



Показатели клеточного иммунитета у больных мелкоклеточным раком легкого при наличии и отсутствии циркулирующих опухолевых клеток

©М.А. Хомидов*, Е.Ю. Златник, И.А. Новикова, Д.А. Харагезов, И.А. Лейман, Т.Г. Айрапетова, О.Н. Статешный, А.Г. Милакин, Э.А. Мирзоян, К.Д. Иозефи, А.А. Антонян, Э.К. Алексеев

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия

* М.А. Хомидов, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, 344037, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, mehrullo-h-94@mail.ru

Поступила в редакцию 10 августа 2024 г. Исправлена 19 января 2025 г. Принята к печати 29 января 2025 г.

Резюме

Актуальность: Важным этапом гематогенного метастазирования злокачественных опухолей является циркуляция опухолевых клеток. Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) считается наиболее агрессивной формой рака легкого, при котором определяется наибольшее количество циркулирующих опухолевых клеток.

Цель: Оценка наличия и количества циркулирующих опухолевых клеток как фактора иммуносупрессии при мелкоклеточном раке легкого.

Материалы и методы: У 30 больных МРЛ III–IV стадии до начала лечения проводили детекцию циркулирующих опухолевых клеток с использованием системы CellSearch (Veridex LLC, Бельгия); группу делили на подгруппы с наличием и без наличия циркулирующих опухолевых клеток. Оценку Т-лимфоцитарного и NK-клеточного звеньев иммунной системы осуществляли методом проточной цитометрии. Результаты показали, что наличие циркулирующих опухолевых клеток у больных мелкоклеточным раком легкого сопровождалось низким уровнем NK-лимфоцитов, экспрессирующих CD335+, Granzyme B и Perforin, и более низкими уровнями Т-хелперов с маркерами ранней активации (CD38 и CD69). Более низкие уровни активированных цитотоксических лимфоцитов CD8+CD69+ отмечены при наиболее высоком уровне циркулирующих опухолевых клеток (выше 50). Таким образом, снижение количественных и функциональных показателей Т-и NK-клеток при наличии циркулирующих опухолевых клеток можно расценивать как один из факторов иммуносупрессии у больных мелкоклеточным раком легкого.

Результаты: Присутствие циркулирующих опухолевых клеток, вне зависимости от их количества в крови больных МРЛ, характеризуется угнетением врожденного звена иммунной системы в виде снижения функциональной активности NK-клеток, и, даже при сохранении общего количества естественных киллеров, приводит к уменьшению их противоопухолевого потенциала, что нередко наблюдается при распространенном опухолевом процессе. Сходная картина отмечена и при анализе состояния адаптивного иммунитета, а именно, Т-клеточного звена.

Заключение: Наличие циркулирующих опухолевых клеток у больных МРЛ можно расценивать как один из факторов иммуносупрессии у этих больных.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, циркулирующие опухолевые клетки, клеточный иммунитет, Т-лимфоциты, натуральные киллеры

Цитировать: Хомидов М.А., Златник Е.Ю., Новикова И.А. и др. Показатели клеточного иммунитета у больных мелкоклеточным раком легкого при наличии и отсутствии циркулирующих опухолевых клеток. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(1):56–62. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-56-62>

Cellular Immunity in Patients With Small Cell Lung Cancer in Presence and Absence of Circulating Tumor Cells

©Mekhruklokhodzha A. Khomidov*, Elena Y. Zlatnik, Inna A. Novikova, Dmitriy A. Haragezov, Igor A. Lejman, Tamara G. Ayrapetova, Oleg N. Stateshnyy, Anton G. Milakin, Ellada A. Mirzoyan, Kristian D. Yozefi, Arthur A. Antonyan, Eduard K. Alekseev

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

* Mekhruklokhodzha A. Khomidov, National Medical Research Center for Oncology Ministry, ulitsa 14 Liniya 63, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, mehrullo-h-94@mail.ru

Received: August 10, 2024. Received in revised form: January 19, 2025. Accepted: January 29, 2025.



Abstract

Background: Circulating tumor cells (CTCs) play an important role in hematogenous metastasis of malignant tumors. Small cell lung cancer (SCLC) is the most aggressive form of lung cancer with the highest number of detected CTCs.

Objective: To evaluate the presence and number of CTCs as an immunosuppression factor in SCLC.

Materials and methods: In 30 patients with stage III-IV SCLC, CTCs were detected using the CellSearch system (Veridex LLC, Belgium) before treatment. The participants were divided into groups based on presence of CTCs. Flow cytometry was used to assess T- and natural killer (NK)-cellular components of the immune system and revealed that the CTC presence in patients with SCLC was accompanied by low levels of NK cells expressing CD335+, granzyme B, and perforin and lower levels of helper T cells with markers of early activation (CD38 and CD69). Lower levels of CD8+CD69+ activated cytotoxic T cells were observed with the highest level of CTCs (>50). Thus, a decrease in the quantitative and functional parameters of T and NK cells in presence of CTCs can be regarded as one of the immunosuppression factors in patients with SCLC.

Results: The presence of CTCs, regardless of their number in the blood of patients with SCLC, is characterized by suppression of the innate immune system: decreased functional activity of NK cells, which, even with the preserved total number of NK cells, leads to a decrease in their antitumor potential and is often observed in case of widespread metastases. A similar pattern was noted in the analysis of the adaptive immune system, namely, the T cells.

Conclusions: As with other malignant tumors, the presence of CTCs in patients with SCLC can be regarded as one of the immunosuppression factors.

Keywords: small cell lung cancer, circulating tumor cells, cellular immunity, T cells, natural killer cells

Cite this article as: Khomidov MA, Zlatnik EY, Novikova IA, et al. Cellular immunity in patients with small cell lung cancer in presence and absence of circulating tumor cells. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(1):56–62. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-56-62>

Актуальность

Рак легкого занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Одним из гистологических подтипов рака легкого является мелкоклеточный рак легкого (МРЛ). МРЛ считается наиболее агрессивной формой рака легкого и на его долю приходится около 15% всех случаев рака легкого [2]. Прогноз при МРЛ является крайне неблагоприятным, 5-летняя общая выживаемость составляет всего 7% [3]. Несмотря на используемые варианты лечения, у большинства пациентов ответ на терапию носит временный характер с ранним прогрессированием. За последние 20 лет не отмечено улучшения выживаемости или частоты положительного ответа на химиотерапию у пациентов с МРЛ [4]. Циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) рассматриваются в литературе как фактор метастазирования. Концентрация ЦОК в периферической крови у больных с МРЛ очень высокая по сравнению с другими опухолями, в частности, с немелкоклеточным раком (НМРЛ) [5]. ЦОК обнаруживаются у 85% больных с III–IV стадиями МРЛ, при этом ЦОК могут служить инструментом для мониторинга течения заболевания [6].

Концепция иммуноредактирования опухоли включает представления о формировании под ее влиянием иммуносупрессивного и ростостимулирующего микроокружения, среди которого важную роль играют клеточные и цитокиновые факторы иммунной системы. Интенсивно исследуется роль иммунного микроокружения опухолевых клеток, влияющего на прогрессирование опухолевого процесса [7], при этом для ЦОК в качестве микроокружения можно рассматривать факторы иммунной системы, оцениваемые в крови.

Цель исследования

Дать оценку наличию и количеству ЦОК как фактору иммуносупрессии при МРЛ.

Материалы и методы

Исследуемая группа больных была сформирована из 30 пациентов обоего пола с морфологически подтвержденным диагнозом мелкоклеточного рака легкого III–IV стадии. Больные находились на лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ в период с 2014 по 2016 г. На момент включения в исследование пациенты ранее не получали лечения по поводу МРЛ. Средний возраст больных – $60 \pm 2,6$ лет (от 47 до 75 лет). Подавляющее большинство пациентов составляли мужчины – 28 больных. Пациентам проводилось системное лекарственное лечение согласно клиническим рекомендациям по схеме этопозид 120 мг/м^2 в 1–3-й дни, цисплатин $60\text{--}80 \text{ мг/м}^2$ или иринотекан $60\text{--}65 \text{ мг/м}^2$ в 1-й и 8-й дни, цисплатин $60\text{--}75 \text{ мг/м}^2$ в 1-й день. Цикл – 21 день.

Детекцию ЦОК проводили с использованием системы CellSearch (Veridex LLC, Бельгия) до начала лечения. Общее число выявленных в 7,5 мл крови опухолевых клеток считали конечным результатом. Оценку показателей клеточного иммунитета осуществляли в тот же срок с помощью проточной цитометрии на анализаторе BD FACSCanto II (BD Biosciences, США). Кровь, взятую из вены, инкубировали при комнатной температуре в темноте 20 мин с 5 мкл моноклональных антител (BD, США). Диагностическая панель антител включала CD4 FITC, CD127 PE, CD3 PerCP, CD25 APC, CD38 PE, Granzyme B FITC, CD16 PE, CD56 PE-Cy7, Perforin Alexa Fluor 647, CD45 APC-Cy7, CD335 APC, CD8 PerCP-Cy5.5, CD69 PE-Cy7. Подготовку проб осуществляли по методике окрашивание-лизис-отмывка. Результаты уровней субпопуляций выражали в процентах: Т-клетки (естественные киллеры (NK) и естественные киллеры Т-клетки (NKT)) – от общего количества лимфоцитов, Tregs – от CD4+, активированные

фракции – от количества CD4+ и CD8+ клеток, субпопуляции естественных киллеров – от общего количества NK-клеток.

Группу больных подразделяли по уровням ЦОК: на подгруппы с отсутствием ЦОК (ЦОК0) (n=4) и с наличием ЦОК, среди которых дополнительно выделяли больных с ЦОК от 1 до 50 (n=14) и >50 (n=12).

В ходе статистического анализа результатов проводили оценку на нормальность распределения значений по Шапиро-Уилку и, поскольку оно было нормальным, для сравнения показателей групп применяли t-критерий Стьюдента; различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Показатели врожденного и адаптивного иммунитета у больных МРЛ с различным уровнем ЦОК

представлены в таблицах 1 и 2. Как видно из таблицы 1, общее количество NK и NKT лимфоцитов не имеет статистически значимых различий в зависимости от наличия и уровня ЦОК. Однако наличие ЦОК характеризовалось снижением процента лимфоцитов, экспрессирующих CD335+, а также Granzyme B- и Perforin-содержащих NK-клеток, что говорит о снижении функциональной активности естественных киллеров. Сравнение исследованных показателей врожденного иммунитета у больных с разным уровнем ЦОК не выявило статистически значимых различий, хотя количество CD16dim56bright клеток, считающихся NK-regs, было выше при уровне ЦОК от 1 до 50, по сравнению с ЦОК-негативными больными.

Результаты оценки Т-клеточного звена иммунитета представлена в таблице 2, из которой видно, что наличие ЦОК у больных МРЛ сопровождалось

Таблица 1
Показатели NK-клеточного звена у больных МРЛ при различном количестве ЦОК
Table 1

Parameters of natural killer cells in patients with small cell lung cancer and a different number of circulating tumor cells

Доля лимфоцитов, %	Уровень ЦОК			
	0 ЦОК	>0 ЦОК	1–50 ЦОК	Более 50 ЦОК
CD16+56+	23,8±5,0	18,4±1,7	18,1±2,2	18,9±3,0
NK Т-лимфоциты	6,7±1,3	6,3±0,7	5,4±0,4	7,8±1,8
CD335+	46,5±2,5	32,1±4,2*	31,1±5,4*	33,7±5,7*
CD16dim56bright	6,9±1,5	10,4±1,9	11,7±1,6 *	8,3±2,7
CD16+56dim	90,7±2,5	88,2±1,9	87,3±2,6	89,8±3,0
Granzyme B	89,1±0,9	72,2±4,1*	73,0±5,6*	70,8±6,3*
Perforin	76,4±2,7	57,0±6,8*	54,4±8,1*	59,1±6,9*

Прим.: * – различия показателей статистически значимы по отношению к 0 ЦОК ($p \leq 0,05$)

Note: *, statistically significant differences in relation to 0 circulating tumor cells ($P \leq .05$)

Таблица 2
Показатели Т-звена у больных МРЛ при различном количестве ЦОК
Table 2

Parameters of T cells in patients with small cell lung cancer and a different number of circulating tumor cells

Доля лимфоцитов, %	Уровень ЦОК			
	0 ЦОК	>0 ЦОК	1–50 ЦОК	Более 50 ЦОК
CD4+	33,5±3,0	39,1±1,6	41,8±1,8*	34,8±2,5°
T-regs	9,9±2,6	8,1±0,5	7,6±0,8	8,6±0,8
CD4+/CD38+	32,7±1,6	22,4±2,2*	23,5±3,2*	20,7±2,7*
CD4+/CD25+	19,9±7,2	19,7±3,2	16,7±3,4	24,9±6,2
CD4+/CD69+	11,9±2,6	6,3±0,7*	5,8±0,8*	7,0±0,9 тенд
CD8+	30,7±7,4	29,0±2,1	26,5±2,3	32,9±3,9
CD8+/CD38+	19,1±5,3	21,4±2,7	21,3±4,2	21,6±2,7
CD8+/CD25+	4,8±1,0	5,1±0,8	4,7±1,0	5,7±0,6
CD8+/CD69+	7,5±1,1	5,1±0,8	5,7±1,3	4,0±0,6*

Прим.: * – различия показателей статистически значимы по отношению к 0 ЦОК ($p \leq 0,05$); ° – различия показателей статистически значимы по отношению к 1–50 ЦОК ($p \leq 0,05$)

Note: *, statistically significant differences in relation to 0 circulating tumor cells ($P \leq .05$); °, statistically significant differences in relation to 1-50 circulating tumor cells ($P \leq .05$)

более низкими уровнями Т-хелперов с маркерами ранней активации (CD38 и CD69), тогда как содержание CD8⁺ клеток, включая активированных, не имело статистически значимых различий. Отмечено более высокое содержание CD4⁺ клеток у больных с уровнем ЦОК 1–50 по сравнению с теми, у кого оно было выше 50. Единственной субпопуляцией CD8⁺ клеток, которая была значимо ниже по сравнению с ЦОК-негативными больными, оказалась CD8⁺CD69⁺.

Таким образом, присутствие ЦОК, вне зависимости от их количества в крови больных МРЛ, характеризуется угнетением врожденного звена иммунной системы в виде снижения функциональной активности NK-клеток, что, даже при сохранении общего количества естественных киллеров, приводит к уменьшению их противоопухолевого потенциала, что нередко наблюдается при распространенном опухолевом процессе [8]. Сходная картина отмечена и при анализе состояния адаптивного иммунитета, а именно, Т-клеточного звена: наблюдаемое повышение уровня CD4⁺ клеток у больных с количеством ЦОК 1–50, по-видимому, является компенсаторным, так как сопровождается статистически значимым снижением количества активированных CD4⁺ лимфоцитов, экспрессирующих CD38⁺ и CD69⁺. Нарастание уровня ЦОК до количеств, превышающих 50, сопровождается снижением уровня CD4⁺ клеток по сравнению с больными, у которых он составлял 1–50. Хотя он и не имел статистически значимых отличий от больных с отсутствием ЦОК, низкие значения активированных CD4⁺ лимфоцитов свидетельствуют об угнетении адаптивного иммунитета. Судя по наиболее низкому уровню CD8⁺ лимфоцитов, экспрессирующих маркер ранней активации CD69, это угнетение характеризует не только Т-хелперное, но и Т-цитотоксическое звено у больных МРЛ с максимальным уровнем ЦОК.

Обсуждение

По данным литературы, факторы врожденного иммунитета и ЦОК оказывают взаимное влияние друг на друга, что описано при различных опухолях: метастатическом раке молочной железы, предстательной железы, а также при колоректальном раке [9, 10].

Для последнего установлена обратная взаимосвязь между уровнем ЦОК и цитотоксической активностью NK-клеток. Хотя и высказываются мнения, что быстрый клиренс ЦОК обусловлен факторами врожденного иммунитета (NK-лимфоцитами, моноцитами и нейтрофилами), есть данные и о влиянии ЦОК на сигнальные пути, опосредующие иммунный ответ, через угнетение Ki-67, c-myc, β-катенина и гиперэкспрессию CD47, что приводит к усилению метастатического каскада и сохранению ЦОК в крови в дормантном состоянии [11]. Важнейшей стратегией

выживания ЦОК в крови является экспрессия ими иммуносупрессирующих молекул (PD-L1, CD47) [12], подавляющих активность NK-клеток, а блокада PD-1/V7H1 пути с помощью ингибиторов контрольных точек стимулирует NK-клеточную цитотоксичность, опосредованную через CD335⁺ [13]. Активные NK-клетки могут уничтожать ЦОК в крови еще до их экстравазации, предотвращая таким образом метастазирование, при этом, как показано в экспериментальных исследованиях, наиболее эффективным является прямой перфорин-зависимый механизм, с помощью которого лизируется до 80% ЦОК, что выше, чем в результате непрямого пути, опосредованного через апоптоз-индуцирующие факторы [14]. Дефект системы NK-клеток вызывает опухолевую прогрессию: например, у мышей-опухоленосителей TRAIL-опосредованный апоптоз естественных киллеров способствует метастатическому поражению печени [15].

Еще одним механизмом инактивации NK-клеток под действием ЦОК является вовлечение в это взаимодействие тромбоцитов [16] с образованием агрегатов, в ходе чего последние выделяют цитокины, включая TGF-β, вызывающий апоптоз иммунокомпетентных клеток путем угнетения экспрессии на них Bcl-2. Кроме того, это взаимодействие препятствует развитию перфорин-зависимой цитотоксичности, что наблюдается и по нашим данным, а также секреции интерферона-γ NK-клетками [17]. Популяция NK-клеток гетерогенна и представлена NKT-клетками, экспрессирующими CD3-TCR рецептор, и классическими NK, среди которых большую часть составляют CD56dim, опосредующие перфорин/гранзим-зависимую и антитело-зависимую цитотоксичность, демонстрирующие высокие уровни перфорина и выраженный киллерный эффект, а меньшую – CD56bright NK-лимфоциты, считающиеся разными авторами незрелыми клетками или NKregs, выполняющими сходную функцию с Tregs [18, 19]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что эта субпопуляция NK-клеток увеличивается у ЦОК-позитивных больных, статистически значимо при уровне ЦОК 1–50.

Что касается Т-клеточного звена, как ни странно, его связь с наличием и уровнем ЦОК исследована значительно меньше. Нами ранее у больных НМРЛ с III стадией были показаны прямые корреляции уровней ЦОК с содержанием CD3⁺, CD8⁺, CD4⁺CD25⁺, CD4⁺HLA-DR⁺, обратные – с содержанием CD4⁺, CD8m, фагоцитарной активностью нейтрофилов, а также нивелирование большинства из этих корреляций при генерализации процесса [20]. Другие авторы при исследовании PD-L1-негативных больных НМРЛ после лучевой терапии отметили существенное повышение уровня CD8⁺ Т-клеток, обратно коррелировавшего с уровнем ЦОК, который расценивается как независимый фактор прогноза прогрессирования [21]. У больных

опухолями уrogenитального тракта более низкая выживаемость ассоциировалась с высоким уровнем ЦОК до начала лечения, причем негативным фактором прогноза считали PD-L1+ фенотип ЦОК, а также низкие уровни CD4 и CD8 Т-лимфоцитов, авторы предполагают разную прогностическую значимость различных морфологических субтипов ЦОК [22].

В целом в литературе сложилось представление об антагонистической роли Т-клеток основных субпопуляций по отношению к ЦОК; эти данные суммированы в недавнем обзоре [23]. Поскольку нами получены более низкие уровни Т-клеток при наличии ЦОК, а по некоторым субпопуляциям отмечено и более глубокое снижение при более высоком уровне ЦОК, можно считать, что такая закономерность показана и для больных МРЛ. Остается неясным, почему именно у этих больных выявляется наиболее высокое количество ЦОК. При определении уровня ЦОК методом CellSearch, показатель считается положительным при значении выше 3 (колоректальный рак) или 5 (рак молочной железы). Однако у больных генерализованным МРЛ уровень ЦОК достигает сотен, в нашем исследовании максимальные показатели составляли 980.

Заключение

Таким образом, наличие ЦОК у больных МРЛ можно расценивать как один из факторов иммуносупрессии.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования: Е.Ю. Златник, И.А. Новикова, М.А. Хомидов

Сбор, анализ и интерпретация данных: Д.А. Харагезов, И.А. Лейман, Т.Г. Айрапетова, О.Н. Статешный, А.Г. Милакин

Подготовка и редактирование текста: Е.Ю. Златник, М.А. Хомидов, Э.А. Мирзоян

Проведение статистического анализа: К.Д. Иозефи, Э.К. Алексеев, А.А. Антонян

Author contributions

Concept and design: Zlatnik, Novikova, Khomidov

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Haragezov, Lejman, Ayrapetova, Stateshnyy, Milakin

Manuscript drafting and revising: Zlatnik, Khomidov, Mirzoyan

Statistical analysis: Yozefi, Alekseev, Antonyan

Литература/References

1. Кит О.И., Харагезов Д.А., Лазутин Ю.Н., Мирзоян Э.А., Лейман И.А., Тихонова С.Н. Последовательные бронхопластические лобэктомии в структуре комплексного лечения синхронного двухстороннего первично-множественного немелкоклеточного рака легкого: редкое клиническое наблюдение. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2022;3(4):67–73. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-7>

Kit OI, Kharagezov DA, Lazutin YuN, Mirzoyan EA, Leyman IA, Tikhonova SN. Sequential bronchoplastic lobectomies in complex treatment for synchronous bilateral multiple primary non-small cell lung cancer: a rare clinical case. *South*

Russian Journal of Cancer. 2022;3(4):67–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-7>

2. Keogh A, Finn S, Radonic T. Emerging biomarkers and the changing landscape of small cell lung cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(15):3772. PMID: 35954436. PMCID: PMC9367597. <https://doi.org/10.3390/cancers14153772>

3. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):3. PMID: 33446664. PMCID: PMC8177722. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00235-0>

4. Lattuca-Truc M, Timsit JF, Levra MG, et al; Multidisciplinary Thoracic Oncology Group Grenoble University Hospital France. Trends in response rate and survival in small-cell lung cancer patients between 1997 and 2017. *Lung Cancer*. 2019;131:122–127. PMID: 31027688. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.03.028>

5. Vasseur A, Kiavue N, Bidard FC, Pierga JY, Cabel L. Clinical utility of circulating tumor cells: an update. *Mol Oncol*. 2021;15(6):1647–1666. PMID: 33289351. PMCID: PMC8169442. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12869>

6. Hou JM, Greystoke A, Lancashire L, et al. Evaluation of circulating tumor cells and serological cell death biomarkers in small cell lung cancer patients undergoing chemotherapy. *Am J Pathol*. 2009;175(2):808–816. PMID: 19628770. PMCID: PMC2716975. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.090078>

7. Anderson NM, Simon MC. The tumor microenvironment. *Curr Biol*. 2020;30(16):R921–R925. PMID: 32810447. PMCID: PMC8194051. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.081>

8. López-Soto A, Gonzalez S, Smyth MJ, Galluzzi L. Control of metastasis by NK cells. *Cancer Cell*. 2017;32(2):135–154. PMID: 28810142. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.06.009>

9. Burz C, Pop VV, Buiga R, et al. Circulating tumor cells in clinical research and monitoring patients with colorectal cancer. *Oncotarget*. 2018;9(36):24561–24571. PMID: 29849961. PMCID: PMC5966258. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25337>

10. Златник Е.Ю., Новикова И.А., Бондаренко Е.С., Ульянов Е.П., Ситковская А.О. Характеристика системного и локального иммунитета и стволовых опухолевых клеток у больных колоректальным раком с различной распространенностью, динамикой и прогнозом. *Медицинская иммунология*. 2022;24(1):121–134. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-col-2352>

Zlatnik EYu, Novikova IA, Bondarenko ES, Uljanova EP, Sitkovskaya AO. Characteristics of local and system immunity, and features of cancer stem cells in patients with different stage, dynamics and prognosis of colorectal carcinoma. *Medical Immunology (Russia)*. 2022;24(1):121–134. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-col-2352>

11. Steinert G, Schölch S, Niemiets T, et al. Immune escape and survival mechanisms in circulating tumor cells of colorectal cancer. *Cancer Res*. 2014;74(6):1694–1704. PMID: 24599131. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-1885>

12. Wang X, Sun Q, Liu Q, Wang C, Yao R, Wang Y. CTC immune escape mediated by PDL1. *Med Hypotheses*. 2016;93:138–139. PMID: 27372873. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.05.022>

13. Huang BY, Zhan YP, Zong WJ, et al. The PD-1/B7-H1 pathway modulates the natural killer cells versus mouse glioma stem cells. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134715. PMID: 26266810. PMCID: PMC4534134. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134715>

14. Brodbeck T, Nehmann N, Bethge A, Wedemann G, Schumacher U. Perforin-dependent direct cytotoxicity in natural killer cells induces considerable knockdown of spontaneous lung metastases and computer modelling-proven tumor cell dormancy in a HT29 human colon cancer xenograft mouse model. *Mol Cancer*. 2014;13:244. PMID: 25373310. PMCID: PMC4239380. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-244>

15. Gkoutela S, Castro-Giner F, Szczerba BM, et al. Circulating tumor cell clustering shapes DNA methylation to enable metastasis seeding. *Cell*. 2019;176(1–2):98–112.e14. PMID: 30633912. PMCID: PMC6363966. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.11.046>
16. Zhong X, Zhang H, Zhu Y, et al. Circulating tumor cells in cancer patients: developments and clinical applications for immunotherapy. *Mol Cancer*. 2020;19(1):15. PMID: 31980023. PMCID: PMC6982393. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-1141-9>
17. Leblanc R, Peyruchaud O. Metastasis: new functional implications of platelets and megakaryocytes. *Blood*. 2016;128(1):24–31. PMID: 27154188. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-636399>
18. Stabile H, Fionda C, Gismondi A, Santoni A. Role of distinct natural killer cell subsets in anticancer response. *Front Immunol*. 2017;8:293. PMID: 28360915. PMCID: PMC5352654. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00293>
19. Stabile H, Fionda C, Santoni A, Gismondi A. Impact of bone marrow-derived signals on NK cell development and functional maturation. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018;42:13–19. PMID: 29622473. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.03.008>
20. Златник Е.Ю., Бахтин А.В., Новикова И.А. и др. Показатели клеточного иммунитета и количества циркулирующих опухолевых клеток у больных мелко-клеточным и немелкоклеточным раком легкого при различной распространенности и гистогенезе опухолей. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;(2):124.
- Zlatnik EY, Bakhtin AV, Novikova IA, et al. Cellular immunity and circulating tumor cells' levels in patients with lung cancer of different stage and histogenesis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017;(2):124. (In Russ.).
21. Liu Q, Zhao C, Jiang P, Liu D. Circulating tumor cells counts are associated with CD8+T cell levels in programmed death-ligand 1-negative non-small cell lung cancer patients after radiotherapy: a retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(29):e26674. PMID: 34398034. PMCID: PMC8294890. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026674>
22. Chalfin HJ, Pramparo T, Mortazavi A, et al. Circulating tumor cell subtypes and T-cell populations as prognostic biomarkers to combination immunotherapy in patients with metastatic genitourinary cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(5):1391–1398. PMID: 33262136. PMCID: PMC7925349. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2891>
23. Dotse E, Lim KH, Wang M, Wijanarko KJ, Chow KT. An immunological perspective of circulating tumor cells as diagnostic biomarkers and therapeutic targets. *Life (Basel)*. 2022;12(2):323. PMID: 35207611. PMCID: PMC8878951. <https://doi.org/10.3390/12020323>

Сведения об авторах

Хомидов Мехруллоходжа Абдусудурович, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0645-0937>

Златник Елена Юрьевна, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>

Новикова Инна Арнольдовна, д. м. н., заместитель генерального директора по науке, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>

Харагезов Дмитрий Акимович, к. м. н., онколог, заведующий отделением торакальной хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>

Лейман Игорь Александрович, к. м. н., врач-онколог отделения торакальной хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2572-1624>

Айрапетова Тамара Георгиевна, к. м. н., врач-хирург отделения торакальной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5287-5800>

Статешный Олег Николаевич, онколог отделения торакальной хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4513-7548>

Милакин Антон Григорьевич, онколог отделения торакальной хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>

Мирзоян Эллада Арменовна, к. м. н., лаборант-исследователь торакального отделения, онколог отделения торакальной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

Иозефи Кристиан Дмитриевич, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5351-3251>

Антонян Артур Андреевич, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6449-7026>

Алексеев Эдуард Константинович, ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0009-0007-4982-5491>

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания по разработке прогностических и предиктивных алгоритмов на основе выявления новых иммунологических и молекулярно-генетических характеристик злокачественных опухолей и их микроокружения (2021–2023 гг.).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Mekhrullokhodzha A. Khomidov, Postgraduate Student, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0645-0937>

Elena Y. Zlatnik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Principal Researcher, Laboratory of Tumor Immunophenotyping, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>

Inna A. Novikova, Dr. Sci. (Med.), Deputy General Director for Science, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>

Dmitriy A. Haragezov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Head of the Thoracic Surgery Division, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>

Igor A. Lejman, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Thoracic Surgery Division, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2572-1624>

Tamara G. Ayrapetova, Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Thoracic Oncology Division, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5287-5800>

Oleg N. Stateshnyy, Oncologist, Thoracic Surgery Division, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4513-7548>

Anton G. Milakin, Oncologist, Thoracic Surgery Division, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>

Ellada A. Mirzoyan, Cand. Sci. (Med.), Laboratory Research Technician, Thoracic Oncology Division, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

Kristian D. Yozefi, Postgraduate Student, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5351-3251>

Arthur A. Antonyan, Postgraduate Student, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6449-7026>

Eduard K. Alekseev, Resident, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0007-4982-5491>

Funding:

The study was conducted as part of the state task on development of prognostic and predictive algorithms based on identification of novel immunological and molecular genetic characteristics of malignant tumors and their microenvironment (2021-2023).

Conflict of interest: none declared.