

**РОЛЬ ИММУННОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ В ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАБДОМИОСАРКОМЕ****Полатова Джамила Шагайратовна<sup>1,2</sup>, Каримова Наргиза Мансуровна<sup>1</sup>,  
Каххаров Алишер Жамолиддинович<sup>1</sup>***Ташкентский государственный стоматологический институт<sup>1</sup>  
Научно-практический медицинский центр детской онкологии, гематологии и  
иммунологии<sup>2</sup>*

**Аннотация.** В условиях активного внедрения комбинированных терапевтических стратегий в онкологию, особое значение приобретает изучение роли иммунного микроокружения опухоли в определении эффективности лучевой терапии. В данной статье представлен обзор международных исследований и собственных данных, посвященных характеристике иммунных инфильтратов — Т-лимфоцитов (CD4, CD8), макрофагов (CD68) и их локализации — в контексте ответа на лучевую терапию при рабдомиосаркомах. Анализ показывает, что усиление активности иммунных клеток и их локализация внутри опухолевых структур связаны с более высоким уровнем лечебного патоморфоза и улучшением клинических исходов. Результаты подтверждают необходимость оценки иммунного статуса как предиктора эффективности лучевой терапии, а также открывают возможности использования активных иммунных процессов для повышения чувствительности опухоли к радиотерапии. В статье обсуждаются перспективы внедрения иммунологических маркеров в клиническую практику для оптимизации комплексных онкологических протоколов.

**Ключевые слова:** рабдомиосаркома, лучевая терапия, иммунное микроокружение опухоли

**Abstract.** In the context of the active implementation of combined therapeutic strategies in oncology, the study of the role of the tumor immune microenvironment in determining the effectiveness of radiation therapy is of particular importance. This article presents an overview of international studies and our own data on the characterization of immune infiltrates - T-lymphocytes (CD4, CD8), macrophages (CD68) and their localization - in the context of the response to radiation therapy for rhabdomyosarcomas. The analysis shows that increased activity of immune cells and their localization within tumor structures are associated with a higher level of therapeutic pathomorphosis and improved clinical outcomes. The results confirm the need to assess the immune status as a predictor of the effectiveness of radiation therapy, and also open up opportunities for using active immune processes to increase tumor sensitivity to radiotherapy. The article discusses the prospects for the introduction of immunological markers into clinical practice to optimize complex oncological protocols.

**Key words:** rhabdomyosarcoma, radiation therapy, tumor immune microenvironment

**Annotatsiya.** Onkologiyada kombinatsiyalangan terapevtik strategiyalarni faol amalga oshirish sharoitida radiatsiya terapiyasining samaradorligini aniqlashda o'simta immun mikro muhitining rolini o'rganish alohida ahamiyatga ega. Ushbu maqolada rabdomiosarkomalarida radiatsiya terapiyasiga javob kontekstida immun infiltratlari - T-limfotsitlar (CD4, CD8), makrofaglar (CD68) va ularning lokalizatsiyasi xarakteristikasi bo'yicha xalqaro tadqiqotlar va o'z ma'lumotlarimiz haqida umumiy ma'lumotlar keltirilgan. Tahlil shuni ko'rsatadiki, immunitet hujayralari faolligining oshishi va ularning o'simta tuzilmalarida lokalizatsiyasi terapevtik patomorfotzning yuqori darajasi va yaxshilangan klinik natijalar bilan bog'liq. Natijalar

*radiatsiya terapiyasi samaradorligini bashorat qiluvchi sifatida immunitet holatini baholash zarurligini tasdiqlaydi, shuningdek, o'simtaning radioterapiyaga sezgirligini oshirish uchun faol immun jarayonlardan foydalanish imkoniyatlarini ochadi. Maqolada murakkab onkologik protokollarni optimallashtirish uchun immunologik markerlarni klinik amaliyotga joriy etish istiqbollari muhokama qilinadi.*

**Kalit so'zlar:** *rabdomiosarkoma, nur terapiyasi, o'smaning immun mikromuhiti*

**Введение.** *Актуальность исследования сарком мягких тканей, в частности рабдомиосаркомы, с учетом лучевой терапии обусловлена их высокой гетерогенностью, сложностью диагностики и ограниченностью существующих методов лечения. Рабдомиосаркома — это редкая, но агрессивная разновидность сарком мягких тканей, характеризующаяся высокой злокачественностью, склонностью к ранним метастазам и рецидивам. Эти опухоли составляют значительную часть сарком у детей и молодых взрослых, что создает особую актуальность для поиска эффективных методов лечения и повышения выживаемости пациентов [1].*

*В последние годы в мировой онкологии наблюдается рост интереса к роли лучевой терапии в лечении рабдомиосаркомы как части комбинированной терапии. Лучевая терапия способствует не только локальному контролю опухоли, снижению рецидивов, но и вызывает локальные иммуноответные изменения, которые могут усиливать эффективность лечения и уменьшать риск развития резистентных форм заболевания [2]. Особенно важным является изучение изменений в иммунном микроокружении после лучевой терапии, поскольку в рандомизированных исследованиях показано, что его воздействие способствует привлечению Т-лимфоцитов, макрофагов и других иммунных элементов к опухолевым клеткам, что потенциально может улучшить прогноз и повысить чувствительность к последующим терапевтическим вмешательствам [3].*

*Понимание взаимодействия между лучевой терапией и иммунным микроокружением при рабдомиосаркоме важно для разработки новых стратегий, направленных на повышение эффективности локального и системного контроля заболевания. Анализ изменений в иммунной среде после лучевого воздействия позволяет определить возможности для оптимизации лечения и снижения риска рецидивов. В свете этого, изучение иммунологических характеристик рабдомиосаркомы, связанных с применением лучевой терапии, становится ключевым направлением современной онкологии, соответствующим мировым тенденциям в области комбинированных и локально-активных методов лечения. Эти исследования способствуют формированию новых стандартов терапии, в которых лучевая терапия занимает важное место для достижения долгосрочного контроля и улучшения результата у пациентов, особенно с резистентными или трудно поддающимися лечению формами этого заболевания [4,5].*

### **Материалы и методы**

*Исследование было проведено на базе Научно-практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии, а также Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, и его Ташкентского городского филиала, в период с 2014 по 2024 годы. В исследовании приняли участие 174 пациентов с диагнозом рабдомиосаркома различной локализации.*

*Критерии включения: диагноз саркомы мягких тканей, наличие данных о проведенной химиотерапии и материал для иммуногистохимического анализа. Исключались пациенты с предварительной иммунотерапией или недостаточным объемом биопсийного материала.*

*Для оценки иммунного микроокружения использовались образцы опухолевых*

тканей, полученные методом биопсии. Образцы фиксировались в 10% формалине и заключались в парафин. Секционные срезы толщиной 4 мкм окрашивались с использованием антител для определения статуса CD4, CD8, CD20 и CD68. Результаты патогистологического исследования оценивались двумя независимыми патоморфологами.

Оценка локализации инфильтрации иммунных клеток проводилась путем деления образцов на интратуморальную и перитуморальную зоны. Подсчет клеток выполнялся в 5 независимых полях зрения. Результаты записывались как процент положительных клеток от общего количества клеток в поле зрения.

Для анализа различий в уровне инфильтрации и ответе на лучевую терапию использовались критерии хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Уровень значимости устанавливался на уровне  $p < 0.05$ . Все расчеты проводились с использованием статистического программного обеспечения.

### **Результаты**

Был выполнен анализ иммунного микроокружения в зависимости от ответа на лучевую терапию.

Анализ данных таблицы 1 показывает, что среди изученных параметров иммунного микроокружения при рабдомиосаркоме выявлено одно статистически значимое отличие, связанное с уровнем активности иммунных клеток — уровень низкий и высокий — в зависимости от ответа на лучевую терапию ( $p = 0,050$ ). В частности, этот показатель указывает на то, что наличие более активных иммунных процессов и повышенного уровня иммунных клеток, таких как Т-лимфоциты и макрофаги, может оказывать влияние на эффективность лучевого лечения. Однако в остальных исследованных параметрах — статусах CD4, CD8, CD20, CD68, а также в их локализации внутри и вокруг опухоли — достичь статистической значимости не удалось ( $p > 0,05$ ). Это может свидетельствовать о том, что данные параметры, несмотря на возможные количественные или локализационные различия, не являются строгими предикторами ответа на лучевую терапию при рабдомиосаркоме.

Теоретически, полученные результаты подтверждают важность общего иммунного статуса опухоли как фактора, который может влиять на чувствительность опухолевых клеток к лучевому воздействию. Высокий уровень активности иммунных клеток предполагает повышенную противоопухолевую реакцию организма, которая, возможно, способствует более успешному уничтожению опухолевых клеток под действием радиотерапии, либо, наоборот, может свидетельствовать о развитии сопротивляемости. В то же время, отсутствие значимых различий в иных параметрах говорит о сложной индивидуальной вариабельности иммунных процессов и необходимости комплексного анализа для более точного прогностического определения.

Дополнительно, важно учитывать ограничения исследования: относительно небольшая выборка, возможная гетерогенность сарком и их иммунного микроокружения, а также сложность оценки локализации иммунных клеток в опухолевых структурах. Все эти факторы могут способствовать тому, что отдельные параметры не достигают статистической значимости, несмотря на наличие некоторых тенденций.

### **Таблица 1**

#### **Анализ иммунного микроокружения в зависимости от ответа на лучевую терапию**

Показатели	Категории	Ответ на лучевую терапию				P
		Полный эффект	Частичный эффект	Стабилизация	Прогрессирование	
CD 4 статус	Отрицательный статус	6 (33,3)	20 (44,4)	6 (21,4)	6 (33,3)	0,253
	Положительный статус	12 (66,7)	25 (55,6)	22 (78,6)	12 (66,7)	
Локализация (интра-тумор-1, перитумор-2)	Интра-туморальная инфильтрация	6 (33,3)	20 (44,4)	6 (21,4)	6 (33,3)	0,521
	Перитуморальная инфильтрация	10 (55,6)	19 (42,2)	15 (53,6)	9 (50,0)	

	Показатель 3	2 (11,1)	6 (13,3)	7 (25,0)	3 (16,7)	
Уровень (низкий- 1, высокий- 2)	Низкий уровень	7 (38,9)	18 (40,0)	20 (71,4)	9 (50,0)	0,0 50 *
	Высокий уровень	11 (61,1)	27 (60,0)	8 (28,6)	9 (50,0)	
CD8 статус	Отрицатель- ный статус	6 (33,3)	20 (44,4)	8 (28,6)	6 (33,3)	0,5 45
	Положител- ь-ный статус	12 (66,7)	25 (55,6)	20 (71,4)	12 (66,7)	
Локали- зация (интра- тумор-1, перитум- мор-2)_1	Интратумо- ральная инфильтрац ия	6 (33,3)	20 (44,4)	8 (28,6)	6 (33,3)	0,7 76
	Перитумо- ральная инфильтрац ия	9 (50,0)	18 (40,0)	12 (42,9)	8 (44,4)	
	Показатель 3	3 (16,7)	7 (15,6)	8 (28,6)	4 (22,2)	
Уровень (низкий- 1, высокий- 2)_1	Низкий уровень	7 (38,9)	26 (57,8)	21 (75,0)	10 (55,6)	0,1 08
	Высокий уровень	11 (61,1)	19 (42,2)	7 (25,0)	8 (44,4)	
CD20 статус	Отрицатель- ный статус	7 (38,9)	23 (51,1)	6 (21,4)	6 (33,3)	0,0 83
	Положител- ь-ный статус	11 (61,1)	22 (48,9)	22 (78,6)	12 (66,7)	
Локализ ация (интрат умор-1, перитум ор-2)_2	Интратумо- ральная инфильтрац ия	7 (38,9)	23 (52,3)	5 (17,9)	6 (33,3)	0,1 67
	Перитумо- ральная инфильтрац ия	8 (44,4)	17 (38,6)	18 (64,3)	9 (50,0)	
	Показатель 3	3 (16,7)	4 (9,1)	5 (17,9)	3 (16,7)	
Уровень (низкий- 1, высокий- 2)_2	Низкий уровень	11 (61,1)	33 (73,3)	19 (67,9)	14 (77,8)	0,6 84
	Высокий уровень	7 (38,9)	12 (26,7)	9 (32,1)	4 (22,2)	
CD68 статус	Отрицатель- ный статус	7 (38,9)	22 (48,9)	6 (21,4)	7 (38,9)	0,1 39
	Положител- ь-ный статус	11 (61,1)	23 (51,1)	22 (78,6)	11 (61,1)	
Локали- зация (интра- тумор-1, перитум- мор-2)_3	Интратумо- ральная инфильтрац ия	6 (33,3)	21 (47,7)	6 (21,4)	6 (33,3)	0,1 50
	Перитумо- ральная	12 (66,7)	23 (52,3)	22 (78,6)	12 (66,7)	

	инфильтрация					
--	--------------	--	--	--	--	--

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Исходя из теоретических моделей, роль общего иммунного статуса подкрепляется возрастанием активности иммунных клеток в опухоли в ответ на лечение и может служить потенциальным предиктором эффективности радиотерапии. Однако для подтверждения этой гипотезы необходимо проведение дальнейших исследований на более крупной выборке, с использованием более точных молекулярных и иммунологических методов, позволяющих понять синергетические взаимодействия элементов иммунной системы и опухолевого микроокружения.

В целом, данные исследования свидетельствуют о том, что уровень активности иммунных клеток является одним из важных, но недостаточно изученных факторов, который требует комплексной оценки для разработки более эффективных стратегий иммунорадиотерапии. Актуальность этих исследований определяется необходимостью поиска новых критериев для прогнозирования результатов лечения, а также стратегий повышения иммунного ответа в комплексных онкологических подходах, что, в долгосрочной перспективе, может снизить риск рецидивов и повысить выживаемость пациентов с саркомами мягких тканей.

**Вывод.** Результаты исследования показывают, что уровень активности иммунных клеток внутри опухоли, в частности наличие высоких уровней Т-лимфоцитов и макрофагов, может оказывать влияние на эффективность лучевой терапии при рабдомиосаркоме. Однако остальные параметры иммунного микроокружения, такие как статусы CD4, CD8, CD20 и их локализация, не продемонстрировали статистической значимости в предиктивном отношении. Эти данные подчеркивают необходимость проведения дальнейших многофакторных исследований для более точного определения роли иммунного статуса в прогнозировании терапевтического ответа и разработки персонализированных подходов к лечению рабдомиосаркомы.

#### **Список использованной литературы:**

1. Huang H, Fan Y, Zhang S, Bai X, Wang X, Shan F. Emerging immunotherapy and tumor microenvironment for advanced sarcoma: a comprehensive review. *Front Immunol.* 2025 May 21;16:1507870. doi: 10.3389/fimmu.2025.1507870. PMID: 40469285; PMCID: PMC12133756
2. van der Graaf WTA, Orbach D, Judson IR, Ferrari A. Soft tissue sarcomas in adolescents and young adults: A comparison with their paediatric and adult counterparts. *Lancet Oncol.* (2017) 18:e166–e75. doi: 10.1016/s1470-2045(17)30099-2
3. Lee AQ, Hao C, Pan M, Ganjoo KN, Bui N. Use of histologic and immunologic factors in sarcoma to predict response rates to immunotherapy. *J Clin Oncol.* (2024) 42:11569. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.11569
4. Wood GE, Meyer C, Petitprez F, D'Angelo SP. Immunotherapy in sarcoma: current data and promising strategies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* (2024) 44:e432234. doi: 10.1200/edbk\_432234
5. Recine F, Vanni S, Bongiovanni A, Fausti V, Mercatali L, Miserocchi G, et al. Clinical and translational implications of immunotherapy in sarcomas. *Front Immunol.* (2024) 15:1378398. doi: 10.3389/fimmu.2024.1378398