

Влияние экспрессии опухоли белков иммунных контрольных точек на радиорезистентность при лучевой терапии рака шейки матки при адьювантной иммунотерапии дезоксирибонуклеатом натрия



Авторы: А. А. Климович, И.П. Мошуров, Н.В. Коротких

Актуальность



Эпидемиология РШМ

Рак шейки матки занимает 4-е место в структуре онкологической заболеваемости женщин во всем мире, с ежегодной регистрацией более 500 000 новых случаев



Ограничения лучевой терапии

Несмотря на высокую эффективность, у 30-40% пациентов развивается радиорезистентность, что значительно ухудшает прогноз



Основной проблемой ЛТ рака шейки матки является иммунное уклонение опухоли, вызывающее радиорезистентность, местный рецидив и отдаленные метастазы.



Механизмы радиорезистентности и иммунные контрольные точки

Механизмы радиорезистентности

Радиорезистентность развивается вследствие множества клеточных и молекулярных механизмов, включая активацию сигнальных путей выживания, гипоксию опухоли, нарушение репарации ДНК и модификацию микроокружения опухоли.

Особую роль играет иммуносупрессивное микроокружение, формирующееся в результате взаимодействия опухолевых и иммунных клеток через систему иммунных контрольных точек.

Иммунные контрольные точки

PD-1/PD-L1 и CTLA-4 являются ключевыми регуляторами иммунного ответа. Гиперэкспрессия этих белков опухолевыми клетками приводит к ингибированию противоопухолевого иммунитета.

Предварительные исследования показывают, что высокая экспрессия PD-L1 коррелирует с низкой эффективностью лучевой терапии и неблагоприятным прогнозом у пациенток с РШМ.

У пациентов с РШМ обнаружение механизмов и прогностических маркеров экспрессии PD-L1 может помочь клиницистам дополнительно уточнить выбор пациентов, у которых ингибиторы PD-1/L1 с наибольшей вероятностью окажутся эффективными. Представляется перспективным оценить влияние иммуностимулятора дезоксирибонуклеата натрия на изменение экспрессии иммунных контрольных точек: рецептора PD1, его лиганда PD-L1, его влияние на фенотипическую пластичность опухоли ассоциированных макрофагов M1 (CD68+), M2 (CD163+), на изменение объема популяции триптаза- и химаза-позитивных тучных клеток и их влияние на связанный с эндоглином (CD105+) неоангиогенез, как вероятный путь снижения радиорезистентности при лучевой терапии рака шейки матки.



Цель исследования: показать влияние иммунотерапии на изменение экспрессии иммунных контрольных точек, клеточного микроокружения в биоптате опухоли, и на её радиорезистентность, при лучевой терапии рака шейки матки.

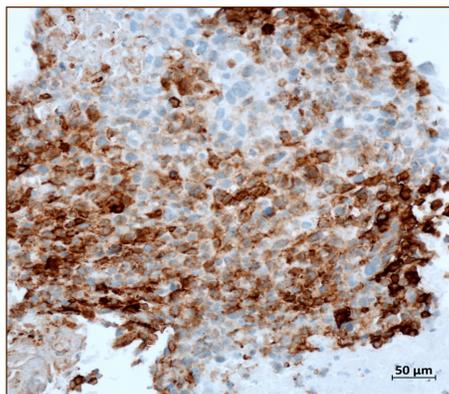
Материалы и методы: 63 пациентки от 27 до 67 лет, диагноз РШМ стадии IIB – IIIB по FIGO.

Все получали ХЛТ: объемно-модулированная дистанционная лучевая терапия на опухоль шейки матки и область регионарного метастазирования, с последующей брахитерапией (на остаточную опухоль шейки матки). СД зоны регионарного метастазирования 46-50Гр, на опухоль шейки СД 85-90 Гр на фоне еженедельного введения цисплатина в дозе 40 мг/м². Пациенты разделены на 2 группы:

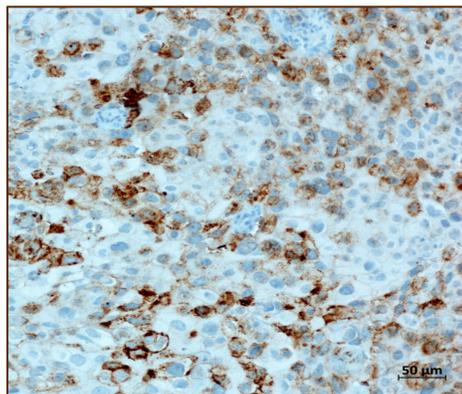
Группа 1 (исследуемая) – больные, в лечении которых с целью профилактики гематологической токсичности ХЛТ был использован агонист TLR9 дезоксирибонуклеат натрия (Деринат ©), Группа 2 (контрольная) – без Дерината ©. Всем пациенткам была выполнена биопсия опухоли перед началом и после окончания ХЛТ, а затем выполнено морфологическое и иммуногистохимическое исследование образцов тканей опухоли, полученных с помощью биопсии.

Результаты :

В группе использования Дерината © отмечается снижение экспрессии PD-L1 (p=0,039) клетками опухоли, что позволяет предположить повышение их уязвимости к иммунокомпетентным клеткам и более эффективной элиминации раковых клеток в процессе лечения.

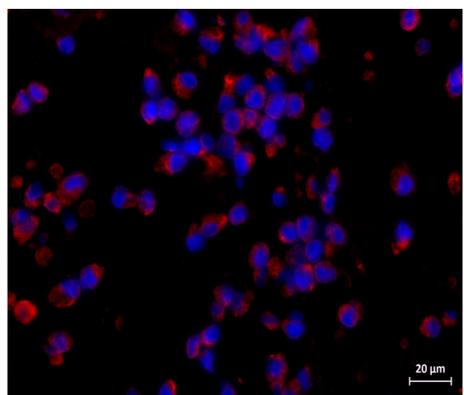


Экспрессия PD-L1 Группа 2

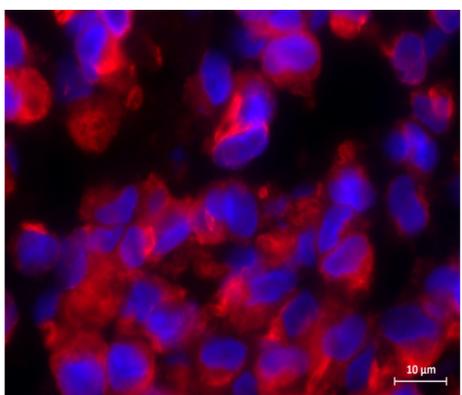


Экспрессия PD-L1 Группа 1

Деринат © в схеме терапии рака шейки матки по сравнению с контрольной группой достоверно (p=0,028) повышает, на 2,44±0,85 в поле зрения, экспрессию TLR9 в клетках микроокружения опухоли

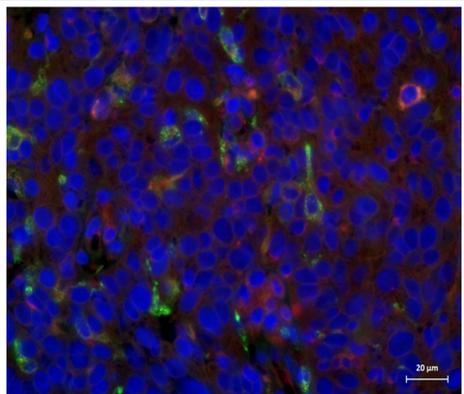


Экспрессия TLR9 Группа 2

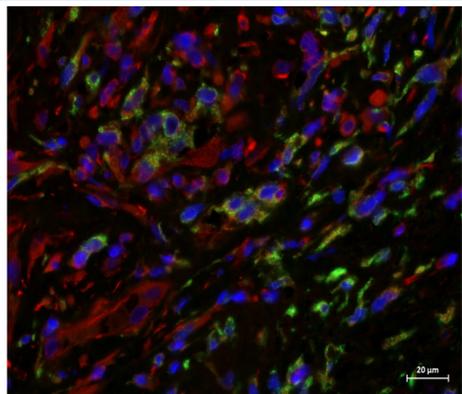


Экспрессия TLR9 Группа 1

Введение Дерината © повышает экспрессию TLR9 макрофагами CD68+, ассоциированными с опухолью

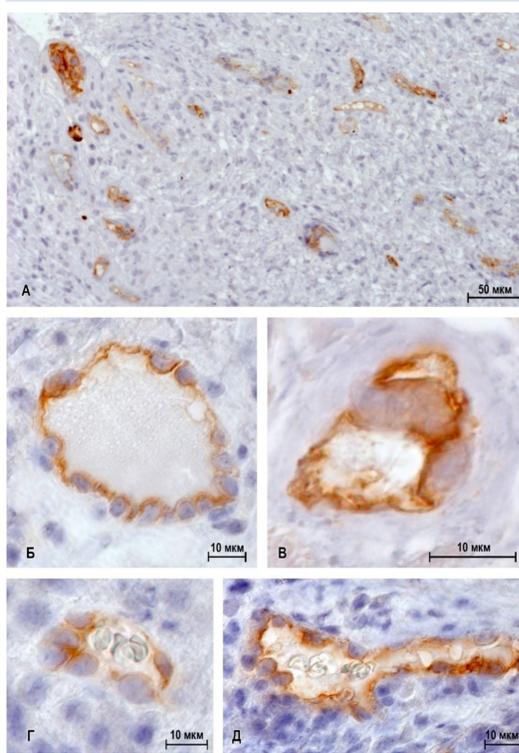


Экспрессия TLR9 макрофагами CD68+ Группа 2



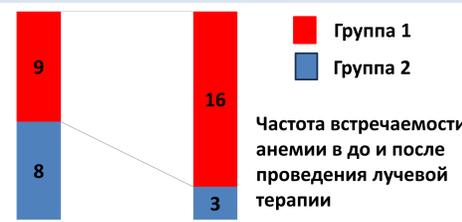
Экспрессия TLR9 макрофагами CD68+ Группа 1

Включение в схему ХЛТ агониста TLR9, Дерината © приводит к улучшению эффектов лучевой терапии посредством угнетения неоангиогенеза путём снижения синтеза эндоглина CD105 (p=0,035) в 1,4 раза в строме опухоли по сравнению с контрольной группой. 2

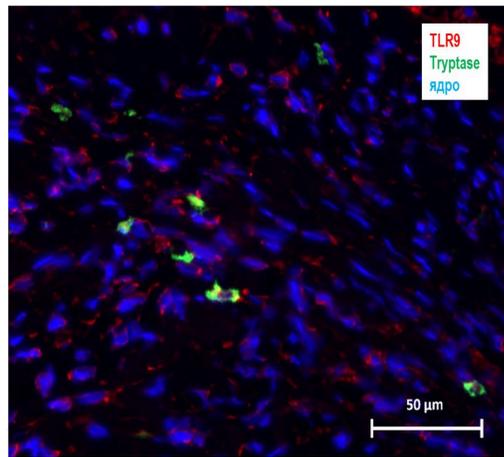


А - Большое количество CD105-позитивных сосудов микроциркуляторного русла в строме шейки матки. Б, В – интенсивная экспрессия CD105 в цитоплазме эндотелиальных клеток, с преимущественной локализацией в апикальной области цитоплазмы. Г,Д: Сохранение экспрессии эндоглина в цитоплазме эндотелия во время проводимой терапии, без существенных изменений внутриклеточной локализации.

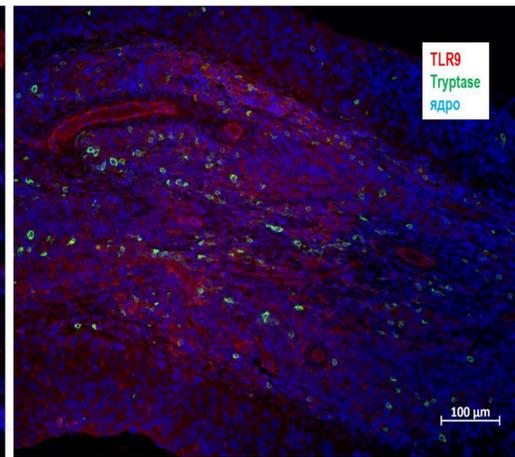
Уменьшение частоты развития анемии у больных в группе 1 на 17% и более высокая частота анемий в группе пациентов, не получавших Дерината © - 48%, свидетельствует о взаимосвязи (p=0,034) между терапией агонистом TLR9, препаратом Деринат © и частотой встречаемости анемий в периоде после проведения лучевой терапии. Таким образом, агонист TLR9, Деринат © снижает гематологическую токсичность ХЛТ при РШМ.



6. При модификации ХЛТ агонистом TLR9, Деринатом © происходит достоверное (p=0,00015) снижение объема популяции триптаза-позитивных ТК до 45,99±9,11 на 1мм² по сравнению с контрольной группой 152,7±14,8 на 1 мм², что коррелирует со снижением эффектов триптазы на ремоделирование соединительнотканых структур и угнетением инвазивных свойств опухоли в более поздние сроки лечения. Деринат © повышает экспрессию TLR9 во всех клетках микроокружения опухоли и, наоборот, снижает синтез триптазы, одного из главных иммуногистохимических предикторов метастазирования.



До проведения иммунотерапии Группа 1



После проведения иммунотерапии Группа 1

Выводы: Пациентки, с модификацией стандартной методики ХЛТ рака шейки матки адьювантной иммунотерапией агонистом TLR9 продемонстрировали лучшую пятилетнюю выживаемость, чем пациентки из контрольной группы стандартной ХЛТ. Медиана общей выживаемости у пациентов с уровнем гемоглобина ≥120 г/л в ходе лечения составила 65 месяцев по сравнению с 30 месяцами у пациентов с более низким уровнем гемоглобина в процессе ХЛТ (p= 0,0001).