



განმეორებითი რადიოსიხშირული აბლაციის გავლენა იმუნურ მაჩვენებლებზე პანკრეასის ინოპერაბელური კიბოს მქონე პაციენტებში

ნინო თორია^{1,2}, ნინო ქიქოძე^{1,3}, ია ფანცულაია^{1,3}, მანანა იობაძე³, ნონა ჯანიკაშვილი¹, მალხაზ მიზანდარი², თინათინ ჩიქოვანი¹

¹იმუნოლოგიის დეპარტამენტი, ²ინტერვენციული რადიოლოგიის დეპარტამენტი, ³ვლ.ბახუტაშვილის სახელობის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

რეზიუმე

მსოფლიოში ყოველწლიურად პანკრეასის კიბოს 500 000 ახალი შემთხვევა და ამ მძიმე დაავადებით გამოწვეული იმავე რაოდენობის სიკვდილიანობა ფიქსირდება.

ორგანიზმში არსებული ზოგადი იმუნოსუპრესიული ფონი და პანკრეასის კიბოს მკვირივი სტრომა არსებული თერაპიების მიმართ რეზისტენტულობას განაპირობებს, რომელიც სამკურნალო აგენტებისთვის ფიზიკურ ბარიერს წარმოადგენს.

მრავალი კვლევა მიუთითებს, რომ რადიოსიხშირული აბლაციას (რსა) შეუძლია, როგორც სიმსივნე-სპეციფიკური იმუნიტეტის გამოწვევა, ასევე პანკრეასის კიბოს მკვირივი სტრომის დესტრუქცია. თუმცა რსა-ს პროცედურის შედეგად მიღებული იმუნომასტიმულირებელი ეფექტის მიუხედავად, დაავადების კლინიკური გამოსავლის გახანგრძლივება ვერ ხორციელდება. ჩვენი მიზანი იყო, შეგვესწავლა პანკრეასის კიბოს მქონე პაციენტების იმუნოლოგიური პარამეტრები დინამიკაში, განმეორებითი (სამჯერადად ჩატარებული) რსა-ს ფონზე. პანკრეასის კიბოს მქონე პაციენტების პერიფერიული სისხლის იმუნოლოგიური მონაცემები შედარდა იმავე ასაკობრივი კატეგორიის ჯანმრთელ კონტროლებს. მხოლოდ განმეორებითი და არა ერთჯერადი რსა-ის ფონზე მოხდა პროსიმსივნური ციტოკინების (TGF- β , IL-17) და CD4+CD39+ და გულუპრყვილო CD45RA T უჯრედების კლება.

კვლევის შედეგად პირველად დადასტურდა განმეორებითი რსა-ს სასარგებლო იმუნომოდულატორული ეფექტი პანკრეასის ინოპერაბელური კიბოს მქონე პაციენტებში. მიუხედავად იმისა, რომ კვლევაში ჩართულ პაციენტებს რსა-ს გარდა სხვა მკურნალობა არ ჩატარებიათ, მიღებული იმუნოლოგიური ცვლილებების მხოლოდ რსა-ის ეფექტზე მიკუთვნება რთულია. რსა-ს კლინიკური ეფექტურობის უტყუარ მტკიცებულებას მოგვცემს აღნიშნული კვლევის მამულებების, პაციენტთა რაოდენობის, შესწავლილი იმუნური პანელის გაფართოება და მიღებული მონაცემების სხვა მკურნალობებთან შედარება.

საძიებო სიტყვები: პანკრეასის ადენოკარცინომა, რადიოსიხშირული აბლაცია (რსა), ციტოკინები, ანტისიმსივნური იმუნოტეტი, TGF- β , IL-17, CD4+CD39+, CD45RA, CD45RO

შესავალი

პანკრეასის კიბო ავთვისებიან სიმსივნეებს შორის ერთ-ერთი ყველაზე აგრესიული და ფარული მიმდინარეობით, სწრაფი ინვაზიითა და მეტასტაზირების მაღალი მაჩვენებლებით გამოირჩევა. ამ დაავადების მქონე პაციენტთა გადარჩენის 5 წლიანი მაჩვენებელი 9%-ზე ნაკლებია^{1,2}. კიბოთი გამოწვეული სიკვდილიანობით იგი დღეისათვის მეოთხე ადგილზეა და ვარაუდობენ, რომ 2030 წლისთვის მეორეზე გადაინაცვლებს^{3,4}.

მკურნალობის ერთადერთი ეფექტური მეთოდი ქირურგიული რეზექციაა, რაც, დაავადების ასიმპტომური მიმდინარეობის გამო, მხოლოდ პაციენტთა 15-20%-შია შესაძლებელი⁵. ინოპერაბელური კიბოს შემთხვევაში კი, მრავალი ინოვაციური თერაპიული საშუალებების მიუხედავად, პაციენტთა სიცოცხლის ხანგრძლივობა მხოლოდ რამდენიმე თვეა⁶.

დადგენილია ანთების გადამწყვეტი როლი პანკრეასის კიბოს განვითარებაში^{5,6} ანთებას დაავადების პროგრესირება სიმსივნის ყველა ეტაპზე შეუძლია⁷. ჯანმრთელ ადამიანში იმუნური უჯრედების ფუნქციაა, ეფექტურად მოიძიონ, ამოიციონ და გაანადგურონ სიმსივნური უჯრედები, რაც ვეღარ ხორციელდება სიმსივნით დაავადებულ ორგანიზმში. სიმსივნის წარმოქმნა, არსებული თერაპიების მიმართ რეზისტენტულობა და შედეგად, დაავადების სწრაფი პროგრესირება განპირობებულია ქრონიკული ანთების შედეგად წარმოქმნილი ზოგადი იმუნოსუპრესიული ფონით და ადგილობრივად, სიმსივნური უჯრედების მიერ იმუნოსუპრესიული მიკროგარემოს შექმნით. კიბოს უჯრედების ზეგავლენით, იმუნური უჯრედები ვეღარ ასრულებენ თავიანთ ფუნქციას და სიმსივნის ზრდისთვის სახარბიელო პირობებს ქმნიან⁸. შექმნილი იმუნოსუპრესიული ფონი ართულებს კიბოს უჯრედების ამოცნობას და იცავს მათ განადგურებისგან. ასევე იმუნოსუპრესიული ხდება ზოგადი სისტემური ფონიც, რასაც თან სდევს სიმსივნური ქსოვილის ზრდა და სწრაფი გავრცელება⁹.

ანთების როლს სიმსივნის განვითარებაში ეხმანება ჩვენი აღწერილობითი და ანალიზური კვლევა პანკრეასის კიბოს მქონე პაციენტების ანთებითი პროფილის შესახებ. ჩვენი კვლევის მონაცემებით, ინოპერაბელური პანკრეასის კიბოს მქონე პაციენტებში, იმავე ასაკობრივი ჯგუფის ჯანმრთელ კონტროლებთან შედარებით, სარწმუნოდ მომატებულია ქვემოთჩამოთვლილი სისტემური ანთების მარკერები: ერითროციტების დალიქვის სიჩქარე (ESR), ნეიტროფილის ლიმფოციტთან ფარდობა NLR, მონოციტის ლიმფოციტთან ფარდობა (MLR), ნეიტროფილის ლიმფოციტთან ფარდობის წარმოებულ (dNLR), თრომბოციტის ლიმფოციტთან ფარდობა (PLR) და სისტემური იმუნური ანთების ინდექსი (SII)(AUC=0,955)¹⁰.

ქრონიკული ანთების დროს ასევე იცვლება მთელი რიგი ციტოკინების პროდუქცია, მათ შორისაა ინტერლეიკინები, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი (TNF- α) და მატრანსფორმირებელ ზრდის ფაქტორ ბეტა (TGF β). ზემოთ აღნიშნული თითოეული ციტოკინის პროსიმსივნური ეფექტი პანკრეასის კიბოს მქონე პაციენტებში მრავალი კვლევიტაა დადასტურებული^{11,12,13}.

პანკრეასის კიბოს მკვრივი სტრომა ერთ-ერთი ფაქტორია, რომელიც სამკურნალო აგენტებისთვის ფიზიკურ ბარიერს წარმოადგენს და მრავალი მკურნალობის მიმართ ამ დაავადების რეზისტენტულობას განაპირობებს^{5,14}.

დადგენილია, რომ სიმსივნური ქსოვილის მკვრივი და იმუნოსუპრესიული სტრომის დესტრუქციას კიბოს საწინააღმდეგო ეფექტი აქვს. აღნიშნული მკურნალობა ხშირად სხვა თერაპიების, მათ შორის ქიმიოთერაპიული აგენტების რეზისტენტობის შემცირებას უზრუნველყოფს¹⁵.

სიმსივნური სტრომის დესტრუქცია და იმუნური პასუხის სტიმულაცია შესაძლებელია რადიოსიხშირული თერმული აბლაციათ (რსა). რსა, ჩვენი და სხვა ავტორთა მონაცემებით, პანკრეასის კიბოს სხვა სამკურნალო ჩარევებთან შედარებით, ნაკლებინვაზიურია და გართულებების დაბალ რისკებს შეიცავს. უკვე რამდენიმე წელია, რაც ის უსაფრთხოდ გამოიყენება პანკრეასის კიბოს მქონე პაციენტებში¹⁶.

დადგენილია, რომ რსა, უჯრედების მასიური ნეკროზის შედეგად, ანტიგენების ფართო სპექტრის გამოთავისუფლებას, ანტიგენწარმდგენი უჯრედების მოზიდვას და გააქტიურებას იწვევს¹⁷. სიმსივნური ანტიგენების ექსპოზიცია და ანტიგენ-წარმდგენ უჯრედების გააქტიურება სიმსივნე-სპეციფიკური სისტემური იმუნური პასუხის ჩართვას განაპირობებს. გააქტიურებული სპეციფიკური იმუნური უჯრედები უკვე სისტემურ დონეზე აღმოაჩენენ და ანადგურებენ სიმსივნურ უჯრედებს. შესაბამისად, რსა-ს საშუალებით შესაძლოა განხორციელდეს არა მხოლოდ ლოკალურად სიმსივნის ირადიკაცია, არამედ განხორციელდეს მთელს ორგანიზმში სიმსივნურ უჯრედებთან ბრძოლა, რაც აღწერილია კლინიკურად მეტასტაზების ზომის შემცირებით¹⁶.

რსა შესაძლოა მოქმედებდეს, როგორც კიბოს საწინააღმდეგო in situ ვაქცინა, რადგან სიმსივნე-სპეციფიკური ადაპტაციური იმუნური პასუხი დაავადების კარგ პროგნოზთან ასოცირდება^{7,18}. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ სიმსივნის საწინააღმდეგო სპეციფიკური იმუნური პასუხი დროთა განმავლობაში სუსტდება და ქრება, რაც კლინიკურად დაავადების რეციდივითა და შემდგომი პროგრესირებით ვლინდება¹⁹⁻²⁰. ამ მოვლენის პრევენციისთვის, ეფექტური ანტისიმსივნური პასუხის შესანარჩუნებლად, რევაქცინაციის მსგავსი ეფექტის მისაღწევად, გადავწყვიტეთ, რსა-ის განმეორებითი პროცედურების ჩატარება.

ჩვენს მიერ წარმოდგენილი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა, განმეორებითი რსა-ის ფონზე, T უჯრედული იმუნური პასუხის ცვლილებების შესწავლა პანკრეასის ინოპერაბელური კიბოს მქონე პაციენტებში.

მასალა და მეთოდები

კვლევა შესრულდა ჰელსინკის 1975 წლის დეკლარაციის მოთხოვნის პირობების მიხედვით. კვლევაში ჩართო ის პაციენტები, რომლებსაც NCCN გაიდლაინებზე²¹ დაყრდნობით დაუდასტურდათ პანკრეასის თავის ინოპერაბელური კიბოს დიაგნოზი, მათი ფიზიკური აქტივობის განმსაზღვრავი სტატუსი (ECOG) შეფასებული იყო 3-4 ქულით. კვლევიდან გამორიცხვის კრიტერიუმებს წარმოადგენდა თანმხლები მძიმე დაავადება, მათ შორის სხვა ავთვისებიანი სიმსივნე, მწვავე B და C ჰეპატიტი, ასევე ბოლო 6 თვის მანძილზე ჩატარებული

ქიმიოთერაპიული მკურნალობაან ტრანსარტერიული ემბოლიზაცია, სიმპტომატური თავის ტვინის მეტასტაზები. კვლევაში ჩართულ პაციენტთა ასაკი მერყეობდა 60-დან 73 წლამდე.

წინასაოპერაციო რადიოლოგიური მონაცემებით (ულტრაბგერა, კტ/მრტ) თითოეულ პაციენტში შეფასდა სიმსივნის გავრცელება და ანატომიური თავისებურებები.

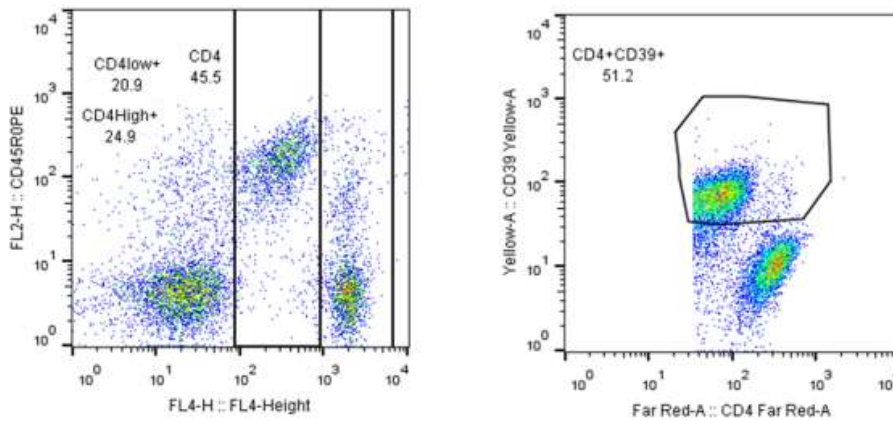
კვლევაში ჩართული ყველა პირი ინფორმირებულ თანხმობაზე ხელისმოწერით ადასტურებდა კვლევაში ნებაყოფლობით ჩართვას. კვლევით გათვალისწინებული ყველა პროცედურა მიღებული და დამტკიცებული იყო თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიოეთიკური კომისიის მიერ. კვლევა ჩატარდა 9 პაციენტზე.

რსა პროცედურა: საკვლევ ჯგუფში თითოეულ პაციენტს ჩაუტარდა რსა-ის 3 პროცედურა: I პროცედურიდან 1 თვის მერე ჩატარდა რსა-ს II პროცედურა, ხოლო II პროცედურიდან 3 თვის შემდეგ - III პროცედურა. აღნიშნულ პაციენტებში რსა-ის თითოეული პროცედურა ჩატარდა კანგავლით და ზოგადი ანესთეზიით. ნაღვლის საერთო სადინრის ბლოკირებულ სეგმენტში გატარდა გამტარი მავთული, მოიხსნა ბლოკი, აღდგა ნაღვლის პასაჟი. გამოსახვის მეთოდთა დახმარებით მოხდა ელექტროდის მიმართვა სამიზნე სიმსივნურ ქსოვილისკენ, გამტარი მავთულის გაყოლებით. სანაღვლე გზის ბლოკის არეში (პანკრეასის თავის სიმსივნის მიდამო), სანათურში მოთავსდა 8 Fr დიამეტრის, ბიპოლარული რსა ელექტროდი. ელექტროდის მოთავსების შემდეგ აღნიშნული არე თითოეულ პაციენტში დამუშავდა 2 წთ-ის განმავლობაში 15 ვატი სიმძლავრით, რის შედეგად ელექტროდის გარშემო, “სამიზნე” ქსოვილში ტემპერატურა მატულობდა 102°C-მდე, რაც იწვევდა დამუშავებული არის შეუქცევად დაზიანებას, კოაგულაციური ნეკროზის სახით. აბლაციის სეანსის დასრულების შემდეგ თითოეულ პაციენტში შესრულდა გარეგან-შინაგანი დრენირება, რამაც უზრუნველყო ნაღვლის პასაჟი 12-გოჯა ნაწლავში. იგივე მანიპულაცია მეორედობდა მეორე სესიაზე (ერთ თვეში), ხოლო მესამე რსა-ის შემდეგ (სამ თვეში) ხდებოდა ბლოკის არეში მეტალის სტენტის მოთავსება. ჰოსპიტალიზაციის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 1 დღე.

კვლევაში ჩართული პანკრეასის კიბოს მქონე პაციენტების პერიფერიულ სისხლში რსა პროცედურამდე, პროცედურიდან 1, 3 და 5 თვის შემდეგ შევისწავლეთ მოციროკულირე ციტოკინების: IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α და TGF β დონე და CD4+, CD4+CD39+, CD45+RA, CD45+RO T უჯრედების პროცენტული შემცველობა.

შრატში ციტოკინების განსაზღვრა მოხდა იმუნოფერმენტული ანალიზისთვის განკუთვნილი ELISA ნაკრებების საშუალებით, (eBioscience, USA) მომწოდებლის ინსტრუქციის მიხედვით.

T უჯრედების ფენოტიპური ანალიზისთვის გამოვიყენეთ ანტი-CD4-PE-Cy7, ანტი-CD39-PE, ანტი-CD45RA-PE, ანტი-CD45RO-PE, მონოკლონური ანტისხეულები (ebioscience, აშშ). საკონტროლო შედეგებს ვახდენდით ანტი-Ig-PE-Cy7 და Ig-APC ანტისხეულებით (ebioscience, აშშ). იმუნოფენოტიპირების პარამეტრები განვსაზღვრეთ გამდინარე ციტომეტრზე (FacsCalibur, BD, აშშ). (სურათი #1).



სურათი #1. გამდინარე ციტომეტრული ანალიზით უჯრედების მონიშვნის სტრატეგია. მოცირკულირე CD4+T ლიმფოციტების საერთო სიხშირე და მასში შემოსაზღვრული CD4+CD39+T უჯრედების პროცენტული მაჩვენებელი.

მასალის სტატისტიკური ანალიზი:

პარამეტრების სტატისტიკური შედარებისთვის გამოყენებულია არაპარამეტრული კრასკელ-უოლისის (Kruskal - Wallis) ტესტი. დიაგრამები და პარამეტრების სტატისტიკური ანალიზი შესრულდა სტატისტიკური პროგრამა GraphPad Prism 9.5.1-ით (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

კვლევის შედეგები და განხილვა:

ლიტერატურული მონაცემებით, ინოპერაბელური პანკრეასის კიბოს მქონე პაციენტთა სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა, დაავადების გავრცელებულ სტადიაზე, 3-დან 6 თვემდეა^{2,27-30}. ჩვენი კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ განმეორებითი რსა ჯგუფის პაციენტთა სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობამ შეადგინა 13±5 თვე.

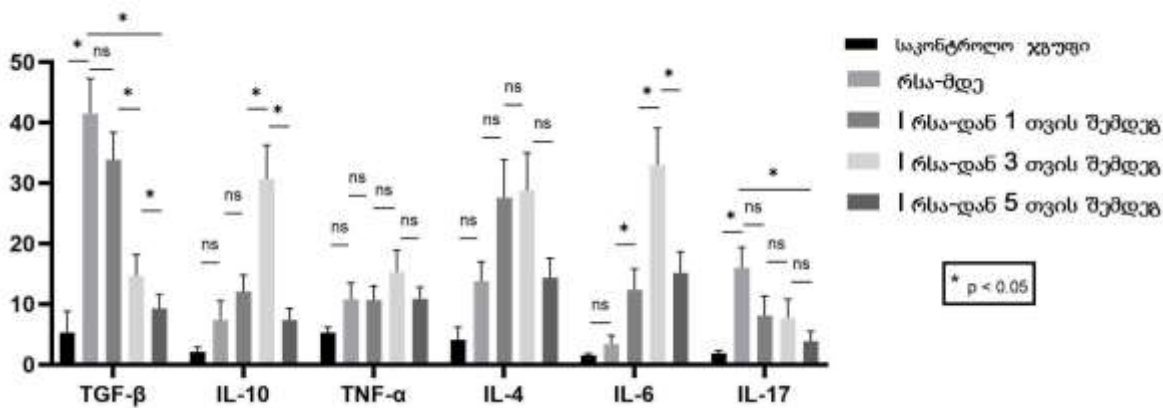
სურათი 2-ზე მოცემულია პანკრეასის თავის ინოპერაბელური კიბოს მქონე პაციენტების პერიფერიულ სისხლში ციტოკინების (TGF-β, IL-10, TNF-α, IL-4, IL-6-IL-17) მაჩვენებლები მკურნალობამდე და პირველი პროცედურიდან 1, 3 და 5 თვის შემდეგ. პროცედურამდე ინოპერაბელური პანკრეასის კიბოს მქონე პაციენტთა სისხლში TGF-β-სა და IL-17-ის დონე სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო შესაბამისი ასაკის საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (p<0.05). თუმცა, TGF-β-ს დონე, რსა-ის პირველი პროცედურიდან 1, 3 და 5 თვის შემდეგ სტაბილურად მცირდება. 1 თვის შემდეგ მისი შემცველობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდება მკურნალობამდელ მაჩვენებლისგან (p<0.05), თუმცა 3 და 5 თვის შემდეგ აღნიშნული ციტოკინის დონის კლება სტატისტიკურად სარწმუნოა (p<0.05). ასევე, IL-17, რომლის შემცველობა მკურნალობამდე მაღალია, მკურნალობის დაწყებიდან 5 თვის შემდეგ მკვეთრად მცირდება. მისი კონცენტრაცია მკურნალობამდელ დონესთან შედარებით სტატისტიკურად სარწმუნოდ კლებულობს (p<0.05).

რაც შეეხება, TNF- α და IL-4-ს, მათი კონცენტრაცია მკურნალობის ფონზე დინამიკაში არ იცვლება. IL-6 და IL-10 რსა-ს პირველი პროცედურიდან 1 და 3 თვის შემდეგ, მკურნალობამდელ დონესთან შედარებით, სტატისტიკურად სარწმუნოდ იმატებს ($p < 0.05$), თუმცა შემდგომში იკლებს და პირველი ახლაციიდან 5 თვის შემდეგ საწყის დონეს უბრუნდება.

ამგვარად, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ რსა-ს განმეორებითი პროცედურების გავლენით პაციენტთა სისხლში TGF- β -ს დონე, მკურნალობამდელ დონესთან შედარებით, სტაბილურად და სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდება. განმეორებითი რსა-ს ფონზე სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდება ასევე IL-17-ის დონე.

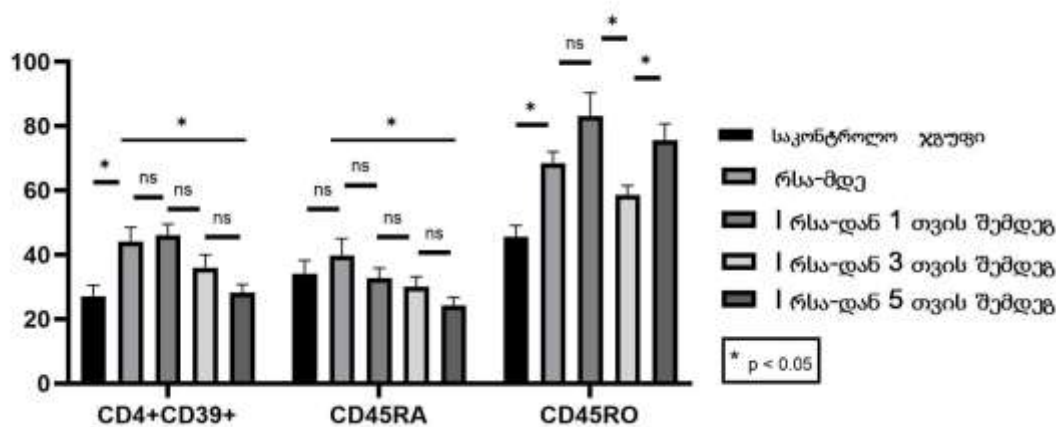
როგორც სურათი #3-დან ჩანს, ინოპერაბელური პანკრეასის კიბოს მქონე პაციენტთა ჯგუფში CD4+CD39+ უჯრედების რაოდენობა, შესაბამის ასაკობრივ კონტროლთან შედარებით, სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალია ($p < 0.05$). პაციენტთა პერიფერიულ სისხლში CD4+CD39+ უჯრედების რაოდენობა რსა პროცედურის შემდეგ უმნიშვნელოდ იზრდება. ამ უჯრედების პროცენტული მაჩვენებელი მცირდება მხოლოდ გამეორებითი რსა პროცედურის შემდეგ, მკურნალობის დაწყებიდან 5 თვის შემდეგ. აღნიშნული უჯრედების პროცენტული შემცველობის კლება მკურნალობამდელ დონესთან შედარებით სტატისტიკურად სარწმუნოა ($p < 0.05$).

რსა პროცედურამდე პანკრეასის კიბოს მქონე პაციენტების პერიფერიულ სისხლში CD45RA უჯრედების პროცენტული შეცველობა მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა შესაბამისი ასაკის ჯანმრთელი საკონტროლო ჯგუფის ანალოგიური მაჩვენებლისგან. CD45RA უჯრედების პროცენტული შემცველობა უმნიშვნელოდ კლებულობდა თითოეული რსა პროცედურის შემდგომ. მკურნალობამდელ მონაცემებთან შედარებით სტატისტიკურად სარწმუნო ($p < 0.05$) კლება აღინიშნა მხოლოდ განმეორებითი რსა-ს ფონზე, I რსა-დან 5 თვის შემდეგ.



სურათი #2. ციტოკინების: TGF- β , IL-10, TNF- α , IL-4, IL-6-სა და IL-17-ის დინამიკა პანკრეასის თავის ინოპერაბელური კიბოს მქონე პაციენტებში რსა პროცედურამდე და პირველი პროცედურიდან 1, 3 და 5 თვის შემდეგ.

CD45RO უჯრედების რაოდენობა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით რსა ჯგუფში სტატისტიკურად სარწმუნოდ იყო გაზრდილი. რსა ჯგუფში CD45RO უჯრედების რაოდენობა I რსა პროცედურიდან 1 თვის შემდეგ გაიზარდა, უმნიშვნელოდ შემცირდა I რსა პროცედურიდან 3 თვის შემდეგ და განმეორებითი რსა პროცედურების შემდეგ კვლავ გაიზარდა (სურათი #3).



სურათი #3. CD4+CD39+, CD45RA, CD45RA უჯრედების პროცენტული შემცველობის დინამიკა პანკრეასის თავის ინოპერაბელური კიბოს მქონე პაციენტების პერიფერიულ სისხლში რსა პროცედურამდე და პირველი პროცედურიდან

TGF-β-ს რეგულაციის დარღვევის კავშირი სხვადასხვა ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებასთან მრავალი კვლევით არის დადასტურებული. TGFβ-ს მნიშვნელოვანი როლი აქვს სოლიდური ავთვისებიანი სიმსივნეების მიკროგარემოს რემოდილირებაში. სიმსივნური უჯრედების მიერ გამოიმუშავებული TGF-β, იმუნომასუპრესირებელი გარემოს ჩამოყალიბებით, სიმსივნოგენური და პრომეტასტაზური პასუხის განვითარებას უზრუნველყოფს. პანკრეასის ინოპერაბელური კიბოს მქონე პაციენტებში ჩვენი კვლევის შედეგად ნანახი მომატებული TGF-β-ს დონეც ასევე ეხმიანება ლიტერატურულ მონაცემებს^{23,24,25,26}.

პანკრეასის ინოპერაბელური კიბოს მქონე პაციენტთა სისხლში IL-17-ის დონის მატება, რაც ჩვენი კვლევის შედეგად ინახა, სრულად ესადაგება მრავალი სხვა კვლევების მონაცემებს, სადაც აღწერილია IL-17-ის პროსიმსივნური როლი კარცინოგენეზის სტიმულირებაში და მისი მატების კორელაცია დაავადების ცუდ გამოსავალთან^{27,28,29,30,31}.

ჩვენი კვლევით ნანახი CD4+CD39+ უჯრედების მაღალი დონე პანკრეასის ინოპერაბელური კიბოს ჯგუფში ეხმიანება მრავალ სხვა კვლევას, სადაც აღნიშნული უჯრედების პროცენტული მატება ასოცირდება დაავადების ცუდ პროგნოზთან, რაც CD4+CD39+ უჯრედების, ადენოზინით განპირობებული, პროსიმსივნური როლით აიხსნება^{32,33,34,35}.

განმეორებითი რსა-ს შემდეგ CD45RA უჯრედების შემცველობის კლება, პაციენტთა სიცოცხლის გახანგრძლივებასთან ერთად, ეხმიანება კვლევებს, რომლებიც აღწერს გულუბრყვილო CD45RA უჯრედების დაბალი შემცველობის კორელაციას სიმსივნის რემისიასთან³⁶.

CD45RO მესიერების გააქტიურებული უჯრედების მარკერს წარმოადგენს. მისი მაღალი დონე პანკრეასის კიბოს უკეთეს გამოსავალთან ასოცირდება. გააქტიურებული მესიერების

CD45RO უჯრედების მაღალი პროცენტული შემცველობა ასოცირებულია ანტიციტოტოქსიკური იმუნური პასუხთან, მისი მომატება სიმსივნის მიკროგარემოს შეცვლის მაჩვენებელია³⁷.

ზემოაღნიშნულის გათვალისწინებით შეიძლება დავასკვნათ, რომ პროსიმსივნური იმუნური მარკერების დინამიკაში კლება, სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობის ზრდასთან ერთად, განმეორებითი რსა-ს ანტიციტოტოქსიკური ეფექტით უნდა აიხსნას. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ჩვენს კვლევას აქვს გარკვეული ლიმიტაციები. ესენია: კვლევა ობსერვაციულია და არ არის რანდომიზებული, ის ჩატარდა მხოლოდ ერთ კლინიკაში, გამოკვლეულია პაციენტთა მცირე რაოდენობა.

ამდენად, ჩვენი კვლევით ნაწილი, განმეორებითი რსა-ის მიერ სიმსივნის საწინააღმდეგო სპეციფიკური იმუნური პასუხის ჩართვის უნარი, ფართო მასშტაბიან კვლევებში შემდგომ დადასტურებას საჭიროებს.

დასკვნა:

ჩვენი კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ განმეორებითი რსა პროცედურების შემდგომ პანკრეასის თავის ინოპერაბელური კიბოს მქონე პაციენტების პერიფერიულ სისხლში სტატისტიკურად სარწმუნოდ იკლებს პროსიმსივნური CD4+CD39+ უჯრედებისა და გულუბრყვილო CD45RA უჯრედების პროცენტული შემცველობა და პროსიმსივნური ციტოკინების- TGF-β და IL-17-ის დონე. აღნიშნულ იმუნოლოგიურ მონაცემებსა და პაციენტების სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე დაყრდნობით შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ პანკრეასის სიმსივნური ქსოვილის განმეორებითი დესტრუქცია რსა-ით შესაძლოა ააქტიურებდეს სიმსივნის საწინააღმდეგო სისტემურ იმუნურ პასუხს.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Rahib, L. *et al.* Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* **74**, 2913–2921 (2014).
2. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E. & Jemal, A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J. Clin.* **71**, 7–33 (2021).
3. Ryan, D. P. Treatment for potentially resectable exocrine pancreatic cancer. in *UpToDate* (eds. Goldberg, R. M. & Savarese, D. M. F.) (UpToDate, 2022).
4. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J. Clin.* **70**, 7–30 (2020).
5. Wang, D. & DuBois, R. N. Immunosuppression associated with chronic inflammation in the tumor microenvironment. *Carcinogenesis* **36**, 1085–1093 (2015).
6. Zhao, H. *et al.* Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduction and Targeted Therapy* **6**, 1–46 (2021).
7. Ahmed, A. *et al.* Tertiary lymphoid structures and their association to immune phenotypes and circulatory IL2 levels in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncoimmunology* **11**, 2027148 (2022).

8. Zitvogel, L., Pietrocola, F. & Kroemer, G. Nutrition, inflammation and cancer. *Nat. Immunol.* **18**, 843–850 (2017).
9. Shadhu, K. & Xi, C. Inflammation and pancreatic cancer: An updated review. *Saudi J. Gastroenterol.* **25**, 3–13 (2019).
10. Toria, N., Kikodze, N., Rukhadze, R., Mizandari, M. & Chikovani, T. INFLAMMATORY BIOMARKERS IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE PANCREATIC CANCER: A RETROSPECTIVE STUDY. *Georgian Med. News* 21–26 (2020).
11. Byrne, W. L., Mills, K. H. G., Lederer, J. A. & O’Sullivan, G. C. Targeting regulatory T cells in cancer. *Cancer Res.* **71**, 6915–6920 (2011).
12. Zhang, H. *et al.* Paracrine SDF-1 α signaling mediates the effects of PSCs on GEM chemoresistance through an IL-6 autocrine loop in pancreatic cancer cells. *Oncotarget* **6**, 3085–3097 (2015).
13. Gabitass, R. F., Annels, N. E., Stocken, D. D., Pandha, H. A. & Middleton, G. W. Elevated myeloid-derived suppressor cells in pancreatic, esophageal and gastric cancer are an independent prognostic factor and are associated with significant elevation of the Th2 cytokine interleukin-13. *Cancer Immunol. Immunother.* **60**, 1419–1430 (2011).
14. Hosein, A. N., Brekken, R. A. & Maitra, A. Pancreatic cancer stroma: an update on therapeutic targeting strategies. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **17**, 487–505 (2020).
15. Pook, H. & Pauklin, S. Mechanisms of Cancer Cell Death: Therapeutic Implications for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers* **13**, (2021).
16. Mizandari, M. *et al.* Interventional radiofrequency ablation: A promising therapeutic modality in the management of malignant biliary and pancreatic duct obstruction. *J. Cancer* **9**, 629–637 (2018).
17. Bhardwaj, N. *et al.* Heat shock protein 70 expression following hepatic radiofrequency ablation is affected by adjacent vasculature. *J. Surg. Res.* **173**, 249–257 (2012).
18. Geboers, B. *et al.* Needle-guided ablation of locally advanced pancreatic cancer: cytoreduction or immunomodulation by in vivo vaccination? *Chin Clin Oncol* **8**, 61 (2019).
19. Janikashvili, N., Kikodze, N., Iobadze, M., Mazmishvili, K. & Chikovani, T. The Differential Effects of Radiofrequency Ablation and Hepatic Resection on Serum IL-10 Level in Patients with Liver Cancer. **03**, (2019).
20. Levy, M. Y. *et al.* Cyclophosphamide unmasks an antimetastatic effect of local tumor cryoablation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **330**, 596–601 (2009).
21. Tempero, M. A. *et al.* Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: featured updates to the NCCN guidelines. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* **12**, 1083–1093 (2014).
22. Tempero, M. A. NCCN Guidelines Updates: Pancreatic Cancer. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* **17**, 603–605 (2019).
23. David, C. J. & Massagué, J. Publisher Correction: Contextual determinants of TGF β action in development, immunity and cancer. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **19**, 479 (2018).
24. Yan, X., Ten Dijke, P., Zhang, L. & Miyazawa, K. *TGF- β and BMP Signaling in Cancer*. (Frontiers Media SA, 2022).
25. Schulz, W. A. *Molecular Biology of Human Cancers*. (Springer Nature, 2023).
26. Grauel, A. L. *et al.* TGF β -blockade uncovers stromal plasticity in tumors by revealing the existence

- of a subset of interferon-licensed fibroblasts. *Nat. Commun.* **11**, 6315 (2020).
27. McAllister, F. *et al.* Oncogenic Kras activates a hematopoietic-to-epithelial IL-17 signaling axis in preinvasive pancreatic neoplasia. *Cancer Cell* **25**, 621–637 (2014).
 28. Hu, F. *et al.* IL-17 in pancreatic disease: pathogenesis and pharmacotherapy. *Am. J. Cancer Res.* **10**, 3551–3564 (2020).
 29. Karakhanova, S. *et al.* Characterization of myeloid leukocytes and soluble mediators in pancreatic cancer: importance of myeloid-derived suppressor cells. *Oncoimmunology* **4**, e998519 (2015).
 30. Loncle, C. *et al.* IL17 Functions through the Novel REG3 β -JAK2-STAT3 Inflammatory Pathway to Promote the Transition from Chronic Pancreatitis to Pancreatic Cancer. *Cancer Res.* **75**, 4852–4862 (2015).
 31. Zhang, Y. *et al.* Immune Cell Production of Interleukin 17 Induces Stem Cell Features of Pancreatic Intraepithelial Neoplasia Cells. *Gastroenterology* vol. 155 210–223.e3 Preprint at <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.03.041> (2018).
 32. Allard, D., Allard, B. & Stagg, J. On the mechanism of anti-CD39 immune checkpoint therapy. *J Immunother Cancer* **8**, (2020).
 33. Zhang, H. *et al.* The role of NK cells and CD39 in the immunological control of tumor metastases. *Oncoimmunology* **8**, e1593809 (2019).
 34. Canale, F. P. *et al.* CD39 Expression Defines Cell Exhaustion in Tumor-Infiltrating CD8 T Cells. *Cancer Res.* **78**, 115–128 (2018).
 35. Timperi, E. & Barnaba, V. CD39 Regulation and Functions in T Cells. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, (2021).
 36. Hang, J. *et al.* The clinical implication of CD45RA⁺ naïve T cells and CD45RO⁺ memory T cells in advanced pancreatic cancer: a proxy for tumor biology and outcome prediction. *Cancer Med.* **8**, 1326–1335 (2019).
 37. Fernandes, A. T. G. *et al.* A prognostic value of CD45RA⁺, CD45RO⁺, CCL20⁺ and CCR6⁺ expressing cells as ‘immunoscore’ to predict cervical cancer induced by HPV. *Sci. Rep.* **11**, 1–14 (2021).

Effect of repetitive RFA on the immune response of the patients with inoperable pancreatic cancer

Nino Toria^{1,2}, Nino Kikodze^{1,3}, Ia Pantsulaia^{1,3}, Manana Iobadze³, Nona Janikashvili¹, Malkhaz Mizandari¹, Tinatin Chikovani¹.

¹Department of Immunology, ²Department of Interventional Radiology, ³Institute of Medical Biotechnology, Tbilisi State Medical University; Tbilisi, Georgia

Abstract

Annually, approximately 500,000 new cases of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) are diagnosed worldwide, with the same number of patients dying from this debilitating disease.

Treatment resistance in PDAC results from the general immune suppression aggravated by the dense tumor stroma, which acts as a physical barrier to far too many treatment agents. Numerous studies suggest that RFA can trigger tumor-specific immune stimulation along with the disruption of the dense tumor stroma. Despite the immune stimulatory effect of RFA seen after procedure, a long-lasting clinical outcome of this procedure is hard to achieve. We aimed to explore the dynamics of immunological parameters in patients with PDAC treated with repetitive (three rounds of) RFA. Peripheral blood samples were analyzed from patients with inoperable pancreatic cancer who received three RFA treatments in a row, and compared to age-matched healthy controls. Only repetitive, and not a sole, administration of RFA actuated the decrease in protumorigenic cytokines (TGF- β , IL-17) and protumorigenic CD4⁺CD39⁺ and naive CD45RA T cells.

Our study provides the first evidence on immunomodulatory benefits of repetitive RFA in patients with inoperable pancreatic cancer. Despite the fact that there was no other treatment used in the RFA group we still cannot attribute these immunologic changes to RFA alone. Larger scale studies involving different treatment modalities and complex immune readouts would guarantee more certainty to the clinical advantages of repetitive RFA.

Keywords: *pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), immunomodulation, radiofrequency ablation (RFA), Cytokines, antitumor immunity, TGF- β , IL-17, CD4⁺CD39⁺, CD45RA, CD45RO*