

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-65-78

УДК: 616-006.04-002-08

Для цитирования: Савельева О.Е., Перельмутер В.М., Таширева Л.А., Денисов Е.В., Исаева А.В. Воспаление как терапевтическая мишень при комплексном лечении злокачественных опухолей. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 65–78. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-65-78.

For citation: Savelieva O.E., Perelmuter V.M., Tashireva L.A., Denisov E.V., Isaeva A.V. Inflammation as a therapeutic target in the complex treatment of malignant tumors. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (3): 65–78. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-65-78.

## ВОСПАЛЕНИЕ КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

**О.Е. Савельева, В.М. Перельмутер, Л.А. Таширева,  
Е.В. Денисов, А.В. Исаева**

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия  
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: olga.sav.1980@gmail.com.

### Аннотация

В обзоре анализируется роль воспаления в канцерогенезе, развитии опухоли и метастазировании. Обобщены многочисленные данные об эффективности противовоспалительных препаратов с целью профилактики и вспомогательной терапии опухолевой болезни. Обсуждены механизмы действия и причины противоречивости результатов использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Разнонаправленность эффектов может быть обусловлена особенностями иммунновоспалительных реакций, реализующихся в процессе канцерогенеза и развития опухолей, которые еще предстоит изучить. Обращается внимание на избирательность эффектов НПВП в отношении разных нозологических форм опухолей и противоположный характер противоопухолевых эффектов препаратов, относящихся по механизму действия к одной группе. Сделано заключение, что неудачи применения НПВП с профилактической и лечебной целью чаще возникают при карциномах, происходящих из плоского эпителия. Анализ литературы позволяет прийти к заключению, что имеются неоспоримые данные, позволяющие включать противовоспалительные препараты в существующие схемы противоопухолевого лечения при некоторых нозологических формах с определением молекулярных предикторов эффекта. Противовоспалительная терапия позволит устранить факторы, способствующие приобретению опухолевыми клетками инвазивных и метастатических свойств и формированию опухолевых и премеастатических ниш, а значит, развитию метастазов и рецидивов опухоли. Особенно перспективны при солидных опухолях определенные неселективные (аспирин) и селективные (целекоксиб) НПВП.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли, воспаление, противовоспалительная терапия, провоспалительный статус.

Предположения о связи между воспалением и раком были сделаны ещё в XIX веке [1, 2]. Воспаление рассматривается в качестве ключевого фактора, предопределяющего развитие и прогрессирование опухолевой болезни [3]. Эпидемиологические и экспериментальные исследования показывают, что развитию некоторых злокачественных новообразований часто предшествует хроническое воспаление (например, язвенный колит, гастрит, хронический обструктивный бронхит). Кроме того, канцерогенные факторы, вызывающие опухолевую трансформацию, могут способствовать продукции медиаторов воспале-

ния. Это наблюдается и при развитии опухолей, патогенетически не связанных с воспалительными процессами, например при раке молочной железы [1]. Известны факты, доказывающие, что заболеваемость раком снижается у лиц, принимающих противовоспалительные препараты [1–3]. К тому же имеются данные, что воспаление, возникающее в результате оперативного удаления первичной опухоли, увеличивает риск развития метастазов и рецидивов в раннем послеоперационном периоде. Применение в этот период противовоспалительных препаратов препятствует возникновению рецидивов [4].

Воспаление является ключевым процессом, определяющим характер влияния микроокружения на опухоль [5]. Хроническое воспаление тесно связано с опухолевой прогрессией и метастазированием при различных опухолевых заболеваниях. Лейкоциты, присутствующие в пределах опухоли, стимулируют опухолевый рост, инвазию и ангиогенез. Воспаление может способствовать процессу диссеминации опухолевых клеток путем продукции воспалительными клетками медиаторов, таких как простатгландины, а также с помощью цитокинов и MMPs, которые повышают проницаемость сосудов и способствуют выходу опухолевых клеток в сосуды [6]. После интраваскулярной циркуляции опухолевые клетки взаимодействуют в органе-мишени с иммунокомпетентными и стромальными клетками и начинают пролиферировать, формируя метастазы [7]. Некоторые из этих клеток микроокружения могут быть уже рекрутированы в премеастанатическую нишу в ответ на генерируемые опухолью провоспалительные сигналы до прибытия опухолевых клеток [8].

В ряде случаев условия, определяющие развитие и локализацию будущих метастазов, независимы от влияния первичной опухоли. Так, фокусы хронического персистирующего воспаления, являющиеся, как предполагается, потенциальными пренишами [9], а затем и премеастанатическими нишами [10], могут возникать задолго до развития самой первичной опухоли. Однако для формирования прениши подходит не всякий очаг хронического продуктивного воспаления. Следует отметить, что в одних случаях участниками хронического воспаления служат лимфоциты Th1 типа со своим спектром цитокинов и макрофаги M1 типа, которые, как известно, оказывают противоопухолевые эффекты, в других – Th2 лимфоциты и M2 макрофаги, которые, напротив, способствуют росту и прогрессированию опухоли. Такие существенные различия не могут не отразиться на способности воспалительного инфильтрата выполнять функцию прениши [11, 12].

Таким образом, таргетное воздействие на воспалительный процесс представляет большой интерес с точки зрения влияния на процессы канцерогенеза, опухолевого роста и прогрессирования. Оценка маркеров воспаления и включение противовоспалительных препаратов в схемы противоопухолевой терапии могут способствовать повышению эффективности основных методов лечения, снижению риска возникновения метастазов и рецидивов опухоли и повышению показателей общей выживаемости онкологических пациентов.

#### **Применение противовоспалительных препаратов для профилактики возникновения, метастазирования и рецидивирования злокачественных опухолей**

К наиболее часто используемым при лечении злокачественных новообразований противовоспа-

лительным препаратам относят глюкокортикоиды (ГК) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). ГК могут оказывать как позитивные, так и негативные эффекты в отношении опухоли. Синтетические ГК, такие как дексаметазон, включены в протоколы химиотерапии для гематологических опухолей [13]. Целесообразность применения ГК в виде монотерапии или в сочетании с химиотерапией для негематологических опухолей определяется гистотипом первичной опухоли и длительностью лечения.

Глюкокортикоиды обладают более сильным противовоспалительным действием по сравнению с НПВП. Однако выраженное иммуносупрессорное действие ГК ограничивает их применение в лечении опухолей [14]. Так, имеются данные об увеличении риска развития злокачественных новообразований, возникновении отдаленных рецидивов опухоли, снижении безрецидивной выживаемости пациентов при периперационном применении ГК [15, 16]. Кроме того, ГК могут индуцировать химиорезистентность к различным цитотоксическим агентам [17]. В связи с вышеизложенным далее мы сосредоточили наше внимание на оценке возможности использования НПВП для лечения злокачественных опухолей.

#### **Опыт применения неселективных ингибиторов ЦОГ для профилактики и лечения опухоли, её метастазов и рецидивов**

Возможность использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в онкологии определяется существенной ролью ЦОГ-2, которая активно экспрессируется опухолевыми клетками [18]. Снижение риска развития злокачественных опухолей у людей, дополнительно принимающих НПВП, было отмечено в ходе эпидемиологических и масштабных когортных исследований. По данным HPFS (Health Professional Follow-up Study), среди 47900 мужчин в возрасте 40–75 лет у лиц, регулярно принимающих неселективный ингибитор ЦОГ аспирин более двух раз в неделю на протяжении не менее 2 лет, частота развития рака толстой кишки была на треть ниже по сравнению с лицами, не принимающими этот препарат [19]. Сходные результаты были получены в ходе NHS (Nurses' Health Study). Среди женщин, принимавших аспирин не менее 4 раз в неделю, частота выявления рака толстой кишки оказалась ниже в 2 раза, среди получавших иные НПВП в дозе не менее 2 таблеток в неделю – более чем на 25 % [20].

Хороший результат показало использование НПВП для профилактики рака молочной железы. Был проведен метаанализ 33 когортных исследований, в которых оценивался риск развития рака молочной железы на фоне регулярного приема аспирина и других НПВП. Снижение риска новообразований составило примерно 25 % [21].

Сходные данные были получены в ходе метаанализа когортных исследований в отношении

рака иной локализации. Так, при проведении 3 проспективных когортных исследований среди 262 680 мужчин и 246 162 женщин в возрасте 40–75 лет было установлено, что при регулярном использовании аспирина и других НПВП риск возникновения рака мочевого пузыря снижался на 25 % [22], при метаанализе 17 когортных исследований рака легкого – на 28 %, при метаанализе 18 когортных исследований рака предстательной железы – на 27 % [21]. Кроме того, имеются данные метаанализа 8 когортных исследований и 15 исследований случай-контроль о снижении риска развития рака яичника [23].

Однако были получены и противоположные результаты в отношении влияния НПВП на риск возникновения опухоли. В. Zhang et al. продемонстрировали отсутствие профилактического эффекта НПВП в отношении риска развития плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи [24]. Примечательно, что существуют нозологии, при которых НПВП могут оказывать разнонаправленное действие. Примером такой нозологии служит рак поджелудочной железы. Исследования Р.М. Rothwell et al. показали, что ежедневное использование аспирина приводило к значительному снижению смертности при раке поджелудочной железы [25]. Однако в результате проспективного исследования 88 378 женщин Е. Schernhammer et al. пришли к заключению о негативном влиянии аспирина на риск развития рака поджелудочной железы [26]. Метаанализ 3 исследований «случай-контроль», 7 когортных исследований и 1 рандомизированного исследования не показал связи между приемом аспирина и других НПВП с риском развития рака поджелудочной железы [27, 28]. Подобная противоречивость эффектов НПВП может быть обусловлена их влиянием не только непосредственно на ЦОГ-2, но и на другие мишени, участвующие в росте и развитии опухоли. Так, имеются данные, что селективный ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб угнетает рост опухоли и ангиогенез при ЦОГ-2-позитивном раке поджелудочной железы, тогда как при ЦОГ-2-негативном раке поджелудочной железы он, наоборот, способствует ангиогенезу и росту опухоли [29].

Применение НПВП эффективно не только для профилактики, но и при их включении в схемы лечения первичной опухоли. В 2012 г. в Нидерландах было проведено ретроспективное исследование пациентов с колоректальным раком в возрасте старше 70 лет. Было установлено, что общая выживаемость пациентов, принимавших аспирин в дозе 80 мг после постановки диагноза, была выше, чем у больных, его не получавших. Там же было проведено исследование 4481 больного с аналогичным диагнозом, отобранного из Эйнховен канцер-регистра в период с 1998 по 2007 г. У пациентов, принимавших аспирин, показатели выживаемости были выше по сравнению с больными, не использо-

вавшими данный препарат. Следует отметить, что данный положительный эффект наблюдался только у больных раком толстой кишки, при раке прямой кишки подобной закономерности обнаружено не было. Использование других НПВС было связано со снижением общей выживаемости [30].

Подобные результаты были получены и в Великобритании, где когортные исследования 13 994 пациентов с диагнозом колоректального рака показали, что общая 5-летняя выживаемость среди пациентов, принимавших аспирин, была несколько выше. Этот эффект наблюдался только у пациентов, принимавших аспирин до постановки диагноза рака толстой кишки. Следует обратить внимание, что общая 10-летняя выживаемость у этих пациентов снижалась. При использовании других НПВП существенного эффекта обнаружено не было [31].

В Шотландии были проведены исследования влияния аспирина на выживаемость пациенток после постановки диагноза первичной инвазивной карциномы молочной железы. В исследовании участвовали 4627 женщин. Эти популяционные когортные исследования показали, что назначение низких доз аспирина после постановки диагноза рака молочной железы связано с уменьшением риска смертности, в том числе и канцерспецифической. Механизмы данного защитного эффекта требуют дальнейшего изучения. Проспективные рандомизированные клинические исследования могут оценить эффективность аспирина для конкретных подгрупп пациентов в ближайшем будущем [32].

Имеются данные об эффективности НПВП не только для профилактики и комплексного лечения первичной опухоли, но и её метастазирования. Так, F. Ogawa et al. показали, что назначение аспирина дважды в день, после интрапульмонального введения мышам опухолевых клеток линии LLC-GFP, ингибирует метастазирование опухоли в лимфатические узлы без влияния на первичную опухоль. Кроме того, применение аспирина увеличивало общую выживаемость экспериментальных животных [33]. G. Zhang et al. на той же модели с введением LLC-GFP мышам показали, что совместное назначение ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба и растворимой эпоксидагидролазы приводит к супрессии первичной опухоли и метастазирования [34].

Одним из существенных факторов, способствующих развитию метастазов и рецидивов опухоли, является воспаление, развивающееся в ответ на хирургическое вмешательство, которое на сегодняшний день остается основным методом лечения солидных опухолей [4]. Этот феномен объясняется действием нескольких факторов. Во-первых, любое хирургическое вмешательство – это травма, на которую организм отвечает воспалением. P. Forget et al. показали, что системное воспаление является важным прогностическим фактором в процессе и

после хирургического удаления опухоли [35]. Выраженность, сроки и характер каждого конкретного воспалительного ответа зависят от причины, локализации, площади поражения и общего состояния макроорганизма [36].

Воспалительная реакция является неотъемлемой частью репаративных процессов при повреждении тканей. При удалении опухоли образуется большое количество ПГЕ-2, который увеличивает сосудистую проницаемость и способствует интравазации опухолевых клеток [4, 5], которые, вероятно, затем могут рекрутироваться в очаг воспаления, возникшего на месте хирургической травмы, и обеспечивают рецидив опухоли.

Кроме того, как полагают, в послеоперационном периоде отмечается глубокая депрессия противоопухолевого клеточного иммунитета, которая, по меньшей мере, частично обусловлена метаболическими и гормональными изменениями, индуцированными «стресс-реакцией» при хирургическом вмешательстве [37]. Другие вероятные причины иммунодепрессии связаны с действием Treg (T regulator lymphocytes), TAM (tumour-associated macrophages), нейтрофилов, MDSC (myeloid-derived suppressor cells), избыточной экспрессией в опухолевых и иммунных клетках-супрессорах ЦОГ-2 и, следовательно, ПГЕ2, способствующего росту опухоли непосредственно, и косвенно, путем угнетения клеточного иммунитета, а также цитокинов (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ), которые увеличивают количество и активацию клеток-супрессоров [38].

В связи с этим ожидается, что использование в послеоперационном периоде противовоспалительных препаратов будет способствовать снижению риска возникновения ранних рецидивов опухоли и увеличению безрецидивной выживаемости пациентов. P. Forget et al. исследовали риск возникновения ранних рецидивов рака молочной железы у 327 пациентов в послеоперационном периоде в зависимости от интраоперационно применяемых анальгетиков (кеторолак, суфентанил, клонидин, кетамин, пиритрамид, диклофенак). Результаты демонстрируют значительное снижение количества ранних рецидивов и увеличение безрецидивной выживаемости пациентов в сроки более 4 лет после оперативного лечения при периоперационном применении кеторолака (в дозе 20 мг для пациентов с массой тела до 60 кг и 30 мг для пациентов с массой тела более 60 кг) [39].

В настоящее время ведется поиск потенциальных биомаркеров эффективности профилактики и ответа рака на НПВП в адьювантной терапии. Исследуя случай-контроль, M.L. Slattery et al. показали, что использование НПВС для снижения риска развития рака толстой и прямой кишки у носителей варианта аллеля rs7656411 TLR2 и TLR3 rs11721827 оказалось более эффективным, чем у гомозиготных носителей дикого типа [40]. В 2009 г. A.T. Chan et al. методом иммуоокрашивания

оценивали гиперэкспрессию ЦОГ-2 в подгруппе из 459 пациентов, которые получали аспирин после выявления рака прямой кишки [41]. Они установили, что применение аспирина у пациентов с гиперэкспрессией ЦОГ-2 в опухоли было связано со снижением риска канцерспецифической смертности.

В качестве потенциального биомаркера были исследованы мутации гена PIK3CA (фосфатидилинозит-4,5-бифосфоната 3-киназы). Было показано, что мутации в гене PIK3CA встречаются при ряде злокачественных опухолей, в том числе раке ободочной и прямой кишки, молочной железы, желудка, яичников и головного мозга. PIK3CA мутации были зарегистрированы в 10–20 % случаев колоректальных опухолей, совместные мутации в экзоне 9 и 20 приводили к увеличению синтеза ПГЕ-2 и ингибированию апоптоза опухолевых клеток толстой кишки. X. Liao et al. получили поразительные результаты по снижению канцерспецифической смертности и увеличению общей выживаемости при колоректальном раке у пациентов с мутантным PIK3CA, которые использовали аспирин регулярно после постановки диагноза по сравнению с пациентами, не принимавшими аспирин [42]. Не менее важным было очевидное отсутствие влияния аспирина на опухоли с диким типом PIK3CA [42, 43]. В связи с недостатком клинических данных эти потенциальные биомаркеры требуют дополнительного изучения.

#### **Опыт применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 при злокачественных опухолях**

Первый опыт клинического использования селективных НПВП для профилактики развития опухолей толстой кишки был связан с лечением семейного аденоматозного полипоза, при котором была доказана эффективность целекоксиба: он уменьшал количество полипов на 28 % [44]. Эффективность селективных ингибиторов ЦОГ-2 для профилактики рецидивов sporadic аденомы толстой кишки была доказана результатами серии длительных рандомизированных клинических исследований: APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention On Vioxx study, NCT00282386), PreSAP (Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps, NCT00141193) и APC (Adenoma Prevention with Celecoxib, NCT00005094). Хотя два из этих исследований (APPROVe и APC) были прекращены из-за развития кардиоваскулярных осложнений, их результаты подтвердили терапевтическое действие НПВП [45, 46].

Применение коксибов в онкологии не ограничивается профилактикой колоректальной неоплазии. Имеются данные о положительном влиянии НПВП при лечении первичной опухоли. Так, H.B. Xu et al. на мышшиной модели химиорезистентного рака желудка показали, что целекоксиб усиливает цитотоксические эффекты цисплатина [47]. Получены данные о повышении эффективности химиотера-

пии рака легкого доцетакселом при использовании целекоксиба [48].

Коксибы рассматривают также как потенциальное средство профилактики рака предстательной железы. Имеются данные об эффективности селективных ингибиторов ЦОГ-2 в профилактике рецидивов рака предстательной железы (РПЖ). В работе R. Pruthi et al. 12 больных РПЖ, перенесших простатэктомию и радиотерапию, у которых после лечения отмечалось существенное повышение маркера рецидива – уровня простат-специфического антигена (ПСА), – получали целекоксиб в дозе 400 мг/сут в течение 12 мес. У 8 из 12 больных отмечались снижение уровня ПСА или его стабилизация, свидетельствующие о подавлении роста опухолевой ткани [49].

Представляют интерес результаты экспериментального исследования эффективности лумиракоксиба при онкологических заболеваниях. Лумиракоксиб на сегодняшний день является самым ЦОГ-2-специфическим коксибом *in vitro*. К тому же он – единственный кислый коксиб, что гипотетически должно обеспечить более длительное его нахождение в воспалительных очагах и, соответственно, усиление клинического эффекта. A. Fox et al. продемонстрировали высокую эффективность лумиракоксиба в купировании боли, вызванной метастатическим поражением костей, а также его способность тормозить процесс неопластического остеолита [50].

Другая область приложения противовоспалительных препаратов в терапии опухолей – лечение тяжелых онкологических больных с раковой калексией, развитие которой во многом определяется системной воспалительной реакцией и выбросом ПГ. V. Lai et al. проведено проспективное изучение эффективности НПВП у больных с раковой интоксикацией. Целекоксиб в течение 3 нед назначался больным с неоперабельными опухолями головы и шеи, а также ЖКТ перед началом стандартной химиотерапии. По сравнению с исходным уровнем исследователи отмечали четкое повышение индекса массы тела и уровня качества жизни больных [51]. Подобные данные свидетельствуют о потенциальном клиническом преимуществе коксибов в симптоматическом лечении опухолей и их метастазов.

### **Мишени для противовоспалительной терапии**

Ведущее место среди медиаторов воспаления занимают производные эйкозаноидов, образование которых обеспечивается циклооксигеназой-2 (ЦОГ-2). Этот фермент участвует в процессах неоангиогенеза, без которого невозможны пролиферация опухолевой ткани и ее инвазивный рост, а также активного синтеза ТхА2 (тромбоксана А2), играющего важную роль в механизмах метастазирования [52]. Так, гиперэкспрессия ЦОГ-2 при раке молочной железы приводит к стимуляции

пролиферации, ингибированию апоптоза, стимуляции ангиогенеза, а также увеличивает образование мутагенов. Все это благоприятствует росту опухоли молочной железы и увеличивает риск ее рецидивирования [53].

Ангиогенные и проопухолевые эффекты ЦОГ-2 связаны с ее влиянием на продукцию и секрецию VEGF. Было показано, что у Арс/ЦОГ-2 нокаутных мышей стромальная экспрессия ЦОГ-2 была необходима для индукции VEGF и последующего опухолевого ангиогенеза [54]. В фибробластах, полученных от ЦОГ-2 нокаутированных мышей, было обнаружено снижение уровня VEGF на 94 % по сравнению с фибробластами дикого типа мышей. Фармакологическое воздействие селективным ингибитором ЦОГ-2 на фибробласты дикого типа также приводило к снижению выработки VEGF на 92 % [55]. Ассоциация ЦОГ-2 и VEGF была также показана в клинических образцах. При исследовании 60 операционных образцов немелкоклеточного рака легкого экспрессия мРНК ЦОГ-2 в опухоли коррелировала с уровнем мРНК VEGF, повышенной плотностью микрососудов и ухудшением выживаемости и ранними рецидивами [56].

На модели семейного аденоматозного полипоза блокада ЦОГ-2 путем удаления гена или фармакологического ингибирования ферментативной активности подавляла образование кишечных полипов и развитие опухоли [57]. Экспрессия ЦОГ-2 обнаружена во многих типах опухолей, в том числе в карциномах толстой кишки, молочной железы, предстательной железы, легких. В опухоли ЦОГ-2 экспрессируется в неопластическом эпителии, инфильтрирующих опухоль иммунных клетках, стромальных фибробластах и эндотелии [21, 54–57].

Эффекты ЦОГ-2 опосредуются, главным образом, простагландином E2 (ПГЕ2). С гиперпродукцией ПГЕ2 связаны процессы, необходимые для перехода ранних диспластических изменений к формированию рака *in situ*: ингибирование апоптоза клеток, усиление выработки ростовых факторов и подавление активности иммунокомпетентных клеток [11, 21]. ПГЕ2, секретируемый моноцитами и дендритными клетками, регулирует воспалительный каскад и глубоко угнетает противоопухолевый иммунитет, особенно активность НК-клеток. Высокий уровень ПГЕ2 в ткани опухоли может вызывать выраженное изменение баланса цитокинов в опухолевом микроокружении. Так, было показано, что ПГЕ2 угнетает продукцию TNF в липополисахарид-индуцированных мышечных макрофагах. ПГЕ2, продуцируемый при раке легкого, способствует образованию лимфоцитами и макрофагами иммуносупрессорного IL-10 и, одновременно, ингибированию макрофагами синтеза IL-12. Кроме того, в клетках печени и макрофагах, полученных у EP4 нокаутных мышей, было зафик-

сировано значительное снижение продукции IL-1b и IL-6 по сравнению с контролем [58].

ПГЕ2, продуцируемый опухоль-ассоциированными М2-макрофагами, вместе с TGFb и IL-10 способен подавлять Th1-ответ [59]. Кроме того, ПГЕ2 потенцирует провоспалительные функции IL-17, продуцируемого Th17 клеток. При этом ПГЕ2 действует на наивные Т-клетки через сигнальные пути, опосредованные рецепторами к ПГЕ2, EP2 и EP4 и сAMP-сигнальные пути, что приводит к стимуляции экспрессии IL-23 и IL-1, которые поддерживают Th17 иммунные реакции [60]. Ещё один механизм угнетения противоопухолевого иммунитета связан с элиминацией CD8+Т клеток из сосудистого русла опухоли благодаря способности ПГЕ2 совместно с VEGF-A и IL-10 индуцировать экспрессию FasL (CD95L) на эндотелиальных клетках, которого нет в нормальном эндотелии. Это приводит к гибели эффекторных CD8+ Т клеток, но не Treg лимфоцитов [61].

ПГЕ2 оказывает ангиогенные эффекты, способствуя  $\alpha v \beta 3$  интегрин-опосредованной миграции эндотелиальных клеток *in vitro*, а ингибиторы ЦОГ-2 подавляют этот процесс и, как следствие, угнетают ангиогенез [62]. Кроме того, ПГЕ2 активирует рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). EGF-сигналинг индуцирует в эндотелиальных клетках продукцию VEGF, IL-8 и ангиогенного пептида pS2 [63].

Другим важным медиатором, который синтезируется при участии ЦОГ-2, является лейкотриен В4 (ЛТВ4). В целом ЛТВ4 обладает провоспалительными функциями, но конкретное его действие отличается в различных клетках. ЛТВ4 увеличивает проницаемость сосудов, стимулирует хемотаксис лейкоцитов, а также секрецию ими лизосомальных ферментов. ЛТВ4 является ключевым компонентом в Th2-ответе, вызывая образование IL-4 и IL-5, активируя пролиферацию CD4+-клеток и ингибируя пролиферацию CD8+-клеток. Кроме того, ЛТВ4 усиливает хемотаксис макрофагов, их фагоцитарную и противоопухолевую активность, экспрессию рецептора к IL-2 и вызывает секрецию таких провоспалительных цитокинов, как IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  [64].

### Механизмы противоопухолевого действия НПВП

Противоопухолевый эффект НПВП связан, главным образом, с их способностью ингибировать ЦОГ, которая гиперэкспрессируется во многих опухолях. Показано, что применение низких доз аспирина (75–100 мг ежедневно) при колоректальном раке оказывает выраженный противоопухолевый эффект. Данный эффект может быть обусловлен тем, что в отличие от других НПВП аспирин необратимо связывается с ЦОГ. Это взаимодействие является особенно важным в тромбоцитах, которые содействуют адгезии опухолевых клеток к циркулирующим лейкоцитам и эндотелию, а также

способствуют их миграции. Тромбоциты не имеют возможности ресинтеза ЦОГ-1, вследствие чего при ингибировании ЦОГ снижается продукция ТхА2, их агрегация и устраняются вышеуказанные проопухолевые эффекты [65].

Селективный ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб в комбинации с вакциной на основе дендритных клеток оказывает выраженное противоопухолевое действие, связанное со снижением неоваскуляризации, усилением апоптоза опухолевых клеток и цитотоксического Т-клеточного ответа, увеличивая продукцию IL-12 (Th1-цитокина) и снижая концентрацию IL-10 (Th2-цитокина) [66].

Антиметастатический эффект НПВП может быть связан со снижением через ПГЕ2 концентрации CXCL12 (SDF-1, stromal derived factor-1) [4]. CXCL12 является основным регулятором взаимодействия нормальных и опухолевых клеток, способствует миграции и самоподдержанию клеток метастатической популяции, заселению претастатических ниш и секреции ангиогенных факторов, в частности VEGFA (Vascular Endothelial Growth Factor), который участвует в процессах воспаления, ангиогенеза, активации эндотелия и, соответственно, в опухолевой прогрессии [67].

Для некоторых НПВП (например, целекоксиба), кроме ЦОГ-2-опосредованного механизма, *in vitro* показаны другие механизмы подавления роста опухолевых клеток. Имеются данные о том, что НПВП способны оказывать ЦОГ-2-независимый противоопухолевый эффект *in vitro* и *in vivo* через индукцию апоптоза. С помощью синтеза близких структурных аналогов молекул целекоксиба стало возможным разделить функции ингибирования ЦОГ-2 и запуска апоптоза; например, аналог 2,5-диметил-целекоксиб не обладает ЦОГ-2-ингибирующей функцией, но обладает повышенной цитотоксической активностью [68]. Кроме того, этот аналог угнетает продукцию моноцитами хемокинов, рекрутирующих Th2 и M2b клетки (CCL1/ I-309 и MDC (macrophage derived chemokine)), оказывая противоопухолевый эффект. Недостаток CCL1 устраняет иммуносупрессорные эффекты Tregs, что может быть использовано в адьювантной терапии опухоли [69].

С. Hermann et al. предположили, что НПВП тормозят онкогенную трансформацию клеток путем прямого ингибирования Ras-сигналикации. Было показано, что сулидак сульфид нековалентно связывается с Ras и ингибирует Ras-зависимое связывание и активацию Raf, не влияя на его ГТФазу или ГТФ-связывающую активность. Помимо его роли в трансформации клеток, Ras может быть ключевой молекулой-мишенью, интегрирующей несколько различных путей, на которые влияют НПВП. Ингибирование Ras-сигналинга может также объяснить эффекты НПВП на пролиферацию и апоптоз при более высоких концентрациях препаратов [70].

C. Lönnroth et al. при проведении рандомизированного исследования пациентов с колоректальным раком показали, что применение НПВП (индометацина и целебрекса) в течение 3 дней, предшествующих операции, снижает экспрессию генов, ответственных за рост, инвазию и метастазирование, и повышает экспрессию опухолевых супрессоров и активируют иммунную систему (PGE2, OCT4, SOX2, BMP7, PROM1/CD133, miR-630, miR-1, miR-133a) [71].

S.K. Samal et al. установили, что торадол (НПВП на основе кеторолака) ингибирует DDX3 (хеликаза DEAD box RNA), которая участвует в эмбриогенезе, клеточном цикле и клеточном росте. Имеются данные о вовлечении DDX3 в прогрессирование некоторых типов опухолей, например плоскоклеточного рака ротовой полости [72], рака молочной железы [73]. Показано, что гиперэкспрессия DDX3, в том числе вызванная влиянием HIF-1 (Hypoxia inducible factor-1), в линии MCF 10A эпителиальных клеток молочной железы индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход и поддерживает их агрессивные свойства, такие как увеличение подвижности и инвазии. Кроме того, DDX3 снижает экспрессию E-кадгерина, что характерно для некоторых метастазирующих эпителиальных опухолей, таких как рак лёгкого, молочной железы, простаты [74].

Несмотря на то, что механизмы действия селективных ингибиторов ЦОГ-2 уже известны, остается невыясненным вопрос, насколько они могут быть эффективны в отношении терапии уже сформировавшейся опухоли.

### Обсуждение

В обзоре сделан акцент на возможность влияния на неспецифические «патофизиологические» звенья воспаления, развивающегося в процессе канцерогенеза и роста опухоли. За пределами обзора осталась информация о возможности управления воспалительными реакциями посредством прямого воздействия на ключевые для этих процессов цитокины. Материалы по этому аспекту проблемы обобщены в ряде обзоров [2, 6, 74].

Попытки профилактики развития рака с помощью приема аспирина или других НПВП оказались в определенной степени удачными при раке толстой кишки, молочной железы, предстательной железы, мочевого пузыря, легких, яичников. Не получено профилактического эффекта в некоторых случаях рака поджелудочной железы, при плоскоклеточном раке кожи, базальноклеточной карциноме и раке прямой кишки. Причины эффективности профилактического назначения противовоспалительной терапии при одних нозологических формах и неудачи при других не понятны. Среди форм рака, профилактика при которых оказалась неудачной, чаще встречаются карциномы плоскоклеточного происхождения. Может, это обстоятельство по-

может понять механизм и определить показания к назначению противовоспалительной терапии с целью профилактики.

В настоящее время при лечении злокачественных новообразований часто используют НПВП и ГК. Эти препараты обладают своими достоинствами и недостатками. Действенность НПВП обусловлена их способностью блокировать ЦОГ-2, которая активно экспрессируется во многих видах опухоли. Так, при раке молочной железы назначение аспирина даёт положительный лечебный эффект, который проявляется уменьшением риска канцерспецифической смертности [32]. Селективный ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб повышает эффективность доцетаксела при раке легкого [48].

Назначение аспирина с лечебной целью позволило получить положительный результат при колоректальном раке. Однако эффект имел ограничения. Во-первых, несмотря на улучшение 5-летней выживаемости, 10-летняя – уменьшалась. Во-вторых, положительный эффект наблюдался только при использовании аспирина, но не других НПВП. Назначение других НПВП при раке толстой кишки приводило даже к снижению общей выживаемости. Лечебный эффект отсутствовал при назначении аспирина при раке прямой кишки [30]. В то же время применение аспирина у больных раком прямой кишки с гиперэкспрессией ЦОГ-2 в опухоли было связано со снижением риска канцерспецифической смертности [41].

Значительное снижение ранних рецидивов рака молочной железы и увеличение периода безрецидивной выживаемости было достигнуто при использовании в периоперационном режиме кеторолака. Другие НПВП (суфентанил, клонидин, кетамин, пиритрамид, диклофенак) таким действием не обладали [39]. Предстоит понять, в чем особенность механизма действия кеторолака в сравнении с другими препаратами. Можно предполагать наличие специфической для кеторолака молекулы-мишени или звена-мишени воспалительного процесса, воздействие на которые обеспечивает противорецидивный эффект.

Трудно объяснить эффективность одних и отсутствие положительного эффекта при использовании других НПВС, несмотря на то, что все они обладают способностью в разной степени ингибировать активность ЦОГ-2. Поскольку наиболее эффективным для профилактики и лечения опухоли из всех описанных НПВП является аспирин, не исключено, что решающим фактором, определяющим его положительный эффект, является способность необратимо блокировать ЦОГ, которой не обладают другие НПВП.

Противоречивость результатов использования НПВП свидетельствует о том, что ключевой проблемой назначения противовоспалительной терапии с профилактической и лечебной целью является выбор критериев включения и исклю-

чения больных. Вышеизложенные результаты свидетельствуют, что к этим критериям относятся варианты нозологической формы и вид НПВП. Этим цели служат и изученные к настоящему времени молекулярные маркеры, предсказывающие успешность использования противовоспалительной терапии. К ним относится гиперэкспрессия ЦОГ-2 и мутации гена PIK3CA при колоректальном раке, которые обуславливают гиперэкспрессию ПГЕ2 и сопряжены с уменьшением канцерспецифической смертности при применении аспирина. Кроме этого, при использовании НПВС снижение риска развития рака толстой и прямой кишки наблюдалось у носителей варианта аллеля rs7656411 TLR2 и TLR3 rs11721827, в сравнении с гомозиготными носителями [40].

Избирательность эффекта НПВП в отношении разных нозологических форм опухоли может быть обусловлена особенностями иммуновоспалительных реакций, развивающихся в процессе канцерогенеза и развития опухолей, которые еще предстоит изучить. Накоплены данные, свидетельствующие, что иммуновоспалительные реакции Th1 типа обладают скорее положительным противоопухолевым эффектом, в то время как реакции Th2 типа, наоборот, способствуют разным вариантам прогрессии опухоли [75, 76]. Если это так, то в случае устойчивого во времени преобладания в опухоли иммуновоспалительной реакции Th1 типа ее подавление с помощью НПВП не даст положительного эффекта или даже приведет к отрицательному результату. Напротив, подавление реакции Th2 типа с высокой вероятностью даст положительный эффект.

В литературе немного данных об использовании НПВП с целью профилактики метастазирования. Между тем есть все основания ожидать при соблюдении определенных условий положительного результата. Лидирующее место среди гипотез возникновения метастазов занимает концепция «семян и почвы» С. Педжета, согласно которой для формирования метастаза должны совпасть процессы, обуславливающие появление клонов опухолевых клеток, способных метастазировать («семян»), и формирование оптимального клеточного и молекулярного микроокружения в местах развития гематогенных метастазов («почвы») [77]. В настоящее время активно ведутся исследования «семян» (циркулирующих опухолевых клеток, в том числе стволовых), в то время как изучению «почвы» (преметастатическим нишам) уделяется меньше внимания. В связи с этим перво-степенное значение отводится поиску препаратов, действующих на «семена», в то время как устранение «почвы» в значительной части случаев с наименьшим успехом могло бы препятствовать метастазированию.

Субстратом «почвы», необходимой для развития гематогенных метастазов, являются описанные

группой Д. Лайдена премеастатические ниши [10]. Местом формирования премеастатических ниш могут быть прениши – фокусы хронического персистирующего воспаления, возникающие независимо или в связи с развитием первичной опухоли [9]. Стоит отметить, что для их формирования подходит не всякий очаг хронического продуктивного воспаления, вероятно, всё зависит от типа воспалительной реакции. Так, при хроническом воспалении, участниками которого являются лимфоциты Th1 типа со своим спектром цитокинов и макрофаги M1 типа, формирование опухолевой ниши и очага будущего метастаза менее вероятно, поскольку известно, что Th1 тип иммунной реакции сопряжен с противоопухолевыми эффектами, в то время как в фокусах воспаления с участием Th2 лимфоцитов и M2 макрофагов, напротив, создаются благоприятные условия для дальнейшего роста и прогрессии опухоли [12, 75, 76].

В связи с этим включение противовоспалительных препаратов в существующие схемы противоопухолевого лечения с целью воздействия на ключевые звенья воспалительных реакций, вероятно, позволит устранить факторы, способствующие приобретению опухолевыми клетками инвазивных и метастатических свойств и формированию прениш и премеастатических ниш.

В настоящее время ведется активный поиск потенциальных биомаркеров ответа опухоли на противовоспалительные препараты в адьювантной терапии. Некоторые исследователи делают попытки прогнозировать риск возникновения рецидивов и метастазов опухоли, а также выживаемости пациентов на основе отдельных воспалительных маркеров, характеризующих провоспалительный статус. Предложены несколько прогностических шкал на основе их оценки, которые ассоциированы с выживаемостью пациентов с различными типами рака: GPS (Glasgow prognostic score), NLR (neutrophil to lymphocyte ratio), PLR (platelet to lymphocyte ratio), PI (prognostic index), PNI (prognostic nutritional index) [78, 79], ALI (advanced lung cancer inflammation index) [80].

Понятие провоспалительного статуса в литературе используется редко. Под провоспалительным статусом понимают состояние, характеризующееся высокими значениями биохимических (белки острой фазы, такие как СРБ,  $\alpha_2$ -макроглобулин,  $\alpha_1$ -антитрипсин, фибриноген и др.), цитокиновых (провоспалительные цитокины IL-1, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ), клеточных показателей (соотношение различных популяций клеток крови, в частности лейкоцитов, тромбоцитов), традиционно связываемых с развитием воспаления и определяемых в периферической крови. На наш взгляд, для характеристики провоспалительного статуса онкологических больных целесообразно дополнительно определять хемокины и факторы роста, которые, помимо участия в воспалении, играют важную

роль в формировании прениш и преметастатических ниш, а также инфламмосомы, которые, как показано недавно [81], могут поддерживать и распространять воспалительные реакции в макроорганизме и таким образом участвовать в формировании новых очагов хронического воспаления, т.е. «почвы». Изменения указанных показателей носят адаптивный характер, в связи с чем у каждого пациента в течение болезни их значения могут изменяться.

Наряду с адаптивными следует принимать во внимание конститутивные факторы макроорганизма. Вполне ожидаемо, что индивидуальные различия в развитии различных вариантов иммуновоспалительных реакций при опухолевой болезни могут быть обусловлены генетическими (конститутивными) особенностями пациента. В связи с этим могут существовать группы людей со склонностью к преобладанию того или иного типа иммуновоспалительной реакции. В пользу данного предположения говорят известные факты существования популяций людей, склонных к развитию таких хронических воспалительных процессов, как аутоиммунные, аллергические и хронические инфекционные. Таким образом, нельзя исключить, что и при опухолевой болезни реагирование макроорганизма на связанные с опухолью флогенные стимулы, проявления и последствия воспаления могут быть разными. Причем реализация воспаления у конкретного пациента с определенным набором адаптивных воспалительных маркеров в определенный отрезок времени будет зависеть не только от специфики совокупных флогенных стимулов, но и от конститутивного провоспалительного статуса.

На наш взгляд, роль конститутивных и адаптивных факторов неравнозначна. Вероятно, более ценными для прогноза течения и исхода опухолевой болезни являются именно конститутивные факторы, определяющие более устойчивые и длительные изменения, нежели кратковременные адаптивные, являющиеся индикатором протекающих реакций в данный момент времени.

Каковы же перспективы применения противовоспалительной терапии с профилактической и лечебной целью? Прежде всего, перспективны для использования при солидных опухолях определенные неселективные и селективные НПВП, но не глюкокортикоиды.

На основании убедительных результатов исследований уже сейчас можно использовать аспирин для профилактики развития рака толстого кишечника, молочной железы, предстательной железы, мочевого пузыря и легких, а при раке молочной железы – в качестве дополнительно средства для лечения. Для профилактики рецидивов при раке молочной железы целесообразно использовать кеторолак.

При выборе тактики противовоспалительной терапии нужно учитывать нозологическую форму опухолевой болезни и тип НПВП. Необходимы фундаментальные исследования для понимания причины эффективности в профилактике или лечении одних препаратов группы НПВП и неэффективности других. Также следует понять, почему определенные препараты из групп неселективных и селективных НПВП вызывают положительный эффект при одних нозологических формах злокачественных опухолей, но бесполезны или даже опасны при других.

При выборе препарата и схемы противовоспалительной терапии необходимо использовать уже известные молекулярные и генетические маркеры, предсказывающие ответ на терапию. Следует уделить должное внимание поиску новых предсказательных маркеров.

Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на выявлении и описании в контексте опухолевой болезни основных типов провоспалительного статуса, способствующих или препятствующих формированию «почвы» для рецидивов и метастазов опухоли. Кроме того, необходимо установить ключевые маркеры каждого из типов провоспалительного статуса, что позволит диагностировать тип воспаления у пациента и предсказать характер течения опухолевого процесса. Эти исследования позволят стратифицировать пациентов на группы с потенцией развития того или иного типа воспаления и для каждой из групп разработать динамические (меняющиеся во времени в зависимости от преобладания тех или иных маркеров провоспалительного статуса) персонализированные схемы управления воспалительными реакциями.

*Исследование выполнено по гранту Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых. № МД-273.2017.7.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24; 454 (7203): 436–44. doi: 10.1038/nature07205.
2. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002 Dec 19–26; 420 (6917): 860–7. doi: 10.1038/nature01322.
3. Trinchieri G. Cancer and inflammation: an old intuition with rapidly evolving new concepts. *Annu Rev Immunol*. 2012; 30: 677–706. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-075008.
4. Retzky M., Demicheli R., Hrushesky W.J., Forget P., De Kock M., Gukas I., Rogers R.A., Baum M., Sukhatme V., Vaidya J.S. Reduction of Breast Cancer Relapses with Perioperative Non-Steroid Anti-Inflamma-

tory Drugs: New Findings and a Review. *Curr Med Chem*. 2013; 20 (33): 4163–76. doi: 10.2174/09298673113209990250.

5. Mantovani A. Cancer: inflaming metastasis. *Nature*. 2009 Jan 1; 457 (7225): 36–7. doi: 10.1038/457036b.

6. Nguyen D.X., Bos P.D., Massague J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer*. 2009 Apr; 9 (4): 274–84. doi: 10.1038/nrc2622.

7. Polyak K., Weinberg R.A. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits. *Nat Rev Cancer*. 2009 Apr; 9 (4): 265–73. doi: 10.1038/nrc2620.

8. Kaplan R.N., Riba R.D., Zacharoulis S., Bramley A.H., Vincent L., Costa C., MacDonald D.D., Jin D.K., Shido K., Kerns S.A., Zhu Z., Hic-

- klin D., Wu Y., Port J.L., Altorki N., Port E.R., Ruggero D., Shmelkov S.V., Jensen K.K., Rafii S., Lyden D. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the premetastatic niche. *Nature*. 2005 Dec 8; 438 (7069): 820–7. doi: 10.1038/nature04186.
9. Perelmuter V.M., Manskikh V.N. The Concept of a Niche for Localization of Future Metastases. Tumors of the Central Nervous System Types of Tumors, Diagnosis, Ultrasonography, Surgery, Brain Metastasis, and General CNS Diseases. Ed. Hayat MA. Berlin: Springer. 2014; 13: 93–106.
10. Barcellos-Hoff M.H., Lyden D., Wang T.C. The evolution of the cancer niche during multistage carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2013 Jul; 13 (7): 511–8. doi: 10.1038/nrc3536.
11. Mantovani A., Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity. *Curr Opin Immunol*. 2010 Apr; 22 (2): 231–7. doi: 10.1016/j.coi.2010.01.009.
12. Perelmuter V.M., Manskikh V.N. Niche as missing link of the metastatic niche concept explaining organ-preferential metastasis of malignant tumors and the type of metastatic disease. *Biochemistry (Mosc)*. 2012 Jan; 77 (1): 111–8. doi: 10.1134/S0006297912010142.
13. Lin K.T., Wang L.H. New dimension of glucocorticoids in cancer treatment. *Steroids*. 2016 Jul; 111: 84–8. doi: 10.1016/j.steroids.2016.02.019.
14. Coutinho A.E., Chapman K.E. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Mar 15; 335 (1): 2–13. doi: 10.1016/j.mce.2010.04.005.
15. Singh P.P., Lemanu D.P., Taylor M.H., Hill A.G. Association between preoperative glucocorticoids and long-term survival and cancer recurrence after colectomy: follow-up analysis of a previous randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2014 Jul; 113 Suppl 1: i68–73. doi: 10.1093/bja/aet577.
16. Yu H.C., Luo Y.X., Peng H., Kang L., Huang M.J., Wang J.P. Avoiding perioperative dexamethasone may improve the outcome of patients with rectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015 May; 41 (5): 667–73. doi: 10.1016/j.ejso.2015.01.034.
17. Rutz H.P. Effects of corticosteroid use on treatment of solid tumours. *Lancet*. 2002 Dec 14; 360 (9349): 1969–70. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11922-2.
18. Khan Z., Khan N., Tiwari R.P., Sah N.K., Prasad G.B., Bisen P.S. Biology of Cox-2: an application in cancer therapeutics. *Curr Drug Targets*. 2011 Jun; 12 (7): 1082–93.
19. Giovannucci E., Rimm E.B., Stampfer M.J., Colditz G.A., Ascherio A., Willett W.C. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med*. 1994 Aug 15; 121 (4): 241–6. doi: 10.7326/0003-4819-121-4-199408150-00001.
20. Giovannucci E., Egan K.M., Hunter D.J., Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C., Speizer F.E. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med*. 1995 Sep 7; 333 (10): 609–14. doi: 10.1056/NEJM199509073331001.
21. Harris R.E. Cyclooxygenase-2 (cox-2) blockade in the chemoprevention of cancers of the colon, breast, prostate, and lung. *Inflammopharmacology*. 2009 Apr; 17 (2): 55–67. doi: 10.1007/s10787-009-8049-8.
22. Daugherty S.E., Pfeiffer R.M., Sigurdson A.J., Hayes R.B., Leitzmann M., Schatzkin A., Hollenbeck A.R., Silverman D.T. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Bladder Cancer: A Pooled Analysis. *Am J Epidemiol*. 2011 Apr 1; 173 (7): 721–30. doi: 10.1093/aje/kwq437.
23. Zhang D., Bai B., Xi Y., Wang T., Zhao Y. Is aspirin use associated with a decreased risk of ovarian cancer? A systematic review and meta-analysis of observational studies with dose-response analysis. *Gynecol Oncol*. 2016 Aug; 142 (2): 368–77. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.04.543.
24. Zhang B., Liang X., Ye L., Wang Y. No Chemopreventive Effect of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Nonmelanoma Skin Cancer: Evidence from Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014 May 14; 9 (5): e96887. doi: 10.1371/journal.pone.0096887.
25. Rothwell P.M., Fowkes F.G., Belch J.F., Ogawa H., Warlow C.P., Meade T.W. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2011 Jan 1; 377 (9759): 31–41. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62110-1.
26. Schernhammer E.S., Kang J.H., Chan A.T., Michaud D.S., Skinner H.G., Giovannucci E., Colditz G.A., Fuchs C.S. A prospective study of aspirin use and the risk of pancreatic cancer in women. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Jan 7; 96 (1): 22–8. doi: 10.1093/jnci/djh001.
27. Larsson S.C., Giovannucci E., Bergkvist L., Wolk A. Aspirin and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Risk of Pancreatic Cancer: A Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Dec; 15 (12): 2561–4. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0574.
28. Cao Y., Nishihara R., Wu K., Wang M., Ogino S., Willett W.C., Spiegelman D., Fuchs C.S., Giovannucci E.L., Chan A.T. Population-wide Impact of Long-term Use of Aspirin and the Risk for Cancer. *JAMA Oncol*. 2016 Jun 1; 2 (6): 762–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6396.
29. Eibl G., Takata Y., Boros L.G., Liu J., Okada Y., Reber H.A., Hines O.J. Growth stimulation of COX-2-negative pancreatic cancer by a selective COX-2 inhibitor. *Cancer Res*. 2005 Feb 1; 65 (3): 982–90.
30. Bastiaannet E., Sampieri K., Dekkers O.M., de Craen A.J., van Herk-Sukel M.P., Lemmens V., van den Broek C.B., Coebergh J.W., Herings R.M., van de Velde C.J., Fodde R., Liefers G.J. Use of Aspirin postdiagnosis improves survival for colon cancer patients. *Br J Cancer*. 2012 Apr 24; 106 (9): 1564–70. doi: 10.1038/bjc.2012.101.
31. Walker A.J., Grainge M.J., Card T.R. Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drug use and colorectal cancer survival: a cohort study. *Br J Cancer*. 2012 Oct 23; 107 (9): 1602–7. doi: 10.1038/bjc.2012.427.
32. Fraser D.M., Sullivan F.M., Thompson A.M., McCowan C. Aspirin use and survival after the diagnosis of breast cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2014 Jul 29; 111 (3): 623–7. doi: 10.1038/bjc.2014.264.
33. Ogawa F., Amano H., Ito Y., Matsui Y., Hosono K., Kitasato H., Satoh Y., Majima M. Aspirin reduces lung cancer metastasis to regional lymph nodes. *Biomed Pharmacother*. 2014 Feb; 68 (1): 79–86. doi: 10.1016/j.biopha.2013.11.006.
34. Zhang G., Panigrahy D., Hwang S.H., Yang J., Mahakian L.M., Wettersten H.L., Liu J.Y., Wang Y., Ingham E.S., Tam S., Kieran M.W., Weiss R.H., Ferrara K.W., Hammock B.D. Dual inhibition of cyclooxygenase-2 and soluble epoxide hydrolase synergistically suppresses primary tumor growth and metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Jul 29; 111 (30): 11127–32. doi: 10.1073/pnas.1410432111.
35. Forget P., De Kock M. Perspectives in anaesthesia for cancer surgery. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Mar; 140 (3): 353–9. doi: 10.1007/s00432-013-1522-1.
36. Demaria S., Pikarsky E., Karin M., Coussens L.M., Chen Y.C., El-Omar E.M., Trinchieri G., Dubinett S.M., Mao J.T., Szabo E., Krieg A., Weiner G.J., Fox B.A., Coukos G., Wang E., Abraham R.T., Carbone M., Lotze M.T. Cancer and inflammation: promise for biological therapy. *J Immunother*. 2010 May; 33 (4): 335–51. doi: 10.1097/JCI.0b013e3181d32e74.
37. Wrona D. Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. *J Neuroimmunol*. 2006 Mar; 172 (1–2): 38–58. doi: 10.1016/j.jneuroim.2005.10.017.
38. Bartal I., Melamed R., Greenfeld K., Atzil S., Glasner A., Domankevich V., Naor R., Beilin B., Yardeni I.Z., Ben-Eliyahu S. Immune perturbations in patients along the perioperative period: alterations in cell surface markers and leukocyte subtypes before and after surgery. *Brain Behav Immun*. 2010 Mar; 24 (3): 376–86. doi: 10.1016/j.bbi.2009.02.010.
39. Forget P., Vandenhende J., Berliere M., Machiels J.P., Nussbaum B., Legrand C., De Kock M. Do Intraoperative Analgesics Influence Breast Cancer Recurrence After Mastectomy? A Retrospective Analysis. *Anesth Analg*. 2010 Jun 1; 110 (6): 1630–5. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181d2ad07.
40. Slattery M.L., Herrick J.S., Bondurant K.L., Wolff R.K. Toll-like receptor genes and their association with colon and rectal cancer development and prognosis. *Int J Cancer*. 2012 Jun 15; 130 (12): 2974–80. doi: 10.1002/ijc.26314.
41. Chan A.T., Ogino S., Fuchs C.S. Aspirin Use and Survival After Diagnosis of Colorectal Cancer. *JAMA*. 2009 Aug 12; 302 (6): 649–58. doi: 10.1001/jama.2009.1112.
42. Liao X., Morikawa T., Lochhead P., Imamura Y., Kuchiba A., Yamauchi M., Nisho K., Qian Z.R., Nishihara R., Meyerhardt J.A., Fuchs C.S., Ogino S. Prognostic Role of PIK3CA Mutation in Colorectal Cancer: Cohort Study and Literature Review. *Clin Cancer Res*. 2012 Apr 15; 18 (8): 2257–68. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2410.
43. Domingo E., Church D.N., Sieber O., Ramamoorthy R., Yanagisawa Y., Johnstone E., Davidson B., Kerr D.J., Tomlinson I.P., Midgley R. Evaluation of PIK3CA Mutation As a Predictor of Benefit From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 1; 31 (34): 4297–305. doi: 10.1200/JCO.2013.50.0322.
44. Steinbach G., Lynch P.M., Phillips R.K., Wallace M.H., Hawk E., Gordon G.B., Wakabayashi N., Saunders B., Shen Y., Fujimura T., Su L.K., Levin B., Godio L., Patterson S., Rodriguez-Bigas M.A., Jester S.L., King K.L., Schumacher M., Abbruzzese J., DuBois R.N., Hittelman W.N., Zimmerman S., Sherman J.W., Kelloff G. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*. 2000 Jun 29; 342 (26): 1946–52. doi: 10.1056/NEJM200006293422603.
45. Baron J.A., Sandler R.S., Bresalier R.S., Lanas A., Morton D.G., Riddell R., Iverson E.R., Demets D.L. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. *Lancet*. 2008 Nov 15; 372 (9651): 1756–64. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61490-7.
46. Arber N., Lieberman D., Wang T.C., Zhang R., Sands G.H., Bertagnolli M.M., Hawk E.T., Eagle C., Coindreau J., Zauber A., Lanas A., Levin B. The APC and PreSAP Trials: A Post Hoc Noninferiority Analysis Using a Comprehensive New Measure for Gastrointestinal Tract Injury in 2 Randomized, Double-Blind Studies Comparing Celecoxib and Placebo. *Clin Ther*. 2012 Mar; 34 (3): 569–79. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.02.001.
47. Xu H.B., Shen F.M., Lv Q.Z. Celecoxib enhanced the cytotoxic effect of cisplatin in chemo-resistant gastric cancer xenograft mouse models

- through a cyclooxygenase-2-dependent manner. *Eur J Pharmacol.* 2016 Apr 5; 776: 1–8. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.02.035.
48. *Nugent F.W., Mertens W.C., Graziano S., Levitan N., Collea R., Gajra A., Marshall J., McCann J.* Docetaxel and cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib for advanced non-small cell lung cancer progressing after platinum-based chemotherapy: a multicenter phase II trial. *Lung Cancer.* 2005 May; 48 (2): 267–73. doi: 10.1016/j.lungcan.2004.11.004.
49. *Pruthi R.S., Derksen J.E., Moore D., Carson C.C., Grigson G., Watkins C., Wallen E.* Phase II trial of celecoxib in prostate-specific antigen recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy or radical prostatectomy. *Clin Cancer Res.* 2006 Apr 1; 12 (7 Pt 1): 2172–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2067.
50. *Fox A., Medhurst S., Courade J.P., Glatt M., Dawson J., Urban L., Bevan S., Gonzalez I.* Anti-hyperalgesic activity of the cox-2 inhibitor lumiracoxib in a model of bone cancer pain in the rat. *Pain.* 2004 Jan; 107 (1–2): 33–40. doi: 10.1016/j.pain.2003.09.003.
51. *Lai V., George J., Richey L., Kim H.J., Cannon T., Shores C., Couch M.* Results of a pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of the head, neck, and gastrointestinal tract. *Head Neck.* 2008 Jan; 30 (1): 67–74. doi: 10.1002/hed.20662.
52. *Gately S., Li W.W.* Multiple Roles of COX-2 in Tumor Angiogenesis: A Target for Antiangiogenic Therapy. *Semin Oncol.* 2004 Apr; 31 (2 Suppl 7): 2–11. doi: 10.1016/j.semincol.2004.03.040.
53. *Singh B., Lucci A.* Role of cyclooxygenase-2 in breast cancer. *J Surg Res.* 2002 Nov; 108 (1): 173–9.
54. *Seno H., Oshima M., Ishikawa T.O., Oshima H., Takaku K., Chiba T., Narumiya S., Taketo M.M.* Cyclooxygenase 2- and prostaglandin E(2) receptor EP(2)-dependent angiogenesis in Apc(Delta716) mouse intestinal polyps. *Cancer Res.* 2002 Jan 15; 62 (2): 506–11.
55. *Williams C.S., Tsujii M., Reese J., Dey S.K., DuBois R.N.* Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth. *J Clin Invest.* 2000 Jun; 105 (11): 1589–94. doi: 10.1172/JCI9621.
56. *Yuan A., Yu C.J., Shun C.T., Luh K.T., Kuo S.H., Lee Y.C., Yang P.C.* Total cyclooxygenase-2 mRNA levels correlate with vascular endothelial growth factor mRNA levels, tumor angiogenesis and prognosis in non-small cell lung cancer patients. *Int J Cancer.* 2005 Jul 1; 115 (4): 545–55. doi: 10.1002/ijc.20898.
57. *Reddy B.S., Rao C.V., Seibert K.* Evaluation of cyclooxygenase-2 inhibitor for potential chemopreventive properties in colon carcinogenesis. *Cancer Res.* 1996 Oct 15; 56 (20): 4566–9.
58. *Mutoh M., Takahashi M., Wakabayashi K.* Roles of Prostanoids in Colon Carcinogenesis and their Potential Targeting for Cancer Chemoprevention. *Curr Pharm Des.* 2006; 12 (19): 2375–82. doi: 10.2174/138161206777698972.
59. *Allavena P., Sica A., Garlanda C., Mantovani A.* The Yin-Yang of tumor-associated macrophages in neoplastic progression and immune surveillance. *Immunol Rev.* 2008 Apr; 222: 155–61. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00607.x.
60. *Garlanda C., Dinarello C.A., Mantovani A.* The interleukin-1 family: back to the future. *Immunology.* 2013 Dec 12; 39 (6): 1003–18. doi: 10.1016/j.immuni.2013.11.010.
61. *Motz G.T., Santoro S.P., Wang L.P., Garrabrant T., Lastra R.R., Hagemann I.S., Lal P., Feldman M.D., Benencia F., Coukos G.* Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors. *Nat Med.* 2014 Jun; 20 (6): 607–15. doi: 10.1038/nm.3541.
62. *Dormond O., Foletti A., Paroz C., Rüegg C.* NSAIDs inhibit alpha V beta 3 integrin-mediated and Cdc42/Rac-dependent endothelial-cell spreading, migration and angiogenesis. *Nat Med.* 2001 Sep; 7 (9): 1041–7. doi: 10.1038/nm0901-1041.
63. *Rodrigues S., Van Aken E., Van Bocxlaer S., Attoub S., Nguyen Q.D., Bruyneel E., Westley B.R., May F.E., Thim L., Mareel M., Gespach C., Emami S.* Trefoil peptides as proangiogenic factors in vivo and in vitro: Implication of cyclooxygenase-2 and EGF receptor signaling. *FASEB J.* 2003 Jan; 17 (1): 7–16. doi: 10.1096/fj.02-0201com.
64. *Hedi H., Norbert G.* 5-Lipoxygenase Pathway, Dendritic Cells, and Adaptive Immunity. *J. Biomed. Biotechnol. J Biomed Biotechnol.* 2004; 2004 (2): 99–105. doi: 10.1155/S1110724304310041.
65. *Langley R.E., Rothwell P.M.* Potential biomarker for aspirin use in colorectal cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013 Jan; 10 (1): 8–10. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.216.
66. *Zhang H., Tian M., Xiu C., Wang Y., Tang G.* Enhancement of antitumor activity by combination of tumor lysate-pulsed dendritic cells and celecoxib in a rat glioma model. *Oncol Res.* 2013; 20 (10): 447–55. doi: 10.3727/096504013X13685487925176.
67. *Sceney J., Smyth M.J., Möller A.* The pre-metastatic niche: finding common ground. *Cancer Metastasis Rev.* 2013 Dec; 32 (3–4): 449–64. doi: 10.1007/s10555-013-9420-1.
68. *Schönthal A.H.* Exploiting cyclooxygenase-(in)dependent properties of COX-2 inhibitors for malignant glioma therapy. *Anticancer Agents Med Chem.* 2010 Jul; 10 (6): 450–61. doi: 10.2174/1871520611009060450.
69. *Shiang J.C., Jan R.L., Tsai M.K., Hsieh C.C., Kuo H.F., Kuo C.H., Yang S.N., Huang M.Y., Chen L.C., Hung C.H.* Dipyrone & 2,5-dimethyl-celecoxib suppress Th2-related chemokine production in monocyte. *Indian J Med Res.* 2014 Jul; 140 (1): 109–15.
70. *Herrmann C., Block C., Geisen C., Haas K., Weber C., Winde G., Möröy T., Müller O.* Sulindac sulfide inhibits Ras signaling. *Oncogene.* 1998 Oct 8; 17 (14): 1769–76. doi: 10.1038/sj.onc.1202085.
71. *Lönnroth C., Andersson M., Asting A.G., Nordgren S., Lundholm K.* Preoperative low dose NSAID treatment influences the genes for stemness, growth, invasion and metastasis in colorectal cancer. *Int J Oncol.* 2014 Dec; 45 (6): 2208–20. doi: 10.3892/ijo.2014.2686.
72. *Samal S.K., Routray S., Veeramachaneni G.K., Dash R., Botlagunta M.* Ketorolac salt is a newly discovered DDX3 inhibitor to treat oral cancer. *Sci Rep.* 2015 Apr 28; 5: 9982. doi: 10.1038/srep09982.
73. *Botlagunta M., Vesuna F., Mironchik Y., Raman A., Lisok A., Winnard P.Jr., Mukadam S., Van Diest P., Chen J.H., Farabaugh P., Patel A.H., Raman V.* Oncogenic role of DDX3 in breast cancer biogenesis. *Oncogene.* 2008 Jun 26; 27 (28): 3912–22. doi: 10.1038/nc.2008.33.
74. *Arnold K.M., Opendaker L.M., Flynn D., Sims-Mourtada J.* Wound Healing and Cancer Stem Cells: Inflammation as a Driver of Treatment Resistance in Breast Cancer. *Cancer Growth Metastasis.* 2015 Jan 29; 8: 1–13. doi: 10.4137/CGM.S11286.
75. *Fridman W.H., Pagès F., Sautès-Fridman C., Galon J.* The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer.* 2012 Mar 15; 12 (4): 298–306. doi: 10.1038/nrc3245.
76. *Cui Y.L., Li H.K., Zhou H.Y., Zhang T., Li Q.* Correlations of tumor-associated macrophage subtypes with liver metastases of colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14 (2): 1003–7. doi: 10.7314/APJCP.2013.14.2.1003.
77. *Paget S.* The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev.* 1989 Aug; 8 (2): 98–101.
78. *Yamamura K., Sugimoto H., Kanda M., Yamada S., Nomoto S., Nakayama G., Fujii T., Koike M., Fujiwara M., Kodera Y.* Comparison of inflammation-based prognostic scores as predictors of tumor recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014 Sep; 21 (9): 682–8. doi: 10.1002/jhbp.114.
79. *Kos M., Hoczade C., Kos F.T., Uncu D., Karakas E., Dogan M., Uncu H.G., Yildirim N., Zengin N.* Prognostic role of pretreatment platelet/lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer. *Wien Klin Wochenschr.* 2016 Sep; 128 (17–18): 635–40. doi: 10.1007/s00508-015-0724-8.
80. *Feng J.F., Huang Y., Chen Q.X.* A new inflammation index is useful for patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther.* 2014 Sep 30; 7: 1811–5. doi: 10.2147/OTT.S68084.
81. *Franklin B.S., Bossaller L., De Nardo D., Ratter J.M., Stutz A., Engels G., Brenker C., Nordhoff M., Miranda S.R., Al-Amoudi A., Mangano M.S., Zimmer S., Monks B.G., Fricke M., Schmidt R.E., Espevik T., Jones B., Jarnicki A.G., Hansbro P.M., Busto P., Marshak-Rothstein A., Hornemann S., Aguzzi A., Kastanmüller W., Latz E.* The adaptor ASC has extracellular and 'prionoid' activities that propagate inflammation. *Nat Immunol.* 2014 Aug; 15 (8): 727–37. doi: 10.1038/ni.2913.

Поступила 22.12.16

Принята в печать 15.02.17

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Савельева Ольга Евгеньевна**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: olga.sav.1980@gmail.com. SPIN-код: 9633-9449.

**Перельмутер Владимир Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: pvm@ngs.ru. SPIN-код: 6252-5319.

**Таширева Любовь Александровна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: lkleptsova@mail.ru. SPIN-код: 4371-5340.

**Денисов Евгений Владимирович**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: d\_evgeniy@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9498-5797.

**Исаева Анна Владимировна**, врач отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: seneann@mail.ru. SPIN-код: 2058-7166.

## INFLAMMATION AS A THERAPEUTIC TARGET IN THE COMPLEX TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS

O.E. Savelieva, V.M. Perelmuter, L.A. Tashireva, E.V. Denisov, A.V. Isaeva

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia  
5, Kooperativny str., 634009-Tomsk, Russia. E-mail: olga.sav.1980@gmail.com

### Abstract

In this review, we analyzed the role of inflammation in carcinogenesis, tumor development, and metastasis. In addition, the mechanisms of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the reasons of their contradictory influence on cancers were discussed. We summarized the numerous data about effectiveness of anti-inflammatory drugs for the prevention and additional therapy of tumor diseases. In particular, divergent effects of NSAIDs may be due to the peculiarities of immune-inflammatory responses that are realized in carcinogenesis and tumor development that have yet to be studied. We also discussed the selectivity of NSAID effects on different cancers and opposite effects of anticancer drugs with similar mechanisms of action. Apparently, the unsuccessful use of NSAIDs in cancer prevention and therapy are more specific for squamous cell carcinomas. Based on the literature, we provided significant clinical findings regarding the need of NSAID use in the current therapy of certain cancers and the determination of molecular predictors of the drug effect. In fact, anti-inflammatory therapy could eliminate the factors that contribute to the appearance of invasive and metastatic tumor cells, cancer and premetastatic niches and thus prevent metastasis and recurrence. At present, some non-selective (aspirin) and selective (celecoxib) NSAIDs are highly promising in the therapy of solid tumors.

**Key words:** cancer, inflammation, anti-inflammatory therapy, proinflammatory status.

### REFERENCES

- Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24; 454 (7203): 436–44. doi: 10.1038/nature07205.
- Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002 Dec 19-26; 420 (6917): 860–7. doi: 10.1038/nature01322.
- Trinchieri G. Cancer and inflammation: an old intuition with rapidly evolving new concepts. *Annu Rev Immunol*. 2012; 30: 677–706. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-075008.
- Retzky M., Demicheli R., Hrushesky W.J., Forget P., De Kock M., Gukas I., Rogers R.A., Baum M., Sukhatme V., Vaidya J.S. Reduction of Breast Cancer Relapses with Perioperative Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: New Findings and a Review. *Curr Med Chem*. 2013; 20 (33): 4163–76. doi: 10.2174/09298673113209990250.
- Mantovani A. Cancer: inflaming metastasis. *Nature*. 2009 Jan 1; 457 (7225): 36–7. doi: 10.1038/457036b.
- Nguyen D.X., Bos P.D., Massague J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer*. 2009 Apr; 9 (4): 274–84. doi: 10.1038/nrc2622.
- Polyak K., Weinberg R.A. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits. *Nat Rev Cancer*. 2009 Apr; 9 (4): 265–73. doi: 10.1038/nrc2620.
- Kaplan R.N., Riba R.D., Zacharoulis S., Bramley A.H., Vincent L., Costa C., MacDonald D.D., Jin D.K., Shido K., Kerns S.A., Zhu Z., Hicklin D., Wu Y., Port J.L., Altorki N., Port E.R., Ruggero D., Shmelkov S.V., Jensen K.K., Rafii S., Lyden D. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the premetastatic niche. *Nature*. 2005 Dec 8; 438 (7069): 820–7. doi: 10.1038/nature04186.
- Perelmuter V.M., Manskikh V.N. The Concept of a Niche for Localization of Future Metastases. *Tumors of the Central Nervous System Types of Tumors, Diagnosis, Ultrasonography, Surgery, Brain Metastasis, and General CNS Diseases*. Ed. Hayat M.A. Berlin: Springer. 2014; 13: 93–106.
- Barcellos-Hoff M.H., Lyden D., Wang T.C. The evolution of the cancer niche during multistage carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2013 Jul; 13 (7): 511–8. doi: 10.1038/nrc3536.
- Mantovani A., Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity. *Curr Opin Immunol*. 2010 Apr; 22 (2): 231–7. doi: 10.1016/j.coi.2010.01.009.
- Perelmuter V.M., Manskikh V.N. Niche as missing link of the metastatic niche concept explaining organ-preferential metastasis of malignant tumors and the type of metastatic disease. *Biochemistry (Mosc)*. 2012 Jan; 77 (1): 111–8. doi: 10.1134/S0006297912010142.
- Lin K.T., Wang L.H. New dimension of glucocorticoids in cancer treatment. *Steroids*. 2016 Jul; 111: 84–8. doi: 10.1016/j.steroids.2016.02.019.
- Coutinho A.E., Chapman K.E. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Mar 15; 335 (1): 2–13. doi: 10.1016/j.mce.2010.04.005.
- Singh P.P., Lemanu D.P., Taylor M.H., Hill A.G. Association between preoperative glucocorticoids and long-term survival and cancer recurrence after colectomy: follow-up analysis of a previous randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2014 Jul; 113 Suppl 1: i68-73. doi: 10.1093/bja/aet577.
- Yu H.C., Luo Y.X., Peng H., Kang L., Huang M.J., Wang J.P. Avoiding perioperative dexamethasone may improve the outcome of

- patients with rectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015 May; 41 (5): 667–73. doi: 10.1016/j.ejso.2015.01.034.
17. *Rutz H.P.* Effects of corticosteroid use on treatment of solid tumours. *Lancet*. 2002 Dec 14; 360 (9349): 1969–70. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11922-2.
18. *Khan Z., Khan N., Tiwari R.P., Sah N.K., Prasad G.B., Bisen P.S.* Biology of Cox-2: an application in cancer therapeutics. *Curr Drug Targets*. 2011 Jun; 12 (7): 1082–93.
19. *Giovannucci E., Rimm E.B., Stampfer M.J., Colditz G.A., Ascherio A., Willett W.C.* Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med*. 1994 Aug 15; 121 (4): 241–6. doi: 10.7326/0003-4819-121-4-199408150-00001.
20. *Giovannucci E., Egan K.M., Hunter D.J., Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C., Speizer F.E.* Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med*. 1995 Sep 7; 333 (10): 609–14. doi: 10.1056/NEJM199509073331001.
21. *Harris R.E.* Cyclooxygenase-2 (cox-2) blockade in the chemoprevention of cancers of the colon, breast, prostate, and lung. *Inflammopharmacology*. 2009 Apr; 17 (2): 55–67. doi: 10.1007/s10787-009-8049-8.
22. *Daugherty S.E., Pfeiffer R.M., Sigurdson A.J., Hayes R.B., Leitzmann M., Schatzkin A., Hollenbeck A.R., Silverman D.T.* Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Bladder Cancer: A Pooled Analysis. *Am J Epidemiol*. 2011 Apr 1; 173 (7): 721–30. doi: 10.1093/aje/kwq437.
23. *Zhang D., Bai B., Xi Y., Wang T., Zhao Y.* Is aspirin use associated with a decreased risk of ovarian cancer? A systematic review and meta-analysis of observational studies with dose-response analysis. *Gynecol Oncol*. 2016 Aug; 142 (2): 368–77. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.04.543.
24. *Zhang B., Liang X., Ye L., Wang Y.* No Chemopreventive Effect of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Nonmelanoma Skin Cancer: Evidence from Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014 May 14; 9 (5): e96887. doi: 10.1371/journal.pone.0096887.
25. *Rothwell P.M., Fowkes F.G., Belch J.F., Ogawa H., Warlow C.P., Meade T.W.* Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2011 Jan 1; 377 (9759): 31–41. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62110-1.
26. *Schernhammer E.S., Kang J.H., Chan A.T., Michaud D.S., Skinner H.G., Giovannucci E., Colditz G.A., Fuchs C.S.* A prospective study of aspirin use and the risk of pancreatic cancer in women. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Jan 7; 96 (1): 22–8. doi: 10.1093/jnci/djh001.
27. *Larsson S.C., Giovannucci E., Bergkvist L., Wolk A.* Aspirin and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Risk of Pancreatic Cancer: A Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Dec; 15 (12): 2561–4. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0574.
28. *Cao Y., Nishihara R., Wu K., Wang M., Ogino S., Willett W.C., Spiegelman D., Fuchs C.S., Giovannucci E.L., Chan A.T.* Population-wide Impact of Long-term Use of Aspirin and the Risk for Cancer. *JAMA Oncol*. 2016 Jun 1; 2 (6): 762–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6396.
29. *Eibl G., Takata Y., Boros L.G., Liu J., Okada Y., Reber H.A., Hines O.J.* Growth stimulation of COX-2-negative pancreatic cancer by a selective COX-2 inhibitor. *Cancer Res*. 2005 Feb 1; 65 (3): 982–90.
30. *Bastiaannet E., Sampieri K., Dekkers O.M., de Craen A.J., van Herk-Sukel M.P., Lemmens V., van den Broek C.B., Coebergh J.W., Herings R.M., van de Velde C.J., Fodde R., Liefers G.J.* Use of Aspirin postdiagnosis improves survival for colon cancer patients. *Br J Cancer*. 2012 Apr 24; 106 (9): 1564–70. doi: 10.1038/bjc.2012.101.
31. *Walker A.J., Grainge M.J., Card T.R.* Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drug use and colorectal cancer survival: a cohort study. *Br J Cancer*. 2012 Oct 23; 107 (9): 1602–7. doi: 10.1038/bjc.2012.427.
32. *Fraser D.M., Sullivan F.M., Thompson A.M., McCowan C.* Aspirin use and survival after the diagnosis of breast cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2014 Jul 29; 111 (3): 623–7. doi: 10.1038/bjc.2014.264.
33. *Ogawa F., Amano H., Ito Y., Matsui Y., Hosono K., Kitasato H., Satoh Y., Majima M.* Aspirin reduces lung cancer metastasis to regional lymph nodes. *Biomed Pharmacother*. 2014 Feb; 68 (1): 79–86. doi: 10.1016/j.biopha.2013.11.006.
34. *Zhang G., Panigrahy D., Hwang S.H., Yang J., Mahakian L.M., Wettersten H.L., Liu J.Y., Wang Y., Ingham E.S., Tam S., Kieran M.W., Weiss R.H., Ferrara K.W., Hammock B.D.* Dual inhibition of cyclooxygenase-2 and soluble epoxide hydrolase synergistically suppresses primary tumor growth and metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Jul 29; 111 (30): 11127–32. doi: 10.1073/pnas.1410432111.
35. *Forget P., De Kock M.* Perspectives in anaesthesia for cancer surgery. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Mar; 140 (3): 353–9. doi: 10.1007/s00432-013-1522-1.
36. *Demaria S., Pikarsky E., Karin M., Coussens L.M., Chen Y.C., El-Omar E.M., Trinchieri G., Dubinett S.M., Mao J.T., Szabo E., Krieg A., Weiner G.J., Fox B.A., Coukos G., Wang E., Abraham R.T., Carbone M., Lotze M.T.* Cancer and inflammation: promise for biologic therapy. *J Immunother*. 2010 May; 33 (4): 335–51. doi: 10.1097/CJI.0b013e3181d32e74.
37. *Wrona D.* Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. *J Neuroimmunol*. 2006 Mar; 172 (1–2): 38–58. doi: 10.1016/j.jneuroim.2005.10.017.
38. *Bartal I., Melamed R., Greenfeld K., Atzil S., Glasner A., Domankevich V., Naor R., Beilin B., Yardeni I.Z., Ben-Eliyahu S.* Immune perturbations in patients along the perioperative period: alterations in cell surface markers and leukocyte subtypes before and after surgery. *Brain Behav Immun*. 2010 Mar; 24 (3): 376–86. doi: 10.1016/j.bbi.2009.02.010.
39. *Forget P., Vandenhende J., Berliere M., Machiels J.P., Nussbaum B., Legrand C., De Kock M.* Do Intraoperative Analgesics Influence Breast Cancer Recurrence After Mastectomy? A Retrospective Analysis. *Anesth Analg*. 2010 Jun 1; 110 (6): 1630–5. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181d2ad07.
40. *Slattery M.L., Herrick J.S., Bondurant K.L., Wolff R.K.* Toll-like receptor genes and their association with colon and rectal cancer development and prognosis. *Int J Cancer*. 2012 Jun 15; 130 (12): 2974–80. doi: 10.1002/ijc.26314.
41. *Chan A.T., Ogino S., Fuchs C.S.* Aspirin Use and Survival After Diagnosis of Colorectal Cancer. *JAMA*. 2009 Aug 12; 302 (6): 649–58. doi: 10.1001/jama.2009.1112.
42. *Liao X., Morikawa T., Lochhead P., Imamura Y., Kuchiba A., Yamauchi M., Noshu K., Qian Z.R., Nishihara R., Meyerhardt J.A., Fuchs C.S., Ogino S.* Prognostic Role of PIK3CA Mutation in Colorectal Cancer: Cohort Study and Literature Review. *Clin Cancer Res*. 2012 Apr 15; 18 (8): 2257–68. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2410.
43. *Domingo E., Church D.N., Sieber O., Ramamoorthy R., Yanagisawa Y., Johnstone E., Davidson B., Kerr D.J., Tomlinson I.P., Midgley R.* Evaluation of PIK3CA Mutation As a Predictor of Benefit From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 1; 31 (34): 4297–305. doi: 10.1200/JCO.2013.50.0322.
44. *Steinbach G., Lynch P.M., Phillips R.K., Wallace M.H., Hawk E., Gordon G.B., Wakabayashi N., Saunders B., Shen Y., Fujimura T., Su L.K., Levin B., Godio L., Patterson S., Rodriguez-Bigas M.A., Jester S.L., King K.L., Schumacher M., Abbruzzese J., DuBois R.N., Hittelman W.N., Zimmerman S., Sherman J.W., Kelloff G.* The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*. 2000 Jun 29; 342 (26): 1946–52. doi: 10.1056/NEJM200006293422603.
45. *Baron J.A., Sandler R.S., Bresalier R.S., Lanus A., Morton D.G., Riddell R., Iverson E.R., Demets D.L.* Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. *Lancet*. 2008 Nov 15; 372 (9651): 1756–64. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61490-7.
46. *Arber N., Lieberman D., Wang T.C., Zhang R., Sands G.H., Bertagnoli M.M., Hawk E.T., Eagle C., Coindreau J., Zauber A., Lanus A., Levin B.* The APC and PreSAP Trials: A Post Hoc Noninferiority Analysis Using a Comprehensive New Measure for Gastrointestinal Tract Injury in 2 Randomized, Double-Blind Studies Comparing Celecoxib and Placebo. *Clin Ther*. 2012 Mar; 34 (3): 569–79. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.02.001.
47. *Xu H.B., Shen F.M., Lv Q.Z.* Celecoxib enhanced the cytotoxic effect of cisplatin in chemo-resistant gastric cancer xenograft mouse models through a cyclooxygenase-2-dependent manner. *Eur J Pharmacol*. 2016 Apr 5; 776: 1–8. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.02.035.
48. *Nugent F.W., Mertens W.C., Graziano S., Levitan N., Collea R., Gajra A., Marshall J., McCann J.* Docetaxel and cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib for advanced non-small cell lung cancer progressing after platinum-based chemotherapy: a multicenter phase II trial. *Lung Cancer*. 2005 May; 48 (2): 267–73. doi: 10.1016/j.lungcan.2004.11.004.
49. *Pruthi R.S., Derksen J.E., Moore D., Carson C.C., Grigson G., Watkins C., Wallen E.* Phase II trial of celecoxib in prostate-specific antigen recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy or radical prostatectomy. *Clin Cancer Res*. 2006 Apr 1; 12 (7 Pt 1): 2172–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2067.
50. *Fox A., Medhurst S., Courade J.P., Glatz M., Dawson J., Urban L., Bevan S., Gonzalez I.* Anti-hyperalgesic activity of the cox-2 inhibitor lumiracoxib in a model of bone cancer pain in the rat. *Pain*. 2004 Jan; 107 (1–2): 33–40. doi: 10.1016/j.pain.2003.09.003.
51. *Lai V., George J., Richey L., Kim H.J., Cannon T., Shores C., Couch M.* Results of a pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of the head, neck, and gastrointestinal tract. *Head Neck*. 2008 Jan; 30 (1): 67–74. doi: 10.1002/hed.20662.
52. *Gately S., Li W.W.* Multiple Roles of COX-2 in Tumor Angiogenesis: A Target for Antiangiogenic Therapy. *Semin Oncol*. 2004 Apr; 31 (2 Suppl 7): 2–11. doi: 10.1016/j.semincol.2004.03.040.
53. *Singh B., Lucci A.* Role of cyclooxygenase-2 in breast cancer. *J Surg Res*. 2002 Nov; 108 (1): 173–9.
54. *Seno H., Oshima M., Ishikawa T.O., Oshima H., Takaku K., Chiba T., Narumiya S., Taketo M.M.* Cyclooxygenase 2- and prostaglandin E(2) receptor EP(2)-dependent angiogenesis in Apc(Delta716) mouse intestinal polyps. *Cancer Res*. 2002 Jan 15; 62 (2): 506–11.
55. *Williams C.S., Tsujii M., Reese J., Dey S.K., DuBois R.N.* Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth. *J Clin Invest*. 2000 Jun; 105 (11): 1589–94. doi: 10.1172/JCI9621.

56. Yuan A., Yu C.J., Shun C.T., Luh K.T., Kuo S.H., Lee Y.C., Yang P.C. Total cyclooxygenase-2 mRNA levels correlate with vascular endothelial growth factor mRNA levels, tumor angiogenesis and prognosis in non-small cell lung cancer patients. *Int J Cancer*. 2005 Jul 1; 115 (4): 545–55. doi: 10.1002/ijc.20898.
57. Reddy B.S., Rao C.V., Seibert K. Evaluation of cyclooxygenase-2 inhibitor for potential chemopreventive properties in colon carcinogenesis. *Cancer Res*. 1996 Oct 15; 56 (20): 4566–9.
58. Mutoh M., Takahashi M., Wakabayashi K. Roles of Prostanoids in Colon Carcinogenesis and their Potential Targeting for Cancer Chemoprevention. *Curr Pharm Des*. 2006; 12 (19): 2375–82. doi: 10.2174/138161206777698972.
59. Allavena P., Sica A., Garlanda C., Mantovani A. The Yin-Yang of tumor-associated macrophages in neoplastic progression and immune surveillance. *Immunol Rev*. 2008 Apr; 222: 155–61. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00607.x.
60. Garlanda C., Dinarello C.A., Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 2013 Dec 12; 39 (6): 1003–18. doi: 10.1016/j.immuni.2013.11.010.
61. Motz G.T., Santoro S.P., Wang L.P., Garrabrant T., Lastra R.R., Hagemann I.S., Lal P., Feldman M.D., Benencia F., Coukos G. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors. *Nat Med*. 2014 Jun; 20 (6): 607–15. doi: 10.1038/nm.3541.
62. Dormond O., Foletti A., Paroz C., Rüegg C. NSAIDs inhibit alpha V beta 3 integrin-mediated and Cdc42/Rac-dependent endothelial-cell spreading, migration and angiogenesis. *Nat Med*. 2001 Sep; 7 (9): 1041–7. doi: 10.1038/nm0901-1041.
63. Rodrigues S., Van Aken E., Van Bocxlaer S., Attouf S., Nguyen Q.D., Bruyneel E., Westley B.R., May F.E., Thim L., Mareel M., Gespach C., Emami S. Trefoil peptides as proangiogenic factors in vivo and in vitro: Implication of cyclooxygenase-2 and EGF receptor signaling. *FASEB J*. 2003 Jan; 17 (1): 7–16. doi: 10.1096/fj.02-0201.com.
64. Hedi H., Norbert G. 5-Lipoxygenase Pathway, Dendritic Cells, and Adaptive Immunity. *J Biomed. Biotechnol. J Biomed Biotechnol*. 2004; 2004 (2): 99–105. doi: 10.1155/S1110724304310041.
65. Langley R.E., Rothwell P.M. Potential biomarker for aspirin use in colorectal cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013 Jan; 10 (1): 8–10. doi: 10.1038/nrcclinonc.2012.216.
66. Zhang H., Tian M., Xiu C., Wang Y., Tang G. Enhancement of antitumor activity by combination of tumor lysate-pulsed dendritic cells and celecoxib in a rat glioma model. *Oncol Res*. 2013; 20 (10): 447–55. doi: 10.3727/096504013X13685487925176.
67. Sceneay J., Smyth M.J., Möller A. The pre-metastatic niche: finding common ground. *Cancer Metastasis Rev*. 2013 Dec; 32 (3–4): 449–64. doi: 10.1007/s10555-013-9420-1.
68. Schönthal A.H. Exploiting cyclooxygenase-(in)dependent properties of COX-2 inhibitors for malignant glioma therapy. *Anticancer Agents Med Chem*. 2010 Jul; 10 (6): 450–61. doi: 10.2174/1871520611009060450.
69. Shiang J.C., Jan R.L., Tsai M.K., Hsieh C.C., Kuo H.F., Kuo C.H., Yang S.N., Huang M.Y., Chen L.C., Hung C.H. Dipyrone & 2,5-dimethyl- celecoxib suppress Th2-related chemokine production in monocyte. *Indian J Med Res*. 2014 Jul; 140 (1): 109–15.
70. Herrmann C., Block C., Geisen C., Haas K., Weber C., Winde G., Möröy T., Müller O. Sulindac sulfide inhibits Ras signaling. *Oncogene*. 1998 Oct 8; 17 (14): 1769–76. doi: 10.1038/sj.onc.1202085.
71. Lönnroth C., Andersson M., Asting A.G., Nordgren S., Lundholm K. Preoperative low dose NSAID treatment influences the genes for stemness, growth, invasion and metastasis in colorectal cancer. *Int J Oncol*. 2014 Dec; 45 (6): 2208–20. doi: 10.3892/ijo.2014.2686.
72. Samal S.K., Routray S., Veeramachaneni G.K., Dash R., Botlagunta M. Ketorolac salt is a newly discovered DDX3 inhibitor to treat oral cancer. *Sci Rep*. 2015 Apr 28; 5: 9982. doi: 10.1038/srep09982.
73. Botlagunta M., Vesuna F., Mironchik Y., Raman A., Lisok A., Winard P.Jr., Mukadam S., Van Diest P., Chen J.H., Farabaugh P., Patel A.H., Raman V. Oncogenic role of DDX3 in breast cancer biogenesis. *Oncogene*. 2008 Jun 26; 27 (28): 3912–22. doi: 10.1038/onc.2008.33.
74. Arnold K.M., Opdenaker L.M., Flynn D., Sims-Mourtada J. Wound Healing and Cancer Stem Cells: Inflammation as a Driver of Treatment Resistance in Breast Cancer. *Cancer Growth Metastasis*. 2015 Jan 29; 8: 1–13. doi: 10.4137/CGM.S11286.
75. Fridman W.H., Pagès F., Sautès-Fridman C., Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 15; 12 (4): 298–306. doi: 10.1038/nrc3245.
76. Cui Y.L., Li H.K., Zhou H.Y., Zhang T., Li Q. Correlations of tumor-associated macrophage subtypes with liver metastases of colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14 (2): 1003–7. doi: 10.7314/APJCP.2013.14.2.1003.
77. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev*. 1989 Aug; 8 (2): 98–101.
78. Yamamura K., Sugimoto H., Kanda M., Yamada S., Nomoto S., Nakayama G., Fujii T., Koike M., Fujiwara M., Kadera Y. Comparison of inflammation-based prognostic scores as predictors of tumor recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014 Sep; 21 (9): 682–8. doi: 10.1002/jhbp.114.
79. Kos M., Hoczade C., Kos F.T., Uncu D., Karakas E., Dogan M., Uncu H.G., Yildirim N., Zengin N. Prognostic role of pretreatment platelet/lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer. *Wien Klin Wochenschr*. 2016 Sep; 128 (17–18): 635–40. doi: 10.1007/s00508-015-0724-8.
80. Feng J.F., Huang Y., Chen Q.X. A new inflammation index is useful for patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2014 Sep 30; 7: 1811–5. doi: 10.2147/OTT.S68084.
81. Franklin B.S., Bossaller L., De Nardo D., Ratter J.M., Stutz A., Engels G., Brenker C., Nordhoff M., Mirandola S.R., Al-Amoudi A., Mangani M.S., Zimmer S., Monks B.G., Fricke M., Schmidt R.E., Espevik T., Jones B., Jarnicki A.G., Hansbro P.M., Busto P., Marshak-Rothstein A., Hornemann S., Aguzzi A., Kastentmüller W., Latz E. The adaptor ASC has extracellular and ‘prionoid’ activities that propagate inflammation. *Nat Immunol*. 2014 Aug; 15 (8): 727–37. doi: 10.1038/ni.2913.

Received 22.12.16  
Accepted 15.02.17

#### ABOUT THE AUTHORS

**Savelieva Olga E.**, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: olga.sav.1980@gmail.com. SPIN-code: 9633-9449.

**Perelmuter Vladimir M.**, MD, DSc, Professor, Head of Department of Pathological Anatomy and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: pvm@ngs.ru. SPIN-code: 6252-5319.

**Tashireva Liubov A.**, PhD, Researcher, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: lkleptsova@mail.ru. SPIN-code: 4371-5340.

**Denisov Evgeny V.**, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: d\_evgeniy@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9498-5797.

**Isaeva Anna V.**, MD, Physician, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: seneann@mail.ru. SPIN-code: 2058-7166.