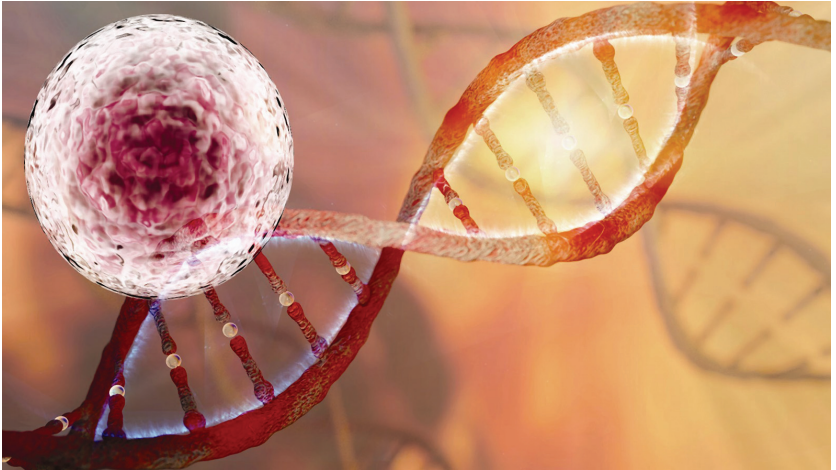


Cəmil  . Əliyev
İsa H. İsayev

İmmuno-onkologiya: bioloji əsasları, müasir vəziyyəti, Őua müalicəsi ilə birlikdə istifadə perspektivləri



Bakı – 2022

Akad. Cəmil Ə.Əliyev

*Azərbaycan Respublikası Milli Onkologiya Mərkəzinin
baş direktoru,*

Prof. İsa H.İsayev

*Azərbaycan Respublikası Milli Onkologiya Mərkəzinin
şüa müalicəsi şöbəsinin rəhbəri,*

Elmi rəyçi:

prof. Murad Q.Məmmədov

Bakı, «NURLAR» Nəşriyyat-Poliqrafiya Mərkəzi, 2022, 60 səh.

İmmuno-onkologiya – müasir onkologiya, immunologiya, molekulyar-biologiya, genetikə, biotexnologiya, gen mühəndisliyi və digər elmi-praktiki sahələrin kəşifində yaranan, bədxassəli şişlərin etiologiyası, patogenezi, diaqnostikası, müalicəsi, nəticələrin proqnozlaşdırılması problemlərini öyrənən yeni elm sahəsidir. Təqdim olunan icmal immuno-onkologiyanın müasir ümumi problemlərini və radioterapiyanın göstərilən sahədə istifadəsinin imkanlarını əhatə edir.

İcmal kanserogenez sahəsində araşdırmalar həyata keçirən tədqiqatçılar və onkoloji xəstəliklərin profilaktika, diaqnostika, müalicəsi ilə məşğul olan mütəxəssislər üçün nəzərdə tutulmuşdur.

GİRİŞ

Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının məlumatında 2020-ci ildə dünya əhalisi arasında 19,3 mln insanda xərçəng xəstəliyi aşkar edilmiş, 9,95 mln isə bu xəstəliklərdən ölmüşdür. Müasir elmi-texniki inkişaf əsasında həyata keçirilən profilaktika, diaqnostika, müalicə metodlarının nəticələri göstərir ki, bəşəriyyətin "xərçəng" bəlasından azad olma problemi öz həllini tapmaqdan hələ ki, uzaqdır. Məhz bu səbəbdən onkologiyada müasir fundamental, tətbiqi elmi-texniki nailiyyətlərdən (o cümlədən, molekulyar biologiya, nano-, informasiya texnologiyaları) istifadə etməklə proqressiv, yüksək effektiv diaqnostika, müalicə metodlarının hazırlanması XXI əsrdə kliniki təbabətin prioritet sahəsi olaraq qalır.

Beynəlxalq (18 ölkə) elmi-tədqiqat – insan genom proyektinin (Human Genome Project, 1990-2003 illər) nəticələri onkoloji patologiyaların etiologiya, patogeneza, diaqnostika və müalicəsində son 15 ildə yeni bir sahənin – immuno-onkologiyanın yaranmasına və bu istiqamətdə intensiv elmi-tədqiqat işlərinin aparılmasına yol açmışdır. İmmuno-onkologiyanın tədqiqat hədəfi bədxassəli şişlərin irsi onkoloji patologiyalar da daxil olmaqla etiologiyası, diaqnostikası, proqnozu, hədəf və/və ya fərdi müalicə planlarının hazırlanması və immun sistemi süni (müxtəlif metodlardan istifadə etməklə) stimulyasiyaya etməklə onun bədxassəli hüceyrələri tanımaq və məhv etmək xüsusiyyətlərini yüksəltməkdir.

Bədxassəli şişlər və orqanizmin onlara qarşı immun cavabı. Təkamül prosesində yaranan immun sistemin əsas rolu

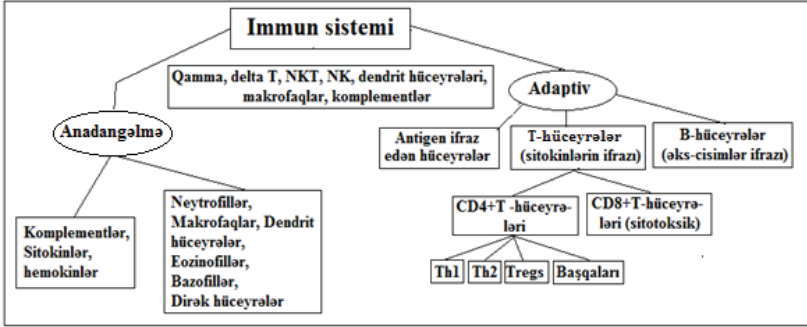
"doğma" və "yadları" tanımaqla orqanizmi patogen mikrorqanizmlər, yad agentlərdən qorumaq, canlının yaşamasına təminat verməkdir. Bu müdafiə sistemi 2 komponentdən ibarətdir (şəkil 1):

1. Anadangəlmə müdafiə elementləri – bura epiteli səddi, faqositlər – məs. makrofaqlar, tosqun hüceyrələr və ya mastositlər – birləşdirici toxumaya məxsus hüceyrələr, dendrit hüceyrələr, təbii qatil və ya anadangəlmə limfoid hüceyrələr, protein komplementləri daxildir.

2. Həyatda qazanılan və ya adaptiv müdafiə elementləri – bu funksiyanı B-, T- limfositləri həyata keçirirlər.

Orqanizmdə aktiv fəaliyyət göstərən güclü müdafiə – immun sistemi olduğu halda onkoloji patologiyalar necə yaranır, şiş hüceyrələri bu müdafiə sistemini necə keçirlər? Məlumdur ki, orta hesabla bir insanda hüceyrələrin sayı təxminən 30 trilyondur və gündə insan orqanizmində 60 milyard hüceyrə məhv olur və yeniləri yaranır. Bu böyük miqdarda hüceyrə bölünmə siklinə səhv baş vermə riskinin olması xərçəng hüceyrələrinin yaranma tezliyini olduqca yüksək edir. Bəs nə üçün müəyyən insanlarda bədxassəli xəstəliklər yaranır, digərlərində isə yox?

Bədxassəli hüceyrələr normal tənзимedicici xüsusiyyətlərini itirdikləri üçün nəzarətsiz bölünüb artır, invaziya edir, metastaz verirlər (Stewart B.W., Wild C.P., eds., 2015). Xərçəng xəstəlikləri əsasən həyatda qazanılma olmaqla hüceyrələrin bölünmə siklinə genlərin təsadüfən və ya ekzogen faktorların – məs., tütün kanserogenləri, ionlaşdırıcı radiasiya, müxtəlif kimyəvi birləşmələr və s. təsiri ilə mutasiyası nəticəsində baş verir. Əgər insana gen mutasiyası irsi keçmişsə bu müvafiq onkoloji xəstəliyin yaranma prosesini sürətləndirir. Onkoloji praktikada daha çox 9 (cədvəl 1) və nadir rast gəlmə xərçəng xəstəlikləri vardır ki, onların əsas yaranma səbəbi irsi gen mutasiyasıdır.



Şəkil 1. Normal immün sistemi (sxemi). Anadangəlmə və adaptiv immün sistemi arasında əlaqə körpü qamma-, delta-, təbii qatıl T-limfositləri (NKT), NK-, dendrit hüceyrələri, makrofaqlar və plazma zülal molekullarının köməyi ilə həyata keçirilir. Anadangəlmə immunitətə cavab verən hüceyrələr və onların elementləri qeyri spesifik, tez aktivləşən olmaqla iltihab proseslərinə birinci cavab verirlər. Adaptiv immunitətə daxil olan elementlər antigenlərə daha spesifik olmaqla, eyni zamanda, immün yaddaş yaratmaq xüsusiyyətinə malikdirlər [J. C. Sun, L. L. Lanier, 2009; Warrington R. et al., 2011]

İrsi onkoloji patologiyaları nəzərə almasaq kanserogenezin əsas vacib elementlərindən biri bədxassəli hüceyrələrin yaranmasına və inkişafına mane olan (onları tanımaq, məhv etmək) müdafiə sisteminin – immunitetin pozulmasıdır. Normada "xərçəng-immunitet sikli" adlanan proses orqanizmi xərçəng xəstəliyi yaranmasından qoruyur (Chen D.S., Mellman I., 2013; şəkil 2, 3). Birincili immunodefisit və ya orqan köçürülməsindən sonra immunodepressant qəbul edən insanlarda onkoloji patologiyaların rast gəlmə tezliyinin dəfələrlə yüksək olması göstərilən faktı təsdiq edir.

Bədxassəli şiş toxumasının inkişafı və orqanizmin immün sistemi arasında olan əlaqəni 3 fazaya bölmək olar:

1. Eliminasiya – bu etapda anadangəlmə və adaptiv immün sistemi şiş hüceyrələrini xəstəliyin klinik əlamətləri yaranmasına qədər məhv edirlər;

2. Tarazlıq (equilibrium) – şiş hüceyrələri tam məhv edilmir, ancaq immun nəzarəti altında onların inkişafını dayandırır. Radikal müalicədən uzun müddət keçdikdən sonra xərçəngin ilkin bioloji struktura malik residivi və ya metastaz verməsini məhz bu faktorla izah etmək olar.

3. Özünü xilas etmək (escape) – şiş hüceyrələri immun sistemin nəzarətindən yayınır, inkişaf edir və kliniki əlamətlər ilə müşayiət olunan olan bədxassəli törəmə – xəstəlik yaranır.

Cədvəl 1

Çox rast gəlin irsi şiş xəstəlikləri

İrsi sindromlar	Genlər	Onkoloji təzahürü
Süd vəzi xərçəngi (SVX) və/və ya yumurtalıqların xərçəngi	BRCA1, BRCA2	Süd vəzi, yumurtalıq, prostat vəzi, mədə, mədəaltı vəzi, baş boyun orqanları xərçəngi
SVX	CHEK2, NBS, BLM	SVX
Qeyri-polipoz yoğun bağırsağ xərçəngi (Lynch, baş-boyun xərçəngi (HPNCC) sindromu	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Yoğun bağırsağ, endometriya, az- mədə, nazik bağırsağ, yumurtalıq, baş beyin, öd kisəsi, sidik yolları xərçəngi
Ailəvi yoğun bağırsağ adenomatoz polipozu	APC	Yoğun bağırsağın çoxsaylı adenomatoz polipi və şişi
Diffuz mədə xərçəngi	CDH1	Mədənin diffuz xərçəngi
Qalxanvari vəzi xərçəngi	RET	Qalxanvari vəzin medulyar xərçəngi
Li-Fraumeni sindromu	TP53	Müxtəlif şişlər (sarkomalar, SVX, baş beyin şişi, leykozlar və s.)
Melanoma	CDKN2A, CDK4	Displastik nevuslar, melanoma
Von Hippel-Lindau sindromu	VHL	Böyrək, böyrəküstü, mədəaltı vəzi şişləri

Retinoblastoma	RB1	Retinoblastoma, osteosarkomalar
Vilyams şişi	WT1	Nefroblastomalar

Xərçəng əleyhinə immün müdafiə mürəkkəb, ardıcıl prosesdir və bu həlqədə bir zəncirin belə işləməməsi nəticəsində xərçəng hüceyrələri immün müdafiədən yayınmaqla yaşama qabiliyyətini qoruyurlar. İmmün müdafiənin pozğunluğunun səbəbi çox ola bilər. Məsələn, immün sistemin zəifliyi, limfositlərinin sayının az olması, immün hüceyrələrin şiş daxilinə infiltrasiyasının çətinləşməsi və s. (Blank C.U. et al., 2016).

Şiş hüceyrələrinin yaranması və inkişafı ilə mübarizə – immün cavab şərti olaraq aşağıdakı şəkildə baş verir:

– Spesifik və qeyri-spesifik effektor – şiş hüceyrələrini birbaşa məhv edən hüceyrələr tərəfindən (əsgərlər);

– Tənzimləyicilər – hansı hüceyrələrin nə vaxt, hansı funksiyanı həyata keçirməsini təşkil edən hüceyrələr (məmurlar);

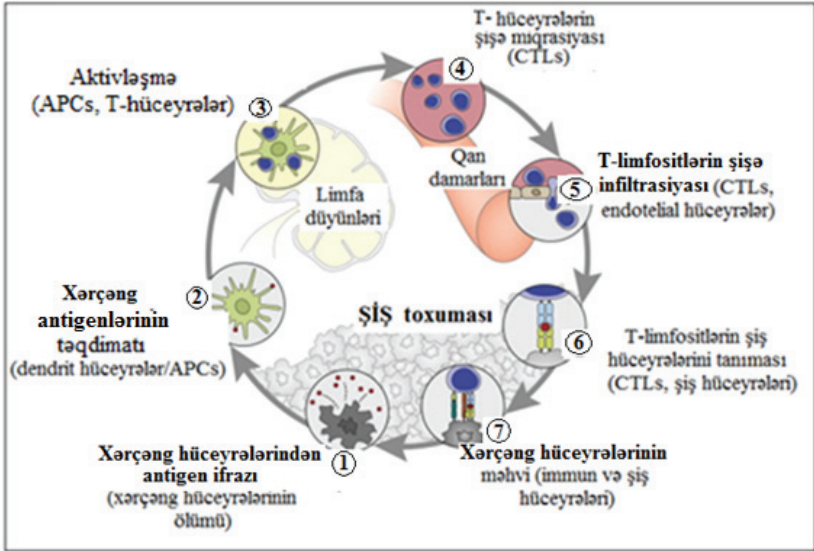
– Antigen (orqanizm üçün yad cisim olub, özünə qarşı spesifik immün reaksiyası yaradan maddələr) tanıdan hüceyrələr – immün sistemin spesifik aktivliyini (kimi məhv etmək, kimi qorumaq) təmin edən effektor hüceyrələr (müəllimlər).

Şiş hüceyrələrinin ifraz etdiyi antigenləri 3 qrupa bölmək olar:

1. Şişin spesifik antigenləri – onkogen virus və ya şişin inkişaf prosesində mutasiya etmiş somatik hüceyrələrin ifraz etdiyi zülal. Orqanizmin immün nəzarəti və immunoterapiya üçün asan hədəf;

2. Şişlə əlaqəli antigenlər – differensasiya olmuş və ya qeyri normal ifraz olunmuş normal zülal. Onların antigenliyi ekspresiya səviyyəsindən və ya təbii immunologiyaya davamlılığı keçmə aktivliyindən asılıdır.

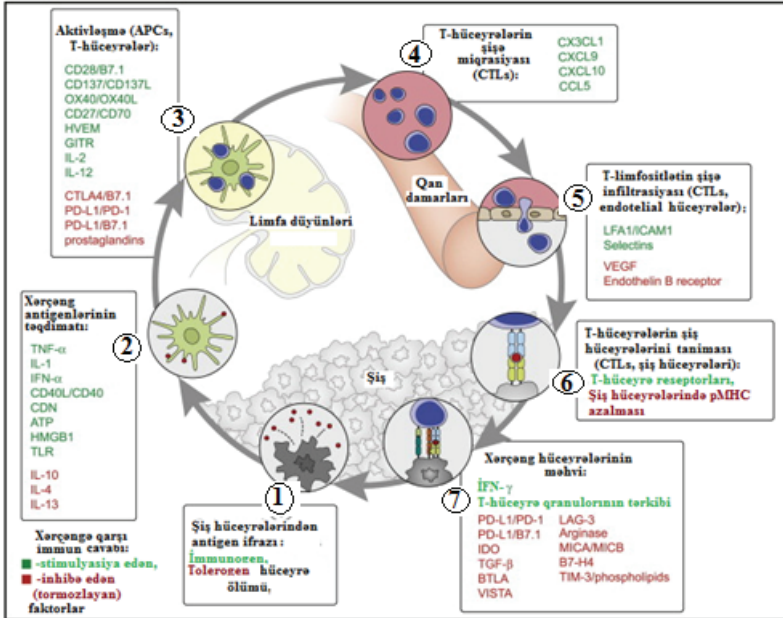
3. Onkofetal antigenlər – normada xaya, yumurtalıq trofoblastları tərəfindən ifraz olunur. Şiş hüceyrələrindən onların anormal ifrazı bu antigenləri immunterapiya üçün olduqca həssas, sərfəli hədəf edir.



Şəkil 2. "Xərçəng-immunitet sikli". Xərçəngə immun cavab yaranması-immun sistemi stimulyasiya edən faktorlar yaranır və onların təsirindən T-hüceyrələrini toplanması, aktivləşməsi, şiş hüceyrələrinin məhvi prosesi başlayır. Sikl eyni zamanda immun sistemin əks rəqulyasiya mexanizmlərini də işə salır ki, nəticədə immun sisteminin zəifləməsi baş verir. Sikli şərti olaraq 7 əsas etaplara bölmək olar: şiş hüceyrələrindən antigenlərin azad olmasından başlayaraq onların məhvinə qədər olan sikl. **Qeyd:** APCs- antigen təqdim edən hüceyrələr; CTLs- sitotoksik T-limfositlər (Chen D.S., Mellman I., 2013)

Şiş antigenləri şiş hüceyrələrinin səthində MNS I və ya MNS II tipli molekullar kompleksində yerləşir və onlar T-hüceyrələrində yaranmış CD8+ və CD4+ tərəfindən tanınır, dendrit hüceyrələr tərəfindən tutulur və T-limfositləri aktivləşdirirlər. Nəticədə T-

limfositlərində şiş hüceyrələri antigenlərinə qarşı spesifik reaktivlik yaranır. Aktivləşmiş T- limfositləri tanıdıqları müvafiq şiş hüceyrələrinə müdaxilə edib onları məhv edirlər. Daha sonra dendrit hüceyrələr məhv olan şiş hüceyrələrinin səthində yaranan yeni antigenləri tuturlar və göstərilən proses zəncirvari təkrar olunur (Wilson E.B., Livingstone A.M., 2008; Hori S., et al., 2003; Mills K.H., 2004). Beləliklə, immun cavab üçün ilk növbədə antigen tanıyan (APCs) hüceyrələrin şişin mikroətrafına toplanması, onlar tərəfindən şiş antigenlərinin tanınması və bu antigenlərə qarşı konkret T- limfositlərin aktivləşməsi lazımdır.



Şəkil 3. “Xərçəng-immunitet sikli”ndə immun cavabı stimulyasiya və inhibe edən (tormozlayan) faktorlar. İmmun nəzarət nöqtələri zülalları (məs., CTLA4) T-limfositlərin yaranma və proliferasiya səviyyəsinə təsir etməklə şişə qarşı aktiv immun cavabın yaranmasına mane olurlar (3 mövqe). **Abreviaturalar:** IL,

interleykin; TNF, şişin nekroz faktoru; IFN, interferon; CDN, siklik dinukleotid; ATP, adenosine trifosfataza; HMGB1, yüksək mobil protein B1 qrupu; TLR, Toll-bənzər reseptor; HVEM, herpes virus daxili mediator; GITR, qlukokortikoidlə induksiya olan TNFR qrupu ilə əlaqəli gen; CTLA4, citotoksik T-limfosit antigeni-4; PD-L1, proqramlaşmış ölüm liqandı 1; CXCL/CCL, xemokin liqandları; LFA1, limfositlərin funksiyası ilə əlaqədar antigen-1; ICAM1, hüceyrədaxili adgeziya molekulu 1; VEGF, damar endoteli artma faktoru; IDO, indolamin 2,3-dioksigenaza; TGF, transformasiya etmiş böyümə faktoru; BTLA, B- və T-limfosit atenyuatoru; VISTA, T-hüceyrələrin aktivliyini zəiflədən V-domeni ; LAG-3, limfositləri aktivləşdirən gen 3 zülalı; MIC, ardıcillıq zülalı- polipeptid MHC sinif I yaxın; TIM-3, T-hüceyrə immunoqlobulin və musin domeni.

Qeyd: *Şiş daxili T-hüceyrə requlyatorları, mieloid mənşəli makrofaq və supressor hüceyrələr göstərilməsə də, onların inhibə edici edən rolu yüksəkdir (Chen D.S., Mellman İ., 2013)*

T-limfositlərin aktivləşmə və xərçəng hüceyrələrinin məhvi üçün 2 siqnalın olması mütləqdir. İlk növbədə T-hüceyrənin reseptoru hədəf dendrit və buna bənzər hüceyrələr tərəfindən ifraz olunan histiougünluq antigenini görməlidir. İkinci mütləq siqnal T-hüceyrədə olan CD28 markeridir ki, o antigen təqdim edən (APC) hüceyrədə B7 markeri ilə əlaqəyə girir. Göstərilən hər iki siqnallar eyni vaxtda baş verirsə T-hüceyrələrin aktivləşməsi baş verir və onun səthində CTLA-4 molekulları yaranır. B7 molekulası ilə əlaqəyə girmək üçün CTLA-4 və CD28 markerləri rəqabətə girirlər. CTLA-4 molekulası B7 markeri ilə birləşdikdə “dayan” siqnalı göndərirlər və nəticədə T-hüceyrələrin dezaktivasiyası, onun müdafiə funksiyasını itirməsi baş verir.

Beləliklə, CTLA-4 immun müdafiəni zəiflədir, dayandırır. Digər tərəfdən, CTLA-4 molekulasının blokadası onun B7 ilə əlaqəyə girməsinə imkan vermir, nəticədə T-hüceyrələri aktiv vəziyyətdə qalırlar. Şiş hüceyrələrinin immun nəzarətdən digər

yayınmaq, qaçmaq yolu hüceyrənin proqramlaşdırılmış ölüm zülalına (PD-1) və onun liqandlarından birinə təsirdir. Şiş hüceyrələrinin PD-L1 zülalı T-limfositlərin PD-1 reseptoru ilə əlaqəyə girdikdə immun müdafiə sistemi tormozlanır, şiş hüceyrələri “gözə görünməz” olurlar. PD-L1 və PD-1 ilə birləşən "sünü" əks cisimlərdən istifadə etməklə onları aldatmaq, T-limfositləri ilə əlaqəsini pozmaq və nəticədə sonuncuların aktivliyini qoruyub saxlamaq mümkündür.

Teng M.W. et al. (2015) şiş hüceyrələrinin müdafiə mexanizmlərini 3 qrupa bölürlər:

1. Yüksək immunogen antigenlərin ifrazının yox olması və ya azalması nəticəsində immun tanıma və immun hüceyrələrin aktivləşməsinin azalması;

2. Şiş hüceyrələrində sitotoksik effektor immunitətdə (məs., STAT3) rezistentlik aktivliyinin yüksəlməsi və ya hüceyrələrin yaşamasına cavab verən genlərin, böyümə faktoru genlərinin (məs., Bcl-2, Her2/neu) ekspressiyasının güclənməsi;

3. Şiş ətrafında immunosupressiv mikromühitin yaranması: sitokin (məs., VEGF, TGF- β) və metabolik faktorların (məs., adozin, PGE2) ifrazı; hüceyrə supressorlarının (məs., tənzimləyici T-hüceyrələr, mieloid supressor hüceyrələr, M2Mf) induksiyası/cəlb edilməsi; şiş əleyhinə effektor immunitetin müvafiq liqandlarının inhibitor reseptorları (məs., CTLA-4, PD-1, Tim-3) ilə əlaqələri nəticəsində adaptiv immun rezistentliyinin yaranması.

Qeyd etmək lazımdır ki, bir çox kliniki tədqiqatlarda bədxassəli şiş olan xəstələrdə periferik qan və şişin mikroətrafındakı immunokompetent hüceyrələrin səviyyəsi və xəstələrin yaşama göstəriciləri arasında düzgün korrelyasiya qeyd edilir (Senovilla L. et al., 2012). Bu səbəbdən, "xərçəng-immunitet sikli"ni bil-

mək şişin özünü müdafiə sistemi ilə mübarizədə əsas faktordur və effektiv immun müalicə metodları yaratmaq – hədəf seçimi üçün əsas tədqiq və tətbiq olunan sahələrdir (Shaoming Zhu et al., 2021).

İmmunoterapiyaya göstəriş, molekulyar-genetik tədqiqatlar. Klinikada xəstələrə immunoterapiya aparılması üçün ilk növbədə şişin immunohistoloji tədqiqatı ilə onun genetik profili – onkomarkerlər təyin edilir. Markerlərin sayının çox olmasına baxmayaraq daha çox qaraciyər şişləri üçün xarakterik olan AFP (alfa-fetoprotein), prostat xərçəngi üçün PSA (prostatspesifik antigen), düz bağırsağ şişləri üçün CEA (xərçəng embrional antigen), mədəaltı vəzi üçün CA 19-9, yumurtalıq xərçəngi üçün CA 125 sınaqlarından istifadə edilir. PD-L1 (proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümü reseptorunun liqandı) – potensial proqnoz biomarkerinin nəticələri son illər daha çox öyrənilir. Göstərilən marker T-limfositlərin səthində olan PD-1 liqandı ilə birləşir, T-limfositlərin proliferasiyası, aktivləşməsini tormozlayır, xərçəng hüceyrəsini məhv edən sitokinlərin iftazını saxlayır və nəticədə bədxassəli hüceyrələr immun hücumu saxlamaqla öz inkişaflarını aktiv davam etdirirlər.

Onkoloji xəstəliyin morfoloji təsdiqindən sonra (morfoloji, immunohistiokimyəvi analizlər) şişin genetik profili kompleks molekulyar-genetik tədqiqatların (FİSH-in situ fluyorosent hibridizasiya, PSR – zəncirvari polimeraza reaksiyası – şiş hüceyrələrində xromosom anomaliyaları, mutasiya etmiş hüceyrələrin, DNT və RNT strukturunda aminturşuları və ya nukleotidlərin ardıcılığının təyini – sekverlər) köməyi ilə aydınlaşdırılır. Alınan göstəricilər:

– konkret şişdə genlərin ekspressiyasını, şiş hüceyrəsində aktiv siqnal yollarını, onların proliferasiya mexanizmini təyin

etməyə və nəticədə irsi faktoru, diaqnoz və düzgün müalicə (o cümlədən, fərdi) taktikasını, proqnozu təyin etməyə;

– müalicədən sonra bədxassəli prosesin proqressi təyin edildikdə rezistentlik mutasiyasını öyrənməklə effektiv tarqet və ya immunoterapiya seçimi;

– ilkin müalicə qeyri-effektiv olan xəstələrdə diaqnozun düzgünlüyünün təkrar təhlili, hədəf preparatlarının seçimi və təyininə yardımçı olurlar.

Kompleks molekulyar-genetik müayinənin əhəmiyyətini qadınlar arasında çox rast gələn SVX-də göstərişə uyğun 5 paket analizlərin geniş həyata keçirilməsi sübut edir (cədvəl 2). Son illər daha effektiv sayılan **Prosigna** sınağı postmenopauzada olan SVX ilkin mərhələsi, radikal operasiyadan sonra, hormon reseptorları (ER və PR) müsbət xəstələrə göstərişdir. Yeganə sınaqdır ki, xərçəngi 4 forma əsasında – lyuminal A, B, bazal hüceyrəli və bənzər və HER2 faktorlarını nəzərə almaqla xarakterizə edir. Şişin genetik profili (RAM-50), morfoloji strukturu, proliferativ aktivliyi, ölçüsü, limfa düyünlərinin vəziyyəti nəzərə alınmaqla xüsusi riyazi alqoritmlər nəticəsində 10 il müddətinə residiv riski (aşağı, orta, yüksək) və endokrin müalicə ehtiyacı qiymətləndirir.

Oncotype DX platformasının nəticələri 40%-ə qədər xəstələrdə planlaşdırılan kimyaterapiyadan imtina etməyə imkan verir.

MammaPrint testində 50 gen ekspresiyası öyrənilir, gələcək 10 il ərzində residiv riski proqnozlaşdırılır, adyuvant kimya və ya tək hormonoterapiya ehtiyac imkanları qiymətləndirilir.

EndoPredict sınağında 12 gen yoxlanılır, ER/PR-müsbət, HER2-mənfi SVX xəstələrində (postmenopauza) kimyaterapiyaya göstəriş olması planlaşdırılır.

Breast Cancer Index hormon reseptorları müsbət, adyuvant kimya, endokrin terapiya almış xəstələrdə 1-10 il müddətində residiv riskini, endokrin terapiyanın davam etdirilməsinə ehtiyac olmasını qiymətləndirməyə şərait verir.

Misal üçün, SVX-də göstərilən analizlərin nəticəsindən istifadə etməklə müalicə taktikasını planlaşdırmaq mümkündür. MINDACT III faza tədqiqatı təsdiq edir ki, yüksək kliniki riskə və aşağı genom riskinə (Mammaprint) malik xəstələrdə hormonal reseptorların ekspressiyasından, HER-2 statusu və limfa düyünlərinin vəziyyətindən (N+, N-) asılı olmayaraq adyuvant kimyaterapiya aparılmasına ehtiyac yoxdur. TAILORx tədqiqatı N-, HR+/-HER- (OncotypeDX), residiv riski ≤ 25 olan xəstələrdə (potensial orta-yüksək risk və premenopauzada olan) adyuvant kimyaterapiya aparılmasının effektivini təsdiq etməmişdir. WSG-planB tədqiqatında adyuvant kimyaterapiyanın 3 limfa düyününə qədər metastaz və residiv riski ≤ 11 olan pasiyentlərdə lazımsız bilir.

Cədvəl 2

SVX genetik analizlər platforması (Romain Varnier et al., 2021),

Sınaqlar	Genlər (sayı)	Kliniki tədqiqatlar	Uyğunluq (göstəriş)
Oncotype DX	21 (16 xərçəng, 5 istinad genləri)	NSABP B14, NSABP B20 NSABP B28, SWOG 8814 TransATAC, ECOG E2197 TAILORx, RxPONDER, WSG-planB	HR+/HER2-, N-/+; Pre/post-menopauza

MammaPrint	70 gen	TRANSBIG, RASTER, MINDACT, I- SPY2	HR+/HER2-/+, N-/+; Pre/post- menopauza
Prosigna	58 (50 xərcəng, + 8 istinad genləri)	ABCSG-8, TransATAC	HR+/HER2-,N-/+, Post-menopauza
EndoPredikt	12 (8 xərcəng+ 4 istinad genləri)	GEICAM 9906, ABCSG-6 ABCSG-8	HR+/HER2-; N-/+, Post-menopauza
Breast Cancer Index	7 gen	Stockolm trial, TransATAC NSABP 42,MA. 17	HR+/HER2-; N-/+, Post-menopauza

Bədxassəli şişlərin immunoterapiyası. Ədəbiyyatda 3000 il bundan əvvəl qədim Misirdən başlayaraq IX əsrin əvvəllərinə qədər yüksək temperatura ilə müşayiət olunan irinləmələrdən sonra şişlərin spontan sorulması barədə məlumatlar vardır (Dong H, Markovic S.N., 2018; Oiseth S.J., Aziz M.S., 2017). Ancaq, elmi ədəbiyyatda immunoterapiyanın atası amerikalı onkoloq-cərrah William B. Coley qeyd edilir. O, 1891-ci ildə onkoloji xəstələrdə bədxassəli törəməyə birbaşa canlı və inaktivasiya olmuş *Streptococcus pyogenes* və *Serratia marcescens* qarışığını vurmuş və yaxşı nəticələr alması barədə məlumat vermişdir (McCarthy E.F., 2006). Ancq Coley toksinlərinin təsir mexanizminin aydın olmaması və XX əsrin əvvəllərindən başlayaraq cərrahiyyə, radioterapiyanın, II Dünya müharibəsindən sonra kimyaterapiyanın kliniki praktikaya geniş müdaxiləsi, sonuncu-

ların obyektiv qeydə alınmış nəticələri elmi əsasları məlum olmayan Coley metodunu onkologiyanın arxivinə göndərmişdir (Decker W.K., Safdar A., 2009).

İmmunoterapiyaya böyük maraq 1957-ci ildə interferonun kəşfi və R.J.Grahams tərəfindən xərçəng əleyhinə ilk vaksin hazırlanmasından sonra olmuşdur (Isaacs A., Lindenmann J., 1957). T-limfositlərin immun müdafiənin əsas rolunun 1967-ci ildə kəşfindən 6 il sonra dendrit, NK hüceyrələri kəşf edilmişdir (Steinman R.M., Cohn Z.A., 1973; Kiessling R., et al., 1975; Decker W.K., et al., 2017;). Göstərilən illərin təcrübəsi ilk dəfə hemoblastozlarda University of Minnesota klinikasında sümük iliynin transplantasiyasını həyata keçirməyə imkan vermişdir ki, bu metod indi də istifadə edilir (Pavletic S.Z., Armitage J.O., 1996). 1980-ci illərdə B- hepatitə qarşı antigen əsaslı effektiv vaksinin hazırlanması immunoterapiyanın bədxassəli şişlərin müalicəsində perspektivliyini yüksəltmişdir.

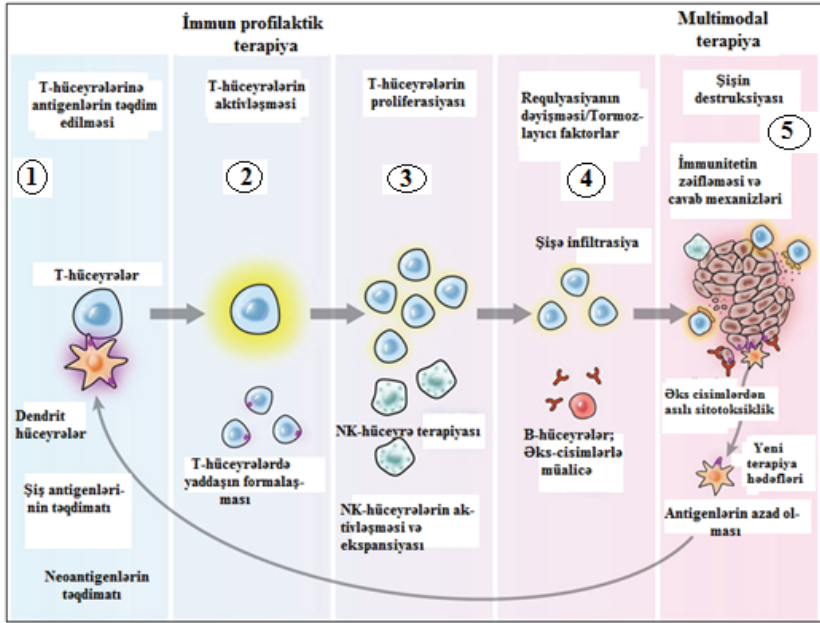
Bədxassəli şişlərin immunoterapiyasının inkişafında Thomas L., Burnet F. tərəfindən xərçəngə immun nəzarət nəzəriyyəsinin (limfositlərin mutasiya etmiş hüceyrələri məhv etməsi) kəşfi böyük rol oynamışdır (Dunn G.P., et al., 2002). T-limfositlərin immun nəzarət, şiş əleyhinə immun cavab vermə xüsusiyyətləri və immunoredaktə mexanizminin kəşfi, immuniteti zəif insanlarda bədxassəli şişlərin dəfələrlə çox rast gəlməsinin təsdiqi tədqiqat işlərini daha geniş aparmağa təkan vermişdir (Stutman O., 1979; Schreiber R.D. et al., 2011). Van der Bruggen et al. (1991) insanda T-limfositləri tanıyan şiş antigenlərini, genləri klonlaşdırmaqla sitotoksik T-hüceyrələr üçün molekulyar hədəf – melanoma antigenini (MAGE) hazırlamışlar.

Bədxassəli şişlərin immunoterapiya strategiyası əsasən 4 sahəni əhatə edir (Safiye Akkın et al., 2021; şəkil 5, 6).

1. İmmunomodulyasiya – immun sistemin aktivliyini yüksəltməklə xəstəliyə qarşı immun cavabın gücləndirilməsi. Baxmayaraq ki, bu prosesdə bir çox faktorlar iştirak edir, əsas istiqamət T-hüceyrələrin antigeni tanımaq aktivliyinin yüksəldilməsi nəticəsində şiş hüceyrələrinin məhvədir. Şiş hüceyrələrinin dezaktivizasiyası sitokinlər tərəfindən həyata keçirilir. Məsələn, böyrək xərçəngi və melanomalarda istifadəsinə icazə verilən DNT rekombinasiyası texnologiyası ilə sintez olunan aldesleykin (proleykin) – sintetik İL-2 və ya, leykemiya, limfomaların müalicəsində tətbiq olunan rekombinasiya metodu ilə hazırlanan interferon alfa-2b (intron-A) preparatları. İmmunomodulyatların digər qrupuna nəzarət nöqtəsi inhibitorları daxildir. Onlar immun sistemin xərçəng hüceyrələrinə hücum etməsinə mane olan proteinləri blokada edirlər. Göstərilən mexanizm eyni zamanda hədəf terapiyası kimi də qiymətləndirilir, belə ki, **immun nəzarət nöqtəsi inhibitorları** xərçəng hüceyrələrində və ya T-limfositlərdə konkret zülalları blokada edirlər. Məsələn, sitotoksik T-hüceyrələri tərəfindən ifraz olunan CTLA-4 reseptorunun aktivliyini azaldan Ipilimumab (Yervoy) preparatı melanomaların gecikmiş mərhələlərində və ya PD-L1 inhibitoru Atezolizumab (Tecentriq) ağciyər xərçəngində istifadə olunur.

2. Adoptiv hüceyrə terapiyası. Bu metodda əsasən müxtəlif üsullarla dəyişdirilmiş təbii T-limfositlərdən istifadə olunur. Məsələn, xəstədən götürülmüş T-limfositləri laboratoriyaya şəraitində konkret xərçəng hüceyrələrini effektiv məhv etmək üçün modulyasiya edilir və təkrar həmin xəstəyə vurulur. Adoptiv hüceyrə müalicəsində gen mühəndisliyindən istifadə etməklə T- hüceyrə reseptorları (TCR) terapiyası hazırlanmışdır. Sonuncu şişə qarşı yönəlmiş T- hüceyrələrini aktivləşdirməklə

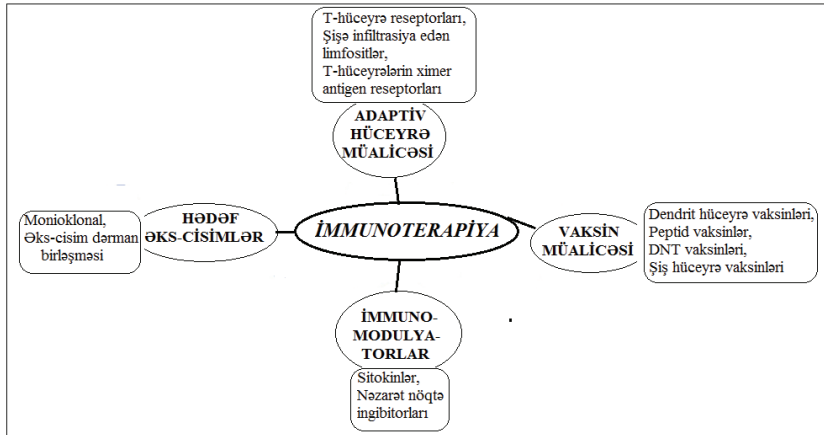
yanışı, eyni zamanda, T- hüceyrələrinin konkret xərçəng antigenlərini hədəfə almasına da şərait yaradır. Ximer antigen reseptorları (CAR-T) konsepsiyası isə fərdiləşdirilmiş müalicə metodunun həyata keçirilməsinə yol açmışdır. Bunlardan limfomaların müalicəsində istifadəsinə icazə verilən Kymriah və Yescarta preparatlarını göstərmək olar.



Şəkil 5. Şiş əleyhinə immunoterapiyanın effektiv təsir nöqtələri. 1. Şiş spesifik antigenlərinin tanınması; 2. Kifayət qədər effektor T, B, NK hüceyrə nəslinin yaranması; 3. Onların şişə infiltrasiyası; 4. Şiş mikroətrafındakı əylənc sistemini keçmək; 5. Şiş əleyhinə T-hüceyrələrin qorunması və yaddaş T-hüceyrələrin yaranması (Ananth Annapragada et al., 2020)

3. Hədəf əks cisimlər. Monoklonal əks cisimlər (mAb) antigenlər ilə əlaqəyə girdikləri üçün onların bu xüsusiyyətindən klinik praktikada istifadə edilir. Spesifik şiş antigenlərinin kəşfi

və bu istiqamətdə həyata keçirilən tədqiqatlar mAb istifadə etməklə sintez olunan çoxsaylı dərman preparatlarının hazırlanması və praktikaya tətbiqinə imkan vermişdir. Bu qrupdan ilk dəfə qeyri-Hockin limfomalarında B – hüceyrələrin ifraz etdiyi CD20 antigeninə yönəlmiş rituksimab preparatı istifadə edilmişdir. Sonralar süd vəzi xərçənginin müalicəsi üçün anti-HER2 trastuzumab, kolorektal xərçəngdə anti-VEGF bevasizumab və anti-EGFR setuksimab klinikaya daxil olmuşdur. Hal-hazırda onkoloji xəstəliklərin müalicəsində Food and Drug Administration (FDA USA) icazə verdiyi 30-a yaxın mAb dərmanları vardır.



Şəkil 6. İmmunoterapiyanın strateji bioloji tətbiq nöqtələri

4. Vaksinlər. Aktiv immunoterapiya immun sistemin effektor funksiyasının yüksəlməsinə yönəlmişdir. Tərkibinə şiş hüceyrələri və ya antigenləri daxil olan bu vaksinlər immun sistemi stimulyasiya etməklə şişi məhv etmək xüsusiyyətinə malikdirlər. Vaksinlər şişin müalicəsi ilə yanaşı, onların profilaktisində (insan papilloma virusu, hepatit B-yə qarşı) da geniş istifadə edilir. Qeyd etmək lazımdır ki, bu vaksinlər daha çox şişlərin adyuvant

müalicəsində təyin edilir. Məs., dendrit əsaslı Sipuleucel-T (Provenge) vaksini hormonlara rezistent prostat vəzi xərçəngində, gen mühəndisliyi texnologiyası ilə sadə herpes virusundan hazırlanmış Talimogen Laxerparepvek (T-VEC) melanomaların müalicəsində tətbiq edilir.

Xərçəngin nano-, immunoterapiyası. Nanohissəciklərdən (nannos- karlıq, 1-100 nm diapazonunda) istifadə etməklə müxtəlif şiş əleyhinə agentlər – sitokinlər, vaksinlər, immun nəzarət nöqtələri inhibitorları, radioaktiv elementlər və s. hədəfə – şiş hüceyrələrinə çatdırılır. Bu məqsədlə müxtəlif polimerlər, lipid və ya metal əsaslı nanohissəciklərdən istifadə olunur. Nanotexnologiyanın təsdiq edilmiş üstünlükləri onların birbaşa hüceyrə membranı və hüceyrədaxili strukturlara sirayət etməklə dərmanlara rezistentliyinin qarşısını almağa imkan verməsidir. Eyni zamanda, onların ölçülərini dəyişməklə daha məqsədyönlü istiqamətləndirmək mümkündür. Metod müalicənin aktiv inqredientlərinin patoloji prosesdə maksimum toplanmasına, istifadə olunun preparatların ümumi miqdarının minimuma endirilməsinə, immunoterapiyanın ümumi toksiki təsirlərinin azalmasına imkan verir. Hal-hazırda kliniki praktikada göstərilən texnologiya ilə hazırlanmış 30-dan çox preparatlardan istifadə edilir.

Fərdi immunoterapiyanın aparılması üçün vacibdir (Kewal K. Jain, 2021):

1. Konkret xəstədə target terapiya üçün molekulyar hədəflərin təyin edilməsi;
2. Kombinə olunmuş müalicənin nəticələrinin proqnozlaşdırılması üçün biomarkerlərin, o cümlədən, şişin mikroətrafı və siqnal yollarınının təyini; Xərçəngin multimodal müalicəsində im-

munopreparatların təsir mexanizmi və nəticələrinin digər şiş əleyhinə agentlərlə birlikdə və ya ardıcıl istifadəsində öyrənilməsi.

3. Yüksək maddi vəsait tələb etməsinə baxmayaraq kliniki tədqiqatlar protokollarına molekulyar markerlərin daxil edilməsi;

4. PD-1 və ya PD-L1 zülallarını bloklayan nəzarət nöqtəsi inhibitorları. PD-1 requlyasiya reseptoru və PD-1 molekulu ilə birləşən PD-L1 reseptor liqandı xərçəng hüceyrələrində çox rast gəlinir və onların şiş ekzosomlarında inaktivizasiyası şişin inkişafını tormozlayır. PD-1 və ya PD-L1 molekullarını hədəf kimi tanıyan 6 preparatdan – monoklonal əks-cisimlərdən (Mabs) 14 xərçəng xəstəliyinin müalicəsində istifadəsinə icazə verilmişdir (FDA): nivolumab melanoma, qeyri-kiçik hüceyrəli ağciyər xərçəngi, böyrək karsinoması, Hodckin limfoması, baş-boyun yastı hüceyrəli xərçəngi, urotelial xərçəngində, pembrolizumab və cemiplimab qeyri-kiçik hüceyrəli ağciyər xərçəngi, durvalumab urotelial xərçəngin yayılmış mərhələsi, avelumab metastatik Merkel hüceyrəli karsinomada.

Radioterapiya və immunitet. Radioterapiya (RT) xərçəng xəstəliyinin yüksək effektiv müalicə metodlarından biri olmaqla 60-65% pasiyentlərdə radikal, palliativ məqsədlə tək və ya cərrahi, dərman müalicəsi ilə müxtəlif kombinasiyalarda istifadə olunur. Şüa müalicəsi eyni zamanda orqanizmdə ümumi immunodepressiya yaratdığından onun bu xüsusiyyətindən sümük ilişi köçürülməsinə göstəriş olan xəstələrdə total şüalanma yolu ilə immunodepressiya yaratmaq üçün istifadə olunur (Hill-Kayser C.E. et al., 2011). RT şiş toxumasına təsiri – terapeutik effekti və immun sistem arasında sıx əlaqə vardır. Stone H.B. et al. (1979) göstərirlər ki, siçanlarının fibrosarkomasında şişin 50% həcmnin kiçilməsi üçün lazım olan şüalanma dozası

immunkompetent siçanlarda T-limfosit defisiti olan siçanlarla müqayisədə xeyli aşağıdır (müvafiq olaraq, 30 Qr və 64,5 Qr). Eyni zamanda, birincilərdə fibrosarkomanın metastaz vermə tezliyi sonuncularla müqayisədə xeyli aşağı olmuşdur. Spanos W.C. et al. (2009) tədqiqatında damaq badamcığının epitelial şişlərində kimyaşüa müalicəsinin effekti immunokompetentli (C57BL/6) siçanlarda immundepressiyalı (C57BL/6 rag-1) siçanlarla müqayisədə daha yüksək olması nəticələri alınmışdır. Digər tədqiqatda, Lee et al. (2009) siçan melanoma modelində immunokompetent heyvanlarda şişin 15-20 Qr dozaya cavab verdiyini müşahidə etmişlər. Ancaq T- və B- limfositləri, CD8+T- hüceyrələri olmayan içanlarda şişin şüalanmaya cavab reaksiyası müşahidə edilməmişdir. Klinikada, böyrək transplantasiyasından sonra immunodepressiya yaratmaq üçün azatioprin qəbul edən xəstələrdə Kapoşi sarkomasının müalicəsində də analogi nəticələr əldə edilmişdir (Holecek M.J., Harwood A.R., 1978).

RT nəticəsində məhv olan hüceyrələr yeni antigenlər kimi immun sistemi qıcıqlandırır və nəticədə effektor T-limfositlərin aktivliyi yüksəlir. Şüalanma eyni zamanda şiş hüceyrələrinin səthində molekulların ekspressiyasının yüksəlməsinə səbəb olur ki, bu da onları T-limfositlərin sitotoksik təsirinə daha həssas edir (Van Limbergen E.J., 2017).

Mole R.H. 1953 ildə RT zamanı şüalanma təsirindən kənar da qalan şişlərin – metastazların da kiçilməsini müşahidə etmiş və bu **abskopal effekt** (absorption- ab scopus- uzaq yerdə, latın; cədvəl 3) adlandırılmışdır. Demaria S. et al. (2004) abskopal effektin birbaşa immun sistemin təsiri nəticəsində baş verməsini eksperimental tədqiqatda təsdiq etmişlər. Flt-3 və dendrit hüceyrələrin (DC) stimulyasiyası, böyümə faktorları təyin edilən

siçanlarda birincili şişin şüalanması nəticəsində şüa təsirindən kənarında qalan metastazların kiçilməsi, digər qrup – timus vəsi çıxarılmış immunodefisitli siçanlarda göstərilən effekt təyin edilməmişdir. Bir çox tədqiqatçılar tərəfindən göstərilən effekt klinikada bədxassəli şişlərin şüa müalicəsi zamanı da müşahidə edilmişdir (Poleszczuk J.T., et al., 2016; Stamell E.F., et al., 2013; Reynders K., et al., 2015).

Digər tərəfdən, şüa müalicəsinin abskopal effektin başqa tədqiqatlarda öz təsdiqini tapmaması göstərir ki, bu effekt tək şüalanma nəticəsində yox, şüalanma və immun sistemin müştərək əlaqəsi nəticəsində reallaşır. İmmun sistemə təsir etməklə şiş hüceyrələrinin immuntolerantlığını zəiflətmək imkanını nəzərə alsaq, RT və immunoterapiyanın birlikdə optimal ardıcılıqla istifadəsi immun müdafiəni gücləndirə və nəticədə abskopal effektin yaranmasına səbəb ola bilər (Hodge J.W., et al., 2012; Demaria S., et al., 2005; Vatner R.E., et al., 2014).

Şüalanma nəticəsində şiş ətrafındakı mikro mühit dəyişir, yenidən proqramlaşır. Hüceyrələrin postradiasion ölümü nəticəsində yeni antugenlərin yaranması və ifrazı şiş əleyhinə effektiv immun cavab yaratmağa, müalicənin effektini yüksəltməyə imkan verir. Qeyd etmək lazımdır ki, müəyyən hallarda şüa təsirindən şiş ətrafındakı autoimmun mikromühütdə APCs və T-hüceyrələrin toplanması, onlar tərəfindən şiş hüceyrələrinin asan tanınması, məhv edilməsi mümkün olur.

Lokal şüalanma zamanı hüceyrələrdən sitokinlərin – immun sistemin aktivləşmiş hüceyrələrinin ifraz etdiyi hüceyrələr arası münasibətləri tənzim edən zülalların (interferon, interley-, hemokinlər, şişin nekroz, koloniya stimulyasiya, inkişaf faktorları və s.) ekspressiyası artır. Bu da öz növbəsində şiş ətrafındakı dismetabolik steril iltihabi prosesləri gücləndirir. Sitokinlər

şüalanmış şiş hüceyrələri ilə yanaşı, eyni zamanda fibroblastlar, mieloid hüceyrələri, makrofaqlar tərəfindən də ifraz olunur və onlar müxtəlif sito-, immun cavabın yaranmasında mühüm rol oynayırlar. Yaranmış interferonlar (İFNs) şiş əleyhinə immun cavabın əsas effektor molekulları olmaqla yanaşı, eyni zamanda, şüalanmanın terapevtik effektinin həyata keçməsində vacib rol oynayırlar (şəkil 7).

Radiasiya nəticəsində anadangəlmə və adaptiv immunitet gen interferonunu stimulyasiya (zülal STING – stimulyator of interferon genes) etməklə aktivləşdirə bilər. STING körpüsü orqanizmi patogen DNT qoruyur (Sharma S. et al., 2011; Watson R.O. et al., 2012), eyni zamanda xərçəng əleyhinə immun müdafiədə iştirak edir. Onun vacib rolu immundefisitli kolorektal xərçəng, melanomalarda müşahidə edilmişdir (Xia T. et al., 2016 a,b). Göstərilən zülalın şiş əleyhinə immunitətdə əhəmiyyəti STING aktivləşdirən aqonistlərinin xərçəng xəstəliyinin müalicəsində ümüdverici nəticələr verməsidir (Corrales L. et al., 2015).

Göstərilən mürəkkəb biokimyəvi proseslər ifraz olunan I tipli İFN, İFN γ , şişə nəzarət edən DCs və T-hüceyrələrin funksiyasını aktivləşdirir (Burnette B.C., et al., 2011; Fuertes M.B., et al., 2005; Lugade A.A. et al., 2008). Burnette B.C. et al. (2011) müəyyən etmişlər ki, İFN I tipinə qeyri həssas siçanlarda şüalanmanın şiş əleyhinə təsiri olmur və onlara kənardan zülalın verilməsi nəticələrə təsir etmir. Şüalanmadan sonra İFN I tipinin ifrazına interferon stimulyatorları (STING) və xərçəng hüceyrələrindən ifraz olunan DNT (quanozin monofosfat-adenozin monofosfat sintaza – cGAS) vasitəçilik edirlər. Bu proses həm xərçəng, həm də infiltrasiya edən DC-lərdə aşkar edilir (Deng L., et al., 2014; Woo S.R., et al., 2018).

Şüalanma nəticəsində eyni zamanda əsas immunosupressiv amil – transformasiya etmiş beta böyümə faktorunun ifrazı (TGF β), aktivləşməsi baş verir (Vanpouille-Box C. et al., 2015). Radiasiyanın yaratdığı göstərilən sitokin dendrit hüceyrələrin (DC) antigen təqdim etmə qabiliyyətini və effektor T- hüceyrələrini aktivləşməsini zəiflədir, immun müdafiəyə maneə törədir (Wrzesinski S.H. et al., 2007). TGF β eyni zamanda şiş hüceyrələrinin radiorezistentliyini yüksəldir (Bouquet F. et al., 2011), müalicənin terapevtik effektini aşağı salır, şişin böyüməsi, metastaz verməsini sürətləndirir (Saito H. et al., 2000).

Şüalanma ilə əlaqədar digər sitokinlərin ifrazı immun sistemin zərif tarazlığına təsir göstərir. İnterlekin-6 (İL-6), İL-10, koloniya stimulyasiya I faktorunun (CSF-1) ifrazı şiş hüceyrələrinin proliferasiyası, invaziyasına yardımçı – protumorogen faktor rolunu oynayırlar (Xu J. et al., 2013; Matsuoka Y., et al., 2016). Digər tərəfdən, iltihab əleyhinə IL-1 β -nin sekresiyası şiş əleyhinə immun cavabı gücləndirir (Calveley V.L., et al., 2005; Ghiringhelli F. et al., 2009). Eyni zamanda, RT nəticəsində yaranan fərqli xemokinlər şiş mikromühitində leykosit infiltrasiyasının növünü müəyyənləşdirirlər. Məsələn, liqand 12-nin (CXCL12) ekspressiyası protumorogen CD11b+ miyeloid hüceyrələrinin hemotaksisini (hərəkətini) gücləndirir (Kozin S.V. et al., 2010), ancaq CXCL9, CXCL10 və CXCL16-nın ifrazı şiş əleyhinə effektor T- hüceyrələrini daha aktiv cəlb edir (Matsumura S. et al., 2008; Meng Y. et al., 2010; Lim J.Y. et al., 2014;). Bu çox şaxəli və bəzən ziddiyyətli bioloji mexanizmlər şiş mikromühitinin mürəkkəbliyini əks etdirir.

Şiş hüceyrələrinin şüalanması onların immun müdafiə "maska"sını dəyişir, dağıdır və nəticədə immun sistem aktivləşir və

bu hüceyrələri orqanizm üçün yad struktur kimi qəbul edir (Jiang et al., 2016). Bu prosesin 3 yolla baş verməsi qeyd edilir:

1. Şüalanma ilkin immuniteti aktivləşdirir, T-hüceyrələr bədxassəli hüceyrələri faqositoz vasitəsi ilə məhv edirlər. Bu prosesdə kalretikulinin zülalının rolu xüsusi qeyd edilir (Obeid M. et al., 2007). Yuan H. et al. (2017) HER2+ multivalentli şişlərdə nanotexnologiya sayəsində kalretikulinin patoloji prosesə çatdırılmasından sonra T-limfositlərin aktivləşməsinə, makrofaq-lar tərəfindən faqositozun güclənməsini müşahidə etmişlər. Güman edilir ki, şüalanma kalretikulinin endoplazmadan hüceyrə membranına keçməsinə (Golden E.B. et al., 2012), antifaqositoz CD47 siqnalı göndərən proteinin aktivliyinin zəifləməsinə, şiş hüceyrələrindən azad olan HMGB1 qrupunun yüksək aktivliyinin yaranmasına səbəb olur (Vermeer D.W. et al., 2013; Yoshimoto Y. et al., 2015). Beləliklə, şiş hüceyrələrinin şüalanması nəticəsində antigen təqdim edən hüceyrələrin artması, T-limfositlərin aktivliyinin yüksəlməsi və immun müdafiənin yüksəlməsi baş verir.

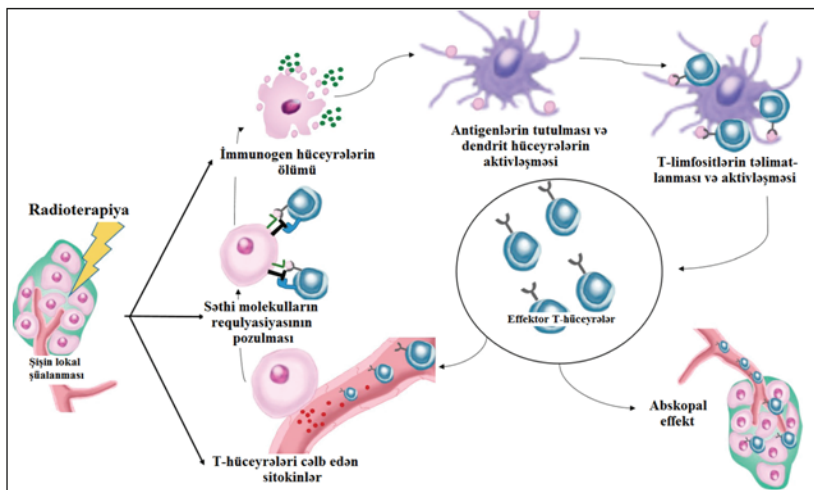
Cədvəl 3

Abскопall effektin kliniki qiymətləndirilməsi (nümünə; Daniel K. Ebner et al., 2017)

Göstəricilər	Dərəcə
Birincili şişin kiçilməsi	0A
Metastaz əleyhinə təsir (ağciyər və ya qaraciyər kimi tipik metastazların sayında azalma, kiçilmə):	0B
Lokoregionar limfa düyünlərində stabilizasiya	1A
Regressiya	1B
Eliminasiya	1C

Distal limfa düyünlərində stabilizasiya	2A
Regressiya	2B
Eliminasiya	2C
Qeyri limfa düyünlərində metastazların stabilizasiyası	3A
Regressiya	3B
Eliminasiya	3C
Çoxsaylı metastazların stabilizasiyası	4A
Regressiya	4B
Eliminasiya	4C
Xəstəliyin tam eliminasiyası	5

2. Sitotoksik T-limfositlərin xərçəng hüceyrələrini tanımasının əsas səbəbləri onlardan MNC sinif 1 (histiocyğunluq kompleksi) molekullarının ifrazının zəif olmasıdır (Marincola F.M. et al., 2000). Şüalanma təsirindən MNC sinif 1 ekspresiyası yüksəlir, onların hüceyrə səthinə yığılması güclənir. Nəticədə, xərçəng hüceyrələri T-limfositlər tərəfindən tanınır, tutulur, immun müdafiənin güclənməsi baş verir. Abskorporal effektin yaranma mexanizmi də göstərilən bioproceslə əlaqədar ola bilər (Demaria S. et al., 2004; Reits E.A. et al., 2006). Göstərilən faktordan (şüalanma nəticəsində antigen təqdim edən prosesin yüksəlməsi) istifadə – şüa müalicəsinin T-hüceyrəli ximer antigen reseptoru (CAR T-cells) ilə birlikdə aparılması onun terapeutik nəticələrini yüksəldə bilər. Qeyd etmək lazımdır ki, bu metod əsasında limfoblast leykoz və limfomaların üçün hazırlanmış hədəf preparatları (məs., brexucabtagene, kymriah) klinisistlərin istifadəsinə verilmişdir (Flynn J.P. et al., 2017).



Şəkil 7. RT xərçəng hüceyrələrinin immun siklinə təsiri. Hüceyrələrin ölümü nəticəsində immun sistemi komponentlərinə təsir edən yeni antigenlər yaranır və nəticədə T-hüceyrələr daha yaxşı təlimatlanır, effektor T-hüceyrələr aktivləşir. Eyni zamanda, şüalanmış xərçəng hüceyrələrinin səthində molekulların ekspressiyasının yüksəlməsi onları T-hüceyrələrin sitotoksik təsirini daha həssas etməklə ölümünə səbəb olur. Radiasiya nəticəsində T-hüceyrələrini şüalanmış şiş hüceyrələrinə cəlb edən sitokinlər ifraz olunur. Effektor T-hüceyrələrin şüalanma sahəsinə axımının yüksəlməsi xərçəng hüceyrələrinin məhvi, nəticədə, zəncirvari proses, yeni antigenlərin yaranmasına səbəb olur (Van Limbergen E.J. et al. , 2017).

3. Radiasiya təsirindən zədələnmiş DNT neoantigen ifraz etməklə yeni immun müdafiə siklini başlaya bilər. İmmuniteti aşağı siçanlarda zədələnmiş DNT strukturunun reparasiyasının neoantigenlərin təsirindən zəifləməsi təsdiq edilmişdir (Germano G. et al., 2017). Beləliklə, DNT-nin postradiasion mutasiyası neoantigen yaratmaqla immun müdafiəni gücləndirir.

Klinikada RT zamanı şiş-spesifik antigenlərdən istifadədə şiş mikroətrafına qeyri spesifik antigenlərin toplanması istisna olunmur. Bu halda autoreaktiv T-hüceyrələr yaranır ki, onlar da normal toxuma hüceyrələrini zədələməklə ağır fəsadlar yarada

bilərlər. Göstərilən faktlar öz təsdiqini retrospektiv tədqiqatlarda ağciyər xərçəngi (Oshima Y. et al., 2018) və bədxassəli şişlərin baş beyinə metastazı olan xəstələrə şüa+immunoterapiya (EGFR-TKI ilə) zamanı tapmışdır. Məhz bu səbəbdən kombinə olunmuş şüa və immunoterapiyada hədəf şiş-spesifik antigenlərin dəqiq seçilməsi vacib şərtidir (Martin et al., 2018; Tang C. et al., 2018).

Madyson Colton et al. (2020) müasir immun-onkologiyada aparılmış tədqiqatların nəticələrini analiz edərək şüa müalicəsinin İT ilə kombinasiyada imkanlarını və RT-nin bioloji təsir nöqtələrindən asılı olaraq hansı qrupa daxil olan immun preparatları ilə aparılmasını analiz etmişlər (cədvəl 4).

Cədvəl 4

Bədxassəli şişlərin müalicəsinin nəticələrinin yüksəldilməsi üçün istifadə oluna bilən immuno-onkoloji preparatlar qrupu (Madyson Colton et al., 2020)

Təsir nöqtələri-agentlər	RT ilə birlikdə istifadənin əsası
CTLA-4 ingibitorları	İmmun nəzarət nöqtə ingibitorları. RT ilə kombinasiyada (RT+anti-CTLA-4), tək (anti-CTLA-) istifadədən fərqli olaraq terapevtik nəticələrin yüksəlməsi müşahidə edilmişdir.
PD-1/PD-L1 ingibitorları	İmmun nəzarət nöqtə ingibitorları. RT ilə kombinasiyada (RT+anti-PD-1) terapevtik nəticələrin yüksəlməsi müşahidə edilmişdir. Qeyri-küçük hüceyrəli ağciyər xərçənginin göstərilən metodla müalicəsində residivsiz və ümumi yaşama göstəricilərinin yüksəlməsi müşahidə edilmişdir.
CD40 aqonist	Dendrit hüceyrələrin (DC) funksiyasını gücləndirir, T-hüceyrələrin keçidini stimulyasiya edir və M1 makrofaqları aktivləşdirir və nəticədə immunosupressiyayı zəiflətmək mümkündür. Eksperimental tədqiqatlarda RT+CD40 effekti təsdiq edilmişdir.

TLR (toll-like receptor) aqonist	T-hüceyrələri aktivləşdirir, MDSCs (myeloid mənşəli suppressor hüceyrə) və şişlə əlaqəli makrofaqların immundepressiv təsirini tormozlayır. MDSC immun sistemi stimulyasiya edən antigen təqdim edən hüceyrələrə transformasiya edə bilər.
Hemokin (chemokin) CCL2/5 ingibitorları	Şiş mikromühitinə monositlərin yığılmasının qarşısını alır və preklinik tədqiqatlarda onların RT ilə birlikdə istifadəsində nəticələrin yüksəlməsi təsdiq edilmişdir.
Mer-TK (Mer tirozin kinaza) ingibitor	Şişlə əlaqəli makrofaqlara maneə törədir. RT ilə birlikdə istifadə edildikdə və əlavə TGFβ (transforming growth factor beta) inhibitoru əlavə edildikdə şişin repressiyası yüksəlir. Preklinik tədqiqatlarda anti-PD1 və RT ilə birlikdə istifadə zamanı yaşama göstəricilərinin yüksəlməsi müşahidə edilmişdir.
PARP (poly adenezin difosfat ribosom polimeraza) ingibitor	Şişin zədələnməsinin bərpasına mane olur, T-hüceyrə infiltrasiyasını artırır. PD-L1 təsirini gücləndirdiyi üçün anti-PD1 və RT ilə birlikdə istifadə oluna bilər.
TGFβ ingibitor	TGFβ-nın immunosuppressiv təsirinə mane olur. Anti-PD1 ilə birlikdə T-hüceyrə infiltrasiyasını gücləndirir. RT və anti-PD1 ilə birlikdə, tək anti-PD1 ilə müqayisədə daha yüksək effekt göstərir.
PDE5 (fosfodiesteraza-5) ingibitor	MDSC (myeloid törəmə suppressor hüceyrə – myeloid derived suppressor cell) funksiyasını azaltmaqla T-hüceyrələrin infiltrasiyasını və aktivləşməsini artırır. Metastatik melanoma olan xəstələrdə yaxşı nəticələr müşahidə olunmuşdur.

Göstərilən ilkin nəticələr, ilk növbədə eksperimental tədqiqatlar gələcəkdə bədxassəli prosesin morfoloji strukturu, lokalizasiyası, şiş toxumasının bioloji inkişaf faktorları və digər göstəriciləri nəzərə almaqla konkret kliniki situasiyada daha effektli müalicə planının seçilməsinə imkan yaradacağına ümidlər yaradır.

T-hüceyrələrin birbaşa radiasiya təsirindən qorunması.

T-limfositlərin radiohəssaslığı onları şüa müalicəsində tez zədələnən hədəflərə çevirir. Şişə infiltrasiya edən, şüalanma sahəsinə daxil olan sümük iliği, qan damarlarında sirkulyasiya edən T- hüceyrələri, RT, xüsusilə uzun müddətli müalicə kursları zamanı yüksək dozada radiasiya təsirinə məruz qalırlar (Deschavanne P.J., Fertil B., 1996). Orqanizmin immun müdafiəsi əsasən T-hüceyrələrin aktivliyindən asılı olduğu üçün limfopeniya birbaşa bu cavabın aşağı düşməsinə səbəb olur. Limfopeniya riski eyni zamanda aparılan RT metodundan da asılıdır. Periferik qanda limfopeniyanın rast gəlmə tezliyinin azaldılması üçün şüa müalicəsinin müasir səviyyədə planlaşdırılması, normal toxuma, orqanların şüalanma təsirindən maksimum qorunması vacibdir. Marciscano A.E. et al. (2016) düz bağırsağ xərçəngində regionar limfa düyünlərinin şüalanmasında birincili şişə infiltrasiya edən CD8+ hüceyrələrinin səviyyəsinin yüksəlməsini (hüceyrə immunitetinin zəifləməsi) müşahidə etmişlər. Qeyd etmək lazımdır ki, limfa düyünlərinin şüalanmasının nəzarət nöqtələri ingibitorlarının (anti-CTLA4 və ya anti-PDL1) sinergizm və ya əks effekt yaratması barədə məlumatlar az, birmənalı deyil və bu istiqamətdə tədqiqatlar aparılır.

Şüalanma və şiş stroması mikrotrafi. Şüalanma nəticəsində şişin mikrotrafinda sitokinlərin, ilk növbədə TGF- β zülalının (transforming growth factor beta) aktivləşməsi müşahidə edilir (Klopp A.H. et al., 2007; Barker H.E. et al., 2015). Nəticədə, CD8 + T-hüceyrələrin sitotoksikliyi, CD4 +T hüceyrələrin differensiasiyası, requlyator T-hüceyrələrin (Treg) transformasiyası, təbii qatil hüceyrələrin (NK) proliferasiyası zəifləyir (Trapani J.A., 2005; Wrzesinski S.H. et al., 2007; Yang L. et al., 2010), damar endoteli böyümə faktorunun (VEGF-

vascular endothelial growth factor) isə aktivliyi yüksəlir (Liu J. et al., 2012). Göstərilən zülalın immunosupressiya yaratmasını nəzərə alaraq Vanpouille-Box C. et al (2015) şüalanma zamanı TGF- β siqnallarını neytralizə etməklə T-hüceyrələrin toplanmasının yüksəlməsi, şişin inkişaf və metastaz verməsinin zəifləməsini müşahidə etmişlər. Müalicəyə PD1 antiqonistinin əlavə olunması sonuncu göstəriciləri daha da yüksəltmişdir.

Şüa müalicəsi zamanı immunoterapiyanın (İT) təyin olunma vaxtının seçimi. İmmunoterapiyada istifadə olunan preparatların təsiri immun sistemin müxtəlif nöqtələrinə istiqamətləndirildiyi üçün kombinasiya olunmuş müalicədə bu preparatların radiasiya ilə birlikdə yüksək sinergetik effektinin alınması vacibdir. Bu səbəbdən immun preparatların radioterapiyanın hansı etapında təyin olunmasının praktiki rolu həlledicidir (şəkil 6). Azsaylı tədqiqatların nəticələri göstərir ki, kombinə olmuş RT+İT zamanı İT təyini ilk növbədə şişin tipi və istifadə olunan immun agentlərin təsir mexanizmindən asılıdır.

Young K.H. et al. (2016) müəyyən etmişlər ki, hipofraksiyalı RT (20 Qr) anti-CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4) preparatının şüalanmaya qədər, anti-OX-40 (və ya CD134- şişin nekroz faktoru reseptoru 4, ligand OX40L ailəsindən) preparatının isə şüalanmadan bir gün sonra qəbulunda daha yüksək terapevtik effekt müşahidə edilir. Melanomanın beyin metastazlarında stereotaktik radiocərrahiyyə zamanı və sonra davam etdirilən 4 həftəlik anti-PDL1 (proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümü reseptoru 1) və anti-CTLA4 preparatları ilə müalicənin nəticəsi, bu agentlərin şüa müalicəsi qurtardıqdan 4 həftə sonra təyini ilə müqayisədə daha yüksəkdir (Qian J.M. et al., 2016).

Eksperimental tədqiqatlarda müəyyən edilmişdir ki, çox fraksiyalı RT qarşı yaranan rezistentliyini PDL1 zülalının bloka-

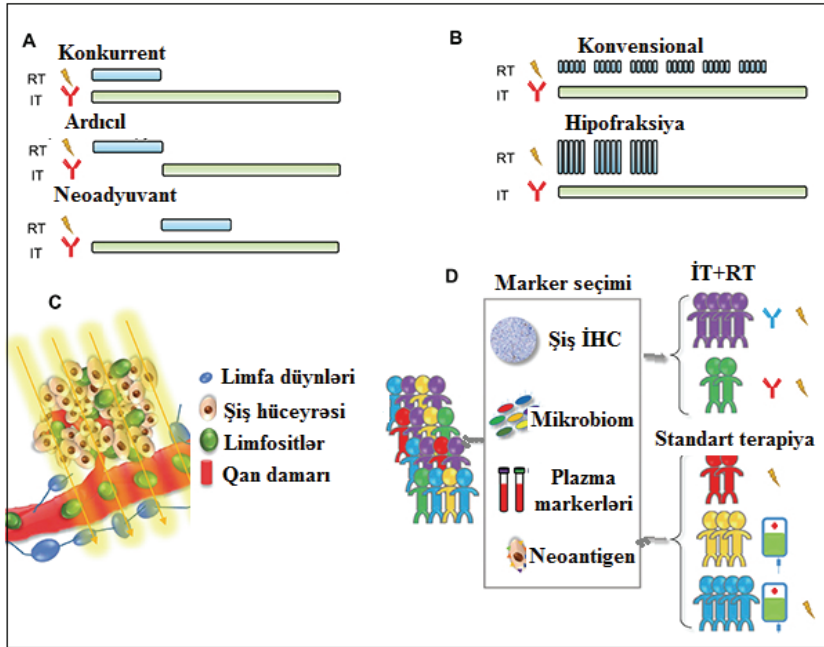
dası ilə aradan qaldırmaq mümkündür, ancaq preparat RT ilə eyni vaxtda və ya RT sonunda təyin edilməlidir. Şüa müalicəsi qurtardıqdan bir həftə sonra preparatın təyini planlaşdırılan effekti vermir (Dovedi S.J. et al., 2014). PACIFIC kliniki tədqiqatında müəyyən edilmişdir ki, kimyaradioterapiya alan xəstələrdə durvalumab preparatının müalicə qurtaran kimi və 14 gün sonra təyininə sonunculara şişin progressiyasından azad yaşama göstəriciləri daha aşağıdır (Antonia S.J. et al., 2017). Samstein R. et al. (2017) müxtəlif kombinasiyalarda immunoterapiya (anti-CTLA4 və/və ya anti-PD1/anti-PDL1) və RT alan 758 xəstələrin nəticələrini retrospektiv analiz etmişlər. Məlum olmuşdur ki, konkurent İT+RT alan xəstələrdə ümumi yaşama göstəriciləri daha yüksəkdir (müvafiq olaraq, 20 və 11 ay). Hal-hazırda MD Anderson Cancer Center II faza kliniki tədqiqatda (NCT02525757) ağciyərin yerli yayılmış qeyrioperabel qeyrikiçik hüceyrəli xərçəngində, PDL1 istiqamətlənən monoklonal atezolizumab (MPDL3280A) preparatının kimyaşüa (karboplatin, paklitaksel+ klassik rejimdə şüalanma) müalicəsinin nəticələri öyrənilir. Birinci qrupda atezolizumab xəstələrə kimyaşüa müalicəsi qurtardıqdan 3-4 həftə sonra təyin edilmiş və 1 il davam etdirilmişdir, 2 qrupda göstərilən preparat kimyaşüa müalicəsi ilə birlikdə 6-7 həftə müddətində, sonra isə 1 il təyin edilmişdir. Tədqiqatın əsas məqsədi müalicənin toksikliyi və effektini müqayisəli öyrənməkdir.

Beləliklə, az sayda sona çatmış tədqiqatlar göstərir ki, müalicənin yüksək terapevtik effekt və az toksikliyi üçün RT+İT daxil olan komponentlərin hansı vaxt, hansı ardıcılıqla istifadəsi vacib şərtidir və göstərilən istiqamətdə aparılan elmi işlər daha optimal taktikanın seçilməsinə imkan verəcəkdir.

Şüalanmanın dozası və fraksiya rejimi. Kombinə olunmuş RT+İT zamanı düzgün doza-fraksiya-zaman seçimi vacib faktordur. Melanoma modelində (B16-OVA) 15 Qr x 1 və 3 Qr x 5 fraksiya rejimləri müqayisə edilmiş, birinci qrupda şiş toxumasına antigen-spesifik T-limfositlərin yığılması və interferon-g sekresiyasının yüksək olması təsdiq edilmişdir (Lugade A.A. et al., 2005). Camphausen K. et al. (2003) siçanların ağciyər Luis sarkoması modelində birincili şişin 10 Qr x 5 fraksiyada şüalanması zamanı 2 Qr x 12 fraksiya ilə müqayisədə daha yüksək abskopal effekt müşahidə etmişlər.

Digər tədqiqatlarda isə əksinə, hipofraksiya rejimin İT ilə birlikdə az effektiv olması təsdiqini tapmışdır. Dewan M.Z. et al. (2009) RT+İT (anti-CTLA-4) zamanı klassik fraksiyalı rejimdə bir dəfəlik yüksək dozalı şüalanma ilə müqayisədə daha yüksək abskopal effektin olmasını göstərilər. Prostat vəzi xərçənginin 1 Qr x 10 fraksiyada şüalanması nəticəsində hüceyrələrin zədələnməsi ilə əlaqədar molekulların 10 Qr x 1 fraksiyaya nisbətən daha yüksək olması təyin edilmişdir (Aryankalayil M.J. et al., 2014). Digər tədqiqatlarda müəyyən edilmişdir ki, yüksək birdəfəlik dozada (20-30 Qr) şüalanma şişin ekzonukleaza DNT Trex1 geninin (three prime repair exonuclease 1) ifrazını yaratmaqla cGAS (DNT tanıyan reseptor) -STING yolunun aktivləşməsini bloklayır və nəticədə şişin immun həssaslığını azaldır (Vanpouille-Box C. et al., 2017; Ye J.C., Formenti S.C. 2017). Bu tədqiqatda yüksək dozalı şüalanma ilə anti-CTLA4 preparatının abskopal effekt yaratmaq üçün sinergizmi təyin edilməmiş, ancaq Trex1 ekspresiyası yüksəlmişdir. Nəticədə, aşağı dozalı radiasiya ilə müqayisədə yüksək dozada şüalanan xərçəng hüceyrələrində sitozolik DNT əhəmiyyətli dərəcədə

azalmış və interferon-b iftazı üçün cGAS-STING yolunun aktivləşməsi xeyli zəifləmişdir (Vanpouille-Box C. et al., 2017).

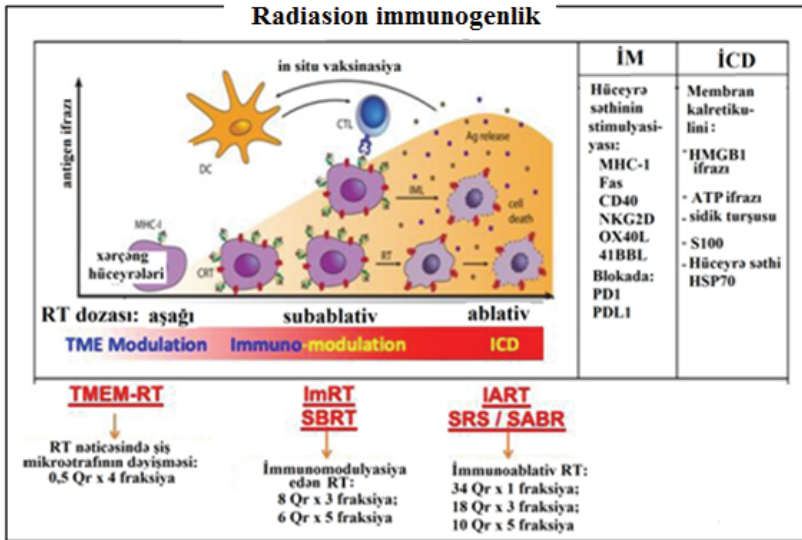


Şəkil 8. Kombinə RT və İT istifadə prinsipi. A- RT İT ilə eyni vaxtda, ardıcıl, adyuvant aparılması; B- RT dozası- klassik, hipofraksiyalı; C- Sirkulyasiya edən, şiş toxumasına infiltrasiya edən limfositlərin radiasiya nəticəsində yaranan toksikliyin azaldılması; D- Prediktiv biomarkerlər əsasında RT+İT və ya RT seçilməsi (Wang Y. et al.,2016)

Sandra D.et al. (2021) RT+İT zamanı immunomodulyasiya-, ablasiya məqsədi ilə alternativ şüalanma fraksiya-doza rejimlərini öyrənmişlər (şəkil 7). Effektiv immunomodulyasiya üçün metastazların sayı, lokalizasiyasının nəticələrə təsir etməsi qeyd edilir. Təyin olunmuşdur ki, hipofraksiyalı RT immun sistemi stimulyasiyasını gücləndirən T-hüceyrələrin aktivliyini, şiş antigen təqdim etməsini dəyişə bilər.

Beləliklə, effektiv RT+İT müalicə planının hazırlanması üçün şüalanma dozası və fraksiya rejiminin düzgün seçilməsi barədə fikir birliyi yoxdur və bu istiqamətdə eksperimental-kliniki tədqiqatlar davam etdirilir.

İT və şiş hüceyrələrinin radiohəssaslığı. İT istifadə olunan preparatların şiş hüceyrələrinin radiohəssaslığını yüksəltmək-radiosensibilizator kimi effekti barədə məlumat olduqca azdır. Göstərilən problemin öyrənilməsi radioterapiyanın terapevtik effektini və son nəticədə bədxassəli şişlərin müalicəsinin nəticələrini yüksəltməyə, şüalanma dozasını azaltmaqla radiasiyanın reaksiya, fəsadlarını xeyli azaltmağa imkan verir.



Şəkil 9. Radiasiyanın immunomodulyasiya təsiri. CTL-sitotoksik T-limfositləri, DC-dendrit hüceyrələr, İART-immunoablativ RT, İCD-immunogen hüceyrə ölümü, İM-immunomodulyasiya, İmRT- immunogen RT, MHC- böyük histioutğunluq kompleksi, PD-1- proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümü proteini 1, PD-L1- proqramlaşdırılmış ölüm liqandı, TMEM- şişin mikrotrafının modulyasiyası (Sandra Demaria et al., 2021).

Müəyyən tədqiqatlarda monoklonal əks cisimlər, hədəf preparatlarının bədxassəli şişlərin müəyyən tiplərində radiosensibilizəedici xüsusiyyətə malik olması təsdiq edilmişdir (Chen A.Y. et al., 2004; Wang Y. et al., 2016). İmmuno-onkologiyanın müasir bilgiləri əsasında təxmin etmək olar ki, bu agentlər şiş hüceyrələrinin radiohəssaslığının yüksəldilməsi üçün istifadə oluna bilər. Qeyd etmək lazımdır ki, hüceyrələrin ümumi radiohəssaslıq və immun nəzarət tənzimləyici nöqtələrinin müəyyən edilməsi istiqamətində tədqiqatlar həyata keçirilir. Bunlardan immunosupressiya yaradan PDL1 zülalının ifrazını gücləndirən PARP inhibitorlarını qeyd etmək olar (Alotaibi M. et al., 2016; Jiao S. et al., 2017). Digər radiasiyaya reaksiya tənzimləyicisi p53 geni də PDL1 ekspressiyasını dəyişir (Cortez M.A. et al., 2016). Sitokin ifrazını tənzimləməklə immun nəzarət nöqtəsinin blokadasına (Perrin P.J. et al., 1996; Hryniewicz A. et al., 2006), şiş stromasında damar strukturunu dəyişməklə (Schoenfeld et al., 2010) şiş mikromühitinə, eyni zamanda, immunoterapiyada istifadə olunan digər preparatların yaratdığı molekulyar mexanizmlər vasitəsilə şişin radiasiya reaksiyasına təsir etmək mümkündür.

Şüa müalicəsi zamanı şüalanma sahəsinə daxil olan şiş hüceyrələri ilə yanaşı normal toxumalar da zədələnilir. Bu zədələnmə ilə əlaqədar azad olan molekullar (DAMP), sitokin, xemokinlər immun hüceyrələri zədələnmə sahəsinə cəlb edirlər. Normal toxumalarda steril iltihab əleyhinə immun hüceyrələrin yığılması onlarda gələcəkdə fibrozla nəticələnən ağır iltihabı proseslərə start verir. Şiş hüceyrələrinin radiasiya təsirindən ölümü zəncirvari reaksiya – şişdən yeni antigenlərin ifrazı, dendrit hüceyrələrin və nəticədə T-limfositlərin aktivləşməsi və yeni şiş hüceyrələrin ölümünə (in situ vaksinasiya) səbəb olur. Digər tərəfdən, şiş hüceyrələrində baş verən molekulyar bioloji proses-

lər immun müdafiə və T-hüceyrələri təsirindən qorunma mexanizmi qururlar. Şişin immun nəzarət nöqtələrini zəiflətməklə ona qarşı yönələn immun cavabı gücləndirmək olar. Qeyd etmək lazımdır ki, normal toxumalarda immun nəzarət nöqtələrinin qeyri-bərabər aktivləşməsi yarana bilər ki, nəticədə normal toxumaların toksik zədələnməsi güclənər. Bu səbəbdən, kombinə olunmuş İT+RT zamanı toksiki təsirlərinin sinergizmindən qorunmaq vacib şərtidir (şəkil 10; Florian Wirsdörfer et al., 2019).

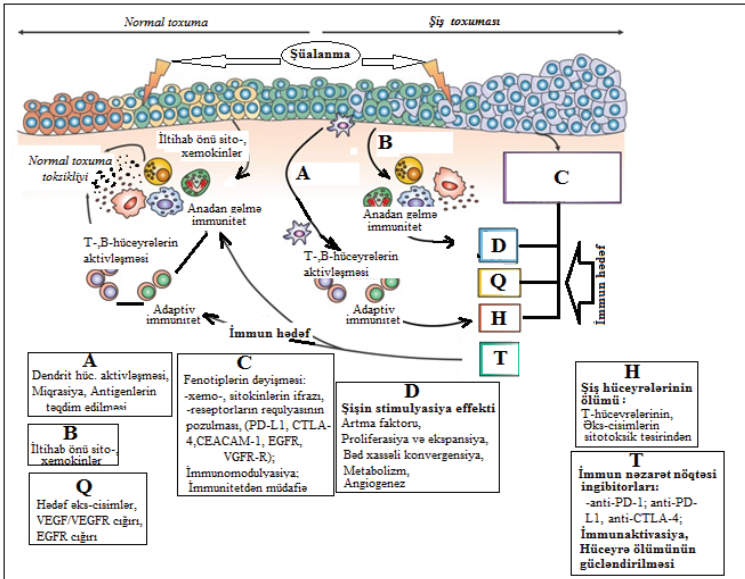
Azsayılı tədqiqatlar əsasında fikir yürütmək mümkündür ki, İT birbaşa şiş əleyhinə təsir etməklə yanaşı, hüceyrələrin postradiasion zədələnmələrini gücləndirə bilər və gösrərilən istiqamətdə eksperimental, kliniki tədqiqatların davam etdirilir.

Radiorezistentlik və immunitet. Radiorezistentliyin yaranma və müalicə fonunda inkişaf mexanizmləri bir çox tədqiqatlarda araşdırılmış və bu prosesdə iştirak edən faktorlar aşağıdakı qruplara bölünmüşdür (şəkil 11):

1. DNT zədələnmələrinin bərpası. Şüalanma təsirindən DNT zədələnmədən müdafiə prosesi yarada bilər ki, bu da hüceyrə genlərini qeyri-stabillikdən müdafiə edir və nəticədə hüceyrədə radiorezistentlik inkişaf edir. Xərçəng hüceyrələrində şüalanma nəticəsində yaranmış DNT zədələnməsinə bir neçə siqnal yolları (məs., fosfatidilinositol 3-kinaza-PI3K, mitogenlə aktivləşdirilmiş proteinkinaza – MAPK, sirtuin – SIRT reaksiya verə bilər ki, nəticədə bu zədələnmələrin sürətlə bərpası başlaya bilər (Toulany M. et al., 2011; Bur H. et al., 2018). PI3K siqnal yolu normada rekombinasiyaların səviyyəsini tənzimləyir, DNT zədələnməsinin bərpasını həyata keçirir. PI3K inhibitoru PI-103 təsirindən isə hüceyrələrin məhvi əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlir (Jang NY et al., 2015). MARK hüceyrələrin stress mediatoru olmaqla ionlaşdırıcı şüalanma zamanı bərpa proteini 1 (XRCC1)

cəlb etməklə zədələnməni bərpa edir (de Sousa MML et al., 2017). SİRT histon deasetilazlar qrupunu təmsil etməklə DNT bərpa fermentlərinin (MSH2, MSH6, APEX1) səviyyəsini azaltmaqla hüceyrələrin məhvinə səbəb olur (Jang J., et al., 2017).

2. Hüceyrələrin bölünmə siklinin dayanması. Şüalanma nəticəsində DNT zədələnməsi hüceyrələrin bölünmə siklinin nəzarət nöqtələrini tənzimləməklə bərpa prosesini tormozlaya bilər. 14-3-3 sinfindən olan 14-3-3σ proteininin radiorezistentliklə sıx əlaqəsi olması hüceyrələrin bölünmə siklinin G2/M fazada tormozlanmasına səbəb olur. Eyni zamanda, şiş hüceyrələri 2 müxtəlif kinaza siqnal yollarından istifadə etməklə (ATM-Chk2 və ATR-Chk1) DNT zədələnmədən bərpasını təşkil edə bilər (Chen Y., et al., 2017; Gogineni V.R., et al., 2011).



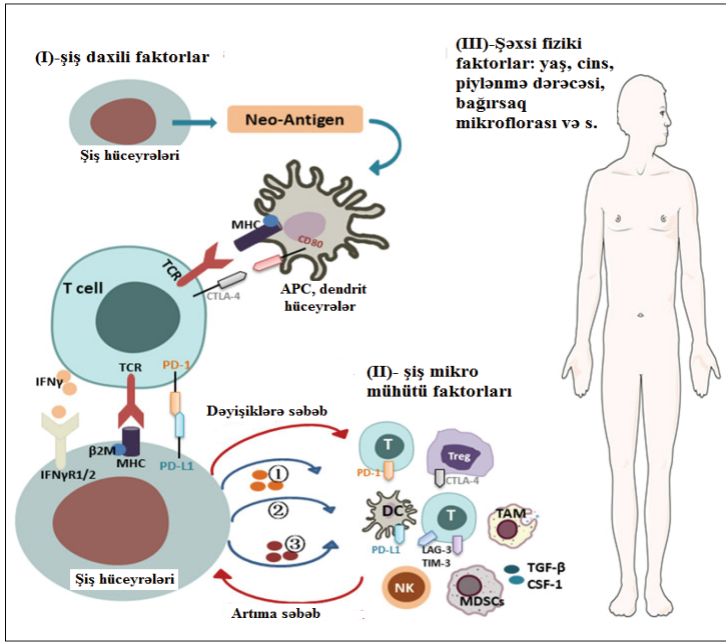
Şəkil 10. Radiasiya təsirindən şiş və normal hüceyrələr tərəfindən immün cavab reaksiyası (Florian Wirsdörfer et al., 2019).

3. Onkogen və şiş supressorlarının dəyişməsi. Məs., vacib onkogen hüceyrə adgeziya molekulu vitronektinin ekspressiyasının requlyasiya mexanizminin pozulması burun-udlaq şişində hüceyrələrin invaziya və miqrasiyasını sürətləndirməklə eyni zamanda bu hüceyrələrin radiorezistentliyini yüksəldir (Chen Y. et al., 2017). Eyni zamanda, bir çox, miRNT şiş supressorlarının, məsələn, miR-29c və miR-22 ekspressiyasının ağciyər və SVX-də dəyişməsi radiorezistentliyin inkişafı üçün vacib faktorlardır (Zhou R., et al., 2018; Zhang X., et al., 2020).

4. Şiş toxumasının mikroətrafında olan müəyyən dəyişikliklər radiorezistentliklə nəticələnə bilər. Bura sitokinlərin səviyyəsinin dəyişməsi, toxumalarda hipoksiya, epitelial-mezenximal keçiddə (EMT) olan dəyişiklər daxildir (Zhang Y., et al., 2018).

5. Autofagiya – hüceyrə komponentlərinin proteasomdan asılı olmayan deqradasiyası ilə müşayiət olunan metabolizm. Göstərilən disfunksiya nəticəsində autoimmun xəstəliklərin inkişafı ilə bərabər, eyni zamanda, bədxassəli şişlərdə xərçəng hüceyrələrinin inkişafı və ya əksinə, təsir edə bilər.

Məsələn, multiform qlibliastoma və anaplastik astrositomaların müalicəsində istifadə olunan temozolomid autofagiya yaratmaqla gələcək şiş əleyhinə müalicəyə resistenlik yaradır. Nüvə eritroid 2 transkripsiya faktoru (NRF2) temozolomidlə birlikdə istifadə edildikdə NRF2-nin ifrazı azalır və nəticədə temozolomidlə əlaqəli autofagiya yüksəlir, xərçəng hüceyrələrinin proliferasiyası zəifləyir. Bir çox hallarda autofagiya DNT zədələnməsi ilə əlaqədar apoptozu tormozlayır və radiorezistentlik yüksəlir. Göstərilən faktorları hədəf kimi istifadə etməklə şüa müalicəsinin nəticələrini yüksəltmək mümkündür (Lei Y., et al., 2017).



Şəkil 11. Xərçəng hüceyrələrinin immunoterapiyaya rezistentlik mexanizmi. Şiş daxili amillər: (i) şiş əleyhinə immun cavab yollarının dəyişdirilməsi, (ii) siqnal yollarının dəyişdirilməsi (məs., interferon γ və onun əlaqəli siqnal yolu); (iii) immunosupressiv mikromühitin əmələ gəlməsi (Bai R. et al., 2020).

6. Xərçəng əcdad hüceyrələri (yüksək onkogen aktivliyə, özünü yenilmə, müxtəlif forma və istiqamətdə differensiasiya olma, yüksək yayılma, residiv vermə qabiliyyətinə malik qeyri-differensiasiyalı bəd xassəli hüceyrələr) şüa təsirinə müqaviməti gücləndirə bilər. Bu hüceyrələr şişin heterogenliyinə cavab verməklə şiş əleyhinə müalicəyə qarşı rezistentliyin yaranmasına şərait yaradırlar. Onlar eyni zamanda hüceyrələrin bölünmə sikli requlyasiyası da daxil olmaqla DNT zədələnməsinə sürətli cavab reaksiyası, detoksikasiya, sitotoksik agentlərin axını, antioksidant təsirinə davamlıdırlar. Göstərilən faktorlar radiore-

zistentliyin yaranmasının əsas yollarıdır (Yoshida G.J., Saya H., 2016).

7. Şiş toxumasında metabolizm. Çoxsaylı eksperimental tədqiqatlarda və klinikada göstərilən faktor öz təsdiqini tapmışdır. Hipoqlikemiya hallarında radiorezistentliyin yüksək olması və süni hiperqlikemiya yaratmaqla şüa müalicəsinin effektivin yüksəlməsi radiasion onkoloqlara yaxşı məlumdur (Bol V., et al., 2015).

RT+İT effektinin proqnozlaşdırılması üçün biomarkerlər. Kliniki praktikada İT terapeutik effektini proqnozlaşdırmaq və ona göstərişin təyin edilməsi üçün müvafiq biomarkerlərin müəyyən edilməsinin əhəmiyyəti böyükdür. Hal-hazırda, bu məqsədlə daha çox PDL1 (Rizvi N.A. et al., 2015), mutasiya yükü və neoantigenlər (Khagi Y. et al., 2017;), DNT reparasiya çatışmamazlığı (Le D.T. et al., 2017), şişə infiltrasiya edən limfositlər (Remon J. et al., 2016), HLA sinif I genotipi (Chowell D. et al., 2017) və plazma markerlərindən istifadə edilir. Gopalakrishnan V. et al. (2017) melanomalarda bağırsağ mikrobiomunun effektini qeyd edirlər. RT+İT zamanı immun cavabın proqnozlaşdırmaqda böyük problem bu müalicə faktorlarının ayrılıqda və birlikdə immun sistemə təsiri, onu dəyişdirə bilməsidir. Məsələn, eksperimental tədqiqatlarda müəyyən edilmişdir ki, kiçik molekullu HSP90 inhibitoru ganetespi qeyri-kiçik hüceyrəli ağciyər xərçəngində radiosensibilizator kimi təsir edə bilər. Ancaq, bu inhibitor kimyaşüa müalicəsi zamanı sınaqdan keçirildikdə, in vitro, in vivo onun ancaq müəyyən qrup hüceyrə xətlərini həssaslaşdırma bilməsi aşkar edilmişdir (Wang Y. et al., 2016). İki nəzarət nöqtəsi inhibitoru (anti-CTLA4 və anti-PD1) ilə ayrı-ayrılıqda müalicədən sonra immun hüceyrə infiltratlarının analizi göstərmişdir ki, onların hər

birinin şiş əleyhinə təsirləri fərqli mexanizmlərlə idarə olunur (Wei S.C.et al., 2017).

İT cavab reaksiyası eyni zamanda bədxassəli törəmənin ti-pindən asılı olaraq dəyişir. 100.000-dən çox insan xərçəng xəstəliyinin gen təhlili müxtəlif xərçəng tiplərində fərqli muta-siya yükü olmasını göstərmişdir. Yüksək mutasiya yükü olan bədxassəli şişlərə melanoma, qeyri-kiçik hüceyrəli ağciyər, sidik kisəsi xərçəngi və böyrək karsinoması daxildirlər və bu patologiyalarda immunoterapiyanın daha yüksək effekti qeydə alınmışdır (Chalmers Z.R. et al., 2017). Müxtəlif növ nəzarət nöqtə blokadası və xərçəng variantları üçün immun cavabların mürəkkəbliyi səbəbindən, bütün bədxassəli şişlərdə immun cavabı proqnozlaşdıran “universal marker”i müəyyən etmək mümkün olmaya bilər. Bununla birlikdə, son illərdə bir neçə ye-ni nəzarət nöqtə blokatorları sınaqdan keçirilir (Torphy R.J. et al., 2017) və radiasiyanın onlarla birgə effekt verməsi araşdırılır. Eyni zamanda, İT terapeutik effekti kimyaterapiya və ya digər məqsədyönlü müalicələrə cavablardan daha gec ortaya çıxa bilər və bu “cavab”ları qiymətləndirmək üçün meyarlar və standartlar müzakirə mövzusu olaraq qalır (Nishino M. et al., 2017).

Jacob Ukleja et al. (2021) genitouretar sistemin bədxassəli şişlərində, Mathieu S.,Yolande L.(2019) ağciyərin qeyri-kiçik hüceyrəli xərçəngində 2009-ci ildən aparılmış kliniki tədqiqatla-rın kombinə olunmuş RT+İT nəticələrini analiz etmişlər. Müəl-liflər bir çox sualların – müalicənin ardıcılığı, doza-fraksiya re-jimi, biomarkerlərin rolu, müalicənin effekti, toksikliyi və s. həll olunmadığını, göstərilən istiqamətdə tədqiqatların davam etdiril-məsinin vacibliyini qeyd edirlər.

Beləliklə, son illərdə eksperimental və kliniki onkologi-yanın perspektiv sahəsi – immuno-onkologiya müasir elmi-

praktiki bilgilər və texnologiyaların imkanlarından istifadə etməklə sürətlə inkişaf edir. İmmuno-onkologiyanın tədqiqat obyektini onkologiyanın bütün aspektləri – bədxassəli şişlərin etiologiyası, patogenezi, profilaktikası, diaqnostikası, müalicəsi, nəticələrin proqnozlaşdırılması və s. təşkil edir. Dünyanın aparıcı laboratoriyalarında, onkoloji klinikalarında göstərilən istiqamətlərdə geniş tədqiqat işləri həyata keçirilir. Alınmış nəticələr kompleks genetik analizlərin aparılması üçün mövcud molekulyar-genetik laboratoriyaların genişləndirilməsi, yenilərinin yaradılması, immunoterapiyanın imkanlarından xəstələrin müayinə və müalicəsində aktiv istifadə etməyə və bu sahədə elmi tədqiqatların həyata keçirilməsinə əsas verir.

Yüksək maliyyə vəsaiti tələb edən immuno-onkologiyanın (genetik analizlər, immunopreparatlar və s.) nailiyyətlərinin respublika onkoloji klinikalarında tətbiqi müasir zamanın aktual tələbidir və onun uğurlu həlli onkologiyanın bütün sahələrində inkişafa, o cümlədən, bədxassəli şiş diaqnozu qoyulmuş xəstələrin müalicəsinin nəticələrinin xeyli yüksəlməsinə səbəb olacaqdır.

Ədəbiyyat:

1. Alotaibi, M., Sharma, K., Saleh, T., et al. Radiosensitization by PARP inhibition in DNA repair proficient and deficient tumor cells: proliferative recovery in senescent cells. *Radiat. Res.*, 2016,185, 229–245.
2. Ananth Annapragada, Andrew Sikora, Catherine Bollard et al. Cancer Moonshot Immuno-Oncology Translational Network (IOTN): accelerating the clinical translation of basic discoveries for improving immunotherapy and immunoprevention of cancer. *J Immunother Cancer*, 2020; 8: e000796
3. Antonia, S. J., Villegas, A., Daniel, D., et al., Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 1919–1929.
4. Aryankalayil, M. J., Makinde, A. Y., Gameiro, et al Defining molecular signature of pro-immunogenic radiotherapy targets in human prostate cancer cells. *Radiat. Res.*, 2014, 182, 139–148.
5. Bai R, Chen N, Li L, Du N, Bai L, et al. J (2020) Mechanisms of Cancer Resistance to Immunotherapy. *Front. Oncol.* 2020, 10:1290.
6. Barker, H. E., Paget, J. T., Khan, A. A., et al. The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence. *Nat. Rev. Cancer*, 2015, 15, 409–425.
7. Blank CU, Haanen JB, Ribas A, et al. Cancer immunology. The “cancer immunogram”. *Science* 2016; 352: 658–60
8. Bol V, Bol A, Bouzin C, Labar D, et al. Reprogramming of tumor metabolism by targeting mitochondria improves tumor response to irradiation. *Acta Oncol.* 2015; 54:266–74
9. Bouquet F, Pal A, Pilonis KA, Demaria S, et al. TGFbeta1 inhibition increases the radiosensitivity of breast cancer cells in vitro and promotes tumor control by radiation in vivo. *Clin Cancer Res.* 2011; 17: 6754–65.

10. Bur H, Haapasaari KM, Turpeenniemi-Hujanen T, et al. Low Rap1-interacting factor 1 and sirtuin 6 expression predict poor outcome in radiotherapy-treated Hodgkin lymphoma patients. *Leuk Lymphoma*. 2018; 59:679–89
11. Burnette BC, Liang H, Lee Y, et al. The efficacy of radiotherapy relies upon induction of type I interferon-dependent innate and adaptive immunity. *Cancer Res*. 2011; 71:2488–96.
12. Calveley V.L., Khan M.A., Yeung I.W., et al. Partial volume rat lung irradiation: temporal fluctuations of in-field and out-of-field DNA damage and inflammatory cytokines following irradiation. *Int J Radiat Biol*. 2005; 81: 887–99.
13. Camphausen, K., Moses, M. A., Ménard, et al. Radiation abscopal antitumor effect is mediated through p53. *Cancer Res*. 2003, 63, 1990–1993.
14. Chalmers, Z. R., Connelly, C. F., Fabrizio, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med.*, 2017, 9:34.
15. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013; 39: 1–10.
16. Chen Y, Li Z, Dong Z, Beebe et al. 14-3-3sigma contributes to Radioresistance by regulating DNA repair and cell cycle via PARP1 and CHK2. *Mol Cancer Res*. 2017; 15:418–28
17. Chen, A. Y., Phan, C., Chang, Y. C., and Shih, S. J. Targeted radiosensitization with DNA topoisomerase I drugs. *Discov. Med.*, 2004, 4, 208–212.
18. Chien Y.H., R. Jores, and M. P. Crowley, “Recognition by γ/δ T cells,” *Annual Review of Immunology*, vol. 14, pp. 511–532, 1996.
19. Chowell, D., Morris, L. G. T., Grigg, et al. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science* 359, 2017, 582–587.
20. Corrales, L., Glickman, L. H., McWhirter, S.M., et al. Direct activation of STING in the tumor microenvironment leads to

- potent and systemic tumor regression and immunity. *Cell Rep.*, 2015, 11, 1018–1030.
21. Cortez, M. A., Ivan, C., Valdecanas, et al. PDL1 regulation by p53 via miR-34. *J. Natl. Cancer Inst.* 2016, 108:djv303.
 22. Daniel K. Ebner, Walter Tinganelli, Alexander Helm et al. Generating and grading the abscopal effect: proposal for comprehensive evaluation of combination immunoradiotherapy in mouse models. *Transl Cancer Res* 2017; 6(Suppl 5): S892-S899
 23. de Sousa MML, Bjoras KO, Hanssen-Bauer A, Solvang-Garten K, Otterlei M. p38 MAPK signaling and phosphorylations in the BRCT1 domain regulate XRCC1 recruitment to sites of DNA damage. *Sci Rep.* 2017; 7:6322
 24. Decker WK, da Silva RF, Sanabria MH, et al. Cancer immunotherapy: historical perspective of a clinical revolution and emerging preclinical animal models. *Front Immunol.* 2017, 8:829
 25. Decker WK, Safdar A. Bioimmunoadjuvants for the treatment of neoplastic and infectious disease: Coley's legacy revisited. *Cytok Growth Factor Rev.* ,2009, 20:271–81.
 26. Demaria S, Kawashima N, Yang AM, et al. Immune-mediated inhibition of metastases after treatment with local radiation and CTLA-4 blockade in a mouse model of breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2005; 11:728–34.
 27. Demaria S, Ng B, Devitt ML, Babb J.S. et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 58:862–70.
 28. Deng L, Liang H, Xu M, et al. STING-dependent cytosolic DNA sensing promotes radiation-induced type I interferon-dependent antitumor immunity in immunogenic tumors. *Immunity.* 2014; 41:843–52.
 29. Deschavanne, P. J., and Fertil, B. A review of human cell radiosensitivity in vitro. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996, 34, 251–266.

30. Dewan, M. Z., Galloway, A. E., Kawashima, N., et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin. Cancer Res.* 2009, 15, 5379–5388.
31. Dewey WC, Ling CC, Meyn RE. Radiation-induced apoptosis: relevance to radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 33:781–96.
32. Dong H, Markovic SN. *The Basics of Cancer Immunotherapy* (New York, NY: Springer), 2018.
33. Dovedi, S. J., Adlard, A. L., Lipowska-Bhalla, G., et al. (2014). Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res.*, 2014, 74, 5458–5468.
34. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat. Immunol.* (2002) 3:991–8.
35. Florian Wirsdörfer, Simone de Leve, Verena Jendrossek . Combining Radiotherapy and Immunotherapy in Lung Cancer: Can We Expect Limitations Due to Altered Normal Tissue Toxicity? *Int J Mol Sci.* 2019 Jan; 20(1): 24.
36. Flynn, J. P., O’Hara, M. H., Gandhi, S. J. Preclinical rationale for combining radiation therapy and immunotherapy beyond checkpoint inhibitors (i.e., CART). *Transl. Lung Cancer Res.*, 2017, 6, 159–168.
37. Fuertes MB, Kacha AK, Kline J, et al. Host type I IFN signals are required for antitumor CD8⁺ T cell responses through CD8 α + dendritic cells. *J Exp Med.* 2011;208: 2005–16.
38. Germano, G., Lamba, S., Rospo, G., et al. Inactivation of DNA repair triggers neoantigen generation and impairs tumour growth. *Nature*, 2017, 552, 116–120.
39. Ghiringhelli F, Apetoh L, Tesniere A, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome in dendritic cells induces IL-1 β dependent adaptive immunity against tumors. *Nat Med.* 2009; 15:1170–8.

40. Gogineni VR, Nalla AK, Gupta R, Dinh DH, Klopfenstein JD, Rao JS. Chk2- mediated G2/M cell cycle arrest maintains radiation resistance in malignant meningioma cells. *Cancer Lett.* 2011; 313:64–75.
41. Golden, E. B., Pellicciotta, I., Demaria, S., et al. The convergence of radiation and immunogenic cell death signaling pathways. *Front. Oncol.* ,2012, 2:88.
42. Gopalakrishnan, V., Spencer, C. N., Nezi, L., et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*, 2017, 359, 97–103.
43. Hill-Kayser CE, Plastaras JP, Tochner Z, et al. TBI during BM and SCT: review of the past, discussion of the present and consideration of future directions. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46:475–84.
44. Hodge JW, Sharp HJ, Gameiro SR. Abscopal regression of antigen disparate tumors by antigen cascade after systemic tumor vaccination in combination with local tumor radiation. *Cancer Biother Radiopharm.* 2012; 27:12–22.
45. Holecek MJ, Harwood AR. Radiotherapy of Kaposi’s sarcoma. *Cancer.* 1978; 41:1733–8.
46. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003; 299: 1057–61.
47. Hryniewicz, A., Boasso, A., Edghill-Smith, Y., et al. CTLA-4 blockade decreases TGF-beta, IDO, and viral RNA expression in tissues of SIVmac251-infected macaques. *Blood*, 2006, 108, 3834–3842.
48. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond Ser B Biol Sci.* (1957) 147:258–67
49. Jacob Ukleja, Erika Kusaka, David T. Miyamoto. Immunotherapy Combined With Radiation Therapy for Genitourinary Malignancies *Frontiers in Oncology* May 2021 | Volume 11 | Article 663852

50. Jang J, Huh YJ, Cho HJ, et al. SIRT1 enhances the survival of human embryonic stem cells by promoting DNA repair. *Stem Cell Reports*. 2017; 9:629–41.
51. Jang NY, Kim DH, Cho BJ, et al. Radiosensitization with combined use of olaparib and PI-103 in triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2015; 15:89.
52. Jiang, W., Chan, C. K., Weissman K., et al. Immune priming of the tumor microenvironment by radiation. *Trends Cancer* 2016,2, 638–645.
53. Jiao, S., Xia, W., Yamaguchi, H., et al. PARP inhibitor upregulates PD-L1 expression and enhances cancer-associated immunosuppression. *Clin. Cancer Res.*, 2017, 23, 3711–3720.
54. Kewal K. Jain. *Personalized Immuno-Oncology*. *Med Princ Pract* 2021; 30:1–16
55. Khagi, Y., Goodman, A. M., Daniels, G. A., et al. Hypermutated circulating tumor DNA: correlation with response to checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Clin. Cancer Res.*, 2017, 23, 5729–5736.
56. Kiessling R, Klein E, Wigzell H. “Natural” killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype. *Eur J Immunol*. (1975) 5:112–7.
57. Kingsley DP. An interesting case of possible abscopal effect in malignant melanoma. *Br J Radiol*. 1975; 48:863–6.
58. Klopp, A. H., Spaeth, E. L., Dembinski, J. L., et al. Tumor irradiation increases the recruitment of circulating mesenchymal stem cells into the tumor microenvironment. *Cancer Res.*, 2007, 67, 11687–11695.
59. Kozin SV, Kamoun WS, Huang Y, et al. Recruitment of myeloid but not endothelial precursor cells facilitates tumor regrowth after local irradiation. *Cancer Res*. 2010; 70:5679–85.

60. Lawrence, T. S., Blackstock, A. W., McGinn, C. The mechanism of action of radiosensitization of conventional chemotherapeutic agents. *Semin.Radiat. Oncol.*,2003, 13, 13–21.
61. Le, D. T., Durham, J. N., Smith, K. N., et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1blockade. *Science*, 2017, 357, 409–413.
62. Lee Y, Auh SL, Wang Y, et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood*. 2009; 114:589–95.
63. Lei Y, Zhang D, Yu J, et al. Targeting autophagy in cancer stem cells as an anticancer therapy. *Cancer Lett*. 2017;393: 33–9
64. Lim JY, Gerber SA, Murphy SP, Lord EM. Type I interferons induced by radiation therapy mediate recruitment and effector function of CD8(+) T cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2014; 63:259–71.
65. Liu, J., Liao, S., Diop-Frimpong, B., Chen, W., et al. TGF-beta blockade improves the distribution and efficacy of therapeutics in breast carcinoma by normalizing the tumor stroma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2012, 109, 16618–16623.
66. Lugade AA, Sorensen EW, Gerber SA, et al. Radiation-induced IFN- production within the tumor microenvironment influences antitumor immunity. *J Immunol*. 2008; 180:3132–9.
67. Lugade, A. A., Moran, J. P., Gerber, S. A., et al. Local radiation therapy of B16 melanoma tumors increases the generation of tumor antigen-specific effector cells that traffic to the tumor. *J.Immunol.*, 2005, 174, 7516–7523.
68. Madyson Colton, Eleanor J. Cheadle, Jamie Honeychurch, Tim M. Illidge. Reprogramming the tumour microenvironment by radiotherapy: implications for radiotherapy and immunotherapy combinations. *Radiat Oncol* (2020) 15:254-270.
69. Marciscano, A. E., Nirschl, T. R., Francica, B. J., et al. Does prophylactic nodal irradiation inhibit potential synergy between

- radiation therapy and immunotherapy? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2016, 96:S88.
70. Marincola, F. M., Jaffee, E. M., Hicklin, D. J., Ferrone, S. Escape of human solid tumors from T-cell recognition: molecular mechanisms and functional significance. *Adv. Immunol.*, 2000,74, 181–273.
71. Martin, A. M., Cagney, D. N., Catalano, P. J., et al. (2018). Immunotherapy and symptomatic radiation necrosis in patients with brain metastases treated with stereotactic radiation. *JAMA Oncol.* doi: 10.1001/jamaoncol.2017. 3993.
72. Mathieu Spaas, Yolande Lievens. Is the Combination of Immunotherapy and Radiotherapy in Non-small Cell Lung Cancer a Feasible and Effective Approach? *Frontiers in Medicine* November 2019 | Volume 6 | Article 244
73. Matsumura S, Wang B, Kawashima N, et al. Radiation-induced CXCL16 release by breast cancer cells attracts effector T cells. *J Immunol.* 2008; 181:3099–107.
74. Matsuoka Y, Nakayama H, Yoshida R, et al. IL-6 controls resistance to radiation by suppressing oxidative stress via the Nrf2-antioxidant pathway in oral squamous cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2016;115: 1234–44.
75. McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop. J.* (2006) 2 6:154–8.
76. Meng Y, Mauceri HJ, Khodarev NN, et al. Ad. Egr-TNF and local ionizing radiation suppress metastases by interferonbeta-dependent activation of antigen-specific CD8+ T cells. *Mol Ther.* 2010; 18:912–20
77. Mills KH. Regulatory T cells: friend or foe in immunity to infection? *Nat Rev Immunol* 2004; 4:841–55.
78. Mole R. Whole body irradiation therapy - radiobiology or medicine? *Br J Radiol.* 1953:234–41.

79. Nishino, M., Ramaiya, N. H., Hatabu, H., Hodi, F. S. Monitoring immune-checkpoint blockade: response evaluation and biomarker development. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2017, 14, 655–668.
80. Obeid, M., Tesniere, A., Ghiringhelli, F., et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. *Nat. Med.* 2007, 13, 54–61.
81. Oiseth SJ, Aziz MS. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. *J Cancer Metastasis Treat.* (2017) 3:250
82. Oshima, Y., Tanimoto, T., Yuji, K., Tojo, A. EGFR-TKI-Associated interstitial pneumonitis in nivolumab-treated patients with non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol.*, 2018, doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4526.
83. Pavletic SZ, Armitage JO. Bone marrow transplantation for cancer: an overview. *Oncologist*, 1996, 1:159–168.
84. Perrin, P. J., Maldonado, J. H., Davis, T. A., et al. CTLA-4 blockade enhances clinical disease and cytokine production during experimental allergic encephalomyelitis. *J. Immunol.*, 1996, 157, 1333–1336.
85. Poleszczuk JT, Luddy KA, Prokopiou S, et al. Abscopal benefits of localized radiotherapy depend on activated T-cell trafficking and distribution between metastatic lesions. *Cancer Res.* 2016; 76:1009–18.
86. Qian, J. M., Yu, J. B., Kluger, H. M., Chiang, V. L. Timing and type of immune checkpoint therapy affect the early radiographic response of melanoma brain metastases to stereotactic radiosurgery. *Cancer*, 2016, 122, 3051–3058.
87. Reits, E. A., Hodge, J. W., Herberts, C. A., et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *J. Exp. Med.*, 2006, 203, 1259–1271.
88. Remon, J., Chaput, N., Planchard, D. Predictive biomarkers for programmed death-1/programmed death ligand immune checkpoint

- inhibitors in nonsmall cell lung cancer. *Curr. Opin. Oncol.*, 2016, 28, 122–129.
89. Reynders K, Illidge T, Siva S, et al. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev.* 2015; 41:503–10.
90. Rizvi, N. A., Mazières, J., Planchard, D., et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immunecheckpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous nonsmall-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.*, 2015, 16, 257–265.
91. Safiye Akkin, Gamze Varan, Erem Bilensoy. A Review on Cancer Immunotherapy and Applications of Nanotechnology to Chemoimmunotherapy of Different Cancers. *Molecules* 2021, 26,
92. Saito H, Tsujitani S, Oka S, Kondo A, et al. An elevated serum level of transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) significantly correlated with lymph node metastasis and poor prognosis in patients with gastric carcinoma. *Anticancer Res.* 2000; 20:4489–93.
93. Samstein, R., Rimmer, A., Barker, C. A., et al. Combined immune checkpoint blockade and radiation therapy: timing and dose fractionation associated with greatest survival duration among over 750 treated patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2017, 99(2Suppl.), S129–S130.
94. Sandra Demaria, Chandan Guha, Jonathan Schoenfeld et al. Radiation dose and fraction in immunotherapy: one-size regimen does not fit all settings, so how does one choose? *Immunother Cancer* 2021; 9: e002038
95. Schoenfeld, J., Jinushi, M., Nakazaki, Y., et al. Active immunotherapy induces antibody responses that target tumor angiogenesis. *Cancer Res.*, 2010, 70, 10150–10160.
96. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* (2011) 331:1565–70

97. Senovilla L., Vacchelli E., Galon J. et al. Trial watch: Prognostic and predictive value of the immune infiltrate in cancer. *Oncoimmunology*. – 2012. – Vol. 1, No. 8. – P. 1323–1343.
98. Shaoming Zhu, Tian Zhang, Lei Zheng et al. Combination strategies to maximize the benefits of cancer immunotherapy *J Hematol Oncol* (2021) 14:156
99. Sharma, S., DeOliveira, R. B., Kalantari, P., et al. Innate immune recognition of an AT-rich stem-loop DNA motif in the *Plasmodium falciparum* genome. *Immunity*, 2011, 35, 194–207.
100. Spanos WC, Nowicki P, Lee DW, et al. Immune response during therapy with cisplatin or radiation for human papillomavirus-related head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 1137–46.
101. Stamell EF, Wolchok JD, Gnjatic S, et al. The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 85:293–5.
102. Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a Novel Cell Type in Peripheral Lymphoid Organs of Mice: I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med*. (1973) 137:1142–62.
103. Stewart BW, Wild CP, eds. World cancer report. Lyon, France: WHO Press, World Health Organization; 2014.
104. Stone HB, Peters LJ, Milas L. Effect of host immune capability on radiocurability and subsequent transplantability of a murine fibrosarcoma. *J Natl Cancer Inst*. 1979; 63:1229–35.
105. Stutman O. Chemical carcinogenesis in nude mice: comparison between nude mice from homozygous matings and heterozygous matings and effect of age and carcinogen dose. *J Natl Cancer Inst*. (1979) 62:353–8
106. Sun J.C., Lanier L.L. “Natural killer cells remember: an evolutionary bridge between innate and adaptive immunity?” *European Journal of Immunology*, vol. 39, no. 8, pp. 2059–2064, 2009.

107. Tang, C., Jiang, W., Yap, T. A. Efficacy and toxic effects of cancer immunotherapy combinations-a double-edged sword. *JAMA Oncol.*, 2018, doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4606.
108. Teng M.W., Galon J., Fridman W.H., et al. From mice to humans: developments in cancer immunoediting // *J Clin Invest.* – 2015. – Vol. 125, No. 9. – P. 3338–3346.
109. Torphy, R. J., Schulick, R. D., Zhu, Y. Newly emerging immune checkpoints: promises for future cancer therapy. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, 18:E2642.
110. Toulany M, Schickfluss TA, Eicheler W, et al. Impact of oncogenic K-RAS on YB-1 phosphorylation induced by ionizing radiation. *Breast Cancer Res.* 2011; 13:R28.
111. Trapani, J. A. The dual adverse effects of TGF-beta secretion on tumor progression. *Cancer Cell*, 2005, 8, 349–350.
112. Van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, Lurquin C, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science.* (1991) 254:1643–7
113. Van Limbergen EJ, De Ruyscher DK, Olivo Pimentel V, et al. Combining radiotherapy with immunotherapy: the past, the present and the future. *Br J Radiol* 2017; 90: 20170157.
114. Vanpouille-Box C, Formenti SC, Demaria S. TREX1 dictates the immune fate of irradiated cancer cells. *Oncoimmunology.* 2017; 6:e1339857.
115. Vanpouille-Box, C., Diamond, J. M., Pilonis, K. A., et al. TGF beta is a master regulator of radiation therapy-induced antitumor immunity. *Cancer Res.*, 2015, 75, 2232–2242.
116. Vatner RE, Cooper BT, Vanpouille-Box C, et al. Combinations of immunotherapy and radiation in cancer therapy. *Front Oncol.* 2014; 4:325.
117. Vermeer, D.W., Spanos, W. C., Vermeer, P. D., et al. Radiation-induced loss of cell surface CD47 enhances immunemediated clearance of human papillomavirus-positive cancer. *Int. J. Cancer* 2013, 133, 120–129.

118. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol.* 2011; 29:235–71.
119. Wang, Y., Liu, H., Diao, L., et al. Hsp90 inhibitor ganetespib sensitizes non-small cell lung cancer to radiation but has variable effects with chemoradiation. *Clin. Cancer, 2016, Res. 22, 5876–5886.*
120. Warrington R., W. Watson, H. Kim, “An introduction to immunology and immunopathology,” *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, vol. 7, article S1, 2011.
121. Watson, R.O., Manzanillo, P. S., Cox, J. S. Extracellular, M. tuberculosis DNA targets bacteria for autophagy by activating the host DNA-sensing pathway. *Cell*, 2012, 150, 803–815.
122. Wei, S. C., Levine, J. H., Cogdill, A. et al. Distinct cellular mechanisms underlie anti-CTLA-4 and anti-PD-1 checkpoint blockade. *Cell*, 2017, 170, 1120.e17–1133.e17.
123. Wilson EB, Livingstone AM. Cutting edge: CD41 T cell-derived IL-2 is essential for help-dependent primary CD81 T cell responses. *J Immunol* 2008; 181: 7445–8.
124. Wong R.X., F.Y. Wong, John Lim et al. Validation of the AJCC 8th prognostic system for breast cancer in an Asian healthcare setting. *The Breast* 40 (2018) 38, 44.
125. Woo SR, Fuertes MB, Corrales L, Spranger S, et al. STING-dependent cytosolic DNA sensing mediates innate immune recognition of immunogenic tumors. *Immunity.* 2014; 41:830–42. Liu et al. *Journal of Hematology & Oncology* (2018) 11:104 Page 12 of 15
126. Wrzesinski SH, Wan YY, Flavell RA. Transforming growth factor-beta and the immune response: implications for anticancer therapy. *Clin Cancer Res.* 2007;13: 5262–70.
127. Xia, T., Konno, H., Ahn, J., Barber, G. N. Deregulation of STING signaling in colorectal carcinoma constrains DNA

- damageresponses and correlates with tumorigenesis. *Cell Rep.*, 2016b, 14, 282–297.
128. Xia, T., Konno, H., and Barber, G. N. Recurrent loss of STING signaling in melanoma correlates with susceptibility to viral oncolysis. *Cancer Res.*, 2016b, 76, 6747–6759.
 129. Xu J, Escamilla J, Mok S, David J, et al. CSF1R signaling blockade stanches tumor-infiltrating myeloid cells and improves the efficacy of radiotherapy in prostate cancer. *Cancer Res.* 2013; 73:2782–94.
 130. Yang, L., Pang, Y., Moses, H. L. TGF-beta and immune cells: an important regulatory axis in the tumor microenvironment and progression. *Trends Immunol.*, 2010, 31, 220–227.
 131. Ye, J. C., and Formenti, S. C. Integration of radiation and immunotherapy in breast cancer - treatment implications. *Breast*, 2017, 38, 66–74.
 132. Yoshida GJ, Saya H. Therapeutic strategies targeting cancer stem cells. *Cancer Sci.* 2016; 107:5–11
 133. Yoshimoto, Y., Oike, T., Okonogi, N., et al. Carbon-ion beams induce production of an immune mediator protein, high mobility group box 1, at levels comparable with X-ray irradiation. *J. Radiat. Res.* 2015, 56, 509–514.
 134. Young, K. H., Baird, J. R., Savage, T., et al. Optimizing timing of immunotherapy improves control of tumors by hypofractionated radiation therapy. *PLoS ONE*, 2016, 11:e0157164.
 135. Yuan, H., J., von Roemeling, C. A., Qie, Y., Multivalent bi-specific nanobioconjugate engager for targeted cancer immunotherapy. *Nat. Nanotechnol.* 2017, 12, 763–769.
 136. Zhang X, Li Y, Wang D, Wei X. miR-22 suppresses tumorigenesis and improves radiosensitivity of breast cancer cells by targeting Sirt1. *Biol Res.* 2017; 50:27.

137. Zhang Y, Xia M, Jin K, Wang S, Wei H, Fan C. et al. Function of the c-Met receptor tyrosine kinase in carcinogenesis and associated therapeutic opportunities. *Mol Cancer*. 2018; 17:45.
138. Zhou R, Wu Y, Wang W. et al. Circular RNAs (circRNAs) in cancer. *Cancer Lett*. 2018; 425:134–42.

Çapa imzalanmışdır: 24.01.2022.
Ölçü: 60x84 1/16. Çap vərəqi: 3,75. Sifariş: 07/22. Say: 100 ədəd.



NURLAR
NƏŞRİYYAT-POLİQRAFİYA
MƏRKƏZİ

Bakı, Az1122, H.Zərdabi 78
Tel: 4977021 / Faks: 4971295
E-poçtu: office@nurlar.az