



*О.И. Кит, Л.Ю. Владимирова, А.Б. Сагакянц, А.В. Тишина, О.Г. Шульгина,
 К.М. Закарян, Е.П. Ульянова, И.А. Новикова, Е.Ю. Златник, Е.А. Дженкова*

Изменение цитокинового профиля у пациентов с колоректальным раком на фоне антиVEGF терапии

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

*O.I. Kit, L.Yu. Vladimirova, A.B. Sagakyants, A.V. Tishina, O.G. Shulgina, K.M. Zakaryan,
 E.P. Ulyanova, I.A. Novikova, E.Yu. Zlatnik, E.A. Dzhenkova*

Changes in the Cytokine Profile in Patients with Colorectal Cancer during AntiVEGF Therapy

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

Введение. Колоректальный рак по-прежнему занимает лидирующие позиции в структурах заболеваемости и смертности во всем мире, а процент пациентов резистентных к проводимой терапии остается достаточно высоким и требует поиска предиктивных маркеров эффективности для индивидуализации терапии. Неоангиогенез является причиной роста и прогрессирования злокачественных опухолей. Показана взаимосвязь между ангиогенезом, его регуляторными механизмами и изменениями в иммунной системе.

Целью исследования было проанализировать особенности цитокинового профиля периферической крови пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР), получавших терапию первой линии препаратом бевацизумаб в комбинации с химиотерапией до и после 4 курсов лечения.

Материалы и методы. Методом мультиплексного анализа с использованием набора Bio-Plex Pro Human Immunotherapy 20-Plex Panel определяли концентрацию цитокинов в сыворотке крови 24 больных мКРР, проходивших лечение в отделении противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, до и после 4 курсов терапии.

Результаты. Проведение анти-VEGF терапии сопровождается разнонаправленным изменением содержания определяемых цитокинов: снижением IL-13, IL-6, IL-5 и GM-CSF и увеличением MIP-1 α , IL-4, IL-8, IL-2, IFN- γ . Для IL-7, IL-10, IL-15, IL-17A, IL-18, IP-10, MCP-1, MIG, MIP-1 β , RANTES, TNF- α изменений по сравнению с исходным уровнем не выявлено. В случае наличия положительного эффекта от терапии выявлено снижение концентрации IL-13, IL-5, IL-2, IL-10 как в случае полного ответа, так и при частичном ответе. Спектр цитокинов, содержание которых увеличивалось либо оставалось без изменения, был разнородным при различных вариантах ответа. Прогрессия заболевания характеризовалась увеличением содержания MIP-1 α и IP-10, более выраженным снижением концентрации цитокинов, активирующих различные эффекторные механизмы иммунной защиты (GM-CSF, IL-6, IL-2, RANTES).

Заключение. При проведении терапии мКРР с использованием анти-VEGF препаратов формируются определенные варианты цитокинового профиля, которые могут указывать на характер развивающихся процессов, что может быть использовано для оценки эффективности проводимого лечения.

Introduction. Colorectal cancer remains the leading cause of morbidity and mortality worldwide and there is a high number of patients resistant to ongoing therapy. Therefore, it is necessary to find predictive markers of efficacy that will allow more personalized approach in therapy. Neoangiogenesis is an important factor in the growth and progression of cancer. The article highlights relationship between angiogenesis, its regulatory mechanisms and changes in the immune system.

Aim. To analyze the features of the peripheral blood cytokine profile of metastatic colorectal cancer (mCRC) patients who received first-line therapy of bevacizumab combined with chemotherapy before and after four treatment courses.

Materials and Methods. 24 mCRC patients received treatment at the Department of Antitumor Drug Therapy of the NMRC for Oncology. We determined the concentration of cytokines in the serum of patients before and after four courses of therapy by multiplex analysis using Bio-Plex Pro Human Immunotherapy 20-Plex Panel kit.

Results. Anti-VEGF therapy is accompanied by multidirectional changes in the content of detectable cytokines: a decrease in IL-13, IL-6, IL-5 and GM-CSF, and an increase in MIP-1 α , IL-4, IL-8, IL-2, IFN- γ . For IL-7, IL-10, IL-15, IL-17A, IL-18, IP-10, MCP-1, MIG, MIP-1 β , RANTES, TNF- α , no changes from baseline were detected. In case of positive effect of therapy, a decrease in IL-13, IL-5, IL-2, IL-10 concentrations was found both in complete and partial response. The spectrum of cytokines that either increased or remained unchanged varied across the different responses. Disease progression was characterized by an increase in MIP-1 α and IP-10, and a more pronounced decrease in the concentration of cytokines activating various effector mechanisms of immune defence (GM-CSF, IL-6, IL-2, RANTES).

Conclusion. During mCRC therapy using anti-VEGF drugs, certain variants of cytokine profile are formed, which may indicate the nature of the developing processes, and can be used to assess the treatment efficacy.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак; цитокины; антиVEGF; бевацизумаб

Для цитирования: Кит О.И., Владимирова Л.Ю., Сагакянц А.Б., Тишина А.В., Шульгина О.Г., Закарян К.М., Ульянова Е.П., Новикова И.А., Златник Е.Ю., Дженкова Е.А. Изменение цитокинового профиля у пациентов с колоректальным раком на фоне антиVEGF терапии. *Вопросы онкологии*. 2023;69(6):1049–1056. doi 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1049-1056

Keywords: metastatic colorectal cancer; cytokines; anti-VEGF; bevacizumab

For citation: Kit OI, Vladimirova LYu, Sagakyants AB, Tishina AV, Shulgina OG, Zakaryan KM, Ulyanova EP, Novikova IA, Zlatnik EYu, Dzhenkova EA. Changes in the cytokine profile in patients with colorectal cancer during anti-VEGF therapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(6):1049–1056 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1049-1056

✉ Тишина Анна Викторовна, tishina@sc-te.ru

Введение

Колоректальный рак по-прежнему занимает лидирующие позиции в структурах заболеваемости и смертности во всем мире [1, 2]. Несмотря на достигнутые успехи за последние десятилетия в диагностике, лечении, в т. ч. таргетной терапии, пятилетняя выживаемость пациентов, имеющих на момент постановки диагноза распространенные стадии (III, IV), составляет 14 % [1, 2]. Благодаря молекулярно-генетическим технологиям появилась возможность таргетного лечения пациентов с распространенным колоректальным раком. Тем не менее процент пациентов, резистентных к проводимой терапии остается достаточно высоким и требует поиска предиктивных маркеров эффективности для индивидуализации терапии.

Неоангиогенез является причиной прогрессирования злокачественных опухолей [3]. В регуляции как нормального, так и патологического ангиогенеза, связанного с опухолью, принимают непосредственное участие фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторы (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) [4]. VEGF, вызывая димеризацию рецептора, активирует тирозинкиназу, что способствует активации сигнальных путей RAS/MEK/ERK, что в свою очередь приводит к стимуляции ангиогенеза и пролиферации опухоли [3, 5, 6]. VEGFR-1, VEGFR-2 являются общими рецепторами для VEGF-A (один из членов семейства VEGF) и считаются хорошей мишенью для лекарственного воздействия против опухоли. Одним из представителей антиVEGF терапии является препарат бевацизумаб — гуманизированное моноклональное антитело IgG1 против VEGF-A. Блокируя связывание VEGF-A с рецепторами VEGFR-1, VEGFR-2 оказывает терапевтический эффект в виде подавления неоангиогенеза [7]. Разрешение на применение бевацизумаба пациентам с метастатическим колоректальным раком было получено в 2004 г. [8], однако и в сегодняшней реальности использование препарата не потеряло своей актуальности, 30–60 % пациентов с мКРР, имеющих мутацию в гене KRAS [9], нуждаются в антиVEGF терапии. При этом резистентность к терапии беваци-

зумабом у пациентов с метастатическим колоректальным раком в первой линии может быть обусловлена компенсаторной активацией альтернативных сигнальных путей, связанных с ангиогенезом [10]. Исследователи многих стран продолжают поиски маркеров резистентности к антиVEGF препаратам, для раннего прогнозирования эффективности планируемой терапии [11, 12, 13, 14].

Клиническая эффективность проводимого противоопухолевого лечения колоректального рака во многом зависит от опухолевого микроокружения, в т. ч. от состава иммунных клеток, входящих в его состав [15–18]. Взаимосвязь между ангиогенезом, его регуляторными механизмами и изменениями в иммунной системе неоспоримы. Так, Osama E. Rahma и соавт. постарались описать ключевые точки соприкосновения ангиогенеза и иммунной системы, показав, что факторы ангиогенеза путём подавления антигенпрезентирующих клеток, иммунных эффекторных молекул, усиления эффекта регуляторных Т-клеток (T-reg), миелоидных клеток-супрессоров, а также ассоциированных с опухолью макрофагов (TAM), способствуют подавлению иммунитета. В свою очередь иммунокомпетентные клетки (ИКК) способны стимулировать ангиогенез, формируя порочный круг нарушений иммунной регуляции [19].

Добавление бевацизумаба пациентам с метастатическим колоректальным раком позволяет нормализовать сосудистую сеть, восстановить созревание дендритных клеток, а также снизить T-reg [20]. Кроме того, показано, что особую роль в регуляции ангиогенеза играет иммунное микроокружение опухоли, при этом воспаление за счет активации проангиогенных факторов способствует улучшению миграции иммунных клеток к опухоли [21].

Для полноты понимания процессов, происходящих в иммунной системе под влиянием препаратов антиVEGF, нами был произведен комплексный анализ уровня цитокинов и хемокинов в периферической крови пациентов с метастатическим колоректальным раком, получавших терапию первой линии препаратом бевацизумаб в комбинации с химиотерапией.

Материалы и методы

В исследование включены 24 пациента, проходивших лечение в отделении противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону). Средний возраст — $59,4 \pm 10,8$ лет, мужчин — 13 (54,2 %) и женщин — 11 (45,8 %). Все пациенты имели морфологически-подтвержденный диагноз метастатического колоректального рака (мКРР) и подписывали информированное согласие на участие в исследовании. На доклиническом этапе проводилась оценка мутационного статуса обследуемых, в результате которого выявлено наличие у всех пациентов мутацию в гене KRAS, в то время как в генах NRAS и BRAF мутаций обнаружено не было, MSI также не выявлена. По локализации правосторонний процесс зарегистрирован у 6 (25 %) пациентов, левосторонний — у 8 (33,3 %), рак ректосигмоидного отдела выявлен у 4 (16,7 %) пациентов и рак прямой кишки — у 6 (25 %) исследуемых. Забор периферической крови с последующим выделением сыворотки осуществляли до начала терапии по поводу мКРР (1 точка) и после завершения 4-го курса химиотерапии в комбинации с антиVEGF препаратом (2 точка). Сыворотка крови аликвотировалась и хранилась при -80°C до проведения анализа с применением набора Bio-Plex Pro Human Immunotherapy 20-Plex Panel (Био Рад, США), позволяющим определить концентрацию 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 анализа осуществляли на Lumineх

200 Analyser (BIO-RAD, USA) с программным обеспечением Bio-Plex Manager Software. Результаты исследования были выражены в пг/мл.

Полученные результаты подвергали статистическому анализу с использованием STATISTICA 13.3. Характер распределения показателей оценивали методом Шапиро – Уилка. В связи с тем, что в нашем случае распределение данных не соответствовало нормальному, они представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха 25 и 75 перцентилей (Me [LQ; UQ]). Уровень значимости отличий между выборками оценивали непараметрическим критерием Манна – Уитни, а результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

После 4-го цикла проводили оценку эффективности получаемой терапии согласно международным критериям оценки ответа солидных опухолей на терапию (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) последняя версия 1.1 (2016). На основе полученных данных пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от ответа на терапию.

Результаты

На первом этапе проведенного исследования предпринята попытка оценить характер изменения концентрации в крови цитокинов, для которых характерно участие в ответе на проводимую терапию.

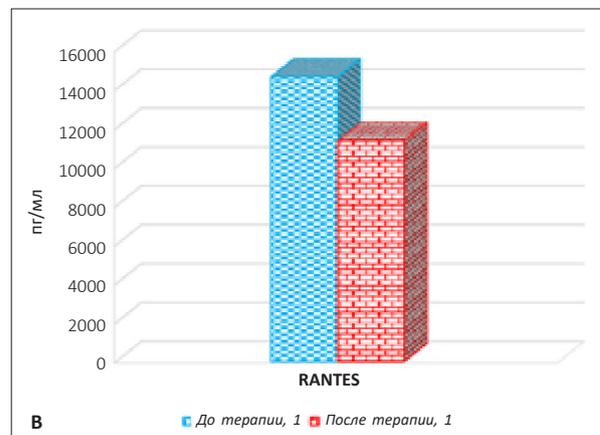
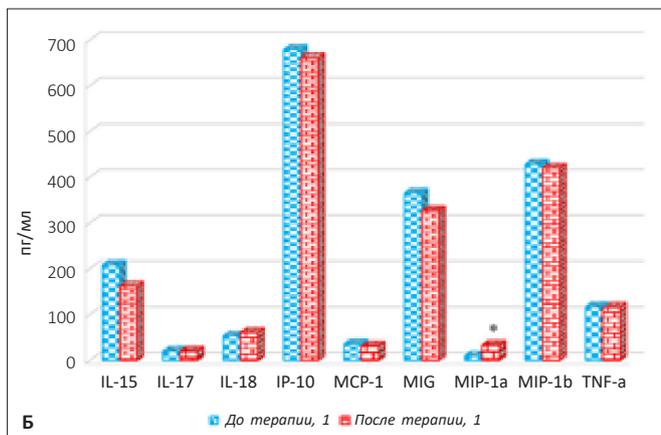
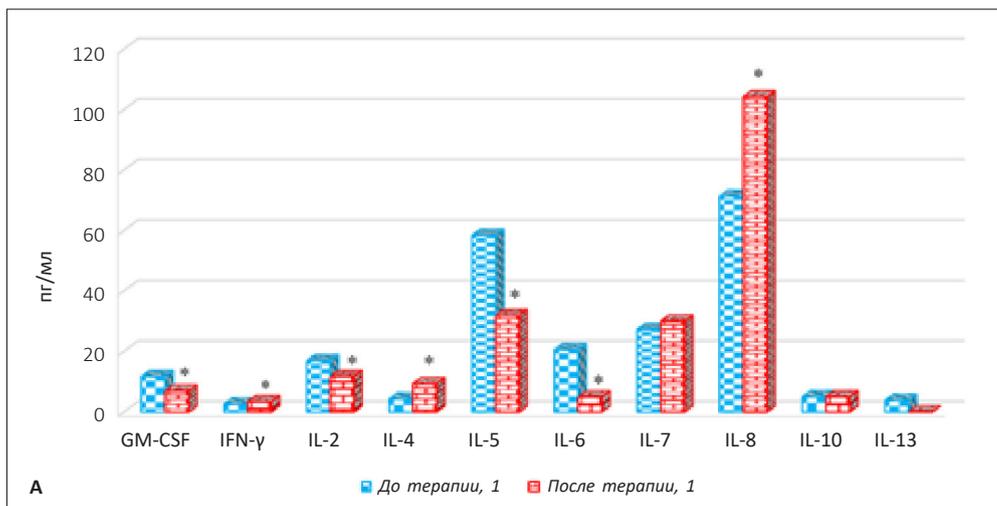


Рис. 1. Цитокиновый статус сыворотки крови больных мКРР на фоне проводимой антиVEGF терапии. * — $p < 0,05$. А — диапазон концентрации исследуемых цитокинов от 0 до 120, пг/мл; Б — диапазон концентрации исследуемых цитокинов от 0 до 700, пг/мл; В — диапазон концентрации исследуемых цитокинов от 0 до 16 000, пг/мл.

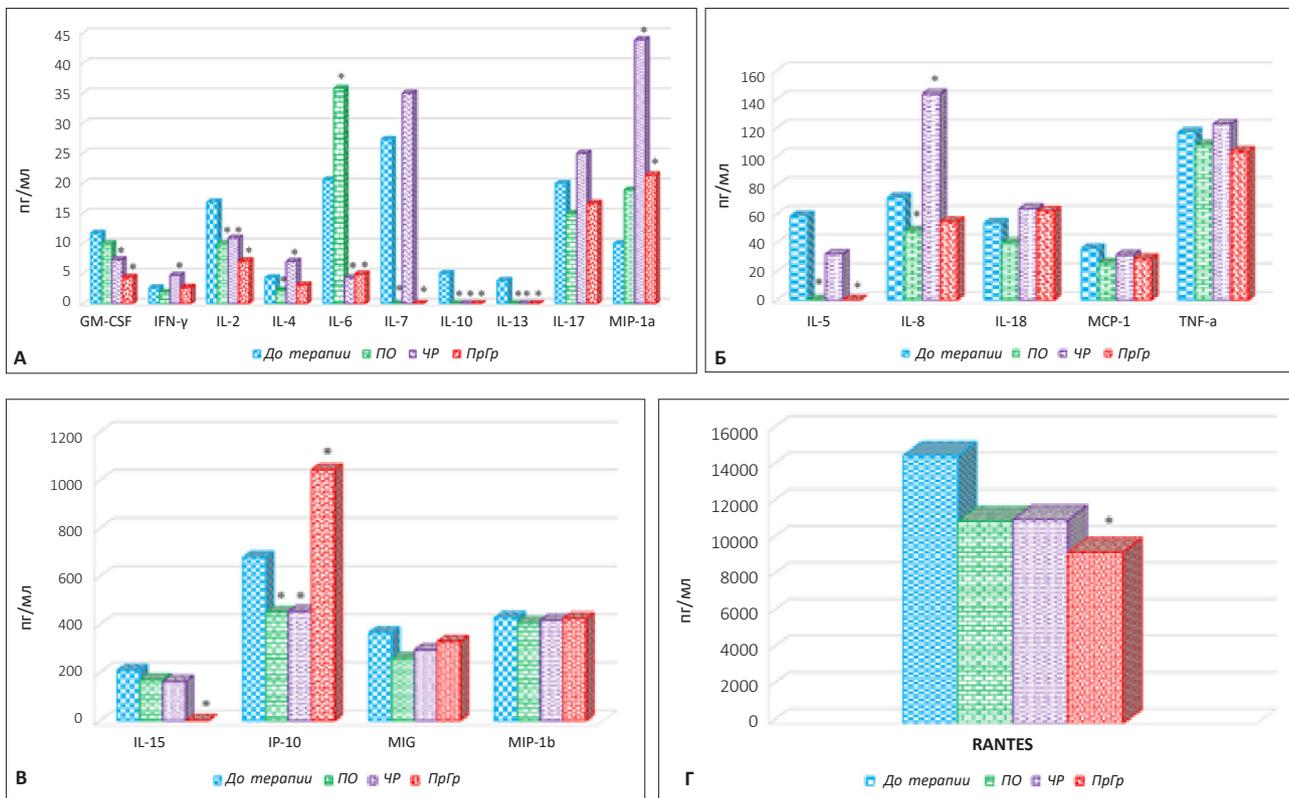


Рис. 2. Цитокиновый статус сыворотки крови больных мКРП на фоне проводимой антиVEGF терапии при различном ответе на лечение. * — $p < 0,05$. А — диапазон концентрации исследуемых цитокинов от 0 до 45, пг/мл; Б — диапазон концентрации исследуемых цитокинов от 0 до 160, пг/мл; В — диапазон концентрации исследуемых цитокинов от 0 до 1200, пг/мл; Г — диапазон концентрации исследуемых цитокинов от 0 до 16 000, пг/мл.

Полученные в ходе исследования результаты представлены на рис. 1.

Из представленных результатов видно, проведение анти-VEGF терапии приводит к снижению содержания ряда цитокинов. Так, концентрация IL-13, IL-6, IL-5 и GM-CSF была ниже значений соответствующих показателей до лечения, соответственно на 100 %, 76 %, 45 % и 41 % ($p < 0,05$). На этом фоне наблюдается увеличение концентрации по сравнению с исходными значениями таких цитокинов, как: MIP-1α (231 %), IL-4 (116 %), IL-8 (46 %), IL-2 (31 %) и IFN-γ (31 %) (рис. 1). Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что по завершению лечения не наблюдается значимого изменения в сыворотке крови половины из определяемых цитокинов — IL-7, IL-10, IL-15, IL-17A, IL-18, IP-10, MCP-1, MIG, MIP-1β, RANTES, TNF-α (рис. 1).

Анализ эффективности проведенного лечения (4 курса химиотерапии в комбинации с антиVEGF — бевацизумаб) показал, что полный ответ достигнут у 4 (16,7 %) пациентов, частичная ремиссия зарегистрирована у 14 (58,3 %) исследуемых, прогрессирование заболевания выявлено у 5 (20,8 %) и 1 пациент умер по причине, не связанной с заболеванием.

В связи с этим на следующем этапе исследования мы оценили особенности цитокинового

профиля отдельных групп больных в зависимости от результатов терапии, сравнивая содержание выбранных цитокинов в крови по сравнению с уровнем до проведения лечения. Полученные результаты представлены на рис. 2.

В сыворотке крови больных мКРП в случае полного ответа на проводимую антиVEGF терапию обнаружено снижение концентрации 8 из 20 определяемых цитокинов. Так, содержание IL-7, IL-10, IL-13, IL-5, IL-4, IL-2, IP-10 и IL-8 оказалось значимо ниже исходных значений соответственно на 100 % (IL-7, IL-10, IL-13, IL-5), 49 %, 41 %, 34 % и 32 %, $p < 0,05$ (рис. 2). Обращает на себя внимание увеличение по сравнению с уровнем до терапии на 74 % концентрации IL-6 ($p < 0,05$), на фоне отсутствия изменения содержания GM-CSF, IFN-γ, IL-17A, IL-15, IL-18, TNF-α, MCP-1, MIG, MIP-1α, MIP-1β, RANTES (рис. 2).

В случае частичного ответа на проводимое лечение спектр цитокинов, концентрация которых оказалась ниже исходных значений, как и степень её изменения, несколько изменился по сравнению полным ответом на терапию. У больных данной категории выявлено значимое снижение содержание IL-10, IL-13, IL-6, IL-5, GM-CSF, IL-2, IP-10, соответственно на 100 % (IL-10, IL-13), 79 %, 45 %, 38 %, 36 % и 33 %, $p < 0,05$ (рис. 2). При этом выявлено резкое

увеличение на 339 % концентрации MIP-1 α и несколько менее выраженное в случае IL-8 (101 %), IFN- γ (81 %) и IL-4 (63 %). На этом фоне концентрация остальных определяемых цитокинов (IL-7, IL-15, IL-17A, IL-18, MCP-1, MIG, MIP-1 β , RANTES, TNF- α) оставалась без изменения (рис. 2).

Прогрессирование заболевания несмотря на проведение 4 курсов антиVEGF терапии выраженным снижением в сыворотке крови больных мКРР по сравнению с уровнем до начала лечения на 100 % таких цитокинов, как IL-10, IL-13, IL-5 и IL-15, $p < 0,05$, а также менее выраженным уменьшением содержания IL-6 (76 %), GM-CSF (62 %), IL-2 (58 %) и RANTES (36 %) (рис. 2). Данный вариант ответа характеризуется увеличением содержания таких цитокинов, как MIP-1 α и IP-10, соответственно на 114 % и 54 %, $p < 0,05$, а также отсутствием значимого изменения концентрации IL-8, IL-4, IL-17A, IL-18, MCP-1, MIG, MIP-1 β и TNF- α (рис. 2).

Обсуждение

К настоящему времени накоплен определенный объем экспериментальных результатов и теоретических построений, указывающих на вовлеченность различных звеньев иммунной системы как в развитие опухолей различной локализации, их биологических свойств, так и в ответ на проводимое лечение. Особую роль отводят биологическим регуляторным системам, в частности, системе цитокинов, которые непосредственно изменяют активность эффекторных составляющих врожденного и адаптивного иммунитета.

Ответ опухоли на проводимое лечение зависит от различных факторов, характеризующих биологические свойства гетерогенной опухолевой популяции, чей потенциал в значительной мере определяется ближайшим микроокружением. Тем не менее механизмы взаимодействия опухоли и локального микроокружения, а также воздействия на них системных регуляторных факторов, в частности иммунной системы (циркулирующими моноцитами, опухолеассоциированными макрофагами, разнообразными цитокинами и т. д.), остаются малоизученными и требуют дальнейшего переосмысления для выявления маркеров прогноза ответа на химиотерапию и новых перспективных мишеней для терапевтического воздействия.

Вследствие феномена внутриопухолевой гетерогенности в одном образовании одновременно сосуществуют клетки с различными биологическими свойствами, что исключает возможность использования единого режима терапии для всех

клеток и повышает вероятность неэффективности проводимой терапии.

В ряде работ было показано, что при онкологических заболеваниях, в частности в случае метастатической меланомы, у пациентов реализуется состояние Th2-опосредованного «хронического воспаления», что может являться результатом гиперпродукции VEGF злокачественными клетками. При этом в опытах *in vitro* показано, что воздействие VEGF на нормальные ИКК приводит к реполяризации с Th1 на Th2 тип, имитируя состояние метастатической меланомы [22]. Это сопровождается повышением концентрации цитокинов Th2 (интерлейкина (ИЛ)-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13) в плазме крови пациентов с опухолями, что не наблюдалось у пациентов с удаленной меланомой [23]. Гиперпродукция VEGF у больных раком легких, выявленная в ходе комбинированного лечения дендритноклеточными вакцинами, показала статистически положительную корреляцию с IL-4, что позволяет предположить, что VEGF может быть ответственным за преобладание цитокинов Th2 в сыворотке [24].

Таким образом, у пациентов с опухолями развивался Th2-доминантный статус, который не мог быть реверсирован в сторону Th1 после иммунотерапии, что повышает вероятность преобладания иммуносупрессивного статуса и неэффективности как противоопухолевого иммунитета, так и терапии. Указанные данные позволили на тот момент констатировать высокую перспективность использования анти-VEGF препаратов в лечении онкологических больных.

Можно предположить, что использование препаратов данной группы в случае положительного ответа на лечение может сопровождаться уменьшением в циркуляторном русле Th2-цитокинов.

В результате проведенного исследования обнаружено, что проведение терапии с использованием антиVEGF препарата (бевацизумаба) сопровождается формированием системного цитокинового профиля, в котором создаются предпосылки для активации противоопухолевого иммунитета. Это находит отражение в увеличении концентрации MIP-1 α , IL-2 и IFN- γ , которые способны увеличивать хемотаксис ИКК в опухолевый очаг из крови, повышать их пролиферацию (для Т-лимфоцитов), а также увеличивать функциональную активность данных клеток, в частности повышать дегрануляцию НК-лимфоцитов. Однако ещё одной особенностью цитокинового профиля при использовании бевацизумаба у пациентов с мКРР является повышение содержания в циркуляции цитокина IL-4, который может способствовать реализации иммуносупрессивного профиля.

Тем не менее, учитывая тот факт, что наблюдается значимое увеличение только одного из иммуносупрессивных регуляторов (IL-4) на фоне выраженного снижения IL-13 и IL-5, при отсутствии изменения уровня IL-10, можно предположить, что проведение 4 курсов антиVEGF терапии у пациентов с мКРП приводит к увеличению активности противоопухолевых систем, что может обуславливать клинические проявления эффективности данного лечения.

Кроме того, выявлено, что при различных вариантах ответа на лечение системный профиль цитокинов имеет ряд особенностей. Это может вносить определенный вклад в понимание роли регуляторных механизмов иммунной системы в рассматриваемые процессы.

Так показано, что особенностью системного цитокинового профиля больных мКРП при полном ответе на проводимую терапию, является повышение концентрации IL-6 на фоне отсутствия изменения концентрации большинства определяемых цитокинов и снижения содержания ряда иммуносупрессивных цитокинов (IL-10, IL-13, IL-4, IL-5).

В многочисленных исследованиях показана плейотропность эффектов как про-, так и противовоспалительных цитокинов, в результате чего данные молекулы могут проявлять как про-, так и антионкогенное действие. При этом показано, что хроническое воспаление создает условия для инициации, промоции и метастазирования опухолей [25, 26].

Роль IL-6 в противоопухолевом иммунном ответе и в биологических свойствах самого новообразования противоречива, сложна и до конца не определена. Так известно, что для IL-6 характерна способность стимулировать пролиферацию и дифференцировку В-клеток, секрецию иммуноглобулинов, усиление антителообразования, участие в продукции мультипотентных колониобразующих факторов и дифференцировке мегакариоцитов, способность подавлять апоптоз нейтрофилов, обладающих высокой цитотоксической активностью в отношении опухолевых клеток, стимулировать гепатоциты к синтезу различных белков. Кроме этого, показано, что IL-6 является костимулятором Т-клеток и тимоцитов, индуцирует продукцию IL-2, а также образование лимфокин-активированных киллеров (ЛАК-клеток) под влиянием IL-2 и НК-клеток при действии IFN- γ , усиливает действие IL-3 и колониестимулирующих факторов.

Тем не менее для IL-6 показана и проонкогенная роль на примере многих опухолей: рака легкого, молочной железы, колоректального рака и др. [27, 28, 29].

Поскольку воспаление тесно связано с неоплазией, у многих провоспалительных

цитокинов описано проангиогенное действие: у IL-1 β , IL-6, IL-8, ФНО- α и ряда др. [30]. Многие цитокины также стимулируют эпителиально-мезенхимальный переход, включая IL-1 β , ФНО- α , TGF- β 1 [31, 32].

Заключение

Приведенные данные литературы и результаты собственных исследований позволяют заключить, что система цитокинов вовлечена не только в определение биологических свойств опухолевых клеток, влияющих на их пролиферативную активность, способность к эпителиально-мезенхимальному переходу и метастазированию, но и в характер реакции организма на заболевание, интенсивность и эффективность противоопухолевого иммунитета, а также в результат проводимого лечения.

В виду особенностей функциональной организации цитокинов, сложном характере взаимодействия локальных и системных компартов генерации данных молекул, а также нелинейности свойств всех участников различных взаимодействий (опухоль, ИКК, препаратов, микроокружения и др.), достаточно сложно говорить об однозначности изменений этой системе как при развитии заболевания, так и при использовании соответствующих способов лечения.

Тем не менее с определенной степенью вероятности можно предположить, что в случае мКРП формируются определенные варианты цитокинового профиля, которые могут указывать на характер развивающихся процессов и влиять на эффективность проводимой терапии. Дальнейшие исследования, направленные на определение прогностической значимости концентрации рассматриваемых цитокинов, по нашему мнению, могут помочь в выборе наиболее эффективных параметров терапии.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of NMRC of Oncology of MoH of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Funding

The work was performed at the initiative of the authors and without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution

All authors contributed equally to the conception of the article, acquisition, analysis and interpretation of data, drafting and editing the manuscript, and final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА

- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>.
- Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2021:252 [Ed by AD Kaprin, VV Starinsky, AO Shakhzadova. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). P.A. Herzen Institute of Medical Research – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2021:252 (In Russ.)].
- Carmeliet P, Jain RK. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(6):417-27. <https://doi.org/10.1038/nrd3455>.
- Mariotti V, Fiorotto R, Cadamuro M, et al. New insights on the role of vascular endothelial growth factor in biliary pathophysiology. *JHEP Rep.* 2021;3:100251. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100251>.
- Wada S, Tsunoda T, Baba T, et al. Rationale for antiangiogenic cancer therapy with vaccination using epitope peptides derived from human vascular endothelial growth factor receptor 2. *Clin Cancer Res.* 2005;65:4939-4946. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3759>
- Ishizaki H, Tsunoda T, Wada S, et al. Inhibition of tumor growth with antiangiogenic cancer vaccine using epitope peptides derived from human vascular endothelial growth factor receptor 1. *Clin Cancer Res.* 2006;12:5841-5849. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0750>.
- Wang Y, Fei D, Vanderlaan M, et al. Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in vitro. *Angiogenesis.* 2004;7:335-345. <https://doi.org/10.1007/s10456-004-8272-2>.
- New treatments for colorectal cancer. *FDA Consum.* 2004;38(3):17.
- Водолажский Д.И., Антоненц А.В., Двадненко К.В., и др. Связь мутаций гена KRAS с клинико-патологическими особенностями колоректального рака у пациентов Юга России. *Международный журнал экспериментального образования.* 2014;1-1:65-68 [Vodolazhsky DI, Antonets AV, Dvadenenko KV, et al. Association of KRAS mutant type with clinico-pathological features of colorectal cancer in patients in the south of Russia. *International Journal of Experimental Education.* 2014;1-1:65-68 (In Russ.)].
- Jahangiri A, De Lay M, Miller LM, et al. Gene expression profile identifies tyrosine kinase c-Met as a targetable mediator of antiangiogenic therapy resistance. *Clin Cancer Res.* 2013;19(7):1773-83. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-1281>.
- Carbone C, Tamburrino A, Piro G, et al. Combined inhibition of IL1, CXCR1/2, and TGFβ signaling pathways modulates in-vivo resistance to anti-VEGF treatment. *Anticancer Drugs.* 2016;27(1):29-40. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000301>.
- Prete A, Lo AS, Sadow PM, et al. Pericytes elicit resistance to vemurafenib and sorafenib therapy in thyroid carcinoma via the TSP-1/TGFβ1 axis. *Clin Cancer Res.* 2018;24(23):6078-6097. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0693>.
- Castro BA, Flanigan P, Jahangiri A, et al. Macrophage migration inhibitory factor downregulation: a novel mechanism of resistance to anti-angiogenic therapy. *Oncogene.* 2017;36(26):3749-3759. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.1>.
- Lereclus E, Tout M, Girault A, et al. A possible association of baseline serum IL-17A concentrations with progression-free survival of metastatic colorectal cancer patients treated with a bevacizumab-based regimen. *BMC Cancer.* 2017;17(1):220. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3210-z>.
- Никипелова Е.А., Кит О.И., Шапошников А.В., и др. Колоканцерогенез: онкоиммунология локальных изменений. *Злокачественные опухоли.* 2016;4(Спецвыпуск 1):81-86 [Nikipelova EA, Kit OI, Shaposhnikov AV, et al. Colocancerogenesis: oncoimmunology of local changes. *Malignant Tumors.* 2016;4(Spec Issue 1):81-86 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4s1-81-86>.
- Никипелова Е.А., Кит О.И., Шапошников А.В., и др. Иммунологические критерии развития отдаленных метастазов рака толстой кишки. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки.* 2017;3-2(195-2) [Nikipelova EA, Kit OI, Shaposhnikov AV, et al. Immunological criteria for the development of distant metastases of colon cancer. *News of higher educational institutions. The North Caucasus region. Series: Natural Sciences.* 2017;3-2(195-2) (In Russ.)].
- Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А., и др. Особенности локального клеточного иммунитета при раке ободочной кишки в зависимости от локализации опухолевого процесса. *Современные проблемы науки и образования.* 2022; 3(2022):2-2 [Kit OI, Dzhenkova EA, Mirzoyan EA, et al. Characteristics of local cellular immunity in colon cancer depending on tumor location. *Modern Problems of Science and Education.* 2022;3(2022):2-2 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.17513/spno.31695>.
- Сагакянц А.Б., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А., и др. Основные и минорные популяции лимфоцитов: локальные особенности при различных стадиях рака ободочной кишки. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2023;4(1):34-42 [Sagakyants AB, Dzhenkova EA, Mirzoyan EA, et al. Major and minor populations of lymphocytes: local features in different stages of colon cancer. *South Russian Journal of Cancer.* 2023;4(1):34-42 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-4>.
- Osama E Rahma, F Stephen Hodi. The Intersection between Tumor Angiogenesis and Immune Suppression. *Clin Cancer Res.* 2019;25(18):5449-5457.
- Terme M, Pernot S, Marcheteau E, et al. VEGFA-VEGFR pathway blockade inhibits tumor-induced regulatory T-cell proliferation in colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;73(2):539-49. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2325>.

21. Owen JL, Mohamadzadeh M. Macrophages and chemokines as mediators of angiogenesis. *Front Physiol.* 2013;4:159. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00159>.
22. Holtan ShG, Dronca RS, Nevala WK, et al. The dynamic human immune response to cancer: it might just be rocket science. *Immunotherapy.* 2011;3(9):1021-4. <https://doi.org/10.2217/imt.11.109>.
23. Nevala WK, Vachon CM, Leontovich AA, et al. Evidence of systemic Th2-driven chronic inflammation in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 2009;15(6):1931-1939.
24. Zhao P, Bu X, Wei X, et al. Dendritic cell immunotherapy combined with cytokine-induced killer cells promotes skewing toward Th2 cytokine profile in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *International Immunopharmacology.* 2015;25(2):450-456. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.02.010>.
25. Lan T, Chen L, Wei X. Inflammatory cytokines in cancer: comprehensive understanding and clinical progress in gene therapy. *Cells.* 2021;10(1):100. <https://doi.org/10.3390/cells10010100>.
26. Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity.* 2019;51:27-41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.025>
27. Heichler C, Scheibe K, Schmied A, et al. STAT3 activation through IL-6/IL-11 in cancer-associated fibroblasts promotes colorectal tumour development and correlates with poor prognosis. *Gut.* 2020;69:1269-1282. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319200>.
28. Ke W, Zhang L, Dai Y. The role of IL-6 in immunotherapy of non-small cell lung cancer (NSCLC) with immune-related adverse events (irAEs). *Thorac Cancer.* 2020;11:835-839. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13341>.
29. Sun X, Qu Q, Lao Y, et al. Tumor suppressor HIC1 is synergistically compromised by cancer-associated fibroblasts and tumor cells through the IL-6/pSTAT3 axis in breast cancer. *BMC Cancer.* 2019;19:1180. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6333-6>.
30. Kartikasari AER, Huertas CS, Mitchell A, et al. Tumor-induced inflammatory cytokines and the emerging diagnostic devices for cancer detection and prognosis. *Front Oncol.* 2021;11:692142. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.692142>.
31. Liao S-J, Luo J, Li D, et al. TGF- β 1 and TNF- α synergistically induce epithelial to mesenchymal transition of breast cancer cells by enhancing TAK1 activation. *J Cell Commun Signaling.* 2019;13(3):369-80. <https://doi.org/10.1007/s12079-019-00508-8>.
32. Rébé C, Ghiringhelli F. Interleukin-1 β and Cancer. *Cancers.* 2020;12(7):1791. <https://doi.org/10.3390/cancers12071791>.

Поступила в редакцию 07.09.2023
 Прошла рецензирование 15.10.2023
 Принята в печать 19.10.2023

Сведения об авторах

Кит Олег Иванович / Kit Oleg Ivanovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN-код: 1728-0329.

Владимирова Любовь Юрьевна / Vladimirova Lyubov Yuryevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-5044>, SPIN-код: 4857-6202.

Сагакянц Александр Борисович / Sagakyants Alexander Borisovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>, SPIN-код: 7272-1408.

Тишина Анна Викторовна / Tishina Anna Viktorovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7990-8710>, SPIN-код: 7686-3707.

Закарян Кристина Макаровна / Zakaryan Kristina Makarova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4127-7396>, SPIN-код: 4666-7207.

Шульгина Оксана Геннадьевна / Shulgina Oksana Gennadievna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6828-145X>, SPIN-код: 9668-3042.

Ульянова Елена Петровна / Ulyanova Elena Petrovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5226-0152>, SPIN-код: 1243-9475.

Новикова Инна Арнольдовна / Novikova Inna Arnoldovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>, SPIN-код: 4810-2424.

Златник Елена Юрьевна / Zlatnik Elena Yuryevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>, SPIN-код: 4137-7410.

Дженкова Елена Алексеевна / Dzhenkova Elena Alekseevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, SPIN-код: 1728-0329.