

Е.С. Любаева, Т.А. Астрелина, И.В. Кобзева, Ю.Д. Удалов

## ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ОРГАНИЗМ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Татьяна Алексеевна Астрелина, e-mail: t\_astrelina@mail.ru

### РЕФЕРАТ

В статье представлен литературный обзор, описывающий особенности влияния лучевой терапии на организм у пациентов с раком молочной железы. Приведены современные результаты исследований с оценкой кожных реакций, клеточного иммунитета, воспалительной реакции после проведения лучевой терапии у пациентов с раком молочной железы.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, рак молочной железы, кожные реакции, клеточный иммунитет, воспалительная реакция

**Для цитирования:** Любаева Е.С., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Удалов Ю.Д. Особенности влияния лучевой терапии на организм у пациентов с раком молочной железы (литературный обзор) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 2. С. 135–146. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-2-135-146

E.S. Lyubaeva, T.A. Astrelina, I.V. Kobzeva, Yu.D. Udalov

## Features of the Effect of Radiation Therapy on the Body in Patients with Breast Cancer (Literature Review)

A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: E.S. Lyubaeva, e-mail: t\_astrelina@mail.ru

### ABSTRACT

The article presents a literature review describing the features of the effect of radiation therapy on the body in patients with breast cancer. Presented are the current results of studies with an assessment of skin reactions, cellular immunity, inflammatory reaction after radiation therapy in patients with breast cancer.

**Keywords:** radiation therapy, breast cancer, skin reactions, cellular immunity, inflammatory reaction

**For citation:** Lyubaeva ES, Astrelina TA, Kobzeva IV, Udalov YuD. Features of the Effect of Radiation Therapy on the Body in Patients with Breast Cancer (Literature Review). Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(2):135–146. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-2-135-146

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей причиной онкологической заболеваемости среди женщин во всем мире. Его лечение остается одной из приоритетных задач современной онкологии, что обусловлено высокой частотой встречаемости и значительным влиянием на качество и продолжительность жизни пациентов. [1]. В России в 2023 г. доля РМЖ составила 22,5% всех злокачественных новообразований (ЗНО) у женщин, что представляет серьезную угрозу для национальной системы здравоохранения [2]. Ежегодно выявляется 541,7 заболевших на 100 тысяч населения России [2].

### Современные направления лечения РМЖ

Лучевая терапия рака молочной железы (РМЖ) имеет длительную историю, начиная с первого сеанса, проведенного Эмилем Груббе в 1896 г. в Чикаго. В 1933 г. он опубликовал результаты своих исследований в журнале «Radiology». [3]. С тех пор лучевая терапия стала неотъемлемой частью комплексного лечения РМЖ, направленного на снижение риска местного рецидива и улучшение выживаемости пациентов.

В настоящее время продолжают дискуссии о наиболее эффективных методах лучевой терапии лечения рака молочной железы, включая выбор мишени для облучения, оптимальный метод облучения и режим фрак-

ционирования. Эти вопросы остаются актуальными в связи с сохраняющимся высоким уровнем заболеваемости и смертности от данного заболевания, а также его высокой социальной значимостью.

Лучевая терапия рака молочной железы продолжает оставаться одной из ключевых методик в современной онкологии. Она демонстрирует высокую эффективность и часто используется в качестве основного компонента противоопухолевого лечения, аналогично хирургическим вмешательствам. Ионизирующее излучение применяется на всех стадиях заболевания, начиная с нулевой ( $Tis N_0 M_0$ ) и заканчивая IV стадией. Широкие показания к облучению указывают на его универсальность и необходимость для большинства пациентов.

В онкологии разработаны стандартизированные схемы лечения, которые позволяют достигать наилучших результатов при различных злокачественных новообразованиях. К таким схемам относятся рекомендации RUSSCO и ESTRO, клинические алгоритмы NCCN и другие [4–6]. Они основаны на обобщении опыта крупных специализированных медицинских учреждений и доказательной медицине. На основании анализа данных Delaney G. с соавторами установлено, что оптимальная доля первичных больных раком молочной железы, нуждающихся в лучевой терапии, составляет 83% [7].

Хирургическое лечение рака молочной железы до сих пор играет главенствующую роль в локальном контроле над заболеванием. Мастэктомия выполняется в рамках лечения больных РМЖ, так и в профилактических целях у пациентов с генетической мутацией [8]. В последние годы органосохраняющие операции получили широкое распространение в качестве альтернативы мастэктомии после результатов крупных клинических испытаний, которые продемонстрировали сопоставимую выживаемость [9–13]. В 1889 г. Вильямом Холстедом [14]. Но в 1943 г. Naagensen C. и Stout A. [15] выделили ряд факторов, которые ухудшали прогноз при только хирургическом лечении (изъязвление кожи, отек, фиксированность опухоли и т.д.).

На основании этих данных адъювантная дистанционная лучевая терапия (АДЛТ) после мастэктомии или органосохраняющей операции может привести к двум основным потенциальным преимуществам, а именно: снижению риска локального рецидива и снижению риска смертности от рака молочной железы и общей смертности [16–18].

АДЛТ показана после мастэктомии не только у пациентов с местнораспространенными опухолями, но и на основании наличия факторов риска. У отдельных пациентов АДЛТ после мастэктомии улучшает локальный контроль, а также общую выживаемость [19]. Характер рецидива заболевания анализировался у пациентов с высоким риском рака молочной железы после мастэктомии, получавших системную терапию с лучевой терапией или без нее. У пациентов, получавших АДЛТ, частота локорегионального рецидива и отдаленных метастазов была ниже по сравнению с пациентами, не получавшими лучевую терапию.

#### **Пациенты с высоким риском**

Роль лучевой терапии после мастэктомии (ЛТПМ) и регионарного облучения лимфоузлов после радикальной мастэктомии определяется у пациентов с местнораспространенными опухолями –  $T_3$ ,  $T_4$  ( $T_3N_0$ ), положительными краями, грубым экстракапсулярным распространением, четырьмя или более пораженными лимфоузлами или степени 3 – учитывая тот факт, что ПМРТ снижает риск локорегионального рецидива и улучшает показатели выживаемости при раке молочной железы и общей выживаемости на 4–5% [20].

#### **Пациенты среднего риска**

Полезность постмастэктомической радиотерапии у пациентов среднего риска ( $T_3N_0$ ) остается предметом обсуждения. Роль ЛТПМ изучалась в метаанализе исследований Национального проекта по адъювантной хирургии груди и кишечника (NSABP). У 313 пациентов с раком груди с опухолями  $\geq 5$  см и без поражения лимфатических узлов частота локорегиональной неудачи в качестве первого события была низкой, что привело к выводу, что ЛТПМ не следует рутинно использовать у этой группы пациентов [21–23]. В анализе 2535 пациентов из базы данных SEER, прошедших лечение в период с 2000 по 2010 гг. с помощью модифицированной радикальной мастэктомии при опухолях  $T_3N_0M_0$ , ПМРТ была связана со значительным улучшением как онкологически специфической выживаемости, так и общей выживаемости, что привело к выводу, что ПМРТ следует настоятельно рассматривать в этой популяции пациентов. Другие факторы риска, включая возраст, степень опухоли, лимфоваскулярную инвазию (LVI) и статус края, также могут быть изучены [24].

#### **Пациенты с низким риском**

Лучевая терапия обычно не рекомендуется пациентам после радикальной мастэктомии с опухолями  $T_{1-2}N_0$  из-за низкого риска местного рецидива (1–2%) [25]. Тем не менее, АДЛТ может быть показана пациентам, которые считались бы пациентами с низким риском, например, пациентам с близкими/положительными краями мастэктомии, пациентам в возрасте 35 лет или моложе и пациентам с опухолями с LVI и/или степенью 3 [26].

Хотя некоторые исследования указывают на улучшение результатов после ПМРТ у всех пациентов с положительными лимфатическими узлами, некоторые испытания демонстрируют низкую частоту локорегиональных рецидивов, даже при отсутствии лучевой терапии у пациентов с опухолями  $T_1$  или  $T_2$  и одним-тремя вовлеченными лимфатическими узлами. У многих пациентов вероятность локорегиональной неудачи настолько низка, что риск токсичности, связанной с лечением, преобладает. Однако ПМРТ следует настоятельно рассматривать у пациентов с одним-тремя положительными лимфатическими узлами и 3-й степенью или экстракапсулярным расширением [27].

Остаточное микроскопическое заболевание, которое может привести к рецидиву, может присутствовать у 40% пациентов после хирургической резекции. Холланд и др. сообщили, что в 43% случаев явно унифокальной карциномы присутствовали гнезда опухолевых клеток, локализованные на расстоянии  $> 2$  см от первичной опухоли [28].

Было показано, что облучение всей груди WBI после органосохраняющей операции на груди не только снижает частоту локорегиональных рецидивов по сравнению с только хирургическим вмешательством, но и улучшает общую выживаемость в течение 15 лет [29].

В исследовании В-06 Национального проекта по адъювантной хирургии груди и кишечника (NSABP) сообщалось о 20-летней частоте ипсилатерального рецидива после лампэктомии у 14,3% пациентов, получавших АДЛТ, и у 39,2% пациентов без лучевой терапии [30]. Метаанализ группы исследователей раннего рака молочной железы (EBCTCG), охватывающий 17 исследований с участием 10 801 пациентов, подтвердил более низкий риск рецидива (с 31% до 15,6%) при АДЛТ у пациентов без поражения лимфатических узлов. 15-летний риск смерти от рака молочной железы снизился с 20,5% до 17,2%, что свидетельствует о том, что АДЛТ влияет на долгосрочный риск смерти от рака молочной железы. Этот метаанализ также показал, что ни одна подгруппа пациентов, определенная по возрасту, стадии или статусу гормональных рецепторов, не получит пользы от лучевой терапии. Таким образом, АДЛТ показана большинству пациентов после органосохраняющей операции [31].

Специальное лечение злокачественных новообразований с помощью лучевой терапии эволюционировало от первоначально использовавшегося двумерного дозиметрического планирования (2D-RT), основанного на эмпирически определенных анатомических ориентирах с использованием рентгеновских изображений, к трехмерному дозиметрическому планированию (3D-CRT, трехмерная конформная лучевая терапия), которое основано на данных компьютерной томографии [32]. Это включает в себя непосредственное планирование трехмерной конформной лучевой терапии.

В настоящее время наиболее распространенными и современными методами лучевой терапии являются [4–6]:

1. Трехмерная конформная лучевая терапия (3DCRT).

2. Интенсивная модулированная лучевая терапия (IMRT).

3. Модулированная по объему дуговая терапия (VMAT).

Использование 3D объемного планирования радиотерапии, позволило увеличить точность облучения и снизить нагрузку на органы риска [33, 34]. При этом, технология 3D объемного планирования позволяет улучшить однородность распределения дозы, а также учесть индивидуальные анатомические особенности пациентки, влияющие на конфигурацию области облучения [35, 36].

В последующем появились и такие современные методики радиотерапии как IMRT (радиотерапия с модуляцией интенсивности), VMAT (объемно-модулированная радиотерапия).

Радиотерапия с модулированной интенсивностью / Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) представляет собой современную стандартную методику радиотерапевтического лечения при некоторых злокачественных новообразованиях. IMRT улучшает распределение дозы в облучаемом объеме тканей и уменьшает дозы на органы, подвергающиеся риску. Доза излучения при IMRT не единообразна, а модулируется в трехмерном виде, что позволяет реализовывать более высокие дозы в опухоли и сокращать до минимального воздействия на окружающие здоровые ткани. По сравнению с 3D-CRT, IMRT позволяет более адекватно охватить целевые объемы, особенно при проведении радиотерапии сложных по форме анатомических структур [37]. Три рандомизированных клинических исследования эффективности IMRT при РМЖ продемонстрировали, что после консервативной хирургии имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционной 3D конформной радиотерапией, включая снижение у больных степень выраженности острой и поздней токсичности на фоне улучшения качества жизни [38–42]. Pasquier с соавт. пришли к выводу о том, что адьювантная IMRT после частичной или радикальной мастэктомии сопровождается весьма низкой частотой развития острых и среднесрочных нежелательных пострадиационных проявлений [43]. Дуговая терапия с объемной модуляцией / Volumetric modulated arc therapy (VMAT) представляет собой форму IMRT, которая обеспечивает соответствие высоким дозам, но за более короткий период времени [44]. В отличие от стандартной IMRT, в которой используется несколько независимых углов луча, VMAT непрерывно подает излучение по дуге, в то время как гентри вращается. Во время этой доставки можно модулировать несколько параметров (например, форму и ориентацию поля, мощность дозы и скорость вращения гентри). Многочисленные исследования по планированию продемонстрировали улучшенное распределение дозы и достижение лучшего показателя конформности и однородности в IMRT или VMAT по сравнению с 3D-CRT [45, 46]. По заключению Doi с соавторами метод VMAT для послеоперационного радиотерапевтического лечения РМЖ, включая регионарные лимфатические узлы, представляется вполне разумным, уместным и рациональным методом, который улучшает однородность и конформность дозы облучения в планируемом объеме облучения, сохраняя при этом минимальную радиационную дозу на органы риска на фоне приемлемой радиационной токсичности [47].

АДЛТ после мастэктомии или органосохраняющей операции у пациентов с местно-распространённым раком молочной железы, прошедших неоадьювантную лекарственную терапию, включает в себя облучение мягких тканей передней грудной стенки (или оставшейся части молочной железы) и дополнительное облучение зоны потенциального риска рецидива в области по-

слеоперационного рубца или ложа удалённой опухоли. Также подвергается облучению надключичная область, ипсилатеральные парастернальные лимфатические узлы и любая часть подмышечной области, рассматриваемая как зона возможного рецидива.

Стандартное фракционирование, которое обычно проводится в течение 5–7 недель, считается нормой специального лечения при проведении радиотерапии после радикальной мастэктомии (ПМРТ). Как правило, обычная суммарная очаговая доза (СОД) на грудную стенку составляет 50–50,4 Гр при использовании 1,8–2,0 Гр за фракцию (25–28 фракций). По клиническим показаниям используется увеличение дозы на область послеоперационного рубца на передней грудной стенке на 10–16 Гр за 4–8 фракций. Хотя и нет доступных рандомизированных данных для принятия окончательного решения о бустере грудной клетки, его, безусловно, следует рассматривать в случаях отечно-инфильтративного (воспалительного) РМЖ или близких к опухоли (определяемые как  $\leq 2$  мм) или положительных краях резекции с операционным разрезом (R+).

Полученные современные данные установили гипофракционированное облучение всей молочной железы, которое состоит из 3–4-недельного режима, в качестве нового стандарта лечения РМЖ на ранней стадии заболевания. Более того, гипофракционированное облучение всей молочной железы заложило основу для гипофракционированного подхода при АДЛТ после радикальной мастэктомии. При гипофракционировании применяется более низкая общая доза и снижается острая радиационная токсичность, по сравнению с обычными схемами фракционирования [47–49]. В последнее десятилетие роль гипофракционированной РТ у пациентов с РМЖ, перенесших органосохраняющую операцию, стала возрастать [50, 51]. И в повседневной клинической практике для больных РМЖ, остановившихся в своем выборе на сохранении молочной железы, стандартом специального лечения стало гипофракционированное облучение всей молочной железы [52]. В то же время, методика гипофракционирования, в частности, после радикальной мастэктомии, до настоящего времени все еще исследуется.

Таким образом, достижения в области радиобиологии привели к улучшению понимания механизмов острой и поздней токсичности, что привело к более глубокому пониманию биологических эффектов различных режимов фракционирования. Благодаря этому прогрессу в последние годы все чаще используется гипофракционированная радиотерапия, которая значительно сокращает продолжительность лечения [52].

### Влияние лучевой терапии на организм

Лучевые повреждения кожи представляют собой значимую проблему в контексте радиотерапии рака молочной железы (РМЖ). Нежелательные реакции со стороны кожных покровов могут приводить к серьезным последствиям, негативно влияющим на качество жизни пациентов. Основные факторы, ухудшающие качество жизни при развитии лучевых повреждений кожи, включают дискомфорт, болезненность и эстетические аспекты, связанные с облучением. [53]. Существуют ранние или острые лучевые повреждения кожи, возникающие до 6 месяцев с начала радиотерапии и поздние лучевые повреждения. В соответствии с классификацией RTOG выделяют пять степеней лучевых повреждений кожи, представленные в табл. 1 [54].

Существует множество внешних и внутренних факторов, усиливающих развитие острого лучевого дерматита. Внешние факторы включают общую очаговую дозу,

Таблица 1

## Классификация ранних лучевых поражений (RTOG) [54]

## Classification of Early Radiation Lesions (RTOG) [54]

Критерии RTOG	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	Изыязвление, геморрагии, некроз

однократную очаговую дозу, режим фракционирования, объем облучаемых тканей, однородность распределения дозы и курение. К внутренним факторам в первую очередь относят индивидуальную радиочувствительность, которая связана с фенотипическими особенностями организма. Под фенотипическими характеристиками мы подразумеваем влияние генетических признаков, ответственных за механизмы репарации ДНК и других клеточных систем, связанных с устойчивостью к ионизирующему излучению [55]. Развитие лучевого эпидермита связано с воздействием ионизирующего излучения на пулы быстро пролиферирующих клеток базального слоя кожи, базальных кератиноцитов. Истощение пула этих клеток приводит, к истончению эпидермиса, развитию воспалительной реакции, как следствие каскада цитокиновых взаимодействий, оксидативному стрессу в местных тканях. Выраженность лучевого эпидермита может выступать в качестве предиктора тяжести течения поздних лучевых повреждений кожи [56]. Среди возможных проявлений поздних лучевых изменений кожных покровов, встречаются телеангиоэктазии, дистрофии кожных покровов, гиперпигментации, фиброзы [57].

У пациентов с раком молочной железы больший размер груди, реконструкция груди и имплантаты связаны с повышенным риском более тяжелого лучевого дерматита [58]. Из-за наложения тканей подмышечные впадины и субмаммарные области более склонны к трению и реакциям на влагу из-за образования «влажной камеры». Факторы образа жизни, такие как ожирение, хроническое воздействие солнца и курение, по видимому, увеличивают риск лучевого дерматита [56]. Кроме того, микробиом кожи, в частности его колонизация *Staphylococcus aureus*, может играть роль в развитии тяжелого лучевого дерматита [60]. Пациенты с генетическими нарушениями, влияющими на их способность к восстановлению ДНК, подвергаются более высокому риску развития тяжелого лучевого дерматита [59, 61]. Пациенты, получающие одновременную химиотерапию [62] или таргетную терапию рака [63], также более восприимчивы к выраженному лучевому дерматиту.

Противоопухолевая терапия рака молочной железы часто сопровождается кардиотоксичностью, что может способствовать развитию ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности в отдаленном периоде. Радиационно-индуцированная болезнь сердца характеризуется широким спектром негативных эффектов, возникающих вследствие ионизирующего излучения. К ним относятся радиационный перикардит, коронарная болезнь, инфаркт миокарда, заболевания клапанов сердца, нарушения сердечного ритма и другие дисфункции проводящей системы сердца. Развитие радиационно-индуцированной болезни сердца может ускоряться под воздействием дополнительных факторов, способствующих развитию кардиоваскулярных заболеваний. [62, 64–66].

На развитие ишемической болезни сердца (ИБС) могут влиять различные факторы, такие как возраст (чем

моложе возраст, тем выше вероятность последующего развития ИБС), семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), наличие в анамнезе ранее имевшихся ССЗ у пациента, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение и высокий индекс массы тела (ИМТ).) [67,68]. Согласно отечественному исследованию, факторами риска развития постлучевых сердечно-сосудистых осложнений являются левосторонняя локализация, наличие сопутствующей сердечной патологии, возраст, очаговая доза на грудную стенку, превышающая 40 Гр, и сочетание с химиотерапией (ХТ).

Среди потенциальных ранних лучевых поражений легких встречается лучевой пневмонит. В большинстве случаев острый лучевой пневмонит протекает бессимптомно, и обнаружение этой нежелательной реакции часто бывает случайным во время рутинной компьютерной томографии (КТ) при последующих обследованиях. Клинические проявления лучевого пневмонита обычно включают субфебрильную температуру, сухой кашель и одышку [69]. Впоследствии на месте лучевого пневмонита могут развиваться фиброзные поражения [70].

Современные технологии радиотерапии, такие как 3D-CRT, IMRT и VMAT, способствуют снижению радиационной нагрузки на сердце и ипсилатеральное легкое при сохранении адекватного покрытия объема мишени.

#### Влияние лучевой терапии на системно-воспалительную реакцию у пациентов

Рак молочной железы (РМЖ) остается одной из ведущих причин онкологической заболеваемости и смертности среди женщин во всем мире [71]. ЛТ является неотъемлемым компонентом комбинированного и комплексного лечения РМЖ на различных стадиях, существенно улучшая показатели локального контроля и выживаемости [72]. Однако ЛТ, направленная на эрадикацию опухолевых клеток, оказывает неизбирательное воздействие и на здоровые ткани, что может приводить к развитию как острых, так и хронических побочных эффектов [73]. В последние годы накоплены убедительные данные о том, что одним из ключевых последствий ЛТ является индукция локального и системного воспалительного ответа (СВО) [74, 75]. Хроническое персистирующее системное воспаление после завершения лечения признано важным прогностическим фактором, ассоциированным с риском рецидива, метастазирования, снижением общей выживаемости, а также развитием поздних лучевых повреждений [76, 77]. В связи с этим, поиск доступных, воспроизводимых и информативных методов оценки СВО после ЛТ приобретает особую клиническую значимость для стратификации риска, оптимизации наблюдения и разработки превентивных стратегий у пациентов с РМЖ.

Современные данные эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований предоставляют убедительные доказательства того, что факторы, связанные с хроническим воспалением, играют важную роль в патогенезе злокачественных опухолей. Описаны ключевые патогенетические механизмы, посредством которых локальные и системные воспалительные реакции могут воздействовать на процессы инициации, роста и метастазирования опухолей, что легло в основу концепции воспаления [78–80].

На системном уровне хронический воспалительный процесс сопровождается повышением уровня воспалительных медиаторов, белков острой фазы, факторов роста в крови, активацией коагуляционных факторов и окислительных процессов, а также изменением соотношения популяций лейкоцитов в периферической крови. Эти из-

менения в сывороточных и гематологических параметрах, указывающие на хроническое воспаление, рассматриваются как потенциальные биомаркеры, связанные с риском развития злокачественных новообразований и прогрессирующим онкологическими заболеваниями [81, 82].

Хронические воспалительные заболевания разнообразной этиологии, обусловленные инфекционными агентами, раздражающими факторами, токсинами, аутоиммунными механизмами, метаболическими дисфункциями и клеточным старением, являются доказанными факторами риска злокачественной трансформации тканей в различных органах [80]. В рамках современной концепции хроническое воспаление формирует условия, способствующие возникновению мутаций и эпигенетических изменений, клеточной пролиферации и инвазии, развитию гипоксических зон, ремоделированию тканей и подавлению антиопухолевого иммунного ответа [80].

Участие хронического воспаления в патогенезе неопластических изменений эпителия молочной железы остается предметом научных дискуссий. В литературе представлены многочисленные прямые и косвенные доказательства возможного вклада провоспалительных механизмов, индуцированных эстрогенами, активацией фибробластов или дисбиозом, в развитие рака молочной железы (РМЖ) [83, 84]. Предполагается, что источником локальных и системных провоспалительных факторов может быть хроническое низкоуровневое метавоспаление в гипертрофированной жировой ткани, что ассоциируется с повышенным риском РМЖ и неблагоприятным прогнозом у женщин с ожирением [85].

В ткани инвазивной опухоли основу развития опухоль-протумогенеза хронического воспаления формируют нарастающая гипоксия, некроз опухолевых клеток и стромы, а также деградация межклеточного матрикса, что ведет к образованию молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (damage-associated molecular patterns, DAMPs). Эти паттерны стимулируют резидентные макрофаги и тучные клетки [86]. Кроме того, мутации в генах *TP53* и *K-Ras* активируют в опухолевых клетках сигнальные каскады, опосредованные факторами транскрипции NF-κB и STAT3, индуцируя секрецию провоспалительных цитокинов непосредственно опухолевыми клетками [87]. DAMPs, цитокины, хемокины и гипоксические факторы привлекают в зону поражения макрофаги и другие клетки врожденного иммунитета, которые поддерживают патологический процесс через выделение провоспалительных медиаторов по механизму положительной обратной связи [88].

Цитокины оказывают пара- и аутокринные эффекты на опухолевые клетки, что приводит к увеличению пролиферативной активности, подавлению апоптоза, индукции эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и усилению миграционной способности [89]. В опухолевой ткани провоспалительные цитокины способствуют неоангиогенезу, ремоделированию стромального матрикса [90] и формированию иммуносупрессивного микроокружения [80]. Также они повышают резистентность опухолевых клеток к цитостатическим и таргетным препаратам [89, 91].

Воспалительные цитокины и медиаторы из опухолевого очага проникают в системный кровоток, стимулируя выход из костного мозга незрелых клеток-предшественников, включая иммуносупрессивные клетки. Кроме того, они подготавливают потенциальные метастатические ниши, создавая провоспалительную среду [92].

В экспериментальных исследованиях описан парадоксальный эффект химио- или лучевой терапии, при котором терапевтические воздействия, направленные на

деградацию опухолевых клеток, могут стимулировать процессы метастазирования [93, 94]. Предполагается, что этот феномен может быть связан с развитием опухоль-ассоциированного воспаления в ответ на некротическую гибель клеток, а также с прямой активацией провоспалительных сигнальных путей в опухолевых клетках под воздействием повреждающих факторов [93].

Таким образом, в определенных условиях воспалительные факторы как на локальном, так и на системном уровнях могут способствовать опухолевому росту, инвазии опухолевых клеток и формированию вторичных опухолевых очагов.

Воспалительные реакции, индуцированные агрессивностью злокачественных клеток, отражаются в морфологических изменениях опухолевой ткани, функциональной перестройке опухолевого микроокружения, экспрессии генов и их продуктов, связанных с воспалительным процессом, а также в изменении субпопуляционного состава клеточного инфильтрата [80]. Системные проявления опухоль-ассоциированного воспаления включают повышение концентрации цитокинов, хемокинов, эйкозаноидов, факторов роста и белков острой фазы воспаления в циркулирующей крови, а также изменения в составе клеток периферической крови.

Лучевая терапия при РМЖ применяется в адьювантном режиме после органосохраняющих операций для снижения риска локального рецидива, а также после мастэктомии при наличии факторов высокого риска [72, 95]. Несмотря на совершенствование техник облучения (IMRT, VMAT, протонная терапия), минимизирующих дозу на критические органы, воздействие ионизирующего излучения на сосудистый эндотелий, паренхиму легкого, кожу, соединительную ткань и иммунные клетки неизбежно [73, 96]. Это повреждение запускает сложный каскад молекулярных и клеточных событий:

1. Острое воспаление: характеризуется активацией фактора NF-κB, массовым высвобождением провоспалительных цитокинов (таких как IL-1β, IL-6, TNF-α, TGF-β) и хемокинов [74, 97]. Происходит инфильтрация тканей нейтрофилами, макрофагами и другими иммунными клетками, развивается отек, гипоксия и окислительный стресс [75, 98]. Эта фаза является физиологическим ответом на повреждение и необходима для инициации репаративных процессов.
2. Хроническое/персистирующее воспаление: у части пациентов острая воспалительная реакция не разрешается полностью, трансформируясь в хронический процесс [76, 99]. Стойко повышенные уровни провоспалительных цитокинов (особенно IL-6 и TGF-β) поддерживают состояние системной иммунной активации и дисфункции [77, 100]. Ключевую роль в поддержании хронического воспаления играют активированные макрофаги (M2-фенотип), фибробласты и продолжающийся окислительный стресс [101, 102].

Методы оценки системного воспалительного ответа (СВО) после ЛТ при РМЖ наибольшее практическое применение в клинических условиях нашли гематологические и биохимические маркеры, рассчитываемые на основе рутинных анализов крови, обладающие доступностью, воспроизводимостью и доказанной прогностической ценностью.

1) Гематологические индексы на основе клинического анализа крови (ОАК):

- Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, NLR): рассчитывается как отношение абсолютного числа нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов. Повышение

- NLR отражает комбинацию нейтрофилии (маркер воспаления) и лимфопении (маркер иммуносупрессии) [103]. Многочисленные мета-анализы продемонстрировали, что повышенный NLR после завершения лечения (включая ЛТ) является независимым предиктором худшей безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) при РМЖ [104, 105]. Значение  $NLR > 3.0$  часто рассматривается как пороговое для неблагоприятного прогноза [106]. Персистирующее повышение NLR в отдаленные сроки после ЛТ (через 3–6 мес и более) особенно значимо [107].
- Тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение (Platelet-to-Lymphocyte Ratio, PLR): рассчитывается как отношение абсолютного числа тромбоцитов к абсолютному числу лимфоцитов. Тромбоциты участвуют в воспалении и ангиогенезе, а лимфопения указывает на угнетение противоопухолевого иммунитета [108]. Высокий PLR после лечения также ассоциирован с худшим прогнозом при РМЖ, хотя данные менее консистентны, чем для NLR [109].
  - Лимфоцитарно-моноцитарное соотношение (Lymphocyte-to-Monocyte Ratio, LMR): рассчитывается как отношение абсолютного числа лимфоцитов к абсолютному числу моноцитов. Отражает баланс между противоопухолевым иммунитетом (лимфоциты) и проопухолевым/провоспалительным потенциалом (моноциты/макрофаги) [110]. Низкий LMR после лечения является предиктором неблагоприятного исхода [111].
  - Системный иммуно-воспалительный индекс (Systemic Immune-inflammation Index, SII): Интегральный показатель, рассчитываемый по формуле:  $SII = (\text{Тромбоциты} \times \text{Нейтрофилы}) / \text{Лимфоциты}$ . SII объединяет информацию о трех ключевых компонентах системного воспаления и иммунного статуса [112]. Высокий SII после завершения лечения (включая ЛТ) показал себя как мощный независимый прогностический фактор худшей ОВ и БРВ при РМЖ [113, 114].
- 2) Биохимические маркеры:
- С-реактивный белок (СРБ, CRP): Классический острофазовый белок, синтезируемый гепатоцитами преимущественно под действием ИЛ-6. Прямо отражает интенсивность системного воспаления [115]. Повышенный уровень СРБ после ЛТ и другого адьювантного лечения является независимым предиктором повышенного риска рецидива, метастазирования и снижения выживаемости при РМЖ [116, 117]. Стойко повышенный СРБ ( $> 10$  мг/л) в отдаленном периоде после лечения свидетельствует о хроническом воспалении [118].
  - Интерлейкин-6 (ИЛ-6): – ключевой провоспалительный цитокин, продуцируемый макрофагами, моноцитами, стромальными, гематопозитическими, мышечными и эпителиальными клетками, а также адипоцитами [119, 120]. Ключевой провоспалительный цитокин, непосредственно участвующий в патогенезе радиационно-индуцированного воспаления и связанный с прогрессированием опухоли [100]. Повышенные уровни ИЛ-6 в сыворотке крови после ЛТ ассоциированы с худшим прогнозом и развитием фиброза [121, 122]. Однако его рутинное измерение менее доступно, чем СРБ.
  - Интерлейкин-8 (ИЛ-8) относится к семейству хемокинов (CXCL8) и синтезируется макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, а также гладкомышечными клетками дыхательных путей [123]. Повышенная экспрессия ИЛ-8 в клеточных линиях РМЖ коррелирует с их фенотипической резистентностью к химиотерапевтическим агентам [121]. Ингибирование ИЛ-8 или генетическое нокаутирование его гена восстанавливают химиочувствительность опухолевых клеток [122, 124].
  - Провоспалительные цитокины. Цитокины представляют собой биологически активные секреторные белки и полипептиды, которые выполняют ключевые функции в межклеточных взаимодействиях как в нормальных физиологических условиях, так и при патологических процессах. Они регулируют пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность различных типов клеток [125]. В зависимости от биологических эффектов, цитокины делятся на две основные группы: провоспалительные, такие как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкины-1 $\beta$ , -2, -6, -8, -17 и другие, которые инициируют воспалительные реакции, и противовоспалительные, включая интерлейкины-4, -10, трансформирующий фактор роста бета (TGFB $\beta$ ) и другие, которые подавляют воспалительные процессы. У пациентов с раком молочной железы наблюдается повышение концентрации различных медиаторов воспаления и факторов роста в плазме крови [125–128], а также специфические изменения в профилях цитокинов [129]. В последние десять лет особое внимание исследователей привлекают три провоспалительных цитокина: интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ). Клиническое значение оценки СВО после завершения ЛТ при РМЖ представляет важную клиническую информацию:
  - Прогнозирование онкологических исходов: Стойкое повышение NLR, SII, СРБ и снижение LMR через 3–6 мес после завершения всего лечения являются независимыми прогностическими факторами повышенного риска рецидива РМЖ, развития отдаленных метастазов и снижения БРВ и ОВ [105, 113, 116, 123]. Это позволяет выделить группу пациентов высокого риска, требующих более тщательного мониторинга.
  - Оценка риска поздних лучевых осложнений: Хроническое системное воспаление коррелирует с развитием и тяжестью фиброза тканей молочной железы и грудной стенки, лимфедемы верхней конечности, радиационного пневмонита и кардиотоксичности (особенно при левостороннем облучении) [102, 130, 131]. Маркеры СВО могут служить индикаторами индивидуальной радиочувствительности.
  - Стратификация риска и персонализация наблюдения: Интеграция показателей СВО с традиционными клинико-патологическими факторами (стадия, статус рецепторов, grade, ответ на неoadьювантную терапию) позволяет улучшить стратификацию риска и персонализировать программы последующего наблюдения [132].
  - Потенциал для терапевтических интервенций: Выявление пациентов с выраженным персистирующим СВО после ЛТ открывает возможности для изучения адьювантных стратегий, направленных на модуляцию воспаления (например, применение статинов, НПВП, метформина, модификация образа жизни) с целью улучшения отдаленных результатов и снижения токсичности [133, 134]. Это направление является предметом активных исследований.
- Системный воспалительный ответ, индуцированный лучевой терапией, представляет собой значимый патобиологический процесс при раке молочной железы. Хроническое персистирующее воспаление после завер-

шения лечения ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и риском развития поздних осложнений. Оценка доступных и информативных маркеров СВО, таких как NLR, SII, LMR и СРБ, в динамике после ЛТ является ценным инструментом в клинической практике. Эти показатели, основанные на рутинных анализах крови, позволяют проводить стратификацию риска, оптимизировать программы наблюдения и выделять пациентов, которые потенциально могут получить пользу от противовоспалительных вмешательств в рамках концепции персонализированной медицины. Дальнейшие исследования должны быть направлены на стандартизацию временных точек оценки, определение оптимальных пороговых значений и изучение эффективности таргетных противовоспалительных стратегий в улучшении отдаленных результатов лечения РМЖ.

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

Воздействие ионизирующего излучения не ограничивается опухолевыми клетками, затрагивая окружающие здоровые ткани и, что особенно значимо в контексте современных онкоиммунологических представлений, компоненты иммунной системы [135, 136]. Клеточный иммунитет, представленный Т-лимфоцитами (CD4+, CD8+), натуральными киллерами (NK-клетки), дендритными клетками (ДК) и регуляторными Т-клетками (Treg), играет ключевую роль в противоопухолевой защите и контроле минимального остаточного заболевания [137]. Понимание модулирующего влияния ЛТ на различные субпопуляции иммунокомпетентных клеток у пациентов с РМЖ имеет принципиальное значение для прогнозирования исходов, оценки риска рецидива и разработки стратегий комбинированного лечения, включающего иммунотерапию [138, 139].

1. Фундаментальные механизмы воздействия ионизирующего излучения на иммунную систему: ионизирующее излучение оказывает сложное, зачастую двойственное влияние на иммунную систему:

- Прямое цитотоксическое действие: Облучение лимфоидных органов (костный мозг, тимус, селезенка, лимфоузлы) и циркулирующих в крови лимфоцитов приводит к их гибели путем апоптоза, некроза или митотической катастрофы [140]. Лимфоциты, особенно наивные CD4+ Т-клетки и В-клетки, являются одними из наиболее радиочувствительных клеток организма [141].
- Индукция иммуногенной гибели клеток (Immunogenic Cell Death, ICD): ЛТ в определенных дозах и фракциях способна индуцировать ICD опухолевых клеток. Этот процесс характеризуется выбросом «сигналов опасности» (DAMPs – Damage-Associated Molecular Patterns): АТФ, HMGB1, калретикулин. DAMPs активируют антиген-презентирующие клетки (АПК), прежде всего ДК, способствуя презентации опухолевых антигенов и активации опухоль-специфических Т-лимфоцитов [142, 143].
- Модуляция микроокружения опухоли (ТМЕ): ЛТ изменяет цитокиновый и хемокиновый профиль ТМЕ. Повышается экспрессия провоспалительных цитокинов (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), хемокинов (CXCL9, CXCL10, CXCL16), привлекающих эффекторные Т-клетки и NK-клетки в опухоль [144]. Одновременно может усиливаться экспрессия иммуносупрессивных молекул (PD-L1, TGF- $\beta$ ) и рекрутирование иммуносупрессивных клеток (Treg, M2-макрофаги) [145, 146].

- Усиление презентации опухолевых антигенов: Повреждение ДНК и стресс ЭПР в опухолевых клетках под действием ЛТ увеличивает экспрессию опухоле-ассоциированных антигенов (ТАА) и неоантигенов, повышая их «видимость» для иммунной системы [147]. ЛТ также может увеличивать экспрессию молекул МНС I класса на поверхности опухолевых клеток, облегчая распознавание цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ) [148].

2. Влияние ЛТ на основные субпопуляции клеточного иммунитета у пациентов с РМЖ.

#### Т-лимфоциты (CD3+):

- Общая лимфопения: ЛТ вызывает значительное снижение общего количества лимфоцитов (CD3+) в периферической крови, достигающее минимума к концу курса ЛТ [149, 150]. Степень лимфопении коррелирует с объемом облученной лимфоидной ткани (особенно при облучении регионарных зон), суммарной дозой и длительностью лечения [151].
- Динамика восстановления: Восстановление общего пула Т-лимфоцитов происходит медленно, в течение месяцев или даже лет после ЛТ, и часто не достигает исходного уровня [152]. Стойкая лимфопения является независимым неблагоприятным прогностическим фактором [153].

#### Т-хелперы (CD4+):

- Чувствительность к облучению: Субпопуляция CD4+ Т-клеток (особенно наивные CD4+) высокочувствительна к ЛТ [154].
- Снижение количества: Значительное снижение абсолютного числа и доли CD4+ Т-клеток в периферической крови отмечается во время и сразу после ЛТ [155, 156].
- Функциональные изменения: Могут наблюдаться сдвиги в балансе субпопуляций CD4+ Т-клеток (Th<sub>1</sub>, Th<sub>2</sub>, Th<sub>17</sub>) в сторону иммуносупрессивных фенотипов, а также снижение пролиферативного потенциала и продукции цитокинов (например, IFN- $\gamma$ ) [157]. Восстановление количества и функции CD4+ Т-клеток происходит медленнее, чем CD8+ Т-клеток [158].

#### Цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+):

- Относительная резистентность: CD8+ Т-клетки, особенно эффекторные и центральные память, обладают большей радиорезистентностью по сравнению с CD4+ Т-клетками [159].
- Количественные изменения: Снижение абсолютного числа CD8+ Т-клеток обычно менее выражено, чем CD4+ [155]. В некоторых исследованиях описано временное увеличение доли CD8+ Т-клеток в общем пуле лимфоцитов на фоне общей лимфопении [160].
- Активация и фенотип: ЛТ может активировать опухоль-инфильтрирующие CD8+ Т-лимфоциты (TILs), увеличивая экспрессию маркеров активации (CD69, HLA-DR) и цитотоксических молекул (перфорин, гранзим В) [161, 162]. Однако одновременно может повышаться экспрессия маркеров истощения (PD-1, TIM-3, LAG-3) [163]. Эффективность активации CD8+ TILs зависит от дозы ЛТ и иммуногенности опухоли.

#### Регуляторные Т-клетки (Treg, CD4+CD25+FoxP3+):

- Относительная радиорезистентность: Treg демонстрируют более высокую устойчивость к ЛТ по сравнению с другими субпопуляциями Т-лимфоцитов [164].
- Изменения количества: В периферической крови часто наблюдается относительное увеличение доли Treg среди CD4+ Т-клеток на фоне общей лимфо-

- нии [165]. В ТМЕ данные противоречивы: некоторые исследования указывают на снижение количества Treg в облученной опухоли, другие – на их рекрутирование или сохранение [166, 167]. Возможно, это зависит от фракционирования дозы.
- Функциональная активность: Treg сохраняют и могут даже усиливать свою иммуносупрессивную функцию после ЛТ, экспрессируя высокие уровни CTLA-4 и продуцируя TGF- $\beta$  и IL-10 [168]. Это может ограничивать эффективность ЛТ-индуцированного противоопухолевого иммунитета.
- Натуральные киллеры (NK-клетки, CD16+CD56+):**
- Радиочувствительность: NK-клетки обладают умеренной радиочувствительностью [169].
  - Количественные изменения: ЛТ обычно приводит к снижению абсолютного числа NK-клеток в периферической крови [170].
  - Функциональная активность: Влияние ЛТ на функциональную активность NK-клеток (цитотоксичность, продукция IFN- $\gamma$ ) изучено меньше. Некоторые исследования показывают временное снижение цитотоксической активности после ЛТ с последующим восстановлением [171]. Возможно, ЛТ может усиливать активность NK-клеток в ТМЕ за счет повышения экспрессии лигандов активирующих рецепторов (например, MICA/B) на опухолевых клетках [172].
- Дендритные клетки (ДК):**
- Стимуляция созревания и функции: ЛТ, индуцируя ICD опухолевых клеток и высвобождение DAMPs, является мощным стимулом для созревания и активации ДК [142, 143]. Активированные ДК повышают экспрессию ко-стимулирующих молекул (CD80, CD86) и MHC-II, усиливают миграцию в лимфоузлы и способность представлять опухолевые антигены Т-лимфоцитам [173].
  - Повреждение ДК: Высокие дозы ЛТ могут непосредственно повреждать ДК в зоне облучения [174]. Снижение количества ДК в периферической крови также описано [175].
3. Клиническое значение изменений клеточного иммунитета после ЛТ при РМЖ
- Прогностическая ценность: Стойкая постлучевая лимфопения, особенно глубокое снижение CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, ассоциирована с худшей безрецидивной и общей выживаемостью [153, 176]. Высокий уровень Treg в крови или ТМЕ после ЛТ также может быть негативным прогностическим фактором [165, 177]. Напротив, увеличение инфильтрации опухоли активированными CD8+ TILs после ЛТ коррелирует с лучшим ответом на лечение и выживаемостью [162, 178].
  - Предиктор ответа на иммунотерапию: Состояние клеточного иммунитета после ЛТ может влиять на эффективность последующей иммунотерапии (например, ингибиторов контрольных точек – ИКТ). ЛТ может создать благоприятные условия для ИКТ («иммуногенный прайминг») за счет увеличения экспрессии PD-L1, высвобождения антигенов и активации Т-клеток [179, 180]. Однако глубокая лимфопения или высокий уровень Treg могут ограничивать эффективность ИКТ [181].
  - Развитие осложнений: Дисфункция клеточного иммунитета может способствовать развитию поздних лучевых повреждений (например, фиброза, лимфедемы) за счет персистенции провоспалительного микроокружения [182].

Стратегии модуляции иммунных эффектов ЛТ. Понимание влияния ЛТ на иммунитет открывает пути для комбинаторных подходов:

- Комбинация с ИКТ (анти-PD-1/PD-L1, анти-CTLA-4): ЛТ может усиливать ответ на ИКТ, и наоборот («синергизм абскопального эффекта») [183]. Клинические исследования фазы II/III по комбинации ЛТ и ИКТ при РМЖ активно ведутся.
- Оптимизация режимов ЛТ: Исследуется потенциал гипофракционирования, стереотаксической радиохирургии (SBRT) и различных схем фракционирования для усиления иммуногенных эффектов при минимизации иммуносупрессии [184, 185].
- Таргетное воздействие на иммуносупрессивные клетки (Treg, MDSC): Использование низких доз циклофосфамида или специфических ингибиторов для уменьшения пула Treg после ЛТ [186].
- Цитокинотерапия: Введение иммуностимулирующих цитокинов (IL-2, IL-12, IFN- $\alpha$ ) для поддержки функции Т-клеток и NK-клеток [187].

Таким образом, лучевая терапия оказывает сложное и многогранное влияние на клеточный иммунитет у пациентов с раком молочной железы.

### **Роль TNF- $\alpha$ в патогенезе рака молочной железы и в развитии лучевых повреждений кожи**

Фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) является ключевым провоспалительным цитокином, играющим фундаментальную роль в регуляции иммунного ответа, воспаления, апоптоза, пролиферации клеток и ангиогенеза [188]. Ген TNF, расположенный в регионе MHC III на хромосоме 6p21.3, характеризуется наличием многочисленных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в промоторной и других регуляторных областях [189]. Эти полиморфизмы могут влиять на уровень экспрессии гена и продукцию цитокина, что, в свою очередь, может модулировать индивидуальную предрасположенность к развитию различных заболеваний, включая рак молочной железы (РМЖ), а также влиять на агрессивность течения и ответ на терапию [188, 190]. РМЖ остается одной из ведущих причин онкологической заболеваемости и смертности среди женщин во всем мире [191], что подчеркивает важность изучения генетических факторов риска для улучшения стратегий профилактики, ранней диагностики и персонализированного лечения.

Роль TNF- $\alpha$  в развитии рака неоднозначна. С одной стороны, он обладает прямым цитотоксическим действием на некоторые опухолевые клетки и способен индуцировать апоптоз, активировать противоопухолевый иммунитет и повреждать опухолевые сосуды [192]. С другой стороны, в условиях хронического воспаления или в микроокружении опухоли TNF- $\alpha$  может действовать как эндогенный промотор опухолевого роста, стимулируя пролиферацию, инвазию и метастазирование раковых клеток, ангиогенез, а также подавляя противоопухолевый иммунный ответ [188, 193]. Дисрегуляция сигнальных путей, связанных с TNF- $\alpha$ , часто наблюдается при РМЖ и коррелирует с более агрессивным фенотипом и худшим прогнозом [194].

Таким образом, на сегодняшний день, из представленных литературных данных показано, что применение АДЛТ в комплексном лечении больных РМЖ является крайне важным, оказывает влияние на весь организм пациента и развившееся после лечения системное воспаление может быть прогностическим фактором заболевания.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Sedeta E.T., Jobre B., Avezbakiyev B. Breast cancer: Global patterns of incidence, mortality, and trends. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41:16;Suppl:10528–10528. doi: 10.1200/jco.2023.41.16\_suppl.10528
- 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. [*Zlokachestvennyye Novoobrazovaniya v Rossii v 2023 Godu (Zabolevayemost' I Smertnost')* = Malignant Neoplasms in Russia in 2023 (Incidence and Mortality). Ed. A.D. Kaprin. Moscow, Moskovskiy Nauchno-Issledovatel'skiy Onkologicheskiy Institut im. P.A. Gertsena Publ., 2024. 276 p. (In Russ.)].
- Grubbé E.H. Priority in the Therapeutic Use of X-rays. *Radiology*. 1933;21:2:156–162.
- Российское общество клинической онкологии (RUSSCO). Рак молочной железы: Клинические рекомендации. М., 2023. 112 с. [*Rossiyskoye Obshchestvo Klinicheskoy Onkologii (RUSSCO). Rak Molochnoy Zhelezy = Breast Cancer. Clinical Guidelines. Moscow Publ., 2023. 112 p. (In Russ.)*].
- Offersen B.V., Boersma L.J., Kirkove C., et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage of breast cancer. *Radiation and Oncology*. 2020;152:150–156.
- Gradishar W.J., Moran M.S., Abraham J., et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2023;21:5:594–608.
- Delaney G., Barton M., Jacob S., Jalaludin B. A model for decision making for the use of radiotherapy in breast conserving therapy. *Radiation and Oncology*. 2005;74:2:200–206.
- Vande Perre P., Toledano D., Corsini C., et al. Role of the general practitioner in the care of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: General practitioner and patient perspectives. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2018;6:6:957–965.
- Омарова Д.Ф., Зикиряходжаев А.Д., Усов Ф.Н. и др. Онкологическая безопасность онкопластических резекций у больных раком молочной железы // Вопросы онкологии. 2022. Т.68. №6. С. 752–757 [Omarova D.F., Zikiryakhodzhayev A.D., Usov F.N., et al. Oncological Safety of Oncoplastic Resections in Patients with Breast Cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2022;68:6:752–757 (In Russ.)].
- Ермошченкова М.В., Зикиряходжаев А.Д., Широких И.М. и др. Хирургическая реабилитация больных раком молочной железы на различных этапах комбинированного и комплексного лечения // Онкология. Журнал им. П.А.Герцена. 2019. Т.8. №3. С. 161–168. [Yermoshchenkova M.V., Zikiryakhodzhayev A.D., Shirokikh I.M., et al. Surgical Rehabilitation of Patients with Breast Cancer at Different Stages of Combined and Comprehensive Treatment. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A.Gertsena = P.A.Herzen Journal of Oncology*. 2019;8:3:161–168 (In Russ.)].
- Veronesi U., Saccozzi R., Del Vecchio M., et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *New England Journal of Medicine*. 1981;305:1:6–11.
- Fisher B, Bauer M., Margolese R, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 1985;312:11:665–673.
- 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. *New England Journal of Medicine*. 2002;347:16:1227–1232.
- Halsted W.S. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg.* 1907 Jul;46:1:1–19.
- Haagensen C.D., Stout A.P. Carcinoma of the Breast. II—Criteria of Operability. *Ann Surg.* 1943 Dec;118:6:1032–1051.
- Clarke, M.; Collins, R.; Darby, S.; Davies, C.; Elphinstone, P.; Evans, V.; Godwin, J.; Gray, R.; Hicks, C.; James, S., et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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;366:2087–2106.
- 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;24:2268–2275.
- Taghian, A. Adjuvant Radiation Therapy for Women with Newly Diagnosed, Non-Metastatic Breast Cancer. Introduction. In UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, USA. URL: <https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-radiation-therapy-for-women-with-newly-diagnosed-non-metastatic-breast-cancer> (accessed on 22 March 2022).
- Remick, J., Amin, N.P. Postmastectomy Breast Cancer Radiation Therapy. *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA; Available online: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk519034> (accessed on 8 September 2023).
- Clarke, M., Collins, R., Darby, S., Davies, C., Elphinstone, P., Evans, V., Godwin, J., Gray, R., Hicks, C., James, S., et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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;366:2087–2106.
- 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;24:3927–3932.
- Floyd, S.R., Buchholz, T.A., Haffty, B.G., Goldberg, S., Niemi, 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;66:358–364.
- Johnson, M.E., Handorf, E.A., Martin, J.M., Hayes, S.B. Postmastectomy radiation therapy for T3N0: A SEER analysis. *Cancer*. 2014;120:3569–3574.
- Johnson, M.E., Handorf, E.A., Martin, J.M., Hayes, S.B. Postmastectomy radiation therapy for T3N0: A SEER analysis. *Cancer*. 2014;120:3569–3574.
- EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group); McGale, P., Taylor, C., Correa, C., Cutter, D., Duane, F., Ewertz, M., Gray, R., Mannu, G., Peto, R., 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;383:2127–2135.
- Hansen, E., Roach, M., III (Eds.) *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology*; Berlin/Heidelberg, Germany, Springer International Publishing, 2018. ISBN 978-3-31-962642-0, 978-3-31-962641-3.
- 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;83:577–581.
- Holland, R., Veling, S.H., Mravunac, M., Hendriks, J.H. Histological multifocality of Tis, T1–2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer*. 1985;56:979–990.
- Clarke, M., Collins, R., Darby, S., Davies, C., Elphinstone, P., Evans, V., Godwin, J., Gray, R., Hicks, C., James, S., et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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;366:2087–2106.
- Fisher, B., Anderson, S., Bryant, J., Margolese, R.G., Deutsch, M., Fisher, E.R., Jeong, J.H., Wolmark, N. 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;347:1233–1241.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Darby, S., McGale, P., Correa, C., Taylor, C., Arriagada, R., Clarke, M., Cutter, D., Davies, C., Ewertz, M., et al. 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;378:1707–1716.
- Ambrose J., Hounsfield G. Computerized transverse axial tomography. *Br. J. Radiol.* 1973 Feb;46:542:148–9. PMID: 4686818.
- Bui-Mansfield L.T. Nobel prize laureates who have made significant contributions to radiology. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2009;33:4:483–488.
- Goodman L.R. The Beatles, the Nobel Prize, and CT Scanning of the Chest // *Thoracic Surgery Clinics*. 2010. Vol. 20. №1. P. 1–7
- Abe O., Abe R., Enoto 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 randomized trials. *Lancet*. 2005;366:9503:2087–2106
- Taunk N., Haffty B., Kostis J., et al. Radiation-induced heart disease: Pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Frontiers in Oncology*. 2015;5:39:1–9.
- 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). *Radiation Oncol.* 2017 Aug;124:2:333–334. doi: 10.1016/j.radonc.2017.07.002.
- Donovan E, Bleakley N, Denholm E, Evans P, Gothard L, Hanson J, et al. Breast Technology Group. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiation Oncol.* 2007 Mar;82:3:254–64. doi: 10.1016/j.radonc.2006.12.008.
- Pignol JP, Olivetto 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 May 1;26:13:2085–92. doi: 10.1200/JCO.2007.15.2488.
- Barnett GC, Wilkinson JS, Moody AM, Wilson CB, Twyman N, Wishart GC, 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 Feb 1;82:2:715–23. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.068.
- Barnett GC, Wilkinson J, Moody AM, Wilson CB, Sharma R, Klager S, et al. A randomised controlled trial of forward-planned radiotherapy (IMRT) for early breast cancer: baseline characteristics and dosimetry results. *Radiation Oncol.* 2009 Jul;92:1:34–41. doi: 10.1016/j.radonc.2009.03.003.
- Mukesh MB, Qian W, Wilkinson JS, Dorling L, Barnett GC, Moody AM, et al. Patient reported outcome measures (PROMs) following forward planned field-in-field IMRT: results from the Cambridge Breast IMRT trial. *Radiation Oncol.* 2014 May;11:2:270–5. doi: 10.1016/j.radonc.2014.02.016.
- 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 Feb 11;11:1:3626. doi: 10.1038/s41598-021-83159-3.
- Elith C, Dempsey SE, Findlay N, Warren-Forward HM. An Introduction to the Intensity-modulated Radiation Therapy (IMRT) Techniques, Tomotherapy, and VMAT. *J Med Imaging Radiat Sci.* 2011 Mar;42:1:37–43. doi: 10.1016/j.jmir.2010.11.005.
- Haciislamoglu E, Colak F, Canyilmaz E, Dirican B, Gurdalli S, Yilmaz AH, et al. Dosimetric comparison of left-sided whole-breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and volumetric arc therapy. *Phys Med.* 2015 Jun;31:4:360–7. doi: 10.1016/j.ejmp.2015.02.005.
- Ko H, Chang JS, Moon JY, Lee WH, Shah C, Shim JSA, Ha, et al. Dosimetric Comparison of Radiation Techniques for Comprehensive Regional Nodal Radiation Therapy for Left-Sided BC: A Treatment Planning Study. *Front Oncol.* 2021 Apr 12;11:645328. doi: 10.3389/fonc.2021.645328.
- Lightowers SV, Boersma LJ, Fourquet A, Kirova Y.M., Offersen BV, Poortmans P, et al. Preoperative breast radiation therapy: Indications and perspectives. *Eur J Cancer.* 2017 Sep;82:184–192. doi: 10.1016/j.ijca.2017.06.014.
- 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 Jun 27;8:1:9763. doi: 10.1038/s41598-018-28110-9.
- 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 BC.* 2018 Oct;18:5:e825-e840. doi: 10.1016/j.clbc.2018.06.015.

50. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for BC. *N Engl J Med*. 2010 Feb 11;362:6:513-20. doi: 10.1056/NEJMoa0906260.
51. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardization 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 Oct;14:11:1086-1094. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70386-3.
52. Smith BD, Bellon JR, Blitza 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 May-Jun;8:3:145-152. doi: 10.1016/j.prro.2018.01.012
53. Wei J., Meng L., Hou X., et al. Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment. *Cancer management and research*. 2019;11:167-177.
54. Cox J. D. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1995;31:4:1341-6.
55. Porock D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: development of a conceptual framework. *European journal of cancer care*. 2002;11:1:33-43.
56. 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. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2017;122:2:212-216.
57. Bray F.N., Simmons B.J., Wolfson A.H., et al. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy. *Dermatology and therapy*. 2016;6:2:185-206.
58. Delfino S., Brunetti B., Toto V., Persichetti P. Burn after breast reconstruction. *Burns*. 2008;34:873-877.
59. Bray F.N., Simmons B.J., Wolfson A.H., Nouri K. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy. *Dermatol. Ther*. 2016;6:185-206.
60. 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;12:924849.
61. Schuler N., Palm J., Kaiser M., Betten D., Furtwängler R., Rube C., Graf N., Rube C.E. DNA-Damage Foci to Detect and Characterize DNA Repair Alterations in Children Treated for Pediatric Malignancies. *PLoS ONE*. 2014;9:e91319.
62. 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;65:324-332.
63. 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;31:e220-e222.
64. Hooning M., Botma A., Aleman B., et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99:5:365-375.
65. 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. *The Lancet*. 2014;383:9935:2127-2135.
66. 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;127:14:1476-1484.
67. Harris E., Correa C., Hwang W., et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24:25:4100-4106.
68. 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 abstract. Background We conducted 20 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2002;347:16:1227-1232.
69. Bledsoe T. J. Radiation Pneumonitis. *Clinics in chest medicine*. 2017;38:2:201-208.
70. 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, Japan)*. 2017;24:1:52-62.
71. 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: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71:3:209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
72. 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. *The Lancet*. 2011;378:9804:1707-1716. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
73. Bentzen, S.M. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues / S.M. Bentzen, L.S. Constine, J.O. Deasy, A. Eisbruch, A. Jackson, L.B. Marks, R.K. Ten Haken, E.D. Yorke. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2010;76:3Suppl:S3-S9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.040.
74. Mantovani, A. Cancer-related inflammation / A. Mantovani, P. Allavena, A. Sica, F. Balkwill. *Nature*. 2008;454:7203:436-444. doi: 10.1038/nature07205.
75. Citrin, D.E. Radiation modifiers / D.E. Citrin, D.G. Mitchell, J.B. Mitchell. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2019;33:6:1041-1055. doi: 10.1016/j.hoc.2019.08.005.
76. Proctor, M.J. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study / M.J. Proctor, D.S. Morrison, D. Talwar, D.C. McMillan. *British Journal of Cancer*. 2011;104:4:726-734. doi: 10.1038/sj.bjc.6606087.
77. Hanahan, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*. 2022;12:1:31-46. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
78. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144:5:646-674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
79. Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: Triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity*. 2019;51:1:27-41. doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.025.
80. Hibino S, Kawazoe T, Kasahara H, et al. Inflammation induced tumorigenesis and metastasis. *Int J Mol Sci*. 2021;22:11:5421. doi: 10.3390/ijms22115421.
81. Brenner DR, Scherer D, Muir K, et al. A review of the application of inflammatory biomarkers in epidemiologic cancer research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:9:1729-1751. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0064.
82. Guner A, Kim H-I. Biomarkers for evaluating the inflammation status in patients with cancer. *J Gastric Cancer*. 2019;19:3:254-277. doi: 10.5230/jgc.2019.19.e29.
83. Maharjan CK, Mo J, Wang L, et al. Natural and synthetic estrogens in chronic inflammation and breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;14:1:206. doi: 10.3390/cancers14010206.
84. Danforth DN. The role of chronic inflammation in the development of breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13:15:3918. doi: 10.3390/cancers13153918.
85. Quail DF, Dannenberg AJ. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:3:139-154. doi: 10.1038/s41574-018-0126-x.
86. Hernandez C, Huebener P, Schwabe RF. Damage-associated molecular patterns in cancer: a double-edged sword. *Oncogene*. 2016;35:46:5931-5941. doi: 10.1038/onc.2016.104.
87. Pereira F, Ferreira A, Reis CA, et al. KRAS as a modulator of the inflammatory tumor microenvironment: Therapeutic implications. *Cells*. 2022;11:3:398. doi: 10.3390/cells11030398.
88. Hinshaw DC, Shevde LA. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression. *Cancer Res*. 2019;79;18:4557-4566. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3962.
89. 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;10:614468. doi: 10.3389/fonc.2020.614468.
90. Morris RM, Mortimer TO, O'Neill KL. Cytokines: Can cancer get the message Cancers (Basel). 2022;14:9:2178. doi: 10.3390/cancers14092178.
91. Jones VS, Huang RY, Chen LP, et al. Cytokines in cancer drug resistance: Cues to new therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1865;2:255-265. doi: 10.1016/j.bbcan.2016.03.005.
92. Liu Y, Cao X. Characteristics and significance of the pre-metastatic niche. *Cancer Cell*. 2016;30:5:668-681. doi: 10.1016/j.ccell.2016.09.011.
93. Middleton JD, Stover DG, Hai T. Chemotherapy-exacer-bated breast cancer metastasis: A paradox explainable by dys-regulated adaptive-response. *Int J Mol Sci*. 2018;19:11:3333. doi: 10.3390/ijms19113333.
94. D'Alterio C, Scala S, Sozzi G, et al. Paradoxical effects of chemo-therapy on tumor relapse and metastasis promotion. *Semin Cancer Biol*. 2020;60:351-361. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.08.019
95. *Круг Д., Бауман М., Буддах В.* Радиотерапия рака молочной железы: современные международные стандарты // Стратегии и тактики в лучевой терапии злокачественных опухолей / Под ред. С.В.Иванова. М.: Медицинское информационное агентство, 2020. Гл. 6. С. 125-155 [Krug D., Bauman M., Buddakh V. Radiotherapy of Breast Cancer: Current International Standards. *Strategii i Taktiki v Luchevoy Terapii Zlokachestvennykh Opukholey* = Strategies and Tactics in Radiation Therapy of Malignant Tumors. Ed. S.V. Ivanov. Moscow, Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo Publ., 2020. Ch. 6. Pp. 125-155 (In Russ.)].
96. Herskind, C. Normal tissue reactions and mechanisms / C. Herskind, J. Talbot. *Radiobiology Textbook* / Ed. by M. Joiner, A. van der Kogel. Springer, 2019:205-236. doi: 10.1007/978-3-319-96845-2\_7.
97. Di Maggio, F.M. Portrait of inflammatory response to ionizing radiation treatment / F.M. Di Maggio, E. Minafra, G. Forte, V. Bravatà. *Journal of Inflammation*. 2015;12:14. doi: 10.1186/s12950-015-0058-3.
98. Lumniczky, K. Radiation-induced changes in the cytokine profile of the tumor microenvironment / K. Lumniczky, G. Sáfrány. *Seminars in Cancer Biology*. 2022;86:2:92-106. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.12.010.
99. Proctor, M.J. Systemic Inflammation Predicts Cancer Survival: A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Cancer Research Frontiers*. 2016;2;1:1-20. doi: 10.17980/2016.1.
100. Kumari, N. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance / N. Kumari, B.S. Dwarakanath, A. Das, A.N. Bhatt. *Tumor Biology*. 2016;37:9:11553-11572. doi: 10.1007/s13277-016-5098-7.
101. Barcellos-Hoff, M.H. The evolution of the cancer niche during multistage carcinogenesis / M.H. Barcellos-Hoff, D. Lyden, T.C. Wang. *Nature Reviews Cancer*. 2013;13:7:511-518. doi: 10.1038/nrc3536.
102. Stone, H.B. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms / H.B. Stone, C.N. Coleman, M.S. Anscher, W.H. McBride. *The Lancet Oncology*. 2003;4:9:529-536. doi: 10.1016/S1470-2045(03)01191-4.
103. Templeton, A.J. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis / A.J. Templeton, M.G. McNamara, B. Šeruga, F.A. Vera-Badillo, P. Aneja, A. Ocaña, R. Leibyowitz-Amir, G. Sonpavde, J.J. Knox, B. Tran, I.F. Tannock, E. Amir. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106:6:dju124. doi: 10.1093/jnci/dju124.
104. Zhang, Y. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhang, L. Lv, Y. Zhang, X. Zhang, Y. Zhang, H. Wang, C. Yan, H. Li. *Journal of Cellular Physiology*. 2022;237:2:1321-1334. doi: 10.1002/jcp.30609.
105. Gu, L. 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 / L. Gu, H. Ma, M. Qian, X. Zhang, L. Zhao, H. Li. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2021;188:1:1-12. doi: 10.1007/s10549-021-06157-z.
106. *Кудина 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 [Kudinova A.S., Gubanova T.N., Shapoval S.A. The Importance of the Neutrophil-Lymphocyte Index in Predicting the Course of Breast Cancer *Sovremennyye Problemy Nauki i Obrazovaniya* = Modern Problems of Science and Education. 2020;6:95 (In Russ.)]. doi: 10.17513/spno.30285.
107. 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 Research*. 2017;19:1:2. doi: 10.1186/s13058-016-0794-1.
108. Klinger, M.H. Platelets and inflammation. *Platelets*. 2021;32:3:314-322. doi: 10.1080/09537104.2020.1797321.

109. Hong, J. Prognostic value of pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio in patients with breast cancer: a meta-analysis / J. Hong, X. Chen, W. Gao, S. Zhu, L. Wu. *Oncotargets and Therapy*. 2016;9:6707–6715. doi: 10.2147/OTT.S109595.
110. Chan, J.C.Y. The lymphocyte-to-monocyte ratio is a superior predictor of overall survival compared to established biomarkers in patients with metastatic breast cancer / J.C.Y. Chan, D.Y. Chan, D.A. Diakos, A. Engel, S.J. Pavlakis, A. Gill, K.A. Clarke, A. Bokey, S.J. Clarke, N. Al-Hashem. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33:15\_suppl:1102. doi: 10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.1102.
111. Chen, Y. Prognostic significance of the combination of preoperative hemoglobin and lymphocyte-to-monocyte ratio in operable breast cancer patients / Y. Chen, K. Chen, X. Xiao, Y. Nie, S. Qu, J. Gong, J. Wu, H. Wu. *Cancer Management and Research*. 2020;12:3013–3023. doi: 10.2147/CMAR.S244764.
112. Hu, B. The systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma / B. Hu, X.R. Yang, Y. Xu, Y.F. Sun, C. Sun, W. Guo, X. Zhang, W.M. Wang, S.J. Qiu, J. Zhou, G.M. Shi. *Clinical Cancer Research*. 2014;20:23:6212–6222. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0442.
113. Guo, W. Systemic immune-inflammation index (SII) is useful to predict survival outcomes in patients with surgically resected non-small cell lung cancer / W. Guo, S. Lu, Y. Lu, Y. Ni, L. Shen, J. Wang, Z. Zhao, Z. Zhao, Y. Wu, J. Xia, J. Cai. *Thoracic Cancer*. 2021;12:2:197–206. doi: 10.1111/1759-7714.13741.
114. Li, X. Prognostic value of the systemic immune-inflammation index in patients with breast cancer: a meta-analysis / X. Li, Y. Dai, S. Li, Z. Chen, X. Li. *Cancer Cell International*. 2020;20:224. doi: 10.1186/s12935-020-01308-6.
115. Allin, K.H. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer / K.H. Allin, B.G. Nordestgaard. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2011;48:4:155–170. doi: 10.3109/10408363.2011.599831.
116. Al Murri, A.M. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients with metastatic breast cancer / A.M. Al Murri, J.M.C. Bartlett, O.E. Canney, A. Doughy, C. Wilson, D.C. McMillan. *British Journal of Cancer*. 2006;94:2:227–230. doi: 10.1038/sj.bjc.6602922.
117. Pierce, B.L. Elevated biomarkers of inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients / B.L. Pierce, R. Ballard-Barbash, L. Bernstein, R.N. Baumgartner, M.L. Neuhouser, M.H. Wener, K.B. Baumgartner, F.D. Gilliland, B.E. Sorensen, A. McTiernan, C.M. Ulrich. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27:21:3437–3444. doi: 10.1200/JCO.2008.18.9068.
118. McMillan, D.C. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer / D.C. McMillan. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2009;12:3:223–226. doi: 10.1097/MCO.0b013e32832a7902.
119. Chen Y, Zhong H, Zhao Y, et al. Role of platelet biomarkers in inflammatory response. *Biomark Res*. 2020;8:28. doi: 10.1186/s40364-020-00207-2.
120. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol*. 2021;33:3:127–148. doi: 10.1093/intimm/dxaa078.
121. Korkkaya, H. Activation of an IL6 inflammatory loop mediates trastuzumab resistance in HER2+ breast cancer by expanding the cancer stem cell population / H. Korkkaya, G. Kim, A. Davis, F. Malik, N.L. Henry, S. Ithimakin, A. Qurashi, N. Tawakkol, R. D'Angelo, A.K. Paulson, S. Chung, T. Luther, H. Paholk, S. Liu, K.S. Hassan, Q. Zen, K.A. Clouthier, M.S. Wicha. *Molecular Cell*. 2012;47:4:570–584. doi: 10.1016/j.molcel.2012.06.014.
122. Zhang, G.J. Serum levels of interleukin-6 and titers of antibodies against p53 are related to prognosis in breast cancer patients in a Chinese population / G.J. Zhang, I. Adachi. *Anticancer Research*. 1999;19:3B:2215–2219.
123. Todorović-Raković N, Milovanović J. Interleukin-8 in breast cancer progression. *J Interferon Cytokine Res*. 2013;33:10:563–570. doi: 10.1089/jir.2013.0023.
124. Yi M, Peng C, Xia B, et al. CXCL8 facilitates the survival and paclitaxel-resistance of triple-negative breast cancers. *Clin Breast Cancer*. 2022;22:2:e191–e198. doi: 10.1016/j.clbc.2021.06.009.
125. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. М.: Фоллиант. 2018. 52 с. [Simbircev A.S. *Tsitokiny v Patogeneze i Lechenii Zabolevaniy Cheloveka* = Cytokines in the Pathogenesis and Treatment of Human Diseases. Moscow, Foliant Publ., 2018. 52 p. (In Russ.)].
126. Kaur RP, Vasudeva K, Singla H, et al. Analysis of pro- and anti-inflammatory cytokine gene variants and serum cytokine levels as prognostic markers in breast cancer. *J Cell Physiol*. 2018 Dec;233(12):9716–9723. doi: 10.1002/jcp.26901. Epub 2018 Aug 4.
127. Lv Z, Liu M, Shen J, et al. Association of serum interleukin-10, interleukin-17A and transforming growth factor- $\alpha$  levels with human benign and malignant breast diseases. *Exp Ther Med*. 2018;15:6:5475–5480. doi: 10.3892/etm.2018.6109.
128. Paccagnella M, Abbona A, Michelotti A, et al. Circulating cytokines in metastatic breast cancer patients select different prognostic groups and patients who might benefit from treatment beyond progression. *Vaccines (Basel)*. 2022;10:1:78. doi: 10.3390/vaccines10010078.
129. Kawaguchi K, Sakurai M, Yamamoto Y, et al. Alteration of specific cytokine expression patterns in patients with breast cancer. *Sci Rep*. 2019;9:1:2924. doi: 10.1038/s41598-019-39476-9.
130. Bower, J.E. Inflammation and cancer-related fatigue: Mechanisms, contributing factors, and treatment implications / J.E. Bower. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2014;30:S48–S57. doi: 10.1016/j.bbi.2012.06.011.
131. Коренков В.И., Ожогов А.А. Молекулярные механизмы радиационно-индуцированного фиброза: роль трансформирующего ростового фактора бета // Радиационная биология. Радиоэкология. 2018. Т.58. №6. С. 579–587 [Korenkov V.I., Ozhogin A.A. Molecular Mechanisms of Radiation-Induced Fibrosis: the Role of Transforming Growth Factor Beta. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2018;58:6:579–587 (In Russ.)]. doi: 10.1134/S0869803118060058.
132. Liu, J. Prognostic value of inflammatory scores in patients with breast cancer: a real-world study / J. Liu, Y. Chen, X. Ling, L. Chen, Y. Wang, J. Wang. *Annals of Translational Medicine*. 2021;9:17:1389. doi: 10.21037/atm-21-382.
133. Bottai, G. An immune inflammation score predicts prognosis of patients with operable breast cancer: results from a multicenter study / G. Bottai, C. Truffi, M. Corsi, F. Santarpia, F. Bianchi, M. Marrazzo, M. Di Benedetto, S. Morganti, M. Vingiani, L. Bonini, F. Sottotetti, M. Callari, F. Riva, P. Verderio, M. Sandri, L. Bascialla, M. Battuello, M. Generali, M. Campanile, L. Despini, P. Veronesi, V. Galimberti, M. Tagliabue, T. Triulzi. *Oncol Immunology*. 2021;10:1:1852795. doi: 10.1080/2162402X.2020.1852795.
134. Zhong, S. The role of anti-inflammatory drugs in colorectal cancer / S. Zhong, L. Chen, X. Zhang, D. Yu, J. Tang, J. Zhao. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2023;63:449–472. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-051921-023206.
135. McBride, W.H. Radiation and the microenvironment - tumorigenesis and therapy / W.H. McBride, C.S. Chiang, J.L. Olson, C.C. Wang, J.H. Hong, F. Pajonk, G.J. Dougherty, K.S. Iwamoto, M. Pervan, Y.P. Liao. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4:11:860–867. doi: 10.1038/nrc1475.
136. Lumniczky, K. Radiation-induced changes in the cytokine profile of the tumor microenvironment / K. Lumniczky, G. Sáfrány. *Seminars in Cancer Biology*. 2022;86:2:92–106. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.12.010.
137. Galli, F. Relevance of Immune Cell and Tumor Microenvironment Imaging in the New Era of Immunotherapy / F. Galli, A. Aguilera, A. Esposito, R. C. Delgado, A. L. Malvi, M. I. Ferrer, C. L. Rossi, F. D. Lorenzo. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2020;39:1:89. doi: 10.1186/s13046-020-01586-y.
138. Demaria, S. Role of Local Radiation Therapy in Cancer Immunotherapy / S. Demaria, M. L. Formenti. *JAMA Oncology*. 2015;1:9:1325–1332. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2756.
139. Formenti, S.C. Radiotherapy effects on anti-tumor immunity: implications for cancer treatment / S.C. Formenti, S. Demaria. *Frontiers in Oncology*. 2013;3:128. doi: 10.3389/fonc.2013.00128.
140. Yovino, S. 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 / S. Yovino, R. Grossman. *Cancer Investigation*. 2013;31:2:140–144. doi: 10.3109/07357907.2012.762780.
141. Dancy, J. Radiation-induced apoptosis in human lymphocytes: potential as a biological dosimeter / J. Dancy, E. Depledge, A. Norman, K. Childs, R. Savage. *Health Physics*. 1996;71:5:685–691. doi: 10.1097/00004032-199611000-00011.
142. Golden, E.B. An Abscopal Response to Radiation and Ipilimumab in a Patient with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer / E.B. Golden, S. Demaria, P.B. Schiff, A. Chachoua, S.C. Formenti. *Cancer Immunology Research*. 2013;1:6:365–372. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0115.
143. Galluzzi, L. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease / L. Galluzzi, A. Buqué, O. Kepp, L. Zitvogel, G. Kroemer. *Nature Reviews Immunology*. 2017;17:2:97–111. doi: 10.1038/nri.2016.107.
144. Vanpouille-Box, C. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumor immunogenicity / C. Vanpouille-Box, J.M. Diamond, K.A. Pilones, J. Zavadil, S.C. Formenti, M. Barcellos-Hoff, S. Demaria. *Nature Communications*. 2017;8:1:15618. doi: 10.1038/ncomms15618.
145. Deng, L. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice / L. Deng, H. Liang, M. Xu, X. Yang, B. Burnette, A. Arina, X.-D. Li, H. Mauceri, M. Beckett, T. Darga, X. Huang, T.F. Gajewski, Z.J. Chen, Y.-X. Fu, R.R. Weichselbaum. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124:2:687–695. doi: 10.1172/JCI67313.
146. Gropper, A.B. Culturing CTLs under Hypoxic Conditions Enhances Their Cytotoxicity and Improves Their Anti-tumor Function / A.B. Gropper, R. Shapira, R. Dahan, T. Meir, N. Karako-Lampert, K. Hershkovitz, A. Elboim, O. Mandelboim. *Cell Reports*. 2017;18:4:920–931. doi: 10.1016/j.celrep.2016.12.078.
147. Reits, E.A. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy / E.A. Reits, J.W. Hodge, C.A. Herberts, T.A. Groothuis, M. Chakraborty, E.K. Wansley, K. Camphausen, R.M. Luiten, A.H. de Ru, J. Neijssen, A. Griekspoor, J. Mesman, F.A. Vyth-Dreese, T. van Hall, B. Ossendorp, J.J. Neefjes, J.P. Schlom, H.M. Pinedo. *Journal of Experimental Medicine*. 2006;203:5:1259–1271. doi: 10.1084/jem.20052494.
148. Lhuillier, C. Radiotherapy-exposed CD8+ and CD4+ neoantigens enhance tumor control / C. Lhuillier, N. Rudqvist, T. Yamazaki, T. Zhang, M. Charpentier, J. Galluzzi, S. Dephore, R. Clancy-Thompson, P. Lussier, J. P. G. Vanpouille-Box, S. Demaria, S.C. Formenti, J. N. Kochenderfer, E. Stanchina, E. R. Fearon, E. A. Grimm, S. W. Lowe, R. D. Schreiber, S. A. Chow, K. S. Campbell, N. P. Restifo, S. C. Formenti. *Journal of Clinical Investigation*. 2021;131:5:e138740. doi: 10.1172/JCI138740.
149. Cho, O. Radiation-related Lymphopenia as a New Prognostic Factor in Limited-stage Small Cell Lung Cancer / O. Cho, M. Chun, Y.-Y. Oh, M.H. Guak, Y.L. Noh. *Tumori Journal*. 2016;102:5:496–502. doi: 10.5301/tj.5000469.
150. Tang, C. Lymphopenia association with gross tumor volume and lung V5 and its effects on non-small cell lung cancer patient outcomes / C. Tang, M.S. Liao, D.E. Gomez, C.L. Lee, C. Lin, X.R. Zhu, R. Mohan, J.Y. Chang. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2014;89:5:1084–1091. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.025.
151. Grossman, S.A. Immunosuppression in Patients with High-Grade Gliomas Treated with Radiation and Temozolomide / S.A. Grossman, J. Ye, G. Lesser, A. Sloan, H. Carraway, S. Desideri, S. Piantadosi. *Clinical Cancer Research*. 2011;17:16:5473–5480. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0774.
152. 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 [Smirnova L.Ye., Poddubnaya I.V., Garin A.M. Dynamics of Cellular Immunity Parameters in Breast Cancer Patients after Combination Treatment. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy. 2019;18:4:44–50 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1726-9784-2019-18-4-44-50.
153. Campian, J.L. Severe treatment-related lymphopenia in patients with newly diagnosed rectal cancer / J.L. Campian, M. Sarai, X. Ye, M. Marur, S.A. Grossman. *Cancer Medicine*. 2014;3:6:1505–1511. doi: 10.1002/cam4.321.
154. Schaeue, D. T-cell responses to survive in cancer patients undergoing radiation therapy / D. Schaeue, W.H. McBride. *Clinical Cancer Research*. 2005;11:14:5204–5211. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0098.
155. Kachikwu, E.L. Radiation enhances regulatory T cell representation / E.L. Kachikwu, K.S. Iwamoto, Y.-P. Liao, J.-J. Wang, F. DeMarco, P. Agazaryan, T.G. Economou, J.S. Nelson, W.H. McBride. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2011;81:4:1128–1135. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.034.
156. Petit, T. Lymphocyte depletion and repopulation after chemotherapy for primary breast cancer / T. Petit, M. Haegele, P. Fargeot, J. Ghnassia, J. Vogel, J. Bey. *Breast Cancer Research*. 2001;3:3:157–163. doi: 10.1186/bcr290.

157. Lissoni, P. Effects of radiotherapy on the lymphocyte subpopulations and lymphokine-activated killer cell activity in cancer patients / P. Lissoni, F. Rovelli, F. Brivio, A. Ardizzoia, M. Cazzaniga, G. Tancini. *Tumori Journal*. 1990;76;5:464–467. doi: 10.1177/030089169007600510.
158. Potter, R. In vivo parameters influencing the fate of T-cell receptor (TCR)-transduced T cells after locoregional adoptive transfer for cancer therapy / R. Potter, K. Schuler, J. Geiselhart, K. Losch, M. Wiesinger, L. Edinger, U. Gückel, A. Mackensen, R. Handgretinger, U. M. Lauer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2001;50;4:200–210. doi: 10.1007/s002620100190.
159. Qu, Y. Gamma-ray resistance of regulatory CD4+CD25+Foxp3+ T cells in mice / Y. Qu, J. Zhang, G. Wu, H. Zhang, J. Wang, P. Zhang, X. Liu, F. Du, X. Cao, Z. Liu. *Radiation Research*. 2010;173;2:148–157. doi: 10.1667/RR1989.1.
160. Balmanoukian, A. The association between treatment-related lymphopenia and survival in newly diagnosed patients with resected adenocarcinoma of the pancreas / A. Balmanoukian, X. Ye, K. Herman, E. Laheru, S.A. Grossman. *Cancer Investigation*. 2012;30;8: 571–576. doi: 10.3109/07357907.2012.700987.
161. Lee, Y. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment / Y. Lee, S.L. Auh, Y. Wang, B. Burnette, Y. Wang, Y. Meng, M. Beckett, R. Sharma, R. Chin, T. Tu, M.J. Weichselbaum, R.R. Fu. *Blood*. 2009;114;3:589–595. doi: 10.1182/blood-2009-02-206870.
162. Weichselbaum, R.R. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? / R.R. Weichselbaum, H. Liang, L. Deng, Y.-X. Fu. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2017;14;6:365–379. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.211.
163. Dovedi, S.J. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade / S.J. Dovedi, A.L. Adlard, G. Lipowska-Bhalla, C. McKenna, S. Jones, E.J. Cheadle, I.F. Stratford, M. Poon, R. Morrow, Y. Stewart, C. Crowther, H. Wykosky, L.A. Emens, P. Hersey, M.J. Glennie, A. Patin, R.W. Wilkinson, R. Illidge. *Cancer Research*. 2014;74;19:5458–5468. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1258.
164. Schaub, D. Regulatory T cells in radiotherapeutic responses / D. Schaub, W.H. McBride. *Frontiers in Oncology*. 2012;2;Art. 90. doi: 10.3389/fonc.2012.00090.
165. Sakaguchi, S. Regulatory T Cells and Human Disease / S. Sakaguchi, K. Wing, Y. Onishi, P. Prieto-Martin, T. Yamaguchi. *Annual Review of Immunology*. 2020;38:541–566. doi: 10.1146/annurev-immunol-042718-041717.
166. Klug, F. Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS+M1 phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy / F. Klug, H. Prakash, P.E. Huber, T. Seibel, N. Bender, N. Halama, C. Pfirschke, R.H. Voss, C. Timke, L. Umansky, K. Klapproth, K. Schakel, S. Garbi, D. Jäger, J. Weitz, H. Schmitz-Winnenthal, G.J. Hammerling, P. Bechthove. *Cancer Cell*. 2013;24;5:589–602. doi: 10.1016/j.ccr.2013.09.014.
167. Shiao, S.L. TH2-Polarized CD4+ T Cells and Macrophages Limit Efficacy of Radiotherapy / S.L. Shiao, S. Ruffell, D. DeNardo, B.M. Faddegon, C.C. Park, L.M. Coussens. *Cancer Immunology Research*. 2015;3;5:518–525. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0232.
168. Sakaguchi, S. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system / S. Sakaguchi, M. Miyara, C. Costantino, D. Hafler. *Nature Reviews Immunology*. 2010;10;7:490–500. doi: 10.1038/nri2785.
169. Vitale, M. NK-dependent DC maturation is mediated by TNFalpha and IFNgamma released upon engagement of the Nkp30 triggering receptor / M. Vitale, C. Bottino, S. Sivori, L. Sanseverino, R. Castriconi, E. Moretano, R. Augugliaro, L. Moretta, A. Moretta. *Blood*. 2005;106;2:566–571. doi: 10.1182/blood-2004-10-4035.
170. Krijgsman, D. Natural Killer Cells in Clinical Development as Non-Engineered, Engineered, and Combination Therapies / D. Krijgsman, P. Hokland, P.J.K. Kuppen. *Journal of Hematology & Oncology*. 2022;15;1;Art. 164. doi: 10.1186/s13045-022-01382-5.
171. Kopp, H.G. Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS+M1 phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy / H.G. Kopp, S.T. Placke, H.R. Salih. *Blood*. 2009;114;3:589–595. doi: 10.1182/blood-2009-01-201368. (Об NK при РМЖ см. след.)
172. Gasser, S. The DNA damage pathway regulates innate immune system ligands of the NKG2D receptor / S. Gasser, S. Orsulic, E.J. Brown, D.H. Raulet. *Nature*. 2005;436;7054:1186–1190. doi: 10.1038/nature03884.
173. Janssen, E.M. CD4+ T cells are required for secondary expansion and memory in CD8+ T lymphocytes / E.M. Janssen, E.E. Lemmens, T. Wolfe, U. Christen, M.G. von Herrath, S.P. Schoenberg. *Nature*. 2003;421;6925:852–856. doi: 10.1038/nature01441.
174. Merrick, A. Immunosuppressive effects of radiation on human dendritic cells: reduced IL-12 production on activation and impairment of naïve T-cell priming / A. Merrick, J. Errington, K. Jones, K. O'Donnell, K. Self, K. Harrington, R. Pandha, L. Vile, P. Selby, R. Prestwich, A. Melcher. *British Journal of Cancer*. 2005;92;8:1450–1458. doi: 10.1038/sj.bjc.6602518.
175. Moeller, B.J. Radiation Activates HIF-1 to Regulate Vascular Radiosensitivity in Tumors: Role of Reoxygenation, Free Radicals, and Stress Granules / B.J. Moeller, Y. Cao, C.Y. Li, M.W. Dewhirst. *Cancer Cell*. 2004;5;5:429–441. doi: 10.1016/S1535-6108(04)00115-1.
176. Wild, A.T. Lymphocyte-Sparing Effect of Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients with Unresectable Pancreatic Cancer / A.T. Wild, J.M. Herman, K.S. Dholakia, T.R. Moningi, Y. Lu, T.M. Rosati, S.A. Pawlik, E.K. Fishman, R.H. Hruban, E.J. Wolfgang, L. Zheng, D. Laheru, E.G. Weiss, M.G. Goggins, J.L. Cameron, C.L. Wolfgang, J. Tran. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2016;94;3:571–579. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.026.
177. Bates, G.J. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse / G.J. Bates, S.B. Fox, C. Han, R.D. Leek, J.F. Garcia, A.L. Harris, A.L. Banham. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24;34:5373–5380. doi: 10.1200/JCO.2006.05.9584.
178. Denkert, C. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer / C. Denkert, G. von Minckwitz, S.D. Darb-Esfahani, B. Lederer, B.M. Heppner, K.E. Weber, J. Budczies, J. Huober, F. Klauschen, J.U. Blohmer, S. Loibl, M. Schmitt, W.D. Schmitt, K.S. Tesch, P.A. Fasching, K. Engels, C. Schneeweiss, A. Hartmann, W. Dietel, K. Engels, C. Schneeweiss, A. Hartmann, W. Dietel, K. Engels, C. Schneeweiss, A. Hartmann, W. Dietel. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28;1:105–113. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7370.
179. Twyman-Saint Victor, C. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer / C. Twyman-Saint Victor, A.J. Rech, A. Maity, R. Rengan, K.E. Pauken, E. Stelekati, J.L. Benci, B. Xu, H. Dada, P.M. Odorizzi, R.S. Herati, K.D. Mansfield, D. Patsch, R.K. Amaravadi, L.M. Schuchter, H. Ishwaran, R. Mick, D.A. Pryma, X. Xu, M.D. Feldman, T.C. Gangadhar, S.M. Hahn, E.J. Wherry, R.H. Vonderheide, A.J. Minn. *Nature*. 2015;520;7547:373–377. doi: 10.1038/nature14292.
180. Theelen, W.S.M.E. 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 / W.S.M.E. Theelen, H.M.U. Peulen, F. Lalezari, V. van der Noort, J.F. de Vries, J.G. Aerts, M.A. Dumoulin, I. Bahce, M. Niemeijer, C. De Langen, E.F. Smit, H.J.M. Groen, E. E. Schoubers, J. P. J. van der Heijden, E. H. F. M. van der Heijden, C. H. van den Heuvel, C. M. L. Herder, G. J. M. Herder, C. R. C. Riedl, M. H. F. M. van der Heijden, C. H. van den Heuvel, C. M. L. Herder, G. J. M. Herder, C. R. C. Riedl, M. H. F. M. van der Heijden, C. H. van den Heuvel, C. M. L. Herder, G. J. M. Herder, C. R. C. Riedl. *JAMA Oncology*. 2019;5;9:1276–1282. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1478.
181. Huang, A.C. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response / A.C. Huang, M.A. Postow, R.J. Orlowski, R. Mick, B. Bengsch, S. Manne, W. Xu, S. Harmon, J.R. Giles, B. Wenz, M. Adamov, D. Kuk, K.S. Panageas, C. Carrera, P. Wong, F. Quagliariello, B. Wubbenhorst, K. D'Andrea, K.L. Pauken, R.C. Herati, R.P. Staup, J.M. Schenkel, S. McGettigan, S. Kothari, S.M. George, R.H. Vonderheide, R.K. Amaravadi, G.C. Karakousis, L.M. Schuchter, X. Xu, K.L. Nathanson, J.D. Wolchok, E.J. Wherry, T.C. Gangadhar. *Nature*. 2017;545;7652:60–65. doi: 10.1038/nature22079.
182. Martin, M. Late normal tissue sequelae from radiation therapy for carcinoma of the tonsil: patterns of fractionation study of radiobiology / M. Martin, F. Lefaix, S. Delanian. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2000;48;3:737–744. doi: 10.1016/S0360-3016(00)00685-4.
183. Demaria, S. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated / S. Demaria, B. Ng, M.L. Devitt, J.S. Babb, N. Kawashima, L. Liebes, S.C. Formenti. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2004;58;3:862–870. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.012.
184. De Wolf, K. The potential of hypofractionated radiation therapy to improve the therapeutic ratio in breast cancer / K. De Wolf, P. Ost. *Breast Care*. 2013;8;1:33–38. doi: 10.1159/000346826.
185. Deutsch, E. Stereotactic ablative radiotherapy for oligometastatic cancer: a new standard of care or a fad? / E. Deutsch, J. Soria, D. Planchard, J. Bahleda, C. Le Péchoux, A. Dunant, F. André, P. Besse. *The Lancet Oncology*. 2013;14;6:e229–e238. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70001-8.
186. Ghiringhelli, F. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients / F. Ghiringhelli, C. Menard, P.E. Puig, S. Ladoire, S. Roux, F. Martin, E. Solary, A. Le Cesne, L. Zitvogel, C. Chauffert. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2007;56;5:641–648. doi: 10.1007/s00262-006-0225-8.
187. Kirkwood, J.M. Interferon alpha-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684 / J.M. Kirkwood, M.H. Strawderman, M.S. Ernstoff, T.J. Smith, E.C. Borden, R.H. Blum. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14;1:7–17. doi: 10.1200/JCO.1996.14.1.7.
188. 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 [Baldueva S.A., Lipatova A.V. The Role of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Oncogenesis. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena* = P.A. Herzen Journal of Oncology. 2018;7;3:45-53 (In Russ.)]. doi: 10.17116/onkol20187345-53.
189. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94;7:3195-3199. doi: 10.1073/pnas.94.7.3195.
190. Козлов В.А. Цитокины: регуляция иммунного ответа при патологии // Медицинская иммунология. 2003. Т.5. №5-6. С. 465-478 [Kozlov V.A. Cytokines: Regulation of the Immune Response in Pathology. *Meditsinskaya Immunologiya* = Medical Immunology. 2003;5;5-6:465-478 (In Russ.)].
191. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71;3:209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
192. Balkwill F. TNF-alpha in promotion and progression of cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2006;25;3:409-416. doi: 10.1007/s10555-006-9005-3.
193. Sethi G, Sung B, Aggarwal BB. TNF: a master switch for inflammation to cancer. *Front Biosci*. 2008;13:5094-5107. doi: 10.2741/3066.
194. Leek RD, Landers RJ, Harris AL, Lewis CE. Necrosis correlates with high vascular density and focal macrophage infiltration in invasive carcinoma of the breast. *Br J Cancer*. 1999 Feb;79;5-6:991-5. doi: 10.1038/sj.bjc.6690158.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Соблюдение этических стандартов.** Исследование было одобрено биоэтическим комитетом на сессии Ученого совета ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России (выписка № 112 от 22.11.2023).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 20.01.2026. **Принята к публикации:** 25.02.2026.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Compliance with ethical standards.** The study was approved by the Bioethics Committee at the section of the Academic Council of the A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center (extract No. 112 dated 22.11.2023).

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

**Article received:** 20.01.2026. **Accepted for publication:** 25.02.2026.