F., Chen W. Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression // *Int. J. Biol. Sci.* 2011. Vol. 7 (5). P. 651–658. doi: 10.7150/ijbs.7.651.
 45. Steyerberg E.W., Moons K.G.M., van der Windt D.A. et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research // *PLoS Med.* 2013. Vol. 10 (2): e1001381. doi: 10.1371/journal.pmed.1001381.
 46. Алтыбаев С.Н. Клинико-морфологические особенности аденокарциномы прямой кишки, связанные с лимфогенным метастазированием: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2018. 25 с.
 47. Рачковский К.В. Особенности экспрессии регуляторов аутофагии m-TOR и Beclin-1 в опухоли при колоректальном раке: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2019. 26 с.
 48. Giraldo N.A., Peske J.D., Sautès-Fridman C., Fridman W.H. Integrating histopathology, immune biomarkers, and molecular subgroups in solid cancer: the next step in precision oncology // *Virchows Arch.* 2019 Vol. 474 (4). P. 463–474. doi: 10.1007/s00428-018-02517-1.
 43. Galon J., Lanzi A. (2020). Immunoscore and its introduction in clinical practice. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 64 (2), 152–161. doi: 10.23736/S1824-4785.20.03249-5.
 44. Zamarron B.F., Chen W. (2011). Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression. *Int. J. Biol. Sci.*, 7 (5), 651–658. doi: 10.7150/ijbs.7.651.
 45. Steyerberg E.W., Moons K.G.M., van der Windt D.A. et al. (2013). Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *PLoS Med.*, 10 (2), e1001381. doi: 10.1371/journal.pmed.1001381.
 46. Altybaev S.N. (2018). *Clinical and morphological features of rectal adenocarcinoma associated with lymphogenous metastasis*. Cand. Sci. (Med.) thesis, abstract. Tomsk, 25 p. (In Russ.)
 47. Rachkovskiy K.V. (2019). *Features of expression of autophagy regulators m-TOR and Beclin-1 in tumors in colorectal cancer*. Cand. Sci. (Med.) thesis, abstract. Tomsk, 26 p. (In Russ.)
 48. Giraldo N.A., Peske J.D., Sautès-Fridman C., Fridman W.H. (2019). Integrating histopathology, immune biomarkers, and molecular subgroups in solid cancer: the next step in precision oncology. *Virchows Arch.*, 474 (4), 463–474. doi: 10.1007/s00428-018-02517-1.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Константинов Алексей Сергеевич — врач-патологоанатом ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; ассистент кафедры патологической анатомии ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт».

Шелехова Ксения Владимировна — д-р мед. наук, заведующий патолого-анатомическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; старший преподаватель кафедры патологической анатомии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ (Санкт-Петербург).

ABOUT THE AUTHORS

Aleksey S. Konstantinov — Pathologist, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological); Assistant, Department of Pathological Anatomy, Saint Petersburg Medico-Social Institute.

Kseniya V. Shelekhova — Dr. Sci. (Med.), Head, Department of Pathological Anatomy, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological); Professor, Head, Department of Pathological Anatomy, Saint Petersburg Medico-Social Institute; Senior Lecturer, Department of Pathological Anatomy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint Petersburg).