

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОНЦЕНТРАЦИИ IL-1 β В СЫВОРОТКЕ КРОВИ, СООТНОШЕНИЯ НЕЙТРОФИЛОВ И ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ PD-L1 В ТКАНИ ОПУХОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Орлова Р.В., Жукова Н.В., Малкова А.М., Каледина Е.А., Губаль А.Р., Шаройко В.В.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Принцип действия ингибиторов контрольных точек основан на активации Т-клеточного противоопухолевого иммунитета, в связи с чем поиск маркеров функциональной активности лимфоцитов до начала терапии весьма актуален. Определение экспрессии молекул PD-L1 опухоли отражает иммуносупрессивную активность злокачественных клеток и используется в качестве предиктивного маркера в клинической практике. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов в опухолевой ткани и в периферической крови также может свидетельствовать об активности адаптивного иммунитета и коррелирует с эффективностью терапии. Было показано, что высокий уровень интерлейкина-1 бета в микроокружении опухоли связан с иммуносупрессией лимфоцитов и, возможно, отражает активность микроокружения опухоли. Целью данной работы является изучение взаимосвязи между опухолевой экспрессией PD-L1, концентрацией сывороточного интерлейкина-1 бета и соотношения нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови.

Перед началом терапии ингибиторами контрольных точек у пациентов с различными солидными опухолями (n = 50) был определен сывороточный уровень интерлейкина-1 бета методом ИФА («ИФА-Бест», г. Новосибирск, Россия), экспрессия PD-L1 в опухоли иммуногистохимическим методом, общий анализ крови с помощью цитометрии. Статистический анализ был выполнен в программе GraphPad Prism 6 (Graph Pad Software, США) с использованием статистических методов Фишера, Манна–Уитни и Спирмена.

Среднее значение индекса соотношения нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови составило $2,65 \pm 0,21$ (95% CI 2,22-3,07). Значение индекса более 3,5 было обнаружено у 18% (9/50) пациентов. Среднее значение уровня экспрессии PD-L1 составило $23,02 \pm 4,52\%$ (95% CI 13,86-32,18). Экспрессия PD-L1 в ткани опухоли была выявлена у 60,1% (25/40) пациентов, среди которых повышенная экспрессия более 50% была определена в 20,0% (5/25) случаев. Была обнаружена положи-

Адрес для переписки:

Малкова Анна Михайловна
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
196070, Россия, Санкт-Петербург, ул. Победы, 4, кв. 21.
Тел.: 8 (905) 264-79-90.
E-mail: anya.malkova.95@mail.ru

Address for correspondence:

Malkova Anna M.
St. Petersburg State University,
196070, Russian Federation, St. Petersburg, Pobedy str., 4,
apt 21.
Phone: 7 (905) 264-79-90.
E-mail: anya.malkova.95@mail.ru

Образец цитирования:

Р.В. Орлова, Н.В. Жукова, А.М. Малкова, Е.А. Каледина, А.Р. Губаль, В.В. Шаройко «Сравнительный анализ концентрации IL-1 β в сыворотке крови, соотношения нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови и уровня экспрессии PD-L1 в ткани опухоли у пациентов с различными солидными опухолями» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 5. С. 1105-1114.
doi: 10.15789/1563-0625-CAO-2197

© Орлова Р.В. и соавт., 2021

For citation:

R.V. Orlova, N.V. Zhukova, A.M. Malkova, E.A. Kaledina, A.R. Gubal, V.V. Sharoiko "Comparative analysis of IL-1 β blood serum concentration, neutrophil-to-lymphocytes ratio in peripheral blood, and the levels of PD-L1 expression in malignant tissues of the patients with various solid tumors", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 5, pp. 1105-1114.
doi: 10.15789/1563-0625-CAO-2197

DOI: 10.15789/1563-0625-CAO-2197

тельная слабая корреляция концентрации интерлейкина-1 бета с количеством лейкоцитов ($r = 0,34$; $p = 0,019$) и NLR ($r = 0,32$; $p = 0,029$). Степень экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани также имела положительную слабую корреляцию с концентрацией интерлейкина-1 бета в сыворотке крови ($r = 0,33$; $p = 0,037$) и индексом соотношения нейтрофилов и лимфоцитов ($r = 0,33$; $p = 0,034$). В группе пациентов с экспрессией PD-L1 > 5% среднее значение концентрации интерлейкина-1 бета составило $1,65 \pm 0,62$ пг/мл, а среднее значение индекса – $4,26 \pm 0,94 \times 10^9/л$, что превышает значения группы с недетектируемым PD-L1, но различия не были статистически достоверными.

Полученный результат может свидетельствовать о влиянии иммуносупрессивных свойств опухоли на состояние иммунитета пациента. Комплексное определение экспрессии PD-L1 опухоли, концентрации интерлейкина-1 бета в сыворотке и соотношения нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови может использоваться в качестве оценки иммунного статуса пациента перед началом лечения ингибиторами контрольных точек.

Ключевые слова: IL-1 β , соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, PD-L1, корреляция, солидные опухоли, иммунная терапия

COMPARATIVE ANALYSIS OF IL-1 β BLOOD SERUM CONCENTRATION, NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTES RATIO IN PERIPHERAL BLOOD, AND THE LEVELS OF PD-L1 EXPRESSION IN MALIGNANT TISSUES OF THE PATIENTS WITH VARIOUS SOLID TUMORS

Orlova R.V., Zhukova N.V., Malkova A.M., Kaledina E.A., Gubal A.R., Sharoiko V.V.

St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The action of checkpoint inhibitors is based on activation of T cell antitumor immunity, and, therefore, the search for markers of lymphocyte functional activity before starting the therapy is highly relevant. Determination of the PD-L1 expression in tumor tissues reflects immunosuppressive activity of malignant cells, and it is used as a predictive marker in clinical practice. The ratio of neutrophils to lymphocytes in tumor tissue and in peripheral blood can also indicate the activity of adaptive immunity and correlates with the efficacy of therapy. It has been shown that a high level of interleukin 1 beta in the tumor microenvironment is associated with immunosuppression of lymphocytes and, possibly, reflects the activity of the tumor microenvironment. The aim of this work is to study the relationship between tumor expression of PD-L1, the concentration of serum interleukin-1 beta and the ratio of neutrophils and lymphocytes in peripheral blood.

Before starting therapy with checkpoint inhibitors in patients with various solid tumors ($n = 50$), the serum level of interleukin-1 beta was determined by ELISA (ELISA-Best, Novosibirsk, Russia), expression of PD-L1 in the tumor by immunohistochemical method, complete blood count was performed using cytometry. Statistical analysis was performed in GraphPad Prism 6 (Graph Pad Software, USA) using the statistical methods of Fisher, Mann–Whitney, and Spearman.

The average value of the index of the ratio of neutrophils and lymphocytes (NLR) in peripheral blood was 2.65 ± 0.21 (95% CI 2.22-3.07). The index value of more than 3.5 was found in 18% (9/50) of patients. The mean value of the PD-L1 expression level was $23.02 \pm 4.52\%$ (95% CI 13.86-32.18). Expression of PD-L1 in tumor tissue was detected in 60.1% (25/40) of patients, among whom an increased expression of more than 50% was detected in 20.0% (5/25) of cases. A positive weak correlation was found between the concentration of interleukin 1 beta and the number of leukocytes ($r = 0.34$; $p = 0.019$) and index ($r = 0.32$; $p = 0.029$). The level of PD-L1 expression in tumor tissue also had a weak positive correlation with the serum interleukin 1 beta concentration ($r = 0.33$; $p = 0.037$) and the neutrophil-lymphocyte ratio ($r = 0.33$; $p = 0.034$). In the group of patients with PD-L1 expression > 5%, the mean value of the concentration of interleukin 1 beta was 1.65 ± 0.62 pg/ml, and the mean value of the index was $4.26 \pm 0.94 \times 10^9/l$, which exceeds the values groups with undetectable PD-L1, but the differences were not statistically significant.

The obtained result may indicate the influence of the immunosuppressive properties of the tumor on the state of the patient's immunity. Comprehensive determination of tumor PD-L1 expression, serum interleukin 1 beta concentration and the ratio of neutrophils and lymphocytes in peripheral blood can be used as an assessment of the patient's immune status before starting treatment with checkpoint inhibitors.

Keywords: IL-1 β , neutrophil-to-lymphocyte ratio, PD-L1, correlation, solid tumors, immune therapy

Исследование было поддержано грантом № 20-015-00498/20 от 19.02.2020.

Введение

Несмотря на многообещающие экспериментальные результаты, терапия ингибиторами контрольных точек (ТИКТ) оказывается неэффективной в 60% случаев [2, 29]. В связи с этим поиск критериев назначения ТИКТ является весьма важной задачей для создания более персонализированного подхода при формировании групп пациентов.

Среди лабораторных показателей активно обсуждается важность определения экспрессии рецепторов и лигандов иммунных контрольных точек (ИКТ). Гиперэкспрессия ИКТ отражает иммуносупрессивную способность злокачественных клеток, однако определение данного маркера рекомендовано только при назначении пембролизумаба для некоторых опухолевых заболеваний (немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рак головы и шеи, шейки матки, уротелиальная, эзофагеальная карциномы) [34]. Для НМРЛ и меланомы было выявлено референсное значение уровня экспрессии более 50%, при котором ожидается ответ на терапию, отсутствие экспрессии считается при значении менее 5% [28, 30]. Сложность выявления диагностической значимости данных маркеров при оценке эффективности иммунотерапии заключается в высокой зависимости результатов от индивидуальных особенностей опухолевой ткани, различных методов и реагентов для определения рецепторов [11, 36]. Согласно данным метаанализов по изучению эффективности терапии при метастатической меланоме и немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), определение уровня экспрессии контрольных точек не позволяет объективно оценить прогностическую значимость этих маркеров [9, 20].

В качестве доступного предиктивного маркера было предложено определение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови (NLR) [10]. У здоровых лиц данный показатель варьируется между 0,78 и 3,53 [13]. Согласно исследованию Jiang T. и соавт. при уровне NLR до лечения более 5,0 выживаемость при терапии ингибиторами рецептора, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4) и ингибиторами рецептора запрограммированной

гибели клеток-1 (PD-1) оказалась значительно ниже [19].

Одной из причин иммуносупрессии при онкологических заболеваниях является активность клеток и биологически активных веществ в микроокружении опухоли, представленное макрофагами, ассоциированными с опухолью, дендритными клетками, миелоидными супрессорными клетками, нейтрофилами, тучными клетками, натуральными киллерами, Т- и В-лимфоцитами, опухоль-ассоциированными фибробластами, эндотелиальными клетками [3]. Интерлейкин-1-бета (IL-1 β) является важнейшим участником ключевых регуляторных процессов в микроокружении опухоли. Цитокин влияет непосредственно на пролиферацию клеток самой опухоли, а также на иммуносупрессию, ангиогенез и метастазирование [1]. В различных исследованиях была показана гиперэкспрессия IL-1 β в тканях опухоли или его повышение уровня в сыворотке крови пациентов с раком груди, легких, поджелудочной железы, гепатоцеллюлярной карциномой, колоректальным раком и др., однако среди исследований корреляции концентрации цитокина в ткани и в крови можно выделить только одно, не выявившее повышение IL-1 β вообще [5, 37]. Некоторые исследования показали взаимосвязь повышенного уровня IL-1 β с метастазированием, неблагоприятным прогнозом, а также неэффективностью терапии цитостатиками [22]. Т.о. существуют противоречивые данные о его значимости в клинической практике, более того, на сегодняшний день данных о диагностической значимости определения интерлейкина-1-бета при терапии ингибиторами контрольных точек получено не было.

Целью исследования является сравнительный анализ концентрации IL-1 β в сыворотке крови, соотношения нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови и уровня экспрессии PD-L1 в ткани опухоли.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 50 пациентов с различными солидными опухолями, проходивших лечение в Городском клиническом онкологическом диспансере (Санкт-Петербург). В связи с прогрессированием заболевания данным пациентам была назначена терапия ингибитора-

ми контрольных точек. Все пациенты проходили стандартный комплекс клинико-лабораторного и инструментального медицинского обследования, требуемый при диагностике онкологических заболеваний, включающий: сбор анамнеза, физикальную оценку клинической симптоматики, клинический и биохимический анализы крови, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), гистологическая верификация новообразования.

Согласно дизайну исследования, критериями включения являлись: возраст пациентов от 18 до 80 лет, онкологическое заболевание, требующее системной терапии. Критериями исключения являлись наличие ВИЧ-инфекции, сифилиса, декомпенсированного сахарного диабета.

Уровень IL-1 β в сыворотке крови был определен с помощью метода ИФА с использованием набора «Интерлейкин-1-бета, ИФА-БЕСТ» (г. Новосибирск). Все измерения проводились на планшетном ИФА спектрофотометре ВЮ-ТЕК ELx800 (Thermo Fisher Scientific, США). Линейный диапазон концентраций составляет 0-250 пг/мл. Верхний предел значений 11,00 пг/мл (Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного определения

концентрации человеческого интерлейкина-1-бета. ЗАО «Вектор-Бест». Новосибирск, 15.10.08. 23 с.).

Клинический анализ крови был осуществлен с помощью метода цитометрии на автоматическом гематологическом анализаторе модульного типа XN 1000 (Sysmex, Япония), уровень экспрессии PDL1 был определен иммуно-гистохимическим методом (ИГХ) (<http://www.cancergenome.ru/mutations/PD-L1/>). Результаты данных исследований были получены из историй болезни пациентов.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программы GraphPad Prism 6 (Graph Pad Software, США) с использованием непараметрических критериев Фишера, Манна-Уитни, корреляционного анализа Спирмена. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости тестируемой гипотезы $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании приняли участие 50 пациентов, среди которых большинство проходило лечение в связи с наличием метастатической мела-

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ (n = 50)

TABLE 1. CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS (n = 50)

	Характеристика Characteristic	Количество пациентов Number of patients % (n)
Возраст Age	20-40	8% (4)
	40-50	10% (5)
	50-60	18% (9)
	60-70	34% (17)
	70-80	26% (13)
	80-90	4% (2)
Локализация первичного очага Localization of the primary focus	Меланома Melanoma	52% (26)
	НМРЛ NSLC	16% (8)
	Гастроинтестинальные опухоли Gastrointestinal cancers	10% (5)
	Опухоли мочеполовой системы Tumors of the genitourinary system	10% (5)
	Опухоли головы и шеи Head and neck cancer	6% (3)
	Опухоли женской репродуктивной системы Tumors of the female reproductive system	4% (2)
	Без выявленного первичного очага No identified primary focus	2% (1)
Пол Gender	Мужчины Men	52% (26)
	Женщины Women	48% (24)

номы – 52% (26/50). Более подробное описание выборки представлено в таблице 1.

Результаты клинического анализа крови были доступны у 50 пациентов. На основе данных о количестве нейтрофилов и лимфоцитов был подсчитан индекс NLR. Среднее значение индекса составило $2,65 \pm 0,21$ (95% CI 2,22-3,07). Значение индекса более 3,5 было обнаружено у 18% (9/50) пациентов.

Результаты ИГХ анализа были доступны у 41 пациента. Среднее значение уровня экспрессии PD-L1 составило $23,02 \pm 4,52\%$ (95% CI 13,86-32,18). Экспрессия PD-L1 в ткани опухоли была выявлена у 60,1% (25/40) пациентов, среди которых повышенная экспрессия более 50% была определена в 20,0% (5/25) случаев.

Была обнаружена положительная слабая корреляция концентрации IL-1 β с количеством лейкоцитов ($r = 0,34$; $p = 0,019$) и NLR ($r = 0,32$; $p = 0,029$) (рис. 1).

Степень экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани также имела положительную слабую корреляцию с концентрацией IL-1 β в сыворотке крови ($r = 0,33$; $p = 0,037$) (рис. 2) и NLR ($r = 0,33$; $p = 0,034$) (рис. 3). В группе пациентов с экспрессией PD-L1 > 5% среднее значение концентрации IL-1 β составило $1,65 \pm 0,62$ пг/мл, а среднее значение NLR – $4,26 \pm 0,94 \times 10^9/л$, что превышает

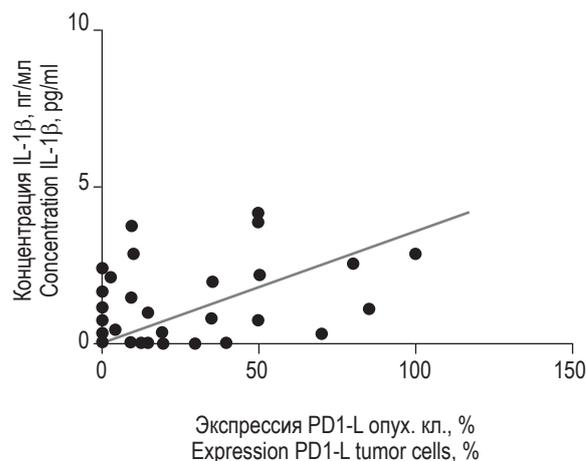


Рисунок 2. Результаты корреляционного анализа концентрации IL-1 β в сыворотке крови и экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани

Примечание. Положительная слабая корреляция степени экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани с концентрацией IL-1 β в сыворотке крови ($r = 0,33$; $p = 0,037$).

Figure 2. Results of correlation analysis of IL-1 β concentration in blood serum and PD-L1 expression in tumor tissue

Note. Positive weak correlation of the degree of PD-L1 expression in tumor tissue with the concentration of IL-1 β in the blood serum ($r = 0,33$; $p = 0,037$).

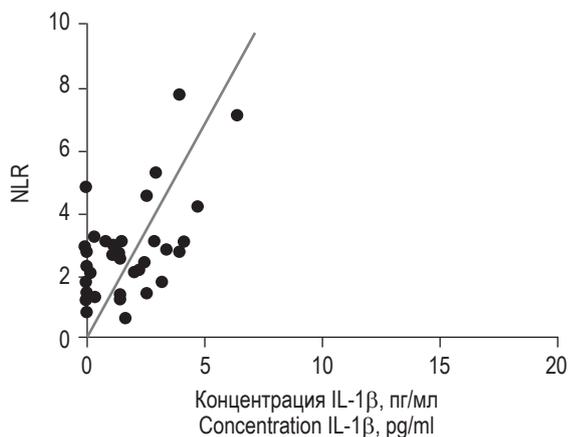


Рисунок 1. Результаты корреляционного анализа концентрации IL-1 β в сыворотке крови и индекса NLR

Примечание. Положительная слабая корреляция концентрации IL-1 β с количеством лейкоцитов ($r = 0,34$; $p = 0,019$) и NLR ($r = 0,32$; $p = 0,029$).

Figure 1. Results of the correlation analysis of the concentration of IL-1 β in the blood serum and the NLR index

Note. Positive weak correlation of IL-1 β concentration with leukocyte count ($r = 0,34$; $p = 0,019$) and NLR ($r = 0,32$; $p = 0,029$).

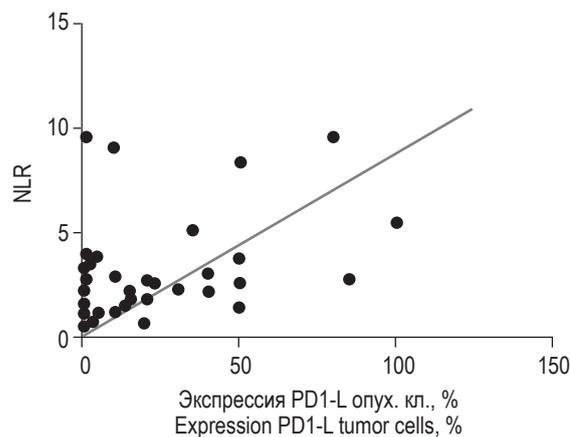


Рисунок 3. Результаты корреляционного анализа индекса NLR и экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани

Примечание. Положительная слабая корреляция степени экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани с NLR ($r = 0,33$; $p = 0,034$).

Figure 3. Results of correlation analysis of NLR index and PD-L1 expression in tumor tissue

Note. Positive weak correlation of the degree of PD-L1 expression in tumor tissue with NLR ($r = 0,33$; $p = 0,034$).

ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ IL-1 β В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ ОПУХОЛИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

TABLE 2. RESULTS OF DETERMINING THE CONCENTRATION OF IL-1 β IN THE BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH DIFFERENT TUMOR LOCALIZATION (LITERATURE REVIEW)

	Первый автор, год First author, year	Локализация опухоли Tumor localization	Количество пациентов Number of patients	Результат Results of the study
Определение концентрации IL-1β в сыворотке Determination of Serum IL-1 β Concentration	Erplein, 2013	Желудок Stomach	180	Статистически значимого отличия от показателей здоровых доноров не обнаружено No statistically significant difference from the indicators of healthy donors was found
	Chen, 2015	Кишка Gut	99	
	Takashi Ueda, 1994		24	
	Kantola, 2012		148	
	Błogowski, 2014	Поджелудочная железа Pancreas	43	
	Montero, 2009	Почка Kidney	103	
	Tazaki, 2011	Простата Prostate	39	Повышен Increased p < 0,0001
	Barrera, 2015	Легкие Lungs	110	Повышен Increased p = 0,689
	Jiang, 2015	Меланома Melanoma	51	Повышен Increased p < 0,001
	Yurkovetsky, 2007		179	Повышен Increased p < 0,01
Определение экспрессии IL-1β в опухолевой ткани Determination of IL-1 β expression in tumor tissue	Miller, 2000	Грудь Breast	26	Экспрессия Expression 88%
	Xu Le, 2015	Почка Kidney	267	127 пациентов с высокой экспрессией 127 highly expressed patients
	Maynard, 2019	Простата Prostate	Нет данных No data	Статистически значимого отличия от показателей здоровых доноров не обнаружено No statistically significant difference from the indicators of healthy donors was found
Комплексное определение Complex definition	Yamaoka, 2001	Желудок Stomach	70	Статистически значимого отличия от показателей здоровых доноров не обнаружено No statistically significant difference from the indicators of healthy donors was found

значения группы с недетектируемым PD-L1, но различия не были статистически достоверными.

Обсуждение

Согласно результатам проведенного исследования, концентрация IL-1 β в сыворотке крови пациентов с солидными опухолями до начала ТИКТ оказался в пределах нормы.

Полученные результаты совпадают с большинством исследований концентрации цитокина в сыворотке крови пациентов с различными опухолевыми заболеваниями до начала системной терапии (табл. 2). Однако стоит отметить исследования, выявившие повышенный уровень интерлейкина до терапии, а также ассоциацию с более тяжелым течением заболевания и прогрессированием опухоли при НМРЛ и меланоме [4, 18]. Также повышенный уровень цитокина был определен при раке простаты [32]. При этом другие работы показали повышенную экспрессию IL-1 β в тканях опухоли почки и молочной железы [24, 35].

Таким образом, диагностическая значимость определения IL-1 β в сыворотке крови на данный момент является открытым вопросом и требует дальнейшего изучения с более строгим дизайном исследования и желательным сравнением с экспрессией цитокина в опухолевой ткани.

В исследовании была установлена положительная корреляционная взаимосвязь степенью экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани, концентрацией IL-1 β в сыворотке и индексом NLR в периферической крови. Описанная корреляционная взаимосвязь может быть объяснена действием цитокина в микроокружении опухоли. Гиперпродукция IL-1 β в тканях опухоли способствует дифференциации инфильтрирующих опухоль макрофагов в макрофаги 2-го типа, синтезирующих противовоспалительные цитокины IL-4, IL-10, IL-13 и трансформирующий ростовой фактор бета (TGF- β), а также активации миелоидных супрессорных клеток, индуцирует иммуносупрессивные свойства у Т-регуляторных клеток [6, 8, 21, 26, 27, 33]. Кроме того, IL-1 β индуцирует миграцию и пролиферацию миелоидных клеток в опухолевый очаг, из-за чего относительно количество опухоль-инфильтрирующих

лимфоцитов (TILs) снижается [16]. Высокий уровень TILs ассоциирован с эффективностью терапии ингибиторами контрольных точек и находится в обратной зависимости с индексом NLR периферической крови [17]. Таким образом, можно предположить, что IL-1 β напрямую и/или опосредованно влияет на адаптивный противоопухолевый иммунный ответ.

Было показано, что экспрессия PD-L1 на инфильтрирующих опухоль миелоидных клетках и опухолевых клетках может быть индуцирована при гиперпродукции IL-1 β в микроокружении опухоли [15]. Это может объяснять IL-1 β -зависимое увеличение экспрессии PD-L1 в ткани опухоли, что требует дальнейшего верификации.

Полученные результаты могут свидетельствовать о влиянии иммуносупрессивных свойств опухоли и ее микроокружения на состояние адаптивного иммунитета пациента и имеют научную значимость.

Выводы

В исследуемой выборке пациентов концентрация IL-1 β в сыворотке крови находилась в пределах нормы, поэтому сейчас сложно определить клиническую значимость цитокина для оценки состояния адаптивного иммунитета пациента.

Наличие положительной корреляции концентрации IL-1 β в сыворотке крови, значения индекса NLR и степени экспрессии PD-L1 опухолевой тканью позволяет предположить, что комплексное определение описанных лабораторных показателей может быть использовано для оценки иммунного статуса пациента перед началом терапии ингибиторами контрольных точек для разработки алгоритмов персонализированного подхода противоопухолевой терапии.

Благодарности

Авторы выражают благодарность за помощь в сборе материала сотрудникам Городского клинического онкологического диспансера.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References

1. Apte R.N., Dotan S., Elkabets M., White M.R., Reich E., Carmi Y., Song X., Dvozkin T., Krelin Y., Voronov E. The involvement of IL-1 in tumorigenesis, tumor invasiveness, metastasis and tumor-host interactions. *Cancer Metastasis Rev.*, 2006, Vol. 25, no. 3, pp. 387-408.
2. Azoury S.C., Straughan D.M., Shukla V. Immune checkpoint inhibitors for cancer therapy: clinical efficacy and safety. *Curr. Cancer Drug Targets*, 2015, Vol. 15, no. 6, pp. 452-462.
3. Baghban R., Roshangar L., Jahanban-Esfahlan R., Seidi K., Ebrahimi-Kalan A., Jaymand M., Kolahian S., Javaheri T., Zare R. Tumor microenvironment complexity and therapeutic implications at a glance. *Cell Commun. Signal.*, 2020, Vol. 18, no. 1, 59. doi: 10.1186/s12964-020-0530-4.

4. Barrera L., Montes-Servín E., Barrera A., Ramírez-Tirado L.A., Salinas-Parra F., Bañales-Méndez J.L., Sandoval-Ríos M., Arrieta Ó. Cytokine profile determined by data-mining analysis set into clusters of non-small-cell lung cancer patients according to prognosis. *Ann. Oncol.*, 2015, Vol. 26, no. 2, pp. 428-435.
5. Bent R., Moll L., Grabbe S., Bros M. Interleukin-1 beta – A friend or foe in malignancies? *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, Vol. 19, no. 8, 2155. doi: 10.3390/ijms19082155.
6. Błogowski W., Deskur A., Budkowska M., Sałata D., Madej-Michniewicz A., Dąbkowski K., Dołęgowska B., Starzyńska T. Selected cytokines in patients with pancreatic cancer: a preliminary report. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, no. 5, e97613. doi: 10.1371/journal.pone.0097613.
7. Bunt S.K., Sinha P., Clements V.K., Leips J., Ostrand-Rosenberg S. Inflammation induces myeloid-derived suppressor cells that facilitate tumor progression. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 176, no. 1, pp. 284-290.
8. Chen Z.Y., He W.Z., Peng L.X., Jia W.H., Guo R.P., Xia L.P., Chao N.Q. A prognostic classifier consisting of 17 circulating cytokines is a novel predictor of overall survival for metastatic colorectal cancer patients. *Int. J. Cancer*, 2015, Vol. 136, no. 3, pp. 584-592.
9. Davis A.A., Patel V.G. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all US food and drug administration (FDA) approvals of immune checkpoint inhibitors. *J. Immunother. Cancer*, 2019, Vol. 7, no. 1, 278. 10.1186/s40425-019-0768-9
10. de Angulo G., Yuen C., Palla S.L., Anderson P.M., Zweidler-McKay P.A. Absolute lymphocyte count is a novel prognostic indicator in ALL and AML: implications for risk stratification and future studies. *Cancer*, 2008, Vol. 112, no. 2, pp. 407-415.
11. Duruisseaux M., Rouquette I., Adam J., Cortot A., Cazes A., Gibault L., Damotte D., Lantuejoul S. Efficacy of PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors and PD-L1 testing in thoracic cancers. *Ann. Pathol.*, 2017, Vol. 37, no. 1, pp. 61-78.
12. Epplein M., Xiang Y.B., Cai Q., Peek R.M., Li H., Correa P. Circulating cytokines and gastric cancer risk. *Cancer Causes Control*, 2013, Vol. 24, no. 12, pp. 2245-2250.
13. Forget P., Khalifa C., Defour J.P., Latinne D., van Pel M.C., de Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res. Notes*, 2017, Vol. 10, 12. 10.1186/s13104-016-2335-5.
14. Gabrilovich D.L., Ostrand-Rosenberg S., Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, Vol. 12, no. 4, pp. 253-268.
15. Guo B., Fu S., Zhang J., Liu B., Li Z. Targeting inflammasome/IL-1 pathways for cancer immunotherapy. *Sci Rep.*, 2016, Vol. 6, pp. 1-12.
16. Hagemann T., Lawrence T., McNeish I., Charles K.A., Kulbe H., Thompson R.G., Robinson S.C., Balkwill F.R. “Re-educating” tumor-associated macrophages by targeting NF-κB. *J. Exp. Med.*, 2008, Vol. 205, no. 6, pp. 1261-1268.
17. He Q.F., Xu Y., Li J., Huang Z.M., Li X.H., Wang X. CD81 T-cell exhaustion in cancer: mechanisms and new area for cancer immunotherapy. *Brief Funct. Genomics*, 2019, Vol. 18, no. 2, pp. 99-106.
18. Jiang H., Gebhardt C., Umansky L., Beckhove P., Schulze T.J., Utikal J., Umansky V. Elevated chronic inflammatory factors and myeloid-derived suppressor cells indicate poor prognosis in advanced melanoma patients. *Int. J. Cancer*, 2015, Vol. 136, no. 10, pp. 2352-2360.
19. Jiang T., Qiao M., Zhao C., Li X., Gao G., Su C., Ren S., Zhou C. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with outcome of advanced-stage cancer patients treated with immunotherapy: a meta-analysis. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2018, Vol. 67, no. 5, pp. 713-727.
20. Jr P.A., Santoro I., Tadokoro H., Lopes G., Filardi B.A., Barreto C.M.N. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small cell lung cancer: a network meta-analysis. *Eur. J. Cancer*, 2015, Vol. 8, no. 4, pp. 479-488.
21. Kantola T., Klintrup K., Väyrynen J.P., Vornanen J., Bloigu R., Karhu T., Herzig K.-H., Näpänkangas J., Mäkelä J., Karttunen T.J., Tuomisto A., Mäkinen M.J. Stage-dependent alterations of the serum cytokine pattern in colorectal carcinoma. *Br. J. Cancer*, 2012, Vol. 107, no. 10, pp. 1729-1736.
22. Litmanovich A., Khazim K., Cohen I. The role of Interleukin-1 in the pathogenesis of cancer and its potential as a therapeutic target in clinical practice. *Oncol. Ther.*, 2018, Vol. 6, pp. 109-127.
23. Maynard J.P., Ertunc O., Kulac I., Baena-Del Valle J.A., DeMarzo A.M., Sfanos K.S. IL-8 expression is associated with prostate cancer aggressiveness and androgen receptor loss in primary and metastatic prostate cancer. *Mol Cancer Res.*, 2020, Vol. 18, no. 1, pp. 153-165.
24. Miller L.J., Kurtzman S.H., Anderson K., Wang Y., Stankus M., Renna M., Lindquist R., Bar44rows G., Kreutzer D.L. Interleukin-1 family expression in human breast cancer: Interleukin-1 receptor antagonist. *Cancer Invest.*, 2000, Vol. 18, no. 4, pp. 293-302.
25. Montero A.J., Diaz-Montero C.M., Millikan R.E., Liu J., Do K.A., Hodges S., Jonasch E., McIntyre B.W., Hwu P., Tannir N. Cytokines and angiogenic factors in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with interferon-alpha: association of pretreatment serum levels with survival. *Ann. Oncol.*, 2009, Vol. 20, no. 10, pp. 1682-1687.
26. Murray P.J. Macrophage polarization. *Ann. Rev. Physiol.*, 2017, Vol. 79, pp. 541-566.
27. Oh H., Grinberg-Bleyer Y., Liao W., Maloney D., Wang P., Wu Z., Wang J., Bhatt D.M., Heise N., Schmid R.M., Hayden M.S., Klein U., Rabadan R., Ghosh S. An NF-κB transcription-factor-dependent lineage-specific transcriptional program promotes regulatory t cell identity and function. *Immunity*, 2017, Vol. 47, no. 3, pp. 450-465.

28. Patnaik A., Kang S.P., Rasco D., Papadopoulos K.P., Ellassaiss-Schaap J., Beeram M., Drengler R., Chen C., Smith L., Espino G., Gergich K., Delgado L., Daud A., Lindia J.A., Li X.N., Pierce R.H., Yearley J.H., Wu D., Laterza O., Lehnert M., Iannone R., Tolcher A.W. Phase I study of pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors. *Clin. Cancer Res.*, 2015, Vol. 21, no. 19, pp. 4286-4293.
29. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat. Commun.*, 2020, Vol. 11, 3801. doi: 10.1038/s41467-020-17670-y.
30. Schmid-Bindert G., Jiang T. First-line nivolumab (anti-PD-1) monotherapy in advanced NSCLC: the story of immune checkpoint inhibitors and “the sorcerers apprentice”. *Transl. Lung Cancer Res.*, 2015, Vol. 4, no. 3, pp. 215-216.
31. Song X., Krelm Y., Dvorkin T., Bjorkdahl O., Segal S., Dinarello C.A., Voronov E., Apte R.N. CD11b + / Gr-1 + immature myeloid cells mediate suppression of T Cells in mice bearing tumors of IL-1 β -Secreting Cells. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 175, no. 12, pp. 8200-8208.
32. Tazaki E., Shimizu N., Tanaka R., Yoshizumi M., Kamma H., Imoto S., Goya T., Kozawa K., Nishina A., Kimura H. Serum cytokine profiles in patients with prostate carcinoma. *Exp. Ther. Med.*, 2011, Vol. 2, no. 5, pp. 887-891.
33. Ueda T., Shimada E., Urakawa T. Serum levels of cytokines in patients with colorectal cancer: possible involvement of interleukin-6 and interleukin-8 in hematogenous metastasis. *J. Gastroenterol.*, 1994, Vol. 29, no. 4, pp. 423-429.
34. Vaddepally R.K., Kharel P., Pandey R., Garje R., Chandra A.B. Review of indications of FDA-approved immune checkpoint inhibitors per NCCN guidelines with the level of evidence. *Cancers*, 2020, Vol. 12, no. 3, 738. 10.3390/cancers12030738
35. Xu L., Zhu Y., An H., Liu Y., Lin Z., Wang G. Clinical significance of tumor-derived IL-1 β and IL-18 in localized renal cell carcinoma: associations with recurrence and survival. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.*, 2015, Vol. 33, no. 2, pp. 68.e9-e16.
36. Xu Y., Wan B., Chen X., Zhan P., Zhao Y., Zhang T., Liu H., Afzal M.Z., Dermime S., Hochwald S.N., Hofman P., Borghaei H., Lin D., Lv T., Song Y. The association of PD-L1 expression with the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy and survival of non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transl. Lung Cancer Res.*, 2019, Vol. 8, no. 4, pp. 413-428.
37. Yamaoka Y., Kodama T., Kita M., Imanishi J., Kashima K., Graham D.Y. Relation between cytokines and *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Helicobacter*, 2001, Vol. 6, no. 2, pp. 116-124.
38. Yurkovetsky Z.R., Kirkwood J.M., Edington H.D., Marrangoni A.M., Velikokhatnaya L., Winans M.T., Gorelik E., Lokshin A.E. Multiplex analysis of serum cytokines in melanoma patients treated with interferon-alpha2b. *Clin Cancer Res.*, 2007, Vol. 13, no. 8, pp. 2422-2428.

Авторы:

Орлова Р.В. — д.м.н., профессор, заведующая отделением Городского клинического онкологического диспансера, медицинский факультет ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Жукова Н.В. — к.м.н., доцент, заведующая отделением Городского клинического онкологического диспансера, медицинский факультет ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Orlova R.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of Department, City Clinical Oncological Center, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Zhukova N.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Head of Department, City Clinical Oncological Center, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Малкова А.М. — младший научный сотрудник, медицинский факультет ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Каледина Е.А. — ординатор, медицинский факультет ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Губаль А.Р. — к.х.н., младший научный сотрудник, химический факультет ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Шаройко В.В. — д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник, химический факультет ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Malkova A.M., Junior Research Associate, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Kaledina E.A., Clinical Resident, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Gubal A.R., PhD (Chemistry), Junior Research Associate, Faculty of Chemistry, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Sharoiko V.V., PhD, MD (Biology), Professor, Leading Research Associate, Faculty of Chemistry, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 29.01.2021

Отправлена на доработку 20.04.2021

Принята к печати 23.04.2021

Received 29.01.2021

Revision received 20.04.2021

Accepted 23.04.2021