DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-73-80

Особенности состава лимфоидного инфильтрата при плоскоклеточном раке языка

Р.Ф. Зибиров¹, С.А. Мозеров¹, В.В. Полькин¹, Ф.Е. Севрюков¹, В.С. Медведев¹, А.П. Райкова², М.Е. Рисс³

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр» радиологии Минздрава России; 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

³ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого»; Россия, 173003 Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, 41

Контакты: Руслан Фяритович Зибиров patologr@mail.ru

Введение. Плоскоклеточный рак языка — наиболее частая локализация рака ротовой полости. Опухолевое клеточное микроокружение имеет большое влияние на прогрессирование опухоли. Понимание особенностей состава опухолевого микроокружения является основой лечебной тактики, так как в ряде случаев она модифицирует опухолевое микроокружение, что приводит к резистентности опухоли к применяемой терапии.

Цель исследования — сравнить количество CD8+Т-лимфоцитов, CD57+NK-клеток (natural killer cells) и CD20+В-лимфоцитов в клеточном опухолевом микроокружении при плоскоклеточном раке языка в группах без неoadъювантной химиолучевой терапии и с применением данной терапии.

Материалы и методы. Проведено иммуногистохимическое исследование образцов ткани от 67 пациентов с плоскоклеточным раком языка, не получавших неoadъювантную химиолучевую терапию. У 11 больных выявлены высокодифференцированные опухоли (G₁), у 21 — умеренно дифференцированные (G₂), у 35 — низкодифференцированные (G₃). Заболевание стадии T1 наблюдалось в 11 случаях, стадии T2 — в 26, стадии T3 — в 26, стадии T4 — в 4 случаях. Также исследовали данные 30 пациентов, которым проведена неoadъювантная химиолучевая терапия, включавшая дистанционную гамма-терапию (суммарная очаговая доза 60 Гр) и цикл полихимиотерапии (цисплатин и 5-фторурацил). У 6 из них была опухоль стадии T1, у 17 — стадии T2, у 5 — стадии T3, у 2 — стадии T4. Изучалась площадь, которую занимали CD8+Т-лимфоциты, CD20+В-лимфоциты и CD57+NK-клетки в «горячих точках» клеточного опухолевого микроокружения.

Результаты. Количество CD8+Т-лимфоцитов в клеточном опухолевом микроокружении после неoadъювантной ХЛТ было больше, чем в случаях, когда она не проводилась ($p = 0,000$), а CD20+В-лимфоцитов — меньше ($p = 0,004$). Площадь, занимаемая CD57+NK-клетками в «горячих точках» микроокружения опухоли, до и после терапии значимо не различалась ($p > 0,05$).

Заключение. Таким образом, неoadъювантная химиолучевая терапия при плоскоклеточном раке языка приводит к увеличению количества CD8+Т-лимфоцитов, уменьшению количества CD20+В-лимфоцитов в микроокружении опухоли и не оказывает влияния на популяцию CD57+NK-клеток.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак языка, неoadъювантная химиолучевая терапия, CD8+Т-лимфоциты, CD57+NK-клетки, CD20+В-лимфоциты

Для цитирования: Зибиров Р.Ф., Мозеров С.А., Полькин В.В. и др. Особенности состава лимфоидного инфильтрата при плоскоклеточном раке языка. Опухоли головы и шеи 2021;11(4):73–80. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-73-80.

Characteristics of composition a lymphoid infiltrate in the tongue squamous cell carcinoma

R.F. Zibirov¹, S.A. Mozerov¹, V.V. Polkin¹, F.E. Sevrjukov¹, V.S. Medvedev¹, A.P. Raykova², M.E. Riss³

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Ministry of Health of Russia, 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

²Saint Petersburg University, 7/9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg 199034, Russia;

³Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, 41 Bolshaya St. Petersburg St., Veliky Novgorod 173003, Russia

Contacts: Ruslan Fiaritovich Zibirov patologr@mail.ru

Introduction. Squamous cell carcinoma of the tongue is the most common oral cancer. The tumor microenvironment has a significant impact on tumor progression; therefore, better understanding of its characteristics is crucial for the treatment strategy, since in some cases it modifies the tumor microenvironment resulting in tumor resistance to therapy.

Study objective – to compare the number of CD8+ T-lymphocytes, CD57+ NK-cells, and CD20+ B-lymphocytes in the microenvironment of tongue squamous cell carcinoma in patients receiving and not receiving neoadjuvant chemoradiotherapy.

Materials and methods. We performed immunohistochemical examination of specimens from 67 patients with tongue squamous cell carcinoma who did not receive neoadjuvant chemoradiotherapy. Eleven patients were diagnosed with well differentiated tumors (G_1); 21 patients had moderately differentiated tumors (G_2); and 35 patients had poorly differentiated tumors (G_3). T1 tumors were observed in 11 individuals, T2 tumors – in 26 individuals, T3 tumors – in 26 individuals, and T4 tumors – in 4 individuals. We also examined 30 patients who had undergone neoadjuvant chemoradiotherapy, including external beam radiotherapy (total dose of 60 Gy) and a cycle of polychemotherapy (cisplatin and 5-fluorouracil). Of them, 6 patients had T1 tumors, 17 patients – T2 tumors, 5 patients – T3 tumors, and 2 patients – T4 tumors. We measured the areas occupied by CD8+ T-lymphocytes, CD20+ B-lymphocytes, and CD57+ NK-cells in the hot spots in the tumor microenvironment.

Results. The number of CD8+ T-lymphocytes in the tumor microenvironment was higher in patients after neoadjuvant chemoradiotherapy than in those who did not receive it ($p = 0.000$), whereas the number of CD20+ B-lymphocytes was lower after neoadjuvant chemoradiotherapy. The area occupied by CD57+ NK-cells in the hot spots of the tumor microenvironment did not differ significantly before and after therapy ($p > 0.05$).

Conclusion. Thus, neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with tongue squamous cell carcinoma caused an increase in the number of CD8+ T-lymphocytes, a decrease in the number of CD20+ B-lymphocytes in the tumor microenvironment, and had no effect on the population of CD57+ NK-cells.

Key words: squamous cell carcinoma of the tongue, neoadjuvant chemoradiotherapy, CD8+ T-lymphocytes, CD57+ NK-cells, CD20+ B-lymphocytes

For citation: Zibirov R.F., Mozerov S.A., Polkin V.V. et al. Characteristics of composition a lymphoid infiltrate in the tongue squamous cell carcinoma. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2021;11(4):73–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-73-80.

Введение

Ежегодно в мире диагностируется 300 400 новых случаев рака ротовой полости, 145 000 больных с данной патологией умирают [1]. В России в 2018 г. это заболевание было впервые выявлено у 9739 пациентов (4,11 на 100 тыс. населения), 10 290 пациентов со злокачественными новообразованиями ротоглотки и губы умерли [2]. Плоскоклеточный рак языка — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль ротовой полости (25–40 % случаев) [3]. Последние исследования показывают, что опухолевое микроокружение имеет намного большее влияние на рост опухоли, чем считалось раньше. Сложные взаимодействия между опухолевыми клетками внутри микроокружения играют большую роль в прогрессии и инвазии опухоли, а также активации ангиогенеза. Понимание особенностей состава опухолевого микроокружения является основой лечебной тактики, так как в ряде случаев она модифицирует данное микроокружение, что приводит к резистентности опухоли к применяемой терапии [4]. Выраженный противоопухолевый эффект имеют CD8+-Т-лимфоциты [5], а также NK-клетки (natural killer cells) [6] и В-лимфоциты [7]. Последние исследования показали, что химиотерапия (ХТ) и лучевая терапия (ЛТ) не только обладают иммуносупрессивным действием, но и способствуют активации иммунной системы [8].

Цель исследования — сравнить количество CD8+-Т-лимфоцитов, CD57+-НК-клеток и CD20+-В-лимфоцитов в клеточном опухолевом микроокружении при плоскоклеточном раке языка в группах без неoadъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) и с данной терапией.

Материалы и методы

В рамках научно-исследовательской работы, посвященной определению прогностических маркеров при комплексном лечении рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки и проводимой в 2015–2018 гг. на базе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба, было выполнено иммуногистохимическое исследование материала от 67 пациентов с плоскоклеточным раком языка, которые не получали неoadъювантную ХЛТ (из них 43 (64 %) мужчины и 24 (36 %) женщины) (рис. 1). Средний возраст мужчин составил $57,7 \pm 9,3$ года, женщин — $59,4 \pm 13,4$ года. В 21 (31 %) случае наблюдались высокодифференцированные опухоли (G_1), в 35 (52 %) — умеренно дифференцированные (G_2), в 11 (16 %) — низкодифференцированные (G_3). У 11 (16 %) больных была опухоль стадии T1, у 26 (39 %) — стадии T2, у 26 (39 %) — стадии T3 и у 4 (6 %) — стадии T4. В 44 (66 %) наблюдениях анализировался биопсийный материал, в 23 (34 %) — операционный. В 8 (12 %) случаях опухоль располагалась в корне языка, в 59 (88 %) — в теле языка.

В группу неoadъювантной ХЛТ вошли 30 пациентов с плоскоклеточным раком языка (18 (60 %) мужчин и 12 (40 %) женщин), которым проведен курс дистанционной гамма-терапии (суммарная очаговая доза 60 Гр) и цикл полихимиотерапии (цисплатин и 5-фторурацил) (рис. 2). Средний возраст мужчин составил $52,7 \pm 10,0$ года, женщин — $58 \pm 12,3$ года. В 6 (20 %) случаях наблюдалась опухоль стадии T1, в 17 (57 %) — стадии T2, в 17 (57 %) — стадии T3 и в 2 (6 %) — стадии T4. В 30 (100 %) наблюдениях анализировался операционный материал. В 1 (3 %) случае опухоль локализовалась в корне языка, в 29 (97 %) — в теле языка.

Операционный и биопсийный материал фиксировали и подвергали гистологической проводке по общепринятым методикам. С помощью иммуногистохимического исследования в опухолевом клеточном микроокружении выявляли CD8+-Т-лимфоциты (клон C8/144B, Dako, разведение 1:50), CD57+-NK-клетки (клон NK-1, Novocastra, разведение 1:0) и CD20+-В-лимфоцитов (клон L26, Dako, разведение 1:200). Для подсчета площади, занимаемой исследуемыми клетками в микроокружении опухоли, в связи с малым количеством материала и стандартизацией методики выбирали 3 поля зрения микроскопа ($\times 400$) с наибольшим количеством изучаемых клеток («горячие точки»), после чего с помощью микроскопа Carl Zeiss Axiostar делали микрофотографии, которые обрабатывали с использованием программы ImageJ 1.4.3.67, и выражали полученные результаты в процентах относительно занимаемой площади.

При статистической обработке данных использовали программные пакеты Microsoft Excel 2007 и SPSS

11.5 для Windows. Оценку согласия распределения морфометрических показателей с нормальным законом осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для описания центральной тенденции распределения данных использовали медиану, нижний и верхний квартили. Вследствие того что оцениваемые выборки являлись независимыми для сравнительного межгруппового анализа площади, занимаемой исследуемыми клетками в «горячих точках» микроокружения опухоли, применяли U-критерий Манна–Уитни. Уровень значимости α при принятии решения вероятности ошибочного отклонения нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

Показатели центральной тенденции распределения процента площади, занимаемой CD8+-Т-лимфоцитами в микроокружении опухоли в группе неoadъювантной ХЛТ оказались выше, чем в группе без ее применения (табл. 1). При межгрупповом сравнении было выявлено, что количество CD8+-Т-лимфоцитов в случае проведения данного лечения выше, чем аналогичный показатель в наблюдениях без терапии ($p = 0,000$).

Показатели центральной тенденции распределения процента площади, занимаемой CD20+-В-лимфоцитами в микроокружении опухоли у пациентов, не получавших неoadъювантную ХЛТ, были выше, чем у пациентов, которым она была проведена (табл. 2). При межгрупповом сравнении было выявлено, что количество CD20+-В-лимфоцитов в случае выполнения данного лечения выше, чем аналогичный показатель в наблюдениях без терапии ($p = 0,0004$).

Рис. 1. Гистологическое исследование материала пациента с плоскоклеточным раком языка, не проходившего неoadъювантную химиолучевую терапию. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 20$)

Fig. 1. Histological examination of the specimen from a patient with squamous cell carcinoma of the tongue who did not have neoadjuvant chemoradiotherapy. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$ (ocular lens $\times 10$, objective lens $\times 20$)

Рис. 2. Гистологическое исследование материала пациента с плоскоклеточным раком языка после неoadъювантной химиолучевой терапии. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 20$)

Fig. 2. Histological examination of the specimen from a patient with squamous cell carcinoma of the tongue after neoadjuvant chemoradiotherapy. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$ (ocular lens $\times 10$, objective lens $\times 20$)

Показатели центральной тенденции распределения процента площади, занимаемой CD57+-NK-клетками, в группе без неoadъювантной ХЛТ и с данной терапией, представлены в табл. 3.

Таблица 1. Показатели центральной тенденции распределения процента площади, занимаемой CD8+-T-лимфоцитами в микроокружении опухоли, в группах без неoadъювантной химиолучевой терапии и с данной терапией

Table 1. Central trend in the distribution of the areas occupied by CD8+ T-lymphocytes in the tumor microenvironment without neoadjuvant chemoradiotherapy and after it

Показатель Parameter	CD8+-В-лимфоциты в группе без терапии CD8+ B-lymphocytes in the group without therapy	CD8+-В-лимфоциты в группе с неoadъювантной терапией CD8+ B-lymphocytes in the group of neoadjuvant therapy
Нижний квартиль Lower quartile	8	15
Медиана Median	15	28
Верхний квартиль Upper quartile	26	40

Таблица 2. Показатели центральной тенденции распределения процента площади, занимаемой CD20+-В-лимфоцитами в микроокружении опухоли, в группах без неoadъювантной химиолучевой терапии и с данной терапией

Table 2. Central trend in the distribution of the areas occupied by CD20+ B-lymphocytes in the tumor microenvironment without neoadjuvant chemoradiotherapy and after it

Показатель Parameter	CD20+-В-лимфоциты в группе без терапии CD20+ B-lymphocytes in the group without therapy	CD20+-В-лимфоциты в группе с неoadъювантной терапией CD20+ B-lymphocytes in the group of neoadjuvant therapy
Нижний квартиль Lower quartile	26,4	15
Медиана Median	40	28,5
Верхний квартиль Upper quartile	70	40

Показатели центральной тенденции распределения процента площади, занимаемой CD57+-NK-клетками в микроокружении опухоли, в группе с неoadъювантной ХЛТ и в группе без ее применения были относительно одинаковыми. При межгрупповом сравнении выявлено, что площадь, занимаемая CD57+-NK-клетками, при отсутствии данной терапии значимо не отличалась от этого показателя при ее проведении ($p = 0,83$).

Таблица 3. Показатели центральной тенденции распределения процента площади, занимаемой CD57+-NK-клетками, в группах без неoadъювантной химиолучевой терапии и с данной терапией

Table 2. Central trend in the distribution of the areas occupied by CD57+ NK-cells in the tumor microenvironment without neoadjuvant chemoradiotherapy and after it

Показатель Parameter	CD57+-NK-клетки в группе без терапии CD57+ NK-cells in the group without therapy	CD57+-NK-клетки в группе с неoadъювантной терапией CD57+ NK-cells in the group of neoadjuvant therapy
Нижний квартиль Lower quartile	2	2
Медиана Median	4	4,5
Верхний квартиль Upper quartile	7	8

Примечание. NK-клетки — natural killer cells.

Note. NK-cells — natural killer cells.

Обсуждение

При лечении плоскоклеточного рака головы и шеи цитотоксическая ХТ часто используется в комбинации с ЛТ. Химиотерапия замедляет деление клеток различными способами, включая воздействие на репликацию ДНК, белки, формирование микротрубочек. Вследствие миелосупрессивного эффекта это лечение обычно приводит к лимфопении. Однако недавние исследования показали, что в ряде наблюдений цитотоксическая ХТ может оказывать иммуностимулирующее действие [8]. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что 5-фторурацил, а также противоопухолевые препараты, содержащие платину и часто используемые при лечении плоскоклеточного рака головы и шеи, приводят к снижению количества миелоидных супрессорных клеток. Это сопровождается увеличением активности противоопухолевого иммунного ответа [9].

В 50 % случаев пациентам с опухолевыми процессами проводится ЛТ. Она приводит к гибели клеток через повреждение ДНК с помощью реактивных форм кислорода и активации апоптоза, а также вызывает иммунную гибель опухолевых клеток. Более того, ЛТ может активизировать антигенспецифический противоопухолевый иммунный ответ, что способствует увеличению плотности инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, включая цитотоксические Т-клетки, и вызывает лизис опухолевых клеток [8]. Данная терапия приводит к увеличению экспрессии молекул клеточной адгезии, таких как молекулы межклеточной адгезии-1 и сосудистой адгезии-1 на поверхности эндотелия [10]. Это, в свою очередь, позволяет иммунным клеткам более легко попадать из сосудистого русла в опухолевое

микроокружение [11]. Однако ЛТ может вызывать увеличение количества Т-регуляторных клеток, таким образом, способствуя иммуносупрессии [11].

CD8⁺-Т-лимфоциты обладают выраженным противоопухолевым эффектом. Для пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи с низким содержанием CD8⁺-Т-клеток характерны более агрессивное течение заболевания и увеличение количества метастазов в лимфатические узлы [5]. Согласно результатам нашей работы, после неoadъювантной ХЛТ площадь, занимаемая CD8⁺-Т-лимфоцитами в микроокружении опухоли, значимо больше, чем в случаях, когда данное лечение не проводилось (рис. 3, 4). Экспери-

ментальные исследования показали, что при аденокарциноме пищевода ЛТ вызывает локальный иммунный ответ и повышение плотности CD8⁺-Т-лимфоцитов [13]. Получены данные о том, что при раке прямой кишки после проведенной ХЛТ плотность этих клеток также увеличивается [14, 15]. В 23 наблюдениях плоскоклеточного рака пищевода не выявлено влияния ХЛТ на плотность CD8⁺-Т-лимфоцитов [16]. Однако в другом исследовании в 82 случаях при плоскоклеточном раке пищевода плотность этих клеток после ХЛТ повышалась [17]. Увеличение плотности CD8⁺-Т-лимфоцитов выявлено и после ХЛТ немелкоклеточного рака легких [18].

Рис. 3. CD8⁺-Т-лимфоциты в «горячих точках» опухолевого микроокружения рака языка в случаях без применения неoadъювантной химиолучевой терапии. $\times 400$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$)

Fig. 3. CD8⁺ T-lymphocytes in the hot spots of the microenvironment of tongue carcinoma in patients not receiving neoadjuvant chemoradiotherapy, $\times 400$ (ocular lens $\times 10$, objective lens $\times 40$)

Рис. 4. CD8⁺-Т-лимфоциты в «горячих точках» опухолевого микроокружения рака языка после неoadъювантной химиолучевой терапии. $\times 400$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$)

Fig. 4. CD8⁺ T-lymphocytes in the hot spots of the microenvironment of tongue carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy, $\times 400$ (ocular lens $\times 10$, objective lens $\times 40$)

Рис. 5. CD20+-В-лимфоциты в «горячих точках» опухолевого микроокружения рака языка в случаях без применения неoadъювантной химиолучевой терапии. $\times 400$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$)

Fig. 5. CD20+ B-lymphocytes in the hot spots of the microenvironment of tongue carcinoma in patients not receiving neoadjuvant chemoradiotherapy, $\times 400$ (ocular lens $\times 10$, objective lens $\times 40$)

Рис. 6. CD20+-В-лимфоциты в «горячих точках» опухолевого микроокружения рака языка после неoadъювантной химиолучевой терапии. $\times 400$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$)

Fig. 6. CD20+ B-lymphocytes in the hot spots of the microenvironment of tongue carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy, $\times 400$ (ocular lens $\times 10$, objective lens $\times 40$)

Роль В-лимфоцитов в патогенезе и лечении злокачественных опухолей изучена не полностью. С одной стороны, они выполняют функцию антигенпрезентирующих клеток и активируют как CD4+-, так и CD8+-Т-клетки [19], а с другой — после трансформации участвуют в синтезе антител, блокирующих антигены опухолевых клеток, и нарушают их распознавание [20]. В нашей работе количество CD20+-В-лимфоцитов в опухолевом микроокружении в случаях, когда неoadъювантная ХЛТ не проводилась, было выше (рис. 5), чем в наблюдениях после данного лечения (рис. 6).

Было обнаружено, что инфильтрация стромы опухоли CD57+-NK-клетками при плоскоклеточном раке полости рта была больше в группе выживших пациентов, чем в группе умерших от данного заболевания [21],

а у больных с повышенным количеством CD57+-NK-клеток в строме опухоли метастазы в регионарных лимфатических узлах не наблюдались [22]. Однако функция инфильтрирующих опухоль CD57+-NK-клеток при плоскоклеточном раке полости рта полностью не ясна [23]. В нашем исследовании количество этих клеток в опухолевом микроокружении до и после неoadъювантной ХЛТ значимо не различалось (рис. 7, 8).

Заключение

Таким образом, неoadъювантная ХЛТ при плоскоклеточном раке языка приводит к увеличению количества CD8+-Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли, уменьшению количества CD20+-В-лимфоцитов и не оказывает влияния на популяцию CD57+-NK-клеток.

Рис. 7. CD57+ NK-клетки (natural killer cells) в «горячих точках» опухолевого микроокружения рака языка в случаях без применения неоадъювантной химиолучевой терапии. $\times 400$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$)

Fig. 7. CD57+ NK-cells in the hot spots of the microenvironment of tongue carcinoma in patients not receiving neoadjuvant chemoradiotherapy, $\times 400$ (ocular lens $\times 10$, objective lens $\times 40$)

Рис. 8. CD57+ NK-клетки (natural killer cells) в «горячих точках» опухолевого микроокружения рака языка после неоадъювантной химиолучевой терапии. $\times 400$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$)

Fig. 8. CD57+ NK-cells in the hot spots of the microenvironment of tongue carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy, $\times 400$ (ocular lens $\times 10$, objective lens $\times 40$)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87–108. DOI: 10.3322/caac.21262.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
3. [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: P.A. Hertsen Moscow State Medical Research Institute — branch of “NMIC of Radiology”, Ministry of Health of Russia, 2018. (In Russ.)].
4. Bello I.O., Soini Y., Salo T. Prognostic evaluation of oral tongue cancer: means, markers and perspectives (I). *Oral Oncol* 2010;46(9):630–5. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2010.06.006.
5. Koontongkaew S. The tumor microenvironment contribution to development, growth, invasion and metastasis of head and neck squamous cell carcinomas. *J Cancer* 2013;4(1):66–83.
6. Balermipas P., Michel Y., Wagenblast J. et al. Tumour-infiltrating lymphocytes predict response to definitive chemoradiotherapy in head and neck

- cancer. *Br J Cancer* 2014;110(2):501–9. DOI: 10.1038/bjc.2013.640.
6. Motohashi S., Nakayama T. Clinical applications of natural killer T cell-based immunotherapy for cancer. *Cancer Sci* 2008;99(4):638–45. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00730.x.
7. Schmidt M., Hellwig B., Hammad S. et al. A comprehensive analysis of human gene expression profiles identifies stromal immunoglobulin κ C as a compatible prognostic marker in human solid tumors. *Clin Cancer Res* 2012;18(9):2695–703. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2210.
8. Miyauchi S., Kim S.S., Pang J. et al. Immune modulation of head and neck squamous cell carcinoma and the tumor microenvironment by conventional therapeutics. *Clin Cancer Res* 2019;25(14):421123. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0871.
9. Vincent J., Mignot G., Chalmin F. et al. 5-Fluorouracil selectively kills tumor-associated myeloid-derived suppressor cells resulting in enhanced T cell-dependent antitumor immunity. *Cancer Res* 2010;70(8):3052–61. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3690.
10. Mondini M., Nizard M., Tran T. et al. Synergy of radiotherapy and a cancer vaccine for the treatment of HPV-Associated head and neck cancer. *Mol Cancer Ther* 2015;14(6):1336–45. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-1015.
11. Yoon M.S., Pham C.T., Phan M.T. et al. Irradiation of breast cancer cells enhances CXCL16 ligand expression and induces the migration of natural killer cells expressing the CXCR6 receptor. *Cytotherapy* 2016;18(12):1532–42. DOI: 10.1016/j.jcyt.2016.08.006.
12. Wirsdörfer F., Cappuccini F., Niazman M. et al. Thorax irradiation triggers a local and systemic accumulation of immunosuppressive CD4+ FoxP3+ regulatory T cells. *Radiat Oncol* 2014;9:98. DOI: 10.1186/1748-717X-9-98.
13. Kelly R.J., Zaidi A.H., Smith M.A. et al. The Dynamic and transient immune microenvironment in locally advanced esophageal adenocarcinoma post chemoradiation. *Ann Surg* 2018;268(6):992–9. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002410.
14. Lim Y.J., Koh J., Kim S. et al. Chemoradiation-induced alteration of programmed death-ligand 1 and CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes identified patients with poor prognosis in rectal cancer: a matched comparison analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(5):1216–24. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.07.004.
15. Ogura A., Akiyoshi T., Yamamoto N. et al. Pattern of programmed cell death-ligand 1 expression and CD8-positive T-cell infiltration before and after chemoradiotherapy in rectal cancer. *Eur J Cancer* 2018;91:11–20. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.12.005.
16. Park S., Joung J.G., Min Y.W. et al. Paired whole exome and transcriptome analyses for the Immunogenomic changes during concurrent chemoradiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):128. DOI: 10.1186/s40425-019-0609-x.
17. Zhou S., Yang H., Zhang J. et al. Changes in indoleamine 2,3-dioxygenase 1 expression and CD8+ tumor-Infiltrating lymphocytes after neoadjuvant chemoradiation therapy and prognostic significance in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108(1):286–94. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.01.020.
18. Yoneda K., Kuwata T., Mori M. et al. Alteration in tumor immune microenvironment after chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(15):8530. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15.
19. Berntsson J., Nodin B., Eberhard J. et al. Prognostic impact of tumour-infiltrating B cells and plasma cells in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2016;139(5):1129–39. DOI: 10.1002/ijc.30138.
20. Fu S.L., Pierre J., Smith-Norowitz T.A. et al. Immunoglobulin E antibodies from pancreatic cancer patients mediate antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against pancreatic cancer cells. *Clin Exp Immunol* 2008;153(3):401–9. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03726.x.
21. Agarwal R., Chaudhary M., Bohra S. et al. Evaluation of natural killer cell (CD57) as a prognostic marker in oral squamous cell carcinoma: An immunohistochemistry study. *J Oral Maxillofac Pathol* 2016;20(2):173–7. DOI: 10.4103/0973-029X.185933.
22. Fang J., Li X., Ma D. et al. Prognostic significance of tumor infiltrating immune cells in oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2017;17(1):375. DOI: 10.1186/s12885-017-3317-2.
23. Zancoppe E., Costa N.L., Junqueira-Kipnis A.P. et al. Differential infiltration of CD8+ and NK cells in lip and oral cavity squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2010;39(2):162–7. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2009.00792.x.

Вклад авторов

Р.Ф. Зибиров: разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, обработка материала (в том числе статистическая), написание текста статьи;

С.А. Мозеров, В.В. Полькин, Ф.Е. Севрюков, В.С. Медведев: редактирование статьи;

А.П. Райкова, М.Е. Рисс: сбор и обработка материала.

Authors' contributions

R.F. Zibirov: developed the study design and concept, performed data collection and analysis (including statistical analysis), article writing;

S.A. Mozerov, V.V. Polkin, F.E. Sevrakov, V.S. Medvedev: article editing;

A.P. Raikova, M.E. Riss: collected the data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.Ф. Зибиров / R.F. Zibirov: <http://orcid.org/0000-0001-5252-0436>

С.А. Мозеров / S.A. Mozerov: <http://orcid.org/0000-0002-2168-2616>

В.В. Полькин / V.V. Polkin: <http://orcid.org/-0003-0857-321X>

Ф.Е. Севрюков / F.E. Sevrakov: <http://orcid.org/0000-0002-9756-6275>

М.Е. Рисс / M.E. Riss: <http://orcid.org/0000-0001-9457-3034>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 04.08.2021. **Принята к публикации:** 20.09.2021.

Article submitted: 04.08.2021. **Accepted for publication:** 20.09.2021.