

Н.С. Сергеева<sup>1</sup>, Т.А. Кармакова<sup>1</sup>,  
М.А. Поляк<sup>1</sup>, И.И. Алентов<sup>1</sup>, А.Д. Каприн<sup>2, 3</sup>



<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр радиологии,  
Обнинск, Калужская область, Российская Федерация

<sup>3</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

# Системная воспалительная реакция как фактор прогноза при раке молочной железы.

## Часть I. Опухоль-промотирующее воспаление. Сывороточные маркеры воспаления

*Хроническое воспаление, вызванное воздействием внешних или внутренних факторов, увеличивает риск развития злокачественных новообразований и способствует опухолевой прогрессии, оказывая промотирующее действие на ведущие патогенетические звенья канцерогенеза. Признаки хронического воспалительного процесса на системном уровне проявляются увеличением в крови содержания медиаторов воспаления и белков острой фазы, изменением соотношения популяций циркулирующих лейкоцитов, нарушениями со стороны системы гемостаза. Настоящий обзор посвящен исследованиям сывороточных и гематологических показателей системной воспалительной реакции (СВР) при раке молочной железы (РМЖ). В первой части обзора изложены общие представления о роли факторов хронического воспаления в развитии злокачественных опухолей. Представлены сведения о наиболее хорошо изученных при РМЖ сывороточных маркерах воспаления: цитокинах — интерлейкине-6 (ИЛ-6), интерлейкине-8 (ИЛ-8), факторе некроза опухолей-альфа (ФНО-α), а также С-реактивном белке (СРБ). Рассматриваются основные свойства этих полипептидов, связывающие их с механизмами опухоли-промотирующего воспаления. Приводится анализ накопленных на сегодняшний день данных о клинической значимости сывороточного уровня цитокинов и СРБ при РМЖ. Наблюдаемые корреляции выраженности системного воспалительного ответа с клинико-морфологическими характеристиками заболевания, частотой ответа на химиотерапию, общей и безрецидивной выживаемостью свидетельствуют о целесообразности углубленных исследований системных маркеров воспаления при РМЖ с целью их практического использования как дополнительных предиктивных и прогностических показателей.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, опухоль-промотирующее воспаление, системные маркеры воспаления, цитокины, С-реактивный белок, прогноз

**Для цитирования:** Сергеева Н.С., Кармакова Т.А., Поляк М.А., Алентов И.И., Каприн А.Д. Системная воспалительная реакция как фактор прогноза при раке молочной железы. Часть I. Опухоль-промотирующее воспаление. Сывороточные маркеры воспаления. Вестник РАМН. 2022;77(5):345–353. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2229>

345

### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологических заболеваний, составляя 24,5% общего числа злокачественных новообразований женского населения в мире [1] и 21,7% — в России [2]. Современные методы хирургического, комбинированного и комплексного лечения РМЖ, при выборе которых, наряду с распространенностью опухолевого процесса, учитываются генетические и молекулярно-биологические особенности заболевания, позволяют достичь успешных результатов, благодаря чему существенно возросла продолжительность жизни больных [2]. Тем не менее РМЖ сегодня остается наиболее частой причиной онкологической смертности женщин [2].

В группах случаев РМЖ, сходных по клинико-патологическим и молекулярным характеристикам новообразования, чувствительность к лекарственной и лучевой терапии, успешность радикального лечения, длительность периода до наступления рецидива заболевания могут существенно различаться. Это свидетельствует о недостаточности спектра учитываемых в настоящее время критериев прогноза течения РМЖ и обосновывает необходимость поиска дополнительных параметров.

Накопленные к настоящему времени данные эпидемиологических, клинических и экспериментальных ис-

следований демонстрируют убедительные доказательства того, что существенную роль в патогенезе злокачественных опухолей играют факторы, связанные с состоянием хронического воспаления. Описаны фундаментальные патогенетические механизмы, благодаря которым местные и системные воспалительные реакции могут влиять на процессы возникновения, роста и метастазирования новообразований, что легло в основу понятия опухоль-промотирующего воспаления [3–5].

На системном уровне наличие в организме хронического воспалительного процесса сопровождается увеличением концентрации в крови медиаторов воспаления, белков острой фазы воспаления и факторов роста, активацией факторов свертывания крови и окислительных процессов, а также нарушением соотношения популяций лейкоцитов периферической крови. Изменения со стороны сывороточных и гематологических показателей, свидетельствующие о хроническом воспалительном процессе, рассматриваются как потенциальные биомаркеры, которые могут быть ассоциированы с риском развития злокачественной опухоли и прогрессией онкологического заболевания [6, 7].

В первой части обзора представлены сведения о наиболее изученных при РМЖ системных биомаркерах хронического воспаления, а также анализ накопленных данных клинических исследований о предикторной

и прогностической значимости показателей системной воспалительной реакции (СВР) у больных, получающих противоопухолевое лечение.

**Методология поиска первоисточников.** Поиск источников информации о результатах клинических исследований проводился с использованием электронного ресурса PubMed по ключевым словам «breast cancer patients», «prognosis», «chemotherapy response», «biomarkers of inflammation», с уточнением группы маркеров — «cytokines», «interleukin», «tumor necrosis factor alpha», «C-reactive protein». Историческая глубина поиска не ограничивалась. Всего рассмотрено 57 источников, для обзора отобрано 46 релевантных публикаций.

### Опухоль-промотирующее воспаление

Хронические воспалительные заболевания различной этиологии, вызванные инфекционными агентами, действием раздражающих факторов и токсинов, аутоиммунными процессами, последствиями метаболических нарушений и клеточного старения, являются доказанными факторами риска развития злокачественных новообразований в различных органах [5]. Согласно сложившейся концепции, хроническое воспаление создает условия, способствующие появлению мутаций и эпигенетических нарушений, пролиферации и миграции клеток, формированию зон гипоксии, ремоделированию тканей, подавлению реакций специфического противоопухолевого иммунитета [5].

Роль хронического воспаления в возникновении неопластических изменений в эпителии молочной железы — на сегодняшний день предмет дискуссий. Так, в литературе обсуждается целый ряд прямых и косвенных указаний на возможный вклад в развитие РМЖ провоспалительных эффектов, обусловленных воздействием эстрогенов, активностью фибробластов или дисбиозом [8, 9]. Счи-

тается, что источником местных и системных провоспалительных стимулов может служить хроническое вялотекущее метавоспаление в гипертрофированной жировой ткани, с чем связывают повышенный риск развития РМЖ и неблагоприятный прогноз этого заболевания у женщин с ожирением [10].

В ткани инвазивной опухоли основой развития опухоли-промотирующего хронического воспаления могут являться нарастающая гипоксия, гибель клеток опухоли и стромы, деградация межклеточного матрикса, что приводит к образованию молекулярных продуктов, ассоциированных с повреждением (damage-associated molecular patterns, DAMPs), стимулирующих резидентные макрофаги и тучные клетки [11]. Помимо этого, мутации в генах *TP53* и *K-Ras* способны активировать в опухолевых клетках сигнальные пути, опосредованные факторами транскрипции NF-κB и STAT3, что индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов непосредственно злокачественными клетками [12]. DAMPs, цитокины, хемокины и факторы гипоксии привлекают в очаг поражения макрофаги и другие клетки врожденного иммунитета, которые поддерживают патологический процесс путем выделения медиаторов воспаления по механизму положительной обратной связи [13].

Пара- и аутокринные эффекты цитокинов влияют на физиологию опухолевых клеток: повышается активность пролиферации, подавляется апоптоз, активируются процессы, вызывающие эпителио-мезенхимальный переход (ЭМП), и усиливается способность к миграции [14]. В ткани опухоли провоспалительные факторы поддерживают неопангиогенез, способствуют перестройке структуры стромального матрикса [15], а также формированию иммуносупрессивного микроокружения [5]. Кроме того, действие провоспалительных цитокинов повышает устойчивость опухолевых клеток к цитостатикам и таргетной терапии [14, 16].

N.S. Sergeeva<sup>1</sup>, T.A. Karmakova<sup>1</sup>, M.A. Polyak<sup>1</sup>, I.I. Alentov<sup>1</sup>, A.D. Kaprin<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>National Medical Radiology Research Center, Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

## Systemic Inflammatory Response as a Prognostic Factor in Breast Cancer. Part I. Tumor-Promoting Inflammation. Serum Inflammatory Markers

*Chronic inflammation caused by exposure to external or internal factors increases the risk of developing malignancies and promotes tumor progression due to the influence on the key elements of carcinogenic mechanisms. At the system level signs of a chronic inflammation are manifested by an increase of inflammatory mediators and acute phase proteins levels in the blood, a change in the ratio of circulating leukocyte populations, and disturbances in the hemostasis system. This review is devoted to serum and hematological parameters of the systemic inflammatory response (SIR) in breast cancer (BC). The first part of the review outlines general concept about the role of inflammatory factors in the development of malignant tumors. It provides information on the most well studied serum inflammatory markers in breast cancer: cytokines, including interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), as well as C-reactive protein (CRP). The main properties of these polypeptides, which link them with tumor-promoting inflammation, are considered. An analysis of the data on the clinical significance of the serum level of cytokines and CRP in breast cancer accumulated to date is presented. Correlations of the elevated levels of the serum inflammatory markers with clinical and morphological characteristics of the disease, tumor response to chemotherapy, overall and relapse-free survival of patients indicate the feasibility of in-depth investigation of the issue for the purpose of the practical application of the systemic inflammatory markers as predictive and prognostic indicators in BC.*

**Keywords:** breast cancer, inflammation, systemic inflammatory response, biomarkers, pro-inflammatory cytokines, C-reactive protein, prognosis

**For citation:** Sergeeva NS, Karmakova TA, Polyak MA, Alentov II, Kaprin AD. Systemic Inflammatory Response as a Prognostic Factor in Breast Cancer. Part I. Tumor-Promoting Inflammation. Serum Inflammatory Markers. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(5):345–353. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2229>

Цитокины и другие медиаторы воспаления из очага поражения проникают в кровоток. На системном уровне это стимулирует выход из костного мозга незрелых клеток-предшественников, в том числе обладающих иммуносупрессорной активностью, а также подготавливает потенциальные зоны заселения метастазирующими клетками — провоспалительная среда считается фактором формирования преметастатических ниш [17].

В экспериментальных исследованиях описан парадоксальный эффект химиотерапии или лучевого лечения, когда воздействия, направленные на уничтожение опухоли, провоцируют метастазирование [18, 19]. Предполагается, что этот феномен может быть обусловлен развитием опухоль-промотирующего воспаления в ответ на некротическую гибель клеток, а также прямой стимуляцией в опухолевых клетках провоспалительных сигналов под действием повреждающих факторов [18].

Таким образом, при определенных условиях факторы воспаления как на местном, так и системном уровнях могут способствовать росту опухоли, распространению опухолевых клеток и образованию вторичных опухолевых очагов.

Реакции воспаления, индуцированные агрессивным поведением злокачественных клеток, находят отражение в морфологических особенностях опухолевой ткани, функциональной перестройке микроокружения опухоли, экспрессии в клетках генов и их продуктов, связанных с воспалительным ответом, изменением субпопуляционного состава клеточного инфильтрата [5]. Системные эффекты опухоль-промотирующего воспаления проявляются увеличением в циркулирующей крови цитокинов, хемокинов, эйкозаноидов, факторов роста и белков острой фазы воспаления, а также изменением состава клеток периферической крови. В настоящей части обзора рассматриваются биологические свойства, патогенетическая роль и клиническая значимость сывороточных маркеров воспаления при РМЖ.

### Сывороточные маркеры системной воспалительной реакции

#### Провоспалительные цитокины

Цитокины — биологически активные секреторные белки и полипептиды, которые выступают основными медиаторами межклеточных взаимодействий в норме и при патологических состояниях, отвечая за динамическую регуляцию деления, дифференцировки и реактивности клеток различного типа [20]. По биологическим эффектам принято выделять цитокины, которые индуцируют воспалительный ответ (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17 и др.) или ингибируют реакции воспаления (ИЛ-4, ИЛ-10, TGF $\beta$  и др.). В большинстве своем цитокины обладают плеiotропным действием, и их биологические эффекты в отношении разных клеток-мишеней могут отличаться [20].

В ткани злокачественной опухоли цитокины продуцируются как опухолевыми клетками, так и клетками опухолевого микроокружения — иммунными клетками, инфильтрирующими опухоль, фибробластами, эндотелием и перицитами кровеносных сосудов, а также мультипотентными стромальными клетками [15]. В системном кровотоке, помимо лейкоцитов, источником множества цитокинов являются тромбоциты [21].

Вследствие плеiotропности и сетевого характера действия провоспалительных цитокинов их экспрессия ин-

дуцирует продукцию целого ансамбля других медиаторов воспаления и факторов роста в опухолевых клетках и их микроокружении [15]. Благодаря пара- и аутокринному действию и будучи связанными динамическими взаимодействиями цитокины могут вносить дополнительный вклад в опухолевую прогрессию, способствуя формированию индифферентного к клеткам новообразования иммунного окружения и поддерживая пролиферативный, ангиогенный, инвазивный и метастатический потенциалы опухоли [15, 22].

У больных РМЖ наблюдается повышение сывороточных уровней различных медиаторов воспаления и факторов роста [23–25], описаны специфические изменения в целых кластерах цитокинов [26]. Среди индивидуальных маркеров СВР наибольшее внимание на протяжении последних 10 лет привлечено к трем провоспалительным цитокинам — ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ .

**Интерлейкин-6.** ИЛ-6 — главный плеiotропный провоспалительный цитокин, который продуцируется макрофагами, моноцитами, стромальными, гематопоэтическими, мышечными и эпителиальными клетками, а также адипоцитами [21, 27]. В норме ИЛ-6 является одним из ключевых цитокинов, определяющих развитие воспаления и иммунологических реакций, и вовлечен в регуляцию процессов гемопоэза, ангиогенеза, репродукции, формирование нервной системы и ремоделирование костной ткани [27].

Клеточные линии РМЖ продуцируют ИЛ-6 *in vitro*, причем клетки, не несущие рецепторов эстрогена (РЭ $^-$ ) и прогестерона (РП $^-$ ), производят этот цитокин в больших количествах, чем РЭ $^+$ РП $^+$ -клетки [28]. В ткани РМЖ, помимо опухолевых клеток, ИЛ-6 секретируется клетками стромы — опухоль-ассоциированными макрофагами и фибробластами, Т-лимфоцитами, незрелыми миелоидными супрессорными клетками и адипоцитами [29].

Ауто- и паракринные эффекты ИЛ-6 осуществляются при взаимодействии с мембранными рецепторами (mIL-6R — классический путь) либо трансигналингом — при связывании с растворимыми рецепторами (sIL-6R) [29]. В ткани РМЖ рецепторы к ИЛ-6 есть как на опухолевых, так и на иммунных клетках микроокружения. Образующийся комплекс ИЛ-6 с рецептором димеризуется, взаимодействует с мембранным белком gp130, что активизирует сигнальный путь JAK/STAT3 и транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B — центральный регулятор экспрессии генов иммунного ответа и клеточного цикла [27]. Эти события стимулируют секрецию клеткой других цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , TGF $\beta$ , онкостатина М и др.), в результате чего формируется аутокринная провоспалительная петля. Активация JAK/STAT3 запускает продукцию многочисленных факторов, подавляющих апоптоз, стимулирующих пролиферацию, ангиогенез и способность опухолевых клеток к инвазии и метастазированию [29].

Сверхэкспрессия ИЛ-6 в опухолевых клетках ассоциирована с формированием фенотипа множественной лекарственной устойчивости [30]. Показано, что химиопротекторный эффект ИЛ-6 реализуется путем увеличения экспрессии в клетках мембранного транспортера — Р-гликопротеина (MDR1) [16], а также через аутокринную индукцию фенотипа стволовых опухолевых клеток [31]. Ингибиторы активности или синтеза ИЛ-6, такие как нейтрализующие антитела и малые интерферирующие РНК, частично или полностью восстанавливают чувствительность клеток РМЖ к паклитакселу и доксорубину *in vitro* [32].

ИЛ-6, секретируемый опухолевыми и стромальными клетками, индуцирует развитие иммуносупрессии за счет торможения процессов созревания Т-хелперов 1 типа и дендритных клеток, поляризации макрофагов в сторону противовоспалительного фенотипа M2, активации секреторной активности миелоидных супрессорных клеток [33]. Все это приводит к снижению активности реакций врожденного иммунитета и способствует уклонению опухолевых клеток от иммунного надзора.

Таким образом, опосредованные ИЛ-6 сигналы играют существенную роль в прогрессии злокачественных новообразований, поддерживая формирование всех составляющих агрессивного опухолевого фенотипа.

**Интерлейкин-8.** ИЛ-8 принадлежит к семейству хемокинов (соответствующее альтернативное обозначение — CXCL8), секретируется макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, гладкомышечными клетками дыхательных путей [34]. ИЛ-8 является хемотаксическим фактором, а также мощным индуктором ангиогенеза [34]. Хемотаксическая активность ИЛ-8 привлекает в область воспаления нейтрофилы, стимулирует их подвижность и фагоцитарную активность.

В ткани РМЖ, помимо клеток микроокружения, ИЛ-8 секретируется опухолевыми клетками, являясь аутокринным стимулом пролиферации и инвазии, а также оказывает паракринный иммуносупрессивный эффект [35].

Секреция ИЛ-8 клетками потенцируется множеством факторов, включая активные формы кислорода, гипоксию, провоспалительные цитокины и хемокины (ФНО- $\alpha$ , CXCL6, CXCL12), и опосредована активностью NF- $\kappa$ B [35]. Плейотропное действие ИЛ-8 обусловлено его взаимодействием с рецепторами на поверхности опухолевых клеток и клеток микроокружения [35]. Рецепторы ИЛ-8 — CXCR-1 и CXCR-2 — экспрессируются на клетках РМЖ всех молекулярных подтипов [36], в том числе и на стволовых опухолевых клетках (CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup>) [37]. Активация рецепторов ИЛ-8 индуцирует внутриклеточные сигналы, ведущие к продукции факторов ангиогенеза, активации пролиферации и подвижности, а также повышенной жизнестойкости опухолевых клеток. Специфический блок рецепторов CXCR1 *in vitro* и на модели ксенографта РМЖ у мышей вызывает апоптоз стволовых опухолевых клеток [38].

Стойкая экспрессия ИЛ-8 в клеточных линиях РМЖ ассоциирована с их фенотипической резистентностью к цитостатикам [32], а ингибиторы ИЛ-8 или нокаут кодирующего его гена приводят к восстановлению химиочувствительности клеток РМЖ [32, 39].

**Фактор некроза опухоли альфа.** ФНО- $\alpha$  — многофункциональный цитокин, который продуцируется активированными макрофагами, лимфоцитами, тучными клетками, клетками эндотелия и фибробластами [40]. Он играет важную роль в процессах пролиферации, дифференцировки и программируемой гибели клеток и является одним из ключевых регуляторов воспалительных и иммунных реакций [40]. ФНО- $\alpha$  существует в мембраносвязанной и свободной формах, способных взаимодействовать с рецепторными молекулами на поверхности клеток. Рецепторы ФНО- $\alpha$  — TNFR1 и TNFR2 — экспрессируются как на клетках крови, так и на опухолевых клетках, включая РМЖ [40].

В ткани РМЖ ФНО- $\alpha$  секретируется опухоль-ассоциированными макрофагами и фибробластами, лимфоцитами, а также собственно клетками опухоли. Биологическая активность ФНО- $\alpha$  неоднозначна и зависит от формирования нисходящих внутриклеточных сигналь-

ных каскадов [41]. Взаимодействие ФНО- $\alpha$  с рецепторами может, с одной стороны, индуцировать процесс апоптоза, оказывая цитотоксическое действие, а с другой — активировать в клетках сигнальную систему NF- $\kappa$ B, тем самым провоцируя образование провоспалительных медиаторов, что поддерживает состояние хронического воспаления и иммуносупрессию в опухолевой ткани [41]. С активацией оси ФНО- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B связывают индукцию процессов ЭМП, инвазии и метастазирования [42], а также резистентность клеток РМЖ к лекарственным воздействиям [43]. Клетки РМЖ устойчивы к ФНО- $\alpha$ -индуцированному апоптозу, а опосредованные активацией рецепторов ФНО- $\alpha$  альтернативные сигнальные пути приводят к увеличению экспрессии генов, отвечающих за пролиферацию и выживание клеток-мишеней [40]. Кроме того, показано, что эффекты ФНО- $\alpha$  способствуют увеличению пула стволовых опухолевых клеток [44].

**Клиническая значимость провоспалительных цитокинов при РМЖ.** В крови больных РМЖ повышенный, по сравнению со значениями в норме, уровень ИЛ-6 определяется в 22–48% случаев [45–48]. По данным большинства публикаций, это коррелирует с увеличением распространенности опухолевого процесса: средние значения сывороточного уровня ИЛ-6 у больных с III–IV стадией РМЖ достоверно превышают таковые у больных с I–II стадией заболевания [49–54].

В ряде исследований обнаруживается достоверная взаимосвязь повышенного уровня ИЛ-6 с размером первичной опухоли [55], поражением регионарных лимфатических узлов [49, 55–57], лимфоваскулярной инвазией [56]. У больных с IV стадией РМЖ отмечается корреляция между увеличением уровня ИЛ-6 и метастатическим поражением печени, плевры, костей и мягких тканей [45, 58]. Однако, согласно результатам метаанализа S. Lin et al., опубликованного в 2015 г. и охватывающего 13 работ (3224 больных), экспрессия ИЛ-6 в тканях и его содержание в сыворотке крови не ассоциированы с параметрами T и N (по TNM-классификации), а также с гистологическим типом РМЖ [59]. Неясным остается и вопрос о том, существует ли корреляция между содержанием ИЛ-6 в крови и молекулярным подтипом опухоли: данные одних исследований свидетельствуют о наличии взаимосвязи между уровнем ИЛ-6 и экспрессией рецепторов эстрогенов и HER2 [56, 57], однако другие работы этого не подтверждают [47, 49].

По результатам метаанализа S. Lin et al. повышенный сывороточный уровень ИЛ-6 у больных РМЖ до начала лечения не коррелирует с безрецидивной выживаемостью (БРВ), но достоверно ассоциирован с низкой общей выживаемостью (ОВ), при этом величина отношения рисков (hazard ratio, HR) неблагоприятного исхода составляет 2,15 ( $p < 0,001$ ). Эта корреляция, по заключению авторов, лучше проявлялась в исследованиях с относительно коротким временем мониторинга (HR — 2,88;  $p < 0,001$ ), а наибольшая ее выраженность наблюдалась при IV стадии РМЖ (HR — 3,14;  $p < 0,001$ ) [59]. Результаты более поздних исследований в целом согласуются с этими выводами. По данным J.A. Spigano et al. из 36 сывороточных биологических маркеров, исследованных у больных HER-2-негативным РМЖ I–III стадии до начала лечения, только четыре (ИЛ-6, ИЛ-17A, MDC и VEGF-A) достоверно коррелировали с последующим развитием отдаленных метастазов, и только для ИЛ-6 была получена статистически достоверная взаимосвязь с прогнозом при поправке на множественное тестирование [60]. T. Shimura et al. характеризуют уровень ИЛ-6 как значимый и независимый

фактор прогноза ОВ больных местнораспространенным РМЖ (HR — 13,23;  $p = 0,03$ ), но не обнаруживают достоверной связи показателя с БРВ [47]. В то же время A.S. Noman et al. получили, что высокий сывороточный уровень ИЛ-6 ассоциирован с коротким периодом ремиссии у больных метастатическим РМЖ (HR — 5,36;  $p = 0,0003$ ) [51].

Сведения о влиянии химиотерапии на сывороточный уровень ИЛ-6 у больных РМЖ неоднозначны. Так, одни авторы сообщают об увеличении содержания ИЛ-6 в крови пациенток на фоне четырех курсов неoadъювантной химиотерапии [54], другие, напротив, наблюдают снижение концентрации ИЛ-6 в крови после завершения лекарственного лечения, в частности, у больных метастатическим РМЖ [51]. Авторы, оценивавшие непосредственные результаты химиотерапии у больных РМЖ, отмечают, что низкий исходный сывороточный уровень ИЛ-6, а также его снижение на фоне лечения коррелируют с достижением полного или частичного ответа опухоли на лечебное воздействие [53, 55, 61, 62].

Данные о корреляции между содержанием в крови ИЛ-8 с клинико-морфологическими параметрами при РМЖ разноречивы. Так, одни авторы обнаруживают достоверное возрастание среднего уровня ИЛ-8 с увеличением стадии заболевания, большим размером первичной опухоли, метастазами в регионарных лимфатических узлах [53, 57, 63]; при метастатическом РМЖ отмечают связь между количеством и локализацией отдаленных метастазов с уровнем в крови ИЛ-8 [63, 64], в то время как другие не находят подобных корреляций [49, 65]. В большинстве исследований не отмечено связи между сывороточным уровнем ИЛ-8 и молекулярным подтипом РМЖ [49, 63–65].

Оценка прогностической значимости ИЛ-8 при РМЖ более однозначна: низкий сывороточный уровень ИЛ-8 до начала лечения как при местнораспространенном, так и при метастатическом раке ассоциирован с лучшей ОВ больных [49, 63, 64]. Снижение уровня ИЛ-8 после окончания курса химио- или радиотерапии у пациенток, получающих консервативное лечение, коррелирует с полным или частичным ответом опухоли на терапевтическое воздействие [53]. Сохранение повышенного уровня ИЛ-8 в крови или его нарастание на фоне химиотерапии у больных метастатическим РМЖ является независимым фактором высокого риска развития рецидива заболевания (HR для БРВ и ОВ соответственно — 6,52 и 8,38;  $p < 0,01$ ) [64].

Повышенный сывороточный уровень ФНО- $\alpha$  у больных РМЖ описан в целом ряде работ [56, 66–68]. Отдельные авторы сообщают о корреляции уровня ФНО- $\alpha$  с распространенностью опухолевого процесса [56, 57], низкой степенью дифференцировки опухоли, наличием лимфоваскулярной инвазии и количеством пораженных лимфатических узлов [50]. Однако в других исследованиях достоверных отличий содержания ФНО- $\alpha$  в крови у больных РМЖ и у здоровых лиц не установлено, связь показателя с клинико-морфологическими особенностями заболевания также отсутствует [23, 45, 46, 69].

Сведения о прогностической значимости при РМЖ сывороточного уровня ФНО- $\alpha$  ограничены. Так, J.W. Kim et al. показали, что низкое содержание ФНО- $\alpha$  ассоциировано с более продолжительной ремиссией у больных с IV стадией заболевания, получающих лечение таксанами в сочетании с золедроновой кислотой [70]. Низкий уровень ФНО- $\alpha$ , по данным U. Verberoglu et al., является предиктором полного ответа РМЖ на неoadъювантную

химиотерапию [66]. Сочетанное повышение до операции сывороточного уровня четырех биологических маркеров — ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, HER-2 и TGF- $\beta$  — по данным другой группы авторов, является фактором высокого риска рецидива и прогрессирования РМЖ (HR — 22,96;  $p < 0,001$ ) [50].

### ***C-реактивный белок и его клиническая значимость при РМЖ***

C-реактивный белок (СРБ) — многофункциональный полипептид, уровень которого в крови возрастает при инфекциях, травмах, остром и хроническом воспалении, аутоиммунных процессах [71]. Синтезируется СРБ преимущественно клетками печени в ответ на повышение уровня провоспалительных цитокинов в крови (ИЛ-6, ИЛ1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ), однако его источниками могут служить жировая и легочная ткани, каналцы кортикального слоя почек [72].

Основной пул сывороточного СРБ представляет его пентамерная форма (pCRP). Также описаны мономерные (mCRP), фибриллярные и другие формы СРБ, которые отличаются от нативного СРБ биологическими свойствами [73]. Изоформы СРБ способны взаимодействовать с компонентами бактериальных клеток, фосфатидилинолином клеточных мембран, белком компонента С1q, липопротеинами, интегрином  $\alpha_v\beta_3$ . Основные мишени pCRP и mCRP — рецепторы иммуноглобулинов (CD32, CD64 и CD89), представленные на макрофагах, тромбоцитах, моноцитах, гранулоцитах и эндотелиальных клетках и связанные с сигналами активации пролиферации, дифференцировки, дегрануляции клеток, фагоцитозом и секрецией цитокинов [72]. По данным экспериментальных исследований, эффекты pCRP носят противовоспалительный характер и ассоциированы с хроническим воспалением, в то время как mCRP обладает провоспалительными свойствами и способен оказывать противоопухолевое действие, в первую очередь за счет активации макрофагов [74].

У онкологических больных часто наблюдается повышение концентрации СРБ в крови [75], что может быть обусловлено в том числе хроническим воспалением, развивающимся в опухоли, некрозом ткани, присоединением инфекции, иммуносупрессией и последствиями химиотерапии. Неспецифический характер СРБ как маркера воспаления, существование разных изоформ СРБ с разной биологической активностью, а также неоднозначная роль этих изоформ при начальных и распространенных стадиях заболевания создают объективную сложность клинической интерпретации уровня СРБ у онкологических больных [75].

Систематические исследования, направленные на изучение клинической значимости СРБ при РМЖ, ведутся на протяжении последних 30 лет. В клинических исследованиях помимо определения абсолютного уровня СРБ широко используют кумулятивный показатель, сочетающий оценку содержания в сыворотке крови СРБ и концентрации альбумина (Glasgow prognostic score, GPS, или модифицированный GPS, mGPS) [76].

Установлена ассоциация повышенного содержания СРБ в крови с риском развития РМЖ у женщин, более выраженная в азиатской популяции, чем в европейской или американской (величина отношения шансов (odds ratio, OR) составила 1,57; 1,12 и 1,08 соответственно) [77]. Однако, в отличие от опухолей ряда других локализаций, экстремально высокие уровни СРБ (> 50 мкг/мл) при РМЖ встречаются редко [75]. Реже, чем при других

злокачественных опухолях, обнаруживают и высокие значения GPS (21% случаев против 46% при раке предстательной железы и 68% при раке легкого) [78].

Ряд исследователей обращает внимание на выраженную корреляцию между увеличением в крови больных РМЖ уровней СРБ и ИЛ-6 [45, 79, 80], что отражает патофизиологическую взаимосвязь между этими маркерами воспаления. Результаты первых метаанализов показали достоверную корреляцию повышенного сывороточного уровня СРБ у больных РМЖ до начала лечения с низкими показателями ОВ, БРВ и опухоль-специфической выживаемости (HR — 1,62; 1,81 и 2,08 соответственно) [81].

В исследованиях последних лет повышенный уровень СРБ расценивается как фактор высокого риска рецидива заболевания у больных с I–III стадиями РМЖ (HR — 3,97;  $p = 0,004$  [82]; HR — 18,6;  $p = 0,007$  [47]) и значимый фактор неблагоприятного прогноза у больных метастатическим РМЖ [83]. Другие авторы обнаруживают корреляцию СРБ только с показателем ОВ [52]. Описана взаимосвязь исходного уровня СРБ у больных РМЖ с ответом опухоли на химиотерапию [84, 85], а также с частотой и тяжестью токсических эффектов лекарственного лечения [80, 86].

Недавний систематический анализ, представленный М.К. Mikkelsen et al. и включающий публикации с 1990 по 2021 г. (35 исследований, 20 936 больных), привел авторов к заключению, что достоверная корреляция сывороточного уровня СРБ с ОВ пациенток имеет место при метастатическом РМЖ (HR — 1,87), но не подтверждается при местнораспространенном раке, а как предиктивный показатель эффективности химиотерапии СРБ требует дополнительного изучения [87].

### Дизайн исследований как проблема сравнительного анализа данных о сывороточных маркерах воспаления при РМЖ

Данные большинства опубликованных исследований свидетельствуют, что клиническая значимость уровня провоспалительных цитокинов и СРБ при РМЖ зависит от стадии заболевания. Есть указания на то, что у больных РМЖ, получающих противоопухолевую лекарственную терапию, динамика уровня сывороточных цитокинов зависит от используемых препаратов и режима лечения [46, 88]. Однако систематических работ, выполненных в однородных по клиническим характеристикам и виду лечения когортах больных РМЖ, на сегодняшний день недостаточно. В большинстве исследований не учитывается гормональный и нутритивный статус пациенток. Кроме того, в разных исследованиях используют разные системы оценки результатов определения маркеров воспаления. Все это затрудняет сравнительный анализ имеющихся данных, определение целевой группы пациенток, для которых анализ этих показателей был бы наиболее информативен как прогностический или предиктивный фактор, а также осложняет выработку рекомендаций для индивидуальной оценки активности СВР.

Существенной проблемой, ограничивающей возможности использования сывороточных маркеров воспаления как вспомогательных критериев прогноза заболевания при злокачественных опухолях в целом и у больных РМЖ в частности, является их неспецифичность в отношении онкологической патологии. В подавляющем большинстве публикаций наличие хронических воспалительных заболеваний инфекционной, аллергической или другой природы не является критерием исключения больных из ис-

следования и не принимается во внимание при анализе данных. С одной стороны, проявления сопутствующей воспалительной патологии, очевидно, способны исказить корректность интерпретации результатов, а с другой — исходя из существующих представлений, системные факторы хронического воспаления могут влиять на развитие местного патологического процесса у онкологических больных. Кроме того, до настоящего времени остается неясным, является ли повышение уровней провоспалительных цитокинов при РМЖ результатом наличия значительной опухолевой массы и метастазов или именно увеличение содержания медиаторов воспаления в системном кровотоке и тканях способствует прогрессии опухоли до поздней клинической стадии.

Применение высокопроизводительных технологий в исследованиях СВР дает возможность проводить одномоментную оценку множества цитокинов и факторов роста, формировать кластеры параметров, которые характеризуют определенные иммунные процессы и регуляторные взаимосвязи [89, 90], объективно выделять статистически значимые корреляции [60], выявлять новые значимые маркеры воспаления [91]. Все это должно способствовать более глубокому и адекватному пониманию сложных патофизиологических механизмов СВР у онкологических больных и дать предпосылки созданию информативных комплексных алгоритмов для надежной оценки прогноза заболевания.

Результаты сравнительных исследований, в том числе с использованием расширенной панели маркеров воспаления, показывают, что корреляция между уровнями ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и другими цитокинами в крови у больных выражена слабо [47, 57, 91]. Это заставляет предполагать, что увеличение содержания циркулирующих провоспалительных цитокинов при РМЖ обусловлено различными источниками и подвержено разным механизмам регуляции.

Множество цитокинов продуцируется клетками крови и воспалительного инфильтрата тканей. Клиническую значимость определения соотношения популяций клеток периферической крови, отражающих наличие СВР у больных РМЖ, планируется рассмотреть во второй части обзора.

### Заключение

Большинство накопленных клинических данных свидетельствует о том, что изменения системных показателей, указывающие на наличие хронического воспалительного процесса, — содержания в крови ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , СРБ — у больных РМЖ ассоциированы с большей распространенностью злокачественного процесса, морфологическими признаками агрессивности опухолевого роста, низкой частотой ответа опухоли на химиотерапию, низкой общей и безрецидивной выживаемостью пациенток. Эти результаты подтверждают существенную роль факторов хронического воспаления в прогрессии РМЖ и свидетельствуют о необходимости проведения систематических исследований в данном направлении.

В перспективе определение у больных уровня сывороточных маркеров СВР может стать дополнительным фактором, способным улучшить надежность клинической оценки прогноза заболевания, служить обоснованием для выбора оптимальной лечебной тактики, включая использование в лечении РМЖ таргетных противовоспалительных средств.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа осуществлена за счет финансирования по месту работы авторов.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Н.С. Сергеева — формирование концепции поисково-аналитической работы, критический анализ источников литературы, написание разделов обзора;

Т.А. Кармакова — анализ и систематизация данных литературы, написание разделов обзора; М.А. Поляк — поиск источников литературы, написание разделов обзора, подготовка рукописи к публикации; И.И. Алентов — поиск источников литературы, написание разделов обзора, подготовка рукописи к публикации; А.Д. Каприн — критический анализ рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания и одобрение окончательной версии. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации.

## ЛИТЕРАТУРА

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2021. — 252 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (incidence and mortality). Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO (eds). Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute; 2021. 252 p. (In Russ.)]
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646–674. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Greten FR, Grivnenkov SI. Inflammation and cancer: Triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity.* 2019;51(1):27–41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.025>
- Hibino S, Kawazoe T, Kasahara H, et al. Inflammation-induced tumorigenesis and metastasis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5421. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22115421>
- Brenner DR, Scherer D, Muir K, et al. A review of the application of inflammatory biomarkers in epidemiologic cancer research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(9):1729–1751. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0064>
- Guner A, Kim H-I. Biomarkers for evaluating the inflammation status in patients with cancer. *J Gastric Cancer.* 2019;19(3):254–277. doi: <https://doi.org/10.5230/jgc.2019.19.e29>
- Maharjan CK, Mo J, Wang L, et al. Natural and synthetic estrogens in chronic inflammation and breast cancer. *Cancers (Basel).* 2021;14(1):206. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14010206>
- Danforth DN. The role of chronic inflammation in the development of breast cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(15):3918. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13153918>
- Quail DF, Dannenberg AJ. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(3):139–154. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0126-x>
- Hernandez C, Huebener P, Schwabe RF. Damage-associated molecular patterns in cancer: a double-edged sword. *Oncogene.* 2016;35(46):5931–5941. doi: <https://doi.org/10.1038/onc.2016.104>
- Pereira F, Ferreira A, Reis CA, et al. KRAS as a modulator of the inflammatory tumor microenvironment: Therapeutic implications. *Cells.* 2022;11(3):398. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11030398>
- Hinshaw DC, Shevde LA. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression. *Cancer Res.* 2019;79(18):4557–4566. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-3962>
- Baram T, Rubinstein-Achiasaf L, Ben-Yaakov H, et al. Inflammation-driven breast tumor cell plasticity: Stemness/EMT, therapy resistance and dormancy. *Front Oncol.* 2021;10:614468. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.614468>
- Morris RM, Mortimer TO, O'Neill KL. Cytokines: Can cancer get the message? *Cancers (Basel).* 2022;14(9):2178. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14092178>
- Jones VS, Huang RY, Chen LP, et al. Cytokines in cancer drug resistance: Cues to new therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1865(2):255–265. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2016.03.005>
- Liu Y, Cao X. Characteristics and significance of the pre-metastatic niche. *Cancer Cell.* 2016;30(5):668–681. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.09.011>
- Middleton JD, Stover DG, Hai T. Chemotherapy-exacerbated breast cancer metastasis: A paradox explainable by dysregulated adaptive-response. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3333. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19113333>
- D'Alterio C, Scala S, Sozzi G, et al. Paradoxical effects of chemotherapy on tumor relapse and metastasis promotion. *Semin Cancer Biol.* 2020;60:351–361. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.08.019>
- Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. — М.: Фолиант, 2018. — 52 с. [Simbirsev AS. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases. Moscow: Foliant; 2018. 52 p. (In Russ.)]
- Chen Y, Zhong H, Zhao Y, et al. Role of platelet biomarkers in inflammatory response. *Biomark Res.* 2020;8:28. doi: <https://doi.org/10.1186/s40364-020-00207-2>
- Esquivel-Velázquez M, Ostoa-Saloma P, Palacios-Arreola MI, et al. The role of cytokines in breast cancer development and progression. *J Interferon Cytokine Res.* 2015;35(1):1–16. doi: <https://doi.org/10.1089/jir.2014.0026>
- Kaur RP, Vasudeva K, Singla H, et al. Analysis of pro- and anti-inflammatory cytokine gene variants and serum cytokine levels as prognostic markers in breast cancer. *J Cell Physiol.* 2018;233(12):9716–9723. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.26901>
- Lv Z, Liu M, Shen J, et al. Association of serum interleukin-10, interleukin-17A and transforming growth factor- $\alpha$  levels with human benign and malignant breast diseases. *Exp Ther Med.* 2018;15(6):5475–5480. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6109>
- Paccagnella M, Abbona A, Michelotti A, et al. Circulating cytokines in metastatic breast cancer patients select different prognostic groups and patients who might benefit from treatment beyond progression. *Vaccines (Basel).* 2022;10(1):78. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines10010078>
- Kawaguchi K, Sakurai M, Yamamoto Y, et al. Alteration of specific cytokine expression patterns in patients with breast cancer. *Sci Rep.* 2019;9(1):2924. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39476-9>
- Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol.* 2021;33(3):127–148. doi: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxaa078>
- Chen K, Satlof L, Stoffels G, et al. Cytokine secretion in breast cancer cells — MILLIPLEX assay data. *Data Brief.* 2019;28:104798. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.104798>
- Masjedi A, Hashemi V, Hojjat-Farsangi M, et al. The significant role of interleukin-6 and its signaling pathway in the immunopathogenesis and treatment of breast cancer. *Biomed Pharmacother.* 2018;108:1415–1424. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.177>

30. Lee HJ, Zhuang G, Cao Y, et al. Drug resistance via feedback activation of Stat3 in oncogene-addicted cancer cells. *Cancer Cell*. 2014;26(2):207–221. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.05.019>
31. Jia D, Li L, Andrew S, et al. An autocrine inflammatory forward-feedback loop after chemotherapy withdrawal facilitates the repopulation of drug-resistant breast cancer cells. *Cell Death Dis*. 2017;8(7):e2932. doi: <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.319>
32. Shi Z, Yang WM, Chen LP, et al. Enhanced chemosensitization in multidrug-resistant human breast cancer cells by inhibition of IL-6 and IL-8 production. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135(3):737–747. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2196-0>
33. Tsukamoto H, Fujieda K, Senju S, et al. Immune-suppressive effects of interleukin-6 on T-cell-mediated anti-tumor immunity. *Cancer Sci*. 2018;109(3):523–530. doi: <https://doi.org/10.1111/cas.13433>
34. Todorović-Raković N, Milovanović J. Interleukin-8 in breast cancer progression. *J Interferon Cytokine Res*. 2013;33(10):563–570. doi: <https://doi.org/10.1089/jir.2013.0023>
35. Mishra A, Suman KH, Nair N, et al. An updated review on the role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in the progression and metastasis of breast cancer. *Mol Biol Rep*. 2021;48(9):6551–6561. doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06648-8>
36. De Campos Zuccari DAP, Leonel C, Castro R, et al. An immunohistochemical study of interleukin-8 (IL-8) in breast cancer. *Acta Histochem*. 2012;114(6):571–576. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2011.10.007>
37. Ruffini PA. The CXCL8-CXCR1/2 axis as a therapeutic target in breast cancer stem-like cells. *Front Oncol*. 2019;9:40. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00040>
38. Ginestier C, Liu S, Diebel ME, et al. CXCR1 blockade selectively targets human breast cancer stem cells in vitro and in xenografts. *J Clin Invest*. 2010;120(2):485–497. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI139397>
39. Yi M, Peng C, Xia B, et al. CXCL8 facilitates the survival and paclitaxel-resistance of triple-negative breast cancers. *Clin Breast Cancer*. 2022;22(2):e191–e198. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.06.009>
40. Cruceru D, Baldasici O, Balacescu O, et al. The dual role of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches. *Cell Oncol (Dordr)*. 2020;43(1):1–18. doi: <https://doi.org/10.1007/s13402-019-00489-1>
41. Montfort A, Colacios C, Levade T, et al. The TNF paradox in cancer progression and immunotherapy. *Front Immunol*. 2019;10:1818. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01818>
42. Buyuk B, Jin S, Ye K. Epithelial-to-mesenchymal transition signaling pathways responsible for breast cancer metastasis. *Cell Mol Bioeng*. 2021;15(1):1–13. doi: <https://doi.org/10.1007/s12195-021-00694-9>
43. Mercogliano MF, Bruni S, Elizalde PV, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  blockade: An opportunity to tackle breast cancer. *Front Oncol*. 2020;10:584. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00584>
44. Liu W, Lu X, Shi P, et al. TNF- $\alpha$  increases breast cancer stem-like cells through up-regulating TAZ expression via the non-canonical NF- $\kappa$ B pathway. *Sci Rep*. 2020;10(1):1804. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58642-y>
45. Zhang GJ, Adachi I. Serum interleukin-6 levels correlate to tumor progression and prognosis in metastatic breast carcinoma. *Anticancer Res*. 1999;19(2B):1427–1432.
46. Pusztai L, Gregory BW, Baggerly KA, et al. Pharmacoproteomic analysis of prechemotherapy and postchemotherapy plasma samples from patients receiving neoadjuvant or adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer*. 2004;100(9):1814–1822. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.20203>
47. Shimura T, Shibata M, Gonda K, et al. Prognostic impact of interleukin-6 and C-reactive protein on patients with breast cancer. *Oncol Lett*. 2019;17(6):5139–5146. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10183>
48. Fuksiewicz M, Kowalska M, Kotowicz B, et al. Serum soluble tumour necrosis factor receptor type I concentrations independently predict prognosis in patients with breast cancer. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(10):1481–1486. doi: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.278>
49. Cho YA, Sung MK, Yeon JY, et al. Prognostic role of interleukin-6, interleukin-8, and leptin levels according to breast cancer subtype. *Cancer Res Treat*. 2013;45(3):210–219. doi: <https://doi.org/10.4143/crt.2013.45.3.210>
50. Tripsianis G, Papadopoulou E, Agnostopoulos K, et al. Coexpression of IL-6 and TNF- $\alpha$ : prognostic significance on breast cancer outcome. *Neoplasma*. 2014;61(2):205–212. doi: [https://doi.org/10.4149/neo\\_2014\\_026](https://doi.org/10.4149/neo_2014_026)
51. Noman AS, Uddin M, Chowdhury AA, et al. Serum sonic hedgehog (SHH) and interleukin-(IL-6) as dual prognostic biomarkers in progressive metastatic breast cancer. *Sci Rep*. 2017;7(1):1796. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01268-4>
52. Ma YY, Wang H, Zhao WD, et al. Prognostic value of combined lactate dehydrogenase, C-reactive protein, Cancer Antigen 153 and Cancer Antigen 125 in metastatic breast cancer. *Cancer Control*. 2022;29:10732748211053150. doi: <https://doi.org/10.1177/10732748211053150>
53. Wang H, Yang X. Association between serum cytokines and progression of breast cancer in Chinese population. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(49):e8840. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000008840>
54. Paz MFCJ, Gomes Júnior AL, Islam MT, et al. Assessment of chemotherapy on various biochemical markers in breast cancer patients. *J Cell Biochem*. 2018;119(3):2923–2928. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.26487>
55. Li F, Wei L, Li S, et al. Indoleamine-2,3-dioxygenase and interleukin-6 associated with tumor response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(64):107844–107858. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22253>
56. Tripsianis G, Papadopoulou E, Romanidis K, et al. Overall survival and clinicopathological characteristics of patients with breast cancer in relation to the expression pattern of HER-2, IL-6, TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(11):6813–6820. doi: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.11.6813>
57. Ma Y, Ren Y, Dai ZJ, et al. IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  levels correlate with disease stage in breast cancer patients. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(3):421–426. doi: <https://doi.org/10.17219/acem/62120>
58. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al; International TILs Working Group 2014. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015;26(2):259–271. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu450>
59. Lin S, Gan Z, Han K, et al. Interleukin-6 as a prognostic marker for breast cancer: a meta-analysis. *Tumori*. 2015;101(5):535–541. doi: <https://doi.org/10.5301/tj.5000357>
60. Sparano JA, O'Neill A, Graham N, et al. Inflammatory cytokines and distant recurrence in HER2-negative early breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2022;8(1):16. doi: <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00376-9>
61. Gupta N, Goswami B, Mittal P. Effect of standard anthracycline based neoadjuvant chemotherapy on circulating levels of serum IL-6 in patients of locally advanced carcinoma breast — a prospective study. *Int J Surg*. 2012;10(10):638–640. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2012.11.007>
62. Mittal P, Gupta N, Goswami B. Serum IL-6 level as a predictor of response to neo-Adjuvant chemotherapy in patients of breast carcinoma. *Hellenic Journal of Surgery*. 2016;88:306–310. doi: <https://doi.org/10.1007/s13126-016-0338-2>
63. Benoy IH, Salgado R, Van Dam P, et al. Increased serum interleukin-8 in patients with early and metastatic breast cancer correlates with early dissemination and survival. *Clin Cancer Res*. 2004;10(21):7157–7162. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0812>
64. Tiainen L, Hämäläinen M, Luukkaala T, et al. Low plasma IL-8 levels during chemotherapy are predictive of excellent long-term survival in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2019;19(4):e522–e533. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.03.006>
65. Derin D, Soydinc HO, Guney N, et al. Serum IL-8 and IL-12 levels in breast cancer. *Med Oncol*. 2007;24(2):163–168. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02698035>

66. Berberoglu U, Yildirim E, Celen O. Serum levels of tumor necrosis factor alpha correlate with response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Int J Biol Markers*. 2004;19(2):130–134. doi: <https://doi.org/10.1177/17246008041900207>
67. Fuksiewicz M, Kowalska M, Kotowicz B, et al. Serum soluble tumour necrosis factor receptor type I concentrations independently predict prognosis in patients with breast cancer. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(10):1481–1486. doi: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.278>
68. Griffith KA, Ryan AS. IL-6 and soluble receptors in overweight and obese African American women with and without breast cancer. *Biol Res Nurs*. 2021;23(2):218–222. doi: <https://doi.org/10.1177/1099800420945787>
69. Zhu X, Du L, Feng J, et al. Clinicopathological and prognostic significance of serum cytokine levels in breast cancer. *Clin Lab*. 2014;60(7):1145–1151. doi: <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2013.130738>
70. Kim JW, Lee S, Kim HS, et al. Prognostic effects of cytokine levels on patients treated with taxane and zoledronic acid for metastatic breast cancer in bone (BEAT-ZO) (KCSG BR 10-13). *Cytokine*. 2021;142:155487. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155487>
71. Вельков В.В. С-реактивный белок — «золотой маркер», многозначительный и незаменимый в лабораторной диагностике острых воспалительных процессов и оценке рисков сосудистых патологий. — М.: Диакон, 2012. — 80 с. [Velkov VV. C-reactive protein is a "gold marker", meaningful and indispensable in the laboratory diagnosis of acute inflammatory processes and risk of vascular pathologies assessment. Moscow: Diakon; 2012. 80 p. (In Russ.)]
72. Salazar J, Martínez MS, Chávez-Castillo M, et al. C-reactive protein: An in-depth look into structure, function, and regulation. *Int Sch Res Notices*. 2014;2014:653045. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/653045>
73. Bruserud Ø, Aarstad HH, Tvedt THA. Combined C-reactive protein and novel inflammatory parameters as a predictor in cancer — What can we learn from the hematological experience? *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1966. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12071966>
74. Potempa LA, Rajab IM, Olson ME, et al. C-reactive protein and cancer: Interpreting the differential bioactivities of its pentameric and monomeric, modified isoforms. *Front Immunol*. 2021;12:744129. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.744129>
75. Hart PC, Rajab IM, Alebraheem M, et al. C-reactive protein and cancer—diagnostic and therapeutic insights. *Front Immunol*. 2020;11:595835. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.595835>
76. Dolan RD, Laird BJA, Horgan PG, et al. The prognostic value of the systemic inflammatory response in randomised clinical trials in cancer: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;132:130–137. doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.09.016>
77. Guo L, Liu S, Zhang S, et al. C-reactive protein and risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:10508. doi: <https://doi.org/10.1038/srep10508>
78. Proctor MJ, Talwar D, Balmar SM, et al. The relationship between the presence and site of cancer, an inflammation-based prognostic score and biochemical parameters. Initial results of the Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br J Cancer*. 2010;103(6):870–876. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605855>
79. Ravishankaran P, Karunanithi R. Clinical significance of pre-operative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in breast cancer patients. *World J Surg Oncol*. 2011;9:18. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7819-9-18>
80. Netterberg I, Karlsson MO, Nielsen EI, et al. The risk of febrile neutropenia in breast cancer patients following adjuvant chemotherapy is predicted by the time course of interleukin-6 and C-reactive protein by modelling. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(3):490–500. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.13477>
81. Han Y, Mao F, Wu Y, et al. Prognostic role of C-reactive protein in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2011;26(4):209–215. doi: <https://doi.org/10.5301/IJBM.2011.8872>
82. Takeuchi H, Kawanaka H, Fukuyama S et al. Comparison of the prognostic values of preoperative inflammation-based parameters in patients with breast cancer. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177137. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177137>
83. Honecker F, Harbeck N, Schnabel C, et al. Geriatric assessment and biomarkers in patients with metastatic breast cancer receiving first-line mono-chemotherapy: Results from the randomized phase III PELICAN trial. *J Geriatr Oncol*. 2018;9(2):163–169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2017.09.009>
84. Miyagawa Y, Yanai A, Yanagawa T, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio and c-reactive protein predict efficacy of treatment with bevacizumab plus paclitaxel for locally advanced or metastatic breast cancer. *Oncotarget*. 2020;11(1):86–98. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27423>
85. Nome ME, Euceda LR, Jabeen S, et al. Serum levels of inflammation-related markers and metabolites predict response to neoadjuvant chemotherapy with and without bevacizumab in breast cancers. *Int J Cancer*. 2020;146(1):223–235. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.32638>
86. Wang D, Duan L, Tu Z, et al. The Glasgow Prognostic Score predicts response to chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Chemotherapy*. 2016;61(4):217–222. doi: <https://doi.org/10.1159/000443367>
87. Mikkelsen MK, Lindblom NAF, Dyhl-Polk A, et al. Systematic review and meta-analysis of C-reactive protein as a biomarker in breast cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2022;1–21. doi: <https://doi.org/10.1080/10408363.2022.2050886>
88. Jabeen S, Zucknick M, Nome M, et al. Serum cytokine levels in breast cancer patients during neoadjuvant treatment with bevacizumab. *Oncimmunology*. 2018;7(11):e1457598. doi: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1457598>
89. Kawaguchi K, Sakurai M, Yamamoto Y, et al. Alteration of specific cytokine expression patterns in patients with breast cancer. *Sci Rep*. 2019;9(1):2924. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39476-9>
90. Paccagnella M, Abbona A, Michelotti A, et al. Circulating cytokines in metastatic breast cancer patients select different prognostic groups and patients who might benefit from treatment beyond progression. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(1):78. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines10010078>
91. Li L, Chen L, Zhang W, et al. Serum cytokine profile in patients with breast cancer. *Cytokine*. 2017;89:173–178. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.12.017>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Кармакова Татьяна Анатольевна**, д.б.н. [Tatiana A. Karmakova, PhD in Biology]; адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3 [address: 3, 2nd Botkinsky passage, 125284, Moscow, Russia]; e-mail: [kalmari23@yandex.ru](mailto:kalmari23@yandex.ru), SPIN-код: 4364-6134, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8017-5657>

**Сергеева Наталья Сергеевна**, д.б.н., профессор [Natalia S. Sergeeva, PhD in Biology, Professor]; e-mail: [prognoz.01@mail.ru](mailto:prognoz.01@mail.ru), SPIN-код: 1805-8141, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7406-9973>

**Поляк Марианна Александровна** [Marianna A. Polyak]; e-mail: [marianna29@yandex.ru](mailto:marianna29@yandex.ru), SPIN-код: 1134-3930, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3347-3106>

**Алентов Игорь Игоревич**, к.б.н. [Igor I. Alentov, PhD in Biology]; e-mail: [igoralentov@yandex.ru](mailto:igoralentov@yandex.ru), SPIN-код: 9992-7676, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5920-5823>

**Каприн Андрей Дмитриевич**, д.м.н., профессор, академик РАМН [Andrey D. Kaprin, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences]; e-mail: [kaprin@mail.ru](mailto:kaprin@mail.ru), SPIN-код: 1759-8101, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>