

РАЗЛИЧИЯ ЦИТОКИНОВОГО СОСТАВА СЫВОРОТКИ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ МУТАЦИИ В ГЕНЕ RAS И ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ ТАРГЕТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ АНТИТЕЛ

Златник Е.Ю., Сагакянц А.Б., Владимирова Л.Ю., Тишина А.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения РФ,
г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. Цитокины и хемокины играют двойственную — про- и антионкогенную — роль в опухолевой прогрессии. Таргетные препараты моноклональных антител — анти-VEGF-A (бевацизумаб) и анти-EGFR (цетуксимаб, панитумумаб) широко применяются в лечении метастатического колоректального рака (мКРР) и назначаются в зависимости от наличия или отсутствия, соответственно, мутаций в гене RAS.

Цель работы — оценка гетерогенности мКРР в зависимости от наличия или отсутствия мутации в гене RAS по цитокиновому составу сыворотки и изучение его связи с ответом на лечение таргетными препаратами на основе моноклональных антител.

В сыворотках 50 больных мКРР, 25 из которых имели мутацию в гене RAS (KRAS) и получали анти-VEGF-терапию, а остальные 25 — анти-EGFR-препараты, до начала лечения и через 4 курса после него определяли 20 цитокинов методом мультиплексного анализа. Результаты анализировали раздельно у больных с полным, частичным ответом на лечение и с прогрессированием заболевания.

Результаты показали, что до лечения у больных с KRAS-мутацией уровни GM-CSF, IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, IL-13 превышали показатели больных без этой мутации, а содержание IL-8, IP-10, MIG, MIP-1 α было, напротив, ниже. У больных с полным эффектом от анти-EGFR-терапии отмечено повышение уровней IL-15 и MIG, а содержание GM-CSF, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-17A, MCP-1 снижалось, некоторых из них — многократно. Напротив, прогрессирование отмечено у больных с наиболее низкими исходными уровнями большинства исследованных цитокинов, которые после лечения резко возрастали. У больных, получавших анти-VEGF-терапию прогрессирование сопровождалось снижением всех исследованных цитокинов/хемокинов, а полный ответ — снижением уровней IL-6, IL-5 и IL-10 (двух последних до нулевых значений) при возрастании содержания MIG.

Адрес для переписки:

Златник Елена Юрьевна
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии»
344019, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63.
Тел.: 8 (961) 272-69-68.
E-mail: elena-zlatnik@mail.ru

Address for correspondence:

Elena Yu. Zlatnik
National Medical Research Centre for Oncology;
63 14th Liniya
Rostov-on-Don
344019 Russian Federation
Phone: +7 (961) 272-69-68.
E-mail: elena-zlatnik@mail.ru

Образец цитирования:

Е.Ю. Златник, А.Б. Сагакянц, Л.Ю. Владимирова,
А.В. Тишина «Различия цитокинового состава
сыворотки больных колоректальным раком
в зависимости от наличия мутации в гене RAS
и ответа на лечение таргетными препаратами
антител» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26,
№ 4. С. 835-842.
doi: 10.15789/1563-0625-DIS-16903

© Златник Е.Ю. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.Yu. Zlatnik, A.B. Sagakyants, L.Yu. Vladimirova,
A.V. Tishina "Difference in serum cytokines between metastatic
colorectal cancer patients with mutant and wild type RAS in
response to targeted treatment with monoclonal antibodies",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2024, Vol. 26, no. 4, pp. 835-842.
doi: 10.15789/1563-0625-DIS-16903

© Zlatnik E.Yu. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-DIS-16903

Итак, уровни сывороточных цитокинов у больных мКРР различны при наличии или отсутствии мутации в гене KRAS; разный ответ на таргетные препараты на основе моноклональных антител отражается на динамике цитокинового состава сыворотки. Превалирование многих цитокинов с проонкогенными и проангиогенными свойствами у больных мКРР с мутацией в гене KRAS можно рассматривать как в числе свойств, определяющих неблагоприятный прогноз при наличии этой мутации.

Ключевые слова: цитокины, хемокины, мультиплексный анализ, колоректальный рак, KRAS-мутация, лечение препаратами моноклональных антител

DIFFERENCE IN SERUM CYTOKINES BETWEEN METASTATIC COLORECTAL CANCER PATIENTS WITH MUTANT AND WILD TYPE RAS IN RESPONSE TO TARGETED TREATMENT WITH MONOCLONAL ANTIBODIES

Zlatnik E.Yu., Sagakyants A.B., Vladimirova L.Yu., Tishina A.V.

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract. Cytokines and chemokines play dual — pro- and antioncogenic — roles in tumor progression. Targeted medications of monoclonal antibodies, anti-VEGF (bevacizumab) and anti-EGFR (cetuximab, panitumumab), are widely used in treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) and are prescribed in dependence upon presence or absence of mutations in the RAS gene. The aim of the study was to assess mCRC heterogeneity in the dependence upon presence or absence of mutation in RAS gene according to serum cytokine composition and its dynamics in the response to antitumor therapy using targeted medications of monoclonal antibodies. Levels of 20 cytokines were estimated by Multiplex analysis in serum of 50 patients with mCRC (25 KRAS⁺ and 25 KRAS⁻, who received anti-VEGF therapy, bevacizumab and anti EGFR therapy, cetuximab/panitumumab respectively) before and after 4 courses of treatment. The results were analyzed separately in patients with complete, partial response and progression of the disease. The results showed that before the treatment in KRAS⁺ patients the levels of GM-CSF, IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, and IL-13 exceeded the ones in KRAS⁻ patients; on the contrary, they had lower amounts of IL-8, IP-10, MIG, and MIP-1 α . In patients who received anti-EGFR therapy and developed complete response, the increase of IL-15 and MIG along with a 2 to 3-fold decrease in GM-CSF, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-17A, and MCP-1 was noted. Progression of the disease was observed in patients with initially low levels of the vast majority of the studied cytokines with dramatically elevation after non-effective anti-EGFR treatment. In patients having received anti-VEGF therapy, progression was followed by decrease in all of the studied cytokine and chemokine levels, while complete response resulted in decreases in IL-6, IL-5 and IL-10 (the last ones up to 0) and the increase of MIG. Thus, serum levels of cytokines in patients with mCRC were shown to be different in dependence of KRAS mutation; different response to targeted monoclonal antibodies may be reflected by the dynamics of serum cytokines' composition. Prevailing of many prooncogenic and proangiogenic cytokines in KRAS⁺ mCRC patients may be considered in terms of their unfavorable prognosis.

Keywords: cytokines, chemokines, multiplex analysis, colorectal cancer, KRAS mutation, monoclonal antibodies for treatment

Введение

В настоящее время широко исследуется роль цитокинов в иммуноонкологии. Показано их двойственное значение: с одной стороны — противоопухолевое как медиаторов иммунного ответа, с другой — проонкогенное как индукторов провоспалительного микроокружения опухоли и участников ее «иммуноредактирования», спо-

собствующего ее прогрессированию. Описаны их системные и локальные уровни при различных злокачественных опухолях, дана оценка многим из них в качестве факторов прогноза, средств для иммунотерапии, мишеней для противоопухолевого лечения [3, 9].

Цитокины сыворотки, маркирующие системное воспаление [12], показали прогностическую значимость неудовлетворительного ответа боль-

ных колоректальным раком (КРР) II-IV стадий на схемы химиотерапии, содержащие 5-фторурацил, что отмечено для высоких уровней IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10 и IL-13 [1, 6]. Системное воспаление, ассоциированное со снижением общей и бессобытийной выживаемости больных при лечении КРР схемами, содержащими 5-ФУ, сопровождается повышением уровней IL-6, IL-10, TNF α [4]. Одним из клинически применяемых препаратов для антицитокиновой терапии является бевацизумаб (моноклональное антитело к VEGF-A), использование которого в курсе химиотерапии позволяет улучшить результаты лечения мКРР [11]. В этом контексте представляется важным противовоспалительное и проангиогенное действие ряда интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8), а также TNF α , которые функционируют как агонисты VEGF-A. Ряд работ показывает, что высокий уровень TGF- β , IL-1 и снижение MIF связаны с резистентностью опухолей к анти-VEGF-препаратам, однако отмечена недостаточная изученность вопроса о взаимосвязи этих и других цитокинов с ответом на антиангиогенную терапию КРР [14].

КРР характеризуется гетерогенностью в зависимости от наличия/отсутствия мутаций, из которых наиболее часто встречаются мутации в гене RAS [2].

Эпидермальный фактор роста (EGFR) был одной из первых мишеней для лечения метастатического КРР (мКРР), однако только 15% больных чувствительны к его ингибиторам — цетуксимабу и панитумумабу. Генетические и эпигенетические изменения KRAS, BRAF, PI3K, PTEN, вовлеченные в регуляцию EGFR и его сигнальных путей, отчасти могут объяснить резистентность к анти-EGFR-терапии. На экспериментальных моделях и на клиническом материале показано, что проонкогенное действие экспрессии EGFR реализуется через продукцию IL-6, IL-1 α , IL-1 β и IL-8 [8].

Целью данной работы явилась оценка гетерогенности мКРР в зависимости от наличия или отсутствия мутации в гене KRAS по цитокиновому составу сыворотки и изучение его связи с ответом на лечение таргетными препаратами на основе моноклональных антител.

Материалы и методы

В исследование включены 55 пациентов с клинико-морфологически подтвержденным диагнозом «метастатический колоректальный рак», получавших лечение в отделении противоопухолевой лекарственной терапии «НМИЦ онкологии». Перед началом исследования и проведением любых процедур, предусмотренных в работе,

все больные ознакомились и подписали добровольное согласие. Всем пациентам в процессе диагностики проводилось молекулярно-генетическое исследование согласно клиническим рекомендациям, указывающим на необходимость стратификации больных мКРР для лечения в зависимости от их мутационного статуса: больные с мутациями в гене RAS (в большинстве случаев — KRAS) должны получать анти-VEGF, а имеющие дикий тип RAS — анти-EGFR терапию [13]. Всем больным проводили 4 курса лекарственного лечения по схеме mFOLFOX6. В I группу вошли 26 пациентов, имеющие дикий тип гена RAS, получавших, кроме химиотерапии, препараты анти-EGFR (цетуксимаб, панитумумаб), во II группу — 29 больных, имеющих мутацию в гене KRAS, у которых химиотерапия была дополнена анти-VEGF-терапией (бевацизумаб). Распределение больных по полу, возрасту, локализации первичного очага и метастазов было сопоставимо в обеих группах. Результаты лечения оценивали по критериям RECIST, включающим полный ответ, частичный ответ и прогрессирование заболевания.

До начала и после завершения 4 курсов лечения проводили изучение концентрации цитокинов в сыворотке крови больных методом мультиплексного анализа набором Bio-Plex Pro Human Immunotherapy 20-Plex Panel (Bio-Rad, США), позволяющим определить содержание 20 цитокинов, хемокинов и факторов роста: GM-CSF, IFN γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-18, IP-10, MCP-1, MIG, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, TNF α . Оценку результатов осуществляли на Luminex 200 Analyser (Bio-Rad, США) с программным обеспечением Bio-Plex Manager Software. Результаты исследования выражали в пг/мл.

Статистическую обработку проводили по критерию Манна-Уитни, т. к. показатели не имели нормального распределения. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты представлены в таблице 1 и на рисунках 1 и 2.

Клиническую оценку ответа удалось провести у 50 (89%) пациентов, т. к. 5 (11%) больных выбыли из исследования. При проведении анти-VEGF-терапии полный ответ достигнут у 4 больных, частичный — у 16, прогрессирование развилось у 5 больных. Для группы, получавшей анти-EGFR-терапию, эти показатели составили 5, 14 и 6 соответственно. Полученные данные сопоставимы с результатами отечественных и зарубежных исследователей [5]. Сравнительная

ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ мКРР С РАЗЛИЧНЫМ СТАТУСОМ RAS/ KRAS ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75}), пг/мл

TABLE 1. CYTOKINES LEVELS IN SERUM OF mCRC PATIENTS WITH DIFFERENT RAS/KRAS STATUS BEFORE THE TREATMENT, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}), pg/mL

Цитокины Cytokines	Мутационный статус опухоли и вариант лечения Tumor mutation status and treatment variant	
	мутация в гене KRAS (анти-VEGF) KRAS mutation (anti-VEGF) n = 25	дикий тип гена RAS (анти-EGFR) RAS wild type (anti-EGFR) n = 25
GM-CSF	11,7 (9,5-14,1)	6,2* (5,2-7,9)
IFN γ	2,6 (1,9-2,9)	3,6 (2,5-5,2)
IL-2	16,9 (15,6-20,3)	13,3* (11,8-14,1)
IL-4	4,3 (1,5-6,5)	5,3 (2,7-6,5)
IL-5	58,4 (47,3-66,8)	35,5* (35,0-45,1)
IL-6	20,6 (15,9-27,9)	9,3* (5,8-12,1)
IL-7	27,3 (20,9-33,6)	0*
IL-8	71,3 (60,3-94,8)	136,3* (120,6-150,4)
IL-10	5,0 (4,7-5,4)	0*
IL-13	3,8 (2,7-4,4)	0*
IL-15	208,5 (196,4-313,9)	185,3 (152,9-225,3)
IL-17A	20,0 (14,5-25,7)	20,0 (15,8-22,4)
IL-18	53,6 (47,8-64,8)	60,6 (50,0-75,7)
IP-10	679,3 (590,2-865,2)	1083,6* (931,5-1225,6)
MCP-1	35,7 (26,0-49,3)	35,8 (25,2-40,7)
MIG	365,3 (230,5-473,9)	504,0* (481,9-898,6)
MIP-1 α	10,0 (5,8-18,5)	34,7* (22,3-41,5)
MIP-1 β	428,4 (388,3-547,4)	442,6 (408,1-540,0)
RANTES	14634,5 (12376-17448)	14591,0 (11777,1-22864,2)
TNF α	116,8 (99,6-133,3)	124,0 (112,8-156,3)

Примечание. * – статистически значимые различия показателей по критерию Манна–Уитни (p < 0,05).

Note. *, statistically significant difference according to Mann–Whitney criterion (p < 0.05).

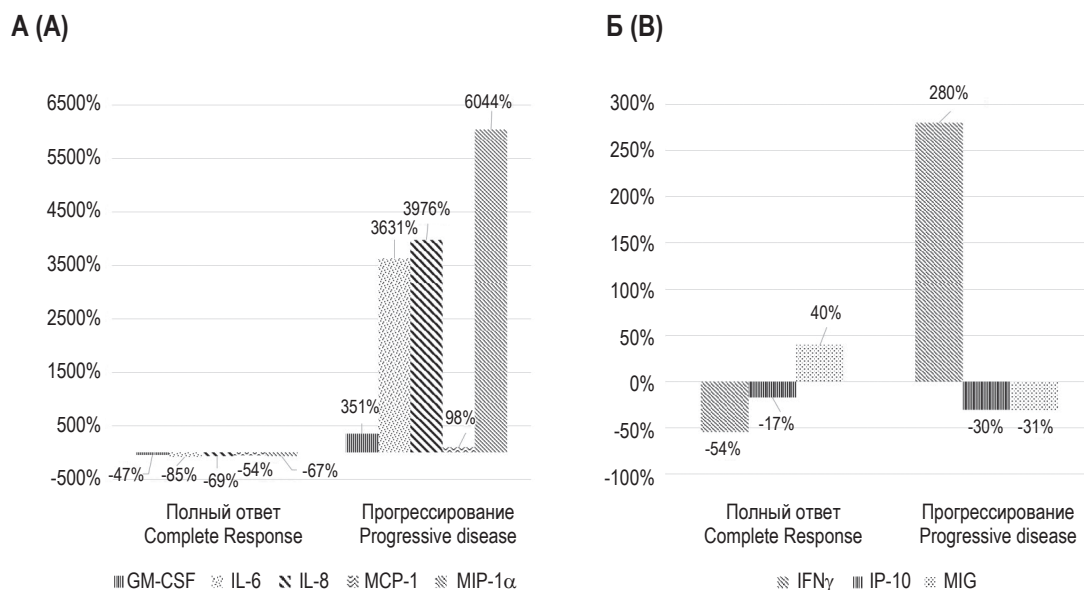


Рисунок 1. Динамика состава цитокинов у больных мКРР при различном ответе на лечение анти-EGFR препаратами (% от исходного уровня)

Примечание. А – провоспалительные цитокины и хемокины. Б – IFNγ и индуцируемые им цитокины.

Figure 1. The dynamics of cytokine composition in mCRC patients with different response to anti-EGFR therapy (% from the initial level)

Note. A, proinflammatory cytokines and chemokines. B, IFNγ and IFNγ-induced cytokines.

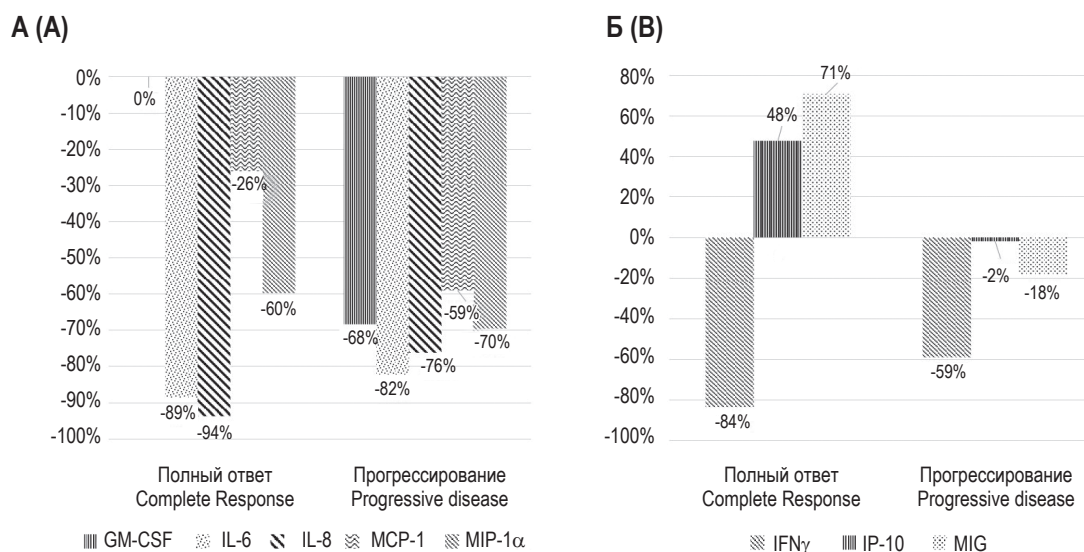


Рисунок 2. Динамика состава цитокинов у больных мКРР при различном ответе на лечение анти-VEGF-препаратами (% от исходного уровня)

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. The dynamics of cytokine composition in mCRC patients with different response to anti-VEGF therapy (% from the initial level).

Note. As for Figure 1.

характеристика исходного уровня цитокинов у больных сравниваемых групп представлена в таблице 1, из которой видны статистически значимые различия уровней сывороточных цитокинов в зависимости от мутационного статуса больных

мКРР. Так, при наличии мутации в гене KRAS отмечены более высокие концентрации GM-CSF, IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, IL-13 и более низкие – IL-8, IP-10, MIG, MIP-1α.

На рисунках 1 и 2 представлена динамика исследованных цитокинов, хемокинов и факторов роста у больных с различным эффектом лечения.

При применении анти-EGFR-терапии различия в динамике между цитокиновым составом больных мКРП с различным ответом на лечение были наиболее выраженными (рис. 1А, Б).

Различный ответ на лечение характеризовался разной динамикой уровней цитокинов. Так, отмечено снижение уровней большинства провоспалительных цитокинов на 47-85% от исходного при полном ответе на лечение и многократное (на 98-6044%) повышение при прогрессировании, причем максимальное возрастание отмечено для MIP-1 α , IL-6, IL-8 (рис. 1А), а данные, характеризующие частичный ответ на лечение, находились в промежуточном диапазоне значений. У больных, получавших анти-EGFR-терапию выявлена парадоксальная динамика по уровням IFN γ и индуцируемых им цитокинов: повышение IFN γ наблюдалось при прогрессировании заболевания, а снижение — при полном ответе на лечение. При этом противоположные изменения отмечены по уровню MIG — снижение с 623,7 (LQ 588,5; UQ 872,7) до 430,2 (LQ 427,9; UQ 442,4) пг/мл при прогрессировании и возрастание с 504,0 (LQ 427,3; UQ 646,1) до 703,9 (LQ 650,4; UQ 987,6) пг/мл при полном ответе. Все отмеченные изменения были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Кроме того, у больных с различным ответом на лечение анти-EGFR-препаратами наблюдался различный исходный фон части исследованных цитокинов: полный ответ отмечен у больных с более высокими исходными значениями GM-CSF, IFN γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-17A, MCP-1, MIP-1 α , тогда как частичный ответ и особенно прогрессирование выявлено у больных с исходно низкими уровнями этих цитокинов.

Изменения цитокинового состава сыворотки больных мКРП после анти-VEGF терапии носили иной характер: отмечено выраженное снижение уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов вне зависимости от ответа на лечение (рис. 2А). Такая же динамика была и у IFN γ (рис. 2Б). Разнонаправленные изменения наблюдались только по уровню MIG, который, как и в случае успешной анти-EGFR-терапии, повышался при полном ответе, а при прогрессировании заболевания снижался (рис. 2Б). Что касается показателей исходного фона у этих больных, то для полного ответа были характерны высокие уровни IFN γ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-15, MIP-1 α , MIP-1 β и низкие — IP-10, IL-18, MIG, RANTES. У больных с наступившим после анти-VEGF-терапии прогрессированием выявлены высокие исходные значения цитокинов IFN γ , IL-4, IL-8, IL-15,

IL-17A, IL-18, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , RANTES. Таким образом, только часть цитокинов оказалась связана с последующим ответом на лечение.

Итак, обнаружены различия исходных показателей цитокинового состава сыворотки больных мКРП в зависимости от мутационного статуса RAS/KRAS, а также различия их динамики при разном ответе на лечение препаратами моноклональных антител против EGFR и VEGF. Различия, полученные в зависимости от наличия/отсутствия мутации в гене RAS, позволяют предположить, что провоспалительные и туморогенные эффекты у больных с KRAS-мутацией связаны с Th2-хелперами, стимулируемыми IL-5 и IL-13, а также с IL-6 и IL-10, а вклад миграции клеток воспаления (нейтрофилов, моноцитов) менее выражен, чем при диком типе RAS. Напротив, при диком типе RAS отмеченные более высокие концентрации хемокинов IL-8, IP-10, MIG, MIP-1 α предполагают более существенную составляющую, связанную с клеточными факторами, которые проявляют проонкогенное действие. Хемокины IL-8, MIP-1 α и MIP-1 β обладают провоспалительным действием, привлекая в опухоль нейтрофилы, проонкогенная роль которых хорошо известна, а IP-10 является хемоаттрактантом для лимфоцитов, включая Tregs [10]. Единственный считающийся противоопухолевым цитокином, имеющий исходно высокий уровень у больных с диким типом RAS — это MIG — монокин-индукторный интерферон-гамма, который стимулирует миграцию Т-клеток, особенно CTL, в опухоль, усиливает поляризацию Т-хелперов в сторону Th1 и их ответ на IFN γ , а также способствует ответу на ингибиторы иммунных контрольных точек [15]. Тем не менее нами выявлены его разнонаправленные изменения с уровнем самого IFN γ , особенно выраженные в динамике лечения при разном ответе на него. При использовании обеих схем лечения установлено, что полный ответ сопровождается повышением уровня MIG и IP-10, также относящегося к IFN γ -индуцируемым медиаторам. Возможно, такой результат отражает фазность динамики этих трех функционально взаимосвязанных цитокинов.

С учетом того, что высокие концентрации цитокинов и хемокинов в сыворотках считаются признаком активации патологического процесса, будь то воспаление или опухолевый рост, возрастание уровней многих из них после лечения, найденное у обследованных нами больных с прогрессированием заболевания, в целом укладывается в эти представления. В качестве одного из механизмов резистентности мКРП к анти-EGFR-терапии в литературе описано усиление регуляции сигнатур провоспалительных цитоки-

нов IL-1 α , IL-1 β и IL-8 [8]. Хотя в применяемую нами панель не входил IL-1, повышение уровня IL-8 при прогрессировании заболевания вследствие нечувствительности к цетуксимабу/панитумумабу и снижение уровня этого хемокина при развитии полного эффекта вполне соответствуют приведенным данным. Что касается действия бевацизумаба на содержание цитокинов, то снижение многих из них после лечения можно объяснить тем, что они были исходно повышены, однако не удалось установить различий в зависимости от ответа на лечение, кроме упомянутого уровня MIG.

Исходные уровни различных лабораторных показателей рассматриваются в литературе как возможные факторы прогноза ответа больных на лечение; в этом плане могут иметь значение и цитокины, тем более что как бевацизумаб, так и цетуксимаб являются препаратами моноклональных антител и, следовательно, вариантом не только таргетной, но и иммунотерапии. Полученные нами данные о том, что исходные значения целого ряда сывороточных цитокинов и хемокинов были выше общих по группе именно у больных, ответивших на ингибиторы EGFR, и наиболее низкими — у больных с развившимся впоследствии прогрессированием, пока не нашли однозначного объяснения. В работе, если не в полной мере объясняющей этот парадокс, то приводящей подобные данные на примере гиперэкспрессирующих EGFR опухолей головы и

шей, было показано, что у больных с исходно регистрируемыми уровнями сывороточного IL-1 α , показатели выживаемости без прогрессирования при применении цетуксимаба были более благоприятными, чем у больных с нулевыми значениями данного цитокина до начала лечения [7]. Поскольку IL-1 является ключевым цитокином иммунного ответа, индуцирующий каскад остальных, в т. ч. исследованных нами цитокинов и хемокинов, мы предполагаем возможность экстраполяции описанных данных и на них.

Заключение

Итак, показан ряд различий цитокинового состава сыворотки больных мКРР с разным мутационным статусом гена RAS, получавших препараты моноклональных антител в качестве таргетной терапии и продемонстрировавших разный ответ на них. Применение анти-EGFR-антител в комплексном лечении больных мКРР вызывает снижение уровня большинства исследованных цитокинов/хемокинов при благоприятном ответе и возрастание — при отсутствии ответа на лечение; после применения анти-VEGF-терапии уровни большинства цитокинов снижаются вне зависимости от эффекта. Отмеченные различия между исходными показателями цитокинового состава сыворотки больных с отсутствием/наличием мутации в гене RAS подтверждают характеристику последнего варианта КРР как более неблагоприятного.

Список литературы / References

1. Златник Е.Ю., Новикова И.А., Бондаренко Е.С., Ульянова Е.П., Ситковская А.О. Характеристика системного и локального иммунитета и стволовых опухолевых клеток у больных колоректальным раком с различной распространенностью, динамикой и прогнозом // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 1. С. 1439-1452. [Zlatnik E.Yu., Novikova I.A., Bondarenko E.S., Uljanova E.P., Sitkovskaya A.O. Characteristics of local and system immunity, and features of cancer stem cells in patients with different stage, dynamics and prognosis of colorectal carcinoma. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, Vol. 24, no. 1, pp. 121-134. (In Russ.)] doi 10.15789/1563-0625-COL-2352.
2. Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А., Геворкян Ю.А., Сагакянц А.Б., Тимошкина Н.Н., Каймакчи О.Ю., Каймакчи Д.О., Толмах Р.Е., Дашков А.В., Колесников В.Е., Милакин А.Г., Полуэктов С.И. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы // Южно-Российский онкологический журнал, 2021. Т. 2, № 2. С. 50-56. [Kit O.I., Dzhenkova E.A., Mirzoyan E.A., Gevorkyan Yu.A., Sagakyants A.B., Timoshkina N.N., Kaymakchi O.Yu., Kaymakchi D.O., Tolmakh R.E., Dashkov A.V., Kolesnikov V.E., Milakin A.G., Poluektov S.I. Molecular genetic classification of colorectal cancer subtypes: current state of the problem. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = South Russian Journal of Cancer*, 2021, Vol. 2, no. 2, pp. 50-56. (In Russ.)]
3. Никипелова Е.А., Кит О.И., Шапошников А.В., Златник Е.Ю., Новикова И.А. Колоканцерогенез: онкоиммунология локальных изменений // Злокачественные опухоли, 2016. № 4S1 (21). С. 81-86. [Nikipelova E.A., Kit O.I., Shaposhnikov A.V., Zlatnik E.Y., Novikova I.A. Colocarcinogenesis: oncoimmunology of local changes. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumours* 2016, no. 4, Special edition, pp. 81-86. (In Russ.)]
4. Abdellateif M.S., Salem S.E., Badr D.M., Shaarawy S., Hussein Marwa M., Zekri A-R., Fouad M.A. The prognostic significance of 5-fluorouracil induced inflammation and immuno-modulation in colorectal cancer patients. *J. Inflamm. Res.*, 2020, Vol. 31, no. 13. pp. 1245-1259.
5. Bond M.J.G., Bolhuis K., Loosveld O.J.L., de Groot J.W.B., Droogendijk H., Helgason H.H., Hendriks M.P., Klaase J.M., Kazemier G., Liem M.S.L., Rijken A.M., Verhoef C., de Wilt J.H.W., de Jong K.P., Gerhards M.F.,

van Amerongen M.J., Engelbrecht M.R.W., van Lienden K.P., Molenaar I.Q., de Valk B., Haberkorn B.C.M., Kerver E.D., Erdkamp F., van Alphen R.J., Mathijssen-van Stein D., Komurcu A., Lopez-Yurda M., Swijnenburg R.J., Punt C.J.A.; Dutch Colorectal Cancer Study Group. First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet Oncol.*, 2023, Vol. 24, no. 7, pp. 757-771.

6. Czajka-Francuz P., Francuz T., Cison-Jurek S., Czajkac A., Fajkis M., Szymczak B., Kozaczka M., Malinowski K.P., ojciech Zasada W., Wojnar J., Chudek J. Serum cytokine profile as a potential prognostic tool in colorectal cancer patients – one center study. *Rep. Pract. Oncol. Radiother*, 2020, Vol. 25, no. 6, pp. 867-875.

7. Espinosa-Cotton M., Rodman S.N., Ross K.A., Jensen I.J., Sangodeyi-Miller K., McLaren A.J., Dahl R.A., Gibson-Corley K.N., Koch A.T., Yang-Xin Fu, Badovinac V.P., Laux D., Narasimhan B., Simons A.L. Interleukin-1 alpha increases anti-tumor efficacy of cetuximab in head and neck squamous cell carcinoma. *J. ImmunoTher. Cancer*, 2019, Vol. 7, 79. doi: 10.1186/s40425-019-0550-z.

8. Gelfo V., Rodia M.-T., Pucci M., Dall'Ora M., Santi S., Solmi R., Roth L., Lindzen M., Bonafè M., Bertotti A., Caramelli E., Lollini P.-L., Trusolino L., Yarden Y., D'Uva G., Lauriola M. A module of inflammatory cytokines defines resistance of colorectal cancer to EGFR inhibitors. *Oncotarget*, 2016, Vol. 7, no. 44, pp. 72167-72183.

9. Lee H.-M., Lee H.-J., Chang J.-E. Inflammatory Cytokine: An Attractive Target for Cancer Treatment. *Biomedicines*, 2022, Vol. 10, no. 9, pp. 2116-2126.

10. Lunardi S., Lim S.Y., Muschel R.J., Brunner T.B. IP-10/CXCL10 attracts regulatory T cells: Implication for pancreatic cancer. *Oncoimmunology*, 2015, Vol. 2, no. 4, 9, e1027473. doi: 10.1080/2162402X.2015.1027473.

11. Mager L.F., Wasmer M.H., Rau T.T., Krebs P. Cytokine-Induced Modulation of Colorectal Cancer. *Front. Oncol.*, 2016, Vol. 6, 96. doi: 10.3389/fonc.2016.00096.

12. Tuomisto A.E., Mäkinen M.J., Väyrynen J.P. Systemic inflammation in colorectal cancer: Underlying factors, effects, and prognostic significance. *World J. Gastroenterol.*, 2019, Vol. 25, no. 31, pp. 4383-4404.

13. van Cutsem E., Cervantes A., Adam R., Sobrero A., Van Krieken J.H., Aderka D., Aranda Aguilar E., Bardelli A., Benson A., Bodoky G., Ciardiello F., D'Hoore A., Diaz-Rubio E., Douillard J.Y., Ducreux M., Falcone A., Grothey A., Gruenberger T., Haustermans K., Heinemann V., Hoff P., Köhne C.H., Labianca R., Laurent-Puig P., Ma B., Maughan T., Muro K., Normanno N., Österlund P., Oyen W.J., Papamichael D., Pentheroudakis G., Pfeiffer P., Price T.J., Punt C., Ricke J., Roth A., Salazar R., Scheithauer W., Schmoll H.J., Tabernero J., Taïeb J., Tejpar S., Wasan H., Yoshino T., Zaanen A., Arnold D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.*, 2016, Vol. 27, pp. 1386-1422.

14. Xie Y.-H., Chen Y.-X., Fang J.-Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2020, Vol. 5, no. 1, 22. doi: 10.1038/s41392-020-0116-z.

15. Zhang N., Tan Q., Tao D., Song Y., Song W., Wang J., Ma L., Wu D., Feng Y., Yao J., Han X., Shi Y. Cytokines screening identifies MIG (CXCL9) for postoperative recurrence prediction in operated non-small cell lung cancer patients. *Cytokine*, 2022, Vol. 149, 155759. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155759.

Авторы:

Златник Е.Ю. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории Иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Сагакянц А.Б. — к.б.н., доцент, заведующий лабораторией иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Владимирова Л.Ю. — д.м.н., профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Тишина А.В. — врач-онколог отделения онкогематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Authors:

Zlatnik E.Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Sagakyants A.B., PhD (Biology), Associate Professor, Head, Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Vladimirova L.Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Tumor Drug Treatment Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Tishina A.V., Oncologist, Department of Hematology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Поступила 03.04.2024
Отправлена на доработку 04.04.2024
Принята к печати 18.04.2024

Received 03.04.2024
Revision received 04.04.2024
Accepted 18.04.2024