

*А.Ю. Зозуля, И.А. Балдуева, А.С. Артемьева, С.Н. Новиков, А.Л. Муравцева,
Д.В. Гирдюк, Н.В. Емельянова, Е.И. Тюряева, Е.А. Федосова, Ф.Е. Антипов,
А.И. Арсеньев, М.М. Гиришвич, С.В. Канаев, А.М. Беляев*

Изменения иммунного статуса у больных с различной экспрессией PD-L1 после стереотаксической лучевой терапии олигометастазов

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель. Изучение влияния статуса PD-L1 на динамику иммунологических изменений до и после проведения стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей.

Материалы и методы. Произведена количественная оценка и сравнительный анализ иммунологических показателей крови до радиотерапии, через 3–4 нед и через 6–8 нед после осуществления СТЛТ у больных со злокачественными новообразованиями, имеющими олигометастазы в печени или легких, в группах с негативной и позитивной экспрессией PD-L1. Для определения PD-L1 экспрессии был использован морфологический материал (первичная опухоль или метастаз), полученный перед проведением СТЛТ. Все образцы периферической крови анализировали методом проточной цитометрии. Статистический анализ проводили с использованием критериев Фридмана и Немени.

Результаты. В динамике, через 3–4 нед после СТЛТ, в группе CPS<1 определялось статистически значимое повышение содержания активированных Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺HLA-DR⁺); активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺), Т-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁻) и Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺). При этом, в данной группе активированные Т-хелперы и активированные цитотоксические Т-лимфоциты статистически значимо продолжали увеличиваться и через 6–8 нед после облучения. В группе с позитивной экспрессией (CPS>1) отмечалось статистически значимое увеличение активированных Т-хелперов через 6–8 нед и снижение Т-регуляторных лимфоцитов (CD4⁺CD25^{bright}CD127^{low}) через 3–4 нед после завершения СТЛТ по сравнению с исследованием до радиотерапии. При анализе показателей по индексу TPS большинство статистически значимых изменений было зафиксировано в группе с негативной экспрессией (TPS<1): увеличение показателей активированных Т-хелперов и активированных

цитотоксических Т-лимфоцитов через 3–4 нед и через 6–8 нед после СТЛТ, а также снижение Т-регуляторных лимфоцитов через 3–4 нед после лучевого воздействия по сравнению с исследованием до облучения.

Выводы. В результате нашего исследования было обнаружено, что в группах с негативной экспрессией PD-L1 (CPS<1 и TPS<1) происходит более активный иммунный ответ по сравнению с пациентами с позитивным статусом PD-L1 (CPS≥1 и TPS≥1).

Ключевые слова: метастатический опухолевый процесс, стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ), экспрессия PD-L1, иммунный статус, активация Т-лимфоцитов

На сегодняшний день известно, что белок запрограммированной клеточной смерти 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) является одним из основных регуляторов иммунной системы, который контролирует многие функции Т-клеток, включая активацию, толерантность и «истощение» [3]. PD-1 представляет собой трансмембранный рецептор, обнаруженный на различных клетках, включая Т-лимфоциты, NK- и В-клетки. PD-1 имеет два известных лиганда: PD-L1 (лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1) и PD-L2 (лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 2), которые экспрессируются на опухолевых и иммунных клетках. Взаимодействие PD-1 с PD-L1 и PD-L2 может подавлять иммунный ответ, что, в свою очередь, приводит к росту опухоли.

Опухолевые клетки, способные уклоняться от иммунного надзора, способствуют реализации эффектов иммуносупрессивного микроокружения посредством секреции цитокинов и привлечения иммуносупрессивных клеток (Т-регуляторных лимфоцитов и миелоидных супрессорных клеток), которые, в свою очередь, ингибируют опухолеспецифические Т-клетки, экспрессируя отрицательные ко-стимуляторные белки PD-1, PD-L1 и CTLA-4 [4].

Ингибиторы PD-1 и PD-L1 противодействуют механизму иммунного ускользания опухолевых

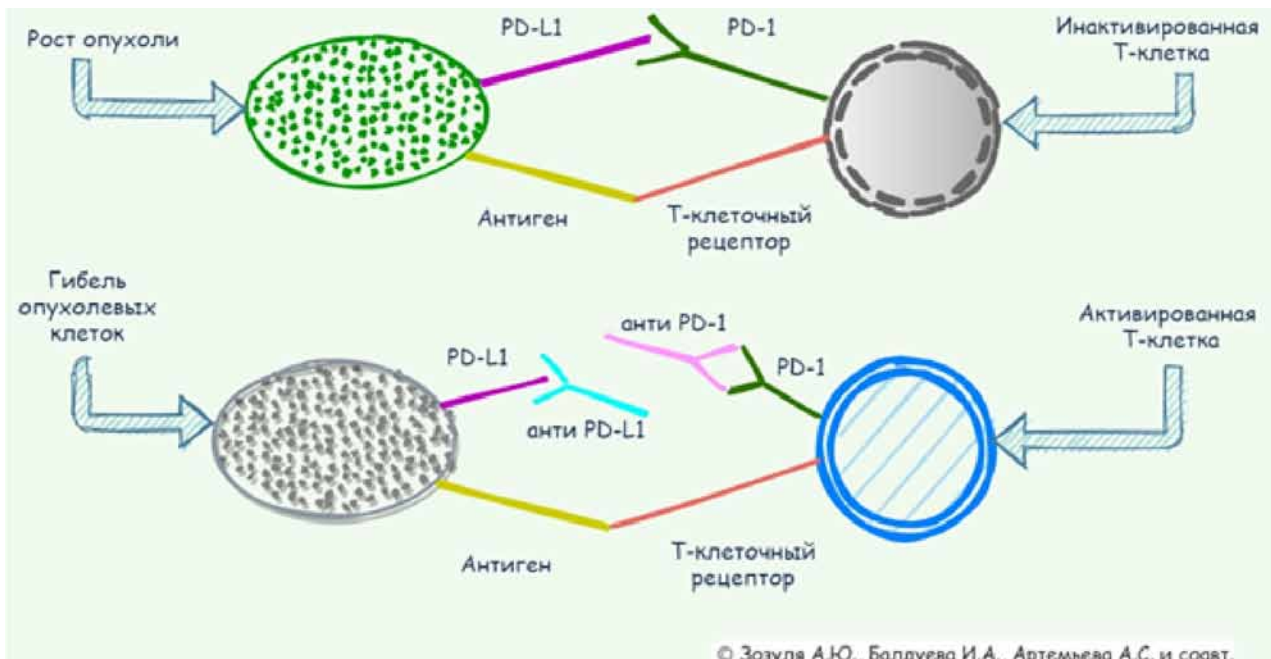


Рис. 1. Механизм действия анти-PD-1/ PD-L1 иммунотерапевтических препаратов

клеток и благодаря этому эффекту произвели революцию в лечении ряда онкологических нозологий: почечно-клеточного рака [6], меланомы кожи [8], немелкоклеточного рака легкого [12] и т.д. Механизмы действия ингибиторов PD-1, PD-L1 показаны на рис. 1.

Активное применение иммуноонкологических препаратов позволило достигнуть существенного увеличения показателей выживаемости и локального контроля у больных немелкоклеточным раком легкого и злокачественными новообразованиями других локализаций [12]. Тем не менее, у значительного количества онкологических больных использование иммунотерапевтических препаратов не приводит к ощутимому повышению эффективности лечения.

Необходимы другие терапевтические воздействия (алгоритмы), которые бы обеспечили преодоление ускользания опухоли из-под иммунного надзора. Как было показано рядом авторов [4], существенный вклад в преодолении механизма ускользания может внести лучевая терапия.

В этом смысле, применение стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) видится наиболее привлекательным и перспективным вариантом за счет своих системных эффектов, опосредованных иммунными механизмами, которые способствуют активации Т-клеточного противоопухолевого иммунного ответа [1].

Вместе с тем, остается малоизученным вопрос о том, что происходит с системными эффектами радиотерапии (в частности, СТЛТ) у больных с разным PD-L1 статусом. В связи с этим, мы изучили влияние статуса PD-L1 на динамику иммунологических изменений до и

после проведения СТЛТ у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей.

Материалы и методы

В исследование включен 21 пациент (13 женщин и 8 мужчин) с метастатическими формами солидных опухолей; средний возраст больных составил 57 лет [95% ДИ 51,71–62,29]. Все пациенты, включенные в исследование, проходили лечение в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. У больных производили оценку изменений иммунного статуса до облучения, через 3–4 нед и через 6–8 нед после осуществления СТЛТ метастатических очагов в печени и легких. Критериями исключения были анамнестические сведения и данные лабораторных исследований, свидетельствующие об имеющейся гематологической патологии. По первичной локализации исследуемая группа пациентов (n=21) злокачественными новообразованиями с метастатическим поражением печени или легких была распределена следующим образом: колоректальный рак (n=9), рак молочной железы (n=5), немелкоклеточный рак легкого (n=2), саркомы мягких тканей (n=1), рак околоушной слюной железы (n=2), меланома (n=1), рак пищевода (n=1).

СТЛТ выполнялась на линейном ускорителе электронов «Novalis Tx» (EX=6 МэВ). Распределение пациентов согласно суммарной очаговой дозе, использованной при облучении метастатических очагов в легких и печени, производилось с учетом величины эквивалентной дозы (EQD2): EQD2<106 Гр и EQD2>106 Гр. У каждого больного СТЛТ использовалась для облучения от одного до трех метастатических очагов.

Морфологическое исследование проводилось в патологоанатомическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Для определения PD-L1 экспрессии был использован морфологический материал (первичная опухоль или метастаз), полученный до проведения СТЛТ. Определение экспрессии PD-L1 выполнялось по стандартной методике с использованием набора 22C3 (платформа Dako, Inc). Пациенты были распределены по группам с учетом следующих индексов: Combined Positive Score (CPS) — ко-

личество опухолевых и лимфоидных PD-L1 клеток с позитивным окрашиванием по отношению к общему количеству жизнеспособных опухолевых клеток, умноженное на 100 ($CPS < 1$ — группа с негативной, а $CPS \geq 1$ — с позитивной экспрессией); Tumor Proportion Score (TPS) — соотношение опухолевых клеток с позитивным окрашиванием мембраны к общему количеству опухолевых клеток, умноженное на 100 ($TPS < 1$ — группа с негативной, а $TPS \geq 1$ — с позитивной экспрессией).

Оценка иммунологических показателей производилась в 3 контрольных точках: до начала лучевого лечения (точка 1), через 3–4 нед (точка 2) и через 6–8 нед (точка 3) после его завершения. При определении иммунологического статуса анализировалось содержание основных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови с помощью метода проточной цитометрии на цитофлюориметре FACS Canto™ II (BD Biosciense, США). Для обработки данных использовали программное обеспечение BD FACSDiva (версия v 8.0.1). Оценивали изменения количества Т-лимфоцитов ($CD3^+CD19^+$); В-лимфоцитов ($CD3^+CD19^+$); Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$); активированных Т-хелперов с различными фенотипами ($CD3^+CD4^+HLA-DR^+$ и $CD4^+CD25^+$); цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$); активированных цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+HLA-DR^+$); НК-клеток ($CD3^+CD16^+56^+$); NKT-клеток ($CD3^+CD16^+56^+$); Т-регуляторных лимфоцитов ($CD4^+CD25^{bright}CD127^{low}$); двойных положительных Т-лимфоцитов ($CD3^+CD4^+CD8^+$); двойных отрицательных Т-лимфоцитов ($CD3^+CD4^-CD8^-$); иммунорегуляторного индекса ($CD4^+/CD8^+$). Для более удобной и наглядной интерпретации результатов исследования были построены визуальные ряды с медианными значениями иммунокомпетентных клеток, которые характеризуют динамику показателей иммунного статуса [2].

Систематизацию, статистический анализ и визуализацию данных проводили с помощью программ Microsoft Excel 2010 и R v. 3.6.2. Для определения статистически значимых различий в динамике изменения показателей применяли критерий Фридмана [5]. В качестве апостериорного теста для множественных попарных сравнений использовали критерий Немени [9]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты определения экспрессии PD-L1 в морфологическом материале пациентов, полученных до проведения СТЛТ, представлены в табл. 1.

При использовании индекса CPS положительная экспрессия PD-L1 установлена у 9 пациентов, а отрицательная экспрессия — у 12 больных. По данным определения индекса TPS у 15 пациентов выявлена негативная экспрессия, а у 6 больных — позитивная экспрессия PD-L1.

Согласно результатам нашего исследования, отмечалось статистически значимое повышение содержания активированных Т-хелперов ($CD3^+CD4^+HLA-DR^+$) через 3–4 нед после завершения лучевой терапии и дальнейшее увеличение показателей данной субпопуляции через 6–8 нед после окончания СТЛТ в группе $CPS < 1$ [χ^2 Фридмана=10,5; $p=0,005$; попарное $p=0,006$].

Таблица 1. Оценка экспрессии PD-L1 у исследуемых пациентов по индексам CPS и TPS

Пациент	Опухоль/метастаз	CPS	TPS	Даты СТЛТ
1	Первичная опухоль от 12.2018 (трепан-биопсия)	2	0%	12.2018
2	Первичная опухоль от 05.2017	12	10%	11.2018
3	Метастаз от 07.2017	менее 1	0%	06.2019
4	Метастаз от 08.2017	7	0%	12.2018
5	Метастаз от 08.2019	0	0%	09.2019
6	Метастаз от 02.2018	менее 1	1%	12.2018
7	Метастаз от 05.2019	3	1%	07.2019
8	Первичная опухоль от 12.2018	2	0%	10.2019
9	Первичная опухоль от 08.2018 (трепан-биопсия)	15	5%	10.2018
10	Первичная опухоль от 09.2015	0	0%	11.2018
11	Первичная опухоль от 02.2016	0	0%	10.2018
12	Метастаз от 03.2017	0	0%	06.2019
13	Первичная опухоль от 05.2016	0	0%	10.2018
14	Первичная опухоль от 12.2016	менее 1	0%	12.2018
15	Первичная опухоль от 03.2017	0	0%	11.2018
16	Первичная опухоль от 10.2017	менее 1	0%	11.2018
17	Рецидив в области первичной опухоли от 04.2019	1	0%	10.2019
18	Метастаз от 04.2019	1	0%	06.2019
19	Первичная опухоль от 12.2017 (трепан-биопсия)	0	0%	11.2019
20	Метастаз от 04.2019	менее 1	0%	09.2019
21	Первичная опухоль от 12.2017 (трепан-биопсия)	10	1%	07.2019

и 0,004 соответственно]. При этом в сравниваемой группе ($CPS \geq 1$) увеличение активированных Т-хелперов мы зафиксировали только через 6–8 нед по сравнению с исследованием до радиотерапии (рис. 2) [χ^2 Фридмана=9,6; $p=0,008$; попарное $p=0,006$].

Достаточно интересна картина динамики активированных цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+HLA-DR^+$). При $CPS < 1$ нами было отмечено статистически значимое повышение количества клеток данной субпопуляции как через 3–4 нед после СТЛТ, так и через 6–8 нед после лучевого воздействия [χ^2 Фридмана=10,5; $p=0,005$; попарное $p=0,006$ и 0,038 соответственно]. При этом, статистически значимых изменений в клетках с фенотипом $CD3^+CD8^+HLA-DR^+$ при $CPS \geq 1$ не было зафиксировано (рис. 3).

При определении Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$) у включенных в исследование пациентов в группе $CPS < 1$ мы отметили увеличение общего количества клеток этой субпопуляции через 3–4 нед после радиотерапии [χ^2 Фридмана=6,7; $p=0,035$, попарное $p=0,029$] по сравнению с исследованием, выполненным до проведения СТЛТ. В груп-

пе $CPS \geq 1$, статистически значимых изменений в содержании Т-хелперов обнаружено не было (рис. 4).

Схожая картина была обнаружена и при исследовании Т-лимфоцитов ($CD3^+CD19^-$). Так, в группе $CPS < 1$ мы зафиксировали статистически значимое увеличение количества Т-лимфоцитов ($CD3^+CD19^-$) через 3–4 нед после облучения [χ^2 Фридмана=7,8; $p=0,02$; попарное $p=0,016$]. При этом, весьма интересен тот факт, что при $CPS \geq 1$, статистически значимых изменений в содержании Т-лимфоцитов не наблюдалось.

Кроме того, нами были получены достаточно интересные данные при исследовании Т-регуляторных лимфоцитов, обладающих супрессивной функцией ($CD4^+CD25^{bright}CD127^{low}$). Так, в группе с позитивной экспрессией мы зафиксировали снижение показателей данной субпопуляции через 3–4 нед после СТЛТ по сравнению с исследованием до радиотерапии [χ^2 Фридмана=6,7; $p=0,0035$; попарное $p=0,036$]. В группе с $CPS < 1$ нами не получено статистически значимых изменений в данной субпопуляции, однако наблюдалась тенденция к снижению исследуемых показателей (рис. 5).

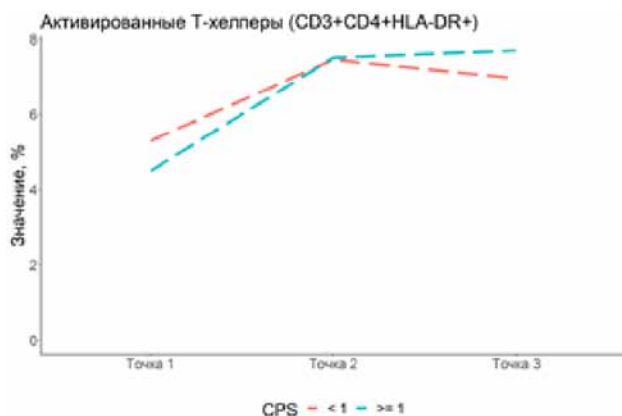


Рис. 2. Динамика (визуальный ряд) содержания активированных Т-хелперов, группировка по индексу CPS (медианы значений)

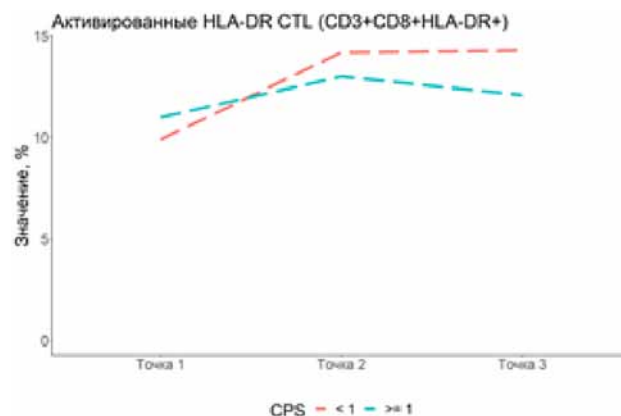


Рис. 3. Динамика (визуальный ряд) содержания активированных цитотоксических Т-лимфоцитов, группировка по индексу CPS (медианы значений)

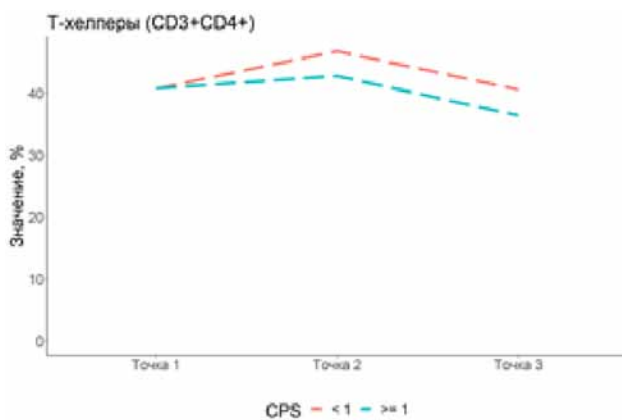


Рис. 4. Динамика (визуальный ряд) содержания Т-хелперов, группировка по индексу CPS (медианы значений)

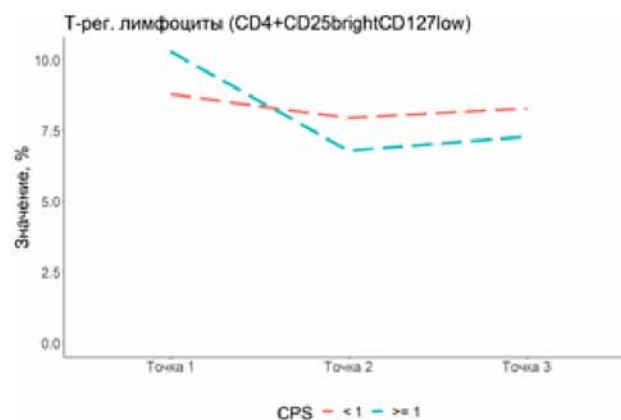


Рис. 5. Динамика (визуальный ряд) содержания Т-регуляторных лимфоцитов, группировка по индексу CPS (медианы значений)

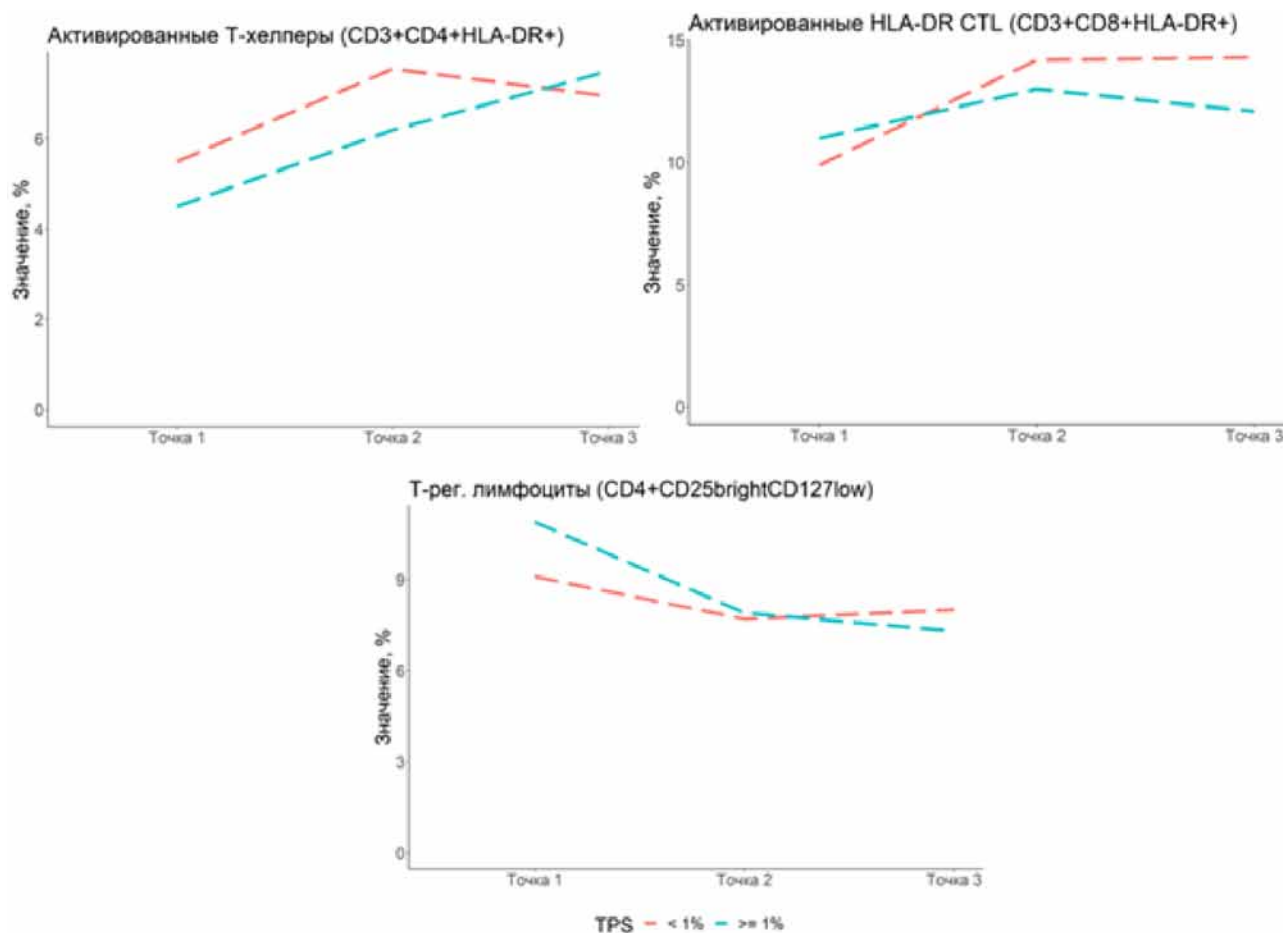


Рис. 6. Динамика (визуальный ряд) содержания активированных Т-хелперов, активированных цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-регуляторных лимфоцитов группировка по индексу TPS (медианы значений)

При анализе показателей по индексу TPS большинство статистически значимых изменений было зафиксировано в группе с негативной экспрессией (TPS<1), наиболее значимыми из которых оказались:

— увеличение показателей активированных Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺HLA-DR⁺) [χ^2 Фридмана=13,5; p=0,001; попарное p=0,004 и 0,004 соответственно] и активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺) [χ^2 Фридмана=11,4; p=0,003; попарное p=0,01 и 0,007 соответственно] через 3–4 нед и через 6–8 нед после СТЛТ по сравнению с исследованием до лучевого воздействия;

— снижение Т-регуляторных лимфоцитов (CD4⁺CD25^{bright}CD127^{low}) [χ^2 Фридмана=6; p=0,04; попарное p=0,04] через 3–4 нед после радиотерапии по сравнению с исследованием до стереотаксической лучевой терапии (рис. 6).

В группе с позитивной экспрессией (TPS≥1) отмечалось статистически значимое увеличение Т-хелперов через 3–4 нед после СТЛТ в сравнении с исследованием до начала лечения [χ^2 Фридмана=8,4; p=0,015; попарное p=0,012].

Изменений остальных изучаемых показателей иммунного статуса в данной группе зафиксировано не было.

Обсуждение

В результате нашего исследования было обнаружено, что в группе с негативной экспрессией PD-L1 (CPS<1) наблюдается более активный иммунный ответ по сравнению с группой пациентов с позитивной экспрессией (CPS≥1). В первую очередь это происходит за счет увеличения активированных Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺HLA-DR⁺), активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺), Т-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁻); Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺). Кроме того, весьма интересен факт снижения Т-регуляторных лимфоцитов, обладающих супрессивной функцией (CD4⁺CD25^{bright}CD127^{low}), в группе с положительной экспрессией PD-L1 (CPS≥1). Особого внимания заслуживают данные, свидетельствующие об активации Т-клеточного звена иммунитета, в группе больных с негативной экспрессией PD-L1 в соответствии с индексом TPS.

Иммунотерапия является эффективной опцией при положительной экспрессии PD-L1, однако, у части больных ответ на ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (анти-PD-L1/анти-CTLA4) является недостаточно продолжительным даже при позитивном статусе PD-L1. В случае же отрицательной экспрессии PD-L1 иммуноонкологические препараты применяются реже [14].

В последние годы появились данные, которые указывают на то, что комбинация ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и лучевой терапии может привести к повышению эффективности системного лечения. Радиотерапия, в частности СТЛТ, может усилить системный иммунологический ответ за счет увеличения презентации антигенов, усиления костимулирующей передачи сигналов, увеличения инфильтрации стромальных лимфоцитов опухоли и изменение микроокружения опухоли [11, 13].

Вероятнее всего, вышеуказанные иммуномодулирующие эффекты СТЛТ актуальны как для группы больных с негативной экспрессией PD-L1, так и для пациентов с позитивным статусом PD-L1, в том числе, в случае формирования резистентности к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа (феномен «истощения»).

В частности, ряд проспективных рандомизированных исследований указывает на то, что совместное использование СТЛТ и иммунотерапии приводит к достоверному увеличению показателей выживаемости без прогрессирования у пациентов с олигометастатическим немелкоклеточным раком легкого в сравнении с терапией только ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [10]. Важно отметить, что Vreen W.G. и соавт. [4] высказали предположение о том, что применение данного комбинированного подхода у больных с низким исходным уровнем экспрессии PD-L1 вызывает наибольший интерес.

Liu X. и соавт. [7] в 2019 г. представили данные об эффективности комбинированной терапии СТЛТ и иммунотерапии (анти-PD-L1) у пациентов с метастатической холангиокарциномой при отрицательной экспрессии PD-L1 и низкой мутационной нагрузке. Это потенциально расширяет показания к комбинированной терапии, в особенности для пациентов с отсутствием экспрессии PD-L1.

Таким образом, СТЛТ может рассматриваться в качестве эффективного инструмента, индуцирующего иммунный ответ у больных с метастатическими формами солидных опухолей при отсутствии экспрессии PD-L1. Согласно данным нашего исследования системные иммуномодулирующие эффекты СТЛТ в большей степени были выражены в группах с негативной экспрес-

сией PD-L1 (CPS<1 и TPS<1). Можно предположить, что у пациентов с негативной экспрессией лиганда рецептора программируемой клеточной смерти 1 сочетание СТЛТ и иммуноонкологических препаратов может рассматриваться в качестве перспективной терапевтической комбинации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Статья написана при финансовой поддержке РНФ в рамках выполнения научного проекта № 20-75-00095 от 20 июля 2020 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зозуля А.Ю., Балдуева И.А., Новиков С.Н. Иммунологические эффекты стереотаксической лучевой терапии при злокачественных новообразованиях различных локализаций: обзор литературы // Сибирский онкологический журнал. 2020;19(5):108–113.
2. Зозуля А.Ю., Новиков С.Н., Балдуева И.А. и др. Изменение иммунного статуса у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей на фоне стереотаксической лучевой терапии // Вопросы онкологии. 2020;66(3):277–282.
3. Baumeister SH, Freeman GJ, Dranoff G et al. Coinhibitory Pathways in Immunotherapy for Cancer. // Annu Rev Immunol. 2016;34:539–73.
4. Breen WG, Leventakos K, Dong H, Merrell KW. Radiation and immunotherapy: emerging mechanisms of synergy // J Thorac Dis. 2020;12(11):7011–7023. doi:10.21037/jtd-2019-cptn-07. PMID:33282406; PMCID:PMC7711365
5. Friedman M. A comparison of alternative tests of significance for the problem of m rankings // The Annals of Mathematical Statistics. 1940;11(1):86–92.
6. Ghatalia P, Zibelman M, Geynisman DM, Plimack ER. Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Renal Cell Carcinoma // Curr Treat Options Oncol. 2017;18(1):7. doi:10.1007/s11864-017-0458-0. PMID: 28210995
7. Liu X, Yao J, Song L et al. Local and abscopal responses in advanced intrahepatic cholangiocarcinoma with low TMB, MSS, pMMR and negative PD-L1 expression following combined therapy of SBRT with PD-1 blockade // J Immunother Cancer. 2019;7(1):204. doi:10.1186/s40425-019-0692-z
8. Mahoney KM, Freeman GJ, McDermott DF. The Next Immune-Checkpoint Inhibitors: PD-1/PD-L1 Blockade in Melanoma // Clin Ther. 2015;37(4):764–82. doi:10.1016/j.clinthera.2015.02.018. Epub 2015 Mar 29. PMID: 25823918; PMCID: PMC4497957
9. Nemenyi P. Distribution-free Multiple Comparisons. Ph.D. thesis, Princeton University, 1963.
10. Theelen W, Peulen H, Lalezari F et al. Randomized phase II study of pembrolizumab after stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus pembrolizumab alone in patients with advanced non-small cell lung cancer: the PEMBRO-RT study // J Clin Oncol 2018;36:9023.
11. Trujillo JA, Sweis RF, Bao R, Luke JJ. T cell-inflamed versus non-T cell-inflamed tumors: a conceptual

- framework for cancer immunotherapy drug development and combination therapy selection. // *Cancer Immunol Res.* 2018;6:990–1000. doi:10.1158/2326-6066.CIR-18-0277
12. Xia L, Liu Y, Wang Y. PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status and Future Directions // *Oncologist.* 2019;24(Suppl. 1):S31–S41. doi:10.1634/theoncologist.2019-IO-S1-s05. PMID: 30819829; PMCID: PMC6394772
13. Xing D, Siva S, Hanna GG. The abscopal effect of stereotactic radiotherapy and immunotherapy: fool's gold or el dorado? // *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2019;31(7):432–443. doi:10.1016/j.clon.2019.04.006
14. Yi M, Jiao D, Xu H et al. Biomarkers for predicting efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors // *Mol Cancer.* 2018;17(1):129. doi:10.1186/s12943-018-0864-3

Поступила в редакцию 28.05.2021 г.

*A.Yu. Zozulya, I.A. Baldueva, A.S. Artemyeva,
S.N. Novikov, A.L. Muravtseva, D.V. Girdyuk,
N.V. Emelyanova, E.I. Tyuryaeva, E.A. Fedosova,
F.E. Antipov, A.I. Arseniev, M.M. Girshovich,
S.V. Kanaev, A.M. Belyaev*

Changes of immune status in patients with different PD-L1 expression after stereotactic body radiation therapy of oligometastasis

FSBU «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» Ministry of health of Russian Federation, St Petersburg

Purpose. To study the influence of PD-L1 expression on the dynamics of immunological changes before and at different intervals after stereotactic body radiation therapy (SBRT) of oligo lesions.

Materials and methods. A quantitative assessment and analysis of blood immunological parameters was conducted before irradiation, 3–4 weeks and 6–8 weeks after SBRT in patients with oligometastases in the liver or lungs, in groups with negative and positive expression of PD-L1. All peripheral blood samples were analyzed by flow cytometry. Statistical analysis was performed using Friedman and Nemenyi criteria.

Results. 3–4 weeks after the end of SBRT in group with CPS <1 we observed statistically significant increase of activated T-helpers (CD3⁺CD4⁺HLA-DR⁺), activated cytotoxic T-lymphocytes (CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺), T-lymphocytes (CD3⁺CD19⁻) and T-helpers (CD3⁺CD4⁺). Wherein, activated T-helpers and activated cytotoxic T-lymphocytes statistically significantly increased 6–8 weeks after SBRT compared with the data obtained before irradiation. In the group with CPS >1, we revealed statistically significant increase of activated T-helpers 6–8 weeks after SBRT and decrease of T-regulatory lymphocytes (CD4⁺CD25^{bright}CD127^{low}) 3–4 weeks after SBRT in comparison with the data obtained before radiotherapy. When we analyzed the indicators by the TPS index, most of the statistically significant changes were recorded in the group with negative PD-L1 expression (TPS <1): increasing of activated T-helpers and activated cytotoxic T-lymphocytes 3–4 weeks and 6–8 weeks after SBRT and decreasing of T-regulatory lymphocytes 3–4 weeks after irradiation compared with the data obtained before irradiation.

Conclusion. Groups with negative PD-L1 expression (CPS <1 and TPS <1) are associated with a more active anti-tumor T-cell immune response compared to the patients with positive PD-L1 status (CPS ≥1 and TPS ≥1), however, further researches are needed.

Key words: metastatic tumor process, stereotactic body radiation therapy (SBRT), PD-L1 expression, immune status, activation of T-lymphocytes