

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-1-16-29>

Локальный и системный иммунные профили при злокачественных новообразованиях

С.А. Кулева^{1,2}, О.Е. Савельева², И.А. Балдуева¹, К.М. Борокшинова¹, Е.А. Михайлова¹, Т.Л. Нехаева¹, А.А. Кулева¹, Е.М. Сенчуров^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контакты: Светлана Александровна Кулева Kulevadoc@yandex.ru

Иммунная система способна уничтожать опухоли, однако прогрессия злокачественного процесса свидетельствует о нарушении этого механизма. Анализ данных литературы о прогностическом эффекте различных Т-субпопуляций микроокружения опухоли показывает, что цитотоксические CD8⁺-Т-клетки и Т-клетки памяти, ассоциированные с типом Th1 иммунной реакции, коррелируют с благоприятным клиническим течением при большинстве изученных типах рака. Однако прогностическая ценность популяций Th2-, Th17- и Treg-клеток противоречива и варьирует в зависимости от типа и стадии злокачественного новообразования. В целом эти результаты убедительно свидетельствуют о том, что поведение опухоли следует рассматривать как результат баланса между инвазивным опухолевым процессом и скоординированной иммунной реакцией макроорганизма. У детей микроокружение солидных опухолей неоднородно, динамично и отличается от микроокружения неоплазий, встречающихся у взрослых. В связи с низкой мутационной нагрузкой опухолей для пациентов детского возраста характерен ограниченный набор неоантигенов, которые могли бы быть распознаны, а в опухолевом окружении представлено небольшое количество инфильтрирующих Т-клеток. Традиционная биопсия не всегда отражает гетерогенность опухоли, поэтому важно выполнять анализ периферической крови. Биомаркеры в крови позволяют проводить повторную оценку в разные моменты времени, они доступны, их забор менее инвазивен. Кроме того, эти биомаркеры могут предоставить больше информации об иммунном статусе и оказать помощь в оценке потенциала пациента для развития эффективного иммунитета против опухоли. Однако стоит учитывать, что в силу ряда причин при выходе клеток из опухоли в кровотока происходит изменение их фенотипа и биологических свойств, поэтому анализ циркулирующих клеток является лишь вспомогательным инструментом.

В обзоре представлен современный взгляд на иммунологический ландшафт злокачественных опухолей со сложной сетью различных клеточных популяций и взаимодействий между ними.

Ключевые слова: иммунный статус, иммуномониторинг, злокачественные новообразования, опухолевое микроокружение, системный иммунный ответ, иммунные клетки

Для цитирования: Кулева С.А., Савельева О.Е., Балдуева И.А. и др. Локальный и системный иммунные профили при злокачественных новообразованиях. Успехи молекулярной онкологии 2026;13(1):16–29.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-1-16-29>

Local and systemic immune profiles in tumors

S.A. Kulyova^{1,2}, O.E. Savelieva², I.A. Baldueva¹, K.M. Borokshinova¹, E.A. Mikhaylova¹, T.L. Nekhaeva¹, A.A. Kulyova¹, E.M. Senchurov^{1,2}

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

Contacts: Svetlana Aleksandrovna Kulyova Kulevadoc@yandex.ru

The immune system is able to destroy tumors, but the progression of the malignant process indicates a violation of this mechanism. Analysis of literature data on the prognostic effect of different microenvironment T subpopulations shows that cytotoxic CD8⁺-T cells and memory T cells associated with Th1-type immune response correlate with good clinical course in most cancer types studied. On the other hand, the prognostic value of Th2, Th17 or Treg cell populations

is inconsistent and varies depending on the type and stage of malignancy. Overall, these results strongly suggest that tumor behavior should now be viewed as the result of a balance between an invasive tumor process and a coordinated macroorganism immune response. In children, the microenvironment of solid tumors is heterogeneous, dynamic, and distinct from the microenvironment of neoplasias found in adults. Due to the low mutation burden, tumors in children have a limited set of neoantigens that could be recognized, and a small number of infiltrating T cells are represented in their tumor environment. Traditional biopsy does not always reflect tumor heterogeneity, so the focus shifts to peripheral blood testing. Biomarkers in the blood allow reassessment at different time points, they are readily available and their sampling is less invasive for patients. In addition, they can provide more information on immune status and assist in assessing a patient's potential to develop effective immunity against a tumor. The article presents a modern view of immunological landscape of malignant tumors with a complex network of various cell populations and interactions between them.

Keywords: immune status, immunomonitoring, malignant neoplasms, tumor microenvironment, systemic immune response, immune cells

For citation: Kulyova S.A., Savelieva O.E., Baldueva I.A. et al. Local and systemic immune profiles in tumors. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2026;13(1):16–29.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-1-16-29>

ВВЕДЕНИЕ

Иммунный ответ представляет собой динамичное взаимодействие специализированных клеточных популяций, которые координируют свои действия путем непосредственного контакта и паракринной/эндокринной сигнализации, опосредованной цитокинами и другими растворимыми медиаторами.

Прогрессирование опухоли и ее молекулярные характеристики оказывают различное влияние на основные субпопуляции иммунных клеток. И наоборот, различные соотношения субпопуляций иммунных клеток и их поляризация или состояния активации могут по-разному влиять на прогрессию опухоли, ее ответ на терапию и выживаемость пациента.

Цель работы – рассмотреть особенности системной и местной иммунной среды при различных видах злокачественных опухолей.

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

До конца XX в. доминировала клеточная теория происхождения рака, известная как теория соматических мутаций, согласно которой опухоль – это клеточная патология, вызванная повреждением ДНК. Вследствие такой «клеточно-ориентированной» модели, опухолевые клетки автономны и функционируют независимо от своего микроокружения [1]. Со временем достижения в области молекулярной биологии опухолей позволили выявить недостатки данной модели [2]. Действительно, чрезвычайная сложность генома, разнообразие и огромное количество геномных изменений, наблюдаемых в клетках, а также нестабильность генома препятствуют созданию унифицированной, структурированной теории канцерогенеза [3].

В 2000 г. D. Hanahan и R.A. Weinberg предложили модифицировать «клеточно-ориентированную» модель [4]. Определены 6 приобретенных фенотипических поведенческих черт (отличительных признаков) злокачественной опухоли, вторичных по отношению

к геномным изменениям. В 2011 г. к ним добавлены функции перепрограммирования энергетического метаболизма (эффект Варбурга) и ускользания от иммунного надзора [5]. На смену парадигмы клеточной структуры пришло представление, согласно которому микроокружение является основным связующим звеном между опухолевыми клетками и иммунной системой и влияет на развитие рака [6].

Естественное развитие опухоли зависит от ее взаимодействия с защитными механизмами организма. Идея о том, что иммунная система может распознавать и устранять развивающиеся опухоли, постулируется уже более ста лет [7]. Эта концепция, получившая название «иммунный надзор за раком», в настоящее время доказана данными исследований с использованием клеточных культур и животных моделей [8, 9]. Позже эта концепция интегрирована в теорию иммунного редактирования рака, которая учитывает взаимодействие опухоли и иммунных клеток [10]. Если опухоль полностью не удастся элиминировать из организма, наступает временное состояние равновесия. Селективное давление, оказываемое иммунными клетками, вызывает отбор вариантов опухолевых клеток, что способствует установлению фазы побега. Во время этой фазы иммунная система больше не способна сдерживать рост опухоли, что приводит к развитию клинически обнаруживаемых злокачественных образований [11].

На принципах иммунного редактирования на сегодняшний день строится новая терапевтическая стратегия, предполагающая разработку комплекса прецизионных терапевтических вмешательств, адаптированных к специфике каждой фазы иммунного редактирования (контриммуноредактирующая терапия). Целью данных вмешательств является активное противодействие фазовому переходу из фазы элиминации в фазу побега или инверсия процесса иммунного редактирования. Вследствие этого опухоли, находящиеся в фазе побега,

переходят в фазу равновесия или элиминации, что позволяет осуществить целенаправленное терапевтическое воздействие.

МИКРООКРУЖЕНИЕ ОПУХОЛИ

Микроокружение опухоли представлено сложной экосистемой, включающей клеточный (стромальные, эпителиальные, нейроэндокринные, иммунные клетки), молекулярный (сигнальные молекулы) и сосудистый компоненты. Эти компоненты гетерогенны и динамичны, взаимодействуют друг с другом напрямую посредством межклеточного контакта или через секретруемые молекулы [5]. Микроокружение опухоли влияет на пролиферативную активность ее клеток и их резистентность к апоптозу, а также на интенсивность процессов ангиогенеза, воспаления, инвазии и метастазирования, способствующих развитию новообразования. Это открывает новые возможности для противоопухолевой терапии, которая может быть нацелена на элементы микроокружения опухоли или их сигнальные пути. Существует значительное терапевтическое преимущество в воздействии на микроокружение опухоли по сравнению с прямым воздействием на опухолевые клетки, поскольку они склонны к лекарственной устойчивости из-за нестабильности их генома, в то время как неопухолевые клетки в микроокружении генетически более стабильны и уязвимы для препаратов [12].

Иммунный компонент микроокружения опухоли.

Важным компонентом опухолевого микроокружения являются иммунные клетки: гранулоциты, лимфоциты и макрофаги. Они участвуют в различных иммунных процессах, включая воспалительные реакции, запускаемые опухолью для обеспечения собственного выживания.

Макрофаги. Наиболее распространенным типом иммунных клеток в опухолевом микроокружении являются макрофаги. Они играют двойственную роль, участвуя в различных анти- и проонкогенных процессах. Их фундаментальная особенность – высокие адаптивность и пластичность, проявляющаяся в двух основных формах: фенотипах M1 и M2. Фенотип макрофагов определяется получаемыми паракринными сигналами, а также характеристиками опухолевого микроокружения, включая тип ткани и стадию развития опухоли [13].

Макрофаги 2-го типа составляют до 45 % лейкоцитов, инфильтрирующих опухоль. Они дифференцируются в ответ на стимуляцию интерлейкинами (IL) 4, IL-10, IL-13, а также стероидными гормонами. Кроме того, ангиокринное воздействие IL-6 способствует альтернативной поляризации макрофагов и сдвигу в сторону M2-клеток. В отличие от моноцитарных клеток 1-го типа, стимулируемых интерфероном γ (IFN γ), которые продуцируют фактор некроза опухоли α (TNF- α), IL-12, оксид азота (NO) и активные формы кислорода и проявляют противоопухолевый

эффект за счет как прямой цитотоксичности, так и активации Th1-иммунного ответа, M2-макрофаги, напротив, потенцируют прогрессирование опухоли. Они синтезируют цитокины IL-1 β , -6, -8, металлопротеиназы и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), а также способствуют переключению с цитотоксического (Th1) иммунного ответа на гуморальный (Th2). Обогащение лейкоцитарной популяции, инфильтрирующей опухоль, данным типом клеток ассоциировано с высоким риском развития рецидива и низкой общей выживаемостью больных. Напротив, присутствие IFN γ -положительных клеток в инфильтрате приводит к усилению экспрессии лиганда 10 хемокина мотива C-X-C (CXCL10) клетками микроокружения опухоли, индукции спонтанного T-клеточного ответа и увеличению выживаемости [14].

Макрофаги выполняют разнообразные функции, которые связаны с развитием и прогрессированием рака. Так, они участвуют в интраваскулярной миграции опухолевых клеток и могут подавлять противоопухолевые иммунные механизмы [15]. Получено много данных, свидетельствующих о том, что макрофаги могут способствовать диссеминации циркулирующих опухолевых клеток, например в легкие, что может привести к развитию метастазов. Результаты многих исследований демонстрируют, что макрофаги, ассоциированные с опухолью, могут усиливать, опосредовать или противодействовать противоопухолевой активности облучения, цитотоксических агентов и ингибиторов контрольных точек [15].

Макрофаги M2 индуцируются противовоспалительными стимулами, например колониестимулирующим фактором 1, IL-4, -13 и -10. Этот подтип клеток вырабатывает такие противовоспалительные цитокины, как IL-10, глюкокортикоиды, TLR-ассоциированные лиганды (TLR – Toll-подобный рецептор) и трансформирующий фактор роста β (TGF- β), которые связаны с их различными функциями [16]. Известно, что они способны привлекать нейтрофилы и Th2-клетки, выделяя хемокин CCL17/18, который играет большую роль в гомеостазе [17]. Кроме того, данные клетки могут участвовать в фагоцитарной активности и способствовать ангиогенезу, восстановлению и ремоделированию тканей [18]. В свою очередь, условия, создаваемые макрофагами M1, могут также подготовить идеальную среду для провоспалительного микроокружения и тем самым потенциально оказать проопухолевое воздействие, как, например, при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы [19]. Кроме того, они способствуют росту опухоли и метастазированию, вырабатывая матриксные металлопротеиназы, которые разрушают внеклеточный матрикс, облегчая инвазию раковых клеток, и ангиогенезу за счет выработки VEGF [20, 21].

Пластичность макрофагов во многом обеспечивается передачей сигналов от микроокружения ткани к ядерным компартментам этих клеток через мембран-

ные рецепторы и различные сигнальные пути, которые в совокупности приводят к перепрограммированию экспрессии генов в макрофагах [22]. В конечном счете это определяет фенотипические свойства макрофагов.

Клеточный паттерн иммунной системы. Несмотря на феномен ускользания от иммунной системы, солидные опухоли обычно инфильтрируются клетками врожденного (врожденные лимфоидные клетки, естественные киллеры (НК-клетки), НК-Т-, $\gamma\delta$ -Т-клетки, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и тучные клетки) и адаптивного (Т-, В-лимфоциты и антигенпрезентирующие клетки (АПК)) иммунитета. На протяжении более 30 лет в ходе различных исследований оценивались качество, плотность и функциональная ориентация Т-клеток, инфильтрирующих опухоль. В настоящее время накоплены данные, свидетельствующие о положительной связи между плотностью внутриопухолевых лимфоцитарных инфильтратов в солидных образованиях и увеличением выживаемости пациентов [23].

Доказано также, что у иммунокомпрометированных пациентов сохраняется естественный противоопухолевый иммунный ответ, который работает против, казалось бы, нечувствительных к иммунной атаке опухолевых клеток. В ходе поиска механизмов, участвующих в дисфункции Т-клеток, выявлено, что их истощение, первоначально идентифицированное в CD8⁺-Т-клетках во время хронической инфекции (например, вирус иммунодефицита человека, гепатиты С и В), также происходит и при злокачественных опухолях [24]. На истощенных Т-клетках сверхэкспрессируются множественные ингибирующие рецепторы, включая рецептор программируемой клеточной гибели 1 (PD-1), цитотоксический антиген Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4) и др. [25]. Важно отметить, что антитела, нацеленные на эти ингибирующие молекулы контрольных точек и блокирующие их, уже показали свою эффективность в лечении солидных опухолей [26]. Эти методы терапии положили начало новому, революционному направлению таргетной иммунотерапии.

Результаты клинических исследований продемонстрировали возможность усиления функции эндогенных противоопухолевых Т-клеточных ответов. Таким образом, CD8⁺-Т-клетки опухолевого микроокружения могут быть дисфункциональными не безвозвратно [27]. К сожалению, не всех пациентов можно излечить данными методами, поэтому необходимо определить прогностические маркеры эффективности стратегий иммунотерапии блокаторами контрольных иммунных точек. Глубокий анализ микроокружения, направленный на оценку опухолевого иммунного инфильтрата (типа, плотности, распределения в опухоли и статуса активации фенотипа), может стать главным тестом, коррелирующим с клиническим ответом на терапию.

Влияние иммунного компонента микроокружения опухоли на выживаемость пациентов. В 1931 г. W.C. MacCarty с помощью гистологического анализа срезов рака тол-

стой кишки, окрашенных гематоксилином и эозином, обнаружил, что сильный внутриопухолевый иммунный инфильтрат имеет положительную корреляцию с показателем выживаемости пациентов [28]. Это новаторское наблюдение позже было подтверждено не только при колоректальном раке [29, 30], но и при меланоме [31, 32], раке молочной железы [33] и других видах неоплазий. В 1986 г. J.R. Jass впервые продемонстрировал, что высокая плотность лимфоцитов, оцененная на гистологических срезах в инвазивном крае опухолей прямой кишки, является единственным показателем, который должен учитываться в многомерной прогностической модели наряду с классификацией Tumor, Nodus and Metastasis [34]. Данное наблюдение имело первостепенное значение, поскольку оно показало, что адаптивная иммунная реакция *in situ* является критической переменной, влияющей на общую выживаемость независимо от распространения опухоли. Это ставит под сомнение наше понимание естественной истории развития рака.

Последующая идентификация специфических маркеров и транскрипционных профилей позволила количественно оценить иммунные субпопуляции и определить их функциональную направленность. Для большинства солидных опухолей (злокачественные опухоли яичников [35], головы и шеи [36, 37], мочевого пузыря [38], молочной железы [39], печени [40], предстательной железы [41, 42], меланомы [43], легкого [44, 45], пищевода [46], толстой кишки [47–49]) продемонстрировано, что присутствие Т-клеток, экспрессирующих CD3 с CD8 или CD4, и CD45RO-положительных Т-клеток памяти связано с благоприятным прогнозом. Тем не менее получены противоречивые результаты при светлоклеточном почечно-клеточном раке [50, 51, 41], лимфоме Ходжкина и увеальной меланоме [52].

Th1-тип иммунных реакций. Th1-клетки играют ключевую роль в противоопухолевом ответе, связывая врожденную и адаптивную иммунные системы [53]. Эти клетки способствуют увеличению опухолеспецифичных CD8⁺-цитотоксических Т-клеток, индуцированных путем перекрестной презентации антигенных опухолевых пептидов на молекулах главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I, представленных дендритными клетками (ДК) [54, 55]. Результаты исследований показали, что цитокин Th1-профиля IFN γ обладает антипролиферативным и/или проапоптотическим действием на опухолевые клетки [56, 57] и способностью повышать иммуногенность опухолевых клеток за счет активации компонентов процессинга и презентации антигена МНС класса I [58, 59]. Кроме того, IFN γ может приводить к стимулированию продукции макрофагами NO и супероксидного аниона [60, 61], а НК-клетки, активированные IFN γ , — элиминировать опухолевые клетки [62].

Транскриптомный анализ образцов колоректального рака подтвердил наличие сильной связи между

инфильтрирующим профилем опухоли, цитотоксическим и Th1-профилем иммунных клеток. Среди белков Th1-кластера отмечены фактор транскрипции T-bet (*TBX21*), регуляторный фактор IFN1 (*IRF1*) и сигнальный преобразователь и активатор транскрипции 1 (*STAT1*), цитокины IFN γ (*IFNG*) и IL12 (*IL12*), среди белков инфильтрирующего профиля – хемокины (*CXCL9*, *CXCL10*, *CCL5*, *CX3CL1* и *CCL2*), молекулы адгезии ICAM1, *MADCAM1* и *VCAM1*, среди протеаз цитотоксического профиля – гранзимы (GZMs – granzymes), перфорин 1 (*PRF1* – perforin-1) и гранулизин (*GNLY* – granulysin) [63, 64]. Таким образом, локальное присутствие IL-12 и IFN γ , хемоаттрактантов и молекул адгезии может привлекать в опухоль Т-клетки с профилями Th1, цитотоксические клетки и клетки памяти.

Выявлено, что генные сигнатуры Th1-профиля коррелируют с благоприятным прогнозом при колоректальном раке [55–67], а также при злокачественных опухолях молочной железы [68, 69], яичников [70] и меланоме [71]. Эти наблюдения согласуются с результатами многих исследований на мышинных моделях, показывающих, что дефицит генов, участвующих в Th1-типе иммунного ответа (например, *IFN γ* , *IFN γ R* и *IL12*), увеличивает частоту спонтанных или канцероген-индуцированных опухолей [72].

Th2-тип иммунных реакций. Данные о влиянии Th2-типа иммунных реакций на развитие злокачественных опухолей до сих пор противоречивы. Такие составляющие Th2-иммунитета, как Th2-цитокины (IL-4 и IL-13) и В-клетки, могут оказывать двойственное, разнонаправленное воздействие на прогрессирование опухоли [73–75]. Кроме того, выявлено, что эозинофилы уменьшают рост опухоли и инициируют противоопухолевую активность [76], а иммуносупрессивный цитокин IL-10 традиционно считается способствующим росту опухоли [77, 78]. Прогноз иммунной дифференцировки по Th2-типу при раке яичников [79], поджелудочной железы [80] и желудка [81] оценивался в ходе некоторых исследований, результаты которых также оказались противоречивыми. Th2-реакция связана с плохим прогнозом, и, наоборот, при раке молочной железы [82] и фолликулярной лимфоме или лимфоме Ходжкина [83] существует положительная связь между иммунным инфильтратом Th2 и высокими показателями выживаемости. Наконец, при колоректальном раке генная сигнатура Th2 не коррелировала с клиническим исходом [84].

Th17-клетки. Клетки Th17 в настоящее время признаны независимой от Th1 и Th2 субпопуляцией Т-клеток [85, 86]. Th17-клетки, продуцирующие IL-17 и IFN γ , вызывают воспаление и, следовательно, могут способствовать росту опухолевых клеток [87]. Они обнаружены в нескольких опухолях, но прогностическое значение, связанное с этим инфильтратом, варьирует в зависимости от типа рака. Например, клетки Th17

связаны с неблагоприятным прогнозом при колоректальной карциноме [88], раке легкого [89], гепатоцеллюлярной карциноме [90] и раке яичников [91], а при раке пищевода [92], наоборот, – с хорошим прогнозом. В целом выраженная внутриопухолевая инфильтрация Th17-клетками ассоциирована с более медленным прогрессированием рака предстательной железы [93], в то время как при гормонально-резистентной форме данного типа рака наблюдался противоположный эффект [94]. Эти противоречивые результаты могут быть связаны с пластичностью Th17-клеток: они могут обладать способностью редифференцироваться в супрессивные Treg-клетки (регуляторные Т-лимфоциты) или в качестве альтернативы – в Th1-подобные провоспалительные клетки, которые могут активировать цитотоксические иммунные эффекторы [95, 96].

Т-регуляторные клетки. Четвертой основной субпопуляцией CD4⁺-Т-клеток являются Treg-клетки [97]. Они могут подавлять функцию эффекторных Т-клеток и АПК путем либо межклеточного взаимодействия, либо высвобождения TGF- β и IL-10 – двух супрессивных цитокинов [98]. Прогностическое значение плотности Treg-клеток в опухоли до сих пор обсуждается. В работе T.J. Curiel и соавт. отмечена положительная корреляция присутствия большого количества FoxP3⁺-клеток в асците карциномы яичников со степенью распространения опухоли и снижением выживаемости [99]. Это отрицательное прогностическое значение также зарегистрировано при других солидных опухолях, например при раке поджелудочной железы [100], печени [101] и молочной железы [102]. На основании этих результатов выдвинута гипотеза о том, что присутствие естественных или индуцированных Treg-клеток в микроокружении может быть основным механизмом ускользания опухоли от цитотоксического иммунного ответа.

Благоприятный прогноз, связанный с высокой плотностью внутриопухолевых клеток FoxP3⁺, отмечен при фолликулярных лимфомах и лимфоме Ходжкина [103, 104], раке головы и шеи [105] и колоректальном раке [106–108]. Необходимы дополнительные исследования, поскольку фенотипические и функциональные маркеры, используемые в настоящее время для идентификации Treg-клеток, не являются полностью специфичными [109, 110].

Анализ данных литературы, посвященной прогностическому эффекту различных Т-субпопуляций, показывает, что цитотоксические CD8⁺-Т-клетки и Т-клетки памяти, ассоциированные с Th1-типом иммунной реакции, коррелируют с хорошим клиническим течением при большинстве изученных типов рака [111]. Однако прогностическая ценность популяций Th2-, Th17- или Treg-клеток противоречива и варьирует в зависимости от типа и стадии злокачественного процесса [112].

В целом результаты исследований убедительно свидетельствуют о том, что поведение опухоли зависит

от баланса между инвазивным опухолевым процессом и скоординированной иммунной реакцией макроорганизма.

Опухолевое микроокружение у детей. У детей микроокружение солидных опухолей неоднородно, динамично и отличается от микроокружения неоплазий, встречающихся у взрослых. Успехов в применении таргетной иммунотерапии у пациентов детского возраста достичь не удалось, что связано с орфанностью заболеваний. Объединение различных исследовательских групп также не привело к разработке новых методов лечения и инициации рандомизированных клинических исследований. Одной из особенностей опухолей у детей является низкая мутационная нагрузка. Это влияет на этиопатогенез и особенности опухолевого микроокружения. У детей опухоли возникают из клеток-предшественников несамообновляющихся тканей (эмбриональных и фетальных), которые характеризуются небольшим количеством мутаций. Таким образом, геномные изменения и механизмы развития опухолей у детей и взрослых различны и нередко обусловлены не накоплением соматических генных мутаций, а эпигенетической дисрегуляцией транскрипции генов [113]. У детей часто наблюдаются уникальные генетические мутации, которые не встречаются во взрослой когорте [114].

В связи с низкой мутационной нагрузкой опухоли у детей имеют ограниченный набор неоантигенов, которые могли бы быть распознаны, а в опухолевом окружении содержится малое количество инфильтрирующих Т-клеток. Следовательно, применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у пациентов детского возраста не всегда оправданно. Эти два обстоятельства обусловлены «холодной» (неиммунной) характеристикой опухоли у детей, что усложняет подбор таргетной терапии. Одним из способов преодоления такой ситуации может быть комбинирование различных стратегий и/или воздействие на другие компоненты микроокружения для снижения ее иммуносупрессивных и проопухолевых эффектов.

Анализ инфильтрации глиом у детей иммунными клетками показал, что миелоидные клетки являются основными компонентами опухолевого микроокружения, кроме того, глиомы низкой степени злокачественности содержат больше CD8⁺-Т-клеток и CD45⁺-лейкоцитов, чем глиомы высокой степени злокачественности [115]. В то время как количество ассоциированных с опухолью CD68⁺-макрофагов сопоставимо между подгруппами, в диффузных срединных глиомах наблюдается наименьшее количество инфильтрирующих CD8⁺-Т-клеток и CD163⁺-макрофагов, что способствует формированию иммуносупрессивного фенотипа [116].

Высокая инфильтрация микроокружения эпендимом у детей CD3⁺- и CD8⁺-Т-клетками коррелирует с увеличением выживаемости без прогрессирования, в то время как повышение содержания регуляторных

FoxP3⁺-Т-клеток и CD68⁺-макрофагов влияет на этот показатель отрицательно [117].

А.М. Griesinger и соавт. показали различия в инфильтрации иммунными клетками и степени иммуносупрессии в образцах пилоцитарной астроцитомы, эпендимомы, глиомы высокой степени злокачественности и медуллобластомы. По сравнению с глиомой и медуллобластомой пилоцитарные астроцитомы и эпендимомы имели значительную миелоидную (характеризующуюся как CD45⁺CD11b⁺) и лимфоцитарную инфильтрацию [118]. Толерантность микроокружения к иммунотерапии доказывал низкий уровень экспрессии PD-1 на инфильтрирующих иммунных клетках. В целом большинство опухолей головного мозга являются «холодными» с иммунологической точки зрения, характеризуются высоким содержанием миелоидных сигнатур и незначительной инфильтрацией Т-клетками. Однако некоторые авторы выявили наличие воспаления в определенных подтипах новообразований; в таких ситуациях показано применение ингибиторов иммунных контрольных точек [119].

В ходе систематического анализа данных РНК-секвенирования (TARGET) установлено, что количество CD8⁺-, Th17-, NKT-клеток, Treg и АПК было значимо выше в микроокружении нейробластомы группы высокого риска без амплификации *MYCN* по сравнению с группой с амплификацией *MYCN* ($p < 0,05$). Кроме того, Т-хелперы показали значимую положительную связь с выживаемостью пациентов с нейробластомой группы высокого риска без амплификации *MYCN* [120]. Экспрессия CTLA-4 обнаружена как в опухолевых клетках нейробластомы, так и в иммунных клетках опухолевого микроокружения. Результаты исследования В.Н. Kushner и соавт. показали, что высокие уровни экспрессии CTLA-4 связаны с худшим прогнозом [121].

В остеосаркоме, как правило, для инфильтрирующих иммунных клеток характерен иммуноактивный фенотип [122]. Высокие уровни АПК, нейтрофилов, макрофагов и моноцитов связаны с хорошим прогнозом, в то время как большое содержание В-клеток и $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов ассоциировано с худшими показателями выживаемости [123]. В отличие от остеосаркомы наиболее распространенными клетками в микроокружении саркомы Юинга являются иммуносупрессивные макрофаги M2-типа [124]. Р. Hingorani и соавт. изучили иммунную популяцию, присутствующую в кровотоке у детей с остеосаркомой и саркомой Юинга, и обнаружили повышенную экспрессию CTLA-4 как в CD4⁺-, так и в CD8⁺-Т-клетках, а также популяцию CD14⁽⁺⁾HLA-DR(lo/neg) иммуносупрессивных моноцитов, количество которых коррелировало с прогрессированием заболевания [125]. Авторы подчеркивают, что в ткани остеосаркомы повышена инфильтрация моноцитами CD14⁺, но значительно снижена инфильтрация Т-клетками по сравнению с саркомой Юинга [125].

Анализ иммунных инфильтратов в опухоли Вильмса показал, что CD8⁺- и CD4⁺-Т-клетки нахо-

дятся в состоянии активации [126], при этом наличие активированных CD8⁺-Т-клеток коррелирует с положительным исходом [127]. Высокая плотность иммуносупрессивных клеток (например, Treg и плазматоктоидных ДК) имела прямую положительную корреляцию с неблагоприятным морфологическим типом опухоли и низкой общей выживаемостью [128], а присутствие иммуносупрессивных цитокинов, в частности TGF-β, связано с инвазией/метастазированием и прогрессированием заболевания [129].

Микроокружение ретинобластомы содержит ряд иммунных клеток, например ДК, моноциты, макрофаги и Т-лимфоциты [130]. Сниженная пролиферация клеток этой опухоли связана с увеличением инфильтрации иммунными клетками [131]. Р. Мао и соавт. на основе иммунных профилей выделили 2 иммунологические подгруппы ретинобластомы, которые имеют различные клинические характеристики и профили экспрессии генов [132]. Авторы изучили различные паттерны метилирования ДНК в 2 подгруппах и выявили, что инфильтрация иммунными клетками связана с миграцией ретинобластомы и метастатическим прогрессированием [133]. Интегративный анализ транскриптома одиночных клеток и полноэкзомного секвенирования у пациентов с ретинобластомой показал, что микроокружение при ретинобластоме состоит из опухолеассоциированных макрофагов, астроцитоподобных клеток и раковых фибробластов [134]. Химиотерапия модифицировала микроокружение ретинобластомы, так как было обнаружено, что она переориентирует микроокружение из анергического в активное «горячее» состояние CD8⁺, PD-L1⁺ (PD-L1 – лиганд PD-1) [135].

Локальная модуляция иммунной системы характерна и для гепатобластомы. Согласно данным J.-J. Guo и соавт., у детей с этой патологией в опухолевом микроокружении больше НК-клеток и высокоэкспрессированных киллерных иммуноглобулиноподобных рецепторов, которые ингибируют цитотоксичность НК-клеток, что приводит к ускользанию опухолей из-под иммунного надзора [135]. Taurine Up-Regulated 1 – онко-некодирующая РНК – опосредует инфильтрацию проопухолевыми иммунными клетками у пациентов с гепатобластомой, несущих мутацию в гене *CTNNB1* [136]. На иммунное микроокружение при гепатобластоме также влияют метилирование и эпигенетические изменения [137].

В связи с недостатком лейкоцитарных инфильтратов в опухолевом микроокружении для модуляции иммунной системы можно использовать адоптивную клеточную терапию опухоленаправленными естественными Т-клетками или генно-модифицированными опухолевыми клеточными продуктами. Эти новые терапевтические средства, эффективность которых доказана при злокачественных гематологических заболеваниях, также рассматриваются в качестве таргетных препаратов при солидных опухолях у детей [138].

Изучение состава микроокружения опухоли у детей дает возможность предложить конкретные подходы к модуляции иммуносупрессивной опухолевой среды и обеспечить рациональную основу для различных ассоциаций биологических терапевтических агентов, а также их комбинации с традиционными противоопухолевыми методами лечения.

ИММУНОМОНИТОРИНГ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

Биопсия опухолевой ткани является инвазивным методом, не способна дать полную характеристику пространственной гетерогенности опухоли, а также затрудняет отслеживание эффективности лечения. В последние годы обнаружено, что результативность иммунотерапии рака может быть определена с помощью всестороннего анализа системных иммунных событий в субпопуляциях иммунных клеток периферической крови. Циркулирующие биомаркеры рассматриваются как привлекательная альтернатива тканевым биомаркерам. Эти биомаркеры можно оценивать в разные моменты времени, они легкодоступны, их забор менее инвазивен. Кроме того, такие биомаркеры могут предоставить больше информации об иммунном статусе и оказать помощь в оценке потенциала пациента для развития эффективного иммунитета против опухоли. Однако стоит учитывать, что в силу ряда причин при выходе клеток из опухоли в кровоток происходит изменение их фенотипа и биологических свойств. Это делает анализ циркулирующих клеток лишь вспомогательным инструментом.

Для оценки воздействия иммунотерапии на иммунную систему пациента используется иммуномониторинг, который при грамотной расшифровке его результатов помогает выявить дополнительные клинические и лабораторные биомаркеры, связанные с эффективностью лечения. Кроме того, эти исследования могут ускорить разработку иммунотерапевтических средств, предоставляя информацию о сложных взаимодействиях опухоли и ее микроокружения, иммунной системы и иммунологических вмешательств.

Использование первоначальных методов иммуномониторинга было направлено на оценку пролиферации лимфоцитов *ex vivo* и функций цитотоксических Т-лимфоцитов *in vitro*, эффективно характеризующих объемные иммунные реакции. Однако эти анализы не смогли выделить вовлеченные иммунные популяции. Последующие поколения исследований оценивали частоту антигенспецифических Т-клеток и продукцию цитокинов *ex vivo*. Самые последние методы иммуномониторинга учитывают как особенности фенотипа иммунных клеток, так и их функциональные свойства, что увеличивает роль различных клеточных фенотипов в иммунотерапии злокачественной опухоли.

Основные цели иммуномониторинга в исследованиях иммунотерапии ЗНО – подтверждение предпола-

гаемых иммунологических эффектов терапевтических вмешательств, определение воздействия иммунотерапии на популяции иммунных клеток, которые, как известно, участвуют в эффекторных и/или регуляторных противоопухолевых иммунных реакциях, выявление функциональных противоопухолевых реакций, вызванных иммунотерапией, и исследование потенциальных биомаркеров клинической эффективности иммунотерапии. Однако в настоящее время не доказано преимущество того или иного метода иммуномониторинга, который мог бы надежно предсказать исход заболевания. Вероятно, это следствие ограничений современных технологий и нашего опыта, что препятствует всестороннему отображению взаимодействий между опухолью, ее микроокружением и иммунной системой. Несмотря на названные трудности, иммуномониторинг дает возможность анализа комплексного воздействия иммунотерапии на иммунную систему и способствует определению прогностического биомаркера [139].

Цитотоксические CD8⁺-Т-лимфоциты играют большую роль в уничтожении опухолевых клеток. Наивные CD8⁺-лимфоциты активируются антигенпрезентирующими ДК и CD4⁺-Т-клеточной костимуляцией, а затем дифференцируются в антиген-специфические эффекторные клетки с сильными цитотоксическими функциями и способностью преобразоваться в CD8⁺-Т-клетки памяти, которые сохраняются в течение длительного периода времени, а затем после их повторной стимуляции быстро пролиферируют и дифференцируются во вторичные эффекторные клетки. NK-клетки являются компонентами врожденного иммунитета, которые участвуют в раннем контроле против опухоли, используя свои цитолитические функции и продукцию цитокинов, например IFN γ , усиливающего как адаптивный, так и врожденный иммунные ответы. Продукция IFN γ помогает формировать Т-клеточные ответы в лимфатических узлах путем прямого взаимодействия наивных Т-клеток и NK-клеток, мигрирующих во вторичные лимфоидные структуры. NKT-клетки экспрессируют как маркеры NK-клеток (CD16, CD56), так и Т-клеточные дифференцировочные антигены (CD3, CD4, CD8); они играют ключевую роль в регуляции иммунного ответа при опухолевых заболеваниях [140]. NKT-клетки экспрессируют и Т-клеточный рецептор, который участвует в распознавании липидных антигенов, связанных с молекулами МНС CD-1d. Т-клеточный рецептор состоит из 2 гликопротеиновых цепей – α и β . Малочисленная популяция Т-клеток имеет на своей поверхности отдельный рецептор, образованный 2 цепями – γ и δ [141]. $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты продуцируют большое количество воспалительных цитокинов (TNF- α и IFN γ) и проявляют цитотоксичность в отношении широкого спектра опухолевых клеток [142].

Действие Treg-клеток направлено главным образом против Т-клеток и/или ДК [143]. Для супрессии

иммунного ответа клетки Treg секретируют цитокины TGF- β , IL-10, IFN γ , IL35, а также экспрессируют на своей поверхности рецептор CTLA-4. Миелоидные клетки-супрессоры прямо коррелируют с прогрессированием опухоли и через иммунные и неиммунные механизмы способствуют ее росту и метастазированию. Они являются гетерогенной группой терминально недифференцированных миелоидных клеток различного происхождения [144]. Их онкогенный потенциал зависит от подавления как врожденных, так и адаптивных иммунных реакций, индукции окислительного стресса, высвобождения таких иммуносупрессивных факторов, как IL-10 и TGF- β , и продвижения иммуносупрессивных регуляторных Т-клеток [145].

Методы иммуномониторинга. Среди методов оценки субпопуляционного состава клеток иммунной системы в качестве «золотого стандарта» рассматривают проточную цитометрию. С помощью данной технологии возможна оценка основных популяций лимфоцитов (CD3⁺-Т-клетки, CD4⁺-Т-хелперы, CD8⁺-Т-цитотоксические лимфоциты, CD19/20⁺-В-клетки, CD16/56⁺-NK-клетки), активационных маркеров (CD25, CD69, HLA-DR), маркеров истощения (PD-1, CTLA-4, TIM-3), внутриклеточных маркеров (цитокины – IFN γ , IL-2), факторов транскрипции (FoxP3 для Т-регуляторных клеток) [146].

Методы иммуногистохимического исследования и иммунофлуоресценции основаны на использовании меченых антител для визуализации специфических клеток или белков непосредственно в срезах тканей с целью анализа местонахождения, количества и взаиморасположения иммунных клеток в опухолевом микроокружении [147].

К функциональным методам относятся анализ пролиферации (измерение способности лимфоцитов делиться в ответ на стимуляцию митогеном или антигеном), анализ цитотоксической активности (оценка способности цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток уничтожать клетки-мишени), оценка цитокин-продуцирующей способности (стимуляция клеток *in vitro* позволяет определить клетки, продуцирующие цитокины). Кроме того, можно определить фазу клеточного цикла и стадию апоптоза иммунных клеток [148].

К методам оценки гуморального иммунитета относятся иммуноферментный анализ, иммунонефелометрия и иммунотурбидиметрия, которые используются для количественного определения концентрации специфических антител или общих иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM, IgE) в сыворотке крови [149]. Широко применяемой разновидностью иммуноферментного анализа является энзим-связывающий иммуноспоттинг (enzyme-linked immunosorbent spot, ELISPOT). Он представляет собой один из наиболее эффективных иммунологических и диагностических подходов для выявления в тканях человека редко встречающихся клеток, продуцирующих цитокины или антитела, и определения их количества [150].

Для анализа функции врожденного иммунитета проводится оценка фагоцитарной активности, экспрессии рецепторов врожденного иммунитета, концентраций цито- и хемокинов, а также активности НК-клеток [151].

Интерпретация результатов иммуномониторинга в настоящее время затруднена в связи с недостаточностью знаний о сложных взаимодействиях микроокружения опухоли и иммунной системы, отсутствием информации о биомаркерах, которые могут быть суррогатными показателями общего состояния пациента и стандартизации исследований. Интерпретация иммунологических результатов может меняться даже ретроспективно в ходе анализа данных литературы и накопления клинического опыта. В настоящее время предпринимаются попытки стандартизации интерпретации результатов. При определении важнейших показателей, влияющих на эффективность анализа, лабораториям предоставляется свобода в отношении применяемых ими протоколов, стандартизация же предписывает использование единого оборудования или конкретных протоколов и реагентов для обеспечения точности данных. Для методов ELISPOT и внутриклеточного окрашивания цитокинами (intracellular cytokine staining, ICS), которые являются одними из наиболее часто используемых методов иммуномониторинга, существуют руководства, охватывающие как стандартизацию, так и гармонизацию процедур, а также рекомендации по минимальным показателям отчетности.

Поскольку у пациентов регистрируются значительные различия в иммунологическом статусе, такие меры по снижению вариабельности результатов анализа важны для надлежащей оценки и интерпретации данных.

Методы иммуномониторинга обладают потенциалом для выяснения иммунологических механизмов противоопухолевой иммунотерапии, отслеживания прогрессирования заболевания и отбора потенциальных кандидатов на такое лечение. Хотя некоторые методы продемонстрировали многообещающую корреляцию с клиническим исходом, большинство из них на сегодняшний день не способны выявить прогностические маркеры. Обнадешивающие подходы к иммуномониторингу направлены на выяснение специфичных для пациента иммунных профилей, охватывающих множество фенотипических и функциональных аспектов иммунной системы, которые могут лучше коррелировать с клиническими ответами на иммунотерапию. Тем не менее различия в системном и опухолевом микроокружении остаются значительным препятствием при интерпретации результатов.

В зависимости от механизма действия иммунотерапевтического вмешательства методы мониторинга гуморального ответа (титры антител) могут быть предпочтительнее методов, оценивающих индукцию и функцию антигенспецифичных Т-клеток. Однако

именно фенотипирование лимфоцитов является очень гибким методом, позволяющим оценить как эффекторные, так и регуляторные популяции иммунных клеток, которые влияют на реакцию пациента на иммунотерапию. С учетом развития иммуногенетики, вероятно, эти технологии вскоре будут использоваться для изучения критериев отбора пациентов для конкретных иммунотерапевтических вмешательств. Однако в настоящее время наиболее целостный подход к мониторингу реакции больных на иммунотерапию включает анализ одновременно нескольких независимых биомаркеров, которые в совокупности могут отражать иммунный фенотип. Исследования прогностических биомаркеров иммунотерапии продолжаются, но уже сейчас мы видим значительные успехи в понимании ее механизмов и разработке инструментов для прогнозирования эффективности лечения. С учетом огромного разнообразия иммунных ответов и реакций человека необходимы лонгитюдные исследования для оценки иммунологических изменений, происходящих в ходе заболевания, лечения и динамического наблюдения. Кроме того, такие методы системного анализа, как масс-цитометрия, позволяют различать и анализировать все популяции иммунных клеток в образце крови с целью выявления скоординированных изменений во всех клеточных популяциях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунная система способна бороться с опухолью, но их рост указывает на сбой в этом процессе. Результаты исследований показывают, что наличие определенных Т-клеток (CD8⁺- и Th1-ассоциированных клеток памяти) в опухоли связано с лучшим прогнозом, тогда как роль других Т-клеток (Th2, Th17, Treg) менее определена и зависит от типа рака. Согласно этому развитие опухоли — результат взаимодействия ее агрессивности и иммунного ответа организма.

Из-за ограничений традиционной биопсии анализ биомаркеров в периферической крови становится все более актуальным. Он позволяет проводить повторные оценки, легко доступен и менее инвазивен, а также дает представление об иммунном статусе и способности пациента к развитию противоопухолевого иммунитета. Тем не менее важно помнить, что циркулирующие клетки могут изменять свои свойства вне опухоли, поэтому анализ крови является лишь вспомогательным инструментом.

Современные исследования в области иммуномониторинга сосредоточены на определении индивидуальной и комбинаторной прогностической ценности биомаркеров иммунного ответа. Однако, несмотря на все усилия, найти универсальный и надежный иммунный маркер для прогнозирования пока не удалось, а полученные данные часто противоречат друг другу. Причиной тому, вероятно, является огромное фенотипическое и функциональное разнообразие иммун-

ных клеток. Хотя учет и определенных маркеров, и показателей иммунного ответа значительно повышает

точность прогнозов, для подтверждения этого требуются дальнейшие проспективные исследования.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e

- Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R. et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319(9):525–32. DOI: 10.1056/NEJM198809013190901
- Folkman J., Hahnfeldt P., Hlatky L. Cancer: looking outside the genome. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000;1(1):76–9. DOI: 10.1038/35036100
- Vogelstein B., Papadopoulos N., Velculescu V.E. et al. Cancer genome landscapes. *Science* 2013;339(6127):1546–58. DOI: 10.1126/science.1235122
- Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1):57–70. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9
- Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013
- Sonnenschein C., Soto A.M. The death of the cancer cell. *Cancer Res* 2011;71(13):4334–7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0639
- Ehrlich P. Über den jetzigen Stand der Karzinomforschung. *Ned Tijdschr Geneesk* 1909;5:273.
- Burnet F.M. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res* 1970;13:1. DOI: 10.1159/000386035
- Dunn G.P., Old L.J., Schreiber R.D. The three Es of cancer immunoeediting. *Annu Rev Immunol* 2004;22:329–60. DOI: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803
- Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331(6014):1565–70. DOI: 10.1126/science.1203486
- Gubin M.M., Vésely M.D. Cancer immunoeediting in the era of immuno-oncology. *Clin Cancer Res* 2022;28(18):3917–28. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1804
- Xiao Y., Yu D. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer. *Pharmacol Ther* 2021;221:107753. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107753
- Toledo B., Zhu Chen L., Paniagua-Sancho M. et al. Deciphering the performance of macrophages in tumour microenvironment: a call for precision immunotherapy. *J Hematol Oncol* 2024;17(1):44. DOI: 10.1186/s13045-024-01559-0
- Arnetz B. Tumor microenvironment. *Medicina* 2020;56:15. DOI: 10.3390/medicina56010015
- Кулева С.А., Друй А.Е. Иммунология и перспективы иммунотерапии первичных злокачественных опухолей ЦНС: адоптивная клеточная терапия и виротерапия. *Вопросы онкологии* 2020;44(3):218–22. DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-3-218-222
- Kulyova S.A., Druy A.E. Immunology and prospects for immunotherapy of primary CNS malignancies: adoptive cell therapy and virotherapy. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2020;3(66):218–22. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-3-218-222
- Röszer T. Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms. *Mediators Inflamm* 2015;2015:816460. DOI: 10.1155/2015/816460
- Lo Siccò C., Reverberi D., Balbi C. et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles as mediators of anti-inflammatory effects: endorsement of macrophage polarization. *Stem Cells Transl Med* 2017;6(3):1018–28. DOI: 10.1002/scrm.16-0363
- Atri C., Guerfali F.Z., Laouini D. Role of human macrophage polarization in inflammation during infectious diseases. *Int J Mol Sci* 2018;19(6):1801. DOI: 10.3390/ijms19061801
- Caronni N., La Terza F., Vittoria F.M. et al. IL-1beta(+) macrophages fuel pathogenic inflammation in pancreatic cancer. *Nature* 2023;623(7986):415–22. DOI: 10.1038/s41586-023-06685-2
- Ruffell B., Affara N.I., Coussens L.M. Differential macrophage programming in the tumor microenvironment. *Trends Immunol* 2012;33(3):119–26. DOI: 10.1016/j.it.2011.12.001
- Biswas S.K., Allavena P., Mantovani A. Tumor-associated macrophages: functional diversity, clinical significance, and open questions. *Semin Immunopathol* 2013;35(5):585–600. DOI: 10.1007/s00281-013-0367-7
- Kerneur C., Cano C.E., Olive D. Major pathways involved in macrophage polarization in cancer. *Front Immunol* 2022;13:1026954. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1026954
- Fridman W.H., Pagès F., Sautès-Fridman C., Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 2012;12:298–306. DOI: 10.1038/nrc3245
- Meireson A., Tavernier S.J., Van Gassen S. et al. Immune monitoring in melanoma and urothelial cancer patients treated with anti-PD-1 immunotherapy and SBRT discloses tumor specific immune signatures. *Cancers (Basel)* 2021;13(11):2630. DOI: 10.3390/cancers13112630
- Baessler A., Vignali D.A.A. T cell exhaustion. *Annu Rev Immunol* 2024;42(1):179–206. DOI: 10.1146/annurev-immunol-090222-110914
- Postow M.A., Callahan M.K., Wolchok J.D. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1974–82. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4358
- Pauken K.E., Wherry E.J. Overcoming T cell exhaustion in infection and cancer. *Trends Immunol* 2015;36(4):265–76. DOI: 10.1016/j.it.2015.02.008
- MacCarty W.C. Principles of prognosis in cancer. *JAMA* 1931;96:30.
- Bai Z., Zhou Y., Ye Z. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer: the fundamental indication and application on immunotherapy. *Front Immunol* 2022;14:12:808964. DOI: 10.3389/fimmu.2021.808964
- Zhang Y., Wu D., Zhang Z. et al. Impact of lymph node metastasis on immune microenvironment and prognosis in colorectal cancer liver metastasis: insights from multiomics profiling. *Br J Cancer* 2025;132(6):513–24. DOI: 10.1038/s41416-024-02921-2
- Maibach F., Sadozai H., Seyed Jafari S.M. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and their prognostic value in cutaneous melanoma. *Front Immunol* 2020;11:2105. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02105
- Zhao H., Zhao Y., Zhang S. et al. Effects of immunogenic cell death-inducing chemotherapeutics on the immune cell activation and tertiary lymphoid structure formation in melanoma. *Front Immunol* 2024;15:1302751. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1302751
- Dieci M.V., Miglietta F., Guarneri V. Immune infiltrates in breast cancer: recent updates and clinical implications. *Cells* 2021;10(2):223. DOI: 10.3390/cells10020223
- Jass J.R. Lymphocytic infiltration and survival in rectal cancer. *J Clin Pathol* 1986;39(6):585–9. DOI: 10.1136/jcp.39.6.585
- Sarivalasis A., Morotti M., Mulvey A. et al. Cell therapies in ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2021;13:17588359211008399. DOI: 10.1177/17588359211008399
- Jiang A.M., Ren M.D., Liu N. et al. Tumor mutation burden, immune cell infiltration, and construction of immune-related genes prognostic model in head and neck cancer. *Int J Med Sci* 2021;18(1):226–38. DOI: 10.7150/ijms.51064
- Tian Y., Liu C., Yang W. et al. Highlighting immune features of the tumor ecosystem and prognostic value of Tfh and Th17 cell infiltration in head and neck squamous cell carcinoma by single-cell RNA-seq. *Cancer Immunol Immunother* 2024;73(10):187. DOI: 10.1007/s00262-024-03767-6

38. Cheng Z., Yang C., Zhao Q. et al. Efficacy and predictors of immune checkpoint inhibitors in patients with gallbladder cancer. *Cancer Sci* 2024;115(6):1979–88. DOI: 10.1111/cas.16142
39. Jin Y.W., Hu P. Tumor-infiltrating CD8 T cells predict clinical breast cancer outcomes in young women. *Cancers (Basel)* 2020;12(5):1076. DOI: 10.3390/cancers12051076
40. Xu X., Tan Y., Qian Y. et al. Clinicopathologic and prognostic significance of tumor-infiltrating CD8+ T cells in patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(2):e13923. DOI: 10.1097/MD.00000000000013923
41. Zhang J., Wang Y.F., Wu B. et al. Intraepithelial attack rather than intratumorally infiltration of CD8+T lymphocytes is a favorable prognostic indicator in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Curr Mol Med* 2017;17(10):689–98. DOI: 10.2174/1566524018666180308115705
42. Kärjä V., Aaltomaa S., Lipponen P. et al. Tumour-infiltrating lymphocytes: a prognostic factor of PSA-free survival in patients with local prostate carcinoma treated by radical prostatectomy. *Anticancer Res* 2005;25(6C):4435–8.
43. Toki M.I., Merritt C.R., Wong P.F. et al. High-plex predictive marker discovery for melanoma immunotherapy-treated patients using digital spatial profiling. *Clin Cancer Res* 2019;25(18):5503–12. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0104
44. Giatromanolaki A., Anastopoulos I., Panayiotidis M.I. et al. Prognostic relevance of the relative presence of CD4, CD8 and CD20 expressing tumor infiltrating lymphocytes in operable non-small cell lung cancer patients. *Anticancer Res* 2021;41(8):3989–95. DOI: 10.21873/anticancer.15196
45. He M., He Q., Cai X. et al. Intratumoral tertiary lymphoid structure (TLS) maturation is influenced by draining lymph nodes of lung cancer. *J Immunother Cancer* 2023;11(4):e005539. DOI: 10.1136/jitc-2022-005539
46. Shigehara K., Kawai N., Shirosaki T. et al. The size of CD8+ infiltrating T cells is a prognostic marker for esophageal squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 2025;15(1):26638. DOI: 10.1038/s41598-025-10885-3
47. Bell P.D., Pai R.K. Immune response in colorectal carcinoma: a review of its significance as a predictive and prognostic biomarker. *Histopathology* 2022;81(6):696–714. DOI: 10.1111/his.14713
48. Liu J., Li J., Luo F. et al. The Predictive Value of CD3+/CD8+ lymphocyte infiltration and PD-L1 expression in colorectal cancer. *Curr Oncol* 2023;30(11):9647–59. DOI: 10.3390/curroncol30110699
49. Schmitt M., Greten F.R. The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer. *Nat Rev Immunol* 2021;21(10):653–67. DOI: 10.1038/s41577-021-00534-x
50. Dai S., Zeng H., Liu Z. et al. Intratumoral CXCL13+CD8+T cell infiltration determines poor clinical outcomes and immunoevasive contexture in patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2021;9(2):e001823. DOI: 10.1136/jitc-2020-001823
51. Monjaras-Avila C.U., Lorenzo-Leal A.C., Luque-Badillo A.C. et al. The tumor immune microenvironment in clear cell renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 2023;24(9):7946. DOI: 10.3390/ijms24097946
52. Becht E., Giraldo N.A., Dieu-Nosjean M.C. et al. Cancer immune contexture and immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2016;39:7–13. DOI: 10.1016/j.coi.2015.11.009
53. Jacqueline C., Bourfia Y., Hbid H. et al. Interactions between immune challenges and cancer cells proliferation: timing does matter! *Evol Med Public Health* 2016;2016(1):299–311. DOI: 10.1093/emph/eow025
54. Santavanond J.P., Rutter S.F., Atkin-Smith G.K., Poon I.K.H. Apoptotic bodies: mechanism of formation, isolation and functional Relevance. *Subcell Biochem* 2021;97:61–88. DOI: 10.1007/978-3-030-67171-6_4
55. Mylvaganam G., Yanez A.G., Maus M., Walker B.D. Toward T Cell-mediated control or elimination of HIV reservoirs: lessons from cancer immunology. *Front Immunol* 2019;10:2109. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02109
56. Waldman A.D., Fritz J.M., Lenardo M.J. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol* 2020;20(11):651–68. DOI: 10.1038/s41577-020-0306-5
57. Du X., Wang X., Cui K. et al. Tanshinone IIA and astragaloside IV inhibit miR-223/JAK2/STAT1 signalling pathway to alleviate lipopolysaccharide-induced damage in nucleus pulposus cells. *Dis Markers* 2021;12:6554480. DOI: 10.1155/2021/6554480
58. Alhouayek M., Rankin L., Gouveia-Figueira S., Fowler C.J. Interferon γ treatment increases endocannabinoid and related N-acyl ethanolamine levels in T84 human colon carcinoma cells. *Br J Pharmacol* 2019;176(10):1470–80. DOI: 10.1111/bph.14135
59. Sharapova T.N., Romanova E.A., Ivanova O.K. et al. Cytokines TNF α , IFN γ and IL-2 are responsible for signal transmission from the innate immunity protein Tag7 (PGLYRP1) to cytotoxic effector lymphocytes. *Cells* 2020;9(12):2602. DOI: 10.3390/cells9122602
60. Nathan C., Cunningham-Bussell A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nat Rev Immunol* 2013;13(5):349–61. DOI: 10.1038/nri3423
61. Li M., Zhu W., Lu Y. et al. Identification and validation of a CD4⁺ T cell-related prognostic model to predict immune responses in stage III-IV colorectal cancer. *BMC Gastroenterol* 2025;25(1):153. DOI: 10.1186/s12876-025-03716-2
62. Mai Z., Lin Y., Lin P. et al. Modulating extracellular matrix stiffness: a strategic approach to boost cancer immunotherapy. *Cell Death Dis* 2024;15(5):307. DOI: 10.1038/s41419-024-06697-4
63. Zhang L., Chen X., Zu S., Lu Y. Characteristics of circulating adaptive immune cells in patients with colorectal cancer. *Sci Rep* 2022;12(1):18166. DOI: 10.1038/s41598-022-23190-0
64. Sanz-Pamplona R., Melas M., Maoz A. et al. Lymphocytic infiltration in stage II microsatellite stable colorectal tumors: a retrospective prognosis biomarker analysis. *PLoS Med* 2020;17(9):e1003292. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003292
65. Picard E., Verschoor C.P., Ma G.W., Pawelec G. Relationships between immune landscapes, genetic subtypes and responses to immunotherapy in colorectal cancer. *Front Immunol* 2020;11:369. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00369
66. Nagtegaal I.D., Marijnen C.A., Kranenbarg E.K. et al. Local and distant recurrences in rectal cancer patients are predicted by the nonspecific immune response; specific immune response has only a systemic effect – a histopathological and immunohistochemical study. *BMC Cancer* 2001;1:7. DOI: 10.1186/1471-2407-1-7
67. Seebauer C.T., Brunner S., Glockzin G. et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer is characterized by structural and functional reorganization of the tumor microenvironment inducing senescence and proliferation arrest in cancer cells. *Oncoimmunology* 2016;5(12):e1242543. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1242543
68. Huang J., Zhang J.L., Ang L. et al. Proposing a novel molecular subtyping scheme for predicting distant recurrence-free survival in breast cancer post-neoadjuvant chemotherapy with close correlation to metabolism and senescence. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1265520. DOI: 10.3389/fendo.2023.1265520
69. Shahrouzi P., Forouz F., Mathelier A. et al. Copy number alterations: a catastrophic orchestration of the breast cancer genome. *Trends Mol Med* 2024;30(8):750–64. DOI: 10.1016/j.molmed.2024.04.017
70. Wang Y.A., Neff R., Song W.M. et al. Multi-omics-based analysis of high grade serous ovarian cancer subtypes reveals distinct molecular processes linked to patient prognosis. *FEBS Open Bio* 2023;13(4):617–37. DOI: 10.1002/2211-5463.13553
71. Zob D.L., Augustin I., Caba L. et al. Genomics and epigenomics in the molecular biology of melanoma – a prerequisite for biomarkers studies. *Int J Mol Sci* 2022;24(1):716. DOI: 10.3390/ijms24010716
72. Horti-Oravec K., Kelemen I., Grolmusz K.V. The role of immunosurveillance and immunoediting in hereditary cancer predisposition syndromes. *Magy Onkol* 2025;69(1):25–33. (In Hungarian).

73. Vroman H., van Uden D., Bergen I.M. et al. Tnfrsf3 expression in pulmonary conventional type 1 Langerin-expressing dendritic cells regulates T helper 2-mediated airway inflammation in mice. *Allergy* 2020;75(10):2587–98. DOI: 10.1111/all.14334
74. Miska J., Lui J.B., Toomer K.H. et al. Initiation of inflammatory tumorigenesis by CTLA4 insufficiency due to type 2 cytokines. *J Exp Med* 2018;215(3):841–58. DOI: 10.1084/jem.20171971
75. Germain C., Gnjatic S., Dieu-Nosjean M.C. Tertiary lymphoid structure-associated B cells are key players in anti-tumor immunity. *Front Immunol* 2015;6:67. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00067
76. De Lima P.O., Dos Santos F.V., Oliveira D.T. et al. Effect of eosinophil cationic protein on human oral squamous carcinoma cell viability. *Mol Clin Oncol* 2015;3(2):353–6. DOI: 10.3892/mco.2014.477
77. Fu Y., Lin Q., Zhang Z., Zhang L. Therapeutic strategies for the costimulatory molecule OX40 in T-cell-mediated immunity. *Acta Pharm Sin B* 2020;10(3):414–33. DOI: 10.1016/j.apsb.2019.08.010
78. Feng B., Bai Z., Zhou X. et al. The type 2 cytokine Fc-IL-4 revitalizes exhausted CD8⁺ T cells against cancer. *Nature* 2024;634(8034):712–20. DOI: 10.1038/s41586-024-07962-4
79. Hammoud M.K., Dietze R., Pesek J. et al. Arachidonic acid, a clinically adverse mediator in the ovarian cancer microenvironment, impairs JAK-STAT signaling in macrophages by perturbing lipid raft structures. *Mol Oncol* 2022;16(17):3146–66. DOI: 10.1002/1878-0261.13221
80. Brunetto E., De Monte L., Balzano G. et al. The IL-1/IL-1 receptor axis and tumor cell released inflammasome adaptor ASC are key regulators of TSLP secretion by cancer associated fibroblasts in pancreatic cancer. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):45. DOI: 10.1186/s40425-019-0521-4
81. Murakami Y., Saito H., Shimizu S. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic indicator in patients with unresectable gastric cancer. *Anticancer Res* 2019;39(5):2583–9. DOI: 10.21873/anticancer.13381
82. Sæle A.K., Svanøe A.A., Askeland C. et al. Reduced GATA3 expression associates with immuno-metabolic alterations and aggressive features in breast cancer. *J Pathol Clin Res* 2025;11(6):e70050. DOI: 10.1002/2056-4538.70050
83. Adam M., Bekuretsion Y., Gebremedhin A. et al. Evidence for distinct mechanisms of immune suppression in EBV-positive and EBV-negative Hodgkin lymphoma. *J Clin Exp Hematop* 2023;63(4):230–9. DOI: 10.3960/jslr.23037
84. Overacre-Delgoffe A.E., Bumgarner H.J., Cillo A.R. et al. Microbiota-specific T follicular helper cells drive tertiary lymphoid structures and anti-tumor immunity against colorectal cancer. *Immunity* 2021;54(12):2812–24.e4. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.11.003
85. Butcher M.J., Zhu J. Recent advances in understanding the Th1/Th2 effector choice. *Fac Rev* 2021;10:30. DOI: 10.12703/r/10-30
86. Capone A., Naro C., Bianco M. et al. Systems analysis of human T helper17 cell differentiation uncovers distinct time-regulated transcriptional modules. *iScience* 2021;24(5):102492. DOI: 10.1016/j.isci.2021.102492
87. Murcia R.Y., Vargas A., Lavoie J.P. The interleukin-17 induced activation and increased survival of equine neutrophils is insensitive to glucocorticoids. *PLoS One* 2016;11(5):e0154755. DOI: 10.1371/journal.pone.0154755
88. Cremonesi E., Governa V., Garzon J.F.G. et al. Gut microbiota modulate T cell trafficking into human colorectal cancer. *Gut* 2018;67(11):1984–94. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313498
89. Liao H., Chang X., Gao L. et al. IL-17A promotes tumorigenesis and upregulates PD-L1 expression in non-small cell lung cancer. *J Transl Med* 2023;21(1):828. DOI: 10.1186/s12967-023-04365-3
90. Gheshlaghi A., Haghshenas M.R., Safarpour A.R. et al. IL-17 genetic variations increase the risk of cirrhotic/hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. *Iran J Immunol* 2021;18(2):130–40. DOI: 10.22034/iji.2021.88020.1852
91. Kiraz Y., Baran Y., Nalbant A. T cells in tumor microenvironment. *Tumour Biol* 2016;37(1):39–45. DOI: 10.1007/s13277-015-4241-1
92. Hu J., Toyozumi T., Murakami K. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Med* 2024;13(17):e70179. DOI: 10.1002/cam4.70179
93. Nelson W.G., Brawley O.W., Isaacs W.B. et al. Health inequity drives disease biology to create disparities in prostate cancer outcomes. *J Clin Invest* 2022;132(3):e155031. DOI: 10.1172/JCI155031
94. Novsedlak R., Guney M., Al Khouri M. et al. The immune microenvironment in prostate cancer: a comprehensive review. *Oncology* 2025;103(6):521–45. DOI: 10.1159/000541881
95. Nagy N.A., Hafkamp F.M.J., Sparrius R. et al. Retinoic acid-loaded liposomes induce human mucosal CD103⁺ dendritic cells that inhibit Th17 cells and drive regulatory T-cell development *in vitro*. *Eur J Immunol* 2024;54(5):e2350839. DOI: 10.1002/eji.202350839
96. Mills K.H.G. IL-17 and IL-17-producing cells in protection *versus* pathology. *Nat Rev Immunol* 2023;23(1):38–54. DOI: 10.1038/s41577-022-00746-9
97. Caramalho Í., Nunes-Cabaço H., Foxall R.B., Sousa A.E. Regulatory T-cell development in the human thymus. *Front Immunol* 2015;6:395. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00395
98. Gootjes C., Zwaginga J.J., Roep B.O., Nikolic T. Defining human regulatory T cells beyond FOXP3: the need to combine phenotype with function. *Cells* 2024;13(11):941. DOI: 10.3390/cells13110941
99. Curiel T.J., Coukos G., Zou L. et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med* 2004;10(9):942–9. DOI: 10.1038/nm1093
100. Wang Z., Xie Z., Mou Y. et al. TIM-4 increases the proportion of CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ regulatory T cells in the pancreatic ductal adenocarcinoma microenvironment by inhibiting IL-6 secretion. *Cancer Med* 2024;13(17):e70110. DOI: 10.1002/cam4.70110
101. Shu Y., He L., Gao M. et al. EOGT Correlated with immune infiltration: a candidate prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma. *Front Immunol* 2022;12:780509. DOI: 10.3389/fimmu.2021.780509
102. Li J., Zhang X., Liu B. et al. The expression landscape of FOXP3 and its prognostic value in breast cancer. *Ann Transl Med* 2022;10(14):801. DOI: 10.21037/atm-22-3080
103. Xie M., Jiang Q., Zhao S. et al. Prognostic value of tissue-infiltrating immune cells in tumor microenvironment of follicular lymphoma: a meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2020;85:106684. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106684
104. Kelley T.W., Parker C.J. CD4 (+)CD25 (+)Foxp3 (+) regulatory T cells and hematologic malignancies. *Front Biosci (Schol Ed)* 2010;2(3):980–92. DOI: 10.2741/s114
105. Li H., Zhang M.J., Zhang B. et al. Mature tertiary lymphoid structures evoke intra-tumoral T and B cell responses via progenitor exhausted CD4⁺ T cells in head and neck cancer. *Nat Commun* 2025;16(1):4228. DOI: 10.1038/s41467-025-59341-w
106. McCoy M.J., Hemmings C., Miller T.J. et al. Low stromal Foxp3⁺ regulatory T-cell density is associated with complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer. *Br J Cancer* 2015;113(12):1677–86. DOI: 10.1038/bjc.2015.427
107. Westdorp H., Fennemann F.L., Weren R.D. et al. Opportunities for immunotherapy in microsatellite instable colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2016;65(10):1249–59. DOI: 10.1007/s00262-016-1832-7
108. Dylag-Trojanowska K., Rogala J., Pach R. et al. T Regulatory CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ lymphocytes in the peripheral blood of left-sided colorectal cancer patients. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(6):307. DOI: 10.3390/medicina55060307
109. Baßler K., Schmideithner L., Shakiba M.H. et al. Identification of the novel FOXP3-dependent T_{reg} cell transcription factor MEOX1

- by high-dimensional analysis of human CD4⁺ T cells. *Front Immunol* 2023;14:1107397. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1107397
110. Miyara M., Chader D., Sage E. et al. Sialyl Lewis x (CD15s) identifies highly differentiated and most suppressive FOXP3high regulatory T cells in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(23):7225–30. DOI: 10.1073/pnas.1508224112
 111. Lin Y., Li J., Liang S. et al. Pan-cancer analysis reveals m6A variation and cell-specific regulatory network in different cancer types. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2024;22(4):qzae052. DOI: 10.1093/gpbjnl/qzae052
 112. Banik G., Betts C.B., Liudahl S.M. et al. High-dimensional multiplexed immunohistochemical characterization of immune contexture in human cancers. *Methods Enzymol* 2020;635:1–20. DOI: 10.1016/bs.mie.2019.05.039
 113. Blattner-Johnson M., Jones D.T.W., Pfaff E. Precision medicine in pediatric solid cancers. *Semin Cancer Biol* 2022;84:214–27. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.06.008
 114. Ma X., Liu Y., Liu Y. et al. Pan-Cancer Genome and Transcriptome Analyses of 1,699 Paediatric Leukaemias and Solid Tumours. *Nature* 2018;555(7696):371–6. DOI: 10.1038/nature25795
 115. Plant A.S., Koyama S., Sinai C. et al. Immunophenotyping of pediatric brain tumors: correlating immune infiltrate with histology, mutational load, and survival and assessing clonal T cell response. *J Neurooncol* 2018;137(2):269–78. DOI: 10.1007/s11060-017-2737-9
 116. Rozowsky J.S., Meesters-Ensing J.I., Lammers J.A.S. et al. A toolkit for profiling the immune landscape of pediatric central nervous system malignancies. *Front Immunol* 2022;13:864423. DOI: 10.3389/fimmu.2022.864423
 117. Li Y., Xu S., Xu D. et al. Pediatric pan-central nervous system tumor methylome analyses reveal immune-related lncRNAs. *Front Immunol* 2022;13:853904. DOI: 10.3389/fimmu.2022.853904
 118. Griesinger A.M., Birks D.K., Donson A.M. et al. Characterization of distinct immunophenotypes across pediatric brain tumor types. *J Immunol* 2013;191(9):4880–8. DOI: 10.4049/jimmunol.1301966
 119. Terry R.L., Meyran D., Ziegler D.S. et al. Immune profiling of pediatric solid tumors. *J Clin Investig* 2020;130(7):3391–402. DOI: 10.1172/JCI137181
 120. Sherif S., Roelands J., Mifsud W. et al. The immune landscape of solid pediatric tumors. *J Exp Clin Cancer Res* 2022;41(1):199. DOI: 10.1186/s13046-022-02397-z
 121. Kushner B.H., Cheung I.Y., Modak S. et al. Phase I trial of a bivalent gangliosides vaccine in combination with β -glucan for high-risk neuroblastoma in second or later remission. *Clin Cancer Res* 2014;20(5):1375–82. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1012
 122. Durfee R.A., Mohammed M., Luu H.H. Review of osteosarcoma and current management. *Rheumatol Ther* 2016;3(2):221–43. DOI: 10.1007/s40744-016-0046-y
 123. Bergsma F.J., Koster J., Baalman B. et al. The immune landscape of pediatric (extra)cranial solid tumors: A systematic review and integration of immunohistochemistry and single-cell RNA sequencing data. *Eur J Cancer* 2025;228:115708. DOI: 10.1016/j.ejca.2025.115708
 124. Stahl D., Gentles A.J., Thiele R., Gütgemann I. Prognostic profiling of the immune cell microenvironment in Ewing's sarcoma family of tumors. *Oncoimmunology* 2019;8(12):e1674113. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1674113
 125. Hingorani P., Maas M.L., Gustafson M.P. et al. Increased CTLA-4(+) T cells and an increased ratio of monocytes with loss of class II (CD14(+) HLA-DR(Lo/Neg)) found in aggressive pediatric sarcoma patients. *J Immunother Cancer* 2015;3:35. DOI: 10.1186/s40425-015-0082-0
 126. Hont A.B., Dumont B., Sutton K.S. et al. The Tumor microenvironment and immune targeting therapy in pediatric renal tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2022;70(2):e30110. DOI: 10.1002/pbc.30110
 127. Palmisani F., Kovar H., Kager L. et al. Systematic review of the immunological landscape of wilms tumors. *Mol Ther Oncolytics* 2021;22:454–67. DOI: 10.1016/j.omto.2021.06.016
 128. Tian K., Wang X., Wu Y. et al. Relationship of tumour-associated macrophages with poor prognosis in Wilms' tumour. *J Pediatr Urol* 2020;16(9):376.e1–8. DOI: 10.1016/j.jpuro.2020.03.016
 129. Fiore P.F., Vacca P., Tumino N. et al. Wilms' tumor primary cells display potent immunoregulatory properties on NK cells and macrophages. *Cancers (Basel)* 2021;13(2):224. DOI: 10.3390/cancers13020224
 130. Sarver A.L., Xie C., Riddle M.J. et al. Retinoblastoma tumor cell proliferation is negatively associated with an immune gene expression signature and increased immune cells. *Lab Investig J Tech Methods Pathol* 2021;101(6):701–18. DOI: 10.1038/s41374-021-00573-x
 131. Byroju V.V., Nadukkandy A.S., Cordani M., Kumar L.D. Retinoblastoma: present scenario and future challenges. *Cell Commun Signal* 2023;21(1):226. DOI: 10.1186/s12964-023-01223-z
 132. Mao P., Shen Y., Xu X., Zhong J. Comprehensive analysis of the immune cell infiltration landscape and immune-related methylation in retinoblastoma. *Front Genet* 2022;13:864473. DOI: 10.3389/fgene.2022.864473
 133. Wu C., Yang J., Xiao W. et al. Single-cell characterization of malignant phenotypes and microenvironment alteration in retinoblastoma. *Cell Death Dis* 2022;13(5):438. DOI: 10.1038/s41419-022-04904-8
 134. Miracco C., Toti P., Gelmi M.C. et al. Retinoblastoma is characterized by a cold, CD8⁺ cell poor, PD-L1-microenvironment, which turns into hot, CD8⁺ Cell Rich, PD-L1⁺ after chemotherapy. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2021;62(2):6. DOI: 10.1167/iov.62.2.6
 135. Guo J.-J., Ye Y.-Q., Liu Y.-D. et al. Interaction between human leukocyte antigen (HLA-C) and killer cell Ig-like receptors (KIR2DL) inhibits the cytotoxicity of natural killer cells in patients with hepatoblastoma. *Front Med* 2022;9:947729. DOI: 10.3389/fmed.2022.947729
 136. Xie F., Zhang L., Yao Q. et al. TUG1 promoted tumor progression by sponging miR-335-5p and regulating CXCR4-mediated infiltration of pro-tumor immunocytes in CTNNB1-mutated hepatoblastoma. *OncoTargets Ther* 2020;13:3105–15. DOI: 10.2147/OTT.S234819
 137. Zhang Y., Zhang T., Yin Q., Luo H. Development and validation of genomic and epigenomic signatures associated with tumor immune microenvironment in hepatoblastoma. *BMC Cancer* 2021;21(1):1156. DOI: 10.1186/s12885-021-08893-3
 138. Sadeghi Rad H., Monkman J., Warkiani M.E. et al. Understanding the tumor microenvironment for effective immunotherapy. *Med Res Rev* 2021;41(3):1474–98. DOI: 10.1002/med.21765
 139. Fedorova L., Mudry P., Pilatova K. et al. Assessment of immune response following dendritic cell-based immunotherapy in pediatric patients with relapsing sarcoma. *Front Oncol* 2019;9:1169. DOI: 10.3389/fonc.2019.01169
 140. Almeida J.S., Casanova J.M., Santos-Rosa M. et al. Natural killer T-like cells: immunobiology and role in disease. *Int J Mol Sci* 2023;24(3):2743. DOI: 10.3390/ijms24032743
 141. Hu Y., Hu Q., Li Y. et al. $\gamma\delta$ T cells: origin and fate, subsets, diseases and immunotherapy. *Signal Transduct Target Ther* 2023;8(1):434. DOI: 10.1038/s41392-023-01653-8
 142. Cibulka M., Selingerova I., Fedorova L., Zdrzilova-Dubská L. Immunological aspects in oncology – circulating $\gamma\delta$ T-cells. *Klin Onkol* 2015;28(2):2S60–8. (In Czech). DOI: 10.14735/amko20152s60
 143. Chen X., Ghanizada M., Mallajosyula V. et al. Differential roles of human CD4⁺ and CD8⁺ regulatory T cells in controlling self-reactive immune responses. *Nat Immunol* 2025;26(2):230–9. DOI: 10.1038/s41590-024-02062-x

144. Pilatova K., Budinska E., Bencikova B. et al. Circulating myeloid suppressor cells and their role in tumour immunology. *Klin Onkol* 2017;30(1):s166–9. (In Czech).
145. Sieminska I., Rutkowska-Zapala M., Bukowska-Strakova K. et al. The level of myeloid-derived suppressor cells positively correlates with regulatory T cells in the blood of children with transient hypogammaglobulinaemia of infancy. *Cent Eur J Immunol* 2018;43(4):413–20. DOI: 10.5114/ceji.2018.81359
146. Adan A., Alizada G., Kiraz Y. et al. Flow cytometry: basic principles and applications. *Crit Rev Biotechnol* 2017;37(2):163–76. DOI: 10.3109/07388551.2015.1128876
147. Chu P., Weiss L. *Modern immunohistochemistry*. Cambridge University Press, 2016. 699 p.
148. Niu J., Li M., Wang Y. Cell proliferation and cytotoxicity assays, the fundamentals for drug discovery. *Int J Drug Disc Pharmacol* 2024;3(3):100013. DOI: 10.53941/ijddp.2024.100013
149. Tabatabaei M.S., Ahmed M. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Methods Mol Biol* 2022;2508:115–34. DOI: 10.1007/978-1-0716-2376-3_10
150. Ji N., Forsthuber T.G. ELISPOT techniques. In: *Multiple Sclerosis. Methods in Molecular Biology*. Ed. by R. Weissert. Vol. 1304. NY: Humana Press., 2014.
151. Hirayama D., Iida T., Nakase H. The phagocytic function of macrophage-enforcing innate immunity and tissue homeostasis. *Int J Mol Sci* 2017;19(1):92. DOI: 10.3390/ijms19010092

Вклад авторов

С.А. Кулева: идея, написание текста статьи;

О.Е. Савельева: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование;

И.А. Балдуева, Т.Л. Нехаева, А.А. Кулева, Е.М. Сенчуров: сбор и обработка данных, написание текста статьи;

К.М. Борокшинова, Е.А. Михайлова: обзор публикаций по теме статьи, редактирование.

Authors' contributions

S.A. Kulyova: the idea, article writing;

O.E. Savelyeva: review of publications on the topic of the article, scientific editing;

I.A. Baldueva, T.L. Nekhaeva, A.A. Kulyova, E.M. Senchurov: data collection and processing, article writing;

K.M. Borokshinova, E.A. Mikhaylova: review of publications on the topic of the article, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Кулева / S.A. Kulyova: <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>

О.Е. Савельева / O.E. Savelyeva: <https://orcid.org/0000-0002-0301-8455>

И.А. Балдуева / I.A. Baldueva: <https://orcid.org/0000-0002-7472-4613>

К.М. Борокшинова / K.M. Borokshinova: <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>

Е.А. Михайлова / E.A. Mikhaylova: <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>

Т.Л. Нехаева / T.L. Nekhaeva: <https://orcid.org/0000-0002-7826-4861>

А.А. Кулева / A.A. Kulyova: <https://orcid.org/0000-0001-9886-1420>

Е.М. Сенчуров / E.M. Senchurov: <https://orcid.org/0000-0002-6742-5754>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 04.12.2025. Принята к публикации: 26.01.2026. Опубликовано онлайн: 16.03.2026.

Article submitted: 04.12.2025. Accepted for publication: 26.01.2026. Published online: 16.03.2026.