

Особливості секреції про- і протизапальних цитокінів у хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози

О. М. Білий  *1,2,A,C,D, Н. А. Мітряєва  1,C,D,E, М. В. Красносельський  1,2,A,F,
Л. В. Гребіник  1,D,E

¹ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків, ²Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

рак молочної залози, хвороби прогресування, цитокіни.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 536-540

*E-mail: abely@ukr.net

Вторинно-набряковий рак грудної залози (ВНРГЗ) T4b має несприятливий прогноз.

Мета роботи – вивчення балансу рівнів прозапальних (TNF α , IL-8) і протизапального (IL-4) цитокінів у сироватці крові хворих на ВНРГЗ до спеціального лікування.

Матеріали та методи. Обстежили 87 хворих на рак грудної залози (РГЗ) до лікування: 42 особи із ВНРГЗ у стадії T4bN0-3M0, 45 пацієнтів із РГЗ у стадії T3-4N1-3M0 без набряку. Контрольна група – 15 пацієнок із фіброаденомами грудних залоз. Вміст цитокінів (IL-4, IL-8, TNF α) у сироватці крові хворих визначали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу.

Результати. У хворих на ВНРГЗ порівняно з пацієнтами без онкозахворювання виявили вірогідне підвищення рівнів прозапальних цитокінів (IL-8, TNF α) у сироватці крові на тлі незначного підвищення рівня протизапального цитокіну (IL-4) у 22 % випадків. При РГЗ без набряку є дисбаланс у бік прозапальних цитокінів, але при ВНРГЗ він істотно виражений (31,6 проти 12,4 раза та 5,6 проти 3,2 раза).

Висновки. У більшості хворих на ВНРГЗ спостерігають дисбаланс цитокінового профілю в бік прозапальних цитокінів (IL-8, TNF α). Пацієнти із ВНРГЗ із підвищеним рівнем про- і протизапальних цитокінів до лікування – група з найвищим ризиком щодо прогресування пухлини та метастазування. Пригнічення ефектів IL-8 або пов'язаних із ним СХС-хемокінів, TNF α тощо може мати важливі наслідки для системного лікування ВНРГЗ.

Key words:

breast cancer, disease progression, cytokines.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (4), 536-540

The pattern of pro- and anti-inflammatory cytokine secretion in patients with secondary edematous breast cancer

O. M. Bilyi, N. A. Mitriaieva, M. V. Krasnoselskyi, L. V. Hrebinyk

Secondary edematous breast cancer (SEBC), T4b, has a poor prognosis.

The aim of this study is to examine the balance in serum levels of pro-inflammatory (TNF α , IL-8) and anti-inflammatory (IL-4) cytokines in patients with SEBC before special treatment.

Materials and methods. A total of 87 patients with breast cancer (BC) were examined before treatment: 42 patients with SEBC in T4bN0-3M0 stage and 45 BC patients in T3-4N1-3M0 stage without edema. The control group consisted of 15 patients with fibroadenomas. The serum levels of cytokines (IL-4, IL-8, TNF α) in the patients was determined using the enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. In the SEBC patients as compared to the patients without cancer, the serum pro-inflammatory cytokine (IL-8, TNF α) levels were significantly increased and the anti-inflammatory cytokine (IL-4) level was slightly increased in 22 %. In BC without edema, an imbalance was noted in favor of pro-inflammatory cytokines, but in SEBC it was more pronounced (31.6 versus 12.4 and 5.6 versus 3.2, respectively).

Conclusions. In the majority of SEBC patients, there is an imbalance in the cytokine profile in favor of the pro-inflammatory cytokines (IL-8, TNF α). SEBC patients with elevated levels of both pro- and anti-inflammatory cytokines before treatment are the highest risk group of tumor progression and metastasis. Inhibition of the IL-8 effects or related CXC chemokines, TNF α , and others may have important consequences for the systemic treatment of SEBC.

Ключевые слова:

рак молочной железы, болезни прогрессирующее, цитокины.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 536-540

Особенности секреции про- и противовоспалительных цитокинов у больных вторично-отечным раком молочной железы

A. N. Belyi, N. A. Mitriaieva, M. V. Krasnoselskyi, L. V. Hrebinyk

Вторично-отечный рак грудной железы (ВОРГЖ) T4b имеет неблагоприятный прогноз.

Цель работы – изучение баланса уровней провоспалительных (TNF α , IL-8) и противовоспалительного (IL-4) цитокинов в сыворотке крови больных ВОРГЖ до специального лечения.

Материалы и методы. Обследовали 87 больных раком грудной железы (РГЖ) до лечения: 42 пациента с ВОРГЖ в стадии T4bN0-3M0, 45 больных РГЖ в стадии T3-4N1-3M0 без отека. Контрольная группа – 15 пациенток с фиброаденомами

молочных желез. Содержание цитокинов (IL-4, IL-8, TNF α) в сыворотке крови больных определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. У больных ВОРГЖ по сравнению с пациентами без онкозаболевания отмечено достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-8, TNF α) в сыворотке крови на фоне незначительного повышения уровня противовоспалительного цитокина (IL-4) в 22 % случаев. При РГЖ без отека отмечен дисбаланс в пользу провоспалительных цитокинов, но при ВОРГЖ он более выражен (31,6 против 12,4 раза и 5,6 против 3,2 раза).

Выводы. У большинства больных ВОРГЖ установлен дисбаланс цитокинового профиля в пользу провоспалительных цитокинов (IL-8, TNF α). Пациенты с ВОРГЖ с повышенным уровнем про- и противовоспалительных цитокинов до лечения – группа с наиболее высоким риском прогрессирования опухоли и метастазирования. Угнетение эффектов IL-8 или связанных с ним СХС-хемокинов, TNF α и др. может иметь важные последствия для системного лечения ВОРГЖ.

Одна з найагресивніших форм рака грудної залози (РГЗ) – вторинно-набряковий рак грудної залози (ВНРГЗ), який має несприятливий прогноз, адже загальна п'ятирічна виживаність не перевищує 34–45 % [1]. ВНРГЗ – вузлова форма захворювання з розвитком вторинного набряку (Т4b). Лікування таких пацієнток вважають складним, а його ефективність недостатня [2]. Отже, розроблення нових підходів до оцінювання особливостей цього захворювання, прогнозу та вибору адекватного лікування є актуальним [3].

Одна з суттєвих особливостей ВНРГЗ – вираженість хронічного запалення. Запальна реакція відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні різних видів раку, включаючи рак молочної залози. Запальна реакція, пов'язана з раком, спричиняє проліферацію та виживання злоскіслих клітин, ангіогенез і метастазування раку молочної залози, а також порушує адаптивні імунні реакції та змінює реакції на хіміотерапевтичні засоби. Важкі запальні реакції призводять до слабшої адаптаційної імунної відповіді, що зумовлює її дисбаланс і прогресування раку, а також погану загальну виживаність [4].

Важливе значення під час і запалення, і канцерогенезу мають цитокини – низькомолекулярні білкові продукти активованих клітин імунної системи та пухлин, що є модифікаторами широкого спектра патологічних реакцій. Вони здійснюють ендогенну регуляцію міжклітинних взаємодій усіх видів імунної системи, гемопоєзу та запалення, а також міжсистемних взаємодій. Цитокини можуть бути ростовими факторами для клітин пухлини. Пухлинні клітини самі продукують цитокини, які є аутокринними факторами росту. Але цитокини є також важливими протипухлинними факторами. Залежно від впливу на запальний процес цитокини поділяють на дві групи: прозапальні (TNF α , IL-8 тощо) та протизапальні (IL-4, IL-10 тощо) [5]. Важливе значення в патогенезі багатьох захворювань, зокрема онкологічних, належить не тільки і не стільки зміні рівня того чи іншого цитокіну, скільки дисбалансу про- і протизапальних цитокинів, бо він у багатьох випадках визначає перебіг пухлинного процесу, прогноз захворювання та тактику лікування, яке спрямоване на усунення цитокинового дисбалансу [6].

У доступній фаховій літературі майже немає відомостей про дослідження цитокинового балансу при ВНРГЗ, від якого залежить перебіг і системного, і локального запального процесу, а також розвиток пухлинного процесу. Отже, доцільним та актуальним є дослідження балансу про- і протизапальних цитокинів у хворих на ВНРГЗ.

Мета роботи

Вивчення балансу рівнів прозапальних (ФНО, IL-8) і протизапального (IL-4) цитокинів у сироватці крові хворих на ВНРГЗ до спеціального лікування.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 87 хворих на рак грудної залози. Усі хворі перебували на лікуванні в ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України» у 2015–2019 рр. Пацієнток обстежили до лікування.

Вік 42 осіб, які хворі на ВНРГЗ у стадії Т4bN0-3M0, – 34–71 рік (медіана 53,1). У 26 жінок настала менопауза. Протоковий рак констатували у 25 (60 %) пацієнток, часточковий – у 17 (40 %). Пухлина понад 5 см виявлена у 20 (47,6 %) осіб, менше ніж 5 см – у 22 (52,4 %).

Група порівняння – 45 хворих на місцево-поширений рак грудної залози без набряку у стадії Т3-4N1-3M0 віком 30–67 років (медіана 52,3). 19 пацієнток були в менопаузі. Пухлина понад 5 см виявлена у 12 (26,7 %) жінок, менше ніж 5 см – у 33 (73,3 %). Протоковий рак діагностували у 33 (73,3 %) хворих, часточковий – у 12 (26,7 %).

Контрольна група – жінки з фіброаденомами грудних залоз (15 пацієнток віком 39–55 років), яких згодом прооперували.

Вміст цитокинів (IL-4, IL-8, TNF α) у сироватці крові хворих на ВНРГЗ групи порівняння та контрольної визначали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів реактивів ЗАТ «Вектор-Бест», РФ. Вимірювання здійснили з допомогою напівавтоматичного імуноферментного аналізатора Immunochem-2100 (США).

Від пацієнтів отримали інформовану згоду на участь у дослідженні, яке здійснили згідно з основними біоетичними нормами Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження» (1964–2013 рр.). Протоколи дослідження схвалені комітетом з питань біоетики та деонтології ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України».

Статистичний аналіз даних виконали за допомогою пакета статистичних програм Statistica, використовуючи непараметричні методи для малих вибірок. Результати наведено як Me [LQ; UQ], Me – медіана, [LQ; UQ] – верхній і нижній квартилі. Результати, встановлені у групах дослідження, порівнювали за допомогою критерію Манна–Вітні. Розбіжності вважали статистично значущими

Таблиця 1. Рівні про- і протизапальних цитокінів та їхнє співвідношення у хворих на ВНРГЗ і РГЗ до початку лікування, Ме (LQ; UQ)

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група	ВНРГЗ	РГЗ
IL-8, пг/мл	4,7 (2,4; 5,8)	148,6 (84,8; 211,4)*#	58,2 (36,2; 82,7)*
TNF α , пг/мл	2,8 (1,6; 3,2)	15,6 (10,2; 18,2)*	9,1 (7,1; 12,3)*
IL-4, пг/мл	1,8 (1,2; 2,2)	1,9 (1,3; 3,5)	5,5 (4,3; 6,8)*
IL-8 / IL-4	2,6	77,1	27,0
TNF α / IL-4	1,5	8,1	2,8

*: значущість відмінностей вмісту цитокінів у різних групах хворих (критерій Манна-Вітні), $p < 0,05$; #: значущість відмінностей вмісту цитокінів у хворих порівняно з контролем (критерій Манна-Вітні), $p < 0,05$.

при $p < 0,05$. Коефіцієнт рангової кореляції визначали методом Спірмена.

Результати

Аналіз рівнів цитокінів у сироватці крові хворих на ВНРГЗ до спеціального лікування показав вірогідне підвищення рівня прозапальних цитокінів IL-8 і TNF α у 31,6 та 5,6 рази порівняно з контролем (табл. 1). Рівень протизапального цитокіну IL-4 у 22 % хворих утріч вищий, ніж у контрольній групі, а у 78 % пацієнтів цей показник майже не відрізнявся. Результати свідчать про цитокіновий дисбаланс перед лікуванням захворювання в бік переважання концентрації прозапальних цитокінів.

У групі хворих на РГЗ також визначили підвищення концентрації прозапальних цитокінів IL-8 і TNF α у 12,4 та 3,2 рази відповідно на тлі майже незмінного вмісту протизапального цитокіну IL-4. Отже, у разі РГЗ також наявний дисбаланс у бік прозапальних цитокінів, але це виражено менше, ніж при ВНРГЗ (31,6 проти 12,4 рази та 5,6 проти 3,2 рази).

У хворих на ВНРГЗ зафіксували підвищення індексів IL-8/IL-4 та TNF α /IL-4 порівняно з контрольною групою. У підгрупі хворих на ВНРГЗ із незмінним рівнем IL-4 індекс співвідношення IL-8/IL-4 підвищувався у 29,6 рази, індекс TNF α /IL-4 – у 5,4 рази, а в підгрупі хворих на ВНРГЗ із підвищеним рівнем IL-4 індекс IL-8/IL-4 зростав у 10,4 рази, індекс TNF α /IL-4 – у 1,9 рази.

У хворих на РГЗ індекси IL-8/IL-4 і TNF α /IL-4 підвищувалися порівняно з контрольною групою, але менше, ніж у більшості хворих на ВНРГЗ. Отже, індекси IL-8/IL-4 та TNF α /IL-4 при ВНРГЗ вищі порівняно з індексами при РГЗ у 2,0 та 1,4 рази відповідно.

У хворих на ВНРГЗ виявили кореляцію між вмістом TNF α та IL-4 ($r = 0,4$, $p < 0,05$), IL-8 та IL-4 ($r = 0,6$, $p < 0,01$), між рівнем IL-4 і індексом IL-8/IL-4 ($r = 0,6$, $p < 0,01$).

Обговорення

Результати свідчать про виражений дисбаланс, який характеризується перевагою прозапального профілю у хворих на ВНРГЗ до спеціального лікування. Підвищення рівнів прозапальних цитокінів (IL-8, TNF α) на тлі незначного зростання рівня протизапального IL-4 у 22 % хворих на ВНРГЗ, імовірно, – тенденція до активації прозапальної відповіді організму на розвиток системного прозапального синдрому, котрий асоційований із пухлинним процесом.

За даними фахової літератури, TNF α – імунологічний маркер злоякісності та прогресування онкологічного процесу, що майже завжди корелює з клінічним проявом злоякісності пухлини [7–9]. Не менш важливе значення IL-8 (прозапальний хемокін CXCL8) у канцерогенезі, адже він посилює ангиогенез, відіграє важливу роль у виживаності ендотеліальних клітин та їхньої проліферації, інгібує апоптоз, посилює експресію антиапоптичних генів, бере участь у формуванні резистентності до хіміопроменевої терапії, метастазуванні, а також є критерієм інтенсивного запалення [10, 11]. Системний вплив прозапальних цитокінів (IL-8) на організм призводить до циркуляторних розладів, спричиняючи стимуляцію макрофагів, нейтрофілів, продукцію додаткової кількості медіаторів запалення. Вони також відіграють важливу роль у взаємодії пухлини з її мікрооточенням [12].

Підвищення рівня IL-4 у 22 % хворих, хоч і не стільки, як прозапальних цитокінів, вказує на активізацію не тільки проліферації в пухлині, але й зумовлює виживання клітин раку молочної залози й метастазування через активацію IL-4/IL-4R α сигнального шляху [13, 14]. Хворі на ВНРГЗ із підвищеним рівнем про- і протизапальних цитокінів до лікування – група з найвищим ризиком щодо прогресування пухлини та метастазування.

Результати дослідження показали, що в більшості хворих на ВНРГЗ наявний дисбаланс цитокінового профілю в бік прозапальних цитокінів (IL-8, TNF α). Більшість клінічних досліджень підтверджують надмірну експресію прозапальних цитокінів при місцево-поширеному раку грудної залози. Отже, пригнічення ефектів IL-8 або пов'язаних із ним СХС-хемокинів, TNF α тощо може мати важливі наслідки для системного лікування ВНРГЗ [6, 10, 12, 15].

Висновки

1. При ВНРГЗ відбуваються зміни балансу про- і протизапальних цитокінів із переважанням прозапального профілю.

2. У хворих на ВНРГЗ порівняно з пацієнтами без онкологічного захворювання виявили вірогідне підвищення рівнів прозапальних цитокінів (IL-8, TNF α) у сироватці крові на тлі незначного підвищення рівня протизапального цитокіну (IL-4) у 22 % випадків.

3. При РГЗ без набряку також встановили дисбаланс у бік прозапальних цитокінів, але при ВНРГЗ він вираженіший (31,6 проти 12,4 рази та 5,6 проти 3,2 рази).

4. Хворі на ВНРГЗ із підвищеним рівнем про- і протизапальних цитокінів до лікування – група з найвищим ризиком щодо прогресування пухлини та метастазування.

Перспективи подальших досліджень. Підвищення ефективності лікування хворих на ВНРГЗ шляхом включення до неoad'ювантного лікувального протоколу селективних інгібіторів про- і протизапальних ланцюгів туморогенезу, спрямованих проти окремих цитокінів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 12.10.2020

Після доопрацювання / Revised: 21.04.2021

Прийнято до друку / Accepted: 12.05.2021

Відомості про авторів:

Білий О. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення онкологічної хірургії, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України»; доцент каф. онкології, радіології та радіаційної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-6267-0331](https://orcid.org/0000-0001-6267-0331)

Мітряєва Н. А., д-р біол. наук, старший науковий співробітник, зав. лабораторії радіаційної онкології, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0001-7641-3133](https://orcid.org/0000-0001-7641-3133)

Красносельський М. В., д-р мед. наук, професор, директор, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України»; зав. каф. онкології, радіології та радіаційної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5329-5533](https://orcid.org/0000-0001-5329-5533)

Гребіник Л. В., науковий співробітник лабораторії радіаційної онкології, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0001-5010-5407](https://orcid.org/0000-0001-5010-5407)

Information about authors:

Bilyi O. M., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Surgical Oncology, State Institution "Institute of Medical Radiology and Oncology named after S. P. Grigoriev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Associate Professor of the Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Mitriayeva N. A., PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Radiation Oncology, State Institution "Institute of Medical Radiology and Oncology named after S. P. Grigoriev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Krasnoselskiy M. V., MD, PhD, DSc, Professor, Director of the State Institution "Institute of Medical Radiology and Oncology named after S. P. Grigoriev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Head of the Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Hrebinyk L. V., Researcher, Laboratory of Radiation Oncology, State Institution "Institute of Medical Radiology and Oncology named after S. P. Grigoriev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Сведения об авторах:

Белый А. Н., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения онкологической хирургии, ГУ «Институт медицинской радиологии и онкологии имени С. П. Григорьевы НАМН Украины»; доцент каф. онкологии, радиологии и радиационной медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.

Митряева Н. А., д-р биол. наук, старший научный сотрудник, зав. лабораторией радиационной онкологии, ГУ «Институт медицинской радиологии и онкологии имени С. П. Григорьевы НАМН Украины», г. Харьков.

Красносельский Н. В., д-р мед. наук, профессор, директор, ГУ «Институт медицинской радиологии и онкологии имени С. П. Григорьевы НАМН Украины»; зав. каф. онкологии, радиологии и радиационной медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.

Гребеник Л. В., научный сотрудник лаборатории радиационной онкологии, ГУ «Институт медицинской радиологии и онкологии имени С. П. Григорьевы НАМН Украины», г. Харьков.

Список літератури

- [1] Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020. Vol. 70. Issue 1. P. 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- [2] Does nonmetastatic inflammatory breast cancer have a worse prognosis than other nonmetastatic T4 cancers? / A. Romanoff et al. *Cancer*. 2018. Vol. 124. Issue 22. P. 4314-4321. <https://doi.org/10.1002/cncr.31757>
- [3] Tumor Biology Predicts Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients Presenting with Locally Advanced Breast Cancer / L. F. Gentile et al. *Annals of Surgical Oncology*. 2017. Vol. 24. Issue 13. P. 3896-3902. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6085-y>

- [4] Inflammation and Cancer / N. Singh et al. *Annals of African Medicine*. 2019. Vol. 18. Issue 3. P. 121-126. https://doi.org/10.4103/aam.aam_56_18
- [5] King J., Mir H., Singh S. Chapter Four – Association of Cytokines and Chemokines in Pathogenesis of Breast Cancer. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* / ed. R. Lakshmanaswamy. Vol. 151. Academic Press, 2017. P. 113-136. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.07.003>
- [6] IL-6, IL-8 and TNF- α levels correlate with disease stage in breast cancer patients / Y. Ma et al. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017. Vol. 26. Issue 3. P. 421-426. <https://doi.org/10.17219/acem/62120>
- [7] The dual role of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches / D. Cruceriu, O. Baldasici, O. Balacescu, I. Berindan-Neagoe. *Cellular Oncology*. 2020. Vol. 43. Issue 1. P. 1-18. <https://doi.org/10.1007/s13402-019-00489-1>
- [8] Biomarkers of inflammation and breast cancer risk: a case-control study nested in the EPIC-Varese cohort / C. Agnoli et al. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. Issue 1. P. 12708. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12703-x>
- [9] Annibaldi A., Meier P. Checkpoints in TNF-Induced Cell Death: Implications in Inflammation and Cancer. *Trends in Molecular Medicine*. 2018. Vol. 24. Issue 1. P. 49-65. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.11.002>
- [10] The CXCL8-CXCR1/2 pathways in cancer / Q. Liu et al. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2016. Vol. 31. P. 61-71. <https://doi.org/10.1016/j.cytofr.2016.08.002>
- [11] Low Plasma IL-8 Levels During Chemotherapy Are Predictive of Excellent Long-Term Survival in Metastatic Breast Cancer / L. Tiainen et al. *Clinical Breast Cancer*. 2019. Vol. 19. Issue 4. P. e522-e533. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.03.006>
- [12] Ortiz-Montero P., Londoño-Vallejo A., Vernot J. P. Senescence-associated IL-6 and IL-8 cytokines induce a self- and cross-reinforced senescence/inflammatory milieu strengthening tumorigenic capabilities in the MCF-7 breast cancer cell line. *Cell Communication and Signaling*. 2017. Vol. 15. Issue 1. P. 17. <https://doi.org/10.1186/s12964-017-0172-3>
- [13] Alteration of specific cytokine expression patterns in patients with breast cancer / K. Kawaguchi et al. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9. Issue 1. P. 2924. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39476-9>
- [14] Tower H., Ruppert M., Britt K. The Immune Microenvironment of Breast Cancer Progression. *Cancers*. 2019. Vol. 11. Issue 9. P. 1375. <https://doi.org/10.3390/cancers11091375>
- [15] Liu D., Wang X., Chen Z. Tumor Necrosis Factor- α , a Regulator and Therapeutic Agent on Breast Cancer. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2016. Vol. 17. Issue 6. P. 486-494. <https://doi.org/10.2174/1389201017666160301102713>

References

- [1] Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2020). Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(1), 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- [2] Romanoff, A., Zabor, E. C., Petruolo, O., Stempel, M., El-Tamer, M., Morrow, M., & Barrio, A. V. (2018). Does nonmetastatic inflammatory breast cancer have a worse prognosis than other nonmetastatic T4 cancers? *Cancer*, 124(22), 4314-4321. <https://doi.org/10.1002/cncr.31757>
- [3] Gentile, L. F., Piltas, G., Zabor, E. C., Stempel, M., Morrow, M., & Barrio, A. V. (2017). Tumor Biology Predicts Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients Presenting with Locally Advanced Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 24(13), 3896-3902. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6085-y>
- [4] Singh, N., Baby, D., Rajguru, J. P., Patil, P. B., Thakkannavar, S. S., & Pujari, V. B. (2019). Inflammation and Cancer. *Annals of African Medicine*, 18(3), 121-126. https://doi.org/10.4103/aam.aam_56_18
- [5] King, J., Mir, H., & Singh, S. (2017). Chapter Four – Association of Cytokines and Chemokines in Pathogenesis of Breast Cancer. In R. Lakshmanaswamy (Ed.), *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (Vol. 151, pp. 113-136). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.07.003>
- [6] Ma, Y., Ren, Y., Dai, Z.-J., Wu, C.-J., Ji, Y.-H., & Xu, J. (2017). IL-6, IL-8 and TNF- α levels correlate with disease stage in breast cancer patients. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 26(3), 421-426. <https://doi.org/10.17219/acem/62120>
- [7] Cruceriu, D., Baldasici, O., Balacescu, O., & Berindan-Neagoe, I. (2020). The dual role of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches. *Cellular Oncology*, 43(1), 1-18. <https://doi.org/10.1007/s13402-019-00489-1>
- [8] Agnoli, C., Grioni, S., Pala, V., Allione, A., Matullo, G., Gaetano, C. D., Tagliabue, G., Sieri, S., & Krogh, V. (2017). Biomarkers of inflammation and breast cancer risk: a case-control study nested in the EPIC-Varese cohort. *Scientific Reports*, 7(1), Article 12708. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12703-x>
- [9] Annibaldi, A., & Meier, P. (2018). Checkpoints in TNF-Induced Cell Death: Implications in Inflammation and Cancer. *Trends in Molecular Medicine*, 24(1), 49-65. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.11.002>

- [10] Liu, Q., Li, A., Tian, Y., Wu, J. D., Liu, Y., Li, T., Chen, Y., Han, X., & Wu, K. (2016). The CXCL8-CXCR1/2 pathways in cancer. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 31, 61-71. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2016.08.002>
- [11] Tiainen, L., Hämäläinen, M., Luukkaala, T., Tanner, M., Lahdenperä, O., Vihinen, P., Jukkola, A., & Kellokumpu-Lehtinen, P. L. (2019). Low Plasma IL-8 Levels During Chemotherapy Are Predictive of Excellent Long-Term Survival in Metastatic Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, 19(4), e522-e533. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.03.006>
- [12] Ortiz-Montero, P., Londoño-Vallejo, A., & Vernet, J. P. (2017). Senescence-associated IL-6 and IL-8 cytokines induce a self- and cross-reinforced senescence/inflammatory milieu strengthening tumorigenic capabilities in the MCF-7 breast cancer cell line. *Cell Communication and Signaling*, 15(1), Article 17. <https://doi.org/10.1186/s12964-017-0172-3>
- [13] Kawaguchi, K., Sakurai, M., Yamamoto, Y., Suzuki, E., Tsuda, M., Kataoka, T. R., Hirata, M., Nishie, M., Nojiri, T., Kumazoe, M., Saito, K., & Toi, M. (2019). Alteration of specific cytokine expression patterns in patients with breast cancer. *Scientific Reports*, 9(1), Article 2924. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39476-9>
- [14] Tower, H., Ruppert, M., & Britt, K. (2019). The Immune Microenvironment of Breast Cancer Progression. *Cancers*, 11(9), Article 1375. <https://doi.org/10.3390/cancers11091375>
- [15] Liu, D., Wang, X., & Chen, Z. (2016). Tumor Necrosis Factor- α , a Regulator and Therapeutic Agent on Breast Cancer. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 17(6), 486-494. <https://doi.org/10.2174/1389201017666160301102713>