

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ -
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ БИОФИЗИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ А.И. БУРНАЗЯНА»

На правах рукописи

Любаева Екатерина Сергеевна

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ РАННИХ
ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ КОЖИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Специальность 1.5.1 Радиобиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель центра биомедицинских и
аддитивных технологий

Астрелина Татьяна Алексеевна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Рак молочной железы: современное представление	12
1.2 Современные тренды лечения рака молочной железы	16
1.3 Методы и режимы лечения рака молочной железы	19
1.4 Влияние лучевой терапии на организм.....	22
1.5 Влияние лучевой терапии на системно-воспалительную реакцию у пациентов с раком молочной железы	25
1.6 Влияние лучевой терапии на показатели клеточного иммунитета у пациентов с раком молочной железы	37
1.7 Роль фактора некроза опухоли в патогенезе рака молочной железы и в развитии лучевых повреждений кожи	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	51
2.1 Общая характеристика клинического материала	51
2.2 Методы исследования.....	57
2.3 Методы оценки результатов лечения и статистической обработки полученных данных	68
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	73
3.1 Оценка влияния клинико-морфологических характеристик на развитие ранних лучевых повреждений кожи у пациентов с раком молочной железы после применения лучевой терапии.....	73
3.2 Системно-воспалительная реакция у пациентов с раком молочной железы на фоне применения лучевой терапии	104
3.3 Сравнение влияния методов лучевой терапии на развитие ранних лучевых повреждений кожи у пациентов с раком молочной железы	112
3.4 Влияние полиморфизмов гена TNF на развитие ранних лучевых повреждений кожи у пациентов с раком молочной железы.....	118

3.5 Оценка основных показателей клеточного иммунитета с ранними лучевыми повреждениями кожи у пациентов с раком молочной железы на фоне лучевой терапии.....	125
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	137
ВЫВОДЫ.....	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	143
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	146
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	189

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. По оценкам международных экспертов, ежегодный прирост новых случаев рака молочной железы (РМЖ) в мире превышает 2 миллиона, что соответствует 10–18% всех злокачественных новообразований (ЗНО) [258]. Показатель смертности от данного заболевания остаётся критически высоким — около 11,6% (по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2018 год).

В структуре онкологической заболеваемости российских женщин РМЖ устойчиво занимает первое место с долей 20,5% [13]. При этом каждая пятая пациентка (20,2%) впервые выявляется уже на III стадии — местно-распространённой форме заболевания [13].

РМЖ характеризуется генетической неоднородностью и широким спектром клинических форм, что делает его одним из наиболее сложных для лечения онкологических заболеваний. Современный стандарт ведения пациенток с РМЖ предполагает обязательное взаимодействие хирургов, химиотерапевтов, радиотерапевтов и онкологов на всех этапах — от первичной диагностики до завершающего этапа наблюдения. Такой мультидисциплинарный подход позволяет индивидуализировать тактику и улучшить отдалённые результаты.

В рамках комплексного противоопухолевого лечения РМЖ лучевая терапия (ЛТ) выступает в качестве одного из ключевых компонентов [4]. ЛТ, как правило, применяется в качестве завершающего, адъювантного этапа лечения первичного РМЖ после хирургического вмешательства и медикаментозной терапии для повышения локального контроля над опухолевым процессом [96].

Адъювантная дистанционная лучевая терапия (АДЛТ) является обязательным компонентом комплексного лечения РМЖ. Её назначают после радикальной мастэктомии, а также после органосохраняющих операций [101]. Согласно результатам клинических исследований, включение

послеоперационного облучения в схему терапии достоверно снижает частоту локорегионарных рецидивов (ЛРР) и улучшает показатели общей выживаемости пациенток [70, 79, 101].

Использование современных медицинских технологий и оборудования для дистанционной ЛТ, а также создание трехмерных моделей планируемого объема лечения обеспечили высокую степень конформности облучения. Это позволило значительно снизить дозы ионизирующего излучения (ИИ), воздействующего на здоровые ткани и критические органы, окружающие опухоль, а также проводить органосохраняющие операции при РМЖ.

Степень разработанности проблемы. Поражение нормальных тканей при лучевой терапии РМЖ является закономерным следствием облучения. Степень выраженности и частота этих повреждений зависят от совокупности факторов: применяемой техники облучения, анатомических особенностей грудной клетки, разовой и суммарной очаговых доз, индивидуальной радиочувствительности, возраста пациентки, а также наличия избыточной массы тела и сопутствующей патологии.

По оценкам, у 90% больных РМЖ после получения ЛТ развивается лучевой эпидермит [74]. Воздействие терапевтических доз ИИ приводит к развитию стойкой кожной эритемы, шелушению, отёку, зуду, высыпаниям, болевому синдрому и изъязвлению.

Выбор оптимальной стратегии профилактики острой лучевой токсичности кожи остаётся одной из нерешённых задач в практической онкологии. Это связано с недостатком клинических исследований, позволяющих прогнозировать выраженность кожной реакции у конкретной пациентки и разрабатывать персонифицированные меры профилактики [130]. В последние годы проблема снижения частоты и тяжести радиационно-индуцированных повреждений кожи приобретает особую актуальность в связи с ростом числа пациенток, получающих ЛТ.

Таким образом, наличие нерешённых вопросов в комплексной оценке факторов риска ранних лучевых реакций кожи у пациенток с РМЖ определяет

необходимость проведения настоящего исследования и подтверждает его актуальность.

Цель исследования: оценка факторов риска развития ранних лучевых реакций кожи у пациентов с раком молочной железы после применения лучевой терапии.

Задачи исследований:

1. Оценить влияние клинико-морфологических характеристик на развитие ранних лучевых повреждений кожи у пациентов с РМЖ после применения лучевой терапии.
2. Изучить системно-воспалительную реакцию у пациентов с РМЖ на фоне применения лучевой терапии.
3. Сравнить влияние методов лучевой терапии на развитие ранних лучевых повреждений кожи у пациентов с РМЖ.
4. Изучить влияние полиморфизмов гена TNF на развитие ранних лучевых повреждений кожи у пациентов с РМЖ.
5. Оценить основные показатели клеточного иммунитета с ранними лучевыми повреждениями кожи у пациентов с РМЖ на фоне лучевой терапии.

Научная новизна.

Впервые получены данные о влиянии клинико-морфологических характеристик на развитие ранних лучевых повреждений кожи (РЛПК) II–III степени у пациенток с РМЖ, получавших лучевую терапию: возраст старше 50 лет, ожирение III степени, сахарный диабет, курение, HER2-позитивный нелюминальный подтип по сравнению с люминальным А. Установлено, что лучевая терапия вызывает значительное снижение показателей периферической крови, особенно выраженное у пациенток, получавших предшествующую полихимиотерапию (ПХТ), по сравнению с пациентками без ПХТ: лейкоцитов и тромбоцитов.

Впервые установлено, что у пациенток, получавших ПХТ, у которых развилась РЛПК II–III степени, интегральные индексы системного воспалительного ответа (ИСВО $\geq 1,25$) и системного воспаления (ИСВ ≥ 540)

достоверно выше, чем у пациенток с РЛПК I степени. Если исходные значения этих индексов превышают пороговые уровни, риск тяжёлого дерматита увеличивается в 3 раза и более. У этих же пациенток отмечается преобладание CD8⁺ цитотоксических Т-клеток и снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ).

Установлено отсутствие статистически значимого влияния методов лучевой терапии (3D-CRT, IMRT, VMAT) на развитие ранних лучевых реакций кожи у пациенток с РМЖ.

Впервые установлено, что уровень фактора некроза опухоли (sTNF) в сыворотке крови достоверно ниже у пациенток с РМЖ — носительниц маркерных аллелей HLA-A01, HLA-DRB1*03 и HLA-B08 — по сравнению с пациентками, у которых эти аллели отсутствуют. У носительниц генотипа -308A/AN8.1— выявлено повышение уровня sTNF как после оперативного лечения, так и после АДЛТ, при этом аналогичная тенденция сохранялась при сопоставлении с группой -308GG. В архивной выборке показаны различия уровня sTNF у носительниц аллеля -308A в зависимости от присутствия маркерных аллелей AN8.1; после проведения адъювантной дистанционной лучевой терапии (АДЛТ) данные различия также сохранялись.

Установлено достоверное снижение абсолютного содержания всех исследуемых субпопуляций лимфоцитов у пациенток с РМЖ после завершения АДЛТ по сравнению с исходными значениями: В-лимфоцитов (CD19⁺), Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺). По относительным показателям также выявлено снижение уровня Т-лимфоцитов (CD3⁺) и Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺). При этом иммунорегуляторный индекс был достоверно выше в группе без предшествующей ПХТ по сравнению с группой, получавшей ПХТ, как до начала АДЛТ, так и после её завершения.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость исследования обусловлена уникальностью полученных результатов по оценке факторов риска развития РЛПК у пациентов с РМЖ после применения ЛТ.

Практическая значимость работы обусловлена тем, что обоснована необходимость выделения групп повышенного риска (пациентов с диабетом, курящих и с ожирением) для проведения превентивных мероприятий, тщательного мониторинга в процессе ЛТ. В клинической практике следует активно рекомендовать пациентам отказ от курения до начала ЛТ.

Полученные данные о частоте и степени тяжести РЛПК в зависимости от клинико-морфологических характеристик, системно-воспалительной реакции, метода ЛТ, полиморфизмов гена *TNF* и показателей клеточного иммунитета позволяют прогнозировать индивидуальный риск кожных осложнений и своевременно применять профилактические меры.

Методология и методы исследования. Исследование проведено в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в рамках государственного контракта по Федеральной целевой программе «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2035 года» (НИР «Технология-20» и «Технология-23»).

У пациенток с РМЖ проведён комплекс клинических, инструментальных, морфологических и лабораторных исследований. В плане комбинированного лечения применялась АДЛТ. Проведена оценка частоты и степени тяжести РЛПК в зависимости от клинико-морфологических характеристик, системно-воспалительной реакции, метода ЛТ, полиморфизмов гена *TNF* и показателей клеточного иммунитета до и после облучения. Полученные данные обработаны методами вариационной статистики.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Прогнозирование риска развития ранних лучевых повреждений кожи при назначении адъювантной лучевой терапии у пациентов с РМЖ на основании клинико-морфологических характеристик позволяет предсказать частоту и степень тяжести кожных реакций.
2. Адъювантная дистанционная лучевая терапия у пациентов с РМЖ в зависимости от предшествующей полихимиотерапии приводит к развитию кожных реакций различной степени тяжести, снижению системно-воспалительной реакции и угнетению клеточного иммунитета.
3. Полиморфизмы гена TNF влияют на развитие ранних лучевых повреждений кожи у пациентов с РМЖ после лучевой терапии.

Степень достоверности результатов. Обоснованность полученных данных определяется достаточным количеством клинического материала (168 пациенток), периодом наблюдения (2020–2025 гг.), а также использованием современных высокоинформативных клинических, диагностических, морфологических, иммунологических и молекулярно-генетических методов исследования. Достоверность выводов подтверждена адекватной статистической обработкой данных и публикацией основных результатов в рецензируемых научных изданиях, включённых в перечень ВАК.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Содержание диссертационной работы соответствует паспорту специальности 1.5.1 — «Радиобиология» по следующим направлениям: взаимодействие ИИ с биологическими объектами (п.1); изучение закономерностей биологического ответа на облучение (п.2); механизмы молекулярных и генетических изменений в клетках при действии излучений (п.4–5); клеточная радиобиология, механизмы клеточной радиочувствительности и радиорезистентности (п.6); медицинская радиобиология, радиационная иммунология, радиобиология опухолей, основы лучевой терапии (п.11).

Апробация результатов исследования. Апробация диссертации проведена на совместном заседании секции №2 Ученого совета ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и кафедры регенеративной медицины, гематологии, молекулярной цитогенетики с курсом педиатрии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России 17.06.2026 г.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в учебный процесс МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, а также в клиническую деятельность отделения радиотерапии с койками дневного стационара.

Личный вклад автора в выполнение работы. Личный вклад автора заключался в определении степени изученности проблемы, постановке цели и задач, выборе объёма и методов исследования, сборе клинического материала, а также в статистической обработке и интерпретации полученных данных на всех этапах выполнения работы.

Связь задач исследования с проблемным планом. Настоящая работа представляет собой прикладное исследование, выполненное на базе ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Исследование проведено в рамках государственного контракта по Федеральной целевой программе «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2035 года» при выполнении научно-исследовательских работ «Технология-20» и «Технология-23».

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ в рецензируемых журналах, включённых в Перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ. Зарегистрирован 1 патент на изобретение. Основные результаты работы представлены на VI, VII и VIII научно-практических конференциях «Научный авангард» (2024–2026 гг.), I Всероссийском конгрессе с международным участием «Неотложная онкология 2024», X Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2024», а также на Международном

научно-практическом форуме молодых учёных и специалистов «Ильинские чтения 2026».

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 190 страницах машинописного текста, включает 11 таблиц и 39 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Библиографический указатель включает 304 источника, из которых 16 отечественных и 288 иностранных. Оформление работы выполнено в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011, ГОСТ 7.1-2003, ГОСТ Р 7.0.5 и ГОСТ 2.105.

Внедрение результатов в практику. По завершении диссертационного исследования подготовлены и утверждены в установленном порядке врачебные методические указания «Индивидуальная оценка радиочувствительности стволовых клеток и клеток крови у лиц, подвергшихся радиационному облучению (на примере лучевой терапии пациентов с раком молочной железы)» (утверждены директором ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России А.С. Самойловым 01 ноября 2022 г.). Полученные результаты внедрены в клиническую практику Центра.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Рак молочной железы: современное представление

1.1.1 Эпидемиологические аспекты, клинико-морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика рака молочной железы

В структуре онкологической заболеваемости женщин РМЖ занимает первую позицию в мире. Высокая распространённость и значительное влияние на прогноз и качество жизни пациенток определяют лечение РМЖ как одну из актуальнейших проблем современной клинической онкологии [244]. Аналогичная тенденция наблюдается и в Российской Федерации: по данным 2023 года, на долю данной патологии приходится 22,5% всех ЗНО у женщин [2]. За период с 2013 по 2023 год отмечен устойчивый рост заболеваемости — показатель распространённости увеличился с 391,7 до 541,7 случая на 100 тыс. женского населения, что свидетельствует о сохраняющейся негативной динамике. При этом в 75,2% случаев заболевание выявляется на I–II стадиях [2]. Однако, несмотря на прогресс в диагностике и визуализации, доля запущенных форм (III–IV стадии) остаётся высокой — 24,4% [2].

Благодаря совершенствованию диагностических подходов в Российской Федерации за последние десятилетия отмечен устойчивый прогресс в раннем выявлении ЗНО. В 2023 году доля случаев, диагностированных на I стадии, достигла 36,3% — это наибольший показатель среди всех стадий [2]. Своевременная диагностика открывает возможность для проведения радикального лечения в комбинированном или комплексном объёме, включающем хирургическое вмешательство, системную противоопухолевую терапию и лучевое лечение.

1.1.2. Клинико-морфологические особенности рака молочной железы

Классификация морфологических подтипов РМЖ основана на их микроскопических характеристиках [15]. Эти особенности включают инвазивность, гистологические паттерны и молекулярные маркеры.

Инвазивный рак молочной железы характеризуется способностью к инвазивному росту, то есть проникновению в окружающие ткани.

Протоковый рак молочной железы развивается из клеток эпителия, выстилающих протоки молочной железы. Ранее считалось, что большинство карцином молочной железы происходят из протоков, однако современные исследования показали, что большинство опухолей исходят из дольково-протоковых терминальных единиц, которые включают как дольки, так и терминальные протоки.

Специфические подтипы рака молочной железы включают [15]:

Инвазивная дольковая карцинома - происходит из дольково-протоковых терминальных единиц.

Тубулярная карцинома - характеризуется наличием трубчатых структур, образованных хорошо дифференцированными клетками.

Муцинозная карцинома - клетки опухоли выделяют слизеподобное вещество (муцин).

Медулярная карцинома - отличается крупными клетками, возникающими в результате слияния отдельных клеток, и выраженной воспалительной инфильтрацией.

Микропапиллярная карцинома - характеризуется образованием микропапиллярных структур из гнезд и желез клеток. Часто эти опухоли являются гормон- и HER2-позитивными, но также склонны к более раннему метастазированию.

Метапластическая карцинома - морфологически теряет признаки, характерные для РМЖ, и может напоминать саркому. Для подтверждения диагноза требуется проведение дополнительных исследований, таких как иммуногистохимическое (ИГХ) исследование.

Другие редкие подтипы: включают карциномы с уникальными морфологическими и молекулярными характеристиками.

При местно-распространённых формах РМЖ структура гистологических подтипов существенно отличается от таковой при ранних

стадиях. Удельный вес HER2-позитивных опухолей достигает 38–48%, в то время как частота редких гистологических типов с относительно благоприятным прогнозом (медулярный, папиллярный, тубулярный, слизистый) не превышает 2% [9].

1.1.3 Классификация рака молочной железы на основе молекулярно-генетических характеристик

Развитие молекулярно-генетических методов диагностики в течение последних десяти лет открыло новые возможности для идентификации и детальной характеристики молекулярных и генетических сигнатур опухолей молочной железы. Это позволило по-новому взглянуть на внутреннюю неоднородность РМЖ, которая сохраняется даже при принадлежности опухолей к одному молекулярному подтипу [211].

Несмотря на внедрение современных молекулярно-генетических технологий, в клинической практике основным методом типирования РМЖ остаётся ИГХ. Диагностический алгоритм предусматривает оценку экспрессии рецепторов стероидных гормонов эстрогенов и прогестеронов (ER и PR), HER2/neu и индекса пролиферативной активности Ki-67 [208].

Согласно современным представлениям, РМЖ подразделяется на четыре основных молекулярных подтипа, каждый из которых характеризуется уникальным профилем экспрессии ключевых биомаркеров [214].

Люминальный А подтип, выявляемый в 35–40% наблюдений, относится к числу наиболее распространённых вариантов РМЖ. Он представляет собой гормонозависимую опухоль с низким пролиферативным потенциалом, для которой типичны экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона и отсутствие амплификации HER2 [255]. По данным исследования P. Maisonneuve и соавт., данный подтип ассоциирован с более высокой 10-летней безрецидивной выживаемостью и более низкой частотой отдалённых метастазов по сравнению с люминальным В [184].

Для люминального В подтипа характерна экспрессия рецепторов стероидных гормонов (при этом наличие PR не является обязательным

признаком), высокий пролиферативный индекс Ki-67 и, в ряде случаев, гиперэкспрессия HER2/neu. Именно эти особенности определяют его более неблагоприятный прогноз по сравнению с другими биологическими подтипами РМЖ. Частота встречаемости люминального В в популяции составляет около 20% [252].

HER2-позитивный подтип РМЖ характеризуется высокой агрессивностью, низкой чувствительностью к химиопрепаратам и предрасположенностью к рецидивам. Его отличительная черта — гиперэкспрессия HER2 при гормонально-негативном фенотипе эстрогенов и прогестеронов (ER–, PR–). Данный вариант встречается не более чем в 15% случаев [29]. В работе A.S. Caudle и коллег (n=595, ранний РМЖ, неоадьювантная химиотерапия + органосохраняющие операции, 1997–2005 гг., медиана наблюдения 64 мес.) общая 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 93,8%. У пациенток с HER2+ и трижды негативным раком резидуальный опухолевый рост ассоциировался с уменьшением этого показателя до 86,5% и 89,5% соответственно [57].

Среди всех молекулярных вариантов РМЖ наиболее неблагоприятным считается трижды негативный (базальноподобный) подтип, который характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2. Частота встречаемости данного варианта в популяции составляет от 25 до 39% [296]. Клиническое течение трижды негативного подтипа отличается высокой агрессивностью, нередко сопровождается мутациями в гене BRCA1 и связано с низкой продолжительностью жизни пациенток. Согласно данным проспективного исследования C. Liedtke с соавт. (n=1118, пациентки с трижды негативным подтипом, неоадьювантная химиотерапия), частота достижения полного морфологического ответа (pCR) составила 22%. В то же время для других молекулярных вариантов РМЖ этот показатель оказался вдвое ниже — 11% [173]. Выделяемые с помощью ИГХ анализы молекулярные подтипы РМЖ, хотя и коррелируют с генетическими данными, не являются их точным отражением, а служат клинически доступным приближением к биологической

сущности опухоли. При этом каждый из подтипов характеризуется уникальными особенностями патогенеза, различной чувствительностью к проводимой терапии и неодинаковой склонностью к рецидивированию и метастазированию.

1.2 Современные тренды лечения рака молочной железы

В современной онкологии ЛТ является важнейшим компонентом комбинированного лечения РМЖ, наряду с хирургическим и лекарственным методами. ЛТ используют на всех этапах опухолевого процесса — от самой ранней (TisN0M0) до распространённой IV стадии, что подтверждает её универсальность и обязательность для большинства больных.

Для большинства ЗНО, в том числе РМЖ, разработаны унифицированные лечебные протоколы, обеспечивающие максимальную эффективность терапии. К числу таких регламентирующих документов относятся клинические рекомендации RUSSCO, ESTRO, алгоритмы NCCN и другие авторитетные руководства [10, 116, 209]. Эти документы базируются на обобщении данных доказательной медицины и опыта ведущих специализированных центров. Согласно анализу, выполненному Delaney G. с соавт., потребность в ЛТ среди первичных больных РМЖ составляет 83% [84].

В локальном контроле РМЖ хирургический метод сохраняет ведущее значение. Мастэктомия применяется как в лечебных целях, так и в качестве профилактической меры у носителей наследственных мутаций [234]. За последние десятилетия органосохраняющие операции прочно вошли в клиническую практику как равноценная замена мастэктомии, что подтверждено данными масштабных исследований, продемонстрировавших сходные результаты выживаемости [8, 16, 71, 102, 271]. Вплоть до середины XX века радикальная мастэктомия, предложенная Вильямом Холстедом в 1889 году, оставалась основным методом хирургического лечения РМЖ [125]. Однако в 1943 году Haagensen C. и Stout A. определили ряд клинических признаков (язвенные дефекты кожи, отёк, ограничение подвижности опухоли

и другие), которые служили предикторами неблагоприятного исхода в случаях, когда ограничивались лишь оперативным вмешательством [123].

Согласно приведённым данным, послеоперационная АДЛТ после мастэктомии и органосохраняющих вмешательств обеспечивает два значимых эффекта: сокращение частоты местных рецидивов и снижение показателей летальности (как специфической для РМЖ, так и общей) [69, 207, 259].

Показания к проведению послеоперационной ЛТ у пациенток с РМЖ после мастэктомии

Адьювантное облучение после мастэктомии показано не только при распространённых опухолевых процессах, но и в случаях, когда присутствуют отдельные прогностически неблагоприятные признаки. В ряде случаев постмастэктомическое облучение способствует улучшению локального контроля и повышению общей выживаемости пациенток [232]. Анализ результатов лечения пациенток с РМЖ высокого риска, которым назначалась системная терапия с облучением или без него, показал, что частота ЛРР и отдалённого метастазирования была значимо ниже при включении ЛТ.

1) Группа высокого риска

Показания к АДЛТ после мастэктомии, определяются для пациенток с местно-распространённым РМЖ (Т3–Т4), а также при выявлении положительных краёв резекции, выраженного экстракапсулярного распространения, поражения четырёх и более лимфатических узлов или высокой степени злокачественности (G3). Известно, что АДЛТ уменьшает риск ЛРР и повышает как выживаемость, связанную с РМЖ, так и общую — на 4–5% [69].

2) Группа среднего риска

Вопрос о том, оправдано ли назначение ЛТ после мастэктомии пациенткам со средним риском (стадия Т3N0), остаётся открытым и активно обсуждается в литературе. Метаанализ исследований NSABP, включавший 313 пациенток с РМЖ ≥ 5 см без поражения лимфоузлов, показал низкую частоту ЛРР как первого события, что позволило исследователям не

рекомендовать рутинное применение АДЛТ в этой группе [103, 148, 260]. Вместе с тем анализ базы SEER (2535 пациенток, 2000–2010 гг., T3N0M0, модифицированная радикальная мастэктомия) продемонстрировал значимое улучшение как онкологически специфической, так и общей выживаемости при добавлении АДЛТ. В связи с этим ЛТ у данной группы больных, особенно при наличии дополнительных прогностических факторов (возраст, степень дифференцировки, лимфоваскулярная инвазия и др.), может рассматриваться как обоснованный компонент лечения [148].

3) Группа с низким риском

Для пациенток с T1–2N0 РМЖ после мастэктомии ЛТ в рутинном режиме не показана ввиду низкой вероятности местного рецидивирования, которая составляет не более 1–2% [97]. В то же время у женщин моложе 35 лет, а также при наличии лимфоваскулярной инвазии или G3-статуса даже при отсутствии других факторов риска целесообразность АДЛТ может быть пересмотрена [128].

Эффективность АДЛТ у больных РМЖ с регионарным метастазированием оценивается в литературе неоднозначно. В то время как одни авторы настаивают на назначении ЛТ всем пациенткам с поражёнными лимфоузлами, другие указывают, что при T1–T2 и наличии 1–3 метастатических узлов частота ЛРР остаётся приемлемо низкой и без облучения. Тем не менее, при сочетании 1–3 вовлечённых узлов и высокой степени злокачественности (G3) проведение АДЛТ должно быть рекомендовано [265].

Показания к проведению послеоперационной ЛТ у пациенток с РМЖ после органосохраняющих операций

После органосохраняющих операций (лампэктомии, секторальной резекции) по поводу РМЖ АДЛТ показана практически всем пациенткам без исключения. Основанием для этого служит высокий риск наличия остаточного микроскопического опухолевого процесса, который может стать источником рецидива. По данным литературы, такая ситуация наблюдается у 40% больных

после хирургической резекции. В исследовании Холланда с соавт. было показано, что в 43% случаев при унифокальной карциноме опухолевые клетки обнаруживались на расстоянии более 2 см от первичного очага [139].

По данным исследования [69], облучение всей молочной железы после органосохраняющих операций не только снижает ЛРР и улучшает 15-летнюю выживаемость по сравнению с хирургией без ЛТ.

Исследование NSABP B-06 продемонстрировало, что через 20 лет после лампэктомии частота рецидивирования в оперированной молочной железе составила 14,3% у пациенток, которым была назначена АДЛТ и достигла 39,2% у тех, кто не получал облучения [101].

В метаанализе EBCTCG, обобщившем данные 17 клинических исследований (n=10 801), продемонстрировано, что применение АДЛТ у пациенток без лимфогенного метастазирования сопровождается снижением частоты рецидивов с 31% до 15,6%, а также уменьшением 15-летней смертности от РМЖ с 20,5% до 17,2%. Эти результаты оправдывают проведение адъювантного облучения после органосохраняющих вмешательств [95].

1.3 Методы и режимы лечения рака молочной железы

История лучевой терапии РМЖ насчитывает более века. Первая процедура облучения была выполнена Эмилем Груббе в Чикаго в 1896 году, а в 1933 году он представил результаты своих наблюдений в «Radiology» [37]. С этого момента радиотерапия прочно вошла в практику комплексного лечения РМЖ, демонстрируя устойчивое снижение местного рецидивирования и рост показателей выживаемости.

Оптимальные стратегии лучевой терапии РМЖ — включая определение мишени, технику облучения и схему фракционирования — до настоящего времени активно обсуждаются в профессиональной среде. Интерес к этим вопросам обусловлен неослабевающей актуальностью проблемы, высокими

показателями заболеваемости и смертности, а также значительными социально-экономическими последствиями этого заболевания.

От двумерного дозиметрического планирования, опиравшегося на анатомические ориентиры по данным рентгенографии, радиотерапия эволюционировала к трёхмерному конформному облучению с использованием компьютерно-томографической (КТ) визуализации [25]. Современная практика подразумевает непосредственное объёмное дозиметрическое планирование.

В перечень наиболее востребованных методов ЛТ, согласно действующим клиническим руководствам [10, 116, 209], входят трёхмерная конформная радиотерапия (3D-CRT), терапия с модулированной интенсивностью (IMRT), а также объёмно-модулированная лучевая радиотерапия (VMAT).

Применение 3D-CRT способствовало повышению точности радиотерапии, снижению дозовой нагрузки на критические органы и достижению более однородного дозового распределения [55, 115]. Помимо этого, технология обеспечивает коррекцию плана облучения с учётом анатомических вариаций пациентки, определяющих форму и границы лечебного поля [18, 263]. В дальнейшем методологическая эволюция привела к появлению IMRT и VMAT.

IMRT относится к современным высокоточным радиотерапевтическим методикам, применяемым при лечении ряда злокачественных заболеваний. Её принципиальное отличие — трёхмерное управление дозовым потоком, что обеспечивает возможность подведения высокой дозы к опухолевой ткани с сохранением низкой нагрузки на критические органы и здоровые структуры. В сравнении с 3D-CRT использование IMRT обеспечивает более полное соответствие дозового поля целевым объёмам, что критично при лечении зон со сложной геометрией [28].

Проспективные рандомизированные испытания у пациенток с РМЖ, подтвердили преимущества IMRT после органосохраняющих операций:

снижение острой и поздней токсичности и улучшение качества жизни пациенток [40, 41, 93, 204, 219]. Сходные результаты получены Pasquier с соавт., показавшими низкую частоту острых и среднесрочных постлучевых осложнений при адъювантной IMRT после частичной или радикальной мастэктомии [212].

Объёмно-модулированная ЛТ (VMAT) является разновидностью IMRT, но отличается от неё непрерывной подачей излучения во время вращения гантри, что позволяет сократить время лечения [99]. Главное отличие VMAT от традиционной IMRT заключается в возможности одновременной модуляции нескольких параметров — формы облучающего поля, интенсивности дозы и скорости ротации гантри — в процессе непрерывного движения. Результаты дозиметрических сравнений показывают, что методики VMAT и IMRT обеспечивают лучшее соответствие дозового поля целевым объёмам и более равномерное распределение дозы по сравнению с 3D-CRT [124, 157]. Doi с соавт. подтвердили рациональность применения VMAT при послеоперационном облучении РМЖ, включая регионарные лимфоузлы, отметив улучшение однородности и конформности дозы при приемлемом уровне токсичности [174].

У пациенток с местно-распространённым РМЖ, получавших неoadъювантную лекарственную терапию, объём облучения при АДЛТ охватывает мягкие ткани передней грудной стенки (либо оставшуюся ткань молочной железы) с дополнительной дозой на область послеоперационного рубца или ложе удалённой опухоли. Кроме того, облучению подвергаются регионарные лимфатические коллекторы: надключичная, ипсилатеральные и парастернальные группы, а также подмышечная область — при наличии риска рецидивирования.

Послеоперационное облучение грудной стенки в стандартном протоколе проводится в режиме 5–7 недель с общей дозой 50–50,4 Гр при разовой 1,8–2,0 Гр (25–28 сеансов). Клиническая ситуация может диктовать необходимость дополнительной локальной дозы на область

послеоперационного рубца в объёме 10–16 Гр за 4–8 фракций. Несмотря на отсутствие данных рандомизированных исследований, применение такого буста обоснованно у пациенток с воспалительной формой РМЖ, а также при резидуальной опухоли в краях резекции (расстояние ≤ 2 мм или положительный край — R+).

Стандартом лечения ранних стадий РМЖ в настоящее время признано гипофракционированное облучение всей молочной железы, проводимое в течение 3–4 недель [250]. Эта схема также была адаптирована для адъювантной радиотерапии после радикальной мастэктомии. К числу основных достоинств гипофракционирования по сравнению с традиционными режимами относятся более низкая общая доза и менее выраженная острая радиационная токсичность [174, 203, 294]. В последнее десятилетие наблюдается устойчивый рост применения гипофракционированной ЛТ после органосохраняющих операций [132, 284], и в настоящее время данный метод является стандартным в рутинной клинической практике для пациенток, которым проводится органосохраняющее лечение [250]. Однако эффективность гипофракционирования после мастэктомии продолжает изучаться.

Достижения радиобиологии позволили углубить знания о патофизиологии острых и отдалённых лучевых повреждений, а также о биологических последствиях применения различных протоколов фракционирования. Это, в свою очередь, стимулировало повсеместное внедрение гипофракционированных схем радиотерапии в последние годы, что позволило существенно сократить общую продолжительность лечения [250].

1.4 Влияние лучевой терапии на организм

Повреждения кожных покровов, индуцированные облучением, остаются одной из актуальных проблем ЛТ РМЖ. Кожные реакции могут сопровождаться дискомфортом, болевым синдромом и косметическими дефектами, что существенно снижает качество жизни пациенток [282].

Кожные реакции классифицируются на ранние (острые) и поздние. Временные границы, установленные RTOG/EORTC, определяют ранние повреждения как возникающие в интервале до 90 дней от начала лучевого лечения, а поздние — как проявляющиеся не ранее чем через 6 месяцев после завершения радиотерапии [73]. В соответствии с указанной градацией выделяют пять степеней РЛПК, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Классификация РЛПК RTOG/EORTC

Критерии	Изменения кожи
0 степень	Нет изменений кожных покровов
1 степень	Слабая эритема, сухая десквамация, эпиляция
2 степень	Яркая эритема, островковая влажная десквамация, умеренный отек кожи
3 степень	Сливная влажная десквамация, сильный отек
4 степень	Изъязвление, геморрагии, некроз

Формирование острого лучевого дерматита происходит под влиянием разнообразных факторов экзогенной и эндогенной природы. Среди внешних причин существенное значение имеют величины разовой и суммарной доз, применяемый режим фракционирования, площадь облучаемой поверхности, степень гомогенности дозового поля и приверженность пациента курению. Внутренние механизмы в основном сводятся к индивидуальной радиочувствительности, которая отражает фенотипические свойства организма, включая генетически обусловленную активность систем репарации ДНК и состояние других клеточных структур, формирующих противорадиационную резистентность [222]. Ключевым звеном патогенеза является радиационное поражение быстро пролиферирующих кератиноцитов, локализованных в базальном слое эпидермиса. Снижение их численности обуславливает истончение эпидермального слоя и инициирует воспалительную реакцию, которая реализуется через каскад цитокинов и усиление окислительного стресса в облучаемых тканях. В основе лучевого

эпидермита лежит повреждение ИИ быстро пролиферирующих клеток базального слоя эпидермиса — кератиноцитов. Их депопуляция приводит к истончению эпидермиса и развитию воспалительной реакции, опосредованной цитокиновым каскадом и оксидативным стрессом в облучённых тканях. Степень тяжести острого эпидермита может рассматриваться как предиктор выраженности поздних радиационных изменений кожи [206]. К числу последних относятся телеангиоэктазии, атрофия, гиперпигментация и фиброз [52].

Риск развития тяжёлого лучевого дерматита у пациенток с РМЖ повышается при наличии ряда факторов. Анатомические особенности, такие как большой размер молочной железы, реконструкция или имплантаты, создают условия для повышенного трения и мацерации кожи в субмаммарных и подмышечных областях [85]. Среди факторов образа жизни наибольшее значение имеют ожирение, курение и чрезмерная инсоляция [53]. Кроме того, в развитии дерматита могут участвовать колонизация кожи *Staphylococcus aureus* [233], генетические нарушения репарации ДНК [53, 243], а также сопутствующая химио- или таргетная терапия [269, 239].

Одним из нежелательных последствий противоопухолевого лечения РМЖ является кардиотоксичность, которая в отдалённые сроки способствует развитию ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. Поражение сердца, индуцированное облучением, характеризуется многообразием клинических проявлений — от перикардита и ишемической болезни до инфаркта миокарда, клапанных дисфункций и нарушений сердечного ритма [141, 194, 269, 289]. Выраженность этих осложнений может усугубляться при наличии сопутствующих кардиоваскулярных факторов риска.

Вероятность развития ишемической болезни сердца у пациенток с РМЖ повышается под влиянием разнородных факторов. Важную роль играют возраст (при этом риск существенно выше у женщин более молодого возраста), наследственная отягощённость по сердечно-сосудистым

заболеваниям, дислипидемия, сахарный диабет, табакокурение и избыточная масса тела [131, 274]. Кроме того, по данным отечественных исследователей, к числу прогностически неблагоприятных признаков в отношении постлучевых сердечно-сосудистых осложнений относятся левостороннее расположение опухолевого очага, наличие предшествующей кардиальной патологии, превышение дозы на грудную стенку 40 Гр и одновременное проведение лучевой и химиотерапии.

В раннем постлучевом периоде одним из наиболее частых поражений лёгких является пневмонит. В подавляющем большинстве наблюдений острая форма данного осложнения не сопровождается клинической симптоматикой и выявляется случайно при плановой КТ органов грудной клетки. При развёрнутой клинической картине заболевание проявляется сухим кашлем, одышкой и субфебрильной лихорадкой [48]. В отдалённом периоде на месте пневмонита возможно формирование фиброзных изменений [196].

Внедрение в клиническую практику таких технологий, как 3D-CRT, IMRT и VMAT, обусловлено стремлением снизить радиационное воздействие на сердце и лёгкое на стороне поражения при условии сохранения необходимого объёмного дозового покрытия опухоли.

1.5 Влияние лучевой терапии на системно-воспалительную реакцию у пациентов с раком молочной железы

В глобальной структуре женской онкопатологии РМЖ продолжает занимать лидирующую позицию, внося определяющий вклад в показатели заболеваемости и смертности во всём мире [258]. ЛТ прочно вошла в стандарты комбинированного лечения данной патологии и применяется на разных стадиях опухолевого процесса, обеспечивая значительное улучшение локального контроля и выживаемости пациенток [78]. Однако ИИ, используемое для уничтожения опухолевых клеток, не обладает избирательностью и вызывает повреждение прилежащих здоровых структур, что служит основной причиной острых и отсроченных осложнений [46].

Современные исследования убедительно показывают, что ИИ индуцирует как местные, так и системные воспалительные реакции [68, 188]. Персистирование воспалительных процессов в отдалённом периоде после облучения выступает в качестве самостоятельного прогностического маркера, ассоциированного с увеличением частоты рецидивов, метастатического распространения, снижением выживаемости и развитием отсроченных радиационно-индуцированных эффектов [127, 224]. Поэтому разработка и внедрение доступных, воспроизводимых и надёжных способов оценки воспалительной реакции после радиотерапии становятся крайне актуальной задачей для стратификации пациентов по группам риска, персонализированного наблюдения и выработки упреждающих лечебных мероприятий.

Современная наука располагает обширными эпидемиологическими, клиническими и экспериментальными данными, на которых базируется представление о хроническом воспалении как об одном из ключевых драйверов канцерогенеза. Убедительно доказано, что воспалительный процесс играет существенную роль в возникновении и прогрессировании ЗНО. В литературе детально охарактеризованы пути воздействия локальных и системных воспалительных реакций на этапы опухолевой трансформации: от инициации и пролиферации до инвазии и метастазирования [117, 126, 135].

Персистирующее системное воспаление характеризуется совокупностью типичных изменений: повышением содержания провоспалительных медиаторов, острофазовых белков и ростовых факторов в циркулирующей крови, активацией системы гемостаза, индукцией оксидативного стресса и перестройкой лейкоцитарного состава. Указанные лабораторные параметры, отражающие наличие хронического воспалительного фона, могут быть использованы в качестве прогностических маркеров, указывающих на повышенную вероятность малигнизации и прогрессирования онкологических заболеваний [54, 121].

Доказано, что хронические воспалительные процессы различного генеза — инфекционной, токсической, аутоиммунной, метаболической природы, а

также обусловленные клеточным старением — служат достоверными факторами риска малигнизации тканей в разных локализациях [135]. Согласно современным представлениям, персистирующее воспаление создаёт благоприятную среду для опухолевой трансформации: стимулирует пролиферацию и инвазивный рост клеток, способствует формированию гипоксических участков, индуцирует мутации и эпигенетические перестройки, изменяет структуру внеклеточного матрикса и подавляет противоопухолевый иммунный ответ [135].

Дискуссионным остаётся вопрос о том, в какой мере хроническое воспаление участвует в запуске неопластической трансформации эпителиальных клеток молочной железы. Вместе с тем в научной литературе представлено значительное количество как прямых, так и косвенных доказательств, свидетельствующих о том, что провоспалительные сигналы, генерируемые под действием эстрогенов, активацией фибробластных клеток или изменениями микробного состава, могут вовлекаться в патогенетические механизмы РМЖ [77, 182]. У женщин с ожирением повышенная частота выявления РМЖ и неблагоприятный прогноз заболевания коррелируют с наличием хронического низкоинтенсивного воспаления в гипертрофированной жировой ткани, которое, по-видимому, служит источником как локального, так и системного провоспалительного фона [228].

В ткани инвазивного новообразования возникновение и поддержание хронического воспаления, способствующего опухолевой прогрессии, обеспечивается несколькими взаимосвязанными патологическими процессами: нарастающей гипоксией, некротизацией опухолевых клеток и стромы, а также деструкцией внеклеточного матрикса. Сочетание указанных явлений сопровождается выходом молекулярных сигналов повреждения, которые активируют резидентные тканевые макрофаги и тучные клетки [133]. Наряду с этим мутационная активация генов TP53 и K-Ras инициирует каскады внутриклеточной сигнализации с вовлечением транскрипционных факторов NF-κB и STAT3, что индуцирует секрецию провоспалительных

цитокинов самими опухолевыми клетками [213]. В свою очередь, молекулярные сигналы повреждения, цитокины, хемокины и продукты гипоксии действуют как хемотаксические стимулы для макрофагов и других клеток врождённого иммунитета, которые устремляются в очаг поражения; выделяемые ими провоспалительные медиаторы усиливают воспаление, замыкая регуляторный контур с положительной обратной связью [136].

Цитокины реализуют своё влияние на опухолевые клетки как аутокринным, так и паракринным способами, что выражается в ингибировании апоптоза, запуске эпителиально-мезенхимального перехода, активации пролиферативных процессов и усилении миграционной подвижности [36]. В злокачественном очаге провоспалительные цитокины способствуют формированию новых сосудов, перестройке внеклеточного матрикса стромы [202] и установлению иммуносупрессивного микроклимата [135]. Одновременно они повышают устойчивость опухолевых клеток к воздействию химиопрепаратов и таргетных лекарственных средств [36, 150].

Воспалительные цитокины и сопутствующие медиаторы, продуцируемые в злокачественном очаге, проникают в системное кровообращение, стимулируя выход из костного мозга незрелых клеток-предшественников, в том числе характеризующихся иммуносупрессивным фенотипом. Одновременно генерируемый ими провоспалительный сигнал способствует формированию микроокружения, благоприятного для возникновения метастатических очагов [176].

В экспериментальных работах неоднократно описан парадоксальный феномен, при котором химиотерапевтические и лучевые воздействия, направленные на эрадикацию опухолевых клеток, при определённых условиях могут, напротив, провоцировать усиление метастатического потенциала [75, 199]. В качестве возможного объяснения рассматривается развитие опухоли-индуцированного воспалительного ответа на фоне некротической гибели клеток, а также прямое влияние повреждающих факторов на активацию

провоспалительных сигнальных механизмов внутри самих опухолевых клеток [199].

Из этого следует, что в определённых условиях пролиферация опухолевых клеток, их инвазивный потенциал и метастатическая активность могут дополнительно стимулироваться под влиянием воспалительных медиаторов как локального, так и системного уровня.

Изменение морфологии опухолевой ткани, ремоделирование её микроокружения, индукция экспрессии провоспалительных генов и синтеза кодируемых ими белков, а также перестройка субпопуляционной структуры клеточного инфильтрата — все эти феномены являются не чем иным, как отражением воспалительных процессов, инициируемых агрессивным поведением злокачественных клеток [135]. Сывороточные маркёры воспаления при РМЖ — их биологическая природа, патогенетическая значимость и клинико-диагностическое значение — отражают системные проявления опухоль-ассоциированного воспалительного процесса. Это находит своё отражение в повышенном содержании цитокинов, хемокинов, эйкозаноидов, ростовых факторов и белков острой фазы в плазме крови, а также в перестройке лейкоцитарного профиля.

АДЛТ применяется при РМЖ после органосохраняющих вмешательств для уменьшения вероятности местного рецидивирования, а также после мастэктомии у пациенток с высоким риском прогрессирования [78, 165]. Постоянное совершенствование радиотерапевтических подходов — включая IMRT, VMAT и протонное облучение, которые позволяют значительно снизить радиационную нагрузку на критические органы, — тем не менее не устраняет полностью воздействие ИИ на сосудистый эндотелий, лёгочную ткань, кожные покровы, соединительную ткань и клетки иммунной системы [126, 134].

Возникающее повреждение запускает каскадный процесс, охватывающий молекулярные и клеточные механизмы.

В начальной фазе формируется острый воспалительный процесс, ключевыми признаками которого служат активация ядерного фактора транскрипции каппа-В (NF-κB) и интенсификация выработки провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1β, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) и трансформирующего фактора роста бета (TGF-β), а также хемокинов [92, 117]. В ответ на активирующие сигналы происходит миграция в ткани нейтрофилов, макрофагов и других клеток иммунной системы, что сопровождается формированием отёчного синдрома, нарастанием гипоксии и индукцией оксидативного стресса [135, 180]. Данная стадия представляет собой физиологическую реакцию организма на повреждение и служит необходимым условием для запуска репарационных механизмов.

У определённой части пациентов острое воспаление не подвергается полному регрессу, а трансформируется в хроническое (персистирующее) воспаление [54, 225]. В этих условиях сохраняется стойкое увеличение концентрации провоспалительных цитокинов — главным образом интерлейкин - 6 и трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) — которое поддерживает состояние системной активации иммунитета и его функциональной несостоятельности [121, 166]. Основными драйверами хронизации воспалительного процесса выступают фибробласты, макрофаги с M2-поляризацией и персистирующий оксидативный стресс [38, 256].

В повседневной клинической работе для характеристики системного воспалительного ответа у пациенток с РМЖ, получавших ЛТ, предпочтение отдаётся гематологическим и биохимическим параметрам, оцениваемым по результатам обычных лабораторных анализов крови. Выбор этих маркеров обусловлен их доступностью, высокой воспроизводимостью и убедительной прогностической ценностью.

- 1) На основе стандартного клинического анализа крови могут быть вычислены следующие гематологические индексы:

Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (NLR) рассчитывают как частное абсолютного количества нейтрофилов и абсолютного числа лимфоцитов. Возрастание данного индекса указывает на одновременное наличие нейтрофилии (отражающей воспалительный процесс) и лимфопении (свидетельствующей о подавлении иммунитета) [264]. Результаты многочисленных метаанализов свидетельствуют, что повышенный NLR по окончании противоопухолевой терапии, в том числе после облучения, служит независимым прогностическим маркером, предсказывающим более низкую безрецидивную и общую выживаемость при РМЖ [120, 302]. В клинической практике пороговым уровнем, ассоциированным с неблагоприятным течением, обычно считают $NLR > 3,0$ [7]. Особенно значимым прогностическим критерием является устойчивое повышение NLR в отдалённые сроки после радиотерапии — через 3–6 и более месяцев [100].

Тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение (PLR) определяют как отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов. Известно, что тромбоциты играют важную роль в воспалительных реакциях и ангиогенезе, а снижение содержания лимфоцитов служит маркером угнетения противоопухолевой иммунной защиты [155]. Повышение PLR после окончания лечения интерпретируется как прогностически неблагоприятный показатель при РМЖ [140].

Лимфоцитарно-моноцитарное соотношение (LMR) определяют как частное абсолютного числа лимфоцитов и абсолютного числа моноцитов. Этот интегральный показатель отражает соотношение двух разнонаправленных сил: с одной стороны, противоопухолевой активности лимфоцитов, с другой — провоспалительного и проонкогенного потенциала моноцитарно-макрофагального звена [58]. Падение уровня LMR после завершения лечения является прогностическим маркером неблагоприятного течения [65].

Индекс системного воспаления является комплексным расчётным параметром, для определения которого используют формулу: (количество

тромбоцитов $\times$ количество нейтрофилов) / количество лимфоцитов. Данный индекс интегрирует данные о трёх важнейших клеточных популяциях, позволяя судить о выраженности системной воспалительной реакции и иммунном статусе пациента [142]. По данным литературы, стойкое повышение ИСВ после завершения лечения, в том числе ЛТ, является достоверным независимым прогностическим признаком, свидетельствующим о снижении как общей, так и безрецидивной выживаемости у пациенток с РМЖ [122, 172].

2) В клинической практике в качестве биохимических маркеров системного воспаления наиболее широко используются:

C-реактивный белок (СРБ) представляет собой один из ключевых острофазовых белков. Его продукция в печени регулируется преимущественно интерлейкин-6, а количественное содержание данного белка в плазме крови прямо пропорционально активности системного воспалительного ответа [23]. Многочисленные исследования подтверждают, что повышение уровня СРБ в посттерапевтическом периоде, включая ЛТ, является достоверным независимым прогностическим признаком, свидетельствующим о повышенном риске рецидивирования, метастазирования и снижения выживаемости при РМЖ [21, 217]. Устойчивое значение СРБ, превышающее 10 мг/л в отдалённый период после лечения, интерпретируется как лабораторный признак персистирующего хронического воспаления [195].

В числе ключевых провоспалительных цитокинов особое место занимает интерлейкин-6. Спектр клеток, способных его синтезировать, широк и включает макрофаги, моноциты, стромальные элементы, клетки гемопоэтического происхождения, мышечные и эпителиальные клетки, а также адипоциты [59, 137]. В физиологических условиях интерлейкин-6 выполняет центральную роль в регуляции воспалительных и иммунных реакций, а также участвует в контроле гемопоэза, ангиогенеза, репродуктивных процессов, нейрогенеза и ремоделирования костных

структур. [137]. В условиях *in vitro* клеточные линии РМЖ способны секретировать интерлейкин-6. При этом клетки с отрицательным статусом рецепторов эстрогена и прогестерона характеризуются значительно более высоким уровнем продукции данного цитокина по сравнению с ER+/PR+ клетками [60]. Помимо злокачественных клеток, продукцию интерлейкина-6 в ткани РМЖ осуществляют также компоненты стромы: опухолеинфильтрирующие макрофаги, фибробласты, Т-лимфоциты, незрелые миелоидные клетки-супрессоры и адипоциты [191]. Этот цитокин играет ключевую роль в механизмах воспалительного ответа, индуцированного ИИ, и ассоциирован с усилением опухолевой прогрессии [166]. Данные литературы свидетельствуют о том, что рост концентрации интерлейкин -6 после ЛТ сопряжён с неблагоприятным течением заболевания и развитием фиброзных процессов [161, 299]. Следует отметить, что в повседневной практике оценка уровня интерлейкина-6 используется реже, чем определение СРБ, что связано с меньшей доступностью метода.

Интерлейкин-8 входит в семейство хемокинов CXCL8. Основными источниками синтеза этого белка служат макрофаги, эпителиальные и эндотелиальные клетки, а также гладкомышечная ткань дыхательных путей [268]. Он обладает выраженной хемотаксической активностью, привлекая нейтрофилы в очаги воспаления, и стимулирует их миграцию и фагоцитарную функцию. Интерлейкин -8 синтезируется в опухолевой ткани молочной железы как самими раковыми клетками, так и клеточными элементами микроокружения. Оказывая аутокринное действие, этот цитокин способствует активации пролиферативных процессов и повышению инвазивной активности опухолевых клеток; наряду с этим он реализует паракринный иммуносупрессорный эффект [200]. Продукция интерлейкина-8 значительно возрастает при воздействии ряда факторов — оксидативного стресса, гипоксии, а также провоспалительных цитокинов и хемокинов, в том числе TNF- α , CXCL6 и CXCL12. Данный процесс опосредован активацией ядерного фактора транскрипции NF- κ B [200]. Многообразие эффектов, проявляемых

интерлейкина-8, связано с его взаимодействием с рецепторами хемокинов CXCR1 и CXCR2. Оба типа этих рецепторов выявляются на клетках всех молекулярно-генетических подтипов РМЖ, а также на стволовых опухолевых клетках, несущих маркеры CD44+/CD24– [80, 235]. Стимуляция данных рецепторных структур сопровождается активацией внутриклеточных сигнальных каскадов, что ведёт к выработке факторов, стимулирующих ангиогенез, а также к усилению пролиферативных процессов, повышению миграционной способности и жизнестойкости опухолевых клеток. В экспериментальных моделях — как *in vitro*, так и на ксенографтных опухолях РМЖ — фармакологическое ингибирование CXCR1 обуславливает индукцию апоптоза в популяции стволовых раковых клеток [110]. В исследованиях на клеточных линиях РМЖ продемонстрирована корреляция между повышенным уровнем экспрессии интерлейкина-8 и устойчивостью к химиотерапевтическому воздействию [161]. Показано, что фармакологическая блокада интерлейкина-8 либо генетическое инактивирование соответствующего локуса способны нивелировать эту резистентность, восстанавливая чувствительность опухолевых клеток к цитостатической терапии [161, 295].

Провоспалительные цитокины. Цитокины — это группа биологически активных секретируемых белков и полипептидов, участвующих в регуляции межклеточных взаимодействий как в норме, так и при патологических состояниях. Они обеспечивают контроль над пролиферацией, дифференцировкой и функциональной активностью различных клеток [11]. В зависимости от преобладающего эффекта цитокины подразделяют на две основные группы: провоспалительные (включая TNF- α , интерлейкины-1 β , -2, -6, -8, -17 и другие), которые инициируют развитие воспаления, и противовоспалительные (интерлейкины-4, -10, трансформирующий фактор роста бета и другие), которые ограничивают его. Для многих цитокинов характерна плеiotропность, то есть способность индуцировать разные биологические эффекты в зависимости от типа клетки-мишени [20]. В

злокачественном новообразовании продукция цитокинов осуществляется как самими опухолевыми клетками, так и клеточными элементами микроокружения — инфильтрирующими иммунными клетками, фибробластами, эндотелиоцитами, перицитами и мультипотентными стромальными клетками [256]. В кровеносном русле источником цитокинов служат не только лейкоциты, но и тромбоциты [155]. Плейотропные свойства провоспалительных цитокинов обуславливают индукцию широкого спектра медиаторов воспаления и факторов роста как в опухолевых клетках, так и в их микроокружении [256]. Благодаря аутокринным и паракринным эффектам и динамическим межклеточным взаимодействиям цитокины способны усиливать опухолевую прогрессию, формировать микроокружение, лишённое цитотоксической активности по отношению к опухолевым клеткам, и поддерживать пролиферативные, ангиогенные, инвазивные и метастатические свойства новообразования [140, 256]. В сыворотке крови женщин с РМЖ обнаруживается увеличение концентрации разнообразных медиаторов воспаления и факторов роста [58, 65, 142]; кроме того, отмечаются характерные изменения в спектре цитокинов [122]. В течение последнего десятилетия основное внимание исследователей приковано к трем наиболее значимым провоспалительным цитокинам: интерлейкину-6, интерлейкину-8 и TNF- α .

Оценка системного воспалительного ответа после ЛТ у пациенток с РМЖ предоставляет важную клиническую информацию по нескольким направлениям.

Во-первых, прогнозирование риска рецидива и метастазирования. В число независимых прогностических параметров, коррелирующих с повышенной вероятностью локального рецидивирования, отдалённого метастазирования и снижения как безрецидивной, так и общей выживаемости, входят устойчивое (выявляемое через 3–6 и более месяцев после лечения) повышение уровней NLR, ИСВ и СРБ, а также снижение показателя LMR [21, 120, 122, 162]. Данный подход даёт возможность стратифицировать пациенток

по группам риска и определить контингент, требующий более частого и углублённого контроля.

Второй аспект касается прогнозирования отдалённых лучевых последствий. Хронизация системного воспалительного процесса ассоциирована с фибротическими изменениями в тканях молочной железы и грудной стенки, развитием лимфедемы верхней конечности, а также с риском радиационного пневмонита и кардиотоксичности, причём последняя представляет особую проблему при облучении левой половины грудной клетки [6, 51, 256]. Показатели ИСВ могут быть использованы в качестве индикаторов индивидуальной радиочувствительности здоровых тканей.

Третья важная задача — персонализированное ведение пациенток на основе стратификации риска. Включение показателей системного воспаления в прогностическую модель наряду с классическими критериями — стадией опухолевого процесса, рецепторным профилем, гистологической степенью дифференцировки и результатами неoadъювантной химиотерапии — способствует более точному разделению больных по группам риска и позволяет адаптировать программу последующего наблюдения для каждой пациентки [178].

В качестве четвёртого аспекта следует рассмотреть возможности терапевтической коррекции. Идентификация больных с сохраняющимся системным воспалением в постлучевом периоде служит основанием для поиска адъювантных стратегий, способных влиять на воспалительный процесс — например, с помощью нестероидных противовоспалительных средств, метформина, статинов или мероприятий по изменению образа жизни. Основная цель таких подходов — улучшение отдалённых клинических исходов и снижение профиля токсичности проводимого лечения [49, 304]. Данное направление в настоящее время находится в фокусе активных научных исследований.

У больных РМЖ ЛТ нередко инициирует системную воспалительную реакцию, которая при сохранении длительного времени после окончания

лечения становится фактором неблагоприятного прогноза и повышает риск отдалённых осложнений. В связи с этим мониторинг доступных и информативных маркёров воспалительного ответа — NLR, ИСВ, LMR и СРБ — в динамике после облучения приобретает важное клиническое значение. Эти параметры, определяемые в рамках обычного гематологического исследования, создают основу для эффективной стратификации пациенток по степени риска, разработки персонифицированных схем наблюдения и выделения групп, для которых противовоспалительная коррекция в рамках персонализированной стратегии может оказаться наиболее целесообразной.

1.6 Влияние лучевой терапии на показатели клеточного иммунитета у пациентов с раком молочной железы

Сфера влияния ИИ не исчерпывается злокачественными клетками — оно также воздействует на здоровые ткани, расположенные в зоне облучения, и, что особенно значимо в свете современных представлений онкоиммунологии, на клеточные элементы иммунной системы [181, 193]. Иммунитет, опосредованный клеточными механизмами (Т-лимфоциты субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺, натуральные киллеры (NK), дендритные клетки (ДК) и регуляторные Т-лимфоциты, является ключевым звеном в системе противоопухолевой защиты и эрадикации минимальной остаточной опухолевой популяции [105]. Расшифровка эффектов, которые оказывает радиотерапия на различные субпопуляции иммунокомпетентных клеток у больных РМЖ, представляет собой важнейшую задачу, решение которой необходимо для прогноза эффективности лечения, оценки риска развития рецидивов и разработки комбинированных протоколов с интеграцией иммунотерапевтических подходов [87, 104].

1. ИИ оказывает на иммунную систему многогранное и нередко амбивалентное действие, которое реализуется через следующие механизмы:

- Прямое цитотоксическое действие заключается в том, что облучение лимфоидных органов (костного мозга, тимуса, селезёнки, лимфатических

узлов), а также циркулирующих в крови лимфоцитов индуцирует их гибель по механизмам апоптоза, некроза или митотической катастрофы [297]. Лимфоциты, и в особенности наивные CD4⁺ Т-клетки и В-клетки, входят в число наиболее радиочувствительных клеточных популяций организма [76].

- Индукция иммуногенной гибели клеток. ЛТ в определённых дозовых и фракционных режимах способна инициировать гибель иммуногенных опухолевых клеток. Этот процесс характеризуется высвобождением «сигналов опасности» — молекул, ассоциированных с повреждением, к числу которых относятся HMGB1, АТФ и калретикулин. Данные молекулы активируют антиген-презентирующие клетки, прежде всего ДК, что обеспечивает презентацию опухолевых антигенов и активацию опухолевых Т-лимфоцитов [106, 112].

- Модуляция микроокружения опухоли. Под влиянием облучения изменяется профиль цитокинов и хемокинов в опухолевом микроокружении: возрастает продукция провоспалительных цитокинов — интерферона- γ (IFN- γ), TNF- α , интерлейкинов -1 β и -6, а также хемокинов CXCL9, CXCL10, CXCL16, которые способствуют привлечению эффекторных Т-клеток и натуральных киллеров в опухолевый очаг [276]. В то же время возможно усиление рекрутирования клеток с иммуносупрессорными свойствами (регуляторных Т-клеток и макрофагов М2-фенотипа) и повышение экспрессии иммуносупрессивных молекул, включая PD-L1 и трансформирующий фактор роста бета [89, 118].

- Усиление презентации опухолевых антигенов. Повреждение ДНК и стресс эндоплазматического ретикулума в опухолевых клетках, индуцированные облучением, приводят к увеличению экспрессии опухолевых ассоциированных антигенов и неоантигенов, что повышает их распознаваемость иммунной системой [231]. Кроме того, ЛТ может индуцировать экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости I класса (МНС I) на поверхности опухолевых клеток, облегчая их узнавание цитотоксическими Т-лимфоцитами [171].

2. Эффекты лучевой терапии на субпопуляционный состав клеточного звена иммунной системы у больных РМЖ

Т-лимфоциты (CD3+). ЛТ индуцирует выраженное снижение общего содержания CD3+ лимфоцитов в периферической крови, причём наименьшие значения регистрируются к моменту завершения курса радиотерапии [67, 262]. Глубина развивающейся лимфопении находится в прямой зависимости от объёма облучённой лимфоидной ткани (особенно при вовлечении регионарных коллекторов), величины суммарной очаговой дозы и длительности лечения [119]. Восстановление общей популяции Т-клеток протекает медленно — на протяжении нескольких месяцев или даже лет после облучения, причём нередко исходные значения так и не достигаются [12]. Устойчивое снижение числа лимфоцитов расценивается как независимый неблагоприятный прогностический фактор [56].

Т-хелперы (CD4+). Субпопуляция CD4+ Т-лимфоцитов отличается высокой радиочувствительностью [242]. В процессе ЛТ и непосредственно по её завершении регистрируется значительное падение как абсолютного, так и относительного содержания CD4+ клеток в периферической крови [151, 215]. Возможны также функциональные перестройки — изменение баланса субпопуляций CD4+ (Th1, Th2, Th17) в пользу иммуносупрессивных вариантов, уменьшение пролиферативного потенциала и снижение продукции цитокинов, в частности интерферона- γ [175]. Скорость восстановления численности и функциональной активности CD4+ Т-клеток уступает таковой для CD8+ популяции [223].

Цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+). Данная субпопуляция характеризуется относительной радиорезистентностью — CD8+ Т-клетки переносят облучение лучше, чем CD4+ [227]. Уменьшение абсолютного числа CD8+ клеток выражено в меньшей степени по сравнению с CD4+ [23]. В отдельных исследованиях отмечено временное увеличение доли CD8+ лимфоцитов на фоне общего снижения числа лимфоцитов [35]. ЛТ может индуцировать активацию опухоль-инфильтрирующих CD8+ Т-клеток (TILs),

сопровождаящуюся повышением экспрессии маркеров активации (CD69, HLA-DR) и цитотоксических эффекторных молекул (перфорин, гранзим В) [169, 283]. Однако одновременно может нарастать экспрессия маркеров истощения — PD-1, TIM-3, LAG-3 [94]. Результативность активации опухолеинфильтрирующих CD8⁺ Т-клеток зависит от дозовых режимов ЛТ и иммуногенных свойств опухоли.

Регуляторные Т-клетки (CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺). Регуляторные Т-клетки проявляют более высокую устойчивость к радиотерапии по сравнению с другими субпопуляциями Т-лимфоцитов [241]. В периферической крови на фоне общей лимфопении нередко наблюдается относительное увеличение доли Т-клеток в популяции CD4⁺ клеток [238]. Данные о судьбе регуляторных Т-клеток в опухолевом микроокружении противоречивы: согласно одним работам, их количество в облучённой опухоли снижается; другие, напротив, свидетельствуют о сохранении или даже накоплении этих клеток [156, 248]. По-видимому, это зависит от режима фракционирования. Функциональная активность Т-клеток сохраняется и может даже усиливаться после облучения, что проявляется в высокой экспрессии CTLA-4 и продукции трансформирующего фактора роста бета и интерлейкина-10 [237]. Это обстоятельство способно ограничивать эффективность противоопухолевого иммунитета, стимулированного ЛТ.

Натуральные киллеры (NK-клетки, CD16⁺CD56⁺). NK-клетки относятся к популяциям со средней радиочувствительностью [277]. Под влиянием ЛТ их абсолютное число в периферической крови обычно снижается [163]. Влияние облучения на функциональные свойства NK-клеток (цитотоксичность, продукция интерферона-гамма) исследовано в меньшей степени. Имеются указания на транзитное снижение цитотоксической активности после радиотерапии с последующим восстановлением [160]. Вместе с тем облучение может усиливать активность NK-клеток в опухолевом микроокружении благодаря повышению экспрессии лигандов активирующих рецепторов (например, MICA/B) на поверхности опухолевых клеток [107].

Дендритные клетки (ДК). Лучевая терапия, индуцируя иммуногенную гибель опухолевых клеток и высвобождение молекулярных сигналов повреждения, является мощным стимулом для созревания и активации ДК [106, 112]. Активированные ДК повышают экспрессию ко-стимулирующих молекул (CD80, CD86) и МНС-II, усиливают миграцию в лимфатические узлы и улучшают способность к презентации опухолевых антигенов Т-лимфоцитам [146]. Однако высокие дозы облучения могут оказывать прямое повреждающее действие на ДК в зоне радиотерапии [198], что приводит к снижению их содержания в периферической крови [201].

3. Прогностическая и клиническая значимость изменений клеточного иммунитета после лучевой терапии у пациенток с РМЖ

Прогностическая ценность. Устойчивое снижение числа лимфоцитов в постлучевом периоде, особенно выраженное падение уровней CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, ассоциировано с ухудшением как безрецидивной, так и общей выживаемости [56, 285]. Повышенное содержание регуляторных Т-клеток в периферической крови или опухолевом микроокружении после облучения также рассматривается как неблагоприятный прогностический признак [42, 237]. В противоположность этому, нарастание инфильтрации опухоли активированными CD8⁺ TILs после радиотерапии коррелирует с более хорошим ответом на лечение и увеличением выживаемости [90, 283].

Предиктор ответа на иммунотерапию. Состояние клеточного звена иммунитета в постлучевом периоде способно влиять на результативность последующей иммунотерапии, прежде всего ингибиторов контрольных точек (ИКТ). ЛТ может создавать предпосылки для усиления эффекта ИКТ — так называемый «иммуногенный прайминг» — за счёт индукции экспрессии PD-L1, высвобождения опухолевых антигенов и активации Т-клеточного звена [266, 272]. Вместе с тем глубокая лимфопения или высокий уровень Т-клеток способны ограничивать эффективность этого подхода [143].

Развитие осложнений. Дисбаланс в клеточном иммунитете может способствовать возникновению поздних постлучевых осложнений — в

частности, фиброзных изменений и лимфедемы — благодаря персистенции провоспалительного микроокружения [190].

4. Подходы к модуляции иммунных эффектов лучевой

Изучение иммунологических последствий ЛТ служит основой для создания комбинированных схем лечения, нацеленных на стимуляцию противоопухолевого иммунного ответа.

ИКТ — анти-PD1/PD-L1 и анти-CTLA-4. ЛТ способна усиливать эффективность ингибиторов контрольных точек, и, в свою очередь, ИКТ могут потенцировать действие облучения — этот феномен получил название «синергизм абскопального эффекта» [86]. В настоящее время проводится ряд клинических исследований II–III фазы, оценивающих результативность комбинации радиотерапии и ИКТ у пациенток с РМЖ.

Оптимизация режимов ЛТ. Изучается потенциал гипофракционирования, стереотаксической радиохирургии и различных схем фракционирования для усиления иммуногенных свойств облучения при одновременном снижении его иммуносупрессивного действия [83, 91].

Таргетное воздействие на иммуносупрессивные клетки — регуляторные Т-клетки и миелоидные супрессорные клетки. Рассматривается возможность применения низких доз циклофосфамида или специфических ингибиторов для уменьшения популяции регуляторных Т-клеток после ЛТ [109].

Цитокиноterapia. Введение иммуностимулирующих цитокинов — интерлейкина-2, интерлейкина-12 и интерферона-альфа — может поддерживать функциональную активность Т-клеток и NK-клеток [154].

Резюмируя, можно заключить, что ЛТ обладает многогранным и не всегда однозначным эффектом в отношении клеточного иммунитета у пациенток с РМЖ. Это обуславливает необходимость углублённого исследования данного феномена и его обязательной интеграции в алгоритмы планирования комбинированного лечения.

1.7 Роль фактора некроза опухоли в патогенезе рака молочной железы в развитии лучевых повреждений кожи

Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) является одним из ключевых провоспалительных цитокинов, участвующих в регуляции воспалительных процессов, апоптоза, иммунного ответа, пролиферации клеток и ангиогенеза [1]. Ген, кодирующий этот цитокин, находится в локусе MHC III на хромосоме 6p21.3 и содержит множество однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), расположенных в промоторной и других регуляторных областях [288]. Эти генетические варианты могут влиять на интенсивность транскрипции гена и синтез белка, что, в свою очередь, способно определять индивидуальную восприимчивость к различным заболеваниям, включая РМЖ, а также влиять на степень агрессивности опухолевого процесса и результативность терапии [1, 5]. Учитывая, что РМЖ сохраняет лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женского населения в мировом масштабе [258], исследование генетических факторов риска становится крайне актуальным для совершенствования профилактических мероприятий, ранней диагностики и персонализированных подходов к лечению.

Роль TNF- α в канцерогенезе неоднозначна. С одной стороны, этот цитокин проявляет прямой цитотоксический эффект в отношении некоторых опухолевых клеток, запускает их апоптоз, активирует противоопухолевый иммунитет и повреждает сосудистую сеть новообразования [33]. С другой стороны, в условиях хронического воспалительного процесса либо в опухолевом микроокружении TNF- α может выступать в качестве эндогенного стимулятора опухолевой прогрессии: он усиливает пролиферацию, инвазивность и метастатический потенциал раковых клеток, стимулирует ангиогенез и подавляет противоопухолевый иммунный ответ [1, 245]. Дисбаланс сигнальных путей, связанных с TNF- α , часто наблюдается при РМЖ и коррелирует с более агрессивным течением заболевания и неблагоприятным прогнозом [170].

Наибольшее внимание в исследованиях ассоциации с РМЖ уделяется полиморфизмам в промоторной области гена *TNF*:

TNF-α G-308A (rs1800629) замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции -308 относительно старта транскрипции. Аллель A (*TNF2*) ассоциирован с повышенной базальной и индуцибельной транскрипцией гена и, следовательно, с более высоким уровнем продукции *TNF-α in vitro* и *in vivo* [164, 287].

TNF-α C-857T (rs1799724) замена цитозина (C) на тимин (T) в позиции -857. Аллель T также связывают с повышенной экспрессией *TNF-α* [273].

TNF-α G-238A (rs361525) замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции -238. Функциональное значение этого полиморфизма менее однозначно, но он также исследуется в контексте РМЖ[3].

Другие полиморфизмы также изучаются полиморфизмы в других областях гена (например, в интронах) или в генах рецепторов *TNF* (*TNFR1*, *TNFR2*), которые могут влиять на передачу сигнала [249].

Ассоциация полиморфизмов гена TNF с риском развития РМЖ

Сведения о корреляции полиморфизмов гена *TNF* с риском развития РМЖ остаются неоднозначными. Расхождения в результатах могут быть обусловлены различиями в популяционных характеристиках, этническом происхождении обследованных, методологическом дизайне, объёме выборок и полноте учёта дополнительных модифицирующих факторов, включая гормональный статус, семейную предрасположенность и особенности образа жизни:

TNF-α G-308A. Мета-аналитические исследования в основном подтверждают наличие слабой, но статистически достоверной ассоциации между аллелем A (генотипы GA и AA) полиморфного локуса *TNF-α G-308A* и повышенной вероятностью развития РМЖ. При этом наиболее выраженный эффект наблюдается в азиатских популяционных группах [177, 303]. Однако в исследованиях на европейских популяциях эта ассоциация часто не достигает

значимости или является менее выраженной [108]. Некоторые работы не находят связи вообще [113].

TNF- α C-857T исследования этого полиморфизма менее многочисленны. Ряд работ указывает на ассоциацию аллеля T с повышенным риском РМЖ [179], в то время как другие не подтверждают эту связь [251].

TNF- α G-238A данные также противоречивы. Некоторые исследования сообщают об ассоциации аллеля A с риском РМЖ [44], другие не обнаруживают значимой связи [32].

Гаплотипы и взаимодействия более информативным подходом может быть анализ гаплотипов (комбинаций аллелей) в локусе *TNF* и генах HLA, с которыми он тесно сцеплен [210]. Также изучается взаимодействие полиморфизмов *TNF* с вариантами других генов цитокинов (интерлейкин-1, -6, и -10), гормональных рецепторов (ER, PR) и факторов репарации ДНК [47, 253].

Ассоциация полиморфизмов гена TNF с клинико-патологическими характеристиками и прогнозом РМЖ

Более согласованные данные получены относительно влияния полиморфизмов *TNF*, особенно G-308A, на агрессивность течения и прогноз РМЖ:

Стадия и размер опухоли. Некоторые исследования связывают аллель A (-308A) или генотип AA с более крупным размером опухоли на момент диагностики и более высокой стадией (III-IV по TNM) [88, 298].

Статус лимфатических узлов. Ряд работ показывает ассоциацию аллеля A (-308A) с большей вероятностью наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах [152].

Гормональный статус (ER/PR). Имеются указания на возможную связь полиморфизмов *TNF* с гормон-негативным фенотипом РМЖ (ER-, PR-), который характеризуется худшим прогнозом [43].

Гистологический диагноз. Ассоциации с гистологической степенью злокачественности (Grade) менее очевидны и не всегда воспроизводятся [114].

Метастазирование и выживаемость. Наиболее значимые данные касаются прогноза. Мета-анализы и крупные исследования последовательно показывают, что носительство аллеля А (-308А) или генотипа АА ассоциировано с повышенным риском рецидива, отдаленного метастазирования и сниженной общей и безрецидивной выживаемостью у больных РМЖ [31, 72]. Существует мнение, что повышенная экспрессия TNF- α , ассоциированная с данным генетическим вариантом, индуцирует формирование в опухолевом окружении воспалительного и ангиогенного профиля, что, в свою очередь, способствует активации опухолевого роста и распространению метастазов [1, 170].

Ответ на терапию. Изучается связь полиморфизмов *TNF* с ответом на химиотерапию, ЛТ и таргетные препараты. Данные пока ограничены и требуют дальнейших исследований [293].

ИИ вызывает комплексное повреждение клеток кожи (кератиноцитов, фибробластов, эндотелиальных клеток сосудов), включая разрывы ДНК, генерацию активных форм кислорода (АФК) и активацию стрессовых сигнальных путей [155]. Это приводит к высвобождению "сигналов опасности" и запуску провоспалительного каскада. TNF- α является одним из первых и ключевых цитокинов, экспрессия которого резко возрастает в облученной коже [301]. Его биологические эффекты в контексте радиационного повреждения включают:

Амплификация воспаления. Фактор некроза опухоли- α запускает каскад продукции других провоспалительных цитокинов и молекул, включая интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8, хемокин MCP-1, а также молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1. Как результат, усиливается приток нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов в зону облучённых тканей [34, 149].

Прямое цитотоксическое действие. Индукция апоптоза кератиноцитов и эндотелиальных клеток через активацию рецепторов смерти (TNFR1) [279].

Нарушение барьерной функции. Подавление дифференцировки кератиноцитов и продукции компонентов эпидермального барьера [159].

Стимуляция фиброгенеза. Активация фибробластов, индукция синтеза коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса, что играет ключевую роль в развитии позднего фиброза [290]. Таким образом, уровень экспрессии и биологической активности TNF- α может существенно модулировать интенсивность воспалительной реакции, скорость репарации и склонность к фиброзу после облучения.

Ассоциация полиморфизмов гена TNF с развитием ранних лучевых реакций кожи у пациентов с РМЖ

Исследования, посвященные конкретно связи полиморфизмов TNF с острым дерматитом при РМЖ, немногочисленны, а их результаты не всегда согласуются, что может быть обусловлено различиями в дизайне работ, схемах ЛТ, критериях оценки токсичности (чаще используется шкала RTOG/EORTC или CTCAE) и этнической принадлежности.

TNF- α G-308A. В ряде работ установлена достоверная корреляция между наличием аллеля А (-308А) или гомозиготного генотипа АА по локусу TNF- α G-308A и возрастанием вероятности развития острого радиационного дерматита тяжёлой степени выраженности (≥ 2 баллов по шкале токсичности). Например, в исследовании [30] на когорте пациентов с РМЖ носительство генотипа АА было независимым предиктором дерматита 2-3 степени отношение шансов (ОШ) = 3.1, 95% доверительный интервал (ДИ): 1.4-6.8, $p=0.005$). Аналогичные результаты получены в работе [221]. Исследование [82] показало, что аллель -308А ассоциирован не только с частотой, но и с более ранним началом и большей продолжительностью выраженного дерматита. Однако некоторые исследования не подтвердили значимой связи этого полиморфизма с тяжестью острого дерматита у пациентов с РМЖ [98, 270]. Возможные причины расхождений: меньший размер выборки, использование иных схем фракционирования (например,

гипофракционирование), влияние других генетических или клинических факторов (объем облучения, химиотерапия).

TNF- α C-857T и G-238A. Данных значительно меньше. В работе [111] аллель Т (-857Т) показал тенденцию к ассоциации с дерматитом ≥ 2 степени, но не достиг статистической значимости после поправки. Для G-238A убедительных ассоциаций с острыми реакциями при РМЖ не выявлено [30, 98].

Ассоциация полиморфизмов гена TNF с развитием позднего лучевого фиброза кожи у пациентов с РМЖ.

Поздний фиброз (индурация) кожи и подкожной клетчатки развивается через месяцы или годы после ЛТ. Роль TNF- α в фиброгенезе делает полиморфизмы его гена кандидатами и для прогнозирования этого осложнения.

В работе [27], проведённой на группе пациенток с РМЖ, получавших радиотерапию, установлена статистически значимая ассоциация между носительством аллеля -308A (генотипы GA+AA) и повышенной вероятностью развития фиброзных изменений умеренной и выраженной степени (≥ 2 по шкале LENT-SOMA) в отдалённом периоде (через 3 года). ОШ составило 2,5 при 95% ДИ: 1,2–5,3 ($p=0,01$). Крупное проспективное исследование [292] также подтвердило роль аллеля -308A как фактора риска развития позднего фиброза груди у пациентов с РМЖ.

Другие полиморфизмы: Данные по C-857T и G-238A в контексте фиброза при РМЖ крайне ограничены и требуют дальнейшего изучения.

Важно учитывать, что развитие лучевых реакций кожи — мультифакторный процесс. На выраженность токсичности влияют следующие группы факторов:

К клинико-дозиметрическим параметрам относятся: общий объём облучаемых тканей, поглощённая доза на кожные покровы, режим фракционирования, применение дополнительного локального облучения, используемая радиотерапевтическая техника (тангенциальные поля, IMRT,

VMAT, электронное облучение), а также проведение сопутствующей химиотерапии (особенно антрациклинами и таксанами) или таргетной терапии (например, анти-HER2-препаратами) [46, 144, 218].

К демографическим и анатомическим факторам, влияющим на риск развития и выраженность кожных реакций, относят индекс массы тела (ИМТ) (особенно ожирение), размер молочной железы и курение [247].

Полиморфизмы других генов. В формировании радиационной токсичности могут участвовать генетические варианты, вовлечённые в различные клеточные процессы: репарацию ДНК (ATM, XRCC1, XRCC3, TGFB1), антиоксидантную защиту (SOD2, GPX), воспалительный ответ (интерлейкин-6, интерлейкин-10, интерлейкин-1RA, TNFRSF1B) и фиброзообразование (TGFB1, ACE) [14, 26, 39]. Кроме того, взаимодействие между полиморфизмами гена TNF и других генов (эпистаз) может оказывать синергетическое влияние на риск развития лучевых осложнений [167].

Поэтому исследования ассоциаций полиморфизмов *TNF* должны проводиться с обязательной поправкой на значимые клинικο-дозиметрические исследования.

Полиморфизмы гена *TNF*, в частности функционально значимый SNP G-308A (rs1800629), являются перспективными генетическими маркерами, потенциально влияющими на индивидуальную радиочувствительность кожи у пациентов с РМЖ. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что аллель -308A, ассоциированный с повышенной продукцией провоспалительного цитокина TNF-α, может предрасполагать к более тяжелому течению острого радиационного дерматита и повышать риск развития позднего лучевого фиброза кожи и подкожной клетчатки [27, 30, 221, 292].

Таким образом, анализ доступной литературы свидетельствует о том, что АДЛТ занимает важнейшее место в комплексном лечении пациенток с РМЖ. В то же время в научной литературе отсутствуют работы, посвящённые комплексной оценке факторов, определяющих риск развития РЛПК у данной категории больных, что позволило бы разработать персонализированные

подходы к ведению пациенток и оптимизировать программы радиотерапии. Это обстоятельство и определяет актуальность настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинического материала

В настоящее исследование включено 168 больных с РМЖ (I–III стадии), получавших АДЛТ в отделении радиотерапии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА в период с 2020 по 2025 год. Из исследования исключались пациентки с диссеминированным опухолевым процессом (IV стадия), получавшие одновременную химиолучевую терапию, имеющие ЗНО других локализаций или иммунопатологические состояния, а также отказавшиеся от участия в протоколе.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России (№ 42 от 11.08.2020 г.).

Все 168 пациенток имели верифицированный РМЖ T0–4N0–3M0. Период динамического наблюдения охватывал 2020–2025 годы и в среднем составил $3,6 \pm 1,8$ года. Возрастной диапазон больных варьировал от 34 до 77 лет, при этом средний возраст равнялся $55,5 \pm 12,41$ года. (рисунок 1).

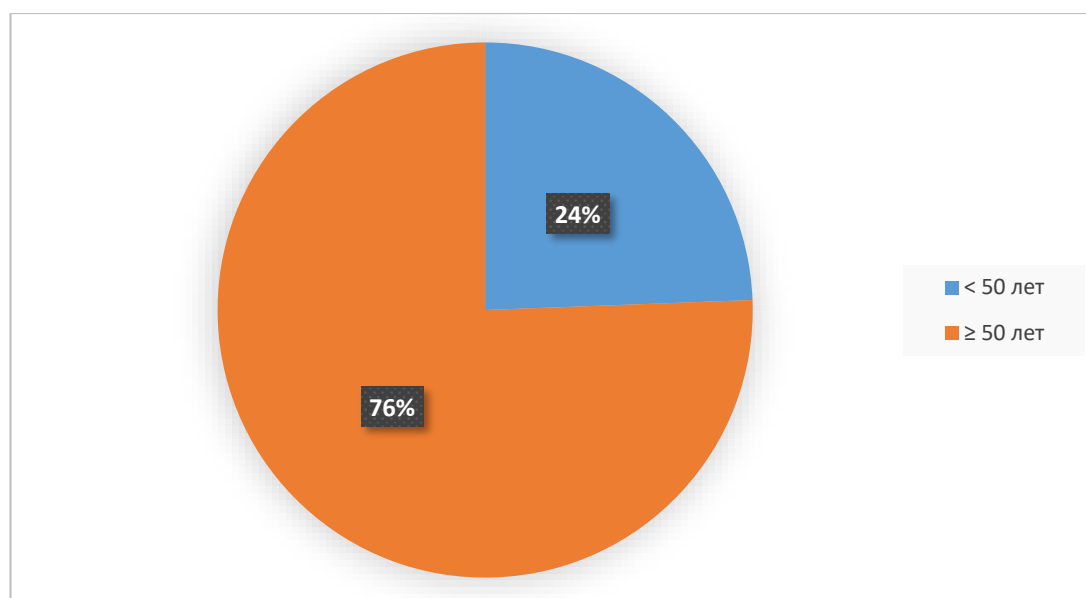


Рисунок 1 - Распределение пациентов с РМЖ по возрастным группам

Распределение пациенток по стадиям заболевания представлено на рисунке 2: 0–I стадия выявлена у 58 человек (34,52%), II стадия — у 75 (44,64%), III стадия — у 35 (20,83%).

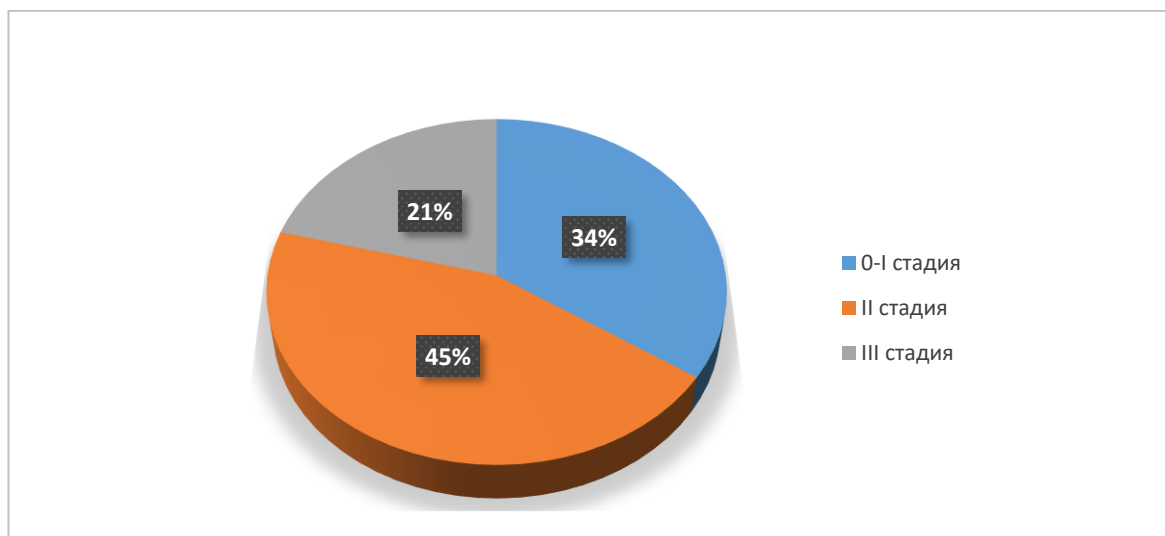


Рисунок 2 - Распределение пациентов с РМЖ по стадиям заболевания

На рисунке 3 представлено графическое изображение распределения больных по локализации заболевания. У 80 пациентов (47,62%) был выявлен рак левой молочной железы, у 86 (51,19%) был выявлен рак правой молочной железы и у 2-х пациентов (1,19%) выявлен двусторонний рак.

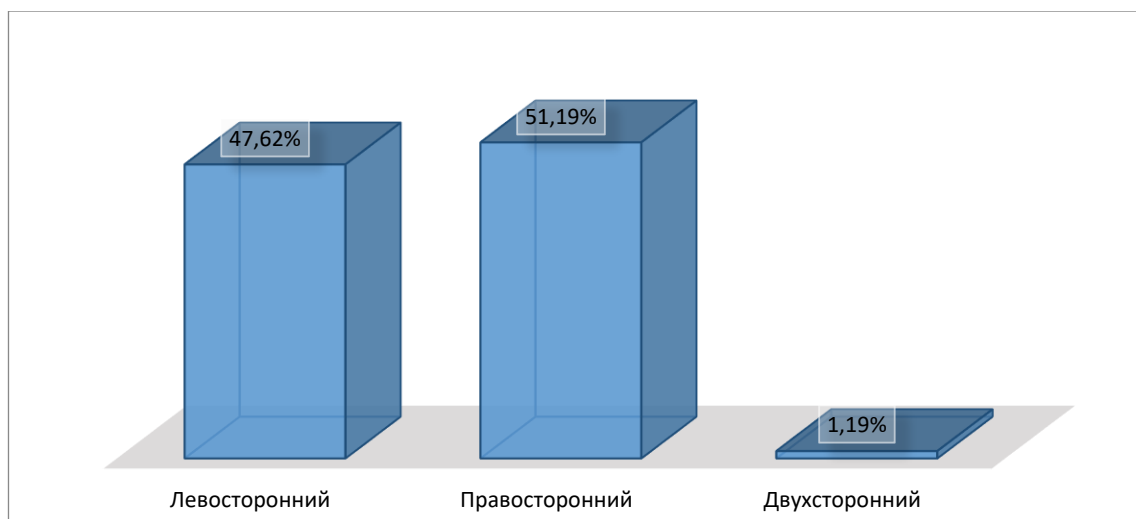


Рисунок 3 - Распределение пациентов с РМЖ по локализации опухоли

Распределение больных в зависимости от объёма хирургического лечения отражено на рисунке 4. Мастэктомия выполнена у 88 пациенток (52,38%), органосохраняющие вмешательства — у 80 (47,62%).



Рисунок 4 - Распределение пациентов с РМЖ по типу хирургического вмешательства

Всем 168 пациенткам было проведено комплексное лечение, включавшее радикальное хирургическое вмешательство, неоадъювантную и адъювантную системную химиотерапию, а также (при наличии соответствующих показаний) гормонотерапию, таргетную терапию и послеоперационное лучевое лечение.

Клинико-морфологическая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Как видно из представленной таблицы 2, из 168 больных 0 стадия – I стадия была у 58 (34,52%) пациентов, II стадия - у 75 (44,64%) пациентов и III стадия выявлена у 35 (20,83%) пациентов. У 80 (47,62%) пациентов был выявлен рак левой молочной железы, у 86 (51,19%) - выявлен рак правой молочной железы и у 2-х (1,19%) пациентов выявлен двусторонний рак. По объему оперативного вмешательства все пациенты были разделены на 2 группы: группа с мастэктомией - была выполнена у 88 (52,38%) пациентов и группа с органосохраняющей операцией – 80 (47,62%) пациентов.

Таблица 2 – Клинико-морфологическая характеристика пациентов с РМЖ

Клинико-морфологические характеристики	Количество (n=168)	%
< 50 лет	41	24,40
≥ 50 лет	127	75,60
0-I стадия	58	34,52
II стадия	75	44,64
III стадия	35	20,83
Левосторонний	80	47,62
Правосторонний	86	51,19
Двухсторонний	2	1,19
Мастэктомия	88	52,38
Органосохраняющая операция	80	47,62
G1	19	11,31
G2	91	54,17
G3	48	28,57
нет данных	10	5,95
Lum A	43	25,60
Lum B (HER2-)	68	40,48
Lum B (HER2+)	19	11,31
HER2	10	5,95
Трижды негативный	25	14,87
нет данных	3	1,79
неспецифический	138	82,14
дольковый	17	10,12
другие	9	5,36
нет данных	4	2,38
ИМТ норма	51	30,36
Избыточная масса тела	59	35,12
Ожирение I степени	43	25,60
Ожирение II степени	12	7,14
Ожирение III степени	3	1,79

89 пациентам (53%) в связи с распространенностью опухолевого процесса дополнительно проводили системную ПХТ. Выбор схемы системной терапии определялся молекулярно-биологическим подтипом опухоли и включал химиотерапию, антиэстрогенную терапию тамоксифеном или ингибиторами ароматазы, а также (при наличии показаний) таргетное лечение трастузумабом.

Диагноз РМЖ был верифицирован гистологически и иммуногистохимически на основании результатов биопсии и послеоперационного патологоанатомического исследования с определением молекулярного подтипа опухоли.

На рисунке 5 представлено графическое изображение распределения пациентов с РМЖ по степени дифференцировки опухоли. Все пациенты разделились следующий образом: в 91 (54,17%) случае выявлен рак 2 степени злокачественности, в 48 (28,57%) - рак 3 степени злокачественности и в 19 (11,31%) случаях выявлен рак 1 степени злокачественности.

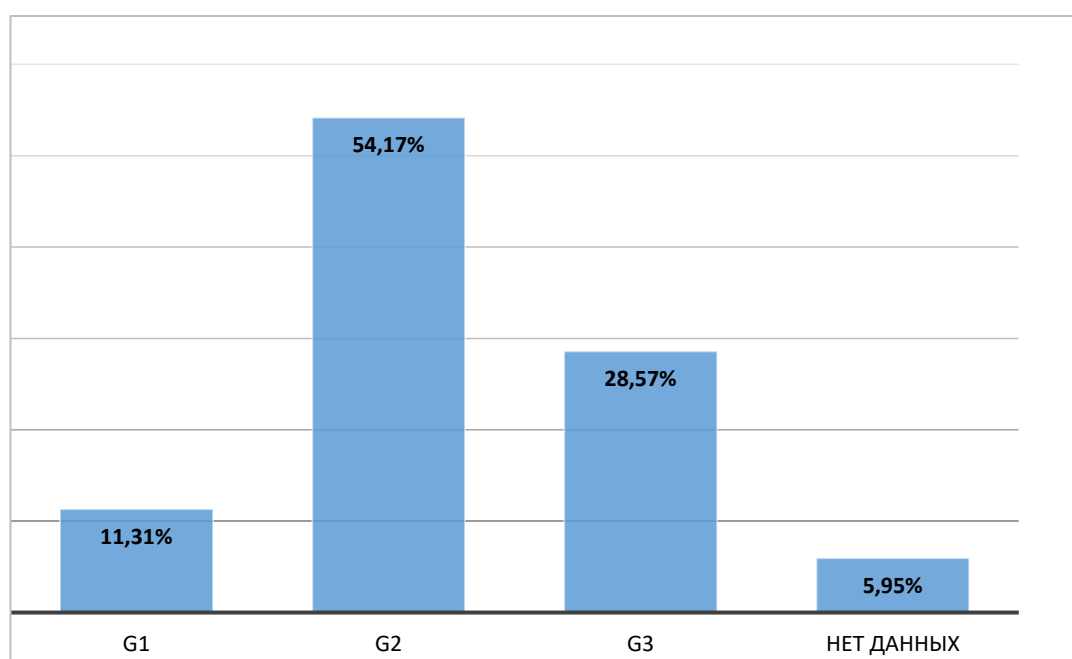


Рисунок 5 - Распределение пациентов с РМЖ по степени дифференцировки опухоли

На рисунке 6 представлено распределение пациенток с РМЖ в зависимости от молекулярно-биологического подтипа опухоли. Наиболее многочисленной оказалась группа с люминальным В HER2-отрицательным подтипом — 68 пациенток (40,48%). Люминальный А подтип выявлен у 43 (25,60%), люминальный В HER2-позитивный — у 19 (11,31%), нелюминальный HER2-позитивный — у 10 (5,95%), трижды негативный рак

— у 25 (14,87%) пациенток. В 3 случаях (1,79%) данные о молекулярном подтипе отсутствовали.

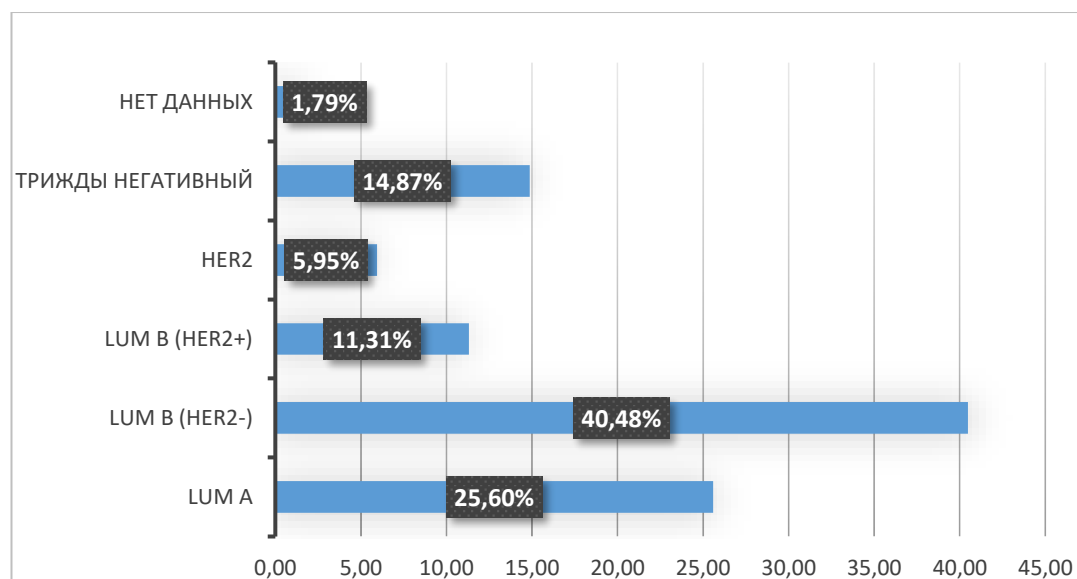


Рисунок 6 - Распределение пациентов с РМЖ по молекулярно-биологическому подтипу опухоли

На рисунке 7 представлено графическое изображение распределения пациентов с РМЖ по патоморфологическому диагнозу: у 138 пациентов (82,14%) случаях выявлен неспецифического типа, дольковый у 17 пациентов (10,12%) и другие (солидные, апокриновые, крибриформные, микропапиллярные) у 9 пациентов (5,36%), у 4 пациентов (2,38%) данных не было. Морфологическую основу наблюдений составил инвазивный протоковый рак.

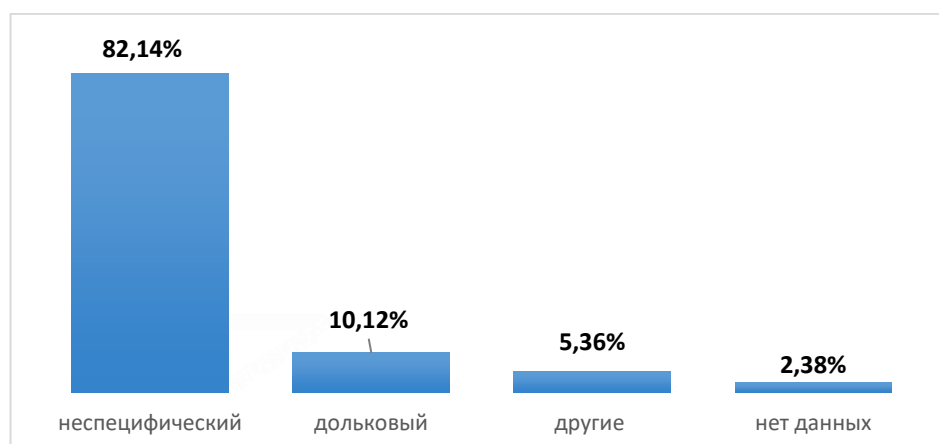


Рисунок 7 - Распределение пациентов с РМЖ по патоморфологическому диагнозу

На рисунке 8 отображено распределение пациентов с РМЖ по ИМТ: в большинстве случаев выявлена избыточная масса тела у 59 (35,12%) пациентов, ожирение I степени у 43 (25,60%), ожирение II степени у 12 (7,14%), ожирение III степени у 3 (1,79%), а у 51 (30,36%) ИМТ был в норме.

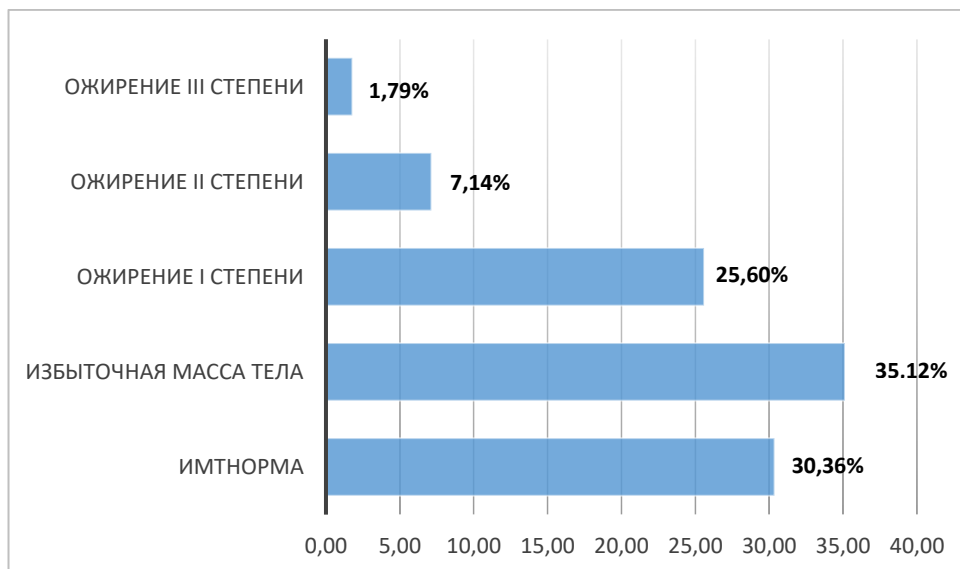


Рисунок 8 - Распределение пациентов с РМЖ по ИМТ

АДЛТ начинали не ранее чем через месяц после хирургического вмешательства или завершения химиотерапии. Облучение проводили в режиме гипофракционирования на линейном ускорителе VARIAN TRILOGY с использованием фотонного излучения; разовая очаговая доза (РОД) составляла 2,67 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) — 40,05 Гр. В зависимости от клинической ситуации в поле облучения включали мягкие ткани грудной стенки, область послеоперационного рубца (либо остаточную ткань молочной железы), а при наличии показаний — зоны регионарного лимфооттока.

2.2 Методы исследования

Перед началом ЛТ всем 168 пациенткам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, включавшее следующие этапы:

1. Проведён сбор жалоб, а также анамнеза заболевания и жизни;

2. Выполнен клинический осмотр с оценкой состояния молочных желёз, послеоперационного рубца, регионарных лимфатических коллекторов и определением статуса по шкале ECOG;
3. Лабораторный этап включал общий клинический анализ крови с оценкой лейкоцитарного профиля и уровня тромбоцитов, биохимическое исследование сыворотки крови с определением печёночных и почечных показателей, коагулограмму (фибриноген, протромбиновый индекс, Д-димер) и общий анализ мочи (до и после завершения ЛТ);
4. Оценка показателей клеточного иммунитета периферической крови до и после завершения курса ЛТ: лимфоциты (абсолютное количество), Т-лимфоциты (CD3+), Т-хелперы (CD4+, CD3+), Т – цитотоксические (CD8+, CD3+), ИРИ (CD4+/CD8+), NK- клетки (CD16+, CD56+, CD3-), В-лимфоциты (CD19+);
5. Молекулярно-генетические исследования периферической крови (полиморфизмы гена TNF);
6. Ультразвуковое исследование мягких тканей передней грудной стенки, послеоперационной зоны и регионарных лимфатических коллекторов;
7. Рентгенографию органов грудной клетки;
8. КТ грудной полости (по показаниям);
9. Осмотр кардиолога с регистрацией электрокардиограммы и проведением эхокардиографии при левосторонней локализации опухолевого процесса;
10. Сцинтиграфия - по показаниям.

2.2.1 Анамнестическое обследование и физикальный осмотр

В ходе сбора анамнеза регистрировали информацию о лекарственной терапии, аллергическом анамнезе, а также проводили углублённое изучение семейного анамнеза с акцентом на онкологические, сердечно-сосудистые и другие социально значимые патологии. Клинический осмотр включал визуальную и пальпаторную оценку послеоперационного рубца

(состоятельность, внешний вид), кожных покровов в проекции предстоящего облучения (цвет, сыпь и другие изменения). Также оценивали функциональное состояние плечевого сустава (объём активных движений), наличие лимфедемы на стороне вмешательства, нарушения чувствительности (парестезии, онемение) в зоне рубца, подмышечной, надключичной и подключичной областях. Проводилась пальпация лимфатических узлов шеи, надключичных, подключичных и подмышечных групп, измерялись артериальное давление, частота пульса и дыхательных движений, осуществлялась аускультация лёгких и тонов сердца.

2.2.2 Гистологические и иммуногистохимические методы исследования

Для проведения гистологического исследования использовали операционный материал, полученный в результате удаления опухоли. Гистологическое изучение операционного материала проводилось всем пациенткам, причём как в срочном, так и в плановом режиме, а также молекулярно-генетический и ИГХ анализ операционного материала. ИГХ исследование предусматривало анализ экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону, количественную оценку пролиферативной активности по маркёру Ki-67, а также идентификацию мембранного белка HER2neu — тирозиновой киназы, относящейся к семейству рецепторов эпидермального фактора роста EGFR/ErbB и кодируемой геном ERBB2.

2.2.3 Этапы предлучевой подготовки

Всем 168 больным выполнялась КТ-топометрия с применением средств фиксации — маммоборда и подколенника, для обеспечения точной и воспроизводимой укладки на протяжении всего курса ЛТ. Пациентка укладывается в положении на спине с отведенными за голову руками. Голова должна располагаться прямо, подбородок слегка приподнят во избежание формирования кожных складок в нижней части шеи и экранирования лимфоузлов IV уровня. Все показатели углов наклона доски маммоборда и отведений упоров для верхних конечностей фиксируются в лучевой карте пациентки для последующего их воспроизведения во время всего курса ЛТ.

Топометрия проводилась на компьютерном томографе Canon (Toshiba) Aquilion 64 (Рис. 9). КТ сканирование выполняли в режиме свободного дыхания с захватом области от нижней челюсти до диафрагмы; толщина срезов составляла 3 мм. Полученные томографические изображения передавали в систему дозиметрического планирования «Eclipse» фирмы Varian. Далее врачом - радиотерапевтом проводилось оконтуривание границ клинических целевых объемов в соответствии с утвержденными российскими клиническими рекомендациями и рекомендациями RTOG.

Границы клинического целевого объема (CTV) при облучении оставшейся части молочной железы:

- Краниальная граница - клинически определяемая ткань железы до грудинно-ключичного сочленения (не является строгим ориентиром, определяется индивидуально с учётом локализации клинически определяемой ткани железы, размера молочной железы и положения пациентки)
- Каудальная - определяемая клинически и на КТ-срезах ткань железы + отступ 1 см (большой отступ — 2 см — может быть применён у больных с большим размером молочной железы). В случае, если опухоль располагалась в области субмаммарной складки, вниз добавляется 3 см



Рисунок 9 - Компьютерный томограф Canon (Toshiba) Aquilion 64 с маммобордом

- Вентральная граница — на 5 мм кнутри от поверхности кожи
- Дорзальный край — соответствует передней поверхности грудных мышц, передняя поверхность рёбер в нижних отделах железы. В случае наличия морфологических данных об инвазии большой грудной мышцы необходимо включить ее в объем облучения в месте расположения опухоли. При наличии положительного фасциального края резекции рекомендуется включить в объем облучения часть грудной мышцы. При распространенных стадиях в объем включаются грудные мышцы, межреберные промежутки
- Латеральная граница - проходит по клинически определяемой границе ткани железы / средне-подмышечной линии / кпереди от латеральных грудных сосудов, с исключением широчайшей мышцы спины.

- Медиальная граница — рёберно-грудинные сочленения. Следует отметить, что данный ориентир не является жёстким, особенно в нижних отделах при птозированной молочной железе.

Границы СТВ при облучении мягких тканей передней грудной стенки:

- Краниальная граница - клинические данные / нижний край контралатеральной молочной железы. При расположении опухоли в области субмаммарной складки рассмотреть отступ в каудальном направлении на 1—2 см

- Каудальная - нижняя граница головки ключицы
- Вентральная - 0—5 мм кнутри от кожи. В случае тонкой стенки грудной клетки для адекватного формирования СТВ переднюю границу следует расширить по направлению к коже и рассмотреть возможность использования болюса

- Дорзальная - включает грудные мышцы, исключает межреберные мышцы и ребра при I—II стадиях. При наличии положительного фасциального края рекомендуется включить в объем облучения часть грудной мышцы

- Латеральная - средне-подмышечная линия, исключая широчайшую мышцу спины с учётом латеральной границы контралатеральной молочной железы

- Медиальная - ипсилатеральный край грудины. В случае расположения опухоли во внутренних квадрантах включить в объем облучения весь послеоперационный рубец, даже если он заканчивается медиальнее ипсилатерального края грудины.

Планируемый целевой объем (PTV) создается путем добавления отступа, учитывающего погрешность позиционирования пациенток соответствующему СТВ. Помимо PTV и СТВ, при оконтуривании также идентифицировали органы и ткани с ограничением дозовой нагрузки — лёгкие, сердце с перикардом, кожные покровы, спинной мозг и пищевод. Образец выполненного оконтуривания приведён на рисунке 10.

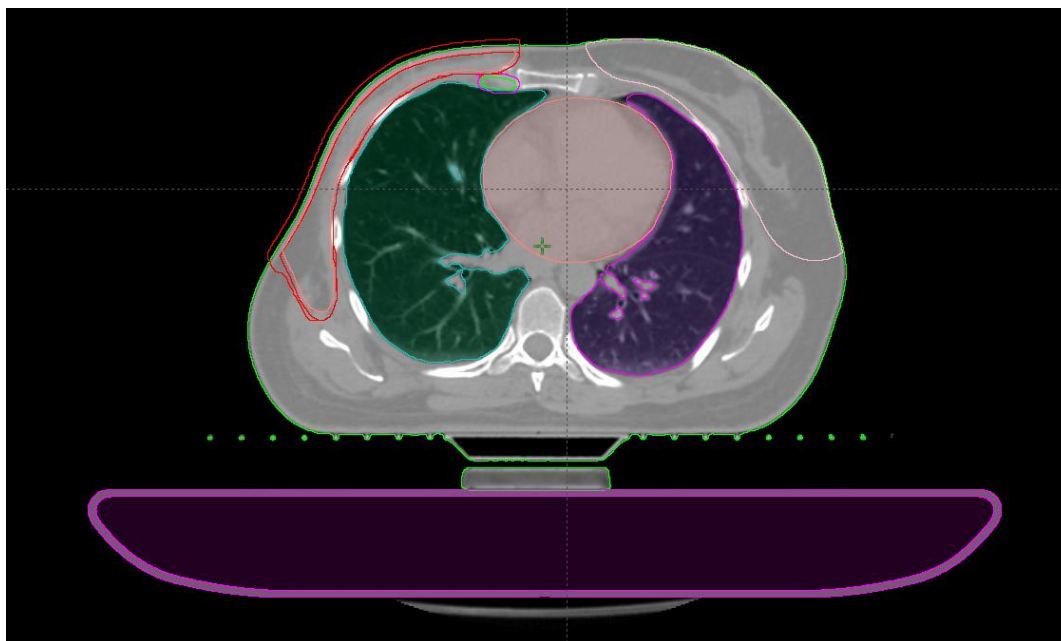


Рисунок 10 - Пример оконтуривания при правостороннем РМЖ: РТВ (красный), СТВ (оранжевый), контур тела (зелёный), органы риска — контрлатеральная железа, лёгкие, сердце

После завершения этапа оконтуривания выполняли объёмное дозиметрическое планирование с использованием одной из методик — 3D-CRT, IMRT или VMAT. На следующем этапе проводили процедуру гарантии качества разработанных планов, которая включала верификацию дозиметрических параметров на линейном ускорителе с применением соответствующего дозиметрического оборудования.

На рисунке 11 изображено схематическое представление плана облучения при левостороннем РМЖ, выполненного по методике 3D-CRT, с использованием трех тангенциальных пучков.

Сущность метода заключается в трёхмерном топометрическом планировании и создании геометрически конформного дозового распределения за счёт формирования каждого пучка излучения многолепестковым коллиматором (МЛК). Это обеспечивает высокую селективность облучения, что позволяет минимизировать радиационное воздействие на прилежащие анатомические структуры.

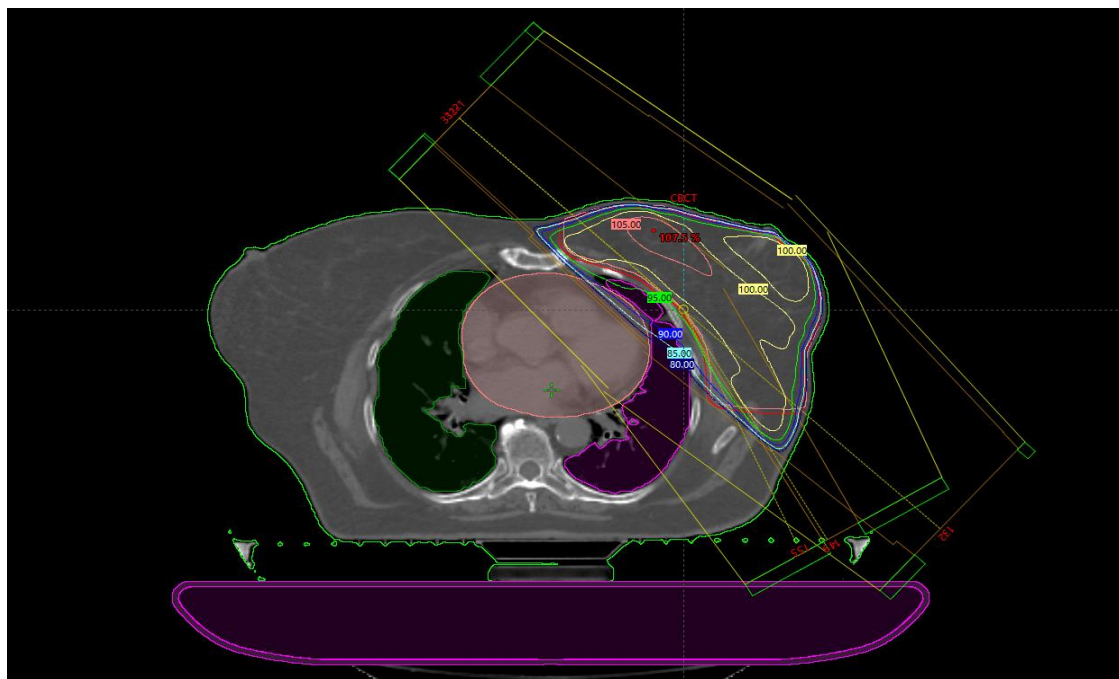


Рисунок 11 - Схематическое представление плана облучения левой молочной железы, выполненного по методике 3D-CRT, с использованием трех тангенциальных пучков

На рисунке 12 изображено схематическое представление плана облучения правой молочной железы, выполненного по методике IMRT, с использованием пяти фигурных статических пучков.

IMRT представляет собой метод высокоточного дистанционного облучения, являющийся логическим развитием технологии 3D-CRT. Ключевым отличием IMRT является возможность создания неомогенного (неравномерного) распределения флюенса в пределах каждого отдельного пучка излучения. Эта особенность достигается за счёт динамической или статической модуляции пучка МЛК, где каждый лепесток движется с переменной скоростью или позиционируется дискретно, формируя множество субполей с различной интенсивностью потока фотонов.

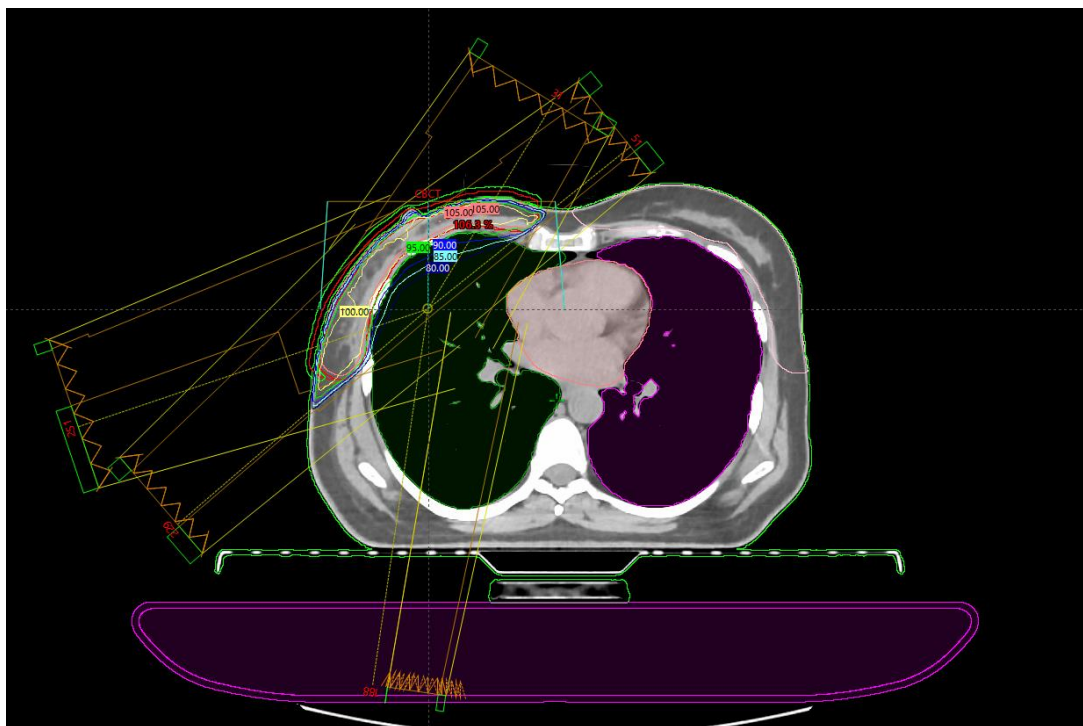


Рисунок 12 - Схематическое представление плана облучения правой молочной железы, выполненного по методике IMRT, с пятью фигурными статическими пучками

На рисунке 13 представлена схема плана облучения левой молочной железы, выполненного по методике VMAT с использованием четырёх дуг. В процессе облучения МЛК работает непрерывно на протяжении всего вращения гантри.

Сущность этого метода заключается в том, что облучение осуществляется при непрерывном вращении линейного ускорителя вокруг пациента с одновременным изменением трех параметров: форма МЛК, мощность (доза в единицу времени) и скорость вращения гантри.

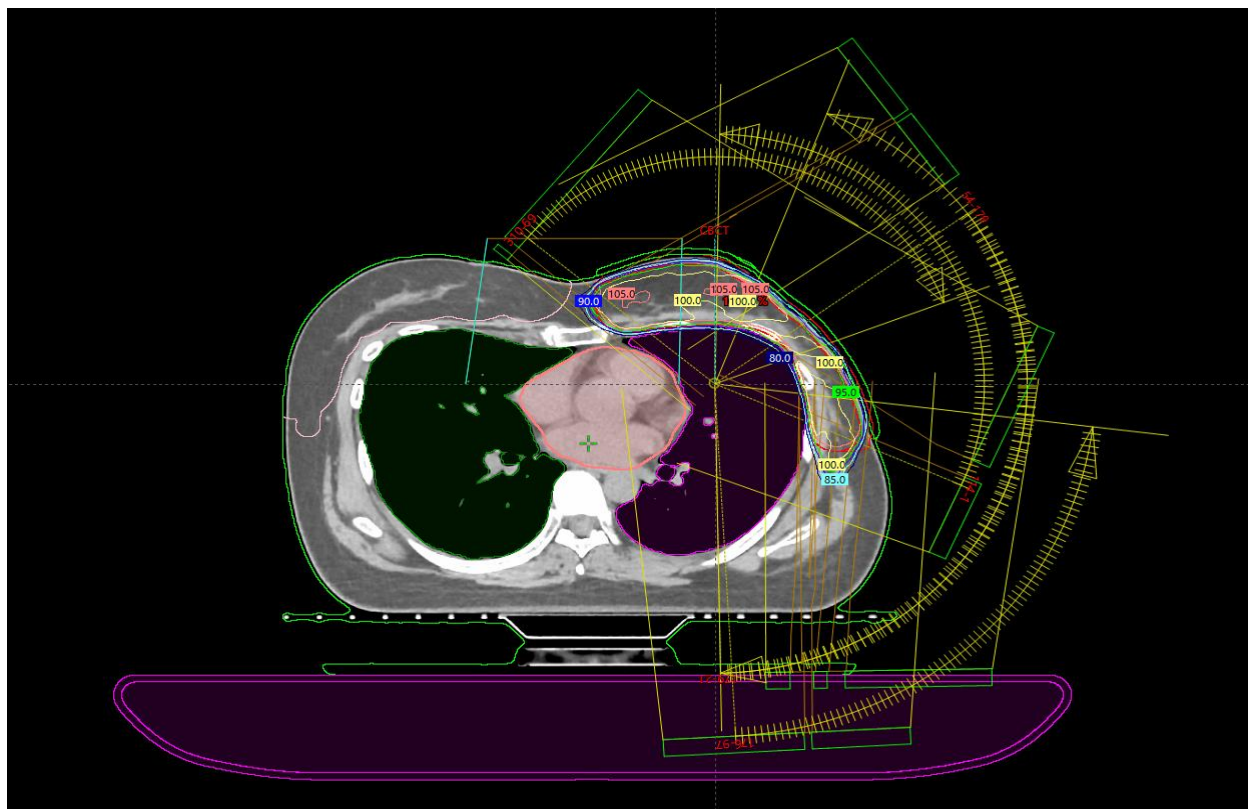


Рисунок 13 - Схематическое представление плана облучения левой молочной железы, выполненного по методике VMAT, четырьмя дугами

При создании всех планов учитывался отступ на дыхание, так как КТ-топометрическая разметка и облучение выполнялись на свободном дыхании.

Критерии приемлемости планов облучения различались в зависимости от используемой методики.

Для планов VMAT: изодоза 100% должна покрывать не менее 95% объёма PTV, изодоза 95% — не менее 98% PTV, при этом зона с дозой $>107\%$ не должна превышать 2% от объёма PTV. При технической невозможности выполнения перечисленных критериев допускалось их смягчение: объём PTV, получающий 100% предписанной дозы, мог составлять не менее 90%; покрытие изодозой 95% — не менее 95%; при этом зона с дозой $>107\%$ не должна была превышать 2% PTV.

Для IMRT- планов регламентировалось: объём PTV, получающий 100% предписанной дозы, — не менее 95%; покрытие изодозой 95% — не менее 98%; зона с дозой $>110\%$ — не более 2% объёма PTV. Если указанные условия

не могли быть выполнены, применялись облегчённые критерии: 100% изодоза покрывает 90% PTV, 95% — 95% PTV, а область доз >115% не превышает 2% PTV.

В отношении планов, выполненных по методике 3D-CRT, регламентировались следующие параметры: не менее 95% PTV должно покрываться изодозой 95%, не менее 90% PTV — изодозой 100%, а максимальная доза (Dmax) должна находиться в интервале 107–110%. В случаях, когда соблюдение этих условий было технически невозможно, применялись упрощённые критерии: изодоза 95% покрывает 90% PTV, изодоза 90% — 95% PTV, Dmax — не более 110%.

Предельно допустимые значения доз для критических анатомических структур определялись в соответствии с протоколом RTOG 1005 [17]; числовые параметры ограничений систематизированы в таблице 3.

Таблица 3 - Допустимые дозиметрические параметры планов облучения согласно протоколу RTOG 1005 [17]

Объём облучаемых тканей	Критерии одобрения плана	Предельные отклонения
PTV	V (95% предписанной дозы) >95% V (108% предписанной дозы) <50% Dmax<115%	V (90% предписанной дозы) >90% от объема V (112% предписанной дозы) <50% Dmax<120%
Миокард ЛНКА ПНКА	V20 Гр <5% при облучении левой молочной железы V20 Гр <0% при облучении правой молочной железы V10 Гр <30 % при облучении левой молочной железы	V25 Гр <5% (левая молочная железа) V25 Гр <0% (правая молочная железа) V10 Гр <35 % (левая молочная железа)
Ипсилатеральное легкое	V20 Гр <15% V10 Гр <35% V5 Гр <50%	V20 Гр <20% V10 Гр <40% V5 Гр <55%
Контралатеральное лёгкое	V5 Гр < 10%	V5Гр < 15%
Контралатеральная молочная железа	Dmax<3,1 Гр/D5% <1,86 Гр	Dmax<4,96 Гр/D5% <3,1 Гр

Облучение всех пациенток с РМЖ выполнялось на линейном ускорителе VARIAN TRILOGY (рис. 14).

VARIAN TRILOGY – это линейный ускоритель электронов, предназначенный для высокоточной ЛТ. Обеспечивает генерацию фотонов с энергиями 6 и 18 МВ, а также электронов 6–22 МэВ. Ключевые особенности: мощность дозы до 600–1000 МЕ/мин, МЛК (120 лепестков) интегрированная система визуализации OBI (kV-рентген, СВСТ), поддержка режимов 3D-CRT, IMRT, VMAT (RapidArc).



Рисунок 14 - Линейный ускоритель TRILOGY фирмы VARIAN

2.3 Методы оценки результатов лечения и статистической обработки полученных данных

Оценку степени выраженности РЛПК у пациенток, включённых в исследование, проводили по окончании курса ЛТ врачом-радиотерапевтом в

соответствии с международной классификацией RTOG/EORTC. Степень тяжести лучевого дерматита оценивали следующим образом: 0 степень — отсутствие клинических проявлений; I степень — слабая эритема, сухой дерматит, эпиляция; II степень — выраженная эритема, очаговая влажная десквамация, умеренный отёк; III степень — сливная влажная десквамация; IV степень — некроз.

Для анализа связи факторов с развитием РЛПК II–III степени использовали логистическую регрессию (тест Вальда) с расчётом ОШ и 95% ДИ. Сравнение частот выполняли с помощью двустороннего точного критерия Фишера (включая его обобщение — критерий Фишера – Фримена – Холтона) и критерия χ^2 (в том числе для проверки равновесия Харди—Вайнберга). При множественных сравнениях применяли дисперсионный анализ с поправкой Тьюки. Статистический анализ динамики показателей выполняли с использованием критерия Мак-Немара.

В начале и конце курса АДЛТ у всех пациентов с РМЖ проводили забор венозной периферической крови с целью проведения лабораторных исследований.

Оценка показателей клеточного иммунитета периферической крови до и после завершения курса ЛТ

Определение общих показателей периферической крови проводили по стандартным методикам с последующим вычислением индексов системного воспаления по следующим формулам: плазму и мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) получали из образцов крови с этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) стандартными методами. Плазму получали центрифугированием при 400 g в течение 30 мин перед криоконсервацией при -80 °С. МКПК выделяли методом центрифугирования в градиенте плотности с использованием среды для разделения лимфоцитов 1.077, FicoLite-H (#GTF1511KYA, Linarisbiologicalproducts, Доссенхайм, Германия). Полученную межфазную фракцию МКПК дважды промывали фосфатно-буферным раствором Дульбекко (D-PBS, #D8537, SigmaAldrich,

Штайнхайм, Германия) и центрифугировали при 400 g в течение 10 мин. Затем клетки ресуспендировали в фетальной бычьей сыворотке (FBS, № 11573397, ThermoFisherScientific, Уолтем, Массачусетс, США) + 10% диметилсульфоксида (DSMO, № D8418, SigmaAldrich, Штайнхайм, Германия). Образцы готовили для криоконсервации при -80°C с использованием CellCam.

$\text{ISBO} = (\text{количество нейтрофилов} \times \text{количество моноцитов} / \text{количество лимфоцитов})$

$\text{ISB} = (\text{количество нейтрофилов} \times \text{количество тромбоцитов} / \text{количество лимфоцитов})$

Совокупный системный индекс воспаления (ССИВ) = $(\text{количество нейтрофилов} \times \text{количество моноцитов} \times \text{количество тромбоцитов} / \text{количество лимфоцитов})$

Первоначально проводили расчет количественных показателей с оценкой чувствительности и специфичности каждого из факторов, а затем оценивали пороговые значения.

Показатели Т-клеточного иммунитета определяли путем подсчета основных субпопуляций Т-лимфоцитов на проточном цитофлюориметре (BDFACSCantoII) с помощью моноклональных антител (MultitestIMKkit с пробирками BDTrucount, BectonDickinson). Анализ результатов выполняли с помощью программного обеспечения BDFACSDiva 6.0. ИРИ рассчитывался как отношение $\text{CD3}^{+}/\text{CD4}^{+}$ клеток к $\text{CD3}^{+}/\text{CD8}^{+}$.

Референсные значения основных гематологических показателей и основных Т-клеточных субпопуляций представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Основные показатели периферической крови и иммунограммы и их референсные значения

Показатель	Референсные значения
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	4-9
Лимфоциты (абсолютное количество) $\times 10^9/\text{л}$	1,2-3,0
Моноциты $\times 10^9/\text{л}$	0-0,8
Нейтрофилы $\times 10^9/\text{л}$	1,7-7,7
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	180-320
Т-лимфоциты (CD3+), $\times 10^6/\text{мл}$	0,950-1,800
Т-хелперы (CD4+, CD3+) $\times 10^6/\text{мл}$	0,570-1,100
Т – цитотоксические (CD8+, CD3+), $\times 10^6/\text{мл}$	0,450-0,850
ИРИ (CD4+/CD8+)	1,0-2,5
Натуральные киллеры (CD16+, CD56+, CD3-) $\times 10^6/\text{л}$	180-420
Натуральные киллеры (CD16+, CD56+, CD3-), %	4,0-18,0
В-лимфоциты (CD19+), $\times 10^6/\text{л}$	150-400
В-лимфоциты (CD19+), %	5,0-19,0

Оценка полиморфизмов гена TNF

Измерение уровня растворимого TNF в сыворотке периферической крови выполняли методом ИФА с использованием наборов Human TNF α ELISA Kit (BD Biosciences, США) в соответствии с рекомендациями производителя. Сывороточные образцы до анализа сохраняли при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Объем выборки для оценки sTNF составил 60 образцов: 42 от носителей генотипа -308GG и 18 от носителей аллеля -308A. Экстракцию геномной ДНК из лейкоцитов производили с помощью набора QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Нидерланды). Генотипирование по локусу -308(G/A) TNF (rs1800629) и выявление маркерных аллелей гаплотипа AN8.1 (HLA-A*01, HLA-B*08, HLA-DRB1*03) осуществляли методом аллель-специфической ПЦР. Дополнительно маркерные аллели AN8.1 были проанализированы в 30

архивных образцах ДНК, полученных от пациенток с РМЖ — носительниц аллеля -308A с ранее определёнными концентрациями sTNF.

Статистическая обработка полученных результатов исследования

Статистический анализ выполняли с использованием пакета Statistica 6.0. Результаты иммунологических исследований представляли в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($\text{Mean} \pm \text{SEM}$). Для сравнения независимых групп применяли непарный t-критерий Стьюдента, для оценки изменений в динамике — парный t-критерий. Частоты сравнивали двусторонним критерием Фишера; значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Проверку соответствия распределения генотипов по полиморфному локусу -308(G/A) гена TNF ожидаемым частотам, согласно закону Харди–Вайнберга, осуществляли посредством критерия согласия χ^2 Пирсона. Гаплотип АН8.1 идентифицировали методом прямого подсчёта: присутствие всех трёх маркерных аллелей (HLA-A01, HLA-B*08 и HLA-DRB1*03) одновременно классифицировали как полный гаплотип (АН8.1+); выявление только одного или двух из перечисленных аллелей относили к категории М+. Для сравнения усреднённых показателей концентрации sTNF в двух независимых выборках использовали t-критерий Стьюдента для несвязанных групп. В случаях, когда требовалось сопоставить более двух групп, применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), а для коррекции вероятности ошибки при множественных парных сравнениях применяли поправку Тьюки.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Оценка влияния клинико-морфологических характеристик на развитие ранних лучевых повреждений кожи у пациентов с раком молочной железы после применения лучевой терапии

РЛПК представляют собой одни из самых распространённых острых осложнений, с которыми сталкиваются пациентки с РМЖ — как непосредственно в ходе радиотерапии, так и в ближайшие сроки после её завершения. Учитывая, что выраженность кожных реакций существенно влияет на качество жизни больных, своевременная стратификация риска и выделение групп, предрасположенных к развитию тяжёлых форм лучевого дерматита, приобретают особую клиническую значимость. АДЛТ проводилась в режиме гипофракционирования с использованием фотонного излучения на линейном ускорителе VARIAN TRILOGY с РОД 2,67Гр до СОД 40,05Гр. Облучение проводили на область передней грудной стенки, зону послеоперационного рубца (либо на остаточную ткань молочной железы), а при наличии клинических показаний — также на регионарные лимфатические коллекторы. По окончании курса радиотерапии врач - радиотерапевт оценивал степень выраженности РЛПК в соответствии со шкалой RTOG/EORTC.

У всех 168 (100%) пациентов с РМЖ, получивших АДЛТ, было зафиксировано развитие РЛПК. На рисунке 15 представлено процентное распределение по частоте развития РЛПК пациентов с РМЖ: у 113 пациентов (67,3%) было зафиксировано развитие РЛПК I степени, в то время как пациентки с II – III степенью были объединены в одну группу (в данной выборке III степень лучевой реакции была зафиксирована только у 2-х пациентов, в связи с чем они были объединены с пациентками с РЛПК II

степени) для анализа клинически значимой токсичности и встречались у 55 пациентов (32,7 %).

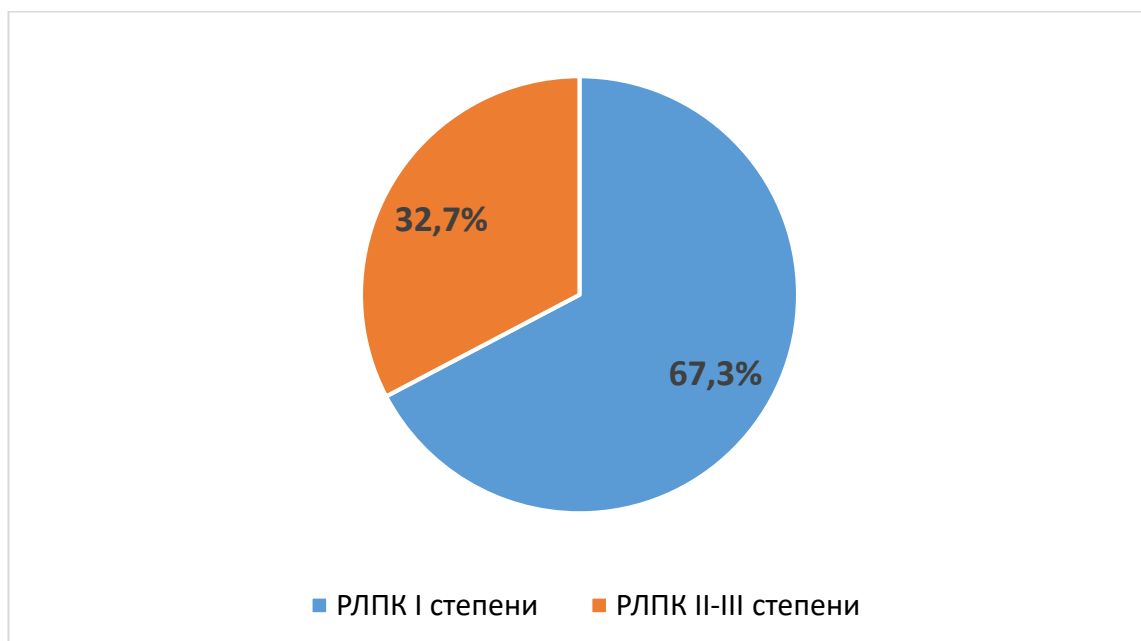


Рисунок 15 – Распределение по частоте развития РЛПК пациентов с РМЖ

В таблице 5 представлены распределение пациентов с РМЖ по клинико-морфологическим характеристикам и частоте развития РЛПК.

Большинство — 127 (75,6%) пациентов — были в возрасте 50 лет и старше. Среди пациентов этой возрастной группы частота развития РЛПК I степени была у 83 (49,40%) пациентов, РЛПК II–III степени – у 44 (26,19%). Из 41 (24,4%) пациента моложе 50 лет частота развития РЛПК I степени была у 30 (17,86%) пациентов, РЛПК II–III степени – у 11 (6,55%) (рисунок 16).

При использовании критерия χ^2 и точного критерия Фишера статистически значимого влияния возраста ≥ 50 лет на развитие РЛПК II–III степени выявлено не было ($p = 0,354$). Однако при проведении логистического регрессионного анализа (тест Вальда) тот же фактор продемонстрировал номинальную значимость ($p = 0,029$; ОШ = 1,45; 95% ДИ: 0,66–3,17). Учитывая, что ДИ включает единицу, данный результат следует

интерпретировать с осторожностью, а влияние возраста требует подтверждения на большей выборке.

Таблица 5 – Распределение пациентов с РМЖ по клинико-морфологическим характеристикам и частоте развития РЛПК

Клинико-морфологические характеристики	Количество (n=168)	Процент	РЛПК I степени	Процент	РЛПК II-III степени	Процент
Возраст						
< 50 лет	41	24,4	30	17,86	11	6,55
≥ 50 лет	127	75,6	83	49,40	44	26,19
Стадия РМЖ						
0-I стадия	58	34,52	36	21,43	22	13,10
II стадия	75	44,64	52	30,95	23	13,69
III стадия	35	20,83	25	14,88	10	5,95
Вид лечения						
Мастэктомия	88	52,38	62	36,90	26	15,48
Органосохраняющая операция	80	47,62	51	30,36	29	17,26
Степень злокачественности опухоли						
G1	19	11,31	13	7,74	6	3,57
G2	91	54,17	63	37,50	28	16,67
G3	48	28,57	29	17,26	19	11,31
нет данных	10	5,95	8	4,76	2	1,19
Молекулярно-биологический подтип опухоли						
Lum A	43	25,6	27	16,07	16	9,52
Lum B (HER2-)	68	40,48	49	29,17	19	11,31
Lum B (HER2+)	19	11,31	14	8,33	5	2,98
HER2	10	5,95	4	2,38	6	3,57
Трижды негативный	25	14,87	16	9,52	9	5,36
нет данных	3		3	1,79	0	0,00
Гистологический подтип опухоли						
неспецифический	138	82,14	94	55,95	44	26,19
дольковый	17	10,12	12	7,14	5	2,98
другие	9	5,36	6	3,57	3	1,79
нет данных	4	2,38	1	0,60	3	1,79

Продолжение таблицы 5 – Распределение пациентов с РМЖ по клинико-морфологическим характеристикам и частоте развития РЛПК

Клинико-морфологические характеристики	Количество (n=168)	Процент	РЛПК I степени	Процент	РЛПК II-III степени	Процент
Вес пациента						
ИМТ норма	51	30,36	36	21,43	15	8,93
Избыточная масса тела	59	35,12	40	23,81	19	11,31
Ожирение I степени	43	25,6	29	17,26	14	8,33
Ожирение II степени	12	7,14	8	4,76	4	2,38
Ожирение III степени	3	1,79	0	0,00	3	1,79
Сахарный диабет						
НЕТ	151	89,88	101	60,12	50	29,76
ДА	17	10,12	4	2,38	13	7,74
Курение						
НЕТ	128	76,19	86	51,19	42	25,00
ДА	40	23,8	12	7,14	28	16,67
ПХТ						
НЕТ	79	47,02	51	30,36	28	16,67
ДА	89	52,98	62	36,90	27	16,07

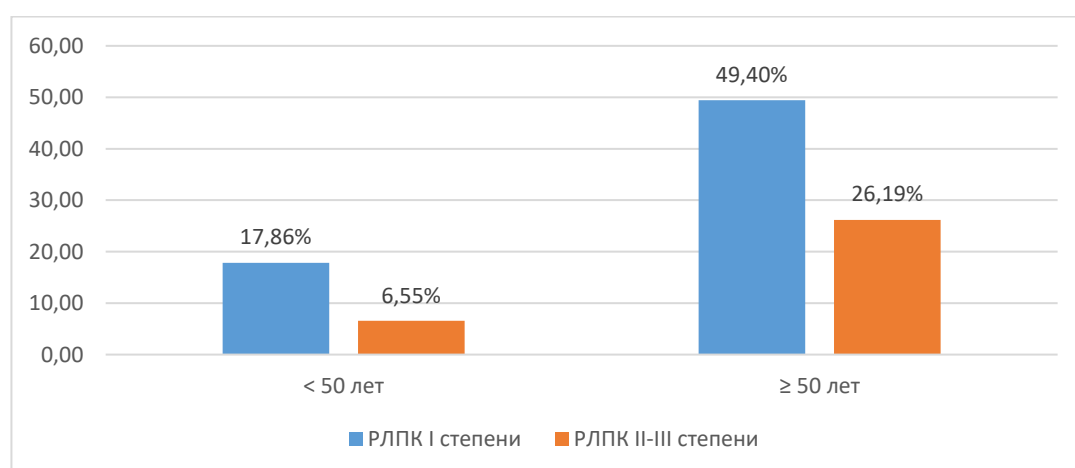


Рисунок 16 - Распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от возраста

Наибольшая доля – 75 (44,64%) пациенток – имела II стадию РМЖ. Развитие РЛПК II–III степени отмечалось у 23 (13,69%) пациенток, а РЛПК I степени – у 52 (30,95%). Среди 35 (20,83%) пациенток с III стадией РМЖ развитие РЛПК II–III степени наблюдалось у 10 (5,95%) больных, РЛПК I степени – у 25 (14,88%). Среди 58 (34,52%) пациенток с I стадией РМЖ развитие РЛПК II–III степени наблюдалось у 22 (13,10%) пациенток, развитие РЛПК I степени – у 36 (21,43%).

При использовании критерия χ^2 и точного критерия Фишера статистически значимого влияния стадии на развитие РЛПК II–III степени выявлено не было ($p = 0,723$).

На рисунке 17 представлено распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от стадии заболевания.

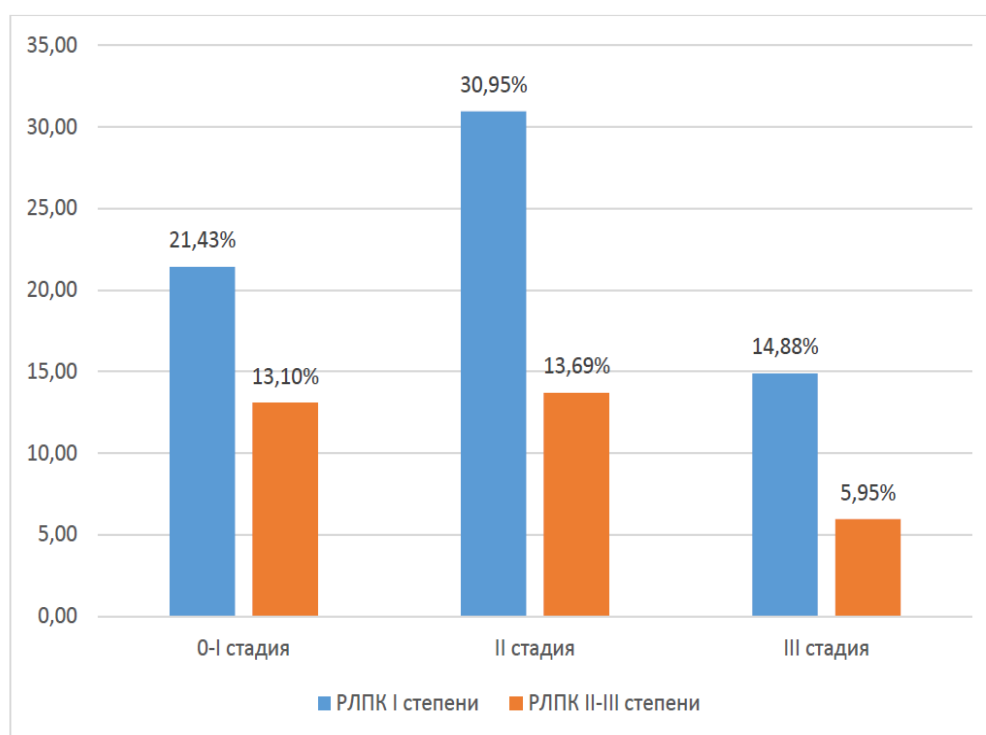


Рисунок 17 - Распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от стадии заболевания

Мастэктомия и органосохраняющие операции выполнены примерно у половины пациенток с РМЖ: 88 (52,38%) и 80 (47,62%) соответственно.

Частота развития РЛПК II–III степени была несколько выше в группе органосохраняющих операций – у 29 (17,26%), по сравнению с группой мастэктомии – у 26 (15,48%). На рисунке 18 представлено распределение пациенток с РМЖ по частоте развитию РЛПК в зависимости от объема оперативного вмешательства. В группе мастэктомии РЛПК I степени зарегистрирована у 62 пациенток (36,90% от общей выборки), что составляет 70,5% от числа оперированных этим методом (62 из 88). РЛПК II–III степени в этой группе отмечена у 26 пациенток (15,48% от общей выборки), или 29,5% от числа пациенток после мастэктомии.

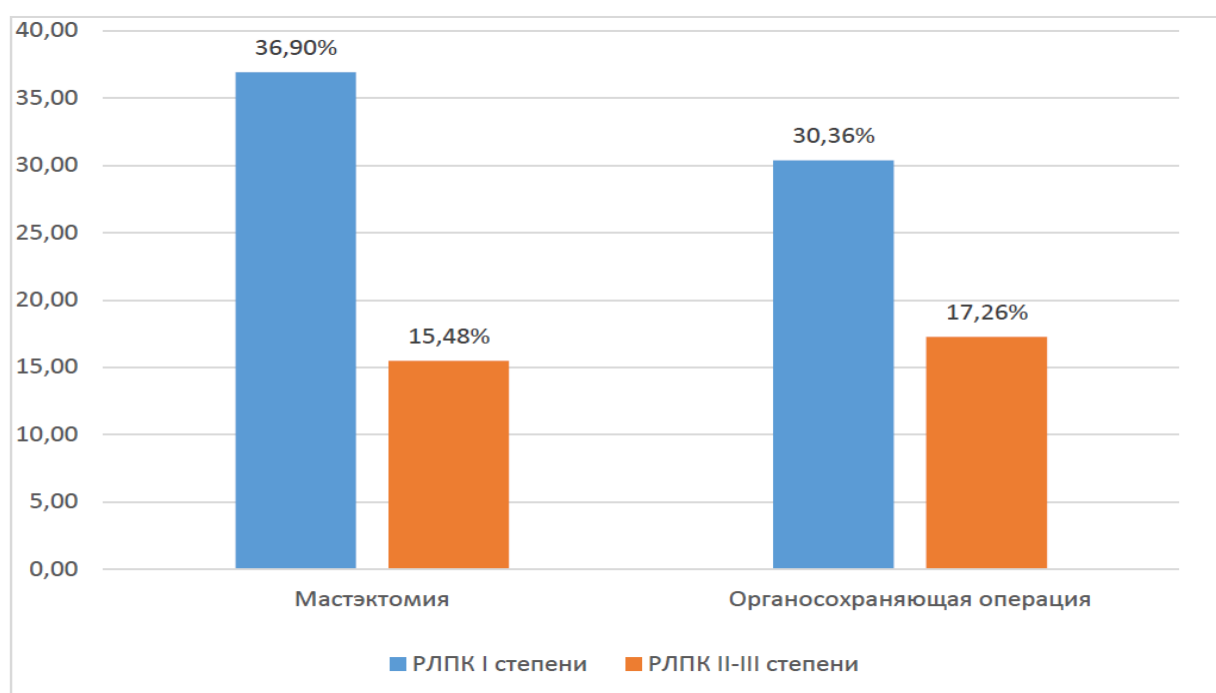


Рисунок 18 - Распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от объема оперативного вмешательства

В группе органосохраняющих операций РЛПК I степени выявлена у 30,36% (51 из 168), что соответствует 63,8% от числа пациентов в этой группе (51 из 80). РЛПК II–III степени зарегистрирована у 17,26% (29 из 168), что составляет 36,2% от числа пациентов после органосохраняющих операций. При сравнении двух групп обращает на себя внимание более высокая абсолютная частота РЛПК I степени после мастэктомии (36,90% против

30,36%) и незначительно более высокая частота тяжёлых РЛПК II–III степени после органосохраняющих операций (17,26% против 15,48%).

Однако статистический анализ не выявил значимых различий между группами: $\chi^2 = 0,19$, $df = 1$, $p = 0,661$.

Таким образом, тип оперативного вмешательства (мастэктомия или органосохраняющая операция) не является независимым фактором риска развития тяжелых ранних лучевых реакций кожи. Полученные данные согласуются с результатами зарубежных исследований, в частности, с работой Xie и соавт. [291], где также не было выявлено значимой связи между типом операции и степенью лучевого дерматита. В то же время, в исследовании CANTOskin [22] отмечена связь типа операции с развитием эритемы и фиброза, что может объясняться различиями в методиках послеоперационного облучения (ЛТ на грудную стенку после мастэктомии и на всю молочную железу после органосохраняющей операции) [22].

На рисунке 19 представлено распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от степени дифференцировки опухоли. В исследуемой выборке преобладали пациентки с опухолями умеренной степени злокачественности (G2) — 91 человек (54,17%). Низкодифференцированные новообразования (G3) зарегистрированы у 48 (28,57%) больных, высокодифференцированные (G1) — у 19 (11,31%). В 10 случаях (5,95%) данные о степени дифференцировки отсутствовали. Развитие РЛПК I степени наиболее часто регистрировалась в группе G2 - 37,50% (63 из 168), что составляло 69,2% от числа пациентов этой группы (63 из 91). В группе G3 этот показатель составил 17,26% (29 из 168), или 60,4% от числа пациентов с G3. Наименьшая частота развития РЛПК I степени отмечена при G1 - 7,74% (13 из 168), что соответствует 68,4% от числа пациентов с G1. РЛПК II–III степени распределились следующим образом: наибольшая абсолютная частота зафиксирована в группе G2 - 16,67% (28 из 168), что составляло 30,8% от числа пациентов с G2. В группе G3 тяжелые реакции выявлены у 11,31% (19 из 168),

или 39,6% от числа пациентов этой группы. В группе G1- у 3,57% (6 из 168), или 31,6% от числа пациентов с G1.

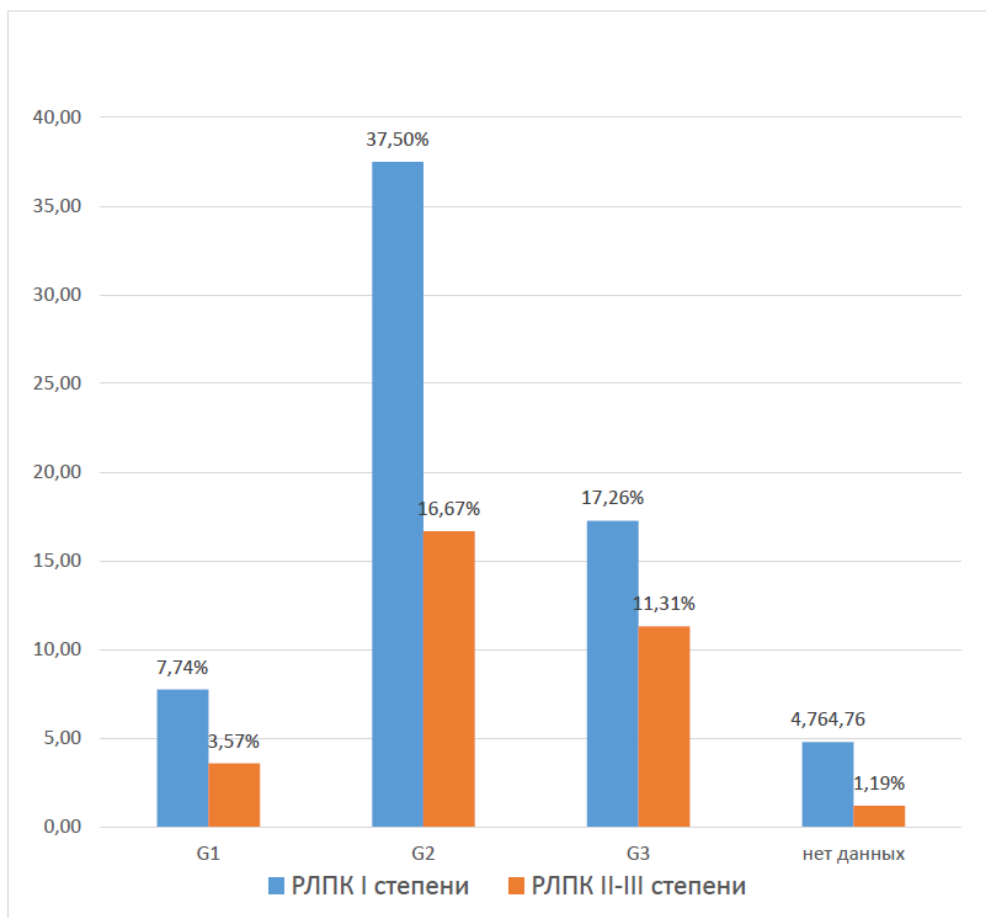


Рисунок 19 - Распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от степени дифференцировки опухоли

В зависимости от молекулярно-биологического подтипа опухоли РМЖ частота развития РЛПК распределилось следующим образом: у подавляющего большинства пациентов — 138 человек (82,14%) — был неспецифический тип рака. Частота развития РЛПК II–III степени была сопоставима между группами: неспецифический рак — у 44 (26,19%) пациентов (44 из 138); дольковый рак — у 5 (2,98%) больных (5 из 17); другие типы — у 3 (1,79%) (3 из 9). У пациентов с отсутствием данных по гистологическому подтипу развитие РЛПК II–III степени зафиксировано у 3 (1,79%) (3 из 4).

Среди пациентов с РМЖ самую многочисленную группу по развитию РЛПК в зависимости от молекулярно-биологического подтипа составил

люминальный подтип В HER2-отрицательный — у 68 (40,48%) пациентов. Наиболее высокая частота развития РЛПК II–III степени зарегистрирована при HER2-позитивном (нелюминальном) подтипе — у 6 (3,57%) пациентов (6 из 10) и при трижды негативном — у 9 (5,36%) (9 из 25). Наименьшая доля развития РЛПК II–III степени отмечена при люминальном А подтипе — у 16 (9,52%) пациентов (16 из 43).

На рисунке 20 представлено распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от молекулярно-биологического подтипа опухоли.

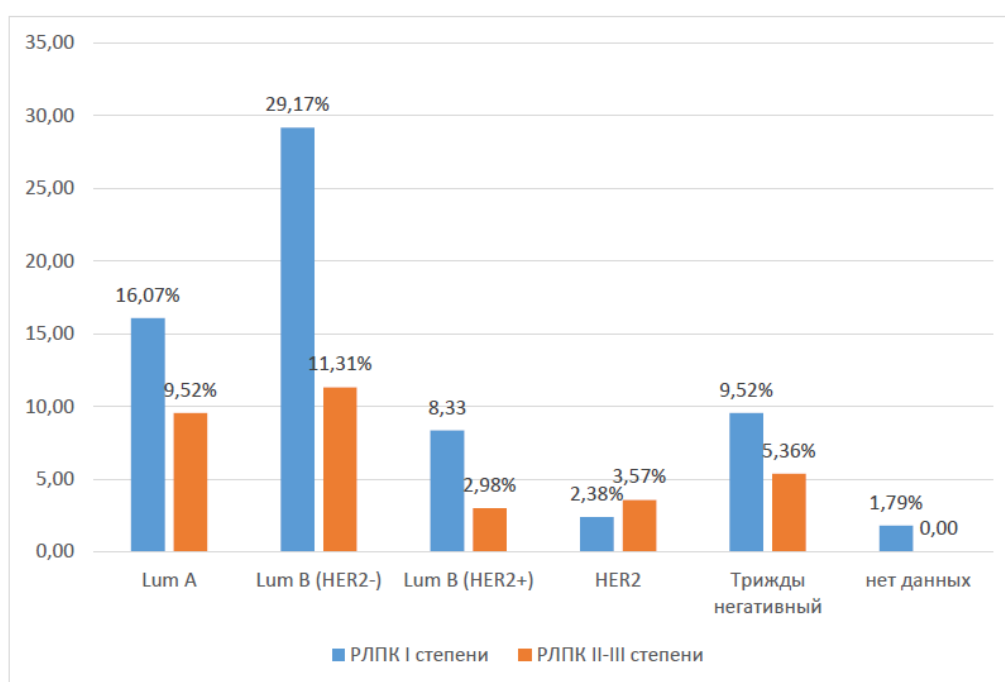


Рисунок 20 - Распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от молекулярно-биологического подтипа опухоли

Развитие РЛПК I степени наиболее часто регистрировалось при люминальном В HER2-отрицательном подтипе — 29,17% (49 из 168), что составляло 72,1% от числа пациентов этой группы (49 из 68). При люминальном А подтипе — 16,07% (27 из 168), или 62,8% от числа пациентов с люминальным А. При трижды негативном — 9,52% (16 из 168), или 64,0% от числа пациентов этой группы. При люминальном В HER2+ — 8,33% (14 из 168), или 73,7% от числа пациентов этой группы. Наименьшая частота

развития РЛПК I степени отмечена при HER2+ нелюминальном подтипе — 2,38% (4 из 168), что составляло 40,0% от числа пациентов этой группы.

Развитие РЛПК II–III степени распределилось следующим образом: наиболее высокая абсолютная частота зафиксирована при люминальном В HER2-отрицательном подтипе — 11,31% (19 из 168), что составляло 27,9% от числа пациентов этой группы. При люминальном А подтипе тяжёлые реакции выявлены у 9,52% (16 из 168), или 37,2% от числа пациентов с люминальным А. При трижды негативном подтипе — 5,36% (9 из 168), или 36,0% от числа пациентов этой группы. При HER2+ нелюминальном подтипе — 3,57% (6 из 168), или 60,0% от числа пациентов этой группы, что является наиболее высокой долей тяжёлых реакций внутри подтипа (60,0%). При люминальном В HER2+ — 2,98% (5 из 168), или 26,3% от числа пациентов этой группы.

Важно отметить, что наибольшая доля тяжёлых реакций внутри подтипа (процент от числа пациентов с данным подтипом) наблюдалась при HER2+ нелюминальном раке — 60,0% (6 из 10), затем при люминальном А — 37,2% (16 из 43), при трижды негативном — 36,0% (9 из 25), при люминальном В HER2-отрицательном — 27,9% (19 из 68), и наименьшая — при люминальном В HER2+ — 26,3% (5 из 19).

При статистическом анализе с использованием точного критерия Фишера (ввиду малых ожидаемых частот в некоторых подгруппах) различия между всеми пятью подтипами не достигли статистической значимости: $p = 0,443$. Однако при попарном сравнении наиболее клинически значимых подтипов были получены следующие результаты:

- HER2+ нелюминальный vs. люминальный А: $p = 0,048$ (статистически значимо);
- трижды негативный vs. люминальный А: $p = 0,085$;
- HER2+ нелюминальный vs. люминальный В HER2-: $p = 0,096$.

Полученные данные согласуются с результатами международных исследований. В работе Xie и соавт. [291] HER2-позитивность и трижды

негативный фенотип не ассоциировались с развитием тяжелых лучевых реакций в многофакторном анализе. Однако в исследовании Wang и соавт. [246] трижды негативный рак был идентифицирован как фактор риска радиационно-индуцированного повреждения кожи с ОШ 2,399 (95% ДИ: 1,188–4,844) [247]. Противоречивость данных литературы указывает на необходимость дальнейшего изучения роли молекулярного подтипа в развитии лучевого дерматита.

Таким образом, в целом молекулярно-биологический подтип не является статистически значимым предиктором степени тяжести развития РЛПК при сравнении всех пяти групп ($p = 0,443$). Однако при попарном сравнении выявлено, что HER2+ нелюминальный подтип ассоциируется с более высокой частотой РЛПК II–III степени по сравнению с люминальным A ($p = 0,048$). Пациенты с РМЖ с HER2+ нелюминальным раком заслуживают особого внимания в плане профилактики лучевого дерматита.

На рисунке 21 изображено распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от патоморфологического диагноза. В исследуемой выборке абсолютное большинство составили пациенты с неспецифическим (инвазивным протоковым) раком — 82,14% (138 из 168). Дольковый рак выявлен у 10,12% (17 из 168). Другие гистологические типы (например, папиллярный, муцинозный, тубулярный и др.) встречались у 5,36% пациентов (9 из 168). У 4 пациентов (2,38%) данные о гистологическом типе отсутствовали.

Частота развития РЛПК I степени наиболее часто регистрировалось в группе неспецифического рака — 55,95% (94 из 168), что составляло 68,1% от числа пациентов этой группы (94 из 138). При дольковом раке этот показатель составил 7,14% (12 из 168), или 70,6% от числа пациентов с дольковым раком. При других гистологических типах — 3,57% (6 из 168), или 66,7% от числа пациентов этой группы.

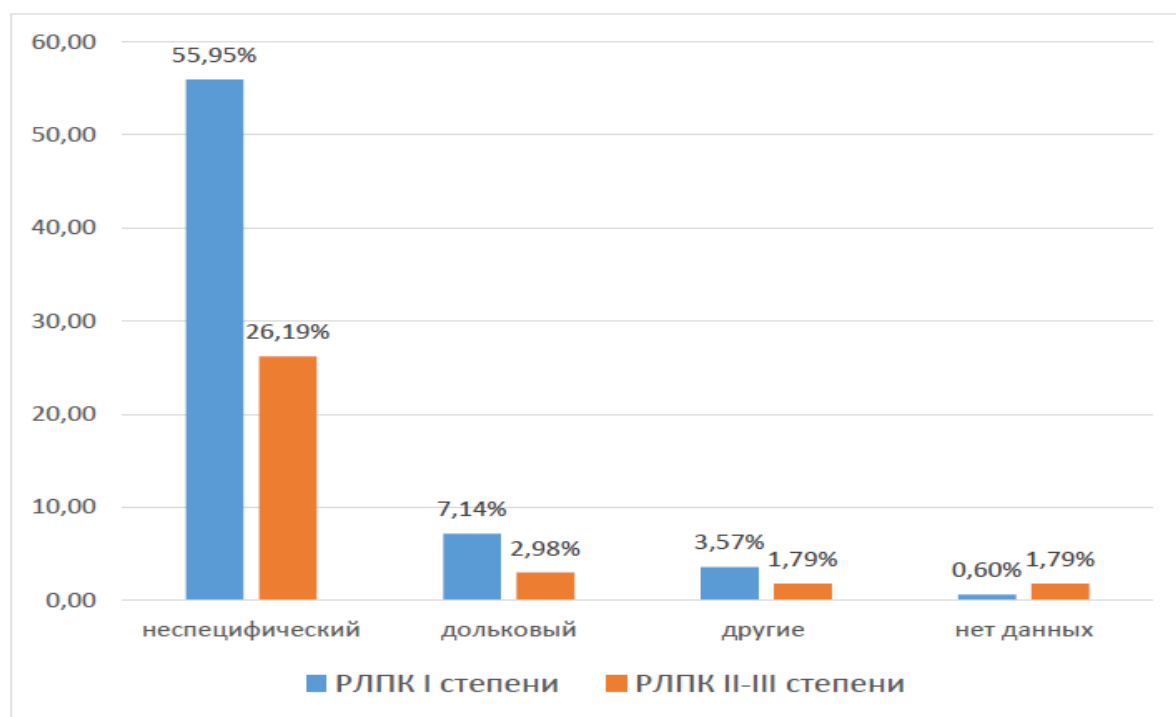


Рисунок 21 - Распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от патоморфологического диагноза

Частота развития РЛПК II–III степени также преобладала в группе неспецифического рака: 26,19% (44 из 168), что составляло 31,9% от числа пациентов этой группы (44 из 138). При дольковом раке РЛПК II–III степени выявлены у 2,98% (5 из 168), или 29,4% от числа пациентов с дольковым раком. При других гистологических типах — у 1,79% (3 из 168), или 33,3% от числа пациентов этой группы.

Важно отметить, что доля РЛПК II–III степени внутри каждой гистологической группы (процент от числа пациентов с данным типом) оказалась сопоставимой: при неспецифическом раке — 31,9% (44 из 138), при дольковом — 29,4% (5 из 17), при других типах — 33,3% (3 из 9). Различия между группами минимальны и не достигали статистической значимости.

Статистический анализ с использованием точного критерия Фишера (ввиду малых ожидаемых частот в некоторых группах) подтвердил отсутствие значимых различий между гистологическими типами: $p = 0,857$.

Наибольшая доля пациенток с РМЖ имела избыточную массу тела — 59 (35,12%). Важно отметить, что при ожирении III степени у всех трёх пациенток (1,79% от общей выборки) отмечалось развитие РЛПК II–III степени, тогда как при ожирении I и II степени распределение было равномерным. При нормальном индексе массы тела частота развития РЛПК II–III степени составила 15 (8,93%) (15 из 51).

На рисунке 22 изображено распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от индекса массы тела в процентах.

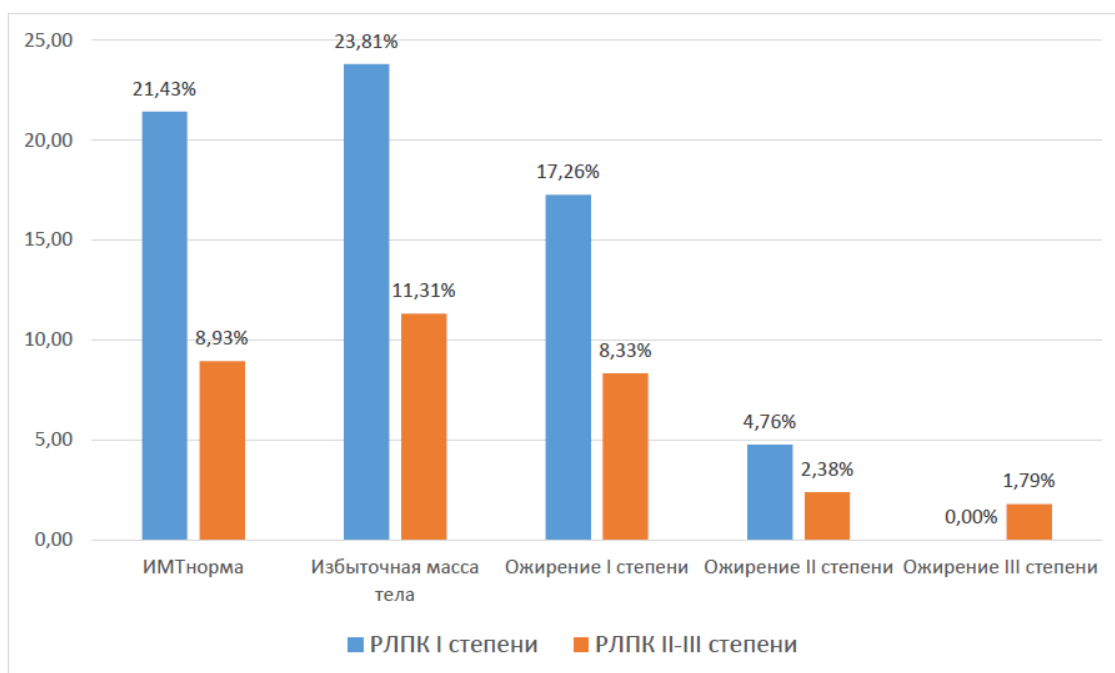


Рисунок 22 - Распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от индекса массы тела

Частота развития РЛПК I степени наиболее часто регистрировалось в группе с избыточной массой тела — 23,81% (40 из 168), что составляет 67,8% от числа пациентов этой группы (40 из 59). При нормальном ИМТ — 21,43% (36 из 168), или 70,6% от числа пациентов с нормальным ИМТ. При ожирении I степени — 17,26% (29 из 168), или 67,4% от числа пациентов этой группы. При ожирении II степени — 4,76% (8 из 168), или 66,7% от числа пациентов с ожирением II степени. При ожирении III степени РЛПК I степени не зарегистрирована (0,00%).

Развитие РЛПК II–III степени распределились следующим образом. Наиболее высокая абсолютная частота отмечена в группе с избыточной массой тела — 11,31% (19 из 168), что составляло 32,2% от числа пациентов этой группы (19 из 59). При нормальном ИМТ — 8,93% (15 из 168), или 29,4% от числа пациентов с нормальным ИМТ. При ожирении I степени — 8,33% (14 из 168), или 32,6% от числа пациентов этой группы. При ожирении II степени — 2,38% (4 из 168), или 33,3% внутри данной подгруппы.

В группе ожирения III степени (3 пациентки) у всех зарегистрированы РЛПК II–III степени — 1,79% от общей выборки, что составляет 100% от числа пациентов с ожирением III степени. Это крайне важный клинический факт, указывающий на то, что выраженное (морбидное) ожирение является мощнейшим фактором риска развития РЛПК II–III степени.

Статистический анализ с использованием точного критерия Фишера – Фримена – Холтона для всех пяти категорий ИМТ выявил статистически значимые различия: $p = 0,015$. При этом ключевой вклад в достижение значимости вносит группа ожирения III степени. При исключении этой группы из анализа (сравнение четырёх категорий: норма, избыточная масса, ожирение I и II степени) различия перестают быть статистически значимыми: $\chi^2 = 6,02$, $df = 3$, $p = 0,110$.

Полученные данные хорошо согласуются с результатами зарубежных исследований. В проспективном исследовании Xie и соавт. (2023) повышенный ИМТ был независимым фактором риска тяжёлых лучевых реакций (≥ 4 степени) с ОШ = 1,11 (95% ДИ: 1,01–1,22; $p = 0,033$) [291]. В исследовании Wang и соавт. [246] ИМТ ≥ 28 кг/м² ассоциировался с радиационно-индуцированным повреждением кожи с ОШ = 2,413 (95% ДИ: 1,206–4,829) [247]. Исследование CANTO skin [22] также подтвердило связь ожирения с развитием эритемы на момент окончания ЛТ и с фиброзом в отдалённом периоде [22].

Механизмы, объясняющие данную связь, могут включать следующие факторы: увеличенную толщину кожи и подкожно-жировой клетчатки, что

требует более высокой дозы облучения для достижения целевого объема; нарушение микроциркуляции и репаративных процессов в коже у пациентов с ожирением; сопутствующие метаболические нарушения (гиперинсулинемия, хроническое воспаление), повышающие радиочувствительность.

Таким образом, ИМТ является статистически значимым фактором, ассоциированным с развитием ранних лучевых реакций кожи ($p=0,015$). Наиболее выраженный риск тяжёлых РЛПК наблюдается у пациентов с ожирением III степени (100% случаев). Пациентки с морбидным ожирением должны быть отнесены в группу повышенного риска и нуждаются в особом мониторинге и превентивных мероприятиях в процессе ЛТ.

На рисунке 23 представлено распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от наличия сахарного диабета.

Среди 17 (10,12%) пациенток с сахарным диабетом РЛПК II–III степени встречалась значительно чаще — 13 (7,74%), что составило 76,5% от числа пациенток этой группы, тогда как РЛПК I степени — у 4 (2,38%) (23,5%). В группе пациенток без диабета соотношение было противоположным: РЛПК I степени — у 101 (60,12%) (66,9% от числа пациенток этой группы), РЛПК II–III степени — у 50 (29,76%) (33,1%).

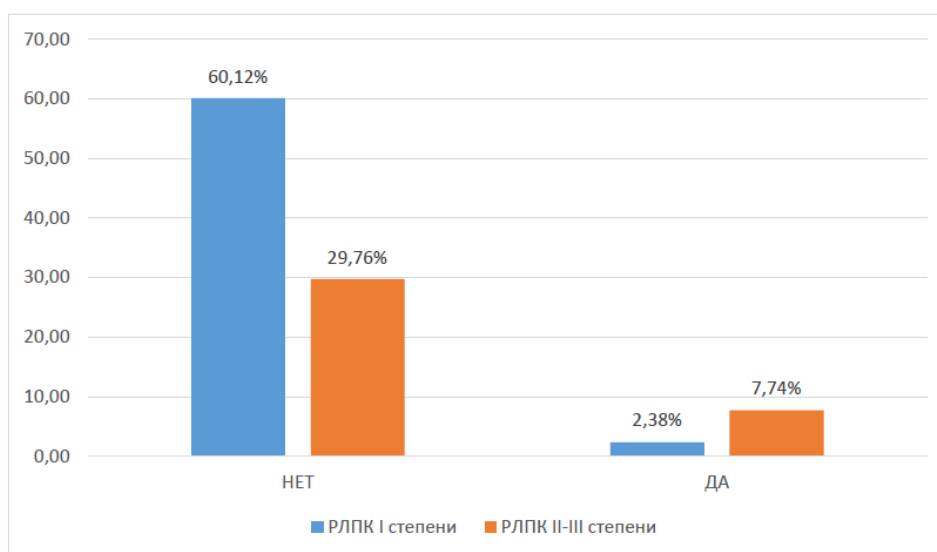


Рисунок 23 - Распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от наличия сахарного диабета

Таким образом, у пациенток с диабетом частота тяжёлых реакций более чем в два раза превышала частоту лёгких (76,5% против 23,5%), тогда как в группе без диабета преобладали лёгкие реакции (66,9% против 33,1%). Несмотря на малочисленность группы с диабетом ($n = 17$), на её долю приходится 7,74% всех тяжёлых реакций, тогда как у пациенток без диабета ($n = 151$) — лишь 2,38%. Следовательно, относительный риск развития РЛПК II–III степени у пациенток с диабетом существенно выше.

Статистический анализ с использованием критерия χ^2 выявил высоко значимые различия между группами: $\chi^2 = 15,64$, $df = 1$, $p = 0,001$. ОШ развития РЛПК II–III степени при наличии сахарного диабета составило 6,57 (95% ДИ: 2,04–21,15; $p = 0,001$). Следовательно, что у пациентов с сахарным диабетом риск развития тяжёлых лучевых реакций кожи более чем в 6,5 раза выше по сравнению с пациентами без диабета.

Наши данные согласуются с результатами зарубежных работ. Так, в проспективном исследовании Хие с соавторами (2023), охватившем 455 пациенток с РМЖ, сахарный диабет был определён как независимый фактор риска тяжёлых форм лучевого дерматита (≥ 4 степени) с ОШ 2,70 (95% ДИ: 1,11–6,60; $p = 0,029$) [291]. Наше исследование показало ещё более высокое ОШ (6,57), что может быть связано с особенностями изучаемой популяции, критериями оценки РЛПК или степенью тяжести диабета.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе повышенной радиочувствительности кожи у пациентов с РМЖ и сахарным диабетом, включают:

- микроангиопатию и нарушение микроциркуляции в коже;
- снижение репаративного потенциала и замедление заживления;
- хроническое воспаление и окислительный стресс;
- нарушение функции иммунной системы.

Таким образом, сахарный диабет является мощным независимым фактором риска развития тяжёлых ранних лучевых реакций кожи у пациенток

с РМЖ, получающих ЛТ. Пациентки с сахарным диабетом имеют более чем 6,5-кратное повышение риска РЛПК II–III степени ($p = 0,001$) и должны быть отнесены в группу повышенного риска для проведения активных профилактических мероприятий и тщательного мониторинга в процессе ЛТ.

Среди 40 (23,8%) курящих пациенток преобладала РЛПК II–III степени — 28 (16,67%), тогда как РЛПК I степени отмечена у 12 (7,14%). Среди 128 (76,19%) некурящих пациенток развитие РЛПК II–III степени зафиксировано у 42 (25,00%).

На рисунке 24 изображено распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от курения.

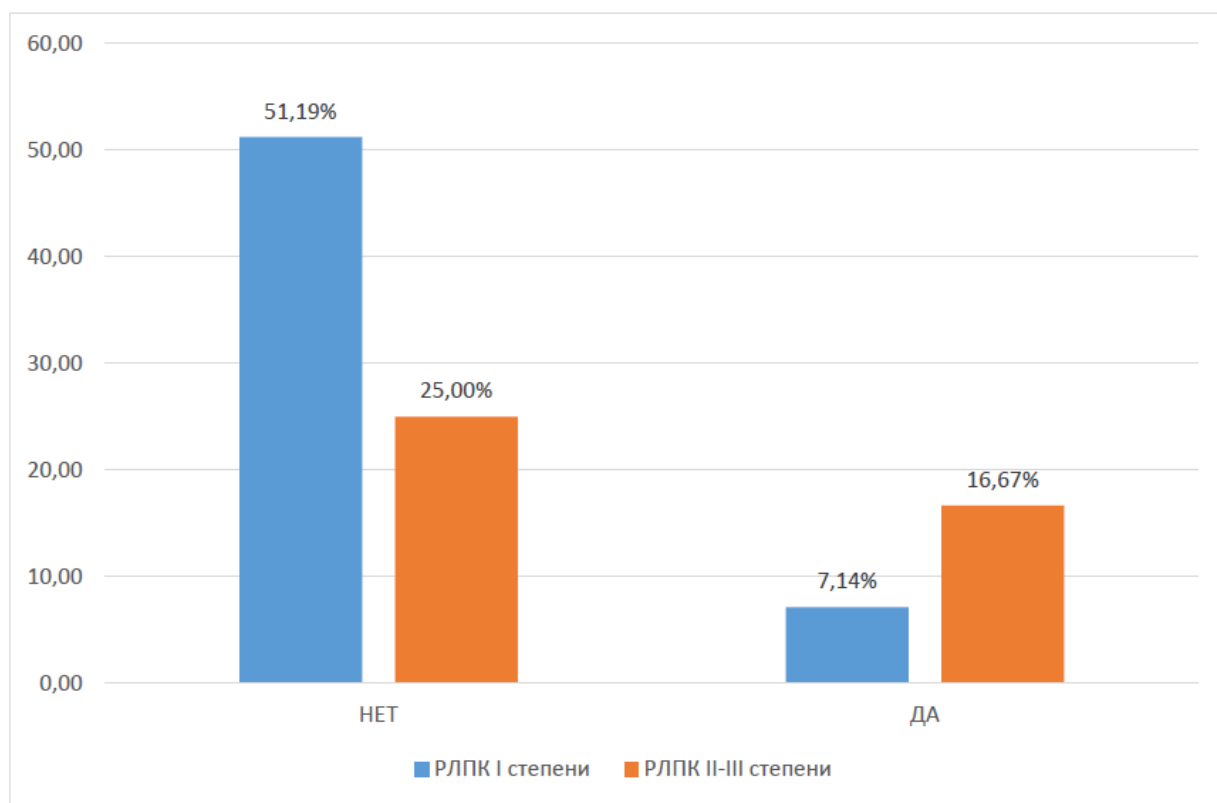


Рисунок 24 - Распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от курения

У некурящих: РЛПК I степени — 86 (51,19%), что составило 67,2% от числа пациенток этой группы; РЛПК II–III степени — 42 (25,00%) (32,8% внутри группы). У курящих: РЛПК I степени — 12 (7,14%) (30,0% внутри группы); РЛПК II–III степени — 28 (16,67%) (70,0% внутри группы).

Таким образом, у курящих пациенток наблюдается инвертированное соотношение: если среди некурящих преобладают лёгкие реакции (67,2% против 32,8%), то среди курящих доминируют тяжёлые реакции (70,0% против 30,0%). Риск развития РЛПК II–III степени у курящих более чем в два раза выше, чем у некурящих (70% против 33% внутри групп). Несмотря на то, что абсолютное число тяжёлых реакций больше в группе некурящих (42 против 28), это связано с большей численностью этой группы; относительный риск значительно выше у курящих.

Статистический анализ с использованием критерия χ^2 выявил высоко значимые различия между группами: $\chi^2 = 12,13$, $df = 1$, $p = 0,001$. ОШ развития РЛПК II–III степени при курении составило 4,78 (95% ДИ: 2,21–10,33; $p < 0,001$). Это означает, что у курящих пациентов риск развития РЛПК II–III степени почти в 5 раз выше по сравнению с некурящими.

Полученные данные хорошо согласуются с результатами зарубежных исследований. В работе Хие и соавт. [291] курение ассоциировалось с развитием тяжёлого лучевого дерматита (≥ 4 степени) с ОШ 3,04 (95% ДИ: 1,15–8,02; $p = 0,025$). В более раннем исследовании Sharp и соавт. [247] было показано, что курение является независимым фактором риска тяжёлых кожных реакций при АДЛТ РМЖ (относительный риск 2,5; 95% ДИ: 1,1–5,7; $p = 0,027$), причем авторы подчеркнули, что отказ от курения во время ЛТ—лучшее решение пациентки для снижения риска [247].

Механизмы, объясняющие повышенную радиочувствительность кожи у курящих пациентов с РМЖ, включают:

- хроническую гипоксию тканей вследствие вазоконстрикции и повышения уровня карбоксигемоглобина;
- нарушение микроциркуляции и репаративных процессов;
- оксидативный стресс и истощение антиоксидантных систем;
- прямое повреждающее действие компонентов табачного дыма на фибробласты и кератиноциты;
- системное воспаление и иммуносупрессию.

Следует отметить, что некоторые исследования, например анализ с использованием биомаркера котинина в моче ($n=980$), не обнаружили значимой связи между курением и острыми лучевыми реакциями, однако подтвердили влияние на отсроченную токсичность [22]. Тем не менее, большинство современных работ подтверждают курение как значимый фактор риска именно острых лучевых дерматитов.

Таким образом, курение является мощным независимым фактором риска развития тяжелых ранних лучевых реакций кожи у пациентов с РМЖ. Курящие пациентки имеют почти 5-кратное повышение риска РЛПК II–III степени по сравнению с некурящими ($ОШ=4,78$; 95% ДИ: 2,21–10,33; $p=0,001$). В клинической практике следует активно рекомендовать отказ от курения до начала ЛТ и рассматривать курящих пациентов как группу повышенного риска, требующую усиленного мониторинга и профилактических мероприятий.

На рисунке 25 представлено распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от проведения ПХТ. Развитие в группе без ПХТ ($n = 79$): РЛПК I степени зарегистрировано у 30,36% (51 из 168), что составляло 64,6% от числа пациентов этой группы (51 из 79); РЛПК II–III степени выявлено у 16,67% (28 из 168), что составляло 35,4% от числа пациентов этой группы (28 из 79). Развитие в группе с ПХТ ($n = 89$): РЛПК I степени отмечено у 36,90% (62 из 168), что составляло 69,7% от числа пациентов этой группы (62 из 89); РЛПК II–III степени зарегистрировано у 16,07% (27 из 168), что составляло 30,3% от числа пациентов этой группы (27 из 89).

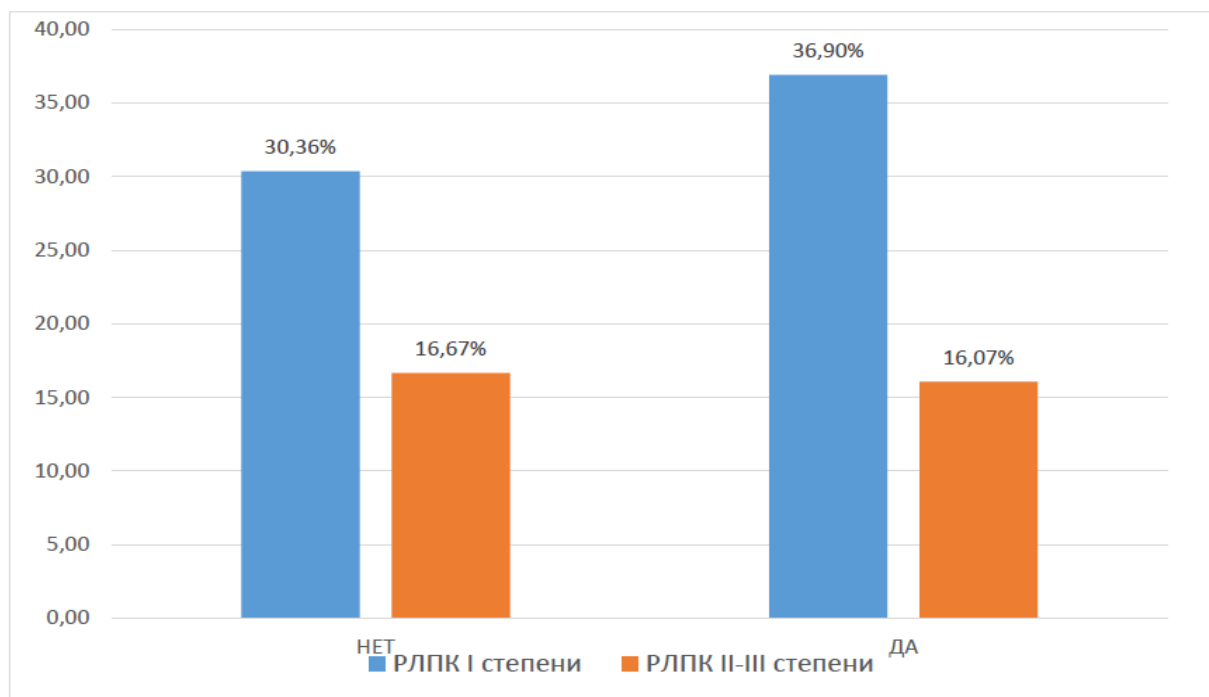


Рисунок 25 - Распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от проведения ПХТ

Частота развития РЛПК II–III степени практически не различалась между группами: в группе без ПХТ — 16,67% (в абсолютном выражении от общей выборки) и 35,4% (внутри группы); в группе с ПХТ — 16,07% (в абсолютном выражении) и 30,3% (внутри группы). Разница составляла всего 0,6% в абсолютных процентах и 5,1% в относительных (внутригрупповых), что является клинически незначимым. При этом в группе с ПХТ наблюдалась несколько высокая частота развития РЛПК I степени (36,90% против 30,36% в группе без ПХТ), что может указывать на более раннюю манифестацию лучевых реакций у пациентов, получивших химиотерапию, однако без прогрессирования в РЛПК II–III степени.

Статистический анализ с использованием критерия χ^2 не выявил значимых различий между группами: $\chi^2 = 0,04$, $df = 1$, $p = 0,847$. Таким образом, проведение ПХТ до ЛТ не ассоциируется с повышенным риском развития РЛПК II–III степени.

Фотографии РЛПК различной степени тяжести у пациентов с РМЖ представлены на рисунках 26–28.

После окончания курса АДЛТ на рисунке 26 видно, что у пациента с РМЖ было развитие РЛПК I степени (слабая эритема, сухость кожных покровов), соответствующая зонам полей облучения.



Рисунок 26 - РЛПК I степени пациента с РМЖ после АДЛТ

После окончания курса АДЛТ на рисунке 27 у другого пациента с РМЖ было развитие РЛПК II степени (яркая эритема, островковая влажная десквамация), соответствующая зонам полей облучения.



Рисунок 27 - РЛПК II степени пациента с РМЖ после АДЛТ

После окончания курса АДЛТ на рисунке 28 у пациента с РМЖ было развитие РЛПК II степени (яркая эритема, островковая влажная десквамация, умеренный отек кожи)

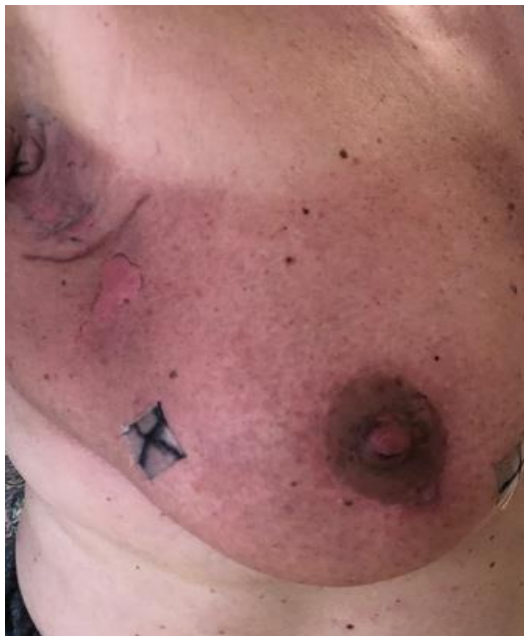


Рисунок 28 - РЛПК II степени пациентки с РМЖ после АДЛТ

С помощью критерия χ^2 , точного критерия Фишера и логистической регрессии (тест Вальда) были выявлены статистически значимые клинико-морфологические факторы, влияющие на частоту развития РЛПК II–III степени у пациентов с РМЖ:

- возраст ≥ 50 лет ($p = 0,029$ по тесту Вальда; χ^2 : $p = 0,354$);
- ИМТ (особенно ожирение III степени; $p = 0,015$);
- наличие сахарного диабета ($p = 0,001$);
- курение ($p = 0,001$);

При молекулярных подтипах в целом различия не выявили статистическую значимость влияния на степень развития ($p=0,443$), однако при попарном сравнении HER2-позитивный нелюминальный подтип ассоциировался с более высокой частотой развития РЛПК II–III степени по сравнению с люминальным A ($p=0,048$).

Стадия заболевания, тип операции, степень злокачественности G, гистологический тип и проведение ПХТ не выявили статистическую значимость влияния на степень развития РЛПК (во всех случаях).

Для количественной оценки силы связи между факторами риска и развитием РЛПК II–III степени был рассчитан показатель ОШ с 95% ДИ.

Наиболее выраженная ассоциация была выявлена для пациентов с РМЖ с сахарным диабетом (ОШ=6,57; 95% ДИ: 2,04–21,15; $p=0,001$), что указывает на более чем шестикратное повышение риска РЛПК у пациентов с сахарным диабетом.

Курение у пациентов с РМЖ также показало статистически значимую связь (ОШ=4,78; 95% ДИ: 2,21–10,33; $p=0,001$), тогда как возрастной фактор, несмотря на значимое p -значение ($p=0,029$), характеризовался ДИ, включающим единицу (ОШ=1,45; 95% ДИ: 0,66–3,17), что требует осторожной интерпретации и подтверждения на большей выборке.

Проведенный анализ и сопоставление с данными зарубежных исследований позволяют заключить, что сахарный диабет, курение и ожирение (особенно III степени) РМЖ являются наиболее подтвержденными и клинически значимыми факторами риска развития РЛПК II–III степени у пациентов, получающих ЛТ. Возрастной фактор, несмотря на достижение статистической значимости в настоящем исследовании, требует уточнения на больших выборках ввиду неоднозначности данных литературы. Полученные результаты обосновывают необходимость выделения групп повышенного риска (пациентки с диабетом, курящие, с ожирением) для проведения превентивных мероприятий и тщательного мониторинга в процессе ЛТ.

В таблице 6 представлены результаты общего анализа периферической крови в группах пациентов с РМЖ с и без ПХТ до и после ЛТ. До проведения АДЛТ исходные показатели лимфоцитов периферической крови пациентов с РМЖ в группе без ПХТ были следующими: нормальное количество лимфоцитов ($1,2\text{--}3,0 \times 10^9/\text{л}$) наблюдалось у подавляющего большинства пациентов с РМЖ — 75,95%, лимфопения ($<1,2 \times 10^9/\text{л}$) — у 15,19% пациентов,

лимфоцитоз ($>3,0 \times 10^9/\text{л}$) — у 6,33%, отсутствовали данные — у 2,53% пациентов; в группе с ПХТ исходная картина отличалась: частота лимфопении была более чем вдвое выше и составила 34,83%, нормальное количество лимфоцитов регистрировалось у 57,30% (что ниже, чем в группе без ПХТ), лимфоцитоз не наблюдался (0,00%), а данные отсутствовали у 7,87% пациентов.

Таблица 6 - Результаты общего анализа периферической крови пациентов с РМЖ в группах с и без ПХТ до и после ЛТ

	Без ПХТ (n=79)		с ПХТ (n=89)	
	до АДЛТ (%)	после АДЛТ (%)	до АДЛТ (%)	после АДЛТ (%)
Количество лимфоцитов в периферической крови				
менее $1,2 \times 10^9/\text{л}$	15,19	49,37	34,83	62,92
$1,2-3,0 \times 10^9/\text{л}$	75,95	43,04	57,30	30,34
более $3,0 \times 10^9/\text{л}$	6,33	0,00	0,00	0,00
нет данных	2,53	7,59	7,87	6,74
Количество лейкоцитов в периферической крови				
менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$	8,86	15,19	22,47	35,96
$4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$	75,95	65,82	61,80	52,81
более $9,0 \times 10^9/\text{л}$	3,80	2,53	1,12	1,12
нет данных	11,39	16,46	14,61	10,11
Количество нейтрофилов в периферической крови				
менее $1,7 \times 10^9/\text{л}$	7,59	7,59	11,24	12,36
$1,7-7,7 \times 10^9/\text{л}$	81,01	75,95	74,16	76,40
более $7,7 \times 10^9/\text{л}$	0,00	0,00	0,00	1,12
нет данных	11,39	16,46	14,61	10,11
Количество моноцитов в периферической крови				
$0-0,8 \times 10^9/\text{л}$	84,81	73,42	76,40	86,52
более $0,8 \times 10^9/\text{л}$	3,80	10,13	8,99	3,37
нет данных	11,39	16,46	14,61	10,11
Количество тромбоцитов в периферической крови				
менее $180 \times 10^9/\text{л}$	11,39	11,39	8,99	29,21
$180-320 \times 10^9/\text{л}$	68,35	65,82	65,17	51,69
более $320 \times 10^9/\text{л}$	8,86	6,33	11,24	8,99
нет данных	11,39	16,46	14,61	10,11

Таким образом, предшествующая ПХТ у пациентов с РМЖ ассоциировалась со значимо более высоким исходным содержанием лимфопении (34,83% против 15,19%), что отражает миелосупрессивное действие химиопрепаратов.

После проведения АДЛТ в группе без ПХТ частота лимфопении значительно возросла: доля пациентов с содержанием лимфоцитов $<1,2 \times 10^9/\text{л}$ увеличилась с 15,19% до 49,37%; соответственно, доля пациентов с нормальными показателями лимфоцитов снизилась с 75,95% до 43,04%, лимфоцитоз не наблюдался (0,00%), отсутствовали данные у 7,59% пациентов.

В группе с ПХТ отмечено дальнейшее нарастание лимфопении: доля пациентов с содержанием лимфоцитов $<1,2 \times 10^9/\text{л}$ увеличилась с 34,83% до 62,92%, с нормальными показателями снизилась с 57,30% до 30,34%, лимфоцитоз не зарегистрирован (0,00%). Отсутствовали данные у 6,74% пациентов.

ЛТ в обеих группах приводила к значительному снижению количества лимфоцитов, что проявляется в 2–3-кратном увеличении доли пациентов с лимфопенией. Наиболее тяжелая лимфопения после завершения АДЛТ наблюдалась у пациентов, получавших ПХТ (62,92% против 49,37%).

Статистический анализ с использованием критерия Мак-Немара показал, что ЛТ приводит к статистически значимому увеличению её частоты как в группе без ПХТ (с 15,19% до 49,37%; $p < 0,001$), так и в группе с ПХТ (с 34,83% до 62,92%; $p < 0,001$). При сравнении групп после завершения АДЛТ частота лимфопении в группе с ПХТ оказалась выше (62,92% против 49,37%), однако различия не достигли статистической значимости ($\chi^2 = 2,98$, $p = 0,084$; точный критерий Фишера $p = 0,098$). ОШ составило 1,75 (95% ДИ: 0,92–3,34), что свидетельствует об отсутствии независимого влияния предшествующей ПХТ на риск развития постлучевой лимфопении.

До проведения АДЛТ исходные показатели лейкоцитов периферической крови пациентов с РМЖ в группе без ПХТ: нормальное количество

лейкоцитов ($4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$) наблюдалось у подавляющего большинства пациентов — 75,95%. Лейкопения ($<4,0 \times 10^9/\text{л}$) выявлена у 8,86%, лейкоцитоз ($>9,0 \times 10^9/\text{л}$) — у 3,80%. Отсутствовали данные у 11,39% пациентов. В группе с ПХТ исходная картина отличалась: частота лейкопении была более чем в 2,5 раза выше и составила 22,47%. Нормальное количество лейкоцитов зафиксировано у 61,80%, что ниже, чем в группе без ПХТ. Лейкоцитоз наблюдался у 1,12% пациентов. Отсутствовали данные у 14,61% пациентов.

Таким образом, предшествующая ПХТ ассоциировалась со значимо более высоким исходным уровнем лейкопении (22,47% против 8,86%), что отражает миелосупрессивное действие химиопрепаратов на гранулоцитарный росток кроветворения.

После проведения АДЛТ в группе пациентов с РМЖ без ПХТ отмечено нарастание лейкопении: доля пациентов с содержанием лейкоцитов $<4,0 \times 10^9/\text{л}$ увеличилась с 8,86% до 15,19% (прирост +6,33%). Доля пациентов с нормальными показателями лейкоцитов снизилась с 75,95% до 65,82%. Доля пациентов с лейкоцитозом незначительно уменьшилась: с 3,80% до 2,53%. Отсутствовали данные у 16,46% пациентов. В группе с ПХТ после ЛТ также отмечено дальнейшее нарастание лейкопении: доля пациентов с количеством лейкоцитов $<4,0 \times 10^9/\text{л}$ увеличилась с 22,47% до 35,96% (прирост +13,49%). Доля пациентов с нормальными значениями снизилась с 61,80% до 52,81%. Доля пациентов с лейкоцитозом осталась без изменений (1,12%). Отсутствовали данные у 10,11% пациентов. Прирост частоты лейкопении в группе с ПХТ более чем в два раза превышает таковой в группе без ПХТ. Абсолютная частота лейкопении после облучения оказалась максимальной в группе с ПХТ — 35,96% против 15,19% в группе без ПХТ.

ЛТ в обеих группах приводила к умеренному, но клинически значимому увеличению доли пациентов с лейкопенией. При этом нормальное количество лейкоцитов сохраняется у большинства пациентов в обеих группах (65,82% и 52,81% соответственно).

Статистический анализ с использованием критерия Мак-Немара показал, что ЛТ приводит к статистически значимому увеличению её частоты только в группе с ПХТ (с 22,47% до 35,96%; $p = 0,039$), тогда как в группе без ПХТ увеличение не достигло значимости (с 8,86% до 15,19%; $p = 0,267$). При сравнении групп после завершения АДЛТ частота лейкопении в группе с ПХТ оказалась значимо выше (35,96% против 15,19%; $\chi^2 = 9,16$, $p = 0,002$; точный критерий Фишера $p = 0,003$). ОШ составило 3,15 (95% ДИ: 1,48–6,70), что подтверждает независимый вклад предшествующей ПХТ в развитие постлучевой лейкопении.

До проведения АДЛТ исходное содержание нейтрофилов в периферической крови пациентов с РМЖ в группе без ПХТ было следующим: нормальные показатели нейтрофилов ($1,7-7,7 \times 10^9/\text{л}$) выявлены у подавляющего большинства пациентов — 81,01%. Нейтропения ($<1,7 \times 10^9/\text{л}$) выявлена у 7,59% пациентов. Нейтрофилез в этой группе не зарегистрирован (0,00%). Отсутствовали данные у 11,39% пациентов. В группе с ПХТ исходная картина отличалась: нормальное содержание нейтрофилов зафиксировано у 74,16%, что несколько ниже, чем в группе без ПХТ. Нейтропения наблюдалась у 11,24% пациентов — выше, чем в группе без ПХТ (7,59%). Нейтрофилез не зарегистрирован (0,00%). Отсутствовали данные у 14,61% пациентов.

Таким образом, предшествующая ПХТ ассоциировалась с несколько более высокой частотой исходной нейтропии (11,24% против 7,59%), что отражает миелосупрессивное действие химиопрепаратов на гранулоцитарный росток кроветворения, однако эти различия менее выражены, чем для лимфоцитов и лейкоцитов.

После завершения АДЛТ в группе без ПХТ количество нейтрофилов в периферической крови распределялось так: доля пациентов с нормальными значениями нейтрофилов уменьшилась с 81,01% до 75,95% (снижение на 5,06%), частота нейтропии не изменилась — 7,59%, нейтрофилез не наблюдался (0,00%). Данные отсутствовали у 16,46% пациентов (рост на 5,07%).

В группе с ПХТ после ЛТ частота нейтропении незначительно увеличилась с 11,24% до 12,36% (прирост +1,12%). Доля пациентов с нормальным содержанием нейтрофилов увеличилась с 74,16% до 76,40% (прирост +2,24%). Появился нейтрофилез у 1,12% пациентов (1 из 89). Отсутствовали данные у 10,11% пациентов (снижение на 4,50%).

Статистический анализ с использованием критерия Мак-Немара показал, что ЛТ не приводит к статистически значимому изменению частоты нейтропении как в группе без ПХТ (7,59% до и после; $p = 1,0$), так и в группе с ПХТ (11,24% против 12,36%; $p = 1,0$). При сравнении групп после завершения АДЛТ частота нейтропении в группе с ПХТ (12,36%) не отличалась от таковой в группе без ПХТ (7,59%; $\chi^2 = 0,99$, $p = 0,320$; точный критерий Фишера $p = 0,440$). ОШ составило 1,71 (95% ДИ: 0,59–4,99), что свидетельствует об отсутствии влияния предшествующей ПХТ на риск развития постлучевой нейтропении.

ЛТ оказывала минимальное влияние на количество нейтрофилов по сравнению с другими клеточными популяциями.

До начала АДЛТ исходное количество моноцитов в периферической крови пациентов с РМЖ в группе без ПХТ: нормальные значения моноцитов ($0-0,8 \times 10^9/\text{л}$) регистрировались у подавляющего большинства больных — 84,81%.

Моноцитоз ($>0,8 \times 10^9/\text{л}$) выявлен у 3,80% пациентов. Отсутствовали данные у 11,39% пациентов. В группе с ПХТ исходная картина отличалась: нормальное содержание моноцитов зафиксировано у 76,40%, что несколько ниже, чем в группе без ПХТ. Моноцитоз наблюдался у 8,99% пациентов — более чем в два раза чаще, чем в группе без ПХТ (3,80%). Отсутствовали данные у 14,61% пациентов.

Таким образом, предшествующая ПХТ ассоциировалась с более высокой частотой исходного моноцитоза (8,99% против 3,80%), что может отражать активацию моноцитарно-макрофагального звена иммунитета в ответ на химиотерапевтическое воздействие.

После проведения АДЛТ количество моноцитов в периферической крови пациентов РМЖ в группе без ПХТ: зафиксировано снижение доли пациентов с нормальным содержанием моноцитов с 84,81% до 73,42%. Одновременно отмечено увеличение частоты моноцитоза с 3,80% до 10,13% (прирост +6,33%). Отсутствовали данные у 16,46% пациентов. В группе с ПХТ после ЛТ наблюдалась противоположная динамика: доля пациентов с нормальным количеством моноцитов увеличилась с 76,40% до 86,52%, тогда как частота моноцитоза снизилась с 8,99% до 3,37% (снижение на 5,62%). Отсутствовали данные у 10,11% пациентов.

Статистический анализ с использованием критерия Мак-Немара показал, что ЛТ не приводит к статистически значимому изменению частоты моноцитоза как в группе без ПХТ (с 3,80% до 10,13%; $p = 0,227$), так и в группе с ПХТ (с 8,99% до 3,37%; $p = 0,227$). При сравнении групп после завершения АДЛТ частота моноцитоза в группе без ПХТ (10,13%) не отличалась от таковой в группе с ПХТ (3,37%; $\chi^2 = 3,22$, $p = 0,073$; точный критерий Фишера $p = 0,120$). ОШ составило 3,22 (95% ДИ: 0,87–11,92), что свидетельствует об отсутствии статистически значимого влияния предшествующей ПХТ на риск развития постлучевого моноцитоза, хотя наблюдается тенденция к более высокой частоте моноцитоза в группе без ПХТ.

ЛТ оказывала разнонаправленное влияние на количество моноцитов в зависимости от предшествующего проведения ПХТ. У пациентов без ПХТ наблюдается тенденция к развитию моноцитоза после облучения, что может быть связано с радиационно-индуцированным воспалительным ответом. У пациентов с ПХТ, напротив, происходит нормализация исходно повышенного уровня моноцитов, что может отражать завершение химиотерапевтически-индуцированной активации моноцитарного звена. Эти различия требуют дальнейшего изучения для понимания механизмов радиационной иммуномодуляции и могут иметь значение для прогнозирования лучевых реакций.

До начала АДЛТ исходное количество тромбоцитов в периферической крови пациентов с РМЖ в группе без ПХТ: нормальные значения тромбоцитов ($180\text{--}320\times 10^9/\text{л}$) регистрировались у большинства больных — 68,35%.

Тромбоцитопения ($<180\times 10^9/\text{л}$) выявлена у 11,39% пациентов. Тромбоцитоз ($>320\times 10^9/\text{л}$) зафиксирован у 8,86% пациентов. Отсутствовали данные у 11,39% пациентов. В группе с ПХТ исходная картина отличалась: нормальное содержание тромбоцитов зафиксировано у 65,17% (незначительно ниже, чем в группе без ПХТ). Тромбоцитопения наблюдалась у 8,99% (ниже, чем в группе без ПХТ). Тромбоцитоз выявлен у 11,24% (выше, чем в группе без ПХТ). Отсутствовали данные у 14,61% пациентов.

Таким образом, предшествующая ПХТ ассоциировалась с несколько более высокой частотой исходного тромбоцитоза (11,24% против 8,86%) и несколько меньшей частотой тромбоцитопении (8,99% против 11,39%), что может отражать реактивный ответ мегакариоцитарного ростка на химиотерапевтическое воздействие.

После проведения АДЛТ количество тромбоцитов в периферической крови пациентов с РМЖ в группе без ПХТ: частота тромбоцитопении осталась без изменений — 11,39%. Доля пациентов с нормальным содержанием тромбоцитов незначительно снизилась с 68,35% до 65,82% (снижение на 2,53%). Частота тромбоцитоза снизилась с 8,86% до 6,33% (снижение на 2,53%). Отсутствовали данные у 16,46% пациентов (рост на 5,07%). В группе с ПХТ после ЛТ наблюдались драматические изменения: частота тромбоцитопении резко увеличилась с 8,99% до 29,21% (прирост +20,22%). Доля пациентов с нормальным количеством тромбоцитов снизилась с 65,17% до 51,69% (снижение на 13,48%). Частота тромбоцитоза снизилась с 11,24% до 8,99% (снижение на 2,25%). Отсутствовали данные у 10,11% пациентов.

Статистический анализ с использованием критерия Мак-Немара показал, что в группе пациенток без предшествующей ПХТ частота тромбоцитопении после ЛТ не изменилась (11,39% до и после, $p = 0,617$). В группе пациентов, получавших ПХТ, напротив, зафиксировано статистически

значимое увеличение частоты тромбоцитопении с 8,99% до 29,21% ($\chi^2 = 16,06$, $p < 0,001$).

При сравнении групп пациентов после завершения ЛТ частота тромбоцитопении в группе с ПХТ оказалась значительно выше, чем в группе без ПХТ (29,21% против 11,39%). Различия статистически значимы как по критерию χ^2 Пирсона ($\chi^2 = 6,34$, $p = 0,012$), так и по точному критерию Фишера ($p = 0,014$). ОШ развития тромбоцитопении после ЛТ при наличии предшествующей ПХТ составило 3,06 (95% ДИ: 1,24–7,54).

ЛТ оказывала выраженное тромбоцитосупрессивное действие только у пациентов, получавших ПХТ. В группе без ПХТ частота тромбоцитопении после облучения не изменилась (11,39%). В группе с ПХТ, напротив, отмечено более чем трехкратное увеличение частоты тромбоцитопении — с 8,99% до 29,21% (прирост +20,22%). Это свидетельствует о том, что предшествующая химиотерапия «сенситизирует» мегакариоцитарный росток к повреждающему действию ИИ.

Полученные данные выявляют четкую закономерность: предшествующая ПХТ является фактором, значительно повышающим радиочувствительность тромбоцитарного ростка. В то время как у пациентов без ПХТ ЛТ практически не влияет на содержание тромбоцитов, у пациентов с ПХТ наблюдается более чем трехкратное увеличение частоты тромбоцитопении. Этот факт имеет важное клиническое значение для прогнозирования риска геморрагических осложнений в процессе ЛТ.

Наиболее важный вывод из анализа всех гематологических показателей пациентов с РМЖ (таблица 6) заключается в том, что предшествующая ПХТ является независимым фактором риска развития постлучевых лейкопении и тромбоцитопении, но не влияет на риск лимфопении, нейтропении и моноцитоза. Пациенты, получившие ПХТ перед ЛТ, требуют особого внимания и регулярного контроля уровня лейкоцитов и тромбоцитов для своевременной коррекции гематологических осложнений.

3.2 Системно-воспалительная реакция у пациентов с раком молочной железы на фоне применения лучевой терапии

При оценке показателей клеточного иммунитета у пациенток с РМЖ на фоне ЛТ развитие РЛПК зафиксировано у всех больных, получивших АДЛТ. У 113 (67,3%) пациенток отмечена РЛПК I степени; у 55 (32,7%) — реакции II–III степени. Поскольку III степень зарегистрирована лишь у двух пациенток, для анализа клинически значимой токсичности они были объединены с группой II степени. Проводили стратифицированный анализ: пациенты были разделены на две группы с учётом предшествующей ПХТ, которая могла повлиять на основные иммуногематологические показатели: первая группа — без ПХТ, вторая — с ПХТ. Внутри каждой группы была проведена дополнительная стратификация по степени тяжести развития РЛПК.

В общей группе пациентов оценивали влияние проведенной ПХТ на развитие тяжелой степени РЛПК. Статистически значимой разницы в частоте развития РЛПК в группах больных, с ПХТ и без ПХТ, выявлено не было (33,3% и 35,4%, соответственно, $p = 0,48$).

Оценка прогностической значимости основных гематологических показателей показала, что показатели в общей группе пациентов были в пределах референсных значений, тогда как была выявлена разница средних значений при разделении на группы пациентов, с ПХТ и без ПХТ по гематологическим показателям периферической крови лейкоцитов (группа с ПХТ- 5,000 [4,668; 5,333] и группа без ПХТ- 5,628 [5,263; 5,992]; $p = 0,012$), лимфоцитов (группа с ПХТ- 1,464 [1,346; 1,583] и без ПХТ- 1,770 [1,628; 1,913]; $p = 0,0012$) и нейтрофилов (группа ПХТ- 2,791 [2,555; 3,027] и без ПХТ- 3,172 [2,910; 3,433]; $p = 0,033$). Статистически значимой разницы по частоте развития и степени тяжести РЛПК в зависимости от данных показателей выявлено не было (рисунок 29).

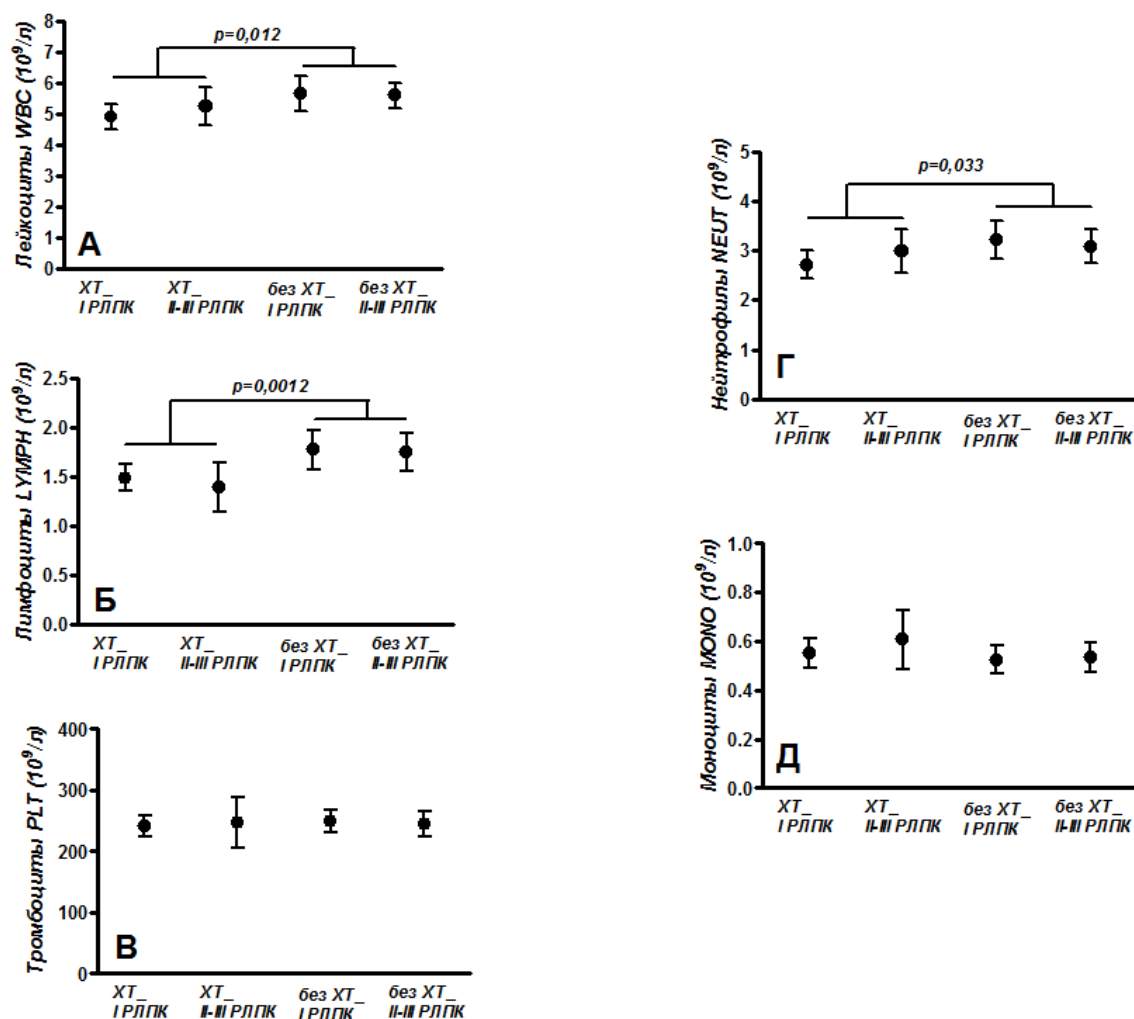


Рисунок 29 - Средние значения лейкоцитов (а), лимфоцитов (б), тромбоцитов (в), нейтрофилов (г) и моноцитов (д) в периферической крови у пациентов с РМЖ до АДЛТ в зависимости от наличия ПХТ и степени тяжести РЛПК

Оценивали распределение в исследуемых группах по определению прогностической значимости индексов системно-воспалительных процессов. Выявлено, что в группе пациентов, получивших ПХТ с развитием РЛПК II-III степени после АДЛТ, уровень ИСВО был достоверно выше, чем у пациентов с РЛПК I степени (I степень - 1,069 [0,9199; 1,218] и II-III - 1,395 [1,024; 1,767]; $p = 0,048$). При оценке индексов ССИВ и ИСВ не было выявлено достоверной разницы между группами по сравнению с ИСВО.

Аналогичная, но недостаточно статистически значимая разница была зарегистрирована для индексов ИСВ и ИСВО (рисунок 30). При этом средние

значения индексов во всех остальных группах были в пределах одинаковых значений.

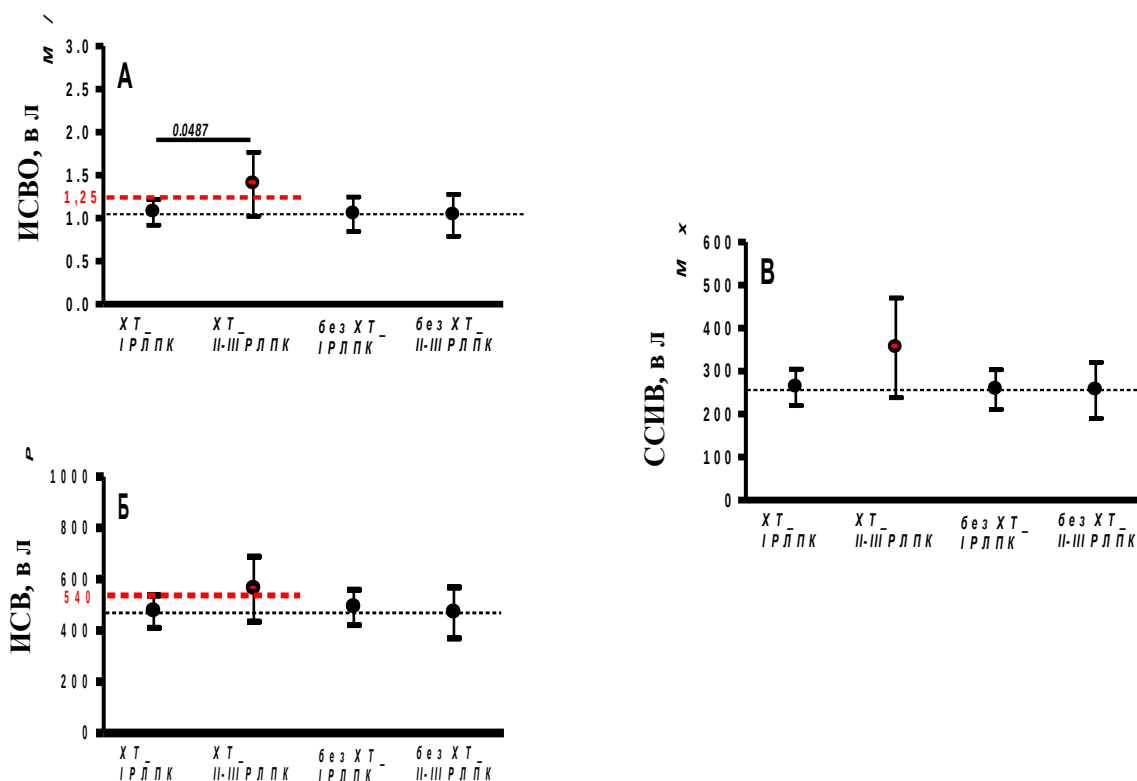


Рисунок 30 – Средние значения интегральных показателей ИСВО (А), ИСВ (Б), ССИВ(В) в группах пациентов с I и II-III степенью тяжести РЛПК, с и без ПХТ

С целью определения прогностически значимых количественных порогов для изучаемых индексов был выполнен анализ с использованием квартильного распределения средних значений между группами пациенток с РЛПК I и II–III степени, получавших предшествующую ПХТ.

Наиболее устойчивым пороговым значением в группе пациентов, получивших ПХТ с РЛПК II-III степени, после АДЛТ уровень ИСВО составлял $\geq 1,25$ с ОШ=3,25 [1,147; 9,213], $p=0,024$. Уровень ИСВ был выше в группе пациентов с ПХТ с пороговым значением 540 (ОШ=3,221 [1.128; 9,201], $p=0,026$), при этом порог в 561 также был значимым (ОШ=3,258 [1,118; 9,488]). В общей группе пациентов с РМЖ и в группе без ПХТ пороговые значения индексов, имеющих прогностическую значимость, не выявлены.

Индекс ССИВ не показал значимых пороговых значений ни в одной из исследуемых групп (рисунок 31).

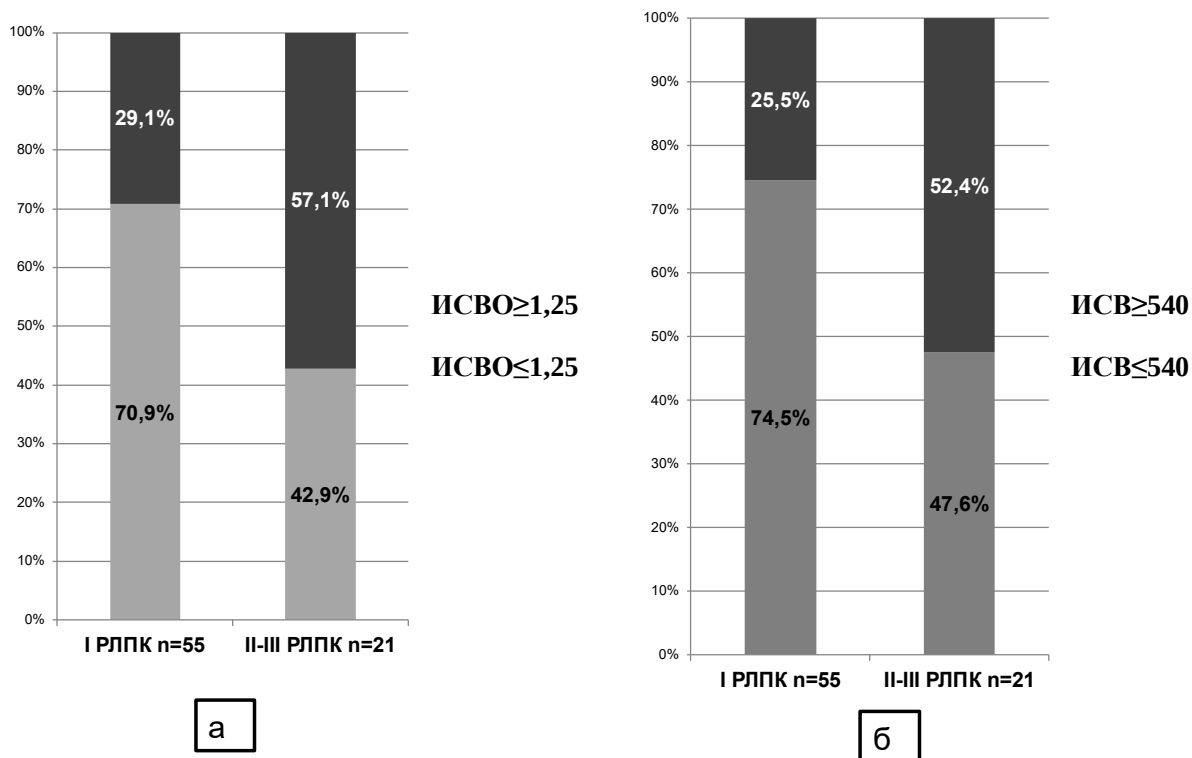


Рисунок 31 - Распределение групп пациентов с РМЖ с I и II-III степенью тяжести РЛПК с ПХТ, в зависимости от пороговых значений ИСВО (а) и ИСВ (б) до начала АДЛТ

Проводили анализ Т-клеточного иммунитета у пациентов с РМЖ до АДЛТ (рисунок 32). Показатели CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток в общей группе пациентов с РМЖ были в пределах референсных значений с вариабельностью между группами у пациентов с ПХТ и без ПХТ. Уровень CD4⁺ Т клеток был ближе к нижней границе нормы в группе пациентов с ПХТ. Значимой разницы между количеством циркулирующих Т клеток не было ни в одной из исследуемых групп, средние значения были сопоставимы.

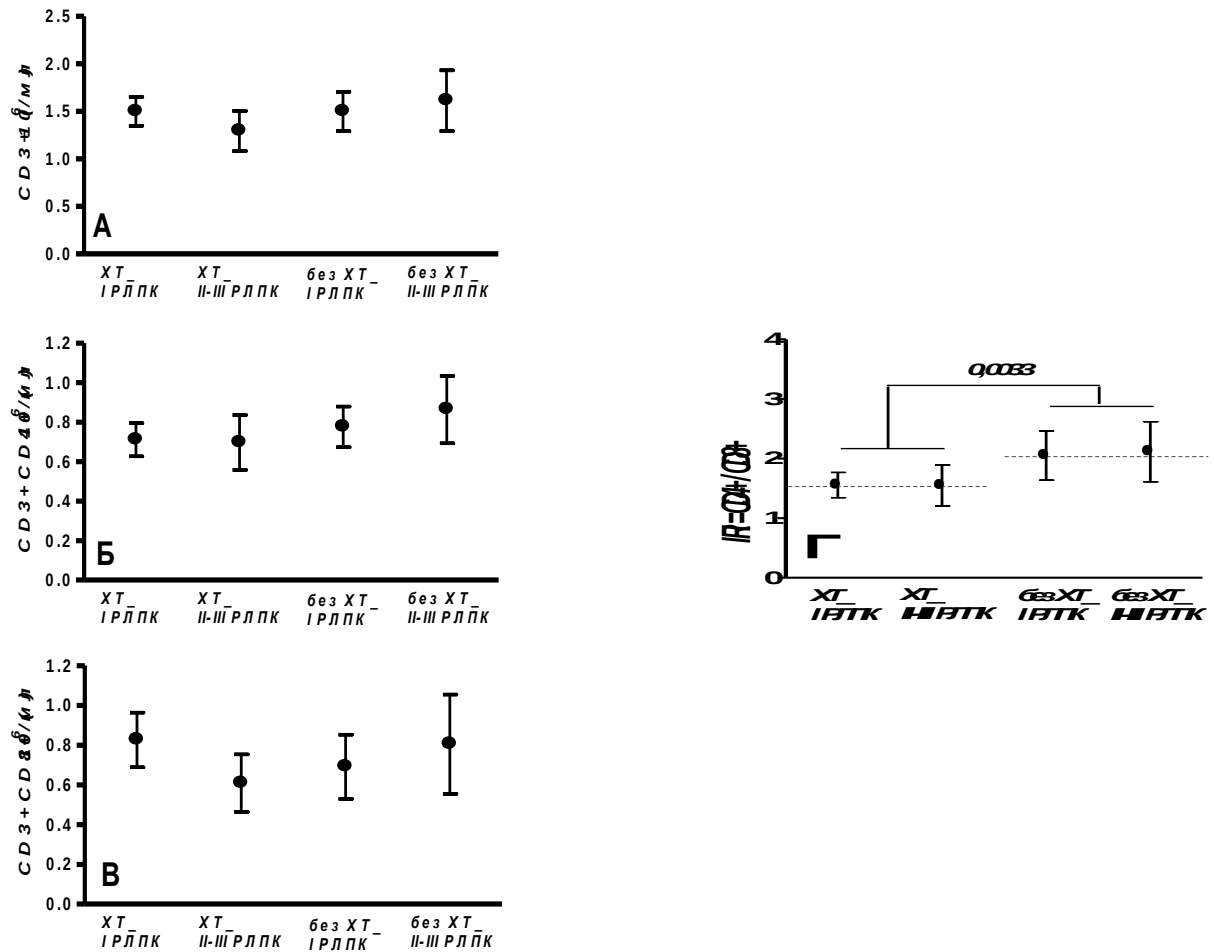


Рисунок 32 – Средние значения субпопуляций Т- клеток (CD3+(А), CD3+/CD4+ (Б), CD 3+/CD8+ (В)) и ИРИ (Г) в группах пациентов с РМЖ до начала АДЛТ в зависимости от наличия ПХТ и степени тяжести РЛПК

В группе пациентов с РМЖ с проведенной ПХТ преобладали CD8+ Т клетки, что соответственно статистически значимо снижало индекс ИРИ, уменьшало ИРИ (1,553 [1,376; 1,730] и 2,074 [1,761; 2,388], $p=0,0033$), при разделении на группы пациентов с РМЖ по развитию РЛПК (с ПХТ и без ПХТ) разницы по показателям выявлено не было.

Несмотря на относительно хорошую переносимость АДЛТ при локализованном РМЖ, особенно в режиме гипофракционирования, РЛПК регистрировались практически у всех пациентов. Развитие тяжелых лучевых повреждений кожи может не только привести к ухудшению качества жизни, но и потребовать временной приостановки или коррекции режима ЛТ, что, в

свою очередь, нарушает последовательность и интенсивность онкологического лечения [278, 291]. Это, безусловно, определяет актуальность исследований для поиска маркеров индивидуальной радиочувствительности.

Проведенное исследование является одноцентровым и направлено на выявление прогностических факторов развития РЛПК после АДЛТ. В исследовании приняли участие 168 пациентов с РМЖ. Полученные результаты демонстрируют, что исходное состояние иммунной системы, отражаемое как воспалительно-миелоидным профилем периферической крови, так и параметрами Т-клеточного звена, играет важную роль в формировании индивидуальной радиочувствительности кожи к ЛТ у пациентов при РМЖ.

Наиболее значимые различия в частоте развития тяжелой степени РЛПК были выявлены между пациентами, стратифицированным по наличию предшествующей ПХТ. Было выявлено, что пациенты, с ПХТ до АДЛТ с тяжелой степенью РЛПК, имели более выраженный нейтрофильно-моноцитарный сдвиг в начале АДЛТ, характеризовавшийся повышением системно-воспалительных индексов - ИСВО, СВО и ССИВ, что, возможно, свидетельствует о преобладании провоспалительного фона в организме. Для оценки прогностической значимости данных показателей были определены наиболее устойчивые пороговые значения: при исходных значениях ИСВО $\geq 1,25$ и ИСВ ≥ 540 риск развития тяжелых РЛПК после АДЛТ у пациентов, получивших ПХТ, возрастал более чем в 3 раза по сравнению с пациентами без ПХТ (ОШ=3,25 [1,147; 9,213] и ОШ=3,221 [1,128; 9,201] соответственно).

Повышение интегральных воспалительных индексов отражало не-изолированную активацию клеток миелоидного профиля, а комплексные изменения иммунного гомеостаза, в том числе вовлечение лимфоцитарного звена [145, 226]. Лимфоциты, являясь связующим звеном между врожденными и адаптивным иммунитетом, определяли направленность и длительность воспалительного ответа. В этой связи особое значение приобретал анализ Т-клеточных субпопуляций, поскольку именно Т-лимфоциты выступают

одними из основных модуляторов радиационно-индуцированного воспаления, регулируя баланс между тканевым повреждением и репарацией [64, 205, 229]. Базовые показатели Т-лимфоцитов могут быть предиктором развития более тяжелых кожных реакций, однако при оценке влияния состояния Т-клеточного звена до ЛТ не выявили достоверной прогностической значимости базового количества циркулирующих Т-клеток у пациентов, которые получали и не получали ПХТ, отдельных Т-клеточных субпопуляций на развитие тяжелых РЛПК. Однако при оценке ИРИ было выявлено, что у пациентов с ПХТ в крови преобладали Т-цитотоксические клетки, что статистически значимо снижало ИРИ ($p=0,0033$; 1,553 [1,376; 1,730] и 2,074 [1,761; 2,388] соответственно).

Полученные результаты продемонстрировали более высокую чувствительность интегральных показателей и позволяют предположить, что у пациентов после ПХТ формируется иммунофенотип частичного адаптивного иммунного истощения, характеризующийся истощением Т-хелперов, на фоне относительного преобладания цитотоксических Т-лимфоцитов. Поскольку CD4⁺ клетки (в том числе регуляторные Т-лимфоциты) выполняют ключевую функцию в подавлении локального воспаления, восстановлении эпидермального слоя и контроле активности миелоидных клеток, их недостаточность может приводить к развитию неконтролируемого воспалительного процесса в коже в ответ на ИИ [205, 229]. В тоже время CD8⁺ клетки под воздействием ИИ способны усиливать повреждение эпидермальных клеток через механизмы цитотоксичности и секреции IFN- γ [64]. Таким образом, преобладание Т-цитотоксических клеток над Т-хелперами у пациентов с локализованным РМЖ после ПХТ может формировать условия для более интенсивной и менее регулируемой локальной воспалительной реакции кожи.

Данные согласуются с результатами в Главе 3, подглаве 3.5, полученными на когорте пациентов, получавших ЛТ в режиме классического фракционирования [158], а также с результатами работ Schaue D. и McBride W. H. [240], в которых показано, что баланс между Т-хелперами и

цитотоксическими клетками является важным фактором, определяющим степень радиационного повреждения здоровых тканей. Исследователи [158, 240] рассматривали острые и хронические лучевые повреждения как иммуновоспалительное состояние в тканях, которое развивается за счет активации аутоиммунных процессов после облучения.

Таким образом, у пациентов с ПХТ определялось нарушение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов из-за цитотоксического воздействия, что, вероятно, способствует снижению их регуляторного потенциала, что подтверждает ранее опубликованные данные, что CD4+клетки более чувствительны к ХТ воздействию, чем цитотоксические [37, 300]. Такой исходный иммунологический фон может являться одним из ключевых факторов, объясняющих более выраженный воспалительного ответ на облучение нормальных тканей и, как следствие, тяжёлых проявлений РЛПК у пациентов с локализованным РМЖ.

Таким образом, исходные параметры Т-клеточного иммунитета (CD4+, CD8+, ИРИ) и состояние миелоидного звена периферической крови до АДЛТ формируют иммунологический фон, влияющий на выраженность РЛПК. Предшествующая химиотерапия, по всей вероятности, усиливает этот эффект, создавая «воспалительный» фенотип с преобладанием CD8+ клеток. Возможно, выявленный системный эффект также может косвенно отражать и гомеостаз в области микроокружения опухоли, связанный с изменением фенотипа Т-клеток, повышения доли PD-1+ и CD8+ и истощенных TILs клеток у ряда пациентов. При таком фенотипе подвергшиеся облучению ткани становятся более чувствительными к повреждению, что клинически проявляется более выраженными лучевыми повреждениями. Полученные результаты выявили необходимость учёта интегральных маркеров воспаления и иммунологических маркеров у пациентов с РМЖ и предшествующей ПХТ при планировании АДЛТ.

3.3 Сравнение влияния методов лучевой терапии на развитие ранних лучевых повреждений кожи у пациентов с раком молочной железы

Лечение пациентов с РМЖ проводилось в режиме гипофракционирования (с РОД 2,67Гр до СОД 40,05Гр) на аппарате VARIAN TRILOGY. На первом этапе предлучевой подготовки всем пациенткам (n=168) проводилась КТ – топометрическая разметка. На основании данных КТ-топометрии с использованием специализированного программного обеспечения проводили оконтуривание мишеней, зон облучения, а также критических анатомических структур и органов в соответствии с действующими российскими клиническими рекомендациями и протоколами RTOG. По завершении этого этапа выполняли объёмное дозиметрическое планирование радиотерапии с применением методик 3D-CRT, IMRT или VMAT. Качество разработанных планов в обязательном порядке верифицировали на линейном ускорителе, предназначенном для проведения лечения. В процессе радиотерапии у всех пациентов регистрировались РЛПК. Градация степеней лучевого эпидермита проводилась в соответствии с определениями RTOG/EORTC.

Проводились следующие методы ЛТ:

- 3D-CRT является традиционным «золотым стандартом» дистанционной ЛТ при РМЖ. Метод основан на использовании встречных тангенциальных (касательных) полей, направленных на молочную железу или грудную стенку. Планирование лечения выполняется на основе трехмерных КТ, что позволяет рассчитать дозу с учетом анатомических особенностей пациента. При 3D-CRT форма каждого поля подстраивается под проекцию мишени с помощью МЛК, что обеспечивает базовую конформность облучения. Исследования показывают, что 3D-CRT уступает более современным методам по показателям конформности и гомогенности распределения дозы. При использовании 3D-CRT часто формируются

«горячие точки» (зоны передозировки) или, наоборот, участки недостаточного покрытия мишени предписанной дозой

- IMRT представляет собой эволюционное развитие конформной терапии, при котором интенсивность излучения изменяется в пределах каждого пучка. Используется 5–9 неподвижных полей, в каждом из которых формируется множество сегментов (субполей) с разной интенсивностью облучения. За счет «перераспределения» дозы в пространстве IMRT позволяет создавать дозовые «впадины» в проекции критических органов и «возвышения» в проекции мишени что обеспечивает высокую конформность облучения.

- VMAT является наиболее совершенной формой IMRT, при которой излучение подается непрерывно в процессе вращения линейного ускорения вокруг пациента. Одновременно с вращением гантри изменяются: форма поля (положение лепестков МЛК), скорость вращения и доза на единицу времени. Такое многопараметрическое модулирование позволяет достичь максимальной конформности при минимальном времени облучения. Технологически VMAT представляет собой эволюцию IMRT, но с добавлением ротационного компонента.

Сопоставление трёх радиотерапевтических методик — 3D-CRT, IMRT и VMAT — свидетельствует о том, что более новые технологии (IMRT и в особенности VMAT) имеют выраженные дозиметрические преимущества, в частности обеспечивают более высокую конформность и однородность распределения дозы, а также более низкую дозовую нагрузку на кожу, что теоретически должно трансформироваться в более низкую частоту и меньшую степень тяжести РЛПК (таблица 7).

Однако в данном исследовании при создании всех планов облучения использовались единые отступы, учитывающие дыхательные смещения, что обусловило сопоставимые значения средней дозы на кожу независимо от применяемой методики. Средняя доза на кожу составила 30Гр $\pm$ 2Гр.

Таблица 7 - Сравнительное распределение пациентов с РМЖ по развитию РЛПК после завершения курса ЛТ в зависимости метода лечения

Метод лечения	Количество (n=168)	Всего %	РЛПК I степени	РЛПК I степени, %	РЛПК II-III степени	РЛПК II-III степени, %
3D-CRT	118	70,24	78	46,43	40	23,81
IMRT	33	19,64	21	12,50	12	7,14
VMAT	17	10,12	10	5,95	7	4,17

Все пациентки были распределены на три группы в соответствии с использованной техникой облучения: 3D-CRT - 118 (70,24%); IMRT - 33 (19,64%); VMAT - 17 (10,12%) (рисунок 33).

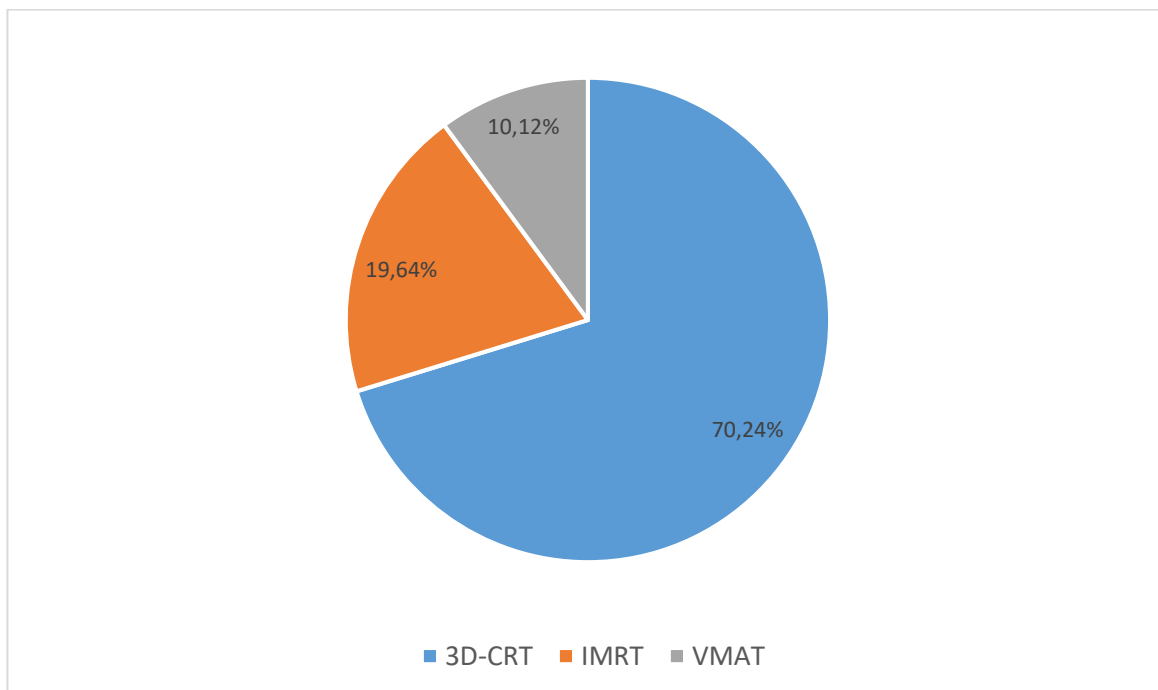


Рисунок 33 - Распределение пациентов с РМЖ по методам лечения

Развитие РЛПК I степени у пациентов с РМЖ распределилось следующим образом: в группе 3D-CRT — 78 (46,43%), в группе IMRT — 21 (12,50%), в группе VMAT — 10 (5,95%). Наибольшая абсолютная частота РЛПК зарегистрирована в группе 3D-CRT, что объясняется преобладанием этой техники в исследуемой выборке. Распределение развития РЛПК II–III степени пациентов с РМЖ распределились следующим образом: в группе 3D-

CRT — 40 (23,81%); в группе IMRT — 12 (7,14%) и в группе VMAT — 7 (4,17%). Как и в случае с легкими реакциями, наибольшее абсолютное число тяжелых реакций отмечено в группе 3D-CRT, что обусловлено наибольшей численностью этой группы (рисунок 34).

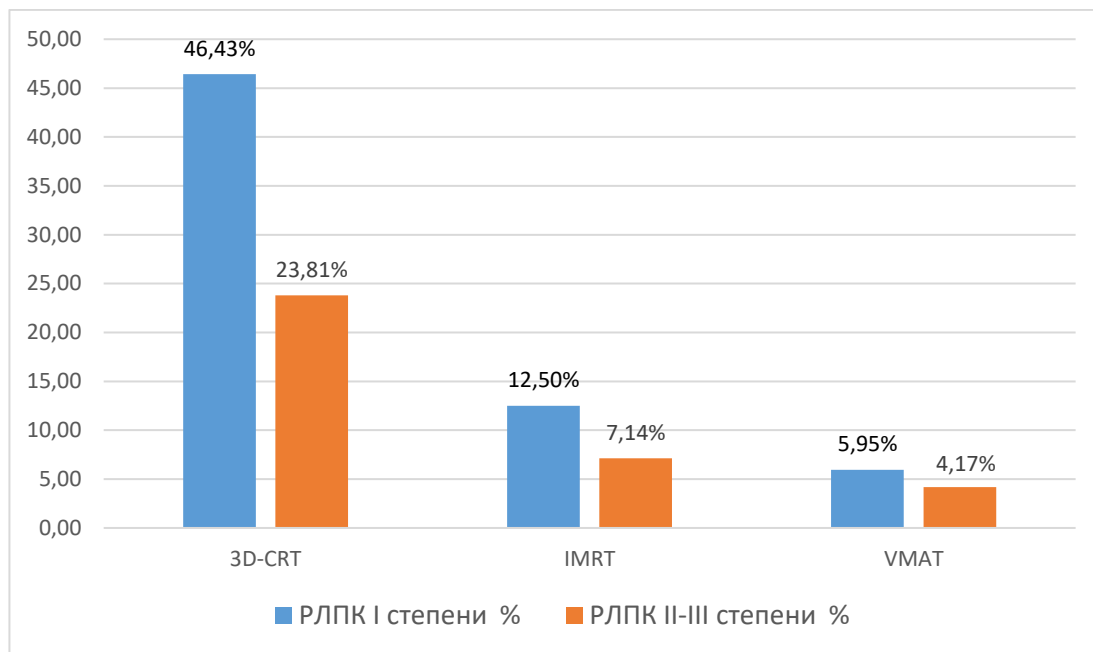


Рисунок 34 - Распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости метода лечения

Полученные данные в подгруппах показали следующую закономерность: наименьшая РЛПК I степени наблюдается в группе VMAT (5,95%), тогда как в группах IMRT и 3D-CRT этот показатель выше — 12,50% и 46,43%. Наименьшая доля РЛПК II–III степени наблюдается в группе 3D-CRT (23,81%), тогда как в группах IMRT и VMAT этот показатель выше — 7,14% и 4,17% соответственно. Однако следует учитывать, что группы IMRT и VMAT существенно меньше по объему (33 и 17 пациентов соответственно), что может влиять на статистическую достоверность различий.

Статистический анализ частоты РЛПК II–III степени в группах пациенток, получивших ЛТ методами 3D-CRT, IMRT и VMAT, выполненный с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера, не выявил значимых различий ($p = 0,522$). Попарное сравнение групп также не показало

статистически достоверных отличий. Таким образом, в рамках настоящего исследования не удалось подтвердить преимущества IMRT и VMAT перед 3D-CRT в отношении снижения частоты тяжёлых кожных реакций (таблица 8).

Таблица 8 - Сводная таблица результатов статистического анализа по частоте развития РЛПК II–III степени между группами пациентов с РМЖ

Сравнение	χ^2	df	p-value (χ^2)	p-value (Fisher)	Значимость
3D-CRT vs. IMRT vs. VMAT (общее)	1.30	2	0.522	0.521	не значимо
3D-CRT vs. IMRT	0.04	1	0.842	0.846	не значимо
3D-CRT vs. VMAT	0.32	1	0.572	0.619	не значимо
IMRT vs. VMAT	0.07	1	0.791	1.000	не значимо

Исследование Hardee и соавт. [129] сравнило 3D-CRT и IMRT у пациентов с РМЖ, получавших гипофракционированную ЛТ в положении лежа на животе (n=97). Авторы показали, что IMRT значительно улучшает дозиметрические показатели (Dmax: 109,96% для 3D-CRT против 107,28% для IMRT; $p < 0,0001$), однако клинические преимущества в отношении токсичности оказались скромными. Частота дерматита 2 степени составила 13% в группе 3D-CRT и только 2% в группе IMRT. IMRT также умеренно снижала частоту острого зуда ($p=0,03$) и подострой гиперпигментации 2–3 степени ($p=0,01$).

Исследование Lee и соавт. [168] оценили влияние методов ЛТ на хронические кожные реакции у 2418 пациенток с РМЖ. Авторы установили, что IMRT ассоциируется с более низкой частотой хронической гиперпигментации Grade ≥ 2 (относительный риск: 0,39; 95% ДИ: 0,17–0,89; $I^2 = 0\%$) по сравнению с конвенциональной ЛТ. Однако значимых различий по частоте фиброза молочной железы, телеангиэктазий, отека и атрофии не обнаружено. Краткосрочные косметические результаты были лучше в группе

IMRT, однако долгосрочных различий не отмечено, равно как и различий в качестве жизни.

Несмотря на то, что дозиметрические исследования и ряд клинических работ демонстрируют преимущества IMRT и VMAT в снижении частоты тяжелых лучевых дерматитов, в настоящем исследовании статистически значимых различий между 3D-CRT, IMRT и VMAT не выявлено ($p = 0,522$). Это может быть обусловлено тем, что все планы создавались с учетом отступа на дыхание, так как КТ-топометрическая разметка и лечение проводились на свободном дыхании, малой выборкой и влиянием других клинических факторов (возраст, ИМТ, сопутствующая патология). Тем не менее, VMAT и IMRT остаются методами выбора у пациентов с факторами риска тяжелых кожных реакций.

Полученные результаты согласуются с выводами ряда зарубежных исследований о том, что связь между дозиметрическими параметрами и клинической токсичностью может быть менее выраженной, чем предполагается. Для определения оптимального с точки зрения минимизации кожной токсичности метода ЛТ при лечении РМЖ необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные исследования, учитывающие особенности планирования облучения, параметры распределения дозы и возможности снижения лучевой нагрузки на кожу при сохранении адекватного покрытия мишени.

3.4 Влияние полиморфизмов гена TNF на развитие ранних лучевых повреждений кожи у пациентов с раком молочной железы

В исследование вошли 100 пациенток с РМЖ. Носителями аллеля -308A гена TNF оказались 24 (24%) женщины (одна из них — гомозиготной по данному аллелю); остальные 76 (76%) пациенток были гомозиготными по аллелю -308GG. Распределение генотипов полиморфизма -308(G/A) TNF соответствовало ожидаемому при равновесии Харди—Вайнберга ($p > 0,05$).

Образцы периферической крови были получены до начала АДЛТ и после её завершения. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов с использованием набора QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Нидерланды). Идентификацию аллелей -308(G/A) TNF (rs1800629) и маркерных аллелей гаплотипа AN8.1 (*HLA-A*01*, *HLA-B*08*, *HLA-DRB1*03*) выполняли с помощью аллель-специфической ПЦР [185]. Кроме того, в работе были проанализированы 30 архивных образцов ДНК от больных РМЖ — носителей аллеля -308A TNF — с уже известными концентрациями sTNF [10].

Оценка распределения маркерных аллелей наследственного гаплотипа AN8.1 представлена в таблице 9.

Носители аллеля -308A достоверно различались от носителей генотипа -308GG по частоте встречаемости маркерных аллелей *HLA-A*01*, *HLA-B*08* и *HLA-DRB1*03*. Полный гаплотип AN8.1+ выявлен у 10 (10%) пациенток, причём исключительно среди носителей аллеля -308A гена TNF (41,7% против 0% среди носителей -308GG; $p = 1,1 \times 10^{-7}$). Данное распределение соответствует частоте этого гаплотипа в европейской популяции и его известной ассоциации с редким аллелем -308A гена TNF [24].

У 9 (9%) пациенток с РМЖ, являющихся носителями аллеля -308A гена TNF, не было обнаружено ни одного из трёх маркерных аллелей гаплотипа AN8.1. Согласно данным литературы, данное сочетание может служить неблагоприятным прогностическим признаком, однако лишь для носителей

аллеля -308A и не распространяется на гомозигот -308GG [185]. Именно эта подгруппа, в тексте обозначенная как АН8.1–, стала основной для анализа в настоящем исследовании.

Таблица 9 – Частоты гаплотипа АН8.1 и его маркерных аллелей HLA-A*1, HLA-B*8 и HLA-DRB1*03 у носителей полиморфизма -308(G/A) TNF

	A1+	A1-	B8+	B8-	DR3+	DR3-	АН8.1+	M+ ¹	АН8.1-
-308A n=24	12 50,0%	12 50,0%	11 45,8%	13 54,2%	13 54,2%	11 45,8%	10 41,7%	5 20,8%	9 37,5%
-308GG n=76	7 9,2%	69 90,8%	2 2,6%	74 97,4%	3 3,9%	73 96,1%	0 0,0%	11 14,5%	65 85,5%
pF	4.9D-05		1.03D-06		1.3D-07		1.1D-07	0,53	1.2D-05

Примечание. ¹M+ — носители 1-го или двух маркерных аллелей АН8.1 (HLA-A*1, HLA-B*8, HLA-DRB1*03); АН8.1+ — носители полного гаплотипа АН8.1; АН8.1 — отрицательные по 3-м маркерным аллелям АН8.1.

Средние уровни sTNF в сыворотке крови у носителей аллеля -308A превышали таковые у носителей генотипа -308GG, однако статистически значимых различий не выявлено ни до ($14,33 \pm 3,88$ и $9,6 \pm 1,78$ пкг/мл соответственно), ни после ($11,8 \pm 4,65$ и $6,8 \pm 2,18$ пкг/мл) проведения АДЛТ. При оценке влияния маркерных аллелей АН8.1 — HLA-A*01, HLA-DRB1*03 и HLA-B*08 — на уровень sTNF у носителей -308A установлено, что концентрации цитокина у пациенток с любым из этих аллелей были ниже, чем у носителей -308A без данных маркеров. До облучения различия не достигали статистической значимости, хотя кратность различий составляла 2,3–2,4 раза. После ЛТ данные различия стали достоверными для носителей HLA-A*01 и HLA-DRB1*03 (различия в 5,5–8,5 раза; $p < 0,05$); для HLA-B*08 отмечена аналогичная тенденция ($p = 0,057$) (таблица 10).

Таблица 10 – Концентрация sTNF в сыворотках периферической крови больных РМЖ — носителей -308A гена TNF при наличии или отсутствии маркерных аллелей гаплотипа АН8.1 (HLA-A*1, HLA-B*8 и HLA-DRB1*03)

	A1-	A1+	B8-	B8+	DR3-	DR3+
До операции ¹ , n=30	17	13	17	13	15	15
Mean ± SEM, пкг/мл	5,1±0,29	3,7±0,34	5,0±0,31	3,7±0,32	5,2±0,24	3,7±0,35
p t-test	0,0041		0,0062		0,0013	
До АДЛТ, n=17	6	11	8	9	7	10
Mean ± SEM, пкг/мл	22,6±7,16	9,8±4,19	20,3±6,02	9,0±4,61	21,8±6,73	9,1±4,13
p t-test	0,12		0,15		0,11	
После АДЛТ, n=18	7	11	8	10	7	11
Mean ± SEM, пкг/мл	25,6±10,06	3,0±1,24	21,6±9,48	3,9±1,50	24,7±10,35	3,6±1,41
p t-test	0,012		0,057		0,022	

Поскольку полученные результаты противоречили литературным данным о повышенном уровне sTNF у носителей аутоиммунного гаплотипа АН8.1 [288], было проведено дополнительное исследование 30 архивных образцов ДНК от первичных больных РМЖ с известными дооперационными уровнями sTNF [186]. Средняя концентрация sTNF в этой группе для всех носителей аллеля -308A составила $4,47 \pm 0,25$ пкг/мл. Как показано в таблице 10, в архивной выборке с высокой достоверностью подтверждены более низкие уровни sTNF у пациенток — носителей маркерных аллелей HLA-A01, HLA-DRB1*03 и HLA-B*08 по сравнению с пациентками, у которых данные аллели отсутствовали ($p < 0,01$)

При оценке совокупного влияния гаплотипа АН8.1 на продукцию sTNF было установлено, что пациентки с одним или двумя маркерными аллелями (группа М+, см. таблицу 10; рисунок 35а) демонстрировали сходные характеристики с носителями полного гаплотипа (группа АН8.1+). Это послужило основанием для объединения данных подгрупп в общую группу М(АН8.1) +, противопоставленную группе АН8.1–. В качестве контрольной

выступала группа пациенток — гомозигот по распространённому аллелю -308GG гена TNF, среди которых (по данным доступных образцов) ни одна не имела маркерных аллелей АН8.1 (см. рисунок 35б; таблица 11). Клинико-морфологические характеристики сравниваемых групп, выделенных на основе полиморфизма -308(G/A) TNF и маркерных аллелей АН8.1, не различались статистически значимо по стадии заболевания, степени дифференцировки опухоли, гистологическому типу и рецепторному статусу (таблица 11).

В работе использованы две независимые выборки — экспериментальная и архивная, причём определение концентраций sTNF методом ИФА выполняли с применением различных диагностических наборов, что, безусловно, является ограничением настоящего исследования. Был проведён анализ динамики уровней sTNF в трёх временных точках (до операции, до и после АДЛТ) во всех генетических подгруппах, однако статистически значимое изменение зафиксировано лишь для группы -308А/АН8.1— на первом этапе лечения ($p = 0,0014$) (см. рисунок 35б). Таким образом, влияния АДЛТ на уровень sTNF у больных РМЖ в настоящем исследовании не выявлено. В архивной группе (до операции) средние концентрации sTNF достоверно различались у носителей аллеля -308А в зависимости от наличия или отсутствия маркерных аллелей АН8.1 ($3,9 \pm 0,32$ и $5,3 \pm 0,26$ пкг/мл соответственно; $p = 0,0035$), хотя эти показатели находились практически в пределах референсных значений (см. рисунок 35б).

В экспериментальной группе только после завершения АДЛТ были выявлены статистически значимые различия в концентрации sTNF у носителей аллеля -308А в зависимости от наличия или отсутствия маркерных аллелей АН8.1 ($3,3 \pm 1,21$ и $33,8 \pm 12,29$ пкг/мл соответственно; $p < 0,001$). По сравнению с носителями генотипа -308GG уровень sTNF в группе -308А/АН8.1— был достоверно выше как до АДЛТ ($9,6 \pm 1,78$ и $25,1 \pm 8,2$ пкг/мл соответственно; $p < 0,05$), так и после АДЛТ ($6,8 \pm 2,18$ и $33,8 \pm 12,29$ пкг/мл соответственно; $p < 0,001$) (см. рисунок 35б).

Таблица 11 - Клинико-морфологические характеристики больных с РМЖ с различными генотипами

	вся выборка			-308A TNF		
	N=100	-308GG n=76	-308A n=24	АН8.1- n=9	M(АН8.1)+ ¹ n=15	
I стадия	31 31,0%	23 30,3%	8 33,3%	3 33,3%	5 33,3%	
II стадия	47 47,0%	38 50,0%	9 37,5%	3 33,3%	6 40,0%	
III стадия	22 22,0%	15 19,7%	7 29,2%	3 33,3%	4 26,7%	
нд	0	0	0	0	0	
G1	10 10,6%	9 12,5%	1 4,5%	0 0,0%	1 7,1%	
G2	60 63,8%	44 61,1%	16 72,7%	7 87,5%	9 64,3%	
G3	24 25,5%	19 26,4%	5 22,7%	1 12,5%	4 28,6%	
нд	6	4	2	1	1	
неспец	81 81,0%	65 85,5%	16 66,7%	6 66,7%	10 66,7%	
долек	13 13,0%	8 10,5%	5 20,8%	2 22,2%	3 20,0%	
другие	6 6,0%	3 3,9%	3 12,5%	1 11,1%	2 13,3%	
нд	0	0	0	0	0	
ER +	82 87,2%	60 84,5%	22 95,7%	7 87,5%	15 100,0%	
ER -	12 12,8%	11 15,5%	1 4,3%	1 12,5%	0 0,0%	
нд	6	5	1	1	0	
PR +	66 71,7%	48 68,6%	18 81,8%	6 75,0%	12 85,7%	
PR -	26 28,3%	22 31,4%	4 18,2%	2 25,0%	2 14,3%	
нд	8	6	2	1	1	
HER2 +	15 16,0%	12 16,7%	3 13,6%	0 0,0%	3 21,4%	
HER2 -	79 84,0%	60 83,3%	19 86,4%	8 100,0%	11 78,6%	
нд	6	4	2	1	1	
Ki67>30	42 45,7%	33 47,8%	9 39,1%	4 50,0%	5 33,3%	
[20-30]	27 29,3%	19 27,5%	8 34,8%	3 37,5%	5 33,3%	
Ki67<20	23 25,0%	17 24,6%	6 26,1%	1 12,5%	5 33,3%	
нд	8	7	1	1	0	

Примечание.¹M(АН8.1) + носители одного и более маркерных аллелей гаплотипа АН8.1 (HLA-A*1, HLA-B*8 и HLA-DRB1*03).

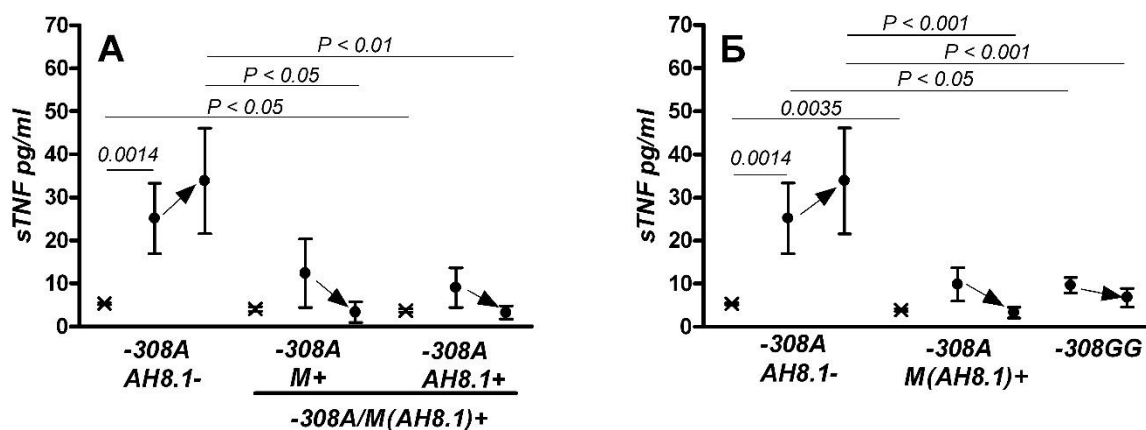


Рисунок 35 - Динамика уровня sTNF в сыворотках крови больных РМЖ до операции (архивная группа, обозначена символом X), до АДЛТ и после АДЛТ (соединены стрелками) в зависимости от маркерных аллелей гаплотипа AN8.1.

Примечание. Уровни sTNF до операции в архивной группе обозначены символом X; концентрации до и после АДЛТ — точками (•) с соединительными стрелками. Уровни статистической значимости p рассчитаны с использованием непарного t -критерия Стьюдента, при множественных сравнениях применяли поправку Тьюки.

Таким образом, результаты, полученные на двух независимых выборках, подтверждают нормализующий эффект гаплотипа AN8.1 в отношении продукции sTNF у носителей полиморфизма -308A гена TNF по сравнению с носителями распространённого генотипа -308GG.

В настоящем исследовании средние концентрации sTNF у носителей аллеля -308A были выше, чем у носителей генотипа -308GG, однако эти различия не достигли статистической значимости. При анализе влияния гаплотипа AN8.1 на уровень sTNF было установлено, что группа пациенток с прогностически неблагоприятным генотипом -308A/AN8.1-, выделенным нами в предыдущей работе [185], достоверно отличалась от остальной выборки более высокими значениями sTNF (см. рисунок 35). У носителей аллеля -308A, одновременно имеющих хотя бы один из маркерных аллелей

аутоиммунного гаплотипа АН8.1 (*HLA-A01*, *HLA-B*08* или *HLA-DRB1*03*), концентрации sTNF в сыворотке были ниже во всех трёх исследованных временных точках — до операции, до и после АДЛТ (см. таблицу 10). Таким образом, наличие маркерных аллелей АН8.1 у носителей высокоэкспрессирующего аллеля -308А ассоциировано с подавлением продукции sTNF.

В работе L.J. Abraham с соавторами [19] были получены противоположные результаты: при изучении влияния наследственных гаплотипов на продукцию TNF в супернатантах лимфобластоидных клеточных линий авторы продемонстрировали повышенную продукцию цитокина клетками, гомозиготными по гаплотипу АН8.1, по сравнению с другими гаплотипами HLA [19]. Вместе с тем согласованность наших данных о сниженной экспрессии sTNF у носителей маркерных аллелей АН8.1, полученных на двух независимых выборках российских пациенток с РМЖ (архивной и экспериментальной), усиливает научную значимость наших результатов. Кроме того, принимая во внимание описанные в литературе этнические особенности распределения полиморфизмов гена TNF [220, 280] и гаплотипа АН8.1 [153, 275], мы считаем, что национальные исследования в этом направлении имеют приоритетное значение.

В настоящем исследовании повышенные концентрации цитокина были зафиксированы в группе с генотипом -308А/АН8.1— на протяжении нескольких этапов лечения. Основываясь на полученных данных (см. рисунок 35), можно предположить, что оперативное вмешательство в большей степени активирует экспрессию гена TNF у носителей аллеля -308А по сравнению с гомозиготами -308GG. При этом гаплотип АН8.1, по-видимому, оказывает нормализующее действие: у носителей -308А с данным гаплотипом уровень циркулирующего sTNF сопоставим с показателями контрольной группы -308GG, тогда как у носителей -308А без аутоиммунного гаплотипа такие регуляторные механизмы, вероятно, отсутствуют, и концентрация sTNF остаётся стойко повышенной. Важно подчеркнуть, что отсутствие маркерных

аллелей гаплотипа АН8.1 у носителей высокоэкспрессирующего аллеля -308А предполагает иное геномное окружение и, возможно, сцепленность с другими наследуемыми гаплотипами HLA-комплекса.

Можно предположить, что для генетической подгруппы -308А/АН8.1–, характеризующейся повышенным уровнем sTNF, на ранних этапах лечения РМЖ потенциально может быть рассмотрена возможность применения анти-TNF терапии. Вместе с тем ограничением настоящего исследования служит низкая распространённость как прогностически неблагоприятного генотипа -308А/АН8.1– (9%), так и прогностически благоприятного -308А/М(АН8.1) + (15%). Несмотря на это, нам удалось получить статистически значимые и биологически обоснованные доказательства влияния гаплотипа АН8.1 на уровень sTNF у российских пациенток с РМЖ. С учётом высокой заболеваемости РМЖ проведённое и последующие исследования в данном направлении сохраняют несомненную актуальность.

3.5 Оценка основных показателей клеточного иммунитета с ранними лучевыми повреждениями кожи у пациентов с раком молочной железы на фоне лучевой терапии

Развитие радиационно-индуцированной лимфопении описывают большинство исследователей как об одном из основных побочных явлений после проведения АДЛТ при РМЖ, приводящее к развитию иммунологической недостаточности и, как следствие, к повышению стохастических эффектов [81, 147, 189, 236, 261].

Дисфункция иммунной системы играет важную роль не только в патогенезе ранних реакций тканей человека на облучение, но и в индукции отдалённых, прежде всего канцерогенных, эффектов [236, 257, 261, 286].

Радиоиндуцированное повреждение клеток иммунной системы при РМЖ, согласно ряду исследований, приводит не только к

иммуносупрессивному состоянию с повышенным риском развития инфекционных осложнений, но также влияет и на эффективность дальнейшей противоопухолевой терапии [138, 189, 216]. Радиоиндуцированная лимфопения (РИЛ) рассматривают как прогностический неблагоприятный фактор для общей выживаемости у пациентов из определенных клинических групп РМЖ [4, 63, 66, 187, 254]. В ряде исследований была показана прямая корреляция уровня лимфоцитов периферической крови с частотой ответа на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек у пациентов с РМЖ [61, 189].

Степень поражения клеток иммунной системы напрямую зависит как от физических факторов ИИ (от характера облучения, уровней мощности и дозы, относительной биологической эффективности излучения), так и от исходного состояния пациентки и иммунной системы, проведения предшествующей лекарственной и иммунотерапии [61, 62, 63, 189].

Около 30-40% пациентов с первичным РМЖ нуждаются в проведении системной ПХТ, как одного из этапов противоопухолевого лечения, ее влияние на степень РИЛ является темой для обсуждения в зарубежных публикациях [61, 230]. В таких исследованиях выделяют предшествующую ПХТ как фактор риска развития РИЛ, что должно учитываться при планировании программ и сроков проведения ЛТ.

В проведенном исследовании включено 96 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом РМЖ, I-III стадии, получивших АДЛТ. Всем пациентам выполнено радикальное хирургическое вмешательство по поводу РМЖ из них 63 пациентам (65,6%) проводили системную ПХТ в связи с распространенностью опухолевого процесса. I стадия заболевания была выявлена у 30,2 % больных, II стадия - у 46,9%, III стадия – у 22,9%.

По молекулярному подтипу опухоли пациентки распределились следующим образом: Lum A был диагностирован у 24% женщин, Lum B (HER2-) у 51,0%, Lum B (HER2+) у 6,3%, HER2 у 8,3%, TN у 7,3%.

По гистологическому типу: в 79,2% выявлен неспецифический РМЖ, 14,6% -дольковый, в 6,3% - другие типы рака. По степени злокачественности опухоли: G1 - 11,2%, G2 - 64,0%, G3 -24,7%, CIS -3,1%.

У 33 (34,4%) пациентов до АДЛТ проведено только хирургическое вмешательство по поводу РМЖ, у 63 (65,6%) - проведение системной ПХТ.

При иммунологической оценке параметров иммунного статуса в общей группе пациентов (n=96) до начала АДЛТ среднее количество лимфоцитов составляло $1,68 \pm 0,064 \times 10^9/\text{л}$, после курса АДЛТ снижалось до $1,01 \pm 0,044 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$). До начала АДЛТ у 19,4% пациентов отмечалась умеренная лимфопения, у 77,2% содержание лимфоцитов находилось в пределах референсных значений, у 3,4% — превышало нормальные значения. После АДЛТ у пациентов зарегистрирована лимфопения в 74% случаев, в 19,6% случаев значения лимфоцитов были в пределах нормы.

В общей группе пациенток с РМЖ (рисунок 36, а–е) после завершения курса АДЛТ при оценке абсолютных показателей клеточного иммунитета выявлена достоверная динамика изменений всех исследованных субпопуляций лимфоцитов (парный t-тест, $p < 0,05$). К окончанию ЛТ зафиксировано значительное снижение абсолютного числа В-лимфоцитов (CD19+) — до $54,52 \pm 5,01 \times 10^6/\text{мл}$. При этом дефицит В-клеточного звена иммунитета отмечался уже до начала лечения ($114,0 \pm 10,88 \times 10^6/\text{мл}$). Кроме того, после облучения зарегистрировано падение абсолютного количества НК-клеток ниже референсных значений.

Показано достоверное снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов (CD3+) после завершения АДЛТ — ниже референсного уровня ($810,7 \pm 34,44 \times 10^6/\text{мл}$). Это снижение обусловлено уменьшением количества как Т-хелперов (CD3+CD4+), так и Т-цитотоксических клеток (CD3+CD8+), исходный уровень которых до начала ЛТ находился в пределах референсных значений (рисунки 36, а, б, в). ИРИ, соотношение CD4+/CD8+ после АДЛТ повышался, однако оставался в границах нормы (рисунок 36, е).

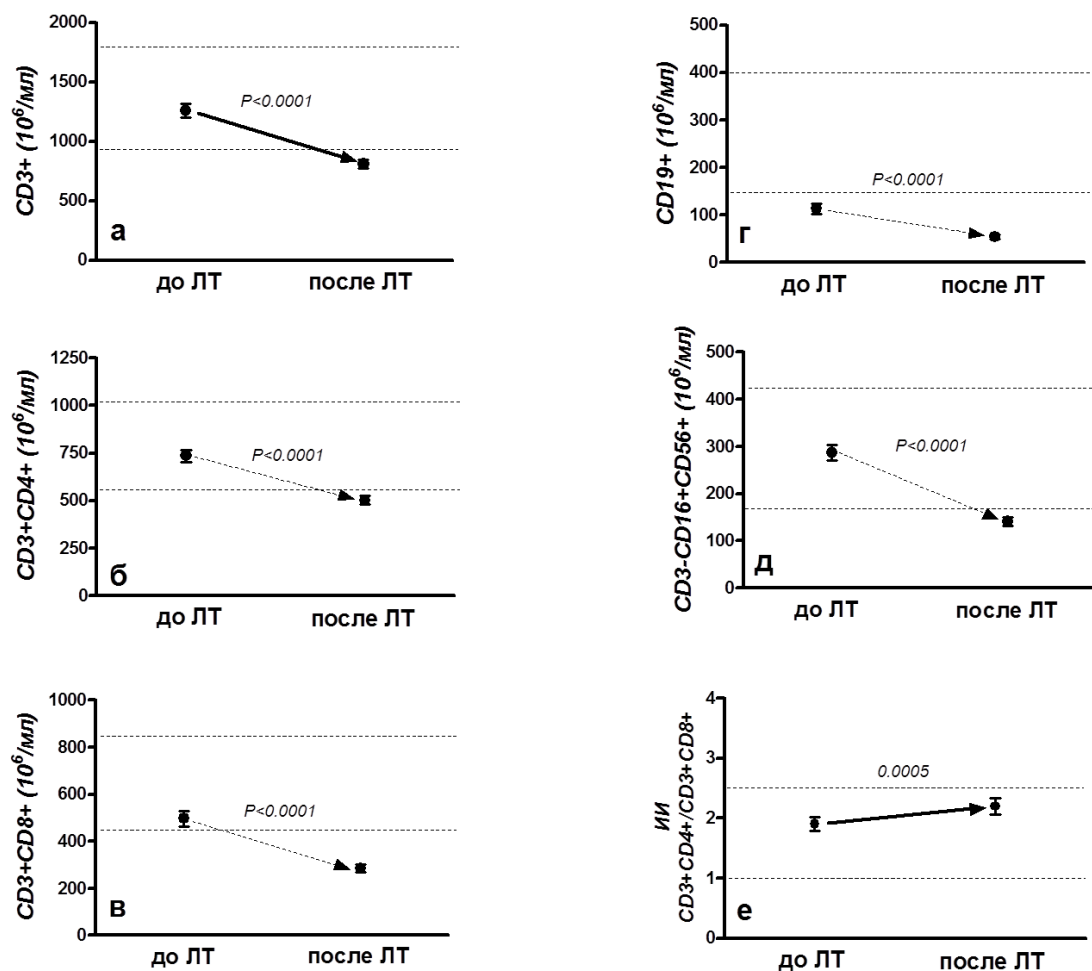


Рисунок 36 - Абсолютные значения показателей клеточного иммунитета в группе пациентов с РМЖ

В отношении относительных показателей клеточного иммунитета выявлена достоверная динамика для всех субпопуляций лимфоцитов, за исключением Т-цитотоксических клеток (CD3+CD8+) (рисунок 37, а–д; парный t-тест, $p < 0,05$). Доля Т-лимфоцитов (CD3+) в общем пуле лимфоцитов после АДЛТ достигала верхней границы нормы — $80,06 \pm 0,71\%$, преимущественно за счёт увеличения процентного содержания Т-хелперов (CD3+CD4+), показатели которых также приближались к верхней референсной границе ($50,52 \pm 0,94\%$). В процессе ЛТ относительное количество Т-цитотоксических клеток не претерпевало изменений. Доля В-лимфоцитов к окончанию курса АДЛТ статистически значимо снижалась, однако оставалась в пределах референсного диапазона. Относительные

показатели НК-клеток на протяжении всего периода облучения сохранялись в границах нормы.

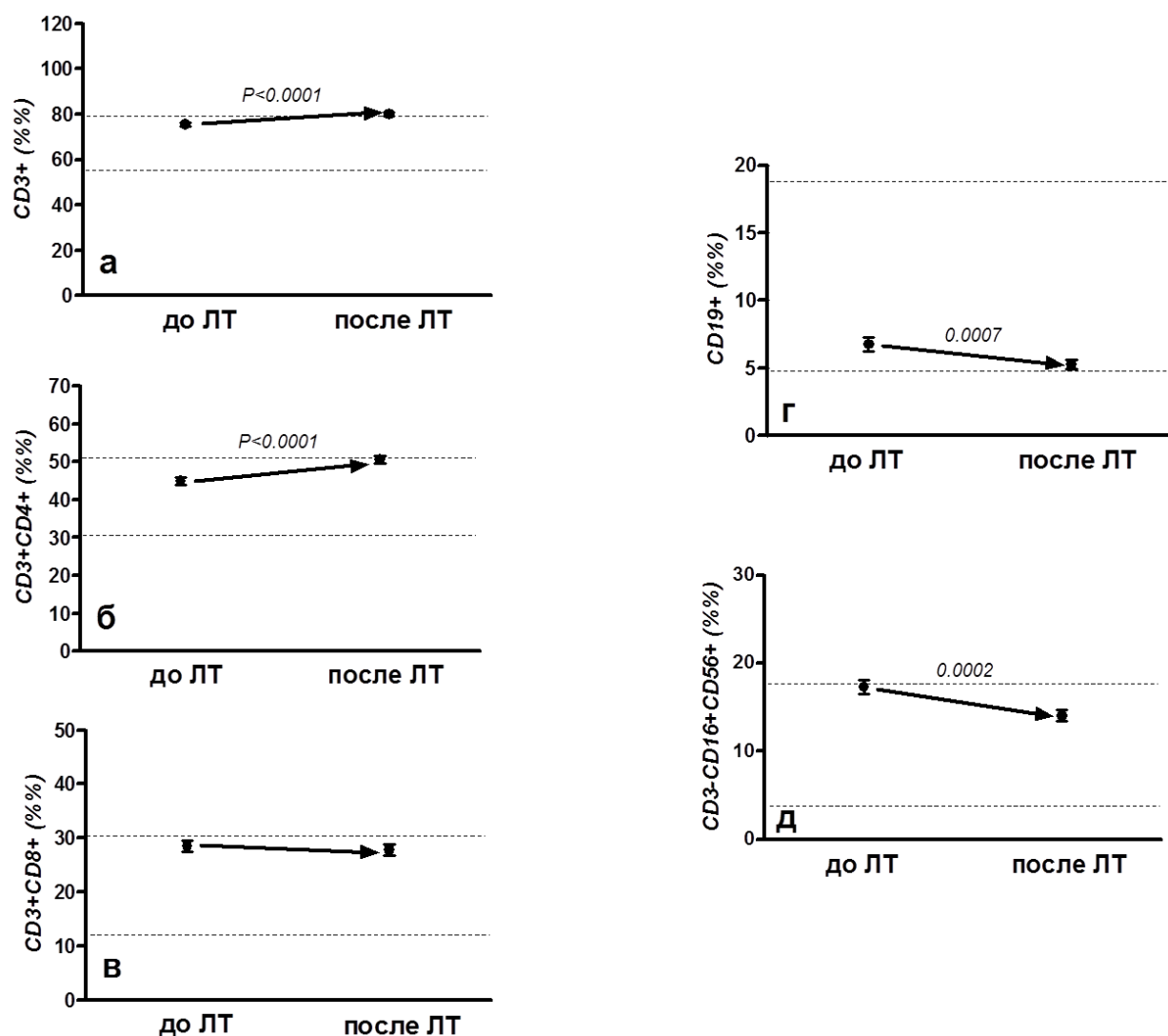


Рисунок 37 - Динамика относительных показателей клеточного иммунитета в общей группе пациентов с РМЖ

При оценке абсолютных значений субпопуляций лимфоцитов у пациенток обеих групп — как получавших, так и не получавших предшествующую ПХТ (рисунок 38) — по всем исследованным показателям зафиксирована достоверная отрицательная динамика (парный t-тест, $p < 0,05$) со снижением средних величин ниже нижней границы референсного интервала.

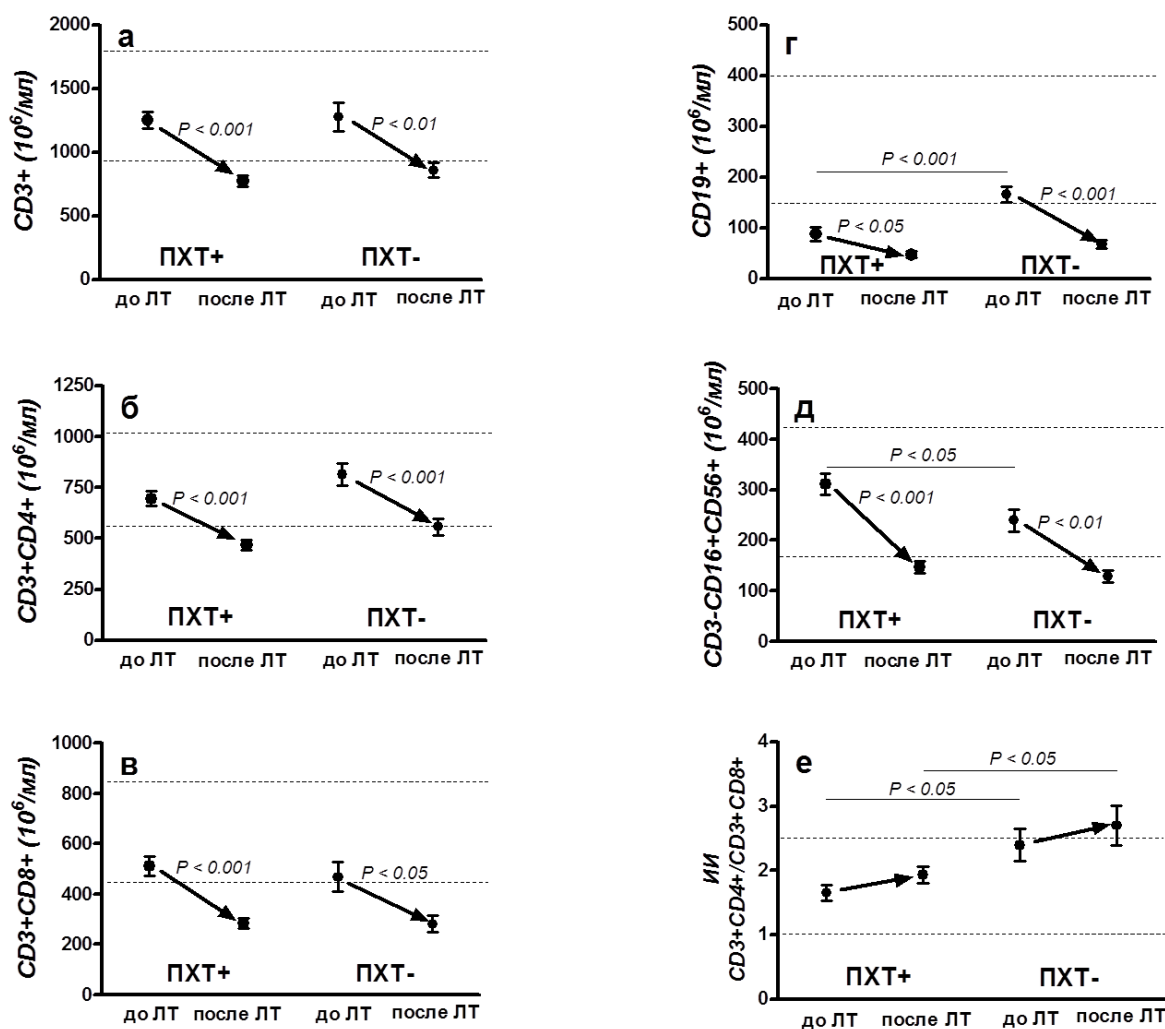


Рисунок 38 - Динамика абсолютных показателей клеточного иммунитета у пациентов с РМЖ с ПХТ и без ПХТ

Исследуемые группы не отличались по содержанию Т-клеток. Абсолютные показатели Т-клеток (CD3+) (рисунок 38, а) до начала АДЛТ находились в пределах нормальных значений ($1253 \pm 63,7 \times 10^6/\text{мл}$ для группы ПХТ+ и $1276 \pm 111,2 \times 10^6/\text{мл}$ для группы ПХТ-; $p > 0,05$) в обеих группах. К концу курса АДЛТ у всех пациентов показано их снижение за пределы референсных значений ($773,6 \pm 40,98 \times 10^6/\text{мл}$ для группы ПХТ+ и $859,4 \pm 61,02 \times 10^6/\text{мл}$ для группы ПХТ-; $p > 0,05$), что обусловлено снижением популяций Т-хелперов (CD3+CD4+) в обеих группах (в группе пациентов с ПХТ показатели находились ниже нормальных значений ($466,9 \pm 24,39 \times 10^6/\text{мл}$), в группе без ПХТ — на нижней границе нормы ($557,4 \pm$

40,85×10⁶/мл)) и выраженным снижением количества Т-цитотоксических клеток (CD3+CD8+) в обеих группах — ниже референсных значений (285,6 ± 20,57×10⁶/мл для группы с ПХТ и 282,3 ± 33,55×10⁶/мл для группы без ПХТ; $p > 0,05$) (рисунок 38, б–в).

В обеих группах статистически значимой динамики ИРИ за время лечения не зафиксировано (рисунок 38, е). При этом значения ИРИ в группе без предшествующей ПХТ были достоверно выше, чем в группе с ПХТ, как до АДЛТ (1,655 ± 0,1157 против 2,394 ± 0,25; $p < 0,05$), так и после её завершения (1,934 ± 0,1336 против 2,7 ± 0,3064; $p < 0,05$).

В группе пациенток, получавших предшествующую ПХТ, выявлено статистически значимое снижение абсолютного количества В-лимфоцитов (CD19+) до начала АДЛТ (рисунок 38, г). Средний уровень В-клеток в этой группе был ниже референсных значений, тогда как в группе без ПХТ он находился на нижней границе нормы (87,6 ± 12,9 × 10⁶/мл и 166,0 ± 16,43 × 10⁶/мл соответственно; непарный t-тест, $p < 0,001$). После завершения ЛТ в обеих группах зафиксировано снижение показателя ниже нормативных значений, при этом межгрупповые различия утратили статистическую значимость (47,38 ± 6,38 × 10⁶/мл в группе с ПХТ и 67,81 ± 7,92 × 10⁶/мл в группе без ПХТ; $p > 0,05$).

Аналогичная закономерность отмечена для натуральных киллеров (CD3–CD16+CD56+): до начала АДЛТ их среднее количество в обеих группах находилось в пределах референсного интервала, однако межгрупповые различия были статистически значимы (311,5 ± 21,0 × 10⁶/мл в группе с ПХТ против 240,0 ± 22,4 × 10⁶/мл в группе без ПХТ; $p < 0,05$) (рисунок 38, д). После завершения ЛТ уровень НК-клеток в обеих группах снизился ниже нормативных значений, а межгрупповые различия перестали быть значимыми (147,5 ± 12,34 × 10⁶/мл в группе с ПХТ и 129,0 ± 11,26 × 10⁶/мл в группе без ПХТ; $p > 0,05$).

При анализе относительных иммунологических показателей иммунного статуса в двух группах пациентов (рисунок 39) выявлена достоверная

динамика всех показателей (парный t-test, $p < 0,05$), кроме содержания Т-цитотоксических ($CD3+CD8+$), натуральных киллеров ($CD3-CD16+CD56+$) в группе пациентов без ПХТ и В-лимфоцитов ($CD19+$) в группе пациентов с ПХТ.

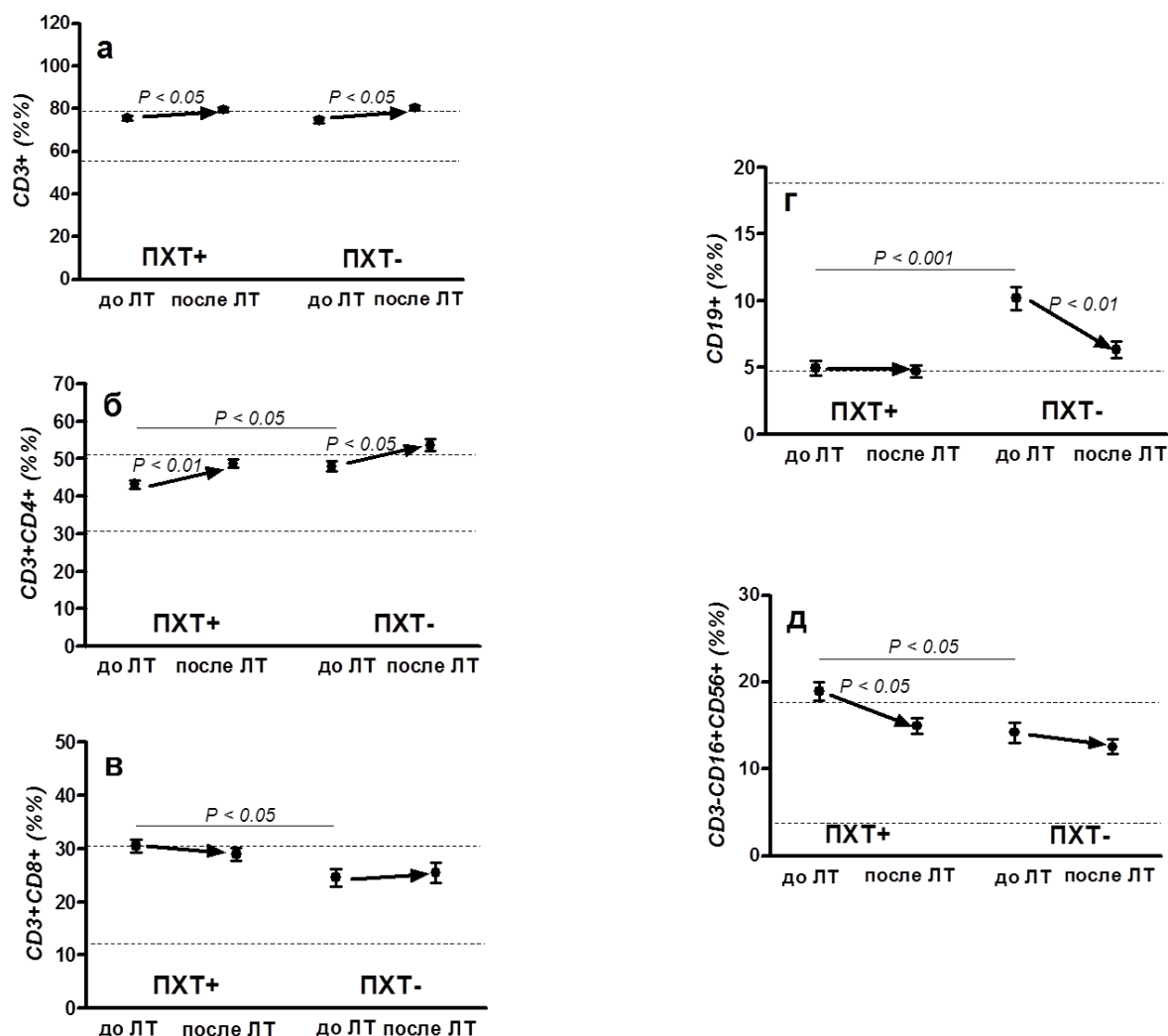


Рисунок 39 - Динамика относительных показателей клеточного иммунитета у пациентов с РМЖ с ПХТ и без ПХТ.

Относительное содержание Т-лимфоцитов ($CD3+$) (рисунок 39, а) как до начала АДЛТ ($75,82 \pm 1,07\%$ в группе с ПХТ и $74,71 \pm 1,35\%$ в группе без ПХТ), так и после её завершения ($79,68 \pm 0,98\%$ и $80,49 \pm 0,93\%$ соответственно) находилось на верхней границе референсного интервала; достоверных межгрупповых различий не выявлено. При оценке относительного количества Т-цитотоксических лимфоцитов ($CD3+CD8+$)

(рисунок 39, в) в обеих группах на протяжении ЛТ достоверной динамики не зафиксировано — показатели оставались практически в пределах нормы (в группе с ПХТ — на верхней границе). При этом до начала лечения межгрупповые различия были статистически значимы ($30,56 \pm 1,25\%$ в группе с ПХТ против $24,62 \pm 1,67\%$ в группе без ПХТ; $p < 0,05$). Относительные значения Т-хелперов (CD3+CD4+) (рисунок 39, б) также достоверно различались между группами до АДЛТ ($43,2 \pm 1,12\%$ в группе с ПХТ и $48,0 \pm 1,36\%$ в группе без ПХТ; $p < 0,05$).

В группе пациенток без предшествующей ПХТ доля В-лимфоцитов (CD19+) после завершения АДЛТ снизилась с нормальных значений до нижней границы референсного интервала (с $10,17 \pm 0,87\%$ до $6,34 \pm 0,61\%$; парный t-тест, $p < 0,01$). В группе с ПХТ процент В-клеток на протяжении ЛТ оставался стабильным и находился на уровне нижних нормативных значений ($4,95 \pm 0,54\%$ до АДЛТ и $4,70 \pm 0,48\%$ после АДЛТ; парный t-тест, $p > 0,05$). При этом исходные значения (до лечения) достоверно различались между группами ($p < 0,001$).

В группе пациенток с предшествующей ПХТ исходный уровень натуральных киллеров (CD3–CD16+CD56+) незначительно превышал референсные значения и после завершения АДЛТ достоверно снижался до нормативных показателей (с $18,94 \pm 1,06\%$ до $14,98 \pm 0,87\%$; парный t-тест, $p < 0,05$). При этом до начала ЛТ уровень НК-клеток в данной группе был статистически значимо выше, чем в группе без ПХТ ($14,23 \pm 1,16\%$; $p < 0,05$) (рисунок 39, д).

АДЛТ является важным этапом лечения первичного РМЖ. В раннем постлучевом периоде в большинстве случаев развивается радиационно-индуцированная лимфопения в той или иной степени, что обусловлено высокой радиочувствительностью иммунокомпетентных клеток, проходящих через радиационное поле. Воздействие ИИ на клетки иммунной системы вызывает дефекты в разных звеньях иммунитета. РИЛ рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор при определённых клинических

вариантах РМЖ и должна учитываться при назначении современных препаратов. Получение и расширение знаний о состоянии иммунной системы, изменении популяционного состава лимфоцитов у пациентов как до, так и после АДЛТ является актуальной задачей в современной онкологии.

До начала АДЛТ 19,4% пациентов из общей группы ($n = 96$) имели умеренную лимфопению, после АДЛТ отмечалось снижение показателей лимфоцитов уже у 77,2% пациентов. Полученные результаты в настоящем исследовании согласуются с ранее полученными данными других авторов [20, 61]. При оценке субпопуляционного состава лимфоцитов после завершения АДЛТ зафиксирована достоверная динамика всех исследованных клеточных популяций (парный t -тест, $p < 0,05$). К окончанию ЛТ отмечено снижение абсолютного числа В-лимфоцитов (CD19+), NK-клеток, а также общего пула Т-лимфоцитов (CD3+) за счёт уменьшения количества как Т-хелперов (CD3+CD4+), так и Т-цитотоксических клеток (CD3+CD8+). Среднее значение ИРИ после АДЛТ достоверно возрастал, но оставался в пределах референсных значений. При этом существенных сдвигов в относительном содержании популяций лимфоцитов не наблюдалось, что следует учитывать при интерпретации результатов иммунограммы.

При оценке влияния предшествующей системной ПХТ на основные показатели клеточного иммунитета не выявлено значимого воздействия на общее количество лимфоцитов после ЛТ, что соответствует данным других авторов [61] (непарный t -тест, $p > 0,05$). В то же время АДЛТ приводила к достоверному снижению данного показателя ниже референсных значений (парный t -тест, $p < 0,001$).

При изучении популяционного состава лимфоцитов в обеих группах пациентов выявлено достоверное уменьшение абсолютных показателей всех исследуемых клеточных популяций лимфоцитов после курса ЛТ (парный t -тест, $p < 0,01$). При оценке влияния ПХТ на абсолютные значения клеточных популяций мы не обнаружили статистически достоверных различий в группах (непарный t -тест, $p > 0,05$). На фоне АДЛТ отмечалось угнетение Т-клеточного

иммунитета за счёт снижения количества Т-хелперов и выраженного снижения количества Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+) в обеих группах ниже референсных значений. Достоверная статистическая разница между группами пациентов была выявлена в показателях ИРИ как в начале, так и в конце АДЛТ, однако достоверной разницы в изменении данного показателя внутри групп мы не обнаружили, хотя была выявлена тенденция к его увеличению после терапии. Это отражало общее состояние Т-клеточного иммунитета у пациентов после АДЛТ.

Абсолютное количество В-лимфоцитов (CD19+) после АДЛТ значимо снижалось во всех группах пациентов независимо от наличия ПХТ. Аналогичная ситуация наблюдалась с уровнем натуральных киллеров после АДЛТ у пациентов в обеих группах.

При анализе динамики относительных показателей иммунного статуса у пациенток обеих групп существенных отклонений не зафиксировано. Достоверная динамика (парный t-тест, $p < 0,05$) отмечена для большинства показателей, за исключением содержания Т-цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров в группе без ПХТ, а также В-лимфоцитов в группе с ПХТ.

Таким образом, результаты проведённого исследования свидетельствуют о том, что адаптивный иммунитет у пациенток с первичным инвазивным РМЖ претерпевает изменения в раннем постлучевом периоде. У больных развивается РИЛ, сопровождающаяся достоверным снижением практически всех абсолютных показателей иммунограммы, при этом данная динамика не зависит от предшествовавших курсов ПХТ. Существенных сдвигов в относительных показателях клеточного иммунитета в раннем послелучевом периоде не зарегистрировано. Следовательно, использование только относительных значений иммунограммы для оценки состояния иммунной системы не может быть рекомендовано, поскольку они не отражают полной картины изменений клеточного звена иммунитета.

Углубление представлений о радиоиндуцированных изменениях в клетках иммунной системы, а также изучение влияния режимов облучения, современных схем системной ПХТ, стадии опухолевого процесса, соматического статуса пациенток и исходного состояния иммунитета на показатели клеточного звена иммунной системы представляют собой актуальную задачу медицинской радиологии.

Развившиеся изменения в клеточном иммунитете и его популяционном составе имеет важное клиническое значение не только для контроля за развитием инфекционного процесса у пациентов с РМЖ после АДЛТ, но и для оценки противоопухолевого иммунитета в связи с выявленными существенными изменениями в Т-клеточном звене, что необходимо учитывать при применении специфической таргетной или иммунной терапии.

Ряд авторов рассматривает РИЛ [4, 63, 66, 187, 254] как самостоятельный неблагоприятный прогностический фактор, ассоциированный с общей выживаемостью в определённых группах пациенток с РМЖ. Это обуславливает необходимость дальнейшего углублённого изучения состояния иммунитета у онкологических больных в различные сроки после ЛТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лучевая терапия является составной частью комбинированного лечения РМЖ после ПХТ, радикальной мастэктомии и способствует уменьшению частоты местных рецидивов и улучшению показателей общей выживаемости пациентов.

Использование современных медицинских технологий и оборудования для дистанционной лучевой терапии обеспечило высокую степень конформности облучения и позволило значительно снизить дозы ионизирующего излучения, воздействующего на здоровые ткани и критические органы, окружающие опухоль, что создало условия для выполнения органосохраняющих операций при РМЖ.

Лучевые повреждения нормальных тканей в процессе облучения опухоли являются неизбежным последствием воздействия ИИ. Их частота и степень тяжести зависят от совокупности многих факторов.

Выбор оптимальной стратегии профилактики острой кожной токсичности остаётся сложной клинической задачей для онкологов. Снижение частоты и тяжести лучевых повреждений кожи сохраняет высокую актуальность.

Наличие нерешенных вопросов в оценке факторов риска развития ранних лучевых реакций кожи у пациентов с РМЖ с применением ЛТ обуславливают необходимость проведенных исследований, что подтверждает актуальность темы диссертационной работы.

Настоящее исследование включало в себя: оценку влияния клинимоρφологических характеристик, системно-воспалительной реакции и основных показателей клеточного иммунитета, полиморфизмов гена TNF на развитие РЛПК у пациентов с РМЖ с применением ЛТ.

В исследование включено 168 больных с РМЖ (I-III стадии), получивших АДЛТ в отделении радиотерапии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА с 2020 по 2025 годы.

Результаты исследования выявили влияние клинико-морфологических характеристик на развитие РЛПК II–III степени у пациентов с РМЖ: возраст ≥ 50 лет ($p=0,029$), ожирение III степени ($p=0,015$), сахарный диабет ($p=0,001$), курение ($p=0,001$) и HER2-позитивный нелюминальный подтип по сравнению с люминальным A ($p=0,048$). Наиболее сильная ассоциация отмечена для сахарного диабета (ОШ=6,57; 95% ДИ: 2,04–21,15; $p=0,001$), который ассоциирован с шестикратным повышением риска РЛПК II–III степени. Курение также показало статистически значимую связь (ОШ=4,78; 95% ДИ: 2,21–10,33; $p=0,001$). Возрастной фактор, несмотря на статистическую значимость ($p=0,029$), характеризовался доверительным интервалом, включающим единицу (ОШ=1,45; 95% ДИ: 0,66–3,17), что требует осторожной интерпретации и подтверждения на большей выборке. Таким образом, при планировании лучевой терапии пациенткам с РМЖ из группы высокого риска (сахарный диабет, курение, ожирение, HER2-позитивный нелюминальный подтип) рекомендуется отказ от курения до начала лечения, проведение превентивных мероприятий и тщательный мониторинг состояния кожи в процессе и после ЛТ.

Таким образом, полученные результаты и сопоставление с данными зарубежных исследований позволяют заключить, что возраст, сахарный диабет, курение и ожирение (особенно III степени) являются наиболее доказанными и клинически значимыми факторами риска развития РЛПК II–III степени у пациентов с РМЖ после ЛТ.

При проведении анализа исследования показано, что лучевая терапия вызывает значительное снижение уровня лейкоцитов ($p=0,002$) и тромбоцитов ($p=0,012$) в периферической крови, особенно у пациентов с РМЖ, получавших облучение на фоне предшествующей ПХТ, по сравнению с пациентами без ПХТ.

Учитывая полученные данные, пациентам с РМЖ, получившим ПХТ до лучевой терапии, рекомендуется регулярный контроль уровня тромбоцитов во

время и после лечения для своевременного выявления и коррекции изменений, что позволит предотвратить геморрагические осложнения.

При оценке системно-воспалительной реакции установлено, что у пациентов с РМЖ, получавших ПХТ и имевших РЛПК II–III степени, уровни интегральных индексов воспаления значимо выше, чем у пациентов с РЛПК I степени: ИСВО $\geq 1,25$ (ОШ=3,25; 95% ДИ: 1,147–9,213; $p=0,024$); ИСВ ≥ 540 (ОШ=3,221; 95% ДИ: 1,128–9,201; $p=0,026$). При исходных значениях этих индексов выше пороговых (ИСВО $\geq 1,25$ и ИСВ ≥ 540) риск развития РЛПК II–III степени после АДЛТ возрастал более чем в 3 раза по сравнению с пациентами без ПХТ. Кроме того, в группе пациентов с предшествующей ПХТ отмечено преобладание CD8⁺ цитотоксических Т-клеток, что сопровождалось достоверным снижением иммунорегуляторного индекса. Его значения составили 1,553 (95% ДИ: 1,376–1,730) в группе с ПХТ против 2,074 (95% ДИ: 1,761–2,388) в группе без ПХТ ($p=0,0033$).

При оценке клеточного иммунитета показано снижение у пациентов с РМЖ после АДЛТ по сравнению со значениями до АДЛТ по абсолютным показателям: В-лимфоцитов (CD19⁺); Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺) ($p < 0,05$); относительным показателям: Т-лимфоцитов (CD3⁺) и Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺) ($p < 0,05$). ИРИ (соотношение CD4⁺/CD8⁺) был достоверно выше в группе пациенток без предшествующей ПХТ по сравнению с группой, получавшей ПХТ, как до начала АДЛТ ($p < 0,05$), так и после её завершения ($p < 0,05$).

Учитывая полученные результаты, пациентам с РМЖ рекомендуется проведение иммунологического обследования до и после лучевой терапии. Оценке подлежат абсолютные и относительные показатели лимфоцитов, ИРИ и маркеры системного воспалительного ответа. Это позволит своевременно выявить снижение уровня Т- и В-клеточного звена иммунитета, а также оценить риск инфекционных осложнений. По результатам исследования получен патент «Способ прогноза индивидуальной радиочувствительности

кожных покровов у пациенток с раком молочной железы» № от 2808194 от 24.11.2023 г.

Таким образом, проведена комплексная оценка факторов риска развития ранних лучевых реакций кожи у пациентов с РМЖ, получающих лучевую терапию. Изучено влияние клинико-морфологических характеристик, системно-воспалительной реакции, основных показателей клеточного иммунитета и полиморфизмов гена TNF на развитие РЛПК в этой когорте.

ВЫВОДЫ

1. Показано влияние клинико-морфологических характеристик на развитие РЛПК II–III степени у пациентов с РМЖ после применения лучевой терапии: возраст старше 50 лет ($p=0,029$), ожирение III степени ($p=0,015$), наличие сахарного диабета ($p=0,001$), курение ($p=0,001$), HER2-позитивный нелюминальный подтип РМЖ по сравнению с люминальным А ($p=0,048$). Установлено, что лучевая терапия у пациентов с РМЖ, получавших ПХТ, приводит к значительному снижению показателей периферической крови, по сравнению с пациентами без ПХТ: лейкоцитов ($p=0,002$) и тромбоцитов ($p=0,012$).

2. Показано, что у пациенток с РМЖ, получивших ПХТ, у которых после АДЛТ развилась РЛПК II–III степени, значения ИСВО и ИСВ достоверно выше, чем у пациенток с РЛПК I степени: ИСВО $\geq 1,25$ (ОШ=3,25; 95% ДИ: 1,147–9,213; $p=0,024$), ИСВ ≥ 540 (ОШ=3,221; 95% ДИ: 1,128–9,201; $p=0,026$ соответственно). При исходных значениях ИСВО $\geq 1,25$ и ИСВ ≥ 540 риск развития РЛПК II–III степени после АДЛТ возрастал более чем в 3 раза по сравнению с пациентами без ПХТ. Кроме того, в группе пациенток с предшествующей ПХТ отмечено преобладание CD8⁺ цитотоксических Т-клеток, что сопровождалось достоверным снижением иммунорегуляторного индекса: 1,553 (95% ДИ: 1,376–1,730) против 2,074 (95% ДИ: 1,761–2,388) в группе без ПХТ; $p=0,0033$.

3. Установлено отсутствие влияния методов лучевой терапии (3D-CRT, IMRT, VMAT) на развитие ранних лучевых реакций кожи у пациентов с РМЖ, получивших различные методы АДЛТ.

4. Показаны низкие уровни sTNF в сыворотках крови пациентов с РМЖ — носителей маркерных аллелей HLA-A*01, HLA-DRB1*03 и HLA-B*08 — по сравнению с пациентами, у которых такие аллели не обнаружены ($p < 0,01$); показано повышение уровня sTNF у пациентов с РМЖ до лечения (операции) с -308A/AN8.1– по сравнению с пациентами с РМЖ после АДЛТ

($p = 0,0014$); такая же закономерность выявлена при сравнении с носителями -308GG (до АДЛТ: $9,6 \pm 1,78$ и $25,1 \pm 8,2$ пкг/мл соответственно, $p < 0,05$; после АДЛТ: $6,8 \pm 2,18$ и $33,8 \pm 12,29$ пкг/мл соответственно, $p < 0,001$); средние уровни sTNF в архивной группе (до операции) различались у носителей -308A при наличии – отсутствии маркерных аллелей AN8.1 ($3,9 \pm 0,32$ и $5,3 \pm 0,26$ пкг/мл соответственно; $p=0,0035$); после проведения АДЛТ были обнаружены различия у носителей аллеля -308A при наличии и отсутствии маркерных аллелей AN8.1 ($3,3 \pm 1,21$ и $33,8 \pm 12,29$ пкг/мл соответственно; $p < 0,001$).

5. Показано снижение клеточного иммунитета у пациентов с РМЖ после АДЛТ по сравнению с пациентами до АДЛТ по абсолютным показателям: В-лимфоцитов (CD19+); Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD3+CD4+), Т- цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+) ($p < 0,05$); относительным показателям: Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-хелперов (CD3+CD4+) ($p < 0,05$). Иммунорегуляторный индекс (соотношение CD4+/CD8+) был достоверно выше в группе без предшествующей ПХТ по сравнению с группой, получавшей ПХТ, как до начала АДЛТ ($p < 0,05$), так и после её завершения ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании лучевой терапии пациенткам с РМЖ, относящимся к группе повышенного риска развития РЛПК (сахарный диабет, курение, ожирение, HER2-позитивный нелюминальный подтип), рекомендуется: отказ от курения до начала лечения, проведение превентивных мероприятий и тщательный мониторинг состояния кожи во время и после лучевой терапии с целью снижения риска возникновения РЛПК.

2. Пациентам с РМЖ, получившим ПХТ до лучевой терапии, рекомендуется регулярный контроль уровня тромбоцитов во время и после лучевой терапии для своевременного выявления и коррекции изменений, что позволит предотвратить геморрагические осложнения.

3. Пациентам с РМЖ рекомендуется проведение иммунологического обследования до и после лучевой терапии, включающего оценку абсолютных и относительных показателей лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса и маркеров системного воспалительного ответа. Это позволяет выявить снижение уровня Т- и В-клеточного звена иммунитета, а также своевременно оценить риск инфекционных осложнений.

4. Рекомендуется проводить молекулярно-генетическое исследование пациентов с РМЖ на выявление носительства «-308A/AN8.1-» с исходно существенно повышенной концентрацией sTNF в периферической крови до лучевой терапии для своевременного выявления риска неблагоприятного прогноза течения заболевания.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АДЛТ – адъювантная дистанционная лучевая терапия
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДИ – доверительный интервал
ДК – дендритные клетки
ЗНО – злокачественные новообразования
ИГХ – иммуногистохимия
ИИ – ионизирующее излучение
ИКТ – ингибиторы контрольных точек
ИМТ – индекс массы тела
ИРИ – иммунорегуляторный индекс
ИСВ – индекс системного воспаления
ИСВО – индекс системного воспалительного ответа
КТ – компьютерная томография
ЛРР – локорегионарный рецидив
ЛТ – лучевая терапия
МКПК – моноклеарные клетки периферической крови
МЛК – многолепестковый коллиматор
ОШ – отношения шансов
ПХТ – полихимиотерапия
РИЛ - радиоиндуцированная лимфопения
РЛПК – ранние лучевые повреждения кожи
РМЖ – рак молочной железы
РОД – разовая очаговая доза
СОД – суммарная очаговая доза
СРБ – С-реактивный белок
ССИВ – совокупный системный индекс воспаления
3D – CRT – трехмерная конформная лучевая терапия
CTV – клинический целевой объем

ER – рецептор эстрогена

ESTRO – European Society for Radiotherapy & Oncology

IMRT – интенсивная модулированная лучевая терапия

LMR – лимфоцитарно-моноцитарное соотношение

NCCN – National Comprehensive Cancer Network. Национальный институт по изучению злокачественных заболеваний

NK – натуральные киллеры

NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение

PLR – тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение

PR – рецептор прогестерона

PTV – запланированный целевой объем

RTOG/EORTC – Radiation Therapy Oncology Group / European Organisation for Research and Treatment of Cancer (международная шкала оценки лучевых повреждений).

RUSSCO – Российское общество клинической онкологии

TNF – фактор некроза опухоли

VMAT – Объёмно-модулированная лучевая терапия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балдуева С.А., Липатова А.В. Роль фактора некроза опухоли-альфа в онкогенезе // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 45–53. – DOI: 10.17116/onkolog20187345-53.
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 276 с.
3. Камышова Е.В., Липатова А.В., Волченко Н.Н. и др. Ассоциация полиморфизма гена TNF- α (-238G>A) с риском развития рака молочной железы // Молекулярная медицина. – 2016. – № 1. – С. 34–38.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.
5. Козлов В.А. Цитокины: регуляция иммунного ответа при патологии // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 5-6. – С. 465–478.
6. Коренков В.И., Ожогин А.А. Молекулярные механизмы радиационно-индуцированного фиброза: роль трансформирующего ростового фактора бета // Радиационная биология. Радиоз экология. – 2018. – Т. 58, № 6. – С. 579–587. – DOI: 10.1134/S0869803118060058.
7. Кудинова А.С., Губанова Т.Н., Шаповал С.А. Значение нейтрофильно-лимфоцитарного индекса в прогнозировании течения рака молочной железы // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. – С. 95. – DOI: 10.17513/spno.30285.

8. Онкологическая безопасность онкопластических резекций у больных раком молочной железы / Д.Ф. Омарова, А.Д. Зикиряходжаев, Ф.Н. Усов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № 6. – С. 752–757.
9. Портной С.М. Местно-распространенный рак молочной железы. Биология и принципы лечения // Онкомаммология / под ред. В.А. Хайленко, Д.В. Комовой. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – Гл. 10. – С. 182–194.
10. Российское общество клинической онкологии (RUSSCO). Рак молочной железы: клинические рекомендации. – М., 2023. – 112 с.
11. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечения заболевания человека. – М.: Фолиант, 2018. – 52 с.
12. Смирнова Л.Е., Поддубная И.В., Гарин А.М. Динамика показателей клеточного иммунитета у больных раком молочной железы после комбинированного лечения // Российский биотерапевтический журнал. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 44–50. – DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-4-44-50.
13. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – 237 с.
14. Тер-Арутюнов Г.П., Князев А.В., Волков Н.Н. Молекулярно-генетические предикторы радиационных осложнений при лучевой терапии рака молочной железы // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 56–63. – DOI: 10.17116/onkolog20198356-63.
15. Франк Г.А., Данилова Н.В., Андреева Ю.Ю. Классификация опухолей молочной железы ВОЗ 2012 года // Всемирная организация здравоохранения. Классификация опухолей молочной железы / под ред. [редакторов]. – М.: [Издательство], 2013. – С. 53–63.

16. Хирургическая реабилитация больных раком молочной железы на различных этапах комбинированного и комплексного лечения / М.В. Ермощенкова, А.Д. Зикиряходжаев, И.М. Широких [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 161–168.
17. A Phase III Trial of Accelerated Whole Breast Irradiation with Hypofractionation Plus Concurrent Boost Versus Standard Whole Breast Irradiation Plus Sequential Boost for Early-Stage Breast Cancer (NRG Oncology RTOG 1005, NCT01349322) [Электронный ресурс] // CTSU – Cancer Trials Support Unit. – URL: <https://www.ctsu.org> (дата обращения: 09.08.2026).
18. Abe O., Abe R., Enomoto K., et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials // Lancet. – 2005. – Vol. 366, No. 9503. – P. 2087–2106.
19. Abraham L.J., French M.A., Dawkins R.L. Polymorphic MHC ancestral haplotypes affect the activity of tumour necrosis factor-alpha // Clin. Exp. Immunol. – 1993. – Vol. 92, No. 1. – P. 14–18. – DOI: 10.1111/j.1365-2249.1993.tb05940.x.
20. Afghahi A., Purington N., Han S.S., et al. Higher Absolute Lymphocyte Counts Predict Lower Mortality from Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer // Clin. Cancer Res. – 2018. – Vol. 24. – P. 2851–2858. – DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1323.
21. Al Murri A.M., Bartlett J.M.C., Canney O.E., Doughty A., Wilson C., McMillan D.C. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients with metastatic breast cancer // British Journal of Cancer. – 2006. – Vol. 94, № 2. – P. 227–230. – DOI: 10.1038/sj.bjc.6602922.
22. Allali S., Carton M., Everhard S., Rivera S., Ghannam Y., Peignaux K., et al. CANTOs_{kin}: Evaluation of skin toxicity risk factors in patients

- treated for breast cancer // *Int. J. Cancer.* – 2023. – Vol. 153, No. 10. – P. 1797–1808.
23. Allin K.H., Nordestgaard B.G. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* – 2011. – Vol. 48, № 4. – P. 155–170. – DOI: 10.3109/10408363.2011.599831.
 24. Aly T.A., Eller E., Ide A., Gowan K., Babu S.R., Erlich H.A., et al. Multi-SNP analysis of MHC region: remarkable conservation of HLA-A1-B8-DR3 haplotype // *Diabetes.* – 2006. – Vol. 55, No. 5. – P. 1265–1269. – DOI: 10.2337/db05-1276.
 25. Ambrose J., Hounsfield G. Computerized transverse axial tomography // *Br. J. Radiol.* – 1973. – Vol. 46, No. 542. – P. 148–149.
 26. Andreassen C.N., Alsner J. Genetic variants and normal tissue toxicity after radiotherapy: a systematic review // *Radiotherapy and Oncology.* – 2009. – Vol. 92, № 3. – P. 299–309. – DOI: 10.1016/j.radonc.2009.06.015.
 27. Andreassen C.N., Alsner J., Overgaard M., et al. Risk of radiation-induced subcutaneous fibrosis in relation to single nucleotide polymorphisms in TGFB1, SOD2, XRCC1, XRCC3, APEX and ATM — a study based on DNA from formalin-fixed paraffin-embedded tissue samples // *International Journal of Radiation Biology.* – 2006. – Vol. 82, № 8. – P. 577–586. – DOI: 10.1080/09553000600876637.
 28. Arsene-Henry A., Fourquet A., Kirova Y.M. Evolution of radiation techniques in the treatment of BC (BC) patients: From 3D conformal radiotherapy (3D CRT) to intensity-modulated RT (IMRT) using Helical Tomotherapy (HT) // *Radiother. Oncol.* – 2017. – Vol. 124, No. 2. – P. 333–334. – DOI: 10.1016/j.radonc.2017.07.002.
 29. Asif H.M., Sultana S., Ahmed S., et al. HER-2 Positive Breast Cancer - a Mini-Review // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2016. – Vol. 4, No. 17. – P. 1609–1615.

30. Azria D., Ozsahin M., Kramar A., et al. Single nucleotide polymorphisms, apoptosis, and the development of severe late adverse effects after radiotherapy // *Clinical Cancer Research*. – 2008. – Vol. 14, № 19. – P. 6284–6288. – DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0700.
31. Balasubramanian S.P., Azmy I.A., Higham S.E., et al. Interleukin gene polymorphisms and breast cancer: a case control study and systematic literature review // *BMC Cancer*. – 2006. – Vol. 6. – P. 188. – DOI: 10.1186/1471-2407-6-188.
32. Balasubramanian S.P., Brown N.J., Reed M.W.R. Role of genetic polymorphisms in tumour angiogenesis // *Br. J. Cancer*. – 2002. – Vol. 87, No. 10. – P. 1057–1065. – DOI: 10.1038/sj.bjc.6600620.
33. Balkwill F. TNF-alpha in promotion and progression of cancer // *Cancer Metastasis Rev.* – 2006. – Vol. 25, No. 3. – P. 409–416. – DOI: 10.1007/s10555-006-9005-3.
34. Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer // *Nature Reviews Cancer*. – 2009. – Vol. 9, № 5. – P. 361–371. – DOI: 10.1038/nrc2628.
35. Balmanoukian A., Ye X., Herman K., Laheru E., Grossman S.A. The association between treatment-related lymphopenia and survival in newly diagnosed patients with resected adenocarcinoma of the pancreas // *Cancer Investigation*. – 2012. – Vol. 30, № 8. – P. 571–576. – DOI: 10.3109/07357907.2012.700987.
36. Baram T., Rubinstein-Achiasaf L., Ben-Yaakov H., et al. Inflammation-driven breast tumor cell plasticity: Stemness/EMT, therapy resistance and dormancy // *Front. Oncol.* – 2021. – Vol. 10. – Art. 614468. – DOI: 10.3389/fonc.2020.614468.
37. Baram T., Erlichman N., Dadiani M., Balint-Lahat N., Pavlovski A., Meshel T., Morzaev-Sulzbach D., Gal-Yam E.N., Barshack I., Ben-Baruch A. Chemotherapy Shifts the Balance in Favor of CD8⁺ TNFR2⁺ TILs in Triple-Negative Breast Tumors // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, No. 6. – P. 1429. – DOI: 10.3390/cells10061429.

38. Barcellos-Hoff M.H., Lyden D., Wang T.C. The evolution of the cancer niche during multistage carcinogenesis // *Nature Reviews Cancer*. – 2013. – Vol. 13, № 7. – P. 511–518. – DOI: 10.1038/nrc3536.
39. Barnett G.C., West C.M.L., Dunning A.M., et al. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype // *Nature Reviews Cancer*. – 2009. – Vol. 9, № 2. – P. 134–142. – DOI: 10.1038/nrc2587.
40. Barnett G.C., Wilkinson J., Moody A.M., Wilson C.B., Sharma R., Klager S., et al. A randomised controlled trial of forward-planned radiotherapy (IMRT) for early breast cancer: baseline characteristics and dosimetry results // *Radiother. Oncol.* – 2009. – Vol. 92, No. 1. – P. 34–41. – DOI: 10.1016/j.radonc.2009.03.003.
41. Barnett G.C., Wilkinson J.S., Moody A.M., Wilson C.B., Twyman N., Wishart G.C., et al. Randomized controlled trial of forward-planned intensity modulated radiotherapy for early BC: interim results at 2 years // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 82, No. 2. – P. 715–723. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.068.
42. Bates G.J., Fox S.B., Han C., Leek R.D., Garcia J.F., Harris A.L., Banham A.H. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24, № 34. – P. 5373–5380. – DOI: 10.1200/JCO.2006.05.9584.
43. Bayram S., Akkız H., Bekar A., Akgöllü E. The association between the -308 TNF-alpha promoter polymorphism and breast cancer risk // *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. – 2011. – Vol. 15, No. 1-2. – P. 67–70. – DOI: 10.1089/gtmb.2010.0103.
44. Bayram S., Sümbül A.T., Dadaş E. Genotype and allele frequencies of MTHFR C677T and A1298C polymorphisms in patients with breast cancer // *Biomed. Rep.* – 2015. – Vol. 3, No. 2. – P. 275–280. – DOI: 10.3892/br.2014.401.

45. Ben-Baruch A. Tumor Necrosis Factor α : Taking a Personalized Road in Cancer Therapy // *Front. Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – Art. 903679. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.903679.
46. Bentzen S.M., Constine L.S., Deasy J.O., Eisbruch A., Jackson A., Marks L.B., Ten Haken R.K., Yorke E.D. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* – 2010. – Vol. 76, № 3 Suppl. – P. S3–S9. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.040.
47. Bidwell J., Keen L., Gallagher G., et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases // *Genes Immun.* – 1999. – Vol. 1, No. 1. – P. 3–19. – DOI: 10.1038/sj.gene.6363645.
48. Bledsoe T.J. Radiation Pneumonitis // *Clin. Chest Med.* – 2017. – Vol. 38, No. 2. – P. 201–208.
49. Bottai G., Truffi C., Corsi M., Santarpia F., Bianchi F., Marrazzo M., Di Benedetto M., Morganti S., Vingiani M., Bonini L., Sottotetti F., Callari M., Riva F., Verderio P., Sandri M., Bascialla L., Battuello M., Generali M., Campanile M., Despini L., Veronesi P., Galimberti V., Tagliabue M., Triulzi T. An immune inflammation score predicts prognosis of patients with operable breast cancer: results from a multicenter study // *OncoImmunology.* – 2021. – Vol. 10, № 1. – Art. 1852795. – DOI: 10.1080/2162402X.2020.1852795.
50. Bounder G., Jouimyi M.R., Boura H., Touati E., Michel V., Badre W., et al. Associations of the -238(G/A) and -308(G/A) TNF- α Promoter Polymorphisms and TNF- α Serum Levels with the Susceptibility to Gastric Precancerous Lesions and Gastric Cancer Related to *Helicobacter pylori* Infection in a Moroccan Population // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2020. – Vol. 21, No. 6. – P. 1623–1629. – DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.6.1623.

51. Bower J.E. Inflammation and cancer-related fatigue: Mechanisms, contributing factors, and treatment implications // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2014. – Vol. 30. – P. S48–S57. – DOI: 10.1016/j.bbi.2012.06.011.
52. Bray F.N., Simmons B.J., Wolfson A.H., et al. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy // *Dermatol. Ther.* – 2016. – Vol. 6, No. 2. – P. 185–206.
53. Bray F.N., Simmons B.J., Wolfson A.H., Nouri K. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy // *Dermatol. Ther.* – 2016. – Vol. 6. – P. 185–206.
54. Brenner D.R., Scherer D., Muir K., et al. A review of the application of inflammatory biomarkers in epidemiologic cancer research // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2014. – Vol. 23, No. 9. – P. 1729–1751. – DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0064.
55. Bui-Mansfield L.T. Nobel prize laureates who have made significant contributions to radiology // *Journal of Computer Assisted Tomography*. – 2009. – Vol. 33, No. 4. – P. 483–488.
56. Campian J.L., Sarai M., Ye X., Marur M., Grossman S.A. Severe treatment-related lymphopenia in patients with newly diagnosed rectal cancer // *Cancer Med.* – 2014. – Vol. 3, No. 6. – P. 1505–1511. – DOI: 10.1002/cam4.321.
57. Caudle A.S., Yu T.K., Tucker S.L., et al. Local-regional control according to surrogate markers of breast cancer subtypes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients undergoing breast conserving therapy // *Breast Cancer Res.* – 2012. – Vol. 3, No. 14. – P. 83.
58. Chan J.C.Y., Chan D.Y., Diakos D.A., Engel A., Pavlakakis S.J., Gill A., Clarke K.A., Bokey A., Clarke S.J., Al-Hashem N. The lymphocyte-to-monocyte ratio is a superior predictor of overall survival compared to established biomarkers in patients with metastatic breast cancer // *Journal*

- of Clinical Oncology. – 2015. – Vol. 33, № 15_suppl. – P. 1102. – DOI: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.1102.
59. Chen Y., Zhong H., Zhao Y., et al. Role of platelet biomarkers in inflammatory response // *Biomark. Res.* – 2020. – Vol. 8. – P. 28. – DOI: 10.1186/s40364-020-00207-2.
 60. Chen K., Satlof L., Stoffels G., et al. Cytokine secretion in breast cancer cells — MILLIPLEX assay data // *Data Brief.* – 2019. – Vol. 28. – Art. 104798. – DOI: 10.1016/j.dib.2019.104798.
 61. Chen F., Jin J.Y., Hui T.S.K., Jing H., Zhang H., Nong Y., Han Y., Wang W., Ma L., Yi F., Chen Q., Zhang Y., Fu P., Yang L., Xu Z., Kong F.S. Radiation Induced Lymphopenia Is Associated With the Effective Dose to the Circulating Immune Cells in Breast Cancer // *Front. Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – Art. 768956. – DOI: 10.3389/fonc.2022.768956.
 62. Chen F., Ma L., Wang Q., Zhou M., Nong Y., Jing H., Han Y., Liu Y., Hu Y., Yu H., Fu P., Kong F.S. Chemotherapy is a risk factor of lymphopenia before adjuvant radiotherapy in breast cancer // *Cancer Rep. (Hoboken).* – 2022. – Vol. 5, No. 7. – P. e1525. – DOI: 10.1002/cnr2.1525.
 63. Chen F., Yu H., Zhang H., Nong Y., Wang Q., Jing H., Han Y., Wu J., Zhou Z., Yang L., Xu Z., Liu Y., Fu P., Jin J.Y., Hsue V., Chang A., Kong F.S. Risk factors for radiation induced lymphopenia in patients with breast cancer receiving adjuvant radiotherapy // *Ann. Transl. Med.* – 2021. – Vol. 9, No. 16. – P. 1288. – DOI: 10.21037/atm-21-2150.
 64. Chen J., Cao Y., Markelc B., Kaeppler J., Vermeer J.A., Muschel R.J. Type I IFN protects cancer cells from CD8⁺ T cell-mediated cytotoxicity after radiation // *J. Clin. Invest.* – 2019. – Vol. 129, No. 10. – P. 4224–4238. – DOI: 10.1172/JCI127458.
 65. Chen Y., Chen K., Xiao X., Nie Y., Qu S., Gong J., Wu J., Wu H. Prognostic significance of the combination of preoperative hemoglobin and lymphocyte-to-monocyte ratio in operable breast cancer patients //

- Cancer Management and Research. – 2020. – Vol. 12. – P. 3013–3023. – DOI: 10.2147/CMAR.S244764.
66. Cho O., Chun M., Kim S.W., et al. Lymphopenia as a Potential Predictor of Ipsilateral Breast Tumor Recurrence in Early Breast Cancer // *Anticancer Res.* – 2019. – Vol. 39. – P. 4467–4474. – DOI: 10.21873/anticancerres.13620.
 67. Cho O., Chun M., Oh Y.-Y., Guak M.H., Noh Y.L. Radiation-related Lymphopenia as a New Prognostic Factor in Limited-stage Small Cell Lung Cancer // *Tumori J.* – 2016. – Vol. 102, No. 5. – P. 496–502. – DOI: 10.5301/tj.5000469.
 68. Citrin D.E., Mitchell D.G., Mitchell J.B. Radiation modifiers // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2019. – Vol. 33, No. 6. – P. 1041–1055. – DOI: 10.1016/j.hoc.2019.08.005.
 69. Clarke M., Collins R., Darby S., et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 2087–2106.
 70. Clarke M., Collins R., Darby S., et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 2087–2106.
 71. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast / U. Veronesi, R. Saccozzi, M. Del Vecchio [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1981. – Vol. 305, No. 1. – P. 6–11.
 72. Costa C., Pereira S., Lima L., et al. Influence of TNF microsatellite polymorphisms (TNFa) on the development of breast cancer in Brazilian patients // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2009. – Vol. 116, No. 2. – P. 419–425. – DOI: 10.1007/s10549-008-0168-1.

73. Cox J.D. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Vol. 31, No. 4. – P. 1341–1346.
74. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Vol. 31, No. 5. – P. 1341–1346.
75. D’Alterio C., Scala S., Sozzi G., et al. Paradoxical effects of chemotherapy on tumor relapse and metastasis promotion // *Semin. Cancer Biol.* – 2020. – Vol. 60. – P. 351–361. – DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.08.019.
76. Dancey J., Depledge E., Norman A., Childs K., Savage R. Radiation-induced apoptosis in human lymphocytes: potential as a biological dosimeter // *Health Phys.* – 1996. – Vol. 71, No. 5. – P. 685–691. – DOI: 10.1097/00004032-199611000-00011.
77. Danforth D.N. The role of chronic inflammation in the development of breast cancer // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 13, No. 15. – P. 3918. – DOI: 10.3390/cancers13153918.
78. Darby S.C., McGale P., Taylor C.W., Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials // *Lancet*. – 2011. – Vol. 378, № 9804. – P. 1707–1716. – DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
79. Darby S.C., McGale P., Taylor C.W., et al. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries // *Lancet Oncol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 557–565.
80. De Campos Zuccari D.A.P., Leonel C., Castro R., et al. An immunohistochemical study of interleukin-8 (IL-8) in breast cancer // *Acta*

- Histochem. – 2012. – Vol. 114, No. 6. – P. 571–576. – DOI: 10.1016/j.acthis.2011.10.007.
81. De Giorgi U., Mego M., Scarpi E., et al. Relationship between lymphocytopenia and circulating tumor cells as prognostic factors for overall survival in metastatic breast cancer // Clin. Breast Cancer. – 2012. – Vol. 12. – P. 264–269. – DOI: 10.1016/j.clbc.2012.04.004.
 82. De Ruyck K., Van Eijkeren M., Claes K., et al. TGFβ1 polymorphisms and late clinical radiosensitivity in patients treated for gynecologic tumors // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2006. – Vol. 65, No. 4. – P. 1240–1248. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.03.012.
 83. De Wolf K., Ost P. The potential of hypofractionated radiation therapy to improve the therapeutic ratio in breast cancer // Breast Care. – 2013. – Vol. 8, No. 1. – P. 33–38. – DOI: 10.1159/000346826.
 84. Delaney G., Barton M., Jacob S., Jalaludin B. A model for decision making for the use of radiotherapy in breast conserving therapy // Radiother. Oncol. – 2005. – Vol. 74, No. 2. – P. 200–206.
 85. Delfino S., Brunetti B., Toto V., Persichetti P. Burn after breast reconstruction // Burns. – 2008. – Vol. 34. – P. 873–877.
 86. Demaria S., Ng B., Devitt M.L., Babb J.S., Kawashima N., Liebes L., Formenti S.C. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2004. – Vol. 58, No. 3. – P. 862–870. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.012.
 87. Demaria S., Formenti M.L. Role of Local Radiation Therapy in Cancer Immunotherapy // JAMA Oncol. – 2015. – Vol. 1, No. 9. – P. 1325–1332. – DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2756.
 88. DeMichele A., Martin A.M., Mick R., et al. Interleukin-6 -174G-->C polymorphism is associated with improved outcome in high-risk breast cancer // Cancer Res. – 2003. – Vol. 63, No. 22. – P. 8051–8056.
 89. Deng L., Liang H., Xu M., Yang X., Burnette B., Arina A., Li X.-D., Mauceri H., Beckett M., Darga T., Huang X., Gajewski T.F., Chen Z.J., Fu

- Y.-X., Weichselbaum R.R. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice // *J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 124, No. 2. – P. 687–695. – DOI: 10.1172/JCI67313.
90. Denkert C., von Minckwitz G., Darb-Esfahani S.D., Lederer B., Heppner B.M., Weber K.E., Budczies J., Huober J., Klauschen F., Blohmer J.U., Loibl S., Schmitt M., Schmitt W.D., Tesch K.S., Fasching P.A., Engels K., Schneeweiss C., Hartmann A., Dietel W. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28, No. 1. – P. 105–113. – DOI: 10.1200/JCO.2009.23.7370.
 91. Deutsch E., Soria J., Planchard D., Bahleda J., Le Péchoux C., Dunant A., André F., Besse P. Stereotactic ablative radiation therapy for oligometastatic cancer: a new standard of care or a fad? // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14, No. 6. – P. e229–e238. – DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70001-8.
 92. Di Maggio F.M., Minafra E., Forte G., Bravatà V. Portrait of inflammatory response to ionizing radiation treatment // *J. Inflamm.* – 2015. – Vol. 12. – Art. 14. – DOI: 10.1186/s12950-015-0058-3.
 93. Donovan E., Bleakley N., Denholm E., Evans P., Gothard L., Hanson J., et al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy // *Radiother. Oncol.* – 2007. – Vol. 82, No. 3. – P. 254–264. – DOI: 10.1016/j.radonc.2006.12.008.
 94. Dovedi S.J., Adlard A.L., Lipowska-Bhalla G., McKenna C., Jones S., Cheadle E.J., Stratford I.F., Poon M., Morrow R., Stewart V., Crowther C., Wykosky H., Emens L.A., Hersey P., Glennie M.J., Patin A., Wilkinson R.W., Illidge R. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade // *Cancer Res.* – 2014. – Vol. 74, No. 19. – P. 5458–5468. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1258.

95. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials // *Lancet*. – 2011. – Vol. 378. – P. 1707–1716.
96. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383. – P. 2127–2135. – DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61629.
97. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383. – P. 2127–2135.
98. Edvardsen H., Tefre T., Jansen L., et al. Linkage disequilibrium pattern of the ATM gene in breast cancer patients and controls; association of SNPs and haplotypes to radio-sensitivity and post-lumpectomy local recurrence // *Radiat. Oncol.* – 2007. – Vol. 2. – P. 25. – DOI: 10.1186/1748-717X-2-25.
99. Elith C., Dempsey S.E., Findlay N., Warren-Forward H.M. An Introduction to the Intensitymodulated Radiation Therapy (IMRT) Techniques, Tomotherapy, and VMAT // *J. Med. Imaging Radiat. Sci.* – 2011. – Vol. 42, No. 1. – P. 37–43. – DOI: 10.1016/j.jmir.2010.11.005.
100. Ethier J.L., Desautels D., Templeton A., Shah P.S., Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis // *Breast Cancer Res.* – 2017. – Vol. 19, No. 1. – Art. 2. – DOI: 10.1186/s13058-016-0794-1.

101. Fisher B., Anderson S., Bryant J., et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 1233–1241.
102. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer / B. Fisher, M. Bauer, R. Margolese [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 312, No. 11. – P. 665–673.
103. Floyd S.R., Buchholz T.A., Haffty B.G., Goldberg S., Niemierko A., Raad R.A., Oswald M.J., Sullivan T., Strom E.A., Powell S.N., et al. Low local recurrence rate without postmastectomy radiation in node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm and larger // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – Vol. 66. – P. 358–364.
104. Formenti S.C., Demaria S. Radiotherapy effects on anti-tumor immunity: implications for cancer treatment // *Front. Oncol.* – 2013. – Vol. 3. – Art. 128. – DOI: 10.3389/fonc.2013.00128.
105. Galli F., Aguilera A., Esposito A., Delgado R.C., Malvi A.L., Ferrer M.I., Rossi C.L., Lorenzo F.D. Relevance of Immune Cell and Tumor Microenvironment Imaging in the New Era of Immunotherapy // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2020. – Vol. 39, No. 1. – Art. 89. – DOI: 10.1186/s13046-020-01586-y.
106. Galluzzi L., Buqué A., Kepp O., Zitvogel L., Kroemer G. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease // *Nat. Rev. Immunol.* – 2017. – Vol. 17, No. 2. – P. 97–111. – DOI: 10.1038/nri.2016.107.
107. Gasser S., Orsulic S., Brown E.J., Raulet D.H. The DNA damage pathway regulates innate immune system ligands of the NKG2D receptor // *Nature.* – 2005. – Vol. 436, No. 7054. – P. 1186–1190. – DOI: 10.1038/nature03884.
108. Gaudet M.M., Camp N.J., Earp H.S., et al. Genetic variation in tumor necrosis factor and lymphotoxin-alpha (TNF-LTA) and breast cancer risk

- // Hum. Genet. – 2007. – Vol. 121, No. 3-4. – P. 483–490. – DOI: 10.1007/s00439-007-0338-y.
109. Ghiringhelli F., Menard C., Puig P.E., Ladoire S., Roux S., Martin F., Solary E., Le Cesne A., Zitvogel L., Chauffert C. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients // Cancer Immunol. Immunother. – 2007. – Vol. 56, No. 5. – P. 641–648. – DOI: 10.1007/s00262-006-0225-8.
 110. Ginestier C., Liu S., Diebel M.E., et al. CXCR1 blockade selectively targets human breast cancer stem cells in vitro and in xenografts // J. Clin. Invest. – 2010. – Vol. 120, No. 2. – P. 485–497. – DOI: 10.1172/JCI39397.
 111. Goffman T., Tochner Z., Glatstein E. The biology behind the radiation oncology: the immune system and anti-tumor response // Semin. Radiat. Oncol. – 2001. – Vol. 11, No. 4. – P. 359–368.
 112. Golden E.B., Demaria S., Schiff P.B., Chachoua A., Formenti S.C. An Abscopal Response to Radiation and Ipilimumab in a Patient with Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer // Cancer Immunol. Res. – 2013. – Vol. 1, No. 6. – P. 365–372. – DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0115.
 113. González-Hormazábal P., Musleh M., Bustamante M., et al. Polymorphisms in the tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and TNF receptor superfamily member 1A (TNFRSF1A) genes and breast cancer risk in a Chilean population // Genet. Mol. Res. – 2014. – Vol. 13, No. 3. – P. 5985–5993. – DOI: 10.4238/2014.August.7.20.
 114. Gonzalez-Zuloeta Ladd A.M., Vasquez A.A., Rivadeneira F., et al. Estrogen receptor alpha polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk // Breast Cancer Res. Treat. – 2008. – Vol. 107, No. 3. – P. 415–419. – DOI: 10.1007/s10549-007-9560-5.
 115. Goodman L.R. The Beatles, the Nobel Prize, and CT Scanning of the Chest // Thorac. Surg. Clin. – 2010. – Vol. 20, No. 1. – P. 1–7.

116. Gradishar W.J., Moran M.S., Abraham J., et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2023. – Vol. 21, No. 5. – P. 594–608.
117. Greten F.R., Grivennikov S.I. Inflammation and cancer: Triggers, mechanisms, and consequences // Immunity. – 2019. – Vol. 51, No. 1. – P. 27–41. – DOI: 10.1016/j.immuni.2019.06.025.
118. Gropper A.B., Shapira R., Dahan R., Meir T., Karako-Lampert N., HersHKovitz K., Elboim A., Mandelboim O. Culturing CTLs under Hypoxic Conditions Enhances Their Cytolysis and Improves Their Anti-tumor Function // Cell Rep. – 2017. – Vol. 18, No. 4. – P. 920–931. – DOI: 10.1016/j.celrep.2016.12.078.
119. Grossman S.A., Ye J., Lesser G., Sloan A., Carraway H., Desideri S., Piantadosi S. Immunosuppression in Patients with High-Grade Gliomas Treated with Radiation and Temozolomide // Clin. Cancer Res. – 2011. – Vol. 17, No. 16. – P. 5473–5480. – DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0774.
120. Gu L., Ma H., Qian M., Zhang X., Zhao L., Li H. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with response to neoadjuvant chemotherapy and survival outcomes in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis // Breast Cancer Res. Treat. – 2021. – Vol. 188, No. 1. – P. 1–12. – DOI: 10.1007/s10549-021-06157-z.
121. Guner A., Kim H.-I. Biomarkers for evaluating the inflammation status in patients with cancer // J. Gastric Cancer. – 2019. – Vol. 19, No. 3. – P. 254–277. – DOI: 10.5230/jgc.2019.19.e29.
122. Guo W., Lu S., Lu Y., Ni Y., Shen L., Wang J., Zhao Z., Zhao Z., Wu Y., Xia J., Cai J. Systemic immune-inflammation index (SII) is useful to predict survival outcomes in patients with surgically resected non-small cell lung cancer // Thorac. Cancer. – 2021. – Vol. 12, No. 2. – P. 197–206. – DOI: 10.1111/1759-7714.13741.

123. Haagensen C.D., Stout A.P. Carcinoma of the Breast. II—Criteria of Operability // *Ann. Surg.* – 1943. – Vol. 118, No. 6. – P. 1032–1051.
124. Hacıislamoglu E., Colak F., Canyilmaz E., Dirican B., Gurdalli S., Yilmaz A.H., et al. Dosimetric comparison of leftsided whole-breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and volumetric arc therapy // *Phys. Med.* – 2015. – Vol. 31, No. 4. – P. 360–367. – DOI: 10.1016/j.ejmp.2015.02.005.
125. Halsted W.S. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast // *Ann. Surg.* – 1907. – Vol. 46, No. 1. – P. 1–19.
126. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // *Cell.* – 2011. – Vol. 144, No. 5. – P. 646–674. – DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
127. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions // *Cancer Discov.* – 2022. – Vol. 12, No. 1. – P. 31–46. – DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
128. Hansen E., Roach M. (Eds.). *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology.* – Berlin/Heidelberg: Springer, 2018. – 978-3-31-962641-3.
129. Hardee M.E., Raza S., Becker S.J., et al. Prone hypofractionated whole-breast radiotherapy without a boost to the tumor bed: Comparable toxicity of IMRT versus a 3D conformal technique // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 82, No. 3. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.1950.
130. Harper J.L., et al. Skin toxicity during breast irradiation: Pathophysiology and management // *South. Med. J.* – 2004. – Vol. 97, No. 10. – P. 989–993.
131. Harris E., Correa C., Hwang W., et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, No. 25. – P. 4100–4106.
132. Haviland J.S., Owen J.R., Dewar J.A., Agrawal R.K., Barrett J., Barrett-Lee P.J., et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast

- cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14, No. 11. – P. 1086–1094. – DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70386-3.
133. Hernandez C., Huebener P., Schwabe R.F. Damage-associated molecular patterns in cancer: a double-edged sword // *Oncogene.* – 2016. – Vol. 35, No. 46. – P. 5931–5941. – DOI: 10.1038/onc.2016.104.
 134. Herskind C., Talbot J. Normal tissue reactions and mechanisms // *Radiobiology Textbook* / Ed. by M. Joiner, A. van der Kogel. – Springer, 2019. – P. 205–236. – DOI: 10.1007/978-3-319-96845-2_7.
 135. Hibino S., Kawazoe T., Kasahara H., et al. Inflammation-induced tumorigenesis and metastasis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, No. 11. – P. 5421. – DOI: 10.3390/ijms22115421.
 136. Hinshaw D.C., Shevde L.A. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression // *Cancer Res.* – 2019. – Vol. 79, No. 18. – P. 4557–4566. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3962.
 137. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer // *Int. Immunol.* – 2021. – Vol. 33, No. 3. – P. 127–148. – DOI: 10.1093/intimm/dxaa078.
 138. Ho A.Y., Barker C.A., Arnold B.B., Powell S.N., Hu Z.I., Gucalp A., Lebron-Zapata L., Wen H.Y., Kallman C., D'Agnolo A., Zhang Z., Flynn J., Dunn S.A., McArthur H.L. A phase 2 clinical trial assessing the efficacy and safety of pembrolizumab and radiotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer // *Cancer.* – 2020. – Vol. 126, No. 4. – P. 850–860. – DOI: 10.1002/cnccr.32599.
 139. Holland R., Veling S.H., Mravunac M., Hendriks J.H. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery // *Cancer.* – 1985. – Vol. 56. – P. 979–990.
 140. Hong J., Chen X., Gao W., Zhu S., Wu L. Prognostic value of pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio in patients with breast cancer: a

- meta-analysis // *OncoTargets Ther.* – 2016. – Vol. 9. – P. 6707–6715. – DOI: 10.2147/OTT.S109595.
141. Hooning M., Botma A., Aleman B., et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2007. – Vol. 99, No. 5. – P. 365–375.
 142. Hu B., Yang X.R., Xu Y., Sun Y.F., Sun C., Guo W., Zhang X., Wang W.M., Qiu S.J., Zhou J., Shi G.M. The systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma // *Clin. Cancer Res.* – 2014. – Vol. 20, No. 23. – P. 6212–6222. – DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0442.
 143. Huang A.C., Postow M.A., Orlovski R.J., Mick R., Bengsch B., Manne S., Xu W., Harmon S., Giles J.R., Wenz B., Adamow M., Kuk D., Panageas K.S., Carrera C., Wong P., Quagliarello F., Wubbenhorst B., D'Andrea K., Pauken K.L., Herati R.C., Staupe R.P., Schenkel J.M., McGettigan S., Kothari S., George S.M., Vonderheide R.H., Amaravadi R.K., Karakousis G.C., Schuchter L.M., Xu X., Nathanson K.L., Wolchok J.D., Wherry E.J., Gangadhar T.C. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response // *Nature.* – 2017. – Vol. 545, No. 7652. – P. 60–65. – DOI: 10.1038/nature22079.
 144. Hymes S.R., Strom E.A., Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2006. – Vol. 54, No. 1. – P. 28–46. – DOI: 10.1016/j.jaad.2005.08.054.
 145. Islam M.M., Satıcı M.O., Eroglu S.E. Unraveling the clinical significance and prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, systemic inflammation response index, and delta neutrophil index: An extensive literature review // *Turk. J. Emerg. Med.* – 2024. – Vol. 24, No. 1. – P. 8–19. – DOI: 10.4103/tjem.tjem_198_23.
 146. Janssen E.M., Lemmens E.E., Wolfe T., Christen U., von Herrath M.G., Schoenberger S.P. CD4⁺ T cells are required for secondary expansion and

- memory in CD8⁺ T lymphocytes // *Nature*. – 2003. – Vol. 421, No. 6925. – P. 852–856. – DOI: 10.1038/nature01441.
147. Jing W., Xu T., Wu L., Lopez P.B., Grassberger C., Ellsworth S.G., Mohan R., Hobbs B.P., Blumenschein G.R., Tu J., Altan M., Lee P., Liao Z., Lin S.H. Severe Radiation-Induced Lymphopenia Attenuates the Benefit of Durvalumab After Concurrent Chemoradiotherapy for NSCLC // *JTO Clin. Res. Rep.* – 2022. – Vol. 3, No. 9. – Art. 100391. – DOI: 10.1016/j.jtocrr.2022.100391.
 148. Johnson M.E., Handorf E.A., Martin J.M., Hayes S.B. Postmastectomy radiation therapy for T3N0: A SEER analysis // *Cancer*. – 2014. – Vol. 120. – P. 3569–3574.
 149. Johnston C.J., Williams J.P., Okunieff P., Finkelstein J.N. Radiation-induced pulmonary fibrosis: examination of chemokine and chemokine receptor families // *Radiat. Res.* – 2002. – Vol. 157, No. 3. – P. 256–265.
 150. Jones V.S., Huang R.Y., Chen L.P., et al. Cytokines in cancer drug resistance: Cues to new therapeutic strategies // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2016. – Vol. 1865, No. 2. – P. 255–265. – DOI: 10.1016/j.bbcan.2016.03.005.
 151. Kachikwu E.L., Iwamoto K.S., Liao Y.-P., Wang J.-J., DeMarco F., Agazaryan P., Economou T.G., Nelson J.S., McBride W.H. Radiation enhances regulatory T cell representation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Vol. 81, No. 4. – P. 1128–1135. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.034.
 152. Kamali-Sarvestani E., Merat A., Talei A.R. Polymorphism in the genes of alpha and beta tumor necrosis factors (TNF-alpha and TNF-beta) and gamma interferon (IFN-gamma) among Iranian women with breast cancer // *Cancer Lett.* – 2005. – Vol. 223, No. 1. – P. 113–119. – DOI: 10.1016/j.canlet.2004.09.043.
 153. Kaur G., Kumar N., Szilagyi A., Blasko B., Fust G., Rajczyk K., et al. Autoimmune-associated HLA-B8-DR3 haplotypes in Asian Indians are

- unique in C4 complement gene copy numbers and HSP-2 1267A/G // *Hum. Immunol.* – 2008. – Vol. 69, No. 9. – P. 580–587. – DOI: 10.1016/j.humimm.2008.06.007.
154. Kirkwood J.M., Strawderman M.H., Ernstoff M.S., Smith T.J., Borden E.C., Blum R.H. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684 // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14, No. 1. – P. 7–17. – DOI: 10.1200/JCO.1996.14.1.7.
 155. Klinger M.H. Platelets and inflammation // *Platelets.* – 2021. – Vol. 32, No. 3. – P. 314–322. – DOI: 10.1080/09537104.2020.1797321.
 156. Klug F., Prakash H., Huber P.E., Seibel T., Bender N., Halama N., Pfirschke C., Voss R.H., Timke C., Umansky L., Klapproth K., Schakel K., Garbi S., Jäger D., Weitz J., Schmitz-Winnenthal H., Hammerling G.J., Beckhove P. Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS+/M1 phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy // *Cancer Cell.* – 2013. – Vol. 24, No. 5. – P. 589–602. – DOI: 10.1016/j.ccr.2013.09.014.
 157. Ko H., Chang J.S., Moon J.Y., Lee W.H., Shah C., Shim J.S.A., et al. Dosimetric Comparison of Radiation Techniques for Comprehensive Regional Nodal Radiation Therapy for Left-Sided BC: A Treatment Planning Study // *Front. Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – Art. 645328. – DOI: 10.3389/fonc.2021.645328.
 158. Kobzeva I., Astrelina T., Suchkova Y., Malivanova T., Usupzhanova D., Brunchukov V., Rastorgueva A., Nikitin V., Lubaeva E., Sukhova M., Kirilchev A., Butkova T., Izotov A., Malsagova K., Samoilov A., Pustovoyt V. Effect of Radiation Therapy on Composition of Lymphocyte Populations in Patients with Primary Breast Cancer // *J. Pers. Med.* – 2023. – Vol. 13, No. 9. – P. 1399. – DOI: 10.3390/jpm13091399.
 159. Köhler I., Brügger K., Dummer R., et al. Tumor necrosis factor-alpha impairs epidermal barrier function by downregulating claudin-1 and

- zonula occludens-1 expression // *J. Invest. Dermatol.* – 2009. – Vol. 129, No. 5. – P. S90.
160. Kopp H.G., Placke S.T., Salih H.R. Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS⁺/M1 phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy // *Blood.* – 2009. – Vol. 114, No. 3. – P. 589–595. – DOI: 10.1182/blood-2009-01-201368.
 161. Korkaya H., Kim G., Davis A., Malik F., Henry N.L., Ithimakin S., Quraishi A., Tawakkol N., D'Angelo R., Paulson A.K., Chung S., Luther T., Paholak H., Liu S., Hassan K.S., Zen Q., Clouthier K.A., Wicha M.S. Activation of an IL6 inflammatory loop mediates trastuzumab resistance in HER2⁺ breast cancer by expanding the cancer stem cell population // *Mol. Cell.* – 2012. – Vol. 47, No. 4. – P. 570–584. – DOI: 10.1016/j.molcel.2012.06.014.
 162. Krenn-Pilko S., Langsenlehner M., Langsenlehner U., Stojakovic G., Gerger U., Kapp A., Langner T., Renner T., Weitzer W., Wascher R., Samonigg H., Gerger A. The elevated preoperative derived neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poor clinical outcome in breast cancer patients // *Tumor Biol.* – 2016. – Vol. 37, No. 1. – P. 361–368. – DOI: 10.1007/s13277-015-3810-7.
 163. Krijgsman D., Hokland P., Kuppen P.J.K. Natural Killer Cells in Clinical Development as Non-Engineered, Engineered, and Combination Therapies // *J. Hematol. Oncol.* – 2022. – Vol. 15, No. 1. – Art. 164. – DOI: 10.1186/s13045-022-01382-5.
 164. Kroeger K.M., Carville K.S., Abraham L.J. The -308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription // *Mol. Immunol.* – 1997. – Vol. 34, No. 5. – P. 391–399. – DOI: 10.1016/s0161-5890(97)00052-7.
 165. Krug D., Baumann M., Buddah V. Radiotherapy of breast cancer: modern international standards // *Strategies and tactics in radiation therapy*

- of malignant tumors / Ed. by S.V. Ivanov. – Moscow: Medical Information Agency, 2020. – Ch. 6. – P. 125–155.
166. Kumari N., Dwarakanath B.S., Das A., Bhatt A.N. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance // *Tumor Biol.* – 2016. – Vol. 37, No. 9. – P. 11553–11572. – DOI: 10.1007/s13277-016-5098-7.
 167. Kuptsova N., Chang-Claude J., Kropp S., et al. Genetic predictors of long-term toxicities after radiation therapy for breast cancer // *Int. J. Cancer.* – 2008. – Vol. 122, No. 6. – P. 1333–1339. – DOI: 10.1002/ijc.23226.
 168. Lee S.F., Wong H.C.Y., Robijns J., et al. Chronic skin toxicities in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of radiotherapy techniques // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2025. – Vol. 212, No. 1. – P. 1–12.
 169. Lee Y., Auh S.L., Wang Y., Burnette B., Wang Y., Meng Y., Beckett M., Sharma R., Chin R., Tu T., Weichselbaum M.J., Fu R.R. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8⁺ T cells: changing strategies for cancer treatment // *Blood.* – 2009. – Vol. 114, No. 3. – P. 589–595. – DOI: 10.1182/blood-2009-02-206870.
 170. Leek R.D., Landers R.J., Harris A.L., Lewis C.E. Necrosis correlates with high vascular density and focal macrophage infiltration in invasive carcinoma of the breast // *Br. J. Cancer.* – 1999. – Vol. 79, No. 5-6. – P. 991–995. – DOI: 10.1038/sj.bjc.6690158.
 171. Lhuillier C., Rudqvist N., Yamazaki T., Zhang T., Charpentier M., Galluzzi J., Dephoure S., Clancy-Thompson R., Lussier P., Vanpouille-Box J.P.G., Demaria S., Formenti S.C., Kochenderfer J.N., Stanchina E., Fearon E.R., Grimm E.A., Lowe S.W., Schreiber R.D., Chow S.A., Campbell K.S., Restifo N.P., Formenti S.C. Radiotherapy-exposed CD8⁺ and CD4⁺ neoantigens enhance tumor control // *J. Clin. Invest.* – 2021. – Vol. 131, No. 5. – P. e138740. – DOI: 10.1172/JCI138740.

172. Li X., Dai Y., Li S., Chen Z., Li X. Prognostic value of the systemic immune-inflammation index in patients with breast cancer: a meta-analysis // *Cancer Cell Int.* – 2020. – Vol. 20. – Art. 224. – DOI: 10.1186/s12935-020-01308-6.
173. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R., et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 8, No. 26. – P. 1275–1281.
174. Lightowlers S.V., Boersma L.J., Fourquet A., Kirova Y.M., Offersen B.V., Poortmans P., et al. Preoperative breast radiation therapy: Indications and perspectives // *Eur. J. Cancer.* – 2017. – Vol. 82. – P. 184–192. – DOI: 10.1016/j.ejca.2017.06.014.
175. Lissoni P., Rovelli F., Brivio F., Ardizzoia A., Cazzaniga M., Tancini G. Effects of radiotherapy on the lymphocyte subpopulations and lymphokine-activated killer cell activity in cancer patients // *Tumori J.* – 1990. – Vol. 76, No. 5. – P. 464–467. – DOI: 10.1177/030089169007600510.
176. Liu Y., Cao X. Characteristics and significance of the pre-metastatic niche // *Cancer Cell.* – 2016. – Vol. 30, No. 5. – P. 668–681. – DOI: 10.1016/j.ccell.2016.09.011.
177. Liu J., Liu B., Li Y., et al. Association of TNF- α genetic polymorphisms with the risk of breast cancer: a meta-analysis // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2014. – Vol. 147, No. 2. – P. 265–271. – DOI: 10.1007/s10549-014-3080-x.
178. Liu J., Chen Y., Ling X., Chen L., Wang Y., Wang J. Prognostic value of inflammatory scores in patients with breast cancer: a real-world study // *Ann. Transl. Med.* – 2021. – Vol. 9, No. 17. – P. 1389. – DOI: 10.21037/atm-21-3821.
179. Liu Y., Scheurer M.E., El-Zein R., et al. Association and interactions between DNA repair gene polymorphisms and adult glioma // *Cancer*

- Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2009. – Vol. 18, No. 1. – P. 204–214. – DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0632.
180. Lumniczky K., Sáfrány G. Radiation-induced changes in the cytokine profile of the tumor microenvironment // *Semin. Cancer Biol.* – 2022. – Vol. 86, Pt 2. – P. 92–106. – DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.12.010.
 181. Lumniczky K., Sáfrány G. Radiation-induced changes in the cytokine profile of the tumor microenvironment // *Semin. Cancer Biol.* – 2022. – Vol. 86, Pt 2. – P. 92–106. – DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.12.010.
 182. Maharjan C.K., Mo J., Wang L., et al. Natural and synthetic estrogens in chronic inflammation and breast cancer // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 14, No. 1. – P. 206. – DOI: 10.3390/cancers14010206.
 183. Mahto H., Tripathy R., Meher B.R., Prusty B.K., Sharma M., Deogharia D., et al. TNF- α promoter polymorphisms (G-238A and G-308A) are associated with susceptibility to Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and *P. falciparum* malaria: a study in malaria endemic area // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9, No. 1. – P. 11752. – DOI: 10.1038/s41598-019-48182-5.
 184. Maisonneuve P., Disalvatore D., Rotmensz N., et al. Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes // *Breast Cancer Res.* – 2014. – Vol. 3, No. 16. – P. 65.
 185. Malivanova T.F., Alferova E.V., Ostashkin A.S., Astrelina T.A., Mazurenko N.N. The Overall Survival of Breast Cancer Patients Depends on a Combination of Polymorphisms of Tumor Necrosis Factor Gene and HLA Haplotypes // *Mol. Genet. Microbiol. Virol.* – 2020. – Vol. 35. – P. 38–46. – DOI: 10.3103/S0891416817030053.
 186. Malivanova T.F., Ostashkin A.S., Mazurenko N.N. The Connection of Polymorphisms—238A/G TNF and Ile655Val HER2 Influences the Risk and Molecular Features of Breast Cancer // *Mol. Genet. Microbiol. Virol.* – 2017. – Vol. 32. – P. 141–147. – DOI: 10.3103/S0891416817030053.

187. Manda K., Glasow A., Paape D., Hildebrandt G. Effects of ionizing radiation on the immune system with special emphasis on the interaction of dendritic and T cells // *Front. Oncol.* – 2012. – Vol. 2. – P. 102. – DOI: 10.3389/fonc.2012.00102.
188. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation // *Nature*. – 2008. – Vol. 454, No. 7203. – P. 436–444. – DOI: 10.1038/nature07205.
189. Manuel M., Tredan O., Bachelot T., et al. Lymphopenia combined with low TCR diversity (divpenia) predicts poor overall survival in metastatic breast cancer patients // *Oncoimmunology*. – 2012. – Vol. 1. – P. 432–440. – DOI: 10.4161/onci.19545.
190. Martin M., Lefaix F., Delanian S. Late normal tissue sequelae from radiation therapy for carcinoma of the tonsil: patterns of fractionation study of radiobiology // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – Vol. 48, No. 3. – P. 737–744. – DOI: 10.1016/S0360-3016(00)00685-4.
191. Masjedi A., Hashemi V., Hojjat-Farsangi M., et al. The significant role of interleukin-6 and its signaling pathway in the immunopathogenesis and treatment of breast cancer // *Biomed. Pharmacother.* – 2018. – Vol. 108. – P. 1415–1424. – DOI: 10.1016/j.biopha.2018.09.177.
192. McBride W.H., Chiang C.-S., Olson J.L., et al. A sense of danger from radiation // *Radiat. Res.* – 2004. – Vol. 162, No. 1. – P. 1–19.
193. McBride W.H., Chiang C.S., Olson J.L., Wang C.C., Hong J.H., Pajonk F., Dougherty G.J., Iwamoto K.S., Pervan M., Liao Y.P. Radiation and the microenvironment - tumorigenesis and therapy // *Nat. Rev. Cancer*. – 2004. – Vol. 4, No. 11. – P. 860–867. – DOI: 10.1038/nrc1475.
194. McGale P., Taylor C., Correa C., et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383, № 9935. – P. 2127–2135.

195. McMillan D.C. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2009. – Vol. 12, No. 3. – P. 223–226. – DOI: 10.1097/MCO.0b013e32832a7902.
196. Meattini I., Guenzi M., Fozza A., et al. Overview on cardiac, pulmonary and cutaneous toxicity in patients treated with adjuvant radiotherapy for breast cancer // *Breast Cancer (Tokyo).* – 2017. – Vol. 24, No. 1. – P. 52–62.
197. Mercogliano M.F., Bruni S., Elizalde P.V., Schillaci R. Tumor Necrosis Factor α Blockade: An Opportunity to Tackle Breast Cancer // *Front. Oncol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 584. – DOI: 10.3389/fonc.2020.00584.
198. Merrick A., Errington J., Jones K., O'Donnell K., Self K., Harrington K., Pandha R., Vile L., Selby P., Prestwich R., Melcher A. Immunosuppressive effects of radiation on human dendritic cells: reduced IL-12 production on activation and impairment of naïve T-cell priming // *Br. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 92, No. 8. – P. 1450–1458. – DOI: 10.1038/sj.bjc.6602518.
199. Middleton J.D., Stover D.G., Hai T. Chemotherapy-exacerbated breast cancer metastasis: A paradox explainable by dysregulated adaptive-response // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, No. 11. – P. 3333. – DOI: 10.3390/ijms19113333.
200. Mishra A., Suman K.H., Nair N., et al. An updated review on the role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in the progression and metastasis of breast cancer // *Mol. Biol. Rep.* – 2021. – Vol. 48, No. 9. – P. 6551–6561. – DOI: 10.1007/s11033-021-06648-8.
201. Moeller B.J., Cao Y., Li C.Y., Dewhirst M.W. Radiation Activates HIF-1 to Regulate Vascular Radiosensitivity in Tumors: Role of Reoxygenation, Free Radicals, and Stress Granules // *Cancer Cell.* – 2004. – Vol. 5, No. 5. – P. 429–441. – DOI: 10.1016/S1535-6108(04)00115-1.

202. Morris R.M., Mortimer T.O., O'Neill K.L. Cytokines: Can cancer get the message? // *Cancers (Basel)*. – 2022. – Vol. 14, No. 9. – P. 2178. – DOI: 10.3390/cancers14092178.
203. Mu J., Xi D., Ding Y., Gu W., Li Q. Chair Heterogeneity Index: Describing the dose heterogeneity inside the tumor volume where there is a boost volume // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, No. 1. – P. 9763. – DOI: 10.1038/s41598-018-28110-9.
204. Mukesh M.B., Qian W., Wilkinson J.S., Dorling L., Barnett G.C., Moody A.M., et al. Patient reported outcome measures (PROMs) following forward planned field-in field IMRT: results from the Cambridge Breast IMRT trial // *Radiother. Oncol.* – 2014. – Vol. 111, No. 2. – P. 270–275. – DOI: 10.1016/j.radonc.2014.02.016.
205. Nayer B., Tan J.L., Alshoubaki Y.K., et al. Local administration of regulatory T cells promotes tissue healing // *Nat. Commun.* – 2024. – Vol. 15. – P. 7863. – DOI: 10.1038/s41467-024-51353-2.
206. Nevens D., Duprez F., Daisne J., et al. Radiotherapy induced dermatitis is a strong predictor for late fibrosis in head and neck cancer. The development of a predictive model for late fibrosis // *Radiother. Oncol.* – 2017. – Vol. 122, No. 2. – P. 212–216.
207. Nielsen H.M., Overgaard M., Grau C., Jensen A.R., Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: Long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 2268–2275.
208. Nielsen T.O., Hsu F.D., Jensen K., et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10, No. 16. – P. 5367–5374.
209. Offersen B.V., Boersma L.J., Kirkove C., et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of

- early stage breast cancer // *Radiother. Oncol.* – 2020. – Vol. 152. – P. 150–156.
210. Oliveira C., Lourenço G.J., Silva P.M., et al. Polymorphisms in the promoter region of tumor necrosis factor-alpha (TNFA) gene and breast cancer risk in Brazilian women // *Mol. Biol. Rep.* – 2011. – Vol. 38, No. 7. – P. 4459–4464. – DOI: 10.1007/s11033-010-0576-2.
 211. Parker J.S., Mullins M., Cheang M.C., et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 8, No. 27. – P. 1160–1167.
 212. Pasquier D., Bataille B., Le Tinier F., Bennadji R., Langin H., Escande A., et al. Correlation between toxicity and dosimetric parameters for adjuvant intensity modulated radiation therapy of BC: a prospective study // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, No. 1. – P. 3626. – DOI: 10.1038/s41598-021-83159-3.
 213. Pereira F., Ferreira A., Reis C.A., et al. KRAS as a modulator of the inflammatory tumor microenvironment: Therapeutic implications // *Cells.* – 2022. – Vol. 11, No. 3. – P. 398. – DOI: 10.3390/cells11030398.
 214. Perou C.M., Sørli T., Eisen M.B., et al. Molecular portraits of human breast tumours // *Nature.* – 2000. – Vol. 406, No. 6797. – P. 747–752. – DOI: 10.1038/35021093.
 215. Petit T., Haeghele M., Fargeot P., Ghnassia J., Vogel J., Bey J. Lymphocyte depletion and repopulation after chemotherapy for primary breast cancer // *Breast Cancer Res.* – 2001. – Vol. 3, No. 3. – P. 157–163. – DOI: 10.1186/bcr290.
 216. Petrini B., Wasserman J., Blomgren H., Baral E. Blood lymphocyte subpopulations in breast cancer patients following radiotherapy // *Clin. Exp. Immunol.* – 1977. – Vol. 29, No. 1. – P. 36–42.
 217. Pierce B.L., Ballard-Barbash R., Bernstein L., Baumgartner R.N., Neuhaus M.L., Wener M.H., Baumgartner K.B., Gilliland F.D., Sorensen B.E., McTiernan A., Ulrich C.M. Elevated biomarkers of

- inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27, No. 21. – P. 3437–3444. – DOI: 10.1200/JCO.2008.18.9068.
218. Pignol J.-P., Olivotto I., Rakovitch E., et al. A Multicenter Randomized Trial of Breast Intensity-Modulated Radiation Therapy to Reduce Acute Radiation Dermatitis // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26, No. 13. – P. 2085–2092. – DOI: 10.1200/JCO.2007.15.2488.
219. Pignol J.P., Olivotto I., Rakovitch E., Gardner S., Sixel K., Beckham W., et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26, No. 13. – P. 2085–2092. – DOI: 10.1200/JCO.2007.15.2488.
220. Pooja S., Francis A., Bid H.K., Kumar S., Rajender S., Ramalingam K., et al. Role of ethnic variations in TNF- α and TNF- β polymorphisms and risk of breast cancer in India // Breast Cancer Res. Treat. – 2011. – Vol. 126, No. 3. – P. 739–747. – DOI: 10.1007/s10549-010-1175-6.
221. Popova N.V., Tuzikov F.V., Gaziev A.I. Association of TNF- α gene promoter polymorphism with radiation-induced skin reactions in breast cancer patients // Radiat. Oncol. – 2018. – Vol. 13. – P. 178. – DOI: 10.1186/s13014-018-1127-6.
222. Porock D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: development of a conceptual framework // Eur. J. Cancer Care. – 2002. – Vol. 11, No. 1. – P. 33–43.
223. Potter R., Schuler K., Geiselhart J., Losch K., Wiesinger M., Edinger L., Gückel U., Mackensen A., Handgretinger R., Lauer U.M. In vivo parameters influencing the fate of T-cell receptor (TCR)-transduced T cells after locoregional adoptive transfer for cancer therapy // Cancer Immunol. Immunother. – 2001. – Vol. 50, No. 4. – P. 200–210. – DOI: 10.1007/s002620100190.

224. Proctor M.J., Morrison D.S., Talwar D., McMillan D.C. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study // *Br. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 104, No. 4. – P. 726–734. – DOI: 10.1038/sj.bjc.6606087.
225. Proctor M.J. Systemic Inflammation Predicts Cancer Survival: A Glasgow Inflammation Outcome Study // *Cancer Res. Front.* – 2016. – Vol. 2, No. 1. – P. 1–20. – DOI: 10.17980/2016.1.
226. Qian Y., Tao J., Li X., Chen H., Lu Q., Yang J., Pan H., Wang C., Zhou W., Liu X. Peripheral inflammation/immune indicators of chemosensitivity and prognosis in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy // *OncoTargets Ther.* – 2018. – Vol. 11. – P. 1423–1432. – DOI: 10.2147/OTT.S148496.
227. Qu Y., Zhang J., Wu G., Zhang H., Wang J., Zhang P., Liu X., Du F., Cao X., Liu Z. Gamma-ray resistance of regulatory CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells in mice // *Radiat. Res.* – 2010. – Vol. 173, No. 2. – P. 148–157. – DOI: 10.1667/RR1989.1.
228. Quail D.F., Dannenberg A.J. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 15, No. 3. – P. 139–154. – DOI: 10.1038/s41574-018-0126-x.
229. Raheem A., Khan I., Ahmad I., Wajid A., Alshahrani M.Y., Alzahrani F.M., Alzahrani K.J., Qadeer A., Liao I.C., Chen C.C. The emerging role of tissue regulatory T cells in tissue repair and regeneration // *Front. Immunol.* – 2025. – Vol. 16. – Art. 1640113. – DOI: 10.3389/fimmu.2025.1640113.
230. Ray-Coquard I., Dussart S., Goillot C., et al. A risk model for severe anemia to select cancer patients for primary prophylaxis with epoetin α : a prospective randomized controlled trial of the ELYPSE study group //

- Ann. Oncol. – 2009. – Vol. 20, No. 6. – P. 1105–1112. – DOI: 10.1093/annonc/mdn750.
231. Reits E.A., Hodge J.W., Herberts C.A., Groothuis T.A., Chakraborty M., Wansley E.K., Camphausen K., Luiten R.M., de Ru A.H., Neijssen J., Griekspoor A., Mesman J., Vyth-Dreese F.A., van Hall T., Ossendorp B., Neefjes J.J., Schlom J.P., Pinedo H.M. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy // *J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 203, No. 5. – P. 1259–1271. – DOI: 10.1084/jem.20052494.
 232. Remick J., Amin N.P. Postmastectomy Breast Cancer Radiation Therapy [Электронный ресурс] // StatPearls. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. – URL: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk519034> (дата обращения: 08.09.2023).
 233. Richardson B.N., Lin J., Buchwald Z.S., Bai J. Skin Microbiome and Treatment-Related Skin Toxicities in Patients with Cancer: A Mini-Review // *Front. Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 924849.
 234. Role of the general practitioner in the care of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: General practitioner and patient perspectives / P. Vande Perre, D. Toledano, C. Corsini [et al.] // *Mol. Genet. Genomic Med.* – 2018. – Vol. 6, No. 6. – P. 957–965.
 235. Ruffini P.A. The CXCL8-CXCR1/2 axis as a therapeutic target in breast cancer stem-like cells // *Front. Oncol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 40. – DOI: 10.3389/fonc.2019.00040.
 236. Sage E.K., Schmid T.E., Sedelmayr M., et al. Comparative analysis of the effects of radiotherapy versus radiotherapy after adjuvant chemotherapy on the composition of lymphocyte subpopulations in breast cancer patients // *Radiother. Oncol.* – 2016. – Vol. 118, No. 1. – P. 176–180. – DOI: 10.1016/j.radonc.2015.11.016.

237. Sakaguchi S., Miyara M., Costantino C., Hafler D. FOXP3⁺ regulatory T cells in the human immune system // *Nat. Rev. Immunol.* – 2010. – Vol. 10, No. 7. – P. 490–500. – DOI: 10.1038/nri2785.
238. Sakaguchi S., Wing K., Onishi Y., Prieto-Martin P., Yamaguchi T. Regulatory T Cells and Human Disease // *Annu. Rev. Immunol.* – 2020. – Vol. 38. – P. 541–566. – DOI: 10.1146/annurev-immunol-042718-041717.
239. Satzger I., Degen A., Asper H., Kapp A., Hauschild A., Gutzmer R. Serious skin toxicity with the combination of BRAF inhibitors and radiotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. e220–e222.
240. Schaue D., McBride W.H. T lymphocytes and normal tissue responses to radiation // *Front. Oncol.* – 2012. – Vol. 2. – P. 119. – DOI: 10.3389/fonc.2012.00119.
241. Schaue D., McBride W.H. Regulatory T cells in radiotherapeutic responses // *Front. Oncol.* – 2012. – Vol. 2. – Art. 90. – DOI: 10.3389/fonc.2012.00090.
242. Schaue D., McBride W.H. T-cell responses to survivin in cancer patients undergoing radiation therapy // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11, No. 14. – P. 5204–5211. – DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0098.
243. Schuler N., Palm J., Kaiser M., Betten D., Furtwängler R., Rübe C., Graf N., Rübe C.E. DNA-Damage Foci to Detect and Characterize DNA Repair Alterations in Children Treated for Pediatric Malignancies // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9. – P. e91319.
244. Sedeta E.T., Jobre B., Avezbakiyev B. Breast cancer: Global patterns of incidence, mortality, and trends // *J. Clin. Oncol.* – 2023. – Vol. 41, No. 16 Suppl. – P. 10528. – DOI: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.10528.
245. Sethi G., Sung B., Aggarwal B.B. TNF: a master switch for inflammation to cancer // *Front. Biosci.* – 2008. – Vol. 13. – P. 5094–5107. – DOI: 10.2741/3066.
246. Shao R., Wang J., Wang X. Influencing factors of radiation-induced skin injury induced by hypofractionated radiotherapy with simultaneous

- integrated boost for early breast cancer patients after breast-conserving surgery // *J. New Med.* – 2025. – Vol. 56, No. 1. – P. 60–65. – DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2024-0108.
247. Sharp L., Johansson H., Hatschek T., Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer // *Breast.* – 2013. – Vol. 22, No. 5. – P. 634–638. – DOI: 10.1016/j.breast.2013.07.047.
248. Shiao S.L., Ruffell S., DeNardo D., Faddegon B.M., Park C.C., Coussens L.M. TH2-Polarized CD4⁺ T Cells and Macrophages Limit Efficacy of Radiotherapy // *Cancer Immunol. Res.* – 2015. – Vol. 3, No. 5. – P. 518–525. – DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0232.
249. Skoog T., van't Hooft F.M., Kallin B., et al. A common functional polymorphism (C→A substitution at position -863) in the promoter region of the tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene associated with reduced circulating levels of TNF-alpha // *Hum. Mol. Genet.* – 1999. – Vol. 8, No. 8. – P. 1443–1449. – DOI: 10.1093/hmg/8.8.1443.
250. Smith B.D., Bellon J.R., Blitzblau R., Freedman G., Haffty B., Hahn C., et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline // *Pract. Radiat. Oncol.* – 2018. – Vol. 8, No. 3. – P. 145–152. – DOI: 10.1016/j.prro.2018.01.012.
251. Smith K.C., Bateman A.C., Fussell H.M., Howell W.M. Cytokine gene polymorphisms and breast cancer susceptibility and prognosis // *Eur. J. Immunogenet.* – 2004. – Vol. 31, No. 4. – P. 167–173. – DOI: 10.1111/j.1365-2370.2004.00462.x.
252. Smolanka I.I., Movchan O.V., Bagmut I.Y., et al. Breast cancer relapses considering molecular biological characteristics // *J. Med. Life.* – 2023. – Vol. 16, No. 1. – P. 70–75.
253. Snoussi K., Mahfoudh W., Bouaouina N., et al. Combined effects of IL-8 and CXCR2 gene polymorphisms on breast cancer susceptibility and

- aggressiveness // BMC Cancer. – 2010. – Vol. 10. – P. 283. – DOI: 10.1186/1471-2407-10-283.
254. So T.H., Chan S.K., Chan W.L., et al. Lymphopenia and radiation dose to circulating lymphocyte with neoadjuvant chemoradiation in esophageal squamous cell carcinoma // Adv. Radiat. Oncol. – 2020. – Vol. 5, No. 5. – P. 880–888. – DOI: 10.1016/j.adro.2020.03.021.
255. Sotiriou C., Neo S.Y., McShane L.M., et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100, No. 18. – P. 10393–10398.
256. Stone H.B., Coleman C.N., Anscher M.S., McBride W.H. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms // Lancet Oncol. – 2003. – Vol. 4, No. 9. – P. 529–536. – DOI: 10.1016/S1470-2045(03)01191-4.
257. Sun G.Y., Wang S.L., Song Y.W., et al. Radiation-Induced Lymphopenia Predicts Poorer Prognosis in Patients With Breast Cancer: A Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial of Postmastectomy Hypofractionated Radiation Therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2020. – Vol. 108. – P. 277–285. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.02.633.
258. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA Cancer J. Clin. – 2021. – Vol. 71, No. 3. – P. 209–249.
259. Taghian A. Adjuvant Radiation Therapy for Women with Newly Diagnosed, Non-Metastatic Breast Cancer [Электронный ресурс] // UpToDate / Ed. T.W. Post. – Waltham (MA): UpToDate, 2022. – URL: <https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-radiation-therapy-for-women-with-newly-diagnosed-non-metastatic-breast-cancer> (дата обращения: 22.03.2022).

260. Taghian A.G., Jeong J.H., Mamounas E.P., Parda D.S., Deutsch M., Costantino J.P., Wolmark N. Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: Results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 3927–3932.
261. Tang C., Liao Z., Gomez D., et al. Lymphopenia association with gross tumor volume and lung V5 and its effects on non-small cell lung cancer patient outcomes // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2014. – Vol. 89. – P. 1084–1091. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.025.
262. Tang C., Liao M.S., Gomez D.E., Lee C.L., Lin C., Zhu X.R., Mohan R., Chang J.Y. Lymphopenia association with gross tumor volume and lung V5 and its effects on non-small cell lung cancer patient outcomes // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2014. – Vol. 89, No. 5. – P. 1084–1091. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.025.
263. Taunk N., Haffty B., Kostis J., et al. Radiation-induced heart disease: Pathologic abnormalities and putative mechanisms // *Front. Oncol.* – 2015. – Vol. 5, No. 39. – P. 1–9.
264. Templeton A.J., McNamara M.G., Šeruga B., Vera-Badillo F.A., Aneja P., Ocaña A., Leibowitz-Amit R., Sonpavde G., Knox J.J., Tran B., Tannock I.F., Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2014. – Vol. 106, No. 6. – P. dju124. – DOI: 10.1093/jnci/dju124.
265. Tendulkar R.D., Rehman S., Shukla M.E., Reddy C.A., Moore H., Budd G.T., Dietz J., Crowe J.P., Macklis R. Impact of postmastectomy radiation on locoregional recurrence in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes treated with modern systemic therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 83. – P. 577–581.

266. Theelen W.S.M.E., Peulen H.M.U., Lalezari F., van der Noort V., de Vries J.F., Aerts J.G., Dumoulin M.A., Bahce I., Niemeijer M., De Langen C., Smit E.F., Groen H.J.M., Schuurbijs E.E., van der Heijden J.P.J., van der Heijden E.H.F.M., van den Heuvel C.H., Herder C.M.L., Herder G.J.M., Riedl C.R.C. Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non–Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncol.* – 2019. – Vol. 5, No. 9. – P. 1276–1282. – DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1478.
267. Thriveni K., Raju A., Ramaswamy G., Krishnamurthy S. Impact of gene polymorphism of TNF- α rs 1800629 and TNF- β rs 909253 on plasma levels of South Indian breast cancer patients // *Indian J. Cancer.* – 2018. – Vol. 55, No. 2. – P. 179–183. – DOI: 10.4103/ijc.IJC_591_17.
268. Todorović-Raković N., Milovanović J. Interleukin-8 in breast cancer progression // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2013. – Vol. 33, No. 10. – P. 563–570. – DOI: 10.1089/jir.2013.0023.
269. Toledano A., Garaud P., Serin D., Fourquet A., Bosset J.-F., Breteau N., Body G., Azria D., Le Floch O., Calais G. Concurrent administration of adjuvant chemotherapy and radiotherapy after breast-conserving surgery enhances late toxicities: Long-term results of the ARCOSEIN multicenter randomized study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – Vol. 65. – P. 324–332.
270. Tucker S.L., Li M., Xu T., et al. Incorporating single-nucleotide polymorphisms into the Lyman model to improve prediction of radiation pneumonitis // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – Vol. 85, No. 1. – P. 251–257. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.02.021.
271. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer / U. Veronesi, N. Cascinelli, L. Mariani [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347, No. 16. – P. 1227–1232.

272. Twyman-Saint Victor C., Rech A.J., Maity A., Rengan R., Pauken K.E., Stelekati E., Benci J.L., Xu B., Dada H., Odorizzi P.M., Herati R.S., Mansfield K.D., Patsch D., Amaravadi R.K., Schuchter L.M., Ishwaran H., Mick R., Pryma D.A., Xu X., Feldman M.D., Gangadhar T.C., Hahn S.M., Wherry E.J., Vonderheide R.H., Minn A.J. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer // *Nature*. – 2015. – Vol. 520, No. 7547. – P. 373–377. – DOI: 10.1038/nature14292.
273. Ugliero A.M., Turbay D., Pesavento P.A., et al. Identification of three new single nucleotide polymorphisms in the human tumor necrosis factor- α gene promoter // *Tissue Antigens*. – 1998. – Vol. 52, No. 4. – P. 359–367. – DOI: 10.1111/j.1399-0039.1998.tb03057.x.
274. Umberto V., Eronesi V., Atale N., et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347, No. 16. – P. 1227–1232.
275. Valente F.P., Tan C., Phipps M., Witt C.S., Kaur G., Gut I., et al. TNF block haplotypes associated with conserved MHC haplotypes in European, Asian and Australian Aboriginal donors // *Tissue Antigens*. – 2009. – Vol. 74, No. 1. – P. 57–61. – DOI: 10.1111/j.1399-0039.2009.01258.x.
276. Vanpouille-Box C., Diamond J.M., Pilonis K.A., Zavadil J., Formenti S.C., Barcellos-Hoff M., Demaria S. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity // *Nat. Commun.* – 2017. – Vol. 8, No. 1. – Art. 15618. – DOI: 10.1038/ncomms15618.
277. Vitale M., Bottino C., Sivori S., Sanseverino L., Castriconi R., Marcenaro E., Augugliaro R., Moretta L., Moretta A. NK-dependent DC maturation is mediated by TNF α and IFN γ released upon engagement of the NKp30 triggering receptor // *Blood*. – 2005. – Vol. 106, No. 2. – P. 566–571. – DOI: 10.1182/blood-2004-10-4035.
278. Wang S.L., Fang H., Song Y.W., Wang W.H., Hu C., Liu Y.P., Jin J., Liu X.F., Yu Z.H., Ren H., Li N., Lu N.N., Tang Y., Tang Y., Qi S.N., Sun

- G.Y., Peng R., Li S., Chen B., Yang Y., et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20, No. 3. – P. 352–360. – DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30813.
279. Wang Y., Boerma M., Zhou D. Ionizing radiation-induced endothelial cell senescence and cardiovascular diseases // *Radiat. Res.* – 2016. – Vol. 186, No. 2. – P. 153–161. – DOI: 10.1667/RR14445.1.
280. Wang Z., Kong L., Zhang H., Sun F., Guo Z., Zhang R., Dou Y. Tumor Necrosis Factor Alpha -308G/A Gene Polymorphisms Combined with Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts the Efficacy and Safety of Anti-TNF- α Therapy in Patients with Ankylosing Spondylitis, Rheumatoid Arthritis, and Psoriasis Arthritis // *Front. Pharmacol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 811719. – DOI: 10.3389/fphar.2021.811719.
281. Waters J.P., Pober J.S., Bradley J.R. Tumour necrosis factor and cancer // *J. Pathol.* – 2013. – Vol. 230, No. 3. – P. 241–248. – DOI: 10.1002/path.4188.
282. Wei J., Meng L., Hou X., et al. Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment // *Cancer Manag. Res.* – 2019. – Vol. 11. – P. 167–177.
283. Weichselbaum R.R., Liang H., Deng L., Fu Y.-X. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 14, No. 6. – P. 365–379. – DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.211.
284. Whelan T.J., Pignol J.P., Levine M.N., Julian J.A., MacKenzie R., Parpia S., et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for BC // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362, No. 6. – P. 513–520. – DOI: 10.1056/NEJMoa0906260.
285. Wild A.T., Herman J.M., Dholakia K.S., Moningi T.R., Lu Y., Rosati T.M., Pawlik S.A., Fishman E.K., Hruban R.H., Wolfgang E.J., Zheng L.,

- Laheru D., Weiss E.G., Goggins M.G., Cameron J.L., Wolfgang C.L., Tran J. Lymphocyte-Sparing Effect of Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients with Unresectable Pancreatic Cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2016. – Vol. 94, No. 3. – P. 571–579. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.026.
286. Wild A.T., Ye X., Ellsworth S.G., et al. The Association Between Chemoradiation-related Lymphopenia and Clinical Outcomes in Patients With Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 38. – P. 259–265. – DOI: 10.1097/COC.0b013e3182940ff9.
287. Wilson A.G., di Giovine F.S., Blakemore A.I., Duff G.W. Single base polymorphism in the human tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) gene detectable by NcoI restriction of PCR product // *Hum. Mol. Genet.* – 1992. – Vol. 1, No. 5. – P. 353. – DOI: 10.1093/hmg/1.5.353.
288. Wilson A.G., Symons J.A., McDowell T.L., et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – Vol. 94, No. 7. – P. 3195–3199. – DOI: 10.1073/pnas.94.7.3195.
289. Wu W., Masri A., Popovic Z., et al. Long-term survival of patients with radiation heart disease undergoing cardiac surgery: A cohort study // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127, No. 14. – P. 1476–1484.
290. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis // *J. Pathol.* – 2008. – Vol. 214, No. 2. – P. 199–210. – DOI: 10.1002/path.2277.
291. Xie Y., Hu T., Chen R., Chang H., Wang Q., Cheng J. Predicting acute radiation dermatitis in breast cancer: a prospective cohort study // *BMC Cancer.* – 2023. – Vol. 23, No. 1.
292. Yang L., Taylor J., Eustace A., et al. A Gene Signature for Predicting Radiation Fibrosis in Patients with Breast Cancer Treated with Radiotherapy // *Cancer Res.* – 2020. – Vol. 80, No. 16 (Suppl.). – P. 1737. – DOI: 10.1158/1538-7445.AM2020-1737.

293. Yang Y., Zhou Y., Lu M., et al. Association between tumour necrosis factor-alpha G-308A polymorphism and risk of breast cancer: a meta-analysis of 17 case-control studies // *Eur. J. Cancer*. – 2011. – Vol. 47, No. 11. – P. 1608–1616. – DOI: 10.1016/j.ejca.2011.01.023.
294. Yee C., Wang K., Asthana R., Drost L., Lam H., Lee J., et al. Radiation-induced Skin Toxicity in BC Patients: A Systematic Review of Randomized Trials // *Clin. Breast Cancer*. – 2018. – Vol. 18, No. 5. – P. e825–e840. – DOI: 10.1016/j.clbc.2018.06.015.
295. Yi M., Peng C., Xia B., et al. CXCL8 facilitates the survival and paclitaxel-resistance of triple-negative breast cancers // *Clin. Breast Cancer*. – 2022. – Vol. 22, No. 2. – P. e191–e198. – DOI: 10.1016/j.clbc.2021.06.009.
296. Yin L., Duan J.J., Bian X.W., et al. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress // *Breast Cancer Res*. – 2020. – Vol. 22, No. 1. – P. 61.
297. Yovino S., Grossman R. The Etiology of Treatment-Related Lymphopenia in Patients with Malignant Gliomas: Modeling Radiation Dose to Circulating Lymphocytes Explains Clinical Observations and Suggests Methods of Modifying the Impact of Radiation on Immune Cells // *Cancer Invest*. – 2013. – Vol. 31, No. 2. – P. 140–144. – DOI: 10.3109/07357907.2012.762780.
298. Yu K.D., Rao N.Y., Chen A.X., et al. A systematic review of the relationship between polymorphic sites in the estrogen receptor-beta gene and breast cancer risk // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2011. – Vol. 125, No. 3. – P. 827–835. – DOI: 10.1007/s10549-010-1063-0.
299. Zhang G.J., Adachi I. Serum levels of interleukin-6 and titers of antibodies against p53 are related to prognosis in breast cancer patients in a Chinese population // *Anticancer Res*. – 1999. – Vol. 19, No. 3B. – P. 2215–2219.

300. Zhang H., Li Y., Liu Y.W., Liu Y.G., Chen X. Predictive value of lymphocyte subsets and lymphocyte-to-monocyte ratio in assessing the efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer // *Sci. Rep.* – 2024. – Vol. 14, No. 1. – P. 12799. – DOI: 10.1038/s41598-024-61632-z.
301. Zhang Y., Dong Y., Zhou J., et al. Radiation-induced skin injury: pathogenesis, treatment, and management // *Aging (Albany NY)*. – 2020. – Vol. 12, No. 22. – P. 23379–23393. – DOI: 10.18632/aging.103932.
302. Zhang Y., Lv L., Zhang Y., Zhang X., Zhang Y., Wang H., Yan C., Li H. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis // *J. Cell. Physiol.* – 2022. – Vol. 237, No. 2. – P. 1321–1334. – DOI: 10.1002/jcp.30609.
303. Zhang Y., Zhang L., Sun D., et al. Genetic polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and breast cancer risk: a meta-analysis // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2011. – Vol. 126, No. 3. – P. 763–770. – DOI: 10.1007/s10549-010-1198-z.
304. Zhong S., Chen L., Zhang X., Yu D., Tang J., Zhao J. The role of anti-inflammatory drugs in colorectal cancer // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2023. – Vol. 63. – P. 449–472. – DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-051921-023206.

ПРИЛОЖЕНИЯ

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель генерального директора
по науке – начальник Управления
радиационной медицины ФГБУ ГНЦ

ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

ФМБА России

А.Ю. Бушманов

2026г.



А К Т

внедрения результатов диссертационного исследования

Любаевой Екатерины Сергеевны на тему:

«Комплексная оценка факторов риска развития ранних лучевых реакций кожи у
пациентов с раком молочной железы после применения лучевой терапии»

в Центр биомедицинских и аддитивных технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России, выполненной в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный Центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России.

1. Наименование предложения: комплексная оценка факторов риска развития ранних лучевых реакций кожи у пациентов с раком молочной железы после применения лучевой терапии.

2. Аннотация: Впервые показано влияние клинико-морфологических характеристик на развитие ранних лучевых повреждений кожи II–III степени у пациентов РМЖ с применением лучевой терапией: возраст старше 50 лет ($p=0,029$), индекс массы тела при ожирении III степени ($p=0,015$), наличие сахарного диабета ($p=0,001$), курение ($p=0,001$), HER-позитивный неломинальный подтип РМЖ

сравнению с люминальным А ($p=0,048$). Установлено, что лучевая терапия приводит к значительному снижению показателей периферической крови, особенно у пациентов РМЖ после лучевой терапии, получавших ПХТ по сравнению с пациентами без ПХТ: лейкоцитов ($p=0,002$), тромбоцитов ($p=0,012$). Впервые показано, что индексы системного воспалительного ответа (ИСВО) и системного воспаления (ИСВ) выше в группе пациентов РМЖ, получивших ПХТ после АДЛТ с развитием РЛПК II-III степени $\geq 1,25$ ($p_{\chi^2}=0,024$) и ≥ 540 ($p_{\chi^2}=0,026$), чем у пациентов с РЛПК I степени ($p=0,048$); при исходных значениях ИСВО $\geq 1,25$ и ИСВ ≥ 540 риск развития РЛПК II-III степени после АДЛТ возрастал более чем в 3 раза по сравнению с пациентами без ПХТ. Показано, что в группе пациентов РМЖ, получивших ПХТ преобладали CD8+ Т-цитотоксические клетки, что существенно снижало иммунорегуляторный индекс (ИРИ) ($p=0,0033$). Установлено отсутствие влияния методов лучевой терапии (3D-CRT, IMRT, VMAT) на развитие ранних лучевых реакций кожи у пациентов РМЖ, получивших различные методы АДЛТ. Впервые показаны низкие уровни sTNF в сыворотках крови пациентов РМЖ - носителей маркерных аллелей HLA-A*01, HLA-DRB1*03 и HLA-B*08, по сравнению с пациентами, у которых такие аллели не обнаружены ($p<0,01$); показано повышение уровня sTNF у пациентов РМЖ до лечения (операции) с -308A/AN8.1 – по сравнению с пациентами РМЖ после АДЛТ ($p=0,0014$); такая же закономерность выявлена при сравнении с носителями -308GG (до АДЛТ и после АДЛТ, $p<0,001$); средние уровни sTNF в архивной группе (до операции) различались у носителей -308A при наличии и отсутствии маркерных аллелей AN8.1 ($p=0,0035$); после проведения АДЛТ были обнаружены различия у носителей аллеля -308A при наличии и отсутствии маркерных аллелей AN8.1 ($p<0,001$). Установлено снижение клеточного иммунитета у пациентов РМЖ после АДЛТ по сравнению с пациентами до АДЛТ по абсолютным показателям: В-лимфоцитов (CD19+); Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD3+CD4+), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+) ($p<0,05$); по относительным показателям: Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-хелперов (CD3+CD4+) ($p<0,05$). Иммунорегуляторный индекс (соотношение CD4+/CD8+) был достоверно выше в группе без предшествующей ПХТ по сравнению с группой, получавшей ПХТ, как до начала АДЛТ, так и после её завершения ($p<0,05$).

3. Эффект от внедрения. Практическая значимость работы обусловлена тем, что обоснована необходимость выделения групп повышенного риска (пациентов с диабетом, курящих и с ожирением) для проведения превентивных мероприятий, тщательного мониторинга в процессе лучевой терапии. В клинической практике следует активно рекомендовать пациентам отказ от курения до начала лучевой терапии. Полученные данные о частоте и степени тяжести развития ранних лучевых повреждений кожи у пациентов РМЖ с применением лучевой терапией в зависимости от клинко-морфологических характеристик, системно-воспалительной реакции, методов лучевой терапии, наличия полиморфизмов гена TNF, показателей клеточного иммунитета у пациентов РМЖ до и после лучевой терапии дают возможность прогнозировать риск возникновения местных ранних лучевых повреждений кожи у пациентов РМЖ и проводить профилактические мероприятия до назначения и во время лучевой терапии для уменьшения риска возникновения местных ранних лучевых повреждений кожи.

4. Место и время использования предложения: отделение радиотерапии с койками дневного стационара Онкологического центра Центр биомедицинских и аддитивных технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России 2019-2024.

5. Форма внедрения: практическое применение.

6. Патентноспособность: не патентноспособный.

7. Предложение: собственное.

8. Почтовый адрес: 123182, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23

Руководитель Центра биомедицинских
и аддитивных технологий, д.м.н., профессор



Т.А. Астрелина

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2808194

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ЛУЧЕВЫХ
ПОВРЕЖДЕНИЙ КОЖИ ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У
ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное учреждение "Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства" (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России) (RU)*

Авторы: *Самойлов Александр Сергеевич (RU), Астрелина Татьяна Алексеевна (RU), Кобзева Ирина Владимировна (RU), Сучкова Юлия Борисовна (RU), Маливанова Татьяна Федоровна (RU), Сухова Марина Юрьевна (RU), Любаева Екатерина Сергеевна (RU), Кирильчев Александр Павлович (RU), Брунчуков Виталий Андреевич (RU), Усупжанова Дарья Юрьевна (RU)*

Заявка № 2022134315

Приоритет изобретения 26 декабря 2022 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 24 ноября 2023 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 26 декабря 2042 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

