

УДК 616-092.19

А.А. Кривобок, С.Е. Золотухин, Ю.Ю. Малинин

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

ЗНАЧЕНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В настоящее время международные медицинские организации обеспокоены ростом онкологической заболеваемости населения планеты. Согласно данным Европейской комиссии, озвученным на очередном заседании 22 июля 2020 г., рак предстательной железы (ПЖ) занял 3-е место среди онкологических заболеваний после рака молочной железы и колоректального рака [1]. Многочисленные мировые исследования патогенеза развития онкологических заболеваний, выявили необходимость определения качественного и количественного состава иммунных клеток в организме больного для прогнозирования течения онкологического процесса и контроля эффективности противоопухолевой терапии [2]. Выявлено, что опухолевая ткань инфильтрируется преимущественно Т-лимфоцитами [3]. Также определена взаимосвязь между снижением качества иммунного ответа организма и повышением частоты встречаемости злокачественных опухолей. Частота развития онкологических заболеваний у пациентов на фоне имеющегося иммунодефицита почти в 200 раз выше, чем у пациентов с нормальным иммунологическим статусом. Ведущую роль в патогенезе онкологических заболеваний ПЖ играет изменение гормонального статуса мужчины [4], тем не менее, этиопатогенез онкологических заболеваний всегда включает в себя развитие иммунодефицитных состояний [5], что обуславливает необходимость дальнейшего изучения данного явления.

Возникновение онкологического образования в любой ткани человеческого организма предполагает сбой в работе иммунной системы. Следовательно, иммунодиагностика и иммунотерапия при онкологических заболеваниях ПЖ будет приобретать все большее значение как один из базовых методов диагностики и лечения таких пациентов. Для выявления онкологических заболеваний ПЖ на ранних стадиях «золотым стандартом» признано определение простат-специфического антигена и его фракций. Однако, более достоверным методом является гистологическое исследование ее биопсий-

ного материала [6]. Вместе с тем, при гистологическом исследовании тканей ПЖ причиной диагностических ошибок может быть сходство морфологической картины злокачественной опухоли ПЖ с таковой при других формах патологии, обусловленных воспалительными изменениями или гиперплазией ткани органа [7]. Поэтому дополнительное использование иммуногистохимического метода в ходе анализа морфологической картины биопсийного материала ПЖ с применением специфических антител позволяет более точно осуществлять раннюю диагностику онкологического заболевания. При этом сокращается количество биопсий ПЖ на одного пациента, и появляется возможность начать своевременное лечение пациента [8].

Снижение функциональной активности иммунологического статуса проявляется на ранних стадиях онкологических заболеваний ПЖ и усиливается по мере прогрессирования процесса [9]. При злокачественном течении заболевания ведущими изменениями иммунологических показателей будут: снижение антигензависимой активности Т-лимфоцитов, уменьшение функциональной активности естественных клеток-киллеров. На более поздних стадиях онкологических заболеваний ПЖ происходит активация гуморального звена иммунитета, что может быть обусловлено прорастанием опухоли в соседние ткани и появлением метастазов [10]. Следовательно, количественные изменения активированных Т-лимфоцитов и циркулирующих иммунных комплексов могут отражать начало экстракапсулярного роста опухоли ПЖ [11]. На ранних и локализованных стадиях онкологического процесса количественные характеристики компонентов иммунной системы могут демонстрировать абсолютную норму. Поэтому при обследовании пациентов с подозрением на первичную опухоль ПЖ современными учеными рекомендуется исследовать функци-

ональную активность компонентов иммунной системы и комплиментарность их работы относительно друг друга [12].

Следует отметить, что стандартные методы лечения больных с онкологическими заболеваниями ПЖ (гормональная терапия, лучевая терапия, химиотерапия) сами по себе усугубляют имеющуюся иммунодепрессию у пациентов могут снижать ожидаемую эффективность терапии и выживаемость [13]. Так, в российских исследованиях выявлено, что использование иммуномодулирующих препаратов у больных локализованной формой рака ПЖ после проведенной радикальной простатэктомии позволило увеличить трёхлетнюю безрецидивную выживаемость на 25% [14]. В ходе использования гормонотерапии при раке ПЖ происходит снижения уровня тестостерона ниже посткастрационного уровня, что обуславливает невозможность обеспечения организмом пациента противоопухолевого иммунитета [15]. Использование лучевой терапии у больных с раком ПЖ способствует значительному снижению количества Т-лимфоцитов, а при химиотерапии Т- и В-лимфоцитов [5]. При этом, комплексные методы лечения больных с онкологическими заболеваниями ПЖ вызывают более глубокую иммуносупрессию, чем использование каждого метода в отдельности. Данный факт также следует учитывать при проведении исследований, касающихся участия иммунной системы в развитии и прогрессировании опухолевого процесса в организме человека.

Снижение иммунного ответа организма при появлении первичной опухоли любой локализации обусловлено, в том числе, инфильтрацией неопластической и паранеопластической зоны специфическими регуляторными Т-лимфоцитами (РТЛ), которые в здоровом организме препятствуют развитию аллергических и аутоиммунных реакций, регулируют Т-клеточный гемостаз. Они имеют фенотип CD3+, CD4+, CD25+, CD45R0+, CD95+ и определяются при помощи маркера скурфин (FoxP3), содержащегося внутри РТЛ [16]. В недавних исследованиях выявлено, что РТЛ блокируют противоопухолевые иммунные реакции в организме пациента, активизируя ряд провоспалительных цитокинов, или при непосредственном осуществлении ими межклеточного взаимодействия. Также РТЛ способствуют развитию иммунологической толерантности, которая является ведущим фактором в возникновении и прогрессировании опухолевого процесса в ПЖ [17]. Исследования, изучавшие изменение уровня иммунологической толерантности при прогрессировании опухолевого процесса в ПЖ, выявили корреляционную зависимость между высоким

количественным уровнем РТЛ и скоростью разрастания опухолевой ткани [18]. Другое исследование, посвященное изучению уровня РТЛ (фенотип CD4+, CD25high) в опухолевой ткани и периферической крови при онкологическом процессе ПЖ, доказало, что их максимально высокий уровень отмечался у пациентов при злокачественном течении, минимальный – у здоровых добровольцев, а промежуточные значения уровня РТЛ соответствовали доброкачественному поражению ПЖ. При этом все супернатанты из культивированных образцов опухолевых тканей ПЖ содержали регуляторный Т-клеточный хемотаксин, а так же вызывали миграцию РТЛ. Полученные данные могут дополнить имеющиеся представления об этиопатогенезе опухолей ПЖ и повысить эффективность их ранней диагностики и специфического лечения [19]. Для комплексного понимания участия иммунной системы в возникновении и развитии онкологических заболеваний ПЖ исследовалось взаимодействие М2-макрофагов и РТЛ в неопластических тканях, а также определялась комплиментарность их взаимодействия. Несмотря на то, что между степенью инфильтрации опухолевой ткани ПЖ М2-макрофагами и РТЛ была выявлена достоверная корреляция, их функциональное взаимодействие обнаружено не было. Вместе с тем авторы пришли к заключению, что с повышением уровня М2-макрофагов повышается риск неблагоприятного исхода заболевания ПЖ, поскольку они могут усугублять вызванную РТЛ иммуносупрессию [20].

Для усовершенствования методов дифференциальной диагностики онкологических заболеваний ПЖ было проведено проспективное исследование, в котором проводилось сравнение иммунологических показателей (CD4-, CD8- и FoxP3-положительных клеток) у пациентов с доброкачественными и злокачественными поражениями органа. Исследовались здоровые, опухолевые ткани, ткани переходной зоны и участки атрофии, полученные в результате проведенной радикальной простатэктомии. Выявлено, что уровень инфильтрации РТЛ при раке ПЖ в целом был выше, чем при доброкачественном поражении. Однако количество и инфильтрация РТЛ тканей ПЖ была значительно выше при злокачественном поражении, чем при доброкачественном неатрофическом, а при атрофическом доброкачественном поражении ПЖ уровень РТЛ достоверно не отличался от такового при злокачественном процессе. При этом CD4- и FoxP3-положительные клетки встречались преимущественно в периферических и переходных зонах тканей ПЖ [18].

Большой практический интерес представляет исследование иммунологических показателей у пациентов со случайно обнаруженным раком ПЖ в ходе проведения ее трансуретральной резекции. Наблюдение за такими пациентами показало, что в группе, продемонстрировавшей десятилетнюю выживаемость, уровень РТЛ с фенотипом CD4+ был в 2 раза ниже, чем у умерших от рака ПЖ за этот период. Авторы исследования считают, что данный факт может быть использован как диагностический критерий при определении прогноза течения заболевания, поскольку выявленная инфильтрация в опухолевых тканях Т-хелперами или Т-цитотоксическими клетками диагностировалась в обеих группах и не влияла на выживаемость [21]. Сделанные авторами выводы подтверждаются еще одним исследованием, посвященным определению клинического значения количества и плотности инфильтрации РТЛ клетками в опухолевой ткани и периферической зоне при раке ПЖ. Установлено, что более высокая степень инфильтрации РТЛ опухолевой и периферической зоны ПЖ связана рецидивом заболевания и с увеличением его неблагоприятного исхода, при этом с ростом стадии онкологического заболевания ПЖ происходит рост численности РТЛ в опухолевых тканях. Следует отметить тот факт, что выраженность инфильтрации и количество РТЛ не выявило корреляционной зависимости с показателем Глисона и уровнем простат-специфического антигена у пациентов и может рассматриваться как независимый фактор, отражающий прогрессирование онкологического процесса в ПЖ [22].

Таким образом, к настоящему времени получены убедительные доказательства взаимосвязи между выраженностью качественных и ко-

личественных изменений иммунной системы и тяжестью прогноза онкологических заболеваний ПЖ. Повышение количества РТЛ в периферической крови и тканях ПЖ следует рассматривать как предиктор агрессивности течения опухолевого процесса. Несмотря на выявленную в многочисленных исследованиях корреляционную зависимость между иммуносупрессией и развитием и скоростью прогрессирования онкологических заболеваний ПЖ, четких критериев качественных и количественных изменений компонентов иммунной системы при различных стадиях ее доброкачественного и злокачественного поражения нет [5]. Также не сформировано комплексное понимание происходящих изменений в иммунной системе при возникновении и дальнейшем развитии в организме онкологической патологии, что требует проведения дальнейших исследований в данном направлении. Очевидным является факт, что возможности иммунной системы на поздних стадиях онкологического заболевания не позволяют обеспечить адекватный противоопухолевый иммунитет даже на фоне иммунокоррекции. Тем не менее, более глубокое изучение иммунологических нарушений при различных стадиях онкологического поражения ПЖ позволит обеспечить раннюю диагностику заболевания и прогнозировать его течение. Комплексное понимание патогенеза иммунодепрессии, развивающейся у пациентов с опухолевым поражением ПЖ позволит разрабатывать персонализированные методы лечения, что позволит управлять течением онкологического заболевания (снижать риск рецидивов и метастазирования, улучшать качество жизни пациентов и её продолжительность).

А.А. Кривобок, С.Е. Золотухин, Ю.Ю. Малинин

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

ЗНАЧЕНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Опухоли предстательной железы являются одной из ведущих причин смертности у мужчин среди всех онкологических заболеваний. Одной из ведущих причин таких опухолей является возникновение иммунологической толерантности организма к опухолевой ткани. Выявлено, что определение наличия взаимосвязи между качественными и количественными изменениями иммунной системы и показателями стадийности течения онкологических заболеваний предстательной железы позволит разработать систему критериев прогнозирования течения заболевания у пациентов. Следовательно, выявление спец-

ифических для онкологического заболевания предстательной железы маркеров нарушения функционирования системы противоопухолевой иммунологической защиты позволит обеспечить раннюю и точную диагностику заболевания, индивидуальный подбор специфической терапии и улучшить прогноз течения заболевания.

Ключевые слова: иммунологическая диагностика, иммунотерапия опухолей, опухоль предстательной железы, иммунный статус, иммунологическая толерантность, прогноз заболевания.

A.A. Krivobok, S.E. Zolotukhin, Yu.Yu. Malinin

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, DPR

VALUE OF IMMUNE STATUS IN DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PREDICTION OF PROSTATE TUMORS

Tumors of the prostate gland are one of the leading causes of death in men among all cancers. One of the leading causes of such tumors is the emergence of the body's immunological tolerance to tumor tissue. It was revealed that the determination of the presence of a relationship between qualitative and quantitative changes in the immune system and indicators of the staging of the course of prostate cancer will make it possible to develop a system of criteria for predicting the course of the dis-

ease in patients. Therefore, the identification of markers of dysfunction of the antitumor immunological defense system, specific for prostate cancer, will provide early and accurate diagnosis of the disease, individual selection of specific therapy, and improve the prognosis of the course of the disease.

Key words: immunological diagnostics, immunotherapy of tumors, prostate tumor, immune status, immunological tolerance, disease forecast.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Commission. Cancer incidence and mortality in EU-27 countries, 22 July 2020. URL: <https://ec.europa.eu/jrc/en/news/2020-cancer-incidence-and-mortality-eu-27-countries>.
2. Хайдуков С.В., Зурочка А.В., Тотолян Арег А., Черешнев В.А. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (методом многоцветного цитометрического анализа). Медицинская иммунология. 2009; 11 (2-3): 227-238.
3. Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., Berger E.R., Small E.J., Penson D.F., Redfern C.H., Ferrari A.C., Dreicer R., Sims R.B., Xu Y., Frohlich M.W., Schellhammer P.F.; IM-PACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (5): 411-422.
4. Аляев Ю.Г., Крупинов Г.Е., Амосов А.В., Григорян В.А., Безруков Е.А., Чалый М.Е. Рак простаты и HIFU-терапия. Урология. 2007; 6: 32-38.
5. Торопова Н.Е., Сидоров И.Т. Иммунологические и иммуногенетические аспекты патогенеза, диагностики и прогноза рака предстательной железы. Вестник СамГУ Естественнаучная серия. 2007; 8 (58): 239-251.
6. Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю., Рыбалов М. А. Ошибки диагностики и стадирования рака предстательной железы. Урологические ведомости. 2013; 3 (1): 23-27.
7. Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Орлов И.Н., Протошак В.В., Скрябин О.Н., Бабкин П.А., Багров Ф.А., Катунин А.С., Мартов А.Г., Шукин В.Л. Иммунологические аспекты диагностики рака предстательной железы. Вестник урологии. 2018; 6 (4): 42-48.
8. Kalantari MR, Anvari K, Jabbari H, Tabrizi FV. p63 is more sensitive and specific than 34βE12 to differentiate adenocarcinoma of prostate from cancer mimickers. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2014; 17 (7): 497-501.
9. Топузов М.Э., Прудухин А.Е., Гайкова Л.Б. Иммунопоказатели в ранней диагностики рака предстательной железы: материалы II конгресса российского общества онкоурологов. 4-5 октября 2007. Москва; 2007: 60-61.
10. Матвеев Б.П., Катагидзе З.Г. Влияние распространенности процесса и лечения на фенотип лимфоцитов периферической крови больных раком предстательной железы. Урология и нефрология. 1995; 6: 36-38.
11. Лубенников А.Е., Григорян В.А., Шпотъ Е.В. Современные представления об иммунопатогенезе рака предстательной железы. Естественные и технические науки. 2008; 5 (37): 119-120.
12. Berlyn K.A. et al. Generation of CD4 (+) and CD8 (+) T lymphocyte responses by dendritic cells armed with PSA/anti-PSA (antigen/antibody) complexes. *Clin. Immunol.* 2001; 101 (3): 276-283.

REFERENCES

1. European Commission. Cancer incidence and mortality in EU-27 countries, 22 July 2020. Available at: <https://ec.europa.eu/jrc/en/news/2020-cancer-incidence-and-mortality-eu-27-countries>.
2. Hajdukov S.V., Zurochka A.V., Totoljan Areg A., Chereshevnev V.A. Osnovnye i malye populjacii limfocitov perifericheskoj krvi cheloveka i ih normativnye znachenija (metodom mnogocvetnogo citometricheskogo analiza). *Medicinskaja immunologija* [Basic and small populations of human peripheral blood lymphocytes and their normative values (by the method of multicolor cytometric analysis)]. *Medicinskaja immunologija.* 2009; 11 (2-3): 227-238 (in Russian).
3. Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., Berger E.R., Small E.J., Penson D.F., Redfern C.H., Ferrari A.C., Dreicer R., Sims R.B., Xu Y., Frohlich M.W., Schellhammer P.F.; IM-PACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (5): 411-422.
4. Aljaev Ju.G., Krupinov G.E., Amosov A.B., Grigorjan V.A., Bezrukov E.A., Chalaj M.E. Rak prostaty i HIFU-terapija. *Urologija.* 2007; 6: 32-38 (in Russian).
5. Toropova N.E., Sidorov I.T. Immunologicheskie i immunogeneticheskie aspekty patogeneza, diagnostiki i prognoza raka predstatel'noj zhelezy. *Vestnik SamGU Estestvennonauchnaja serija.* 2007; 8(58): 239-251 (in Russian).
6. Al'-Shukri S.H., Borovec S.Ju., Rybalov M. A. Oshibki diagnostiki i stadirov anija raka predstatel'noj zhelezy. *Urologicheskie vedomosti.* 2013;3(1):23-27 (in Russian).
7. Popov S.V., Gusejnov R.G., Orlov I.N., Protoshhak V.V., Skryabin O.N., Babkin P.A., Bagrov F.A., Katunin A.S., Martov A.G., Shhukin V.L. Immunologicheskie aspekty diagnostiki raka predstatel'noj zhelezy. *Vestnik urologii. Vestnik urologii.* 2018; 6 (4):42-48 (in Russian).
8. Kalantari MR, Anvari K, Jabbari H, Tabrizi FV. p63 is more sensitive and specific than 34βE12 to differentiate adenocarcinoma of prostate from cancer mimickers. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2014; 17 (7): 497-501.
9. Topuzov M.Je., Prjaduhin A.E., Gajkova L.B. Immunopokazateli v rannej diagnostiki raka predstatel'noj zhelezy: materialy II kongressa rossijskogo obshhestva onkourologov 2007 October 4-5. Moscow; 2007: 60-61 (in Russian).
10. Matveev B.P., Katagidze Z.G. Vlijanie rasprostranennosti processa i lechenija na fenotip limfocitov perifericheskoj krvi bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy. *Urologija i nefrologija.* 1995; 6: 36-38 (in Russian).
11. Lubennikov A.E., Grigorjan V.A., Shpot' E.V. Sovremennye predstavlenija ob immunopatogeneze raka predstatel'noj zhelezy. *Estestvennye i tehnicheckie nauki.* 2008; 5(37): 119-120 (in Russian).
12. Berlyn K.A. et al. Generation of CD4 (+) and CD8 (+) T lymphocyte responses by dendritic cells armed with PSA/

13. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Атауллаханов Р.И., Шпотъ Е.В., Лубенников А.Е. Иммуноterapia больных раком предстательной железы: вчера, сегодня, завтра. *Врач.* 2007; 11: 37-39.
14. Лубенников А.Е., Григорян В.А., Атауллаханов Р.И., Пичугин А.В. Результаты комплексного лечения больных раком предстательной железы с применением иммуномакса: материалы III конгресса Российского Общества Онкоурологов. 2-3 октября 2008. Москва; 2008: 53-54.
15. Berruti I.A. et. al. Independent prognostic role of circulating chromogranin A in prostatic cancer patients with hormone-refractory disease. *Endocrine relative Cancer.* 2005; 12: 109-117.
16. Schubert L.A., Jeffery E., Zhang Y., Ramsdell F., Ziegler S.F. Scurfin (FOXP3) acts as a repressor of transcription and regulates T cell activation. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (40): 37672-37679.
17. Kuniwa Y., Miyahara Y., Wang H.Y., Peng W., Peng G., Wheeler T.M., Thompson T.C., Old L.J., Wang R.F. CD8+Foxp3+ regulatory T cells mediate immunosuppression in prostate cancer. *Clin. Cancer. Res.* 2007; 13: 6947-6958.
18. Valdman A., Jaraj S.J., Comperat E., Charlotte F., Roupert M., Pisa P., Egevad L. Distribution of Foxp3-, CD4-, and CD8-positive lymphocytic cells in benign and malignant prostate tissue. *APMIS.* 2010; 118: 360-365.
19. Miller A.M., Lundberg K., Ozenci V., Banham A.H., Hellström M., Egevad L., Pisa P. CD4+CD25high T cells are enriched in the tumor and peripheral blood of prostate cancer patients. *J. Immunol.* 2006; 177 (10): 7398-7405.
20. Erlandsson A., Carlsson J., Lundholm M., Fält A., Andersson S.O., Andrén O., Davidsson S. M2 macrophages and regulatory T cells in lethal prostate cancer. *Prostate.* 2019; Vol. 79, 4: 363-369.
21. Davidsson S., Ohlson A.L., Andersson S.O., Fall K., Meisner A., Fiorentino M., Andrén O., Rider J.R. CD4 helper T cells, CD8 cytotoxic T cells, and FOXP3(+) regulatory T cells with respect to lethal prostate cancer. *Mod. Pathol.* 2013; 26: 448-455.
22. Flammiger A., Weisbach L., Huland H. Tennstedt P., Simon R., Minner S., Bokemeyer C., Sauter G., Schlomm T., Trepel M. High tissue density of FOXP3+ T cells is associated with clinical outcome in prostate cancer. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49: 1273-1279.
- anti-PSA (antigen/antibody) complexes. *Clin. Immunol.* 2001; 101 (3): 276-283.
13. Aljaev Ju.G., Grigorjan V.A., Ataullahanov R.I., Shpot' E.V., Lubennikov A.E. Immunoterapija bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy: vchera, segodnja, zavtra. *Vrach.* 2007; 11: 37-39 (in Russian).
14. Lubennikov A.E., Grigorjan V.A., Ataullahanov R.I., Pichugin A.V. Rezul'taty kompleksnogo lechenija bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy s primeneniem immunomaksa: materialy III kongressa Rossijskogo Obshhestva Onkourologov 2008 October 2-3. Moscow; 2008: 53-54 (in Russian).
15. Berruti I.A. et. al. Independent prognostic role of circulating chromogranin A in prostatic cancer patients with hormone-refractory disease. *Endocrine relative Cancer.* 2005; 12: 109-117.
16. Schubert L.A., Jeffery E., Zhang Y., Ramsdell F., Ziegler S.F. Scurfin (FOXP3) acts as a repressor of transcription and regulates T cell activation. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (40): 37672-37679.
17. Kuniwa Y., Miyahara Y., Wang H.Y., Peng W., Peng G., Wheeler T.M., Thompson T.C., Old L.J., Wang R.F. CD8+Foxp3+ regulatory T cells mediate immunosuppression in prostate cancer. *Clin. Cancer. Res.* 2007; 13: 6947-6958.
18. Valdman A., Jaraj S.J., Comperat E., Charlotte F., Roupert M., Pisa P., Egevad L. Distribution of Foxp3-, CD4-, and CD8-positive lymphocytic cells in benign and malignant prostate tissue. *APMIS.* 2010; 118: 360-365.
19. Miller A.M., Lundberg K., Ozenci V., Banham A.H., Hellström M., Egevad L., Pisa P. CD4+CD25high T cells are enriched in the tumor and peripheral blood of prostate cancer patients. *J. Immunol.* 2006; 177 (10): 7398-7405.
20. Erlandsson A., Carlsson J., Lundholm M., Fält A., Andersson S.O., Andrén O., Davidsson S. M2 macrophages and regulatory T cells in lethal prostate cancer. *Prostate.* 2019; Vol. 79, 4: 363-369.
21. Davidsson S., Ohlson A.L., Andersson S.O., Fall K., Meisner A., Fiorentino M., Andrén O., Rider J.R. CD4 helper T cells, CD8 cytotoxic T cells, and FOXP3(+) regulatory T cells with respect to lethal prostate cancer. *Mod. Pathol.* 2013; 26: 448-455.
22. Flammiger A., Weisbach L., Huland H. Tennstedt P., Simon R., Minner S., Bokemeyer C., Sauter G., Schlomm T., Trepel M. High tissue density of FOXP3+ T cells is associated with clinical outcome in prostate cancer. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49: 1273-1279.