

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ТКАНЕВОГО УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ ПРИ НЕКОТОРЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ

© 2019 г. Е. Ю. Златник\*, А. Л. Базаев, С. С. Кочуев

\*E-mail: elena-zlatnik@mail.ru, rnioi@list.ru

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»  
Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия;

Поступила: 13.03.2019. Принята: 26.03.2019

В опухолевой ткани и перитуморальной зоне 36 больных раком пищевода и 56 больных меланомой кожи определяли содержание цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , которое сопоставляли с клиническим течением этих заболеваний. С помощью ROC-анализа показано, что содержание некоторых из них позволяет прогнозировать высокий риск раннего прогрессирования. Высокий уровень IL-1 $\beta$  и IL-6 в ткани опухоли, IL-1 $\beta$  и IL-2 в перитуморальной зоне характеризует микроокружение меланомы кожи как наиболее опасное в плане негативного прогноза. При раке пищевода он связан с высоким содержанием IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10 в ткани опухоли, IL-8 и TNF- $\alpha$  в перитуморальной зоне, TNF- $\alpha$  и IL-10 в линии резекции.

**Ключевые слова:** локальный иммунитет, цитокины, меланома кожи, рак пищевода, прогнозирование

DOI: 10.31857/S102872210006597-1

Адрес: 344037 Ростов-на-Дону. 14-я линия, 63, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, лаборатория иммунофенотипирования опухолей. Златник Елена Юрьевна.  
Тел.: 8 961 272 69 68 (моб.).

E-mail: elena-zlatnik@mail.ru

**Авторы:**

**Златник Е. Ю.**, д.м.н., проф., главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия;

**Базаев А. Л.**, аспирант ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия;

**Кочуев С. С.**, аспирант ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия.

Прогнозирование течения онкологических заболеваний является актуальной научной и клинической проблемой. Использование широко известных методов лечения (хирургический и химиолучевой) не всегда приводит к желаемому результату, поэтому анализ различных характеристик опухоли и особенностей больных является важной задачей для разработки персонализированных подходов. Нередко у больных, сходных по возрасту, полу, стадии заболевания

и пр. традиционно учитываемым характеристикам наблюдаются различные эффекты от аналогичного лечения. Известно, что опухоль способна к «ускользанию» от иммунного надзора и реализации «отрицательного иммунорегулирования» [1]. Большое значение придается локальному микроокружению опухоли, включающему вырабатываемые опухолевыми клетками вещества и привлекаемые опухолью ресурсы организма. Цитокины как молекулы межклеточных взаимодействий участвуют в регуляции процессов пролиферации и апоптоза, баланс которых в большой мере определяет рост или регрессию опухоли [2, 3].

**Цель работы:** изучение локальных уровней цитокинов в некоторых опухолях (меланома кожи и рак пищевода), прилежащих к ним тканях в сопоставлении с клиническим течением этих заболеваний и оценка возможности их использования в качестве прогностических факторов.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучали цитокиновый состав образцов тканей опухоли, перитуморальной зоны (ПЗ), взятых при операции у 36 больных плоскокле-

точным раком пищевода (РП) II–III стадии и у 56 больных меланомой кожи (МК) с преобладанием II а, б, с стадий по TNM, III степени инвазии меланомы по Кларку и толщины T3–T4 по Бреслоу. У больных РП определяли также цитокиновый состав ткани линии резекции (ЛР), отстоящей от опухоли на 3–5 см. Все опухоли были первично выявленными, операция выполнялась первым этапом лечения, далее оно проводилось в соответствии со стандартами для данной распространенности процесса. При дальнейшем наблюдении больные были разделены на группы с коротким и длительным периодом до прогрессирования (до и свыше 1,5 лет соответственно для РП и до и свыше 1 года соответственно для МК), между которыми проводили сравнительное исследование цитокинового состава. Уровни цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  в гомогенатах тканей, полученных с помощью MediMachine (BD), определяли методом ИФА с тест-системами «Вектор-Бест» (Новосибирск); результаты выражали в виде удельных показателей (пг/мл/г общего белка, оцененного биуретовым методом). Для статистической обработки применяли параметрические и непараметрические методы, а также ROC-анализ с вычислением площади под ROC-кривой (AUC) и точки разделения (cut-off) для статистически значимых показателей, позволяющие с максимальной диагностической чувствительностью (ДЧ) и специфичностью (ДС) провести разделение на два альтернативных признака (наличие или отсутствие риска раннего прогрессирования). Учитывали только AUC с величиной, характеризующейся как отличная (0,9–1,0), хорошая (0,8–0,9) и удовлетворительная (0,7–0,8) при достоверности различий  $p < 0,005$  [4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты показали, что у больных с прогрессированием и без прогрессирования РП в течение 1,5 лет после операции выявлен различный первоначальный уровень тканевых про- и противовоспалительных цитокинов. Так, ткань ПЗ больных с последующим прогрессированием РП характеризовалась статистически достоверно более высоким содержанием TNF- $\alpha$  и IL-10, чем у больных, у которых в течение данного срока прогрессирования не наступало ( $6,6 \pm 1,3$  и  $6,08 \pm 1,0$  против  $3,5 \pm 0,3$  и  $3,8 \pm 0,4$  пг/мл/г соответственно;  $p < 0,05$ ). В опухолевой ткани больных с быстро развившимся прогрессированием

процесса отмечены более высокие уровни IL-1 $\beta$  и IL-8 ( $116,1 \pm 24,7$  и  $129 \pm 20,3$  против  $54,5 \pm 7,8$  и  $81,0 \pm 11,7$  пг/мл/г у больных с длительной ремиссией соответственно;  $p < 0,05$ ). По результатам ROC-анализа для исследованных цитокинов cut-off составили 57,5 пг/мл/г (IL-1 $\beta$  в ткани опухоли), 4,5 пг/мл/г (IL-10 в ткани опухоли), 36,0 пг/мл/г (IL-8 в ПЗ), 7,4 пг/мл/г (TNF- $\alpha$  в ПЗ); превышение этих значений предполагает риск раннего прогрессирования заболевания. Кроме того, ROC-анализ позволил выявить еще два показателя, статистически значимых для оценки риска раннего прогрессирования РП: TNF- $\alpha$  и IL-10 в ткани ЛР, превышение уровней которых 9,8 и 5,2 пг/мл/г соответственно говорит о таком риске.

При МК локальные уровни цитокинов различались только по IL-1 $\beta$ , который у больных с прогрессированием в течение срока наблюдения (1 год) был выше, чем у больных без прогрессирования (в опухоли  $95,6 \pm 21,3$  и  $41,8 \pm 9,1$  пг/мл/г, в ткани ПЗ  $118,5 \pm 41,5$  и  $16,7 \pm 4,3$  пг/мл/г соответственно;  $p < 0,05$ ). Проведение ROC-анализа позволило выявить cut-off и для других цитокинов: его результаты говорят о достоверном увеличении риска раннего прогрессирования МК при превышении содержания IL-6 в ткани опухоли более 4,5 пг/мл/г с ДЧ 90% и ДС 60,6% ( $p = 0,002$ ), а также при превышении содержания IL-2 в ткани ПЗ более 1,71 пг/мл/г с ДЧ 95% и ДС 95% ( $p = 0,005$ ). Остальные исследованные цитокины, включая интерфероны, не показали прогностически значимой роли в прогрессировании МК, несмотря на то, что препараты интерферонов широко применяются в ее лечении.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, оценка локального уровня цитокинов в ткани РП и МК, а также в близлежащих тканях позволила выявить те из них, которые с высокой прогностической значимостью наряду с общепринятыми клиническими признаками, прежде всего, стадией, определяют прогноз течения исследованных опухолей. Выявлены статистически значимые критерии риска развития раннего прогрессирования МК по локальному содержанию IL-6 в ткани опухоли, IL-1 $\beta$  и IL-2 в ткани ПЗ и плоскоклеточного РП по уровням IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10 в ткани опухоли, IL-8 и TNF- $\alpha$  в ПЗ, TNF- $\alpha$  и IL-10 в ЛР. Полученные данные могут быть использованы для разработки математических моделей про-

гнозирования течения злокачественных опухолей и обоснования персонализированного подхода к лечению онкологических больных.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Corthay A.* Does the immune system naturally protect against cancer? *Front Immunol.* 2014, 5, 197.
2. *Lippitz B. E.* Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2013, 14, 218–228
3. *Fridman W.H., Pages F., Sautes-Fridman C., Galon J.* The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 2012, 12(4), 298–306
4. *Greenhalgh T.* How to Read a Paper: The Basics of Evidence Based Medicine. Second Edition. London: BMJ, 2001. 222.

### PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CYTOKINES' TISSUE LEVELS IN SOME MALIGNANT TUMORS

© 2019 E. Y. Zlatnik\*, A. L. Bazaev, S. S. Kochuev

|\*E-mail: elena-zlatnik@mail.ru, rnioi@list.ru

Federal Budget Institution Rostov Research Institute of Oncology,  
Rostov-on-Don, Russia

Received: 13.03.2019. Accepted: 26.03.2019

Levels of cytokines TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  were evaluated in samples of tumor and peritumoral tissue of 36 patients with esophageal cancer and 56 patients with skin melanoma in comparison with their clinical course. By means of ROC-analysis we showed that cytokines' levels in tissues are of some use for prognosis of the risk of the tumors' early progression. High levels of IL-1 $\beta$  and IL-6 in tumor, IL-1 $\beta$  and IL-2 in peritumoral tissue characterize the melanoma's microenvironment as the most dangerous in course of negative prognosis. As for the esophageal cancer it is related to high amounts of IL-1 $\beta$ , IL-8 and IL-10 in tumor, IL-8 and TNF- $\alpha$  in peritumoral tissue, TNF- $\alpha$  and IL-10 in the resection line.

*Key words:* local immunity, cytokines, skin melanoma, esophageal cancer, prognosis

#### Authors:

**Zlatnik E. Y.**, ✉ MD, Prof., Chief Researcher, Laboratory of Immunophenotyping of Tumors Rostov Research Institute of Oncology Rostov-on-Don, Russia. E-mail: elena-zlatnik@mail.ru;

**Bazaev A. L.**, post-graduate student, Rostov Research Institute of Oncology Rostov-on-Don, Russia;

**Kochuev S. S.**, post-graduate student, Rostov Research Institute of Oncology Rostov-on-Don, Russia.