

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-36-43>

Брахитерапия рака предстательной железы и иммунный ответ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.В. Сивков, В.Н. Синюхин, А.В. Корякин

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 51, 3-я Парковая ул., Москва, 105425, Россия

Контакт: Корякин Андрей Викторович, vatatava@ya.ru

Аннотация:

Введение. Информация о сопутствующих брахитерапии (БТ) иммунных реакциях, которые можно попытаться использовать в терапевтических целях, представляет большую клиническую ценность.

Материалы и методы. При подготовке обзора литературы по проблеме влияния БТ на иммунитет при раке предстательной железы (РПЖ) были использованы следующие библиографические базы данных: PubMed, Science Direct, научная электронная библиотеки России (eLibrary). Поиск провели по следующим ключевым словам: «рак», «рак предстательной железы», «брахитерапия», «иммунитет», «иммунотерапия», «cancer», «prostate cancer», «brachytherapy», «immunity», «immunotherapy». Всего было найдено 6 источников, имевших непосредственное отношение к влиянию БТ на иммунитет при РПЖ.

Результаты. Накопленные клинические данные свидетельствуют о том, что и низкодозная, и высокодозная БТ РПЖ вызывают системный иммунный ответ. Наблюдаемое увеличение числа лейкоцитов в крови объясняют индукцией воспалительной реакции в ответ на облучение опухоли, а уменьшение количества В-клеток – перемещением из кровотока антиген-распознающих В-клеток к месту облучения. Кроме того, после БТ продемонстрировано увеличение количества активированных Т-лимфоцитов, тогда как число миелоидных супрессорных клеток существенно уменьшилось. Высказано предположение, что снижение именно этого показателя может активировать Т-клетки: количество наивных CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов достоверно возрастало после локального введения радиоактивных источников, при одновременном снижении количества CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток памяти. Последнее может говорить о том, что локальная радиотерапия стимулирует процесс активации тимуса и выброс наивных Т-лимфоцитов в кровоток при миграции клеток памяти из кровотока в ПЖ. Описанные эффекты отражают процесс «включения» Т-клеточного иммунитета после БТ. Исследователи считают, что увеличение количества активированных Т-лимфоцитов способствует активации противоопухолевого иммунитета, длительной ремиссии и снижает вероятность возникновения рецидивов РПЖ.

Высокдозная БТ локализованного РПЖ, как, вероятно, и низкодозная БТ, вызывают трансформацию иммуногенных свойств опухоли и приводят к выраженной поликлональной инфильтрации ПЖ, преимущественно Т-клетками, которая происходит под контролем большого количества «контрольных точек». Возникновение инфильтратов из иммунных клеток и изменения в системе передачи сигналов между ними после БТ, отражаются изменением типа «воспалительной подписи опухоли» (TIS) от «холодного» к «горячему».

После облучения в зоне опухоли, как правило, возрастало количество PD-L1- макрофагов, что расценивают как маркер реакции опухоли на проводимую терапию. Считают, что если БТ вызывает увеличение экспрессии PD1⁺, то назначение ингибиторов контрольных точек этим больным может дать хороший терапевтический эффект.

Заключение. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что БТ праймирует системный иммунный ответ, ведет к активации Т-клеточного иммунитета и, как следствие, противоопухолевого иммунитета. Все это открывает перспективы разработки методов комбинированного лечения РПЖ с использованием БТ и иммунотерапии.

Ключевые слова: рак предстательной железы; брахитерапия; иммунный ответ; противоопухолевый иммунитет.

Для цитирования: Сивков А.В., Синюхин В.Н., Корякин А.В. Брахитерапия рака предстательной железы и иммунный ответ. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(3)36-43; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-36-43>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-36-43>

Brachytherapy for prostate cancer and immune response

LITERATURE REVIEW

A.V. Sivkov, V.N. Sinyukhin, A.V. Koryakin

N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; 51, 3rd Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia

Contacts: Andrey V. Koryakin, vatatava@ya.ru

Summary:

Introduction. Information about the brachytherapy-induced immune reactions, which can be used for therapeutic purposes, is of great clinical value.

Materials and methods. When preparing a review of the literature on the problem of the effect of brachytherapy (BT) on immunity in prostate cancer (PCa), the following bibliographic databases were used: PubMed, Science Direct, Scientific Electronic Library of Russia (eLibrary). The search was conducted on the following keywords: «cancer», «prostate cancer», «brachytherapy», «immunity», «immunotherapy». In total, 6 sources were found that were directly related to the effect of BT on immunity in prostate cancer.

Results. Clinical data shows that both low-dose and high-dose prostate cancer brachytherapy (BT) cause a systemic immune response. The authors explain the observed increase in the number of serum leukocytes by the induction of an inflammatory reaction in response to tumor irradiation, and the decrease in the number of B cells by the movement of antigen-recognizing B cells from the bloodstream to the irradiation site. In addition, after BT, an increase in the number of activated T-lymphocytes was demonstrated, while the number of myeloid suppressor cells significantly decreased. It has been suggested that a decrease in this indicator can activate T cells: the

number of naive CD4+ and CD8+ T lymphocytes significantly increased after local administration of radioactive sources, with a simultaneous decrease in the number of CD4+ and CD8+ memory T cells. The latter may indicate that local radiotherapy stimulates the activation of the thymus and the release of naive T-lymphocytes into the bloodstream, during the migration of memory cells from the bloodstream to the prostate. The described effects reflect the process of «turning on» T-cell immunity after BT. Researchers believe that an increase in the number of activated T-lymphocytes contributes to the activation of antitumor immunity, long-term remission and reduces the likelihood of recurrence of prostate cancer.

High-dose BT of localized prostate cancer, as well as probably low-dose BT, cause the transformation of the immunogenic properties of the tumor and lead to pronounced polyclonal infiltration of the prostate, mainly by T cells, which occurs under the control of a large number of «control points». The occurrence of immune cells infiltrates and changes in the signal transmission system between them after BT are reflected by a change in the type of «inflammatory signature of the tumor» (TIS) from «cold» to «hot». After irradiation in the tumor area the number of PD-L1 macrophages usually increases, which is regarded as a marker of the tumor response to the therapy. It is believed that if BT causes an increase in PD1+ expression, and use of checkpoint inhibitors to these patients can give a good therapeutic effect.

Conclusion. The available data indicate that BT primes the systemic immune response, leads to activation of T-cell immunity and, as a consequence, antitumor immunity. All this opens up prospects for the development of prostate cancer combined treatment methods, using BT and immunotherapy.

Key words: prostate cancer; brachytherapy; immune response; antitumor immunity.

For citation: Sivkov A.V., Sinyukhin V.N., Koryakin A.V. Brachytherapy for prostate cancer and immune response. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(3)36-43; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-36-43>

ВВЕДЕНИЕ

Брахитерапия (БТ) – широко распространенный метод лучевой терапии рака предстательной железы (РПЖ). Выделяют два вида БТ: низкодозная, когда в предстательную железу (ПЖ) перманентно имплантируют источники радиации (^{125}I или ^{103}Pd) и высокодозная (HDR), когда источник радиации (^{192}Ir) на короткое время вводят в ПЖ, а затем извлекают. Сейчас БТ считают полноценной альтернативой другим радикальным методам лечения локализованных форм РПЖ. По эффективности она сопоставима с хирургическими методами лечения, однако процесс подготовки, лечения и реабилитации занимает значительно меньше времени [1].

Малоинвазивность – одно из декларируемых преимуществ БТ. Принято считать, что БТ не вызывает у пациентов выраженных системных реакций, в том числе со стороны иммунитета. Поэтому научная литература, посвященная иммунитету и БТ, немногочисленна. Однако отдельные практические наблюдения свидетельствуют, что роль иммунного ответа при БТ может быть недооценена.

В настоящем обзоре мы провели анализ доступной научной информации об иммунных реакциях, индуцированных БТ РПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При подготовке обзора литературы по проблеме влияния БТ на иммунитет при РПЖ были использованы следующие библиографические базы данных: PubMed, Science Direct, научная электронная библиотека России (eLibrary). Поиск провели по следующим ключевым словам: «рак», «рак предстательной железы», «брахитерапия», «иммунитет», «иммунотерапия», «cancer», «prostate cancer», «brachytherapy», «immunity», «immunotherapy». Всего было найдено 6 источников, имевших непосредственное отношение к влиянию БТ на иммунитет при РПЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возникновение опухоли и противоопухолевый иммунитет

Возникновение и течение любого онкологического заболевания зависит от состояния иммунитета больного и формирования адекватного иммунного ответа, который является основным фактором противоопухолевой защиты организма. Важную роль играет врожденный и приобретенный (адаптивный) иммунитет. Иммунный ответ осуществляется в виде каскада реакций: первичная воспалительная реакция → презентация антигена дендритными клетками и его распознавание лимфоцитами → иммунная воспалительная реакция и антиген-специфическое уничтожение опухолевых клеток → выведение продуктов деструкции и апоптоз лимфоцитов, которые участвовали в этом процессе [2].

Однако в некоторых случаях опухолевыми клетками удается путем потери антигенности преодолеть их антиген-специфическое уничтожение. Это связано с утратой ими экспрессии высокоиммуногенных антигенов (на уровне гена), «потерей» белков главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex – МНС) I класса и нарушением процессинга антигенных молекул в клетке, что приводит к утрате способности производить антигенные эпитопы и/или встраивать их в молекулу МНС [3]. Кроме того, в этом процессе участвуют механизмы подавления иммуногенности за счет выработки лимфоцитами, окружающими опухоль, интерферона γ (IFN- γ), который может увеличить презентацию иммуносупрессивных молекул PD-L1 на опухолевых клетках, а также на клетках микроокружения. PD-L1 – трансмембранный белок, лиганд к рецептору PD-1 на цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитах. При поступлении CD8+ Т-лимфоцитов на периферию в микроокружение опухоли взаимодействие с ним инактивирует их цитотоксическую активность, а также вызывают их апоптоз [4, 5].

В подавлении иммунитета участвуют и Т-регуляторные клетки из микроокружения опухоли

(Treg-клетки – субпопуляция CD4+ Т-лимфоцитов), которые секретируют интерлейкин-10 (IL-10) и трансформирующий фактор роста β (TGF β), подавляющие иммунный ответ [6, 7]. В микроокружении раковых клеток присутствуют опухоль-ассоциированные клетки врожденного иммунитета: макрофаги (tumor-associated macrophages – TAM) и клетки-супрессоры миелоидного ряда (myeloid-derived suppressor cells – MDSCs), подавляющие иммунитет, а также активированные лейкоциты, вырабатывающие эпидермальный фактор роста (EGF), TGF β и фактор некроза опухоли-альфа (TNF α), способные стимулировать опухолевый рост [8, 9]. Все перечисленные процессы позволяют опухоли «скрыться» от иммунной системы.

Влияние противоопухолевого лечения на иммунитет

Противоопухолевое лечение может влиять на иммунные противоопухолевые реакции и усиливать их. Показано, что химиотерапия и лучевая терапия оказывают глубокое воздействие не только на быстро делящиеся опухолевые клетки – целевые мишени, но и на клеточные компоненты опухолевого микроокружения, которые, в свою очередь, регулируют общий ответ на терапию. Поскольку эти виды лечения вызывают, в том числе, и иммуногенную гибель опухолевых клеток, они также могут вызывать эффект сходный с эндогенной вакциной, обеспечивая опухолевые антигены для праймирования Т-клеточного звена противоракового иммунитета [10]. С другой стороны, от состояния иммунной системы во многом зависит эффективность, как хирургических вмешательств, так и химиотерапии, и лучевой терапии [10-12].

Радикация может воздействовать на иммунное микроокружение опухоли через следующие механизмы:

- временное локальное истощение чувствительных к облучению супрессорных иммунных клеток;
- локальное высвобождение воспалительных цитокинов и молекулярных структур, связанных с повреждением, что на местном уровне влияет на экспрессию рецепторов адгезии эндотелиальными клетками, инфильтрацию тканей иммунными клетками и их активацию;
- гибель иммуногенных опухолевых клеток и высвобождение опухолеспецифических антигенов;
- индукция экспрессии маркеров, обеспечивающих чувствительность выживших опухолевых клеток к иммунным механизмам элиминации.

Эти эффекты облучения могут усиливать созревание дендритных клеток, перекрестную презентацию антигенов и диверсификацию противоопухолевых реакций Т-клеток [13, 14]. Лучевая терапия может вызвать эффект «вакцинации против опухоли *in situ*», то есть, преобразовать собственную опухолевую ткань пациента в источник опухолеспецифических антигенов и, таким образом, стимулировать противоопухолевый иммунный ответ [12].

Интересно отметить, что каждый из перечисленных механизмов связан с определенным профилем «доза-реакция», что ограничивает максимальное проявление каждого из этих эффектов, возникающих в результате внешнего облучения. И, наоборот, высоко гетерогенное и конформное распределение дозы, достигаемое при БТ, может быть оптимальным для повышения иммуногенной способности облучения на участке опухоли, при минимизации нецелевого антигониического воздействия на периферические иммунные клетки. В этой ситуации, теоретически, создаются благоприятные условия для увеличения количества, распознавания и элиминации из организма опухолевых клеток эффекторными противоопухолевыми НК-клетками и CD8+ Т-лимфоцитами [11, 15].

В последнее время обсуждают вопрос о возможности применения БТ при РПЖ в сочетании с различными агентами, в том числе ингибиторами «контрольных точек» (checkpoints) иммунитета (ИКТИ), с целью иммуномодулирующего воздействия [16]. В пользу этого подхода говорит исследование S.O. Dudzinski и соавт., которые иммунокомпетентным сингенным кастрированным мышам линии FBV в два разных участка тела под кожу вводили клетки РПЖ мыши Мус-СаР. Облучали только один участок. Оказалось, что после облучения в опухолевых трансплантатах увеличивалась экспрессия лиганда программируемой клеточной гибели (PD-L1), который связывался с рецептором PD1 на цитотоксических Т-лимфоцитах. При введении ИКТИ (анти- PD1 и анти- PD-L1 антител) регрессию опухоли наблюдали и в облученном, и необлученном трансплантате. При этом наблюдали значительное увеличение медианы выживаемости облученных животных, по сравнению с монотерапией антителами: на 70% для анти-PD-1 и на 130% для анти-PD-L1, что говорит об абскопальном эффекте такой терапии [17].

Рак предстательной железы и иммунитет

Эпителий ПЖ — это часть мукозальной иммунной системы. В его подслизистой основе обильно присутствуют Т-лимфоциты (CD3+ Т-клетки), преимущественно CD8+, а также естественные киллеры (NK), дендритные клетки (DC) и В-лимфоциты. Под эпителиальным слоем образуются В-клеточные фолликулы, а парафолликулярная область содержит, в основном, Т-хелперы (CD4+ Т-клетки) и DC. Взаимодействуя друг с другом, все эти клетки создают систему, контролирующую клеточный гомеостаз, в том числе, предотвращая накопление трансформированных клеток. В случае появления клеток, обладающих аномальным антигенным спектром, поглощающие эти антигены дендритные клетки запускают активацию CD4+ Т-хелперов 1 типа, происходит активация и увеличение количества эффекторных CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, которые, кооперируясь, уничтожают измененные

клетки, а макрофаги удаляют клеточный дебрис. Образуемые CD4+ и CD8+ Т-клетки памяти на длительное время повышают способность иммунной системы контролировать повторное возникновение неопластических нарушений [18].

Помимо иммунного микроокружения (в англоязычной литературе TIME – tumor immune microenvironment), при РПЖ значимую роль играет целый ряд факторов. Первоочередными считают генетические изменения, которые обеспечивают самодостаточность клетки в отношении пролиферативных сигналов; ее нечувствительность к сигналам, контролирующим деление; приобретение устойчивости к апоптозу; появление способности индуцировать ангиогенез, репликационное бессмертие; способность к инвазии и метастазированию. Именно эти свойства характеризуют опухолевые клетки [19]. Утрата иммуногенности (в широком смысле – ускользание от иммунного надзора) – это фактор, который, наряду с метаболическим перепрограммированием, нестабильностью генома и развитием опухоль-промотирующего воспаления, способствует выживанию злокачественных клеток и прогрессии опухолевого роста [20]. В частности, утрата активности системы генов репарации ДНК (DDR – DNA damage response) приводит к блокаде апоптоза опухолевых клеток и увеличению экспрессии различных транскрипционных факторов, изменению характера иммунного микроокружения опухоли.

Важным фактором является возникновение мутаций гена *PTEN*, продукт которого, фосфатаза с двой-

ной субстратной специфичностью, регулирует клеточный цикл и апоптоз, модулирует сигнальный путь PI3K-PKB/Akt и участвует в работе сигнальной системы интерферонов 1 типа (IFN1). Выделение опухолевыми клетками IFN1 является важным звеном противоопухолевого иммунитета, влияющим на процесс продукции цитокинов и хемокинов, стимулирующих экспрессию ко-стимулирующих молекул на DC и запуск адаптивного противоопухолевого иммунитета. С их помощью передаются сигналы TIME при отсутствии PTEN-фосфатазы и достигается протективный противоопухолевый эффект (рис. 1). Однако длительная стимуляция этой сигнальной системы, наоборот, приводит к иммуносупрессии и возникновению, в частности, резистентности к лучевой терапии [21].

Отсутствие *PTEN* может привести к дисфункции сигнальной системы IFN1. Низкая экспрессия опухолевых ассоциированных антигенов (TAA – tumor associated antigens) и снижение экспрессии MHC 1 класса способствует «ускользанию» опухоли от иммунного контроля. Все это, наряду с другими факторами состояния иммунитета больного, вносит большой вклад в баланс между состоянием активации и супрессии опухоль инфильтрирующих лимфоцитов (TIL – tumor infiltrating lymphocytes), включая классический и альтернативный пути активации TAM – макрофагов, ассоциированных с опухолью [21].

Таким образом, состояние иммунной системы не только играет существенную роль в механизмах развития злокачественных новообразований, но и вносит важный вклад в эффективность противоопухолевого лечения, в том числе лучевой терапии [22, 23].

Брахитерапия и иммунитет

Работы, посвященные влиянию БТ на иммунитет – единичны и основываются на небольших группах пациентов.

Низкодозная брахитерапия

Исследование Е. Ду и соавт. было посвящено изучению влияния БТ ^{125}I на иммунный статус. В него включили 32 больных РПЖ низкой и средней степени риска. До участия в исследовании больные не получали гормональной и химиотерапии. В контрольную группу вошли 12 здоровых добровольцев. Средняя активность микроисточников ^{125}I составила 0,45 МКи. При сравнении показателей клеточного иммунитета здоровых добровольцев контрольной группы и больных РПЖ до начала лечения было установлено, что процентное соотношение CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов и CD3 CD16+ / CD56+ (NK) клеток в периферической крови у последних было значительно ниже. Это касалось и иммунорегуляторного индекса CD4 / CD8. В то же время разницы между группами в содержании В – лимфоцитов отмечено не было. Эти же показатели оценили у больных через различные промежутки

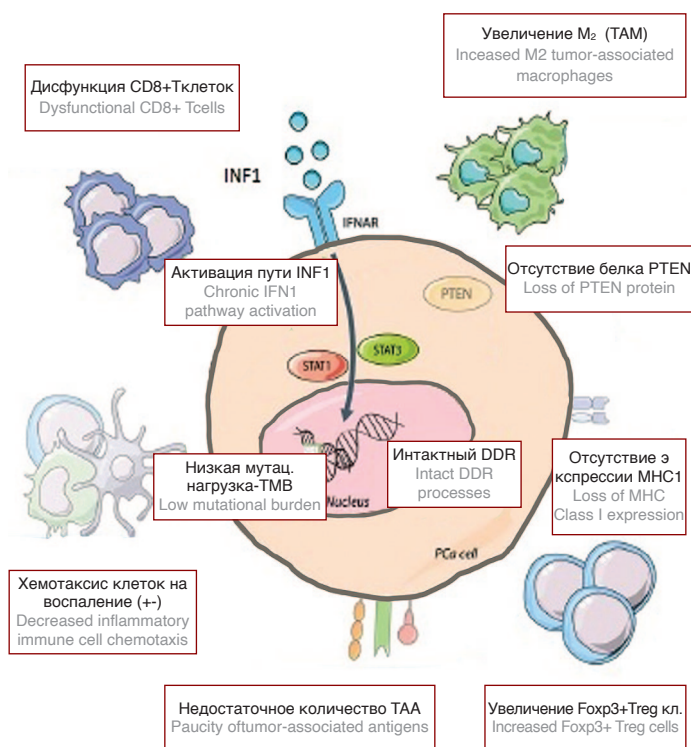


Рис. 1. Схематическая иллюстрация различных факторов, оказывающих влияние на иммунное микроокружение РПЖ [21]

Fig. 1. Schematic illustration of the different factors affecting the immune microenvironment (TIME) of PCa [21]

времени в течение года после введения радиоактивных источников. Через 3 месяца после БТ значительно увеличилась доля CD3+ CD4+ Т-клеток. При этом, содержание CD3+ CD16+ / CD56+ (NK) лимфоцитов последовательно снижалось через 3 и 6 месяцев, после чего, однако, достигло максимума через год (рис. 2) [24].

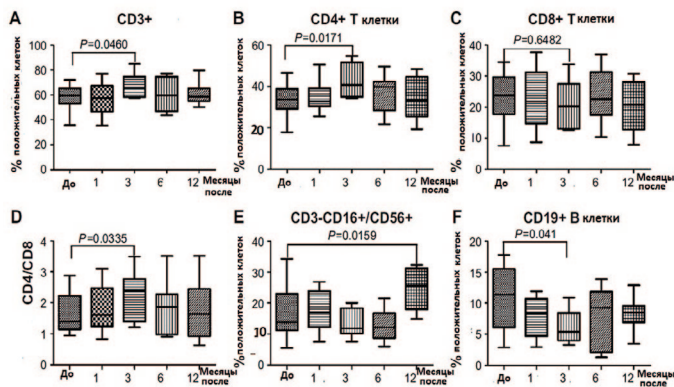


Рис. 2. Процентное содержание иммунокомпетентных клеток в крови больных РПЖ до и после проведения низкодозной брахитерапии по данным проточной цитофлуориметрии [24]

Fig. 2. Percentage of immunocompetent cells in the blood of PCa patients before and after low-dose brachytherapy by flow cytometry [24]

За весь период наблюдения не было отмечено изменения процентного содержания CD8+ Т клеток, за исключением незначительного их снижения через 3 месяца после БТ. При этом было выявлено увеличение иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+), что является отражением увеличения количества CD4+Th1.

При исследовании показателей гуморального иммунитета было показано снижение процентного содержания В-лимфоцитов. Концентрация общих сывороточных IgM, IgG и IgA была повышена через 1, 3 и 12 месяцев после проведения БТ. Концентрация С3- и С4- компонентов комплемента также была увеличенной на протяжении периода наблюдения, что отражает воспалительную активность в организме под действием проводимой терапии (рис. 3).

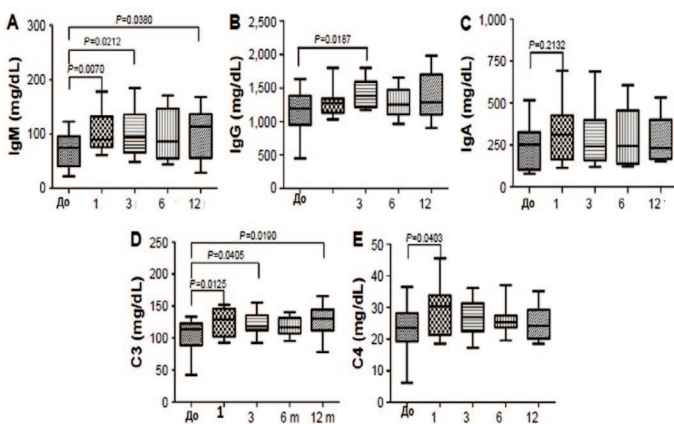


Рис. 3. Концентрация иммуноглобулинов и комплемента в крови больных РПЖ до и после проведения низкодозной БТ [24]

Fig. 3. Immunoglobulin and complement concentrations in the blood of PCa patients before and after low-dose brachytherapy [24]

Авторы пришли к выводу, что в период после проведения БТ показатели Т-клеточного звена имму-

нитета повышаются, что может способствовать активации противоопухолевого иммунитета.

М. Kubo и соавт. также изучали активацию различных субпопуляций CD3+ Т-лимфоцитов после низкодозной БТ ^{125}I . В исследовании приняли участие 36 больных РПЖ, которым провели иммунофенотипирование лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов до начала БТ и каждые 3 месяца после операции. В результате выявлено, что перманентная БТ не влияет на доленое участие лимфоцитов и моноцитов, не увеличивает содержание гранулоцитов. Кроме того, общее содержание CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, а также NK-клеток (natural killers cells – естественные киллеры) не менялось до и после терапии, а содержание В-клеток уменьшалось. Авторы объяснили увеличение числа лейкоцитов индукцией воспалительной реакции в ответ на облучение опухоли, а уменьшение количества В-клеток – перемещением из кровотока антиген-распознающих В-клеток к месту облучения. Помимо этого, было показано, что после БТ увеличилось количество активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+, CD4+HLA-DR+, CD8+HLA-DR+), а количество миелоидных супрессорных клеток – MDSCs (CD11b+CD14+HLA-DR-) существенно уменьшилось к 201 дню после БТ. Было высказано предположение, что снижение именно этого показателя может активировать CD4+ и CD8+ Т-клетки. Количество наивных CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов достоверно возрастало после локального введения радиоактивных источников. Одновременно снижалось количество CD4+ и CD8+ Т-клеток памяти. Это говорит о том, что локальная радиотерапия стимулирует процесс активации тимуса и выброс наивных CD3+ CD4+ и CD3+ CD8+ Т-лимфоцитов в кровоток. Клетки памяти, возможно, мигрируют из кровотока в ПЖ.

Отдельная часть исследования была посвящена влиянию БТ на активированные CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты и регуляторные супрессорные Т-клетки (Treg). Отношение количества активированных CD4+ и CD8+ Т лимфоцитов к регуляторным Т-клеткам увеличива-

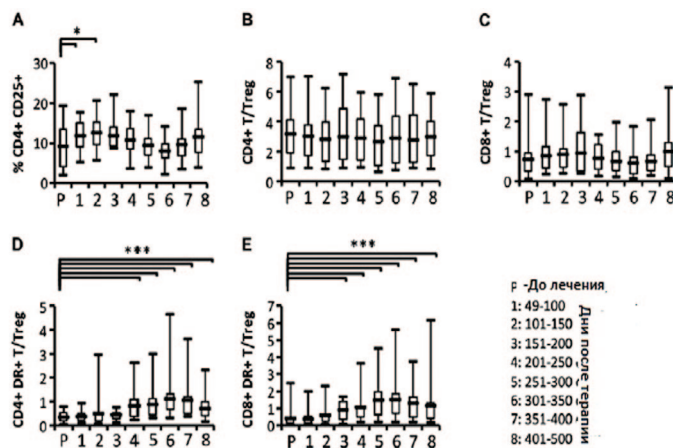


Рис. 4. Соотношение Т-клеток и Т-регуляторных клеток (Tregs) в крови больных РПЖ до и после проведения низкодозной БТ [32]

Fig. 4. Ratio of T cells to T-regulatory cells (Tregs) in the blood of PCa patients before and after low-dose brachytherapy [32]

лось к 200 дню наблюдения (рис. 4). В эти же сроки было зарегистрировано и уменьшение MDSCs. Полученные результаты могут быть отражением активации Т-клеточного иммунитета. По мнению авторов, именно увеличение количества активированных Т-лимфоцитов способствует длительной ремиссии и снижает вероятность возникновения рецидивов РПЖ [25].

Высокодозная брахитерапия

Интересна статья S. Williams и соавт., посвященная влиянию высокодозной (HDR) БТ на местный иммунитет. В исследовании приняли участие 9 больных с локальным РПЖ, которым провели биопсию ПЖ до и через 14 дней после БТ. В работе использовали методы мультиплексной иммуногистологии и целенаправленного профилирования экспрессии генов. Оказалось, что HDR БТ индуцировала гетерогенные иммунные реакции. У одних больных характер ТИЛ включал Т-клетки (CD4+ > CD8+ > Treg), В-лимфоциты, PD-L1+ антигенпрезентирующие клетки (макрофаги и CD11c+ дендритные клетки). У других – после HDR БТ происходило уменьшение уже имеющегося значительного иммунного инфильтрата.

При выраженной инфильтрации опухоли лимфоцитами до и после терапии наблюдали консервативный характер активации Т-клеток с повышением экспрессии «контрольных точек»: молекул PD1, IDO1, BTLA, CTLA4, ICOS, B7-H3 и FoxP3. При этом отметили уменьшение экспрессии генов, ответственных за регуляцию процесса дифференциации миелоидных клеток и хемотаксиса. Напротив, иммунологическую картину, характерную для миелоидных супрессорных клеток, наблюдали у больных с незначительным количеством ТИЛ до и после терапии. Был сделан вывод, что HDR БТ локализованного РПЖ приводит к выраженной поликлональной инфильтрации ПЖ преимущественно Т-клетками, которая происходит под контролем большого количества «контрольных точек» [26].

Статья S.P. Keam и соавт., в которой также рассмотрены вопросы влияния HDR БТ на местный иммунитет, продолжает предыдущую работу. В исследовании приняли участие 24 пациента с локализованным РПЖ, у которых HDR БТ была первым и единственным методом лечения. Биопсию провели до и через 14 дней после брахитерапии. В биоптатах осуществили профилирование экспрессии иммунных генов и мультиплексный иммуногистохимический анализ иммунных клеток. Кроме того, для лучшего понимания функционального состояния иммунной системы в биоптатах исследовали профиль экспрессии 16 генов, ответственных за воспалительную реакцию вокруг опухоли, который называют «воспалительной подписью опухоли» (tumor inflammation signature – TIS). Данный профиль позволяет идентифицировать наличие в тканях воспалительного инфильтрата, связанного с активацией IFN-γ, презентацией антигенов и активацией Т-клеток [27].

По степени иммуногенности выделяют 3 типа опухолей: высокий («горячий»), промежуточный и низкий или «холодный» [28, 29]. В результате проведенных исследований было показано, что перед проведением БТ, 2/3 биоптатов РПЖ относились к «холодному» типу ТIS, что говорит о неактивном иммунном микроокружении опухоли [27]. После проведения HDR БТ эта ситуация менялась на противоположную и тканевую картину можно было отнести к промежуточному или «горячему» типу ТIS. Авторы связали это с появлением в районе опухоли активированных Т-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток. Кроме того, были получены убедительные данные о том, что этот процесс исходит из внеопухолевых зон и связан в основном с CD8+ Т клетками. Оказалось, что существует взаимосвязь между увеличением количества В-клеток и типом ТIS. Было высказано предположение, что в биоптатах с высоким ТIS наблюдается привлечение В-клеток. Кроме того, установлено, что после HDR БТ увеличивается содержание TGFβ и молекул «контрольных точек» (например, B7-H3, CTLA4, PD-L1 и PD-L2), а также наблюдается скопление (увеличение степени плотности) CD4+ FOXP3+ Т-клеток, CD68+ макрофагов и CD68+ CD11+ дендритных клеток. После облучения в зоне опухоли, как правило, возрастало количество PD-L1- макрофагов (рис. 5).

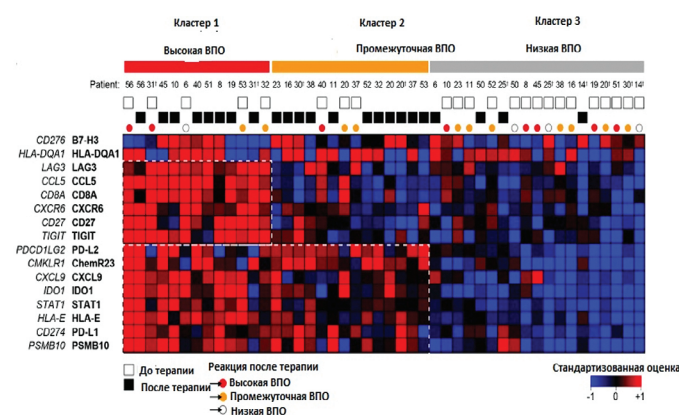


Рис. 5. Карта экспрессии 16 генов, характеризующая изменение воспалительной подписи опухоли (TIS) при локализованном РПЖ, вызванное высокодозной БТ. Кластер 1-высокая (горячая) TIS, кластер 2-промежуточная, кластер 3-низкая (холодная). Белые и черные квадраты обозначают, когда, соответственно, до или после БТ проводили оценку TIS [27]

Fig. 5. Expression map of 16 genes characterising changes in tumor inflammatory signature (TIS) in localised PCa caused by high-dose brachytherapy. Cluster 1-high (hot) TIS, cluster 2-intermediate, cluster 3-low (cold). The white and black boxes indicate when the TIS was assessed before or after brachytherapy, respectively [27]

Авторы пришли к выводу, что HDR БТ вызывает трансформацию иммуногенных свойств опухоли от «холодного» к «горячему» типу ТIS, что сопровождается возникновением инфильтратов из иммунных клеток и изменениями в системе передачи сигналов между ними [27].

Н. Wang и соавт. у больных РПЖ с суммой баллов по шкале Gleason равной 9 исследовали влияние на иммунитет сочетания HDR БТ РПЖ и дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на ПЖ и область таза [28].

(6 больных), по сравнению с контрольной группой (5 больных), которым была проведена только ДЛТ. У больных этих групп после проведенного лечения не было выявлено изменения количества В-леток, дендритных клеток, моноцитов и NK клеток, но отмечена тенденция к уменьшению CD45+ CD3+ Т-клеток. Соотношение CD4+/CD8+ снизилось только в первой группе больных. У них же отмечено увеличение числа CD4+ PD1+ клеток и CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов, CD8+ IL-2+ Т-клеток и CD8+ Granzyme B+ клеток. Кроме того, у всех больных, хорошо ответивших на лечение, было выявлено увеличение как CD4+ PD1+, так и CD8+ PD1+ Т-клеток. По мнению авторов, полученные данные, говорят о том, что БТ праймирует системный иммунный ответ, а экспрессия PD1 является маркером реакции опухоли на проводимую терапию. С их точки зрения, если БТ вызывает увеличение экспрессии PD1+, то назначение ИКТИ (типа Pembrolizumab или Nivolumab) может дать хороший эффект у этих больных [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, как низкодозная, так и высокодозная БТ РПЖ, могут стимулировать противоопухолевый иммунитет. Недостаток информации на эту тему диктует необходимость проведения дополнительных исследований особенностей иммунного ответа на БТ. Учитывая многофакторность этого процесса, может быть интересна разработка методов прогноза течения РПЖ, основанных на клинических данных состояния больного, параметрах БТ и показателях иммунитета. Кроме того, может быть перспективной разработка методов комбинированного лечения РПЖ с использованием брахитерапии и иммунотерапии. ■

Список сокращений:

БТ – брахитерапия;
ПЖ – предстательная железа;
DC – дендритные клетки;
DDR – (DNA damage response), система генов репарации ДНК;
EGF – эпидермальный фактор роста;
HDR БТ – высокодозная брахитерапия;
IFN1 – интерферон 1 типа;
IFN-γ – интерферон гамма;
IL-10 – интерлейкин-10;
MDSCs – (myeloid-derived suppressor cells), клетки-супрессоры миелоидного ряда;
МНС – (major histocompatibility complex), главный комплекса гистосовместимости; NK – естественный киллер; PD-L1 – лиганд программируемой клеточной гибели; РСа – рак предстательной железы (РПЖ);
ТАА – (tumor associated antigens), опухоль ассоциированные антигены;
ТАМ – (tumor-associated macrophages), опухоль ассоциированные макрофаги; TGFB – трансформирующий фактор бета;
TIL – (tumor infiltrating lymphocytes), опухоль инфильтрирующие лимфоциты;
TIME – (tumor immune microenvironment), иммунное микроокружение опухоли;
TIS – (tumor inflammation signature), «воспалительная подпись опухоли»;
ТМБ – (tumor mutation burden), мутационная нагрузка опухоли;
TNFα – фактор некроза опухоли-альфа;
Treg – регуляторные супрессорные Т-клетки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Park DS. Current status of brachytherapy for prostate cancer. *Korean J Urol* 2012;53(11):743-9. <https://doi.org/10.4111/kju.2012.53.11.743>.
2. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. New York: Garland Science 2001; 201 p.
3. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331(6024):1565–70. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>.
4. Taube JM, Anders RA, Young GD, Xu H, Sharma R, McMiller T, et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med* 2012;4(127):127ra37. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003689>.
5. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252–64. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>.
6. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* 2011(29):235–271. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101324>.
7. Zhang L, Zhao Y. The regulation of Foxp3 expression in regulatory CD4(+) CD25(+) T cells: multiple pathways on the road. *J Cell Physiol* 2007;211(3):590–5. <https://doi.org/10.1002/jcp.21001>.
8. Coussens LM, Zitvogel L, Palucka AK. Neutralizing tumor promoting chronic inflammation: A magic bullet? *Science* 2013;339(6117):286–91. <https://doi.org/10.1126/science.1232227>.
9. Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, Moncrieff M, Murali R, McCarthy SW, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2678–83. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.8539>.
10. Medler TR, Tiziana Cotechini T, Lisa M, Coussens LM. Immune response to cancer therapy: mounting an effective antitumor response and mechanisms of resistance. *Trends Cancer* 2015;1(1):66–75. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2015.07.008>.
11. Walle T, Martinez Monge R, Cerwenka A, Ajona D, Melero I, Lecanda F. Radiation effects on antitumor immune responses: current perspectives and challenges. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1758834017742575. <https://doi.org/10.1177/1758834017742575>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

12. Hiller JG, Perry NJ, Poulogiannis G, Riedel B, Sloan EK. Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(4):205-218. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.194>.
13. Sharabi AB, Tran PT, Lim M, Drake CG, Dewese TL. Stereotactic radiation therapy combined with immunotherapy: augmenting the role of radiation in local and systemic treatment. *Oncology (Williston Park)* 2015;29(5):331-40.
14. Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, Rengan R, Pauken KE, Stelekati E, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* 2015;520(7547):373-7. <https://doi.org/10.1038/nature14292>.
15. Patel RB, Baniel CC, Sriramaneni RN, Bradley K, Markovina S, Morris ZS. Combining brachytherapy and immunotherapy to achieve in situ tumor vaccination: A review of cooperative mechanisms and clinical opportunities. *Brachytherapy* 2018;17(6):995-1003. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2018.07.004>.
16. Tsaur I, Brandt MP, Juengel E, Manceau C, Ploussard G. Immunotherapy in prostate cancer: new horizon of hurdles and hopes. *World J Urol* 2021;39(5):1387-403. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03497-1>.
17. Dudzinski SO, Cameron BD, Wang J, Rathmell JC, Giorgio TD, Kirschner AN. Combination immunotherapy and radiotherapy causes an abscopal treatment response in a mouse model of castration resistant prostate cancer. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):218. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0704-z>.
18. Sharabi AB, Tran PT, Lim M, Drake CG, Dewese TL. Stereotactic radiation therapy combined with immunotherapy: augmenting the role of radiation in local and systemic treatment. *Oncology (Williston Park)* 2015;29(5):331-40.
19. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1):57-70. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81683-9).
20. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646-74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
21. Vitkin N, Nersesian S, Siemens DR, Koti M. The tumor immune contexture of prostate cancer. *Front Immunol* 2019(10):603. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00603>.
22. Medler TR, Cotechini T, Coussens LM. Immune response to cancer therapy: mounting an effective antitumor response and mechanisms of resistance. *Trends Cancer* 2015;1(1):66-75. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2015.07.008>.
23. Hiller JG, Perry NJ, Poulogiannis G, Riedel B, Sloan EK. Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(4):205-18. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.194>.
24. Du E, Wang L, Li CY, Zhang CW, Qu YC, Liu RL, et al. Analysis of immune status after iodine-125 permanent brachytherapy in prostate cancer. *Onco Targets Ther* 2017(10):2561-7. <https://doi.org/10.2147/OTT.S137491>.
25. Kubo M, Satoh T, Ishiyama H, Tabata KI, Tsumura H, Komori S, et al. Enhanced activated T cell subsets in prostate cancer patients receiving iodine-125 low-dose-rate prostate brachytherapy. *Oncol Rep* 2018;39(1):417-24. <https://doi.org/10.3892/or.2017.6095>.
26. Williams S, Keam S, Halse H, Mitchell C, Caramia F, Byrne D. Direct evidence of a clonal and tumor-directed T cell response to prostate cancer brachytherapy. *J Clin Oncol* 2019;37(7 Suppl):22. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.22.
27. Keam SP, Hals H, Nguyen T, Wang M, Van Kooten Losi N, Mitchell C, et al. High dose-rate brachytherapy of localized prostate cancer converts tumors from cold to hot. *J Immunother Cancer* 2020;8(1):e000792. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000792>.
28. Ayers M, Lunceford J, Nebozhyn M, Murphy E, Loboda A, Kaufman DR, et al. IFN- γ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest* 2017(127):2930-40. <https://doi.org/10.1172/JCI91190>.
29. Danaher P, Warren S, Lu R, Simoa J, Sullivan A, Pekker I, et al. Pan-cancer adaptive immune resistance as defined by the tumor inflammation signature (TIS): results from the cancer genome atlas (TCGA). *J Immunother Cancer* 2018;6(1):63. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0367-1>.
30. Wang H, Mendez LC, Morton G, Loblaw A, Mesci A, Chung HT, et al. Immune cell profiling in Gleason 9 prostate cancer patients treated with brachytherapy versus external beam radiotherapy: An exploratory study. *Radiother Oncol* 2021(155):80-85. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.10.029>.

Сведения об авторах:

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по науке НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; SPIN-код: 7751-6157; RINIC AuthorID 622663

Синюхин В.Н. – д.м.н., профессор, в.н.с. НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; RINIC Author ID 698113

Корякин А.В. – к.м.н., заведующий инновационным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; RINIC AuthorID 636115

Вклад авторов:

Сивков А.В. – руководство работой, редактирование текста, 40%
Синюхин В.Н. – сбор и анализ литературных данных, написание текста, 30%
Корякин А.В. – анализ литературных данных, написание текста, 30%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 21.06.22

Результаты рецензирования: 19.07.22

Исправления получены: 29.07.22

Принята к публикации: 09.08.22

Information about authors:

Sivkov A.V. – PhD, Deputy Director on scientific work of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Sinyukhin V.N. – Dr. Sci., professor, leading researcher of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; sinyukhin@mail.ru

Koryakin A.V. – PhD, Head of the Innovation Department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6595-8234>

Authors' contributions:

Sivkov A.V. – work management, text editing, 40%
Sinyukhin V.N. – collection and analysis of literature data, writing the text, 30%
Koryakin A.V. – literature data analysis, text writing, 30%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The article was published without financial support.

Received: 21.06.22

Peer review: 19.07.22

Corrections received: 29.07.22

Accepted for publication: 09.08.22