

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Прогностическое значение степени инфильтрации опухолевой ткани CD15-позитивными гранулоцитами при нодулярном склерозе классической лимфомы Ходжкина

Prognostic Value of the Degree of Tumor Tissue Infiltration by CD15-Positive Granulocytes in Nodular Sclerosis Classical Hodgkin's Lymphoma

Е.А. Перфилова, Д.А. Дьяконов, М.С. Минаев

EA Perfilova, DA D'yakonov, MS Minaev

ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА», ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027

Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology, 72 Krasnoarmeiskaya ul., Kirov, Russian Federation, 610027

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ), вариант с нодулярным склерозом, является одним из самых распространенных злокачественных лимфопролиферативных заболеваний у лиц молодого возраста. Опухоль принадлежит к числу потенциально излечимых. Тем не менее на фоне успешного применения стандартных методов терапии отмечается развитие первичной резистентности или рецидивов. В настоящее время многие исследователи сосредоточены на изучении роли опухолевого микроокружения в прогнозе течения и риска прогрессирования кЛХ с целью выявить новые терапевтические мишени. В представленном исследовании мы установили, что относительное количество CD15-позитивных гранулоцитов у пациентов с благоприятным течением заболевания статистически значимо меньше, чем у пациентов с рефрактерностью к лечению. Выявлен пороговый уровень клеток опухолевого микроокружения, экспрессирующих CD15, равный 8 %. Полученные данные позволяют определить прогностическое значение CD15-позитивных гранулоцитов при нодулярном склерозе кЛХ и представить этот пул клеток как потенциальную терапевтическую мишень.

Nodular sclerosis classical Hodgkin's lymphoma (NSCHL) is one of the most common malignant lymphoproliferative diseases among younger people. The tumor is considered to be potentially curable. However, despite successful application of standard treatment methods, primary resistance and relapses occur. At present, many researchers focus on studying the value of tumor microenvironment in the prognosis of the course and progression of classical Hodgkin's lymphoma (cHL), aiming at identifying new therapeutic targets. The present paper shows that the relative count of CD15-positive granulocytes in patients with favorable course of the disease is significantly lower than in therapy-refractory patients. The threshold of tumor microenvironment cells expressing CD15 was 8 %. The data obtained provide the basis for determining prognostic value of CD15-positive granulocytes in NSCHL and presenting this cell pool as a potential therapeutic target.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, гранулоциты CD15, микроокружение опухоли.

Keywords: classical Hodgkin's lymphoma, nodular sclerosis, CD15 granulocytes, tumor microenvironment.

Получено: 8 апреля 2022 г.

Received: April 8, 2022

Принято в печать: 17 июня 2022 г.

Accepted: June 17, 2022

Для переписки: Елена Александровна Перфилова, канд. ветеринар. наук, ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027; тел.: +7(996)896-08-67; e-mail: lperf78@gmail.com

For correspondence: Elena Aleksandrovna Perfilova, PhD in Veterinary Medicine, 72 Krasnoarmeiskaya ul., Kirov, Russian Federation, 610027; Tel.: +7(996)896-08-67; e-mail: lperf78@gmail.com

Для цитирования: Перфилова Е.А., Дьяконов Д.А., Минаев М.С. Прогностическое значение степени инфильтрации опухолевой ткани CD15-позитивными гранулоцитами при нодулярном склерозе классической лимфомы Ходжкина. Клиническая онкогематология. 2022;15(3):253–8.

For citation: Perfilova EA, D'yakonov DA, Minaev MS. Prognostic Value of the Degree of Tumor Tissue Infiltration by CD15-Positive Granulocytes in Nodular Sclerosis Classical Hodgkin's Lymphoma. Clinical oncohematology. 2022;15(3):253–8. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-253-258

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-253-258

ВВЕДЕНИЕ

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ), вариант с нодулярным склерозом, является одним из самых распространенных злокачественных лимфопролиферативных заболеваний у лиц молодого возраста. Опухоль принадлежит к числу потенциально излечимых. Тем не менее на фоне успешного применения стандартных методов терапии в ряде случаев отмечается развитие первичной резистентности или рецидивов [1–4]. Такие особенности обусловлены неконтролируемой клональной пролиферацией клеток Ходжкина и/или Березовского—Рид—Штернберга, способных уклоняться от иммунного надзора с помощью различных механизмов. Ключевым из них является свойство опухолевых клеток «обучать» клеточные элементы микроокружения формировать иммуносупрессивный и проонкогенный фон [5]. По мере развития неопластического процесса формируется обширное взаимодействие между различными популяциями клеток опухолевого микроокружения. В отдельных случаях это может привести к развитию рефрактерных форм заболевания и рецидивов. В настоящее время многие исследователи сосредоточены на изучении роли опухолевого микроокружения в прогнозе течения и риска прогрессирования кЛХ с целью дальнейшего выявления новых терапевтических мишеней.

Нейтрофилы как клетки первой линии защиты иммунной системы организма составляют около 50–70 % всех миелоидных кариоцитов, циркулирующих в крови и отвечающих за врожденный иммунитет человека. Установлено, что они принимают участие на каждом этапе развития опухоли и влияют на прогноз течения злокачественных новообразований, вызывая как проонкогенный, так и противоопухолевый эффект [6–8]. За счет своей фенотипической и функциональной гетерогенности, проявляющейся при различных патологических процессах, цитокиновой или протеазной стимуляции, указанные клетки способны проявлять цитотоксическую, секреторирующую, антигенпрезентирующую, иммуномодулирующую и регенеративную функции [9]. В настоящее время активно изучаются связанные с опухолью нейтрофилы (tumor-associated neutrophils, TAN). Большая часть известных данных получена в немногочисленных клинических исследованиях или в экспериментах, выполненных на животных. В современных источниках выделяют два основных фенотипа опухоли-ассоциированных нейтрофилов. N1-фенотип обладает цитотоксическим эффектом (за счет способности к выбросу реактивных форм кислорода), антителозависимой цитотоксичностью, способствует стимуляции Т-лимфоцитов CD8+ и дендритных клеток, привлечению других иммунокомпетентных клеточных элементов и презентации опухолевых антигенов. N2-фенотип инициирует рост опухоли и прогрессирование заболевания путем реконструкции внеклеточного матрикса, содействующего инвазии опухоли и метастазированию, активирует ангио- и лимфогенез, усиливает иммуносупрессию путем выделения проканцерогенных цитокинов, таких как эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста β , тромбоцитарный фактор роста, фактор

роста гепатоцитов, фактор роста эндотелия сосудов и онкостатин М [10]. По мнению ряда авторов, именно опухоль-ассоциированные нейтрофилы могут стать новой потенциальной терапевтической мишенью при различных опухолевых процессах, в т. ч. и при кЛХ [7, 11–14].

Молекула CD15, известная также как антиген Lewis X, является маркером гемопоэтической дифференцировки. CD15 экспрессируется на большинстве терминально дифференцированных или зрелых гранулоцитов (нейтрофилах, эозинофилах, тучных клетках, моноцитах, клетках Лангерганса). В иммуногистохимической диагностике роль анти-CD15-антитела при оценке опухолевого микроокружения кЛХ не учитывается.

Цель настоящего исследования — изучить прогностическое значение степени инфильтрации опухолевой ткани CD15-позитивными гранулоцитами при нодулярном склерозе кЛХ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективном исследовании использованы парафиновые блоки лимфатических узлов 74 пациентов с верифицированным диагнозом кЛХ, гистологический подтип — нодулярный склероз, получавших лечение в клинике ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России в период с 2006 по 2018 г. Медиана возраста составила 35 лет (Q_1 – Q_3 28–44 года). В зависимости от ответа на противоопухолевую терапию пациентов разделили на две группы. Первую составили больные ($n = 35$), у которых достигнуты полные ремиссии после стандартной полихимиотерапии первой линии по схеме BEACOPP-14/ABVD (условно благоприятная группа). Во вторую группу включены пациенты ($n = 39$) с рефрактерностью к химиотерапии или минимальным ответом на терапию первой и последующих линий, больные с рецидивами заболевания, 6 из которых выполнена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и лишь одному — аллогенная (условно неблагоприятная группа). Согласно клиническим рекомендациям, 62 (83,8 %) больных в качестве первой линии получали лечение по стандартному протоколу полихимиотерапии BEACOPP-14 (4–8 циклов) или его модификациям EACOPP-14, BEACOPP-21, а также интенсифицированному BEACOPP-escalated. У 12 (16,2 %) пациентов применяли схему ABVD (4–6 курсов). При резистентном течении или рецидивах заболевания 14 (18,9 %) больных получали лечение по схемам второй линии (BeGEV, GDP, CVPP). Кроме того, при рецидивах и рефрактерном течении опухоли использовались ниволумаб, брентуксимаб ведотин, пембролизумаб. Более подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Эффективность лечения оценивали после 2–4 курсов химиотерапии с применением позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), согласно шкале Deauville. Полной ремиссией считали исчезновение всех проявлений заболевания, в т. ч. выявляемых с помощью лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если таковые

Таблица 1. Характеристика пациентов с нодулярным склерозом классической лимфомы Ходжкина, включенных в исследование ($n = 74$)

Показатель	Число пациентов, n (%)
Пол	
Мужчины	34 (45,9)
Женщины	40 (54,1)
Возраст	
< 35 лет	35 (47,3)
≥ 35 лет	39 (52,7)
Стадия болезни	
I	4 (5,4)
II	34 (45,9)
III	19 (25,8)
IV	17 (22,9)
Течение заболевания	
Благоприятное (1-я группа)	35 (47,3)
Неблагоприятное (2-я группа)	39 (52,7)
Ответ на 1-ю линию терапии	
Полный	29 (39,2)
Частичный/рефрактерность/рецидив	45 (60,8)
Статус пациента	
Остается под наблюдением	62 (83,8)
Умер	12 (16,2)

имели место до начала противоопухолевого лечения. Частичную ремиссию устанавливали при уменьшении суммы размеров всех измеряемых очагов не менее чем на 50 %, а также при отсутствии новых очагов поражения и признаков увеличения какого-либо из исходных очагов поражения. Рецидив определяли в случае возникновения новых очагов поражения или роста в зоне исходных более чем на 25 % от минимального после достижения полной ремиссии. Прогрессированием считалось появление новых очагов или увеличение исходного очага после достижения частичной ремиссии или констатации стабилизации.

Для идентификации и визуализации CD15-позитивных клеток микроокружения в исследуемом материале использовался иммуногистохимический метод окрашивания. Реактивность первичного моноклонального антитела CD15 (клон Carb-3, Dako, Дания) выявляли с помощью вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой, входящей в набор реактивов EnVISION+ (Dako, Дания). Постановку реакций осуществляли по стандартной методике в соответствии с протоколом систем визуализации Dako. Патоморфологическую оценку и морфометрический подсчет относительного количества CD15-экспрессирующих гранулоцитов выполняли с помощью светового микроскопа Leica DM 1000 (Германия) со встроенными фото- и видеокамерами с использованием программного обеспечения анализа изображений ImageScope Color версии M, окуляров $\times 10$, объектива $\times 100$. Исследования для каждого образца проводили в 10 полях зрения.

Статистический анализ

Для статистического анализа полученных данных использовалось программное обеспечение StatTech v.2.5.6 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью

Таблица 2. Относительное содержание гранулоцитов CD15+ с учетом стадии классической лимфомы Ходжкина, вариант с нодулярным склерозом, у пациентов, включенных в исследование ($n = 74$)

Стадия	Число пациентов	Доля клеток, экспрессирующих CD15, %			p
		Медиана	Q_1-Q_3		
I	4	8	8–8	0,039	
II	34	8	7–16		
III	19	17	8–23		
IV	17	22	8–25		

критерия Колмогорова—Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные характеризовали с помощью медианы, нижнего и верхнего квартилей (Q_1-Q_3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U -критерия Манна—Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности осуществляли с использованием точного критерия Фишера. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в пороговом уровне определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Общую выживаемость (ОВ) рассчитывали по методу Каплана—Мейера с графическим построением соответствующих кривых. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам морфометрического исследования и статистической обработки полученных данных взаимосвязи относительного содержания CD15-позитивных клеток микроокружения опухоли с полом и возрастом пациентов не обнаружено ($p > 0,05$). Установлены определенные различия при анализе особенностей распределения CD15-позитивных гранулоцитов с учетом стадии кЛХ, вариант с нодулярным склерозом (табл. 2). Относительное содержание клеток, экспрессирующих CD15, было статистически значимо меньше у больных с I–II стадиями заболевания по сравнению с пациентами с более распространенными стадиями кЛХ ($p = 0,039$). Различия между I и II стадией опухоли, так же как между III и IV, оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$).

При учете характера течения нодулярного склероза кЛХ получены статистически значимые различия. Установлено, что доля CD15-позитивных гранулоцитов в опухолевом микроокружении ниже у пациентов с условно благоприятным течением заболевания, чем с неблагоприятным, — 7 (Q_1-Q_3 7–8) и 21 % (Q_1-Q_3 17–23) соответственно ($p < 0,001$) (рис. 1 и 2).

Для оценки зависимости характера течения заболевания от количества CD15-позитивных гранулоцитов был проведен ROC-анализ (рис. 3). Установлено пороговое значение клеток, экспрессирующих указанный маркер, которое составило 8 % (чувствительность

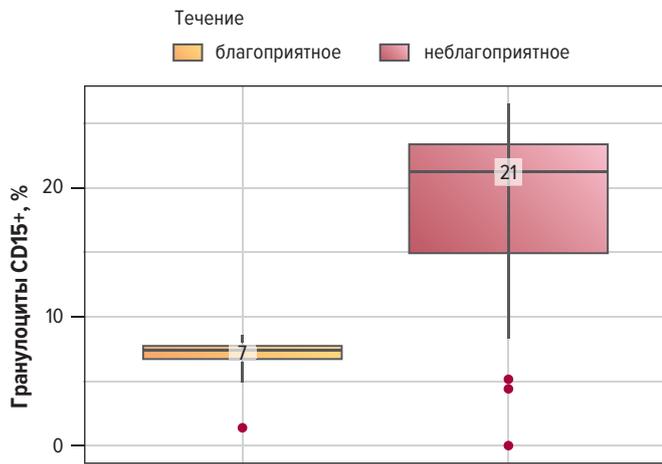


Рис. 1. Относительное количество CD15-позитивных гранулоцитов при нодулярном склерозе классической лимфомы Ходжкина

Fig. 1. Relative count of CD15-positive granulocytes in nodular sclerosis classical Hodgkin's lymphoma

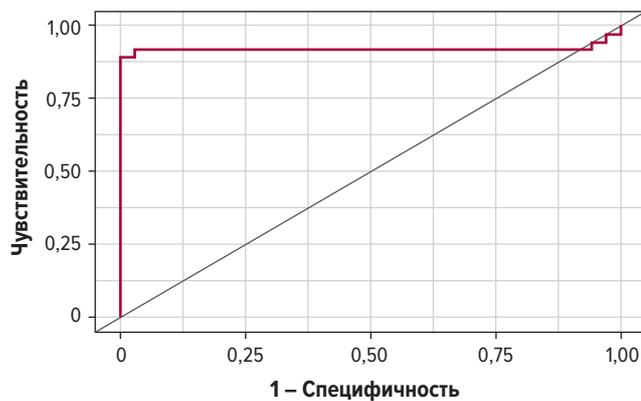


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость течения нодулярного склероза классической лимфомы Ходжкина от уровня экспрессии CD15-позитивных гранулоцитов

Fig. 3. ROC-curve of nodular sclerosis classical Hodgkin's lymphoma course depending on the expression level of CD15-positive granulocytes

91,9 %, специфичность 90,9 %). Площадь под ROC-кривой соответствовала $0,921 \pm 0,034$ (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,854–0,987). В целях установления оптимального порогового уровня кривых с помощью статистической программы рассчитывали значение p путем сопоставления чувствительности и специфичности метода исследования. Полученная в результате прогностическая модель оказалась статистически значимой ($p < 0,001$), т. е. пригодной для дальнейшего использования в статистическом анализе.

В соответствии с полученным пороговым значением CD15-позитивных клеток всех больных разделили на две группы: с низким (< 8 %) и высоким (≥ 8 %) относительным количеством CD15-позитивных опухолю-ассоциированных гранулоцитов. Установлены статистически значимые различия в зависимости течения заболевания от количества CD15-экспрессирующих клеток. Содержание CD15-позитивных

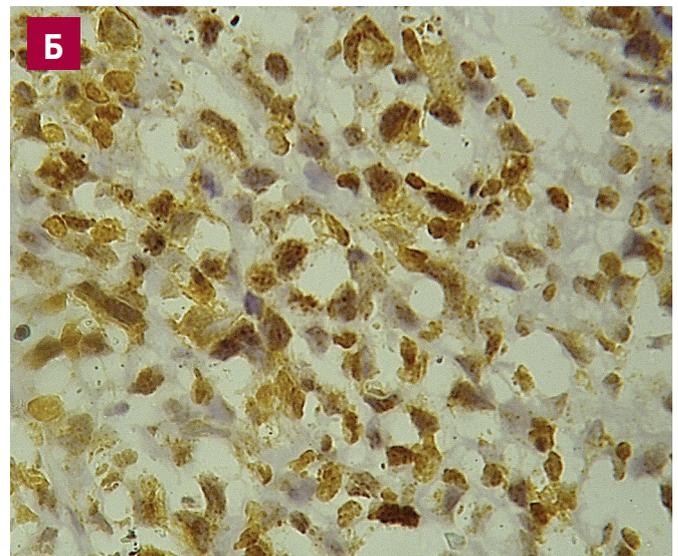
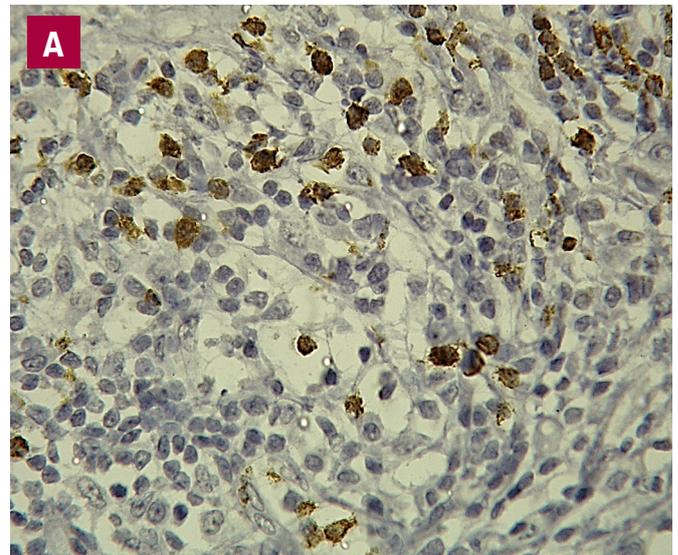


Рис. 2. Распределение CD15-позитивных гранулоцитов в лимфатических узлах с (А) низкой и (Б) высокой пороговой экспрессией маркера. Иммуногистохимическая реакция HRP/DAB с антителом CD15 (клон Carb-3), $\times 100$

Fig. 2. Distribution of CD15-positive granulocytes in the lymph nodes with (A) low and (B) high cut-off expression of the marker. CD15 antibody (clone Carb-3) immunohistochemical assay HRP/DAB, $\times 100$

гранулоцитов ниже порогового (< 8 %) в 9 раз чаще определялось в группе с условно благоприятным течением заболевания, чем с неблагоприятным, — 34 (85 %) vs 6 (15 %) случаев ($p < 0,01$).

В группе пациентов с условно благоприятным течением КЛХ полный ответ на первую линию терапии наблюдался в 8,7 раза чаще, чем частичный, — 26 (89,7 %) vs 3 (10,3 %) случаев соответственно ($p < 0,001$) (табл. 3).

Таблица 3. Ответ на первую линию полихимиотерапии в группах с различным течением нодулярного склероза классической лимфомы Ходжкина

Ответ на 1-ю линию терапии	Благоприятное течение, n (%)	Неблагоприятное течение, n (%)	p
Полный	26 (89,7)	5 (14,7)	< 0,01
Частичный	3 (10,3)	29 (85,3)	

У больных с полным ответом на лечение подпороговый уровень CD15-положительных гранулоцитов (< 8 %) выявлялся в 2,1 раза чаще, чем надпороговый, — 21 (80,8 %) и 10 (27,8 %) случаев соответственно ($p < 0,01$) (рис. 4). Шансы развития частичного ответа в группе с высоким содержанием CD15-экспрессирующих клеток были выше в 10,9 раза по сравнению с пациентами, имеющими низкое их количество. Различия шансов статистически значимые (95% ДИ 3,23–36,9).

Проанализирована взаимосвязь экспрессии клеток CD15+ и 5-летней ОВ больных КЛХ. Средняя продолжительность жизни у пациентов с подпороговым уровнем CD15-положительных гранулоцитов была выше, чем у лиц с надпороговым значением, — $47,9 \pm 4,2$ (95% ДИ 39,7–56,1 мес.; медиана не достигнута) и $34,7 \pm 3,5$ мес. (95% ДИ 27,7–41,7 мес.; медиана 36 мес.) соответственно ($p = 0,002$) (рис. 5). Полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение содержания CD15-экспрессирующих клеток опухолевого микроокружения связано с худшей выживаемостью больных с нодулярным склерозом КЛХ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Роль опухоль-ассоциированных гранулоцитов в патогенезе онкогематологических заболеваний изучена недостаточно. Большая часть известных данных получена в немногочисленных клинических исследованиях или в экспериментах, выполненных на животных. Следует отметить, что большинство экспериментальных исследований функции зрелого пула клеток миелоидного ряда проводится исключительно на циркулирующих клетках периферической крови. Данные изучения указанных клеток при различных патологических процессах в гистологических срезах крайне малочисленны. Несмотря на ограниченное количество работ по изучению роли опухоль-ассоциированных клеток микроокружения в онкологии, эта тема привлекает внимание исследователей и при гематологических заболеваниях. В нашей работе использовался иммуногистохимический метод окрашивания с применением моноклонального антитела CD15 (клон Carb-3). Данный маркер предназначен для обнаружения зрелых клеток миелоидного ряда (нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, тучных клеток). В результате морфометрического анализа выявлено, что относительное количество CD15-положительных клеток у пациентов с благоприятным течением КЛХ статистически значимо ниже, чем у пациентов с рефрактерностью к лечению. Определен пороговый уровень клеток опухолевого микроокружения, экспрессирующих CD15, равный 8 %. Установлен ряд закономерностей, связанных с указанным уровнем CD15-положительных клеток. Так, высокое содержание CD15-положительных гранулоцитов ассоциировалось с неблагоприятным течением заболевания. Полный ответ на первую линию полихимиотерапии наблюдался чаще при благоприятном течении нодулярного склероза КЛХ, чем при неблагоприятном. В данном исследовании проанализирована зависимость 5-летней ОВ от доли клеток, экспрессирующих CD15. Установлено, что увеличение относительного количества этих

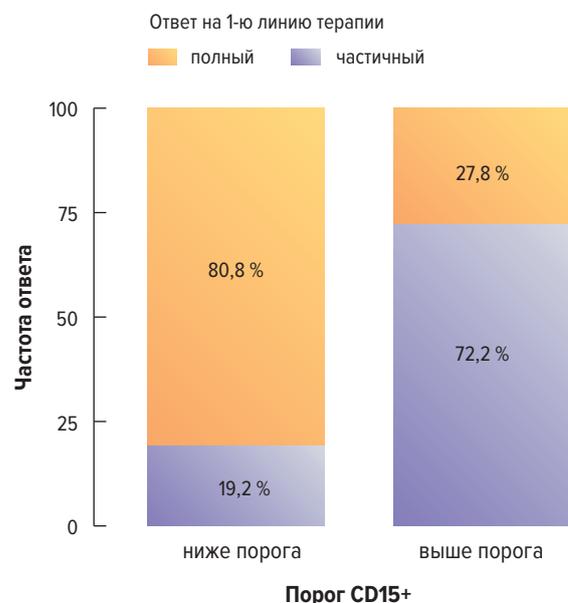


Рис. 4. Ответ на первую линию терапии в зависимости от содержания CD15-положительных гранулоцитов

Fig. 4. Response to first-line therapy depending on the count of CD15-positive granulocytes

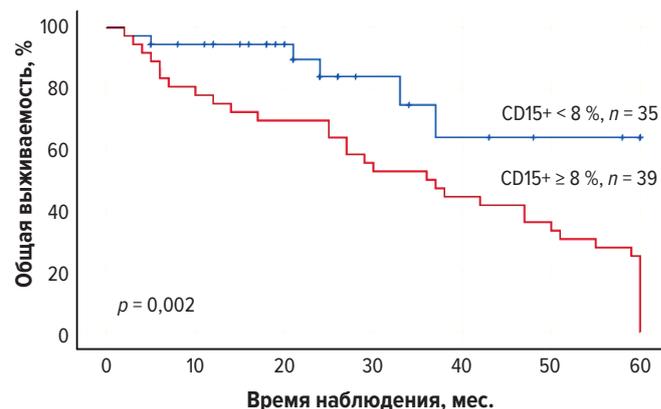


Рис. 5. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с нодулярным склерозом классической лимфомы Ходжкина в группах с различным пороговым значением CD15-экспрессирующих гранулоцитов

Fig. 5. The 5-year overall survival of patients with nodular sclerosing classical Hodgkin's lymphoma depending on the cut-off of CD15-expressing granulocytes

клеток в опухолевой ткани нодулярного склероза КЛХ связано с неблагоприятным течением заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патоморфологическая и морфометрическая оценки зрелых CD15-положительных опухоль-ассоциированных клеток миелоидного ряда (гранулоцитов) могут выступать в роли дополнительного прогностического критерия течения нодулярного склероза КЛХ. Результаты исследования могут использоваться при стратификации пациентов на группы риска уже на этапе диагностики в целях прогнозирования ответа на противоопухолевое лечение.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Д.А. Дьяконов.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: М.С. Минаев, Е.А. Перфилова.

Подготовка рукописи: Е.А. Перфилова.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Демина Е.А., Тумян Г.С., Моисеева Т.Н. Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации. Современная онкология. 2020;22(2):6–33. [Demina EA, Tumyan GS, Moiseeva TN. Hodgkin's lymphoma. Clinical guidelines. *Sovremennaya onkologiya*. 2020;22(2):6–33. (In Russ)]
2. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2018. 356 с. [Poddubnaya IV, Savchenko VG, eds. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevanii*. (Russian clinical guidelines on diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders.) Moscow: Buki Vedi Publ.; 2018. 356 p. (In Russ)]
3. Мочкин Н.Е., Н.Е., Саржевский В.О., Дубинина Ю.Н. и др. Результаты лечения классической лимфомы Ходжкина, включающего высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, в НМХЦ им. Н.И. Пирогова. Клиническая онкогематология. 2018;11(3):234–40. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-234-240.

[Mochkin NE, Sarzhevskii VO, Dubinina YuN, et al. Outcome of Classical Hodgkin's Lymphoma Treatment Based on High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: The Experience in the NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery. *Clinical oncohematology*. 2018;11(3):234–40. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-234-240. (In Russ)]

4. Беляева Е.С., Сузулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):149–54. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154.

[Belyaeva ES, Susuleva NA, Valiev TT. The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(2):149–54. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154. (In Russ)]

5. Олейник Е.К., Шибаев М.И., Игнатьев К.С. Микроокружение опухоли: формирование иммунного профиля. Медицинская иммунология. 2020;22(2):207–20.

[Oleinik EK, Shibaev MI, Ignat'ev KS. Tumor microenvironment: the formation of the immune profile. *Meditinskaya immunologiya*. 2020;22(2):207–20. (In Russ)]

6. Sionov RV, Fridlender ZG, Granot Z. The Multifaceted Roles Neutrophils Play in the Tumor Microenvironment. *Cancer Microenviron*. 2015;8(3):125–58. doi: 10.1007/s12307-014-0147-5.

7. Uribe-Querol E, Rosales C. Neutrophils in Cancer: Two Sides of the Same Coin. *J Immunol Res*. 2015;2015:983698. doi: 10.1155/2015/983698.

8. Лисяный Н.И., Лисяный А.А. Нейтрофилы и онкогенез. Клиническая онкология. 2018;8(1):40–5.

[Lisyanyi NI, Lisyanyi AA. Neutrophils and oncogenesis. *Klinicheskaya onkologiya*. 2018;8(1):40–5. (In Russ)]

9. Потاپнев М.П., Гущина Л.М., Мороз Л.А. Фенотипическая и функциональная гетерогенность субпопуляций нейтрофилов в норме и при патологии. Иммунология. 2019;5:84–96.

[Potapnev MP, Gushchina LM, Moroz LA. Phenotypic and functional heterogeneity of neutrophil subpopulations in norm and pathology. *Immunologiya*. 2019;5:84–96. (In Russ)]

10. Слуханчук Е.В. NETs и онкологический процесс. Акушерство, гинекология и репродукция. 2021;15(1):107–16. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.204.

[Slukhanchuk EV. NETs and oncologic process. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2021;15(1):107–16. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.204. (In Russ)]

11. Fridlender ZG, Albelda SM. Tumor-associated neutrophils: Friend or foe? *Carcinogenesis*. 2012;33(5):949–55. doi: 10.1093/carcin/bgs123.

12. Francischetti IMB, Alejo JC, Sivanandham R, et al. Neutrophil and Eosinophil Extracellular Traps in Hodgkin Lymphoma. *HemaSphere*. 2021;5(9):e633. doi: 10.1097/HS9.0000000000000633.

13. Romano A, Pavoni C, Di Raimondo F, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and the presence of large nodal mass are independent predictors of early response: A subanalysis of the prospective phase II PET-2-adapted HD0607 trial. *Cancer Med*. 2020;9(23):8735–46. doi: 10.1002/cam4.3396.

14. Manfroi B, Moreaux J, Righini C, et al. Tumor-associated neutrophils correlate with poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Blood Cancer J*. 2018;8(7):66. doi: 10.1038/s41408-018-0099-y.

