



Значение уровня эксцизионных колец Т-клеточных рецепторов и к-делеционного элемента рецептора В-клеток в эффективности терапии метастатического рака яичников

А.В. Султанбаев^{1–3}, И.А. Тузанкина^{3, 4}, К.В. Менышков^{1, 2}, А.Ф. Насретдинов¹, Н.И. Султанбаева¹, Ш.И. Мусин¹, А.А. Измайлова^{1, 2}, М.В. Султанбаев², А.А. Измайлова⁵, Е.А. Трошенков⁵, Д.А. Кудлай^{2, 6, 7}

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450054 Уфа, пр-кт Октября, 73/1;

²ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3;

³ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН»; Россия, 620078 Екатеринбург, ул. Первомайская, 106;

⁴ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница»; Россия, 620085 Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32;

⁵Московский научный исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 119121 Москва, ул. Погодинская, 6, стр. 1;

⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁷ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Александр Валерьевич Султанбаев rkodrb@yandex.ru

Введение. В формировании специфического противоопухолевого иммунитета важная роль отводится экспрессии лигандов запограммированной клеточной гибели-1, антигенной нагрузке и рецепторам иммунокомпетентных клеток. Маркером разнообразия рецепторов иммунокомпетентных клеток к различным антигенам являются эксцизионные кольца к-делеционного элемента В-клеток (KREC) и Т-клеточного рецептора (TREC), которые представляют собой внекромосомные структуры ДНК.

Цель исследования – оценка влияния уровней TREC и KREC на эффективность терапии олапаривом больных генерализованным раком яичников.

Материалы и методы. В исследование включены 40 пациенток, находящихся на лечении в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (РКОД) Минздрава Республики Башкортостан по поводу рака яичников. Локальным этическим комитетом РКОД 21 июля 2022 г. утвержден протокол «ИО-001» одноцентрового нерандомизированного открытого клинического исследования «Определение TREC и KREC у пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций». Всем пациенткам была назначена терапия олапаривом (международное непатентованное наименование). Средний возраст пациенток составил 57,92 года (от 27 лет до 81 года). Для определения мутаций в генах, связанных с HRD (дефицитом гомологичной рекомбинации), применяли секвенирование следующего поколения путем аллель-специфической полимеразной цепной реакции. До начала терапии проводили оценку уровня TREC и KREC всех пациенток.

Результаты. До начала терапии в общей популяции медиана TREC составила 9,6 копии/ 10^5 клеток, медиана KREC – 183,8 копий/ 10^5 клеток. Минимальный и максимальный уровень TREC составили 0,07 копии/ 10^5 клеток и 215 копий/ 10^5 клеток соответственно. Минимальный и максимальный уровни KREC составили 2,8 копии/ 10^5 клеток и 1559,42 копии/ 10^5 клеток соответственно. В группе пациенток с прогрессированием заболевания наблюдали низкий уровень TREC. По результатам исследования прогрессирование заболевания прогнозировалось при значении TREC <13,23 копии/ 10^5 клеток. Полученные результаты указывают на статистически значимый низкий уровень KREC до начала лечения у пациенток, прогрессировавших на фоне терапии олапаривом.

Заключение. Определена прогностическая роль TREC и KREC. Выявлены пороговые уровни TREC (13,23 копии/ 10^5 клеток) и KREC (251,04 копии/ 10^5 клеток), ниже которых наблюдалось прогрессирование заболевания. Дальнейшее исследование позволит учитывать динамику изменения уровней TREC и KREC, а также использовать прогностическое значение этих параметров в лечении рака яичников.

Ключевые слова: рак яичников, TREC, KREC, противоопухолевый иммунитет, дефицит гомологичной рекомбинации

Для цитирования: Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Меньшиков К.В. и др. Значение уровня эксцизионных колец Т-клеточных рецепторов и κ-делеционного элемента рецептора В-клеток в эффективности терапии метастатического рака яичников. Российский биотерапевтический журнал 2025;24(4):31–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-4-31-38>

The importance of the level of T-cell receptor excision circles and κ-deletion B-cell receptor excision circles in the effectiveness of therapy for metastatic ovarian cancer

Alexander V. Sultanbaev^{1–3}, Irina A. Tuzankina^{3, 4}, Konstantin V. Menshikov^{1, 2}, Ainur F. Nasretdinov¹, Nadezhda I. Sultanbaeva¹, Shamil I. Musin¹, Adel A. Izmailov^{1, 2}, Mikhail V. Sultanbaev², Angelina A. Izmailova⁵, Evgeniy A. Troshenkov⁵, Dmitry A. Kudlay^{2, 6, 7}

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Oktyabrya Avenue, 450054, Ufa, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenin St., 450008 Ufa, Russia;

³Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 106 Pervomaiskaya St., 620078 Ekaterinburg, Russia;

⁴Sverdlovsk Region Regional Children's Clinical Hospital; 32 Serafima Deryabina St., 620085 Ekaterinburg, Russia;

⁵P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; build. 1, 6 Pogodinskaya St., 119121 Moscow, Russia;

⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University); build. 2, 8 Trubetskaya St., 119048 Moscow, Russia;

⁷State Scientific Center "Institute of Immunology"; 24 Kashirskoe Shosse, 115522 Moscow, Russia

Contacts: Alexander Valerievich Sultanbaev rkorrb@yandex.ru

Background. Antigen load, expression of programmed cell death ligand 1 and T-cell receptors play a key role in the formation of specific antitumor immunity. The marker of the diversity of the repertoire of receptors of immunocompetent cells to various antigens are T-cell receptor excision circles (TREC) and the κ-deletion B-cell receptor excision circles (KREC), which are extrachromosomal DNA structures.

Aim. To evaluate the effect of the diversity of TREC and KREC on the effectiveness of olaparib therapy for generalized ovarian cancer.

Materials and methods. The study included 40 patients undergoing treatment at the Republican Clinical Oncological Dispensary (RCOD) of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan for ovarian cancer. The local ethics committee of RCOD approved on July 21, 2022 the protocol "IO-001" of a single-center non-randomized open clinical trial entitled "Determination of TREC and KREC in patients with malignant neoplasms of various localizations". All patients were prescribed olaparib therapy (international non-proprietary name). To identify mutations in genes associated with HRD (homologous recombination deficiency), next-generation sequencing by allele-specific polymerase chain reaction was used. Before the start of therapy, the level of TREC and KREC was assessed.

Results. Before the start of therapy in the general population, the median TREC was 9.6 copies/ 10^5 cells, the median KREC was 183.8 copies/ 10^5 cells. The minimum and maximum TREC levels were 0.07 copies/ 10^5 cells and 215 copies/ 10^5 cells, respectively. The minimum and maximum KREC levels were 2.8 copies/ 10^5 cells and 1559.42 copies/ 10^5 cells, respectively. In the group of patients with disease progression, the level of TREC was low. According to the results of the study, disease progression was predicted at a TREC value <13.23 copies/ 10^5 cells. The obtained results indicate a significantly low level of KREC before the start of therapy in patients who progressed during therapy.

Conclusion. The prognostic role of TREC and KREC has been determined. Further research will allow us to take into account changes in TREC and KREC indicators in dynamics and use the prognostic value of these changes in the treatment of ovarian cancer. Threshold levels of TREC (13.23 copies/ 10^5 cells) and KREC (251.04 copies/ 10^5 cells) were detected, below which disease progression was observed.

Keywords: ovarian cancer, T-cell receptor excision circles, κ-deletion B-cell receptor excision circles, antitumor immunity, homologous recombination deficiency

For citation: Sultanbaev A.V., Tuzankina I.A., Menshikov K.V. et al. The importance of the level of T-cell receptor excision circles and κ-deletion B-cell receptor excision circles in the effectiveness of therapy for metastatic ovarian cancer. Rossijskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy 2025;24(4):31–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-4-31-38>

Введение

В последние годы подходы к лечению наследственных форм рака яичников (РЯ) кардинально поменялись, что связано с открытием генов *BRCA1* (breast cancer associated gene) и *BRCA2*. У носителей герминалных мутаций в генах *BRCA* наблюдается повышенный риск развития не только РЯ, но и злокачественных новообразований других локализаций. Известно, что примерно 20–30 % случаев РЯ связаны с герминалными и соматическими мутациями в генах репарации [1–3].

В канцерогенезе РЯ, кроме мутационной трансформации, важная роль отводится иммунному надзору над опухолью. При этом генетическая нестабильность раковых клеток способствует их неконтролируемой пролиферации и экспрессии неоантител, которые распознаются иммунной системой [4].

Вероятность формирования специфического противоопухолевого иммунитета определяется разнообразием неоантител, которое зависит от мутационной нагрузки (tumor mutational burden, TMB) [5, 6]. Хорошо известно, что TMB предсказывает ответ на иммунотерапию при солидных новообразованиях, что описано как в доклинических, так и в клинических исследованиях [7–14]. При этом РЯ считается опухолью с низким уровнем мутационной нагрузки [15, 16]. Для РЯ медиана TMB составляет 3,6 мутаций/Mb, а средняя мутационная нагрузка – 5,3 мутации/Mb [17].

Несмотря на высокую долю HRD (homologous recombination deficiency – дефицит гомологичной рекомбинации) положительного рака яичников, повышенную инфильтрацию Т-лимфоцитами (CD8⁺ TILs) и высокую экспрессию опухолевых антигенов, попытки применения многих препаратов контроля иммунных точек остаются неэффективными [18–21]. Однако при этом отмечается, что сочетание иммуно- и химиотерапии с таргетными препаратами способствует усилению формирования специфического противоопухолевого иммунитета. Ряд авторов также указывают на то, что ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) усиливают вероятность формирования специфического противоопухолевого иммунитета [22, 23]. В клиническом исследовании TOPACIO/KEYNOTE-162 PARP-ингибитор нирапарип продемонстрировал эффективность в сочетании с пембролизумабом при платинорезистентном РЯ [24].

Фактор роста эндотелия сосудов в развитии РЯ играет важную роль в генерализации опухоли. Кроме того, известно, что фактор роста эндотелия сосудов также ингибирует дендритные клетки и инфильтрирующие опухоль лимфоциты [25], которые играют ключевую роль в формировании специфического противоопухолевого иммунитета. Так, в клиническом

исследовании II фазы комбинация бевацизумаба с пембролизумабом продемонстрировала эффективность при РЯ [26, 27]. Улучшение объективного ответа также отмечено в лечении платинорезистентного РЯ при назначении комбинации пембролизумаба с пегилированным липосомальным доксорубицином [28, 29].

Оценка уровня экспрессии лигандов запрограммированной клеточной гибели-1 выполняется при многих злокачественных новообразованиях, тем не менее A. Pawlowska и соавт. отмечают, что пороговое значение для РЯ не определено и требует дальнейшего исследования [30].

Роль иммунной системы в надзоре за злокачественными клетками при РЯ известна уже много лет. Необходимо отметить, что, кроме TMB и антигенной нагрузки, важная роль в формировании специфического противоопухолевого иммунитета отводится Т-клеточным рецепторам. Маркерами разнообразия рецепторов иммунокомпетентных клеток к антигенам являются эксцизионные кольца Т-клеточного рецептора (T-cell receptor excision circles, TREC) и κ-делеционального элемента В-клеток (κ-deletion B-cell receptor excision circles, KREC), которые относятся к внекромосомным структурам ДНК [31].

Цель исследования – оценка влияния уровней TREC и KREC на эффективность терапии олапаривом больных генерализованным раком яичников.

Материалы и методы

Локальным этическим комитетом Республиканского клинического онкологического диспансера Минздрава Республики Башкортостан 21 июля 2022 г. было одобрено одноцентровое нерандомизированное открытое клиническое исследование «Определение TREC и KREC у пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций».

В исследование включили 40 женщин, средний возраст которых составил 57,9 года (от 27 лет до 81 года). Пациенткам по поводу РЯ и фаллопиевых труб назначали олапарив (международное непатентованное наименование). У вошедших в исследование пациенток в анамнезе отсутствовали острые и хронические воспалительные заболевания. У всех пациенток мутации в генах репарации HRD определяли в венозной крови и ткани опухоли. Молекулярно-генетическое исследование проводили с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на аппарате Rotor-Gene Q (QIAGEN, Германия), что позволило обнаружить как соматические, так и герминалные мутации. В исследовании применяли диагностическую панель, которая позволяет определить мутации, обнаруживаемые с высокой частотой в генах *BRCA1* (3819delGTAAA, 4153delA, 5382insC, 300T>G, 2080delA,

185delAG) и BRCA2 (6174delT). При получении отрицательных результатов после исследования методом ПЦР биоматериалы использовали для проведения исследования методом секвенирования следующего поколения. Забор венозной крови в вакуумную пробирку осуществляли однократно до начала терапии олапаривом, а также проводили оценку общего и биохимического анализов крови, коагулограммы.

При определении уровней TREC и KREC для выделения ДНК из клинического материала использовали реагенты «РИБО-преп» (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия), для ПЦР – набор реагентов «ИММУНО-БИТ» («АБВ-тест», Россия). Для исследования применяли амплификатор Real-time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, США) и детектирующий амплификатор ДТ-96 («ДНК-Технология», Россия).

По возрасту когорта вошедших в исследование пациенток распределилась следующим образом: от 25 до 44 лет – 7 (17,5 %), от 45 до 60 лет – 12 (30 %), старше 60 лет – 21 (52,5 %).

Статистический анализ проводили с помощью специализированной программы StatTech v.4.6.1 («Статтех», Россия). Полученные данные считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ выполнен среди 40 пациенток с метастатическим РЯ. До начала терапии в общей популяции медиана TREC составила 9,6 копии/ 10^5 клеток [межквартильный интервал 1-го и 3-го квартилей – Q_1-Q_3 ; 3,25–51,77], медиана уровня KREC составила 183,8 копии/ 10^5 клеток [Q_1-Q_3 ; 89,85–352,97]. Минимальное и максимальное значения TREC составили 0,07 копии/ 10^5 клеток и 215,0 копии/ 10^5 клеток соответственно. Минимальное и максимальное значения KREC составили 2,8 копии/ 10^5 клеток и 1559,42 копии/ 10^5 клеток соответственно.

Все 40 пациенток имели платиночувствительный BRCA-ассоциированный РЯ. Каждой пациентке в 1-й линии лечения проведено 6 курсов внутривенной

химиотерапии по схеме паклитаксел в дозе 175 мг/м² в комбинации с препаратом карбоплатин в дозе, рассчитанной как AUC 6 (площадь под кривой «концентрация – время»), каждые 3 нед. В последующем, после достижения объективного ответа на химиотерапию, назначали поддерживающую терапию олапаривом, лечение проводили до появления признаков прогрессирования заболевания. Динамику заболевания оценивали по данным компьютерной томографии.

Нами выполнен анализ уровня TREC в группах пациентов с прогрессированием заболевания и без такового (табл. 1).

По результатам исследования у пациентов с низким уровнем TREC наблюдали высокую частоту прогрессирования заболевания.

Для определения риска рецидива в зависимости от уровня TREC проведена оценка вероятности с помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic). Площадь ROC-кривой – $0,945 \pm 0,044$ (95 % доверительный интервал 0,858–1,000). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Значение TREC в точке cut-off (наивысшее значение индекса Юдена) – 13,23 копии/ 10^5 клеток. При уровне TREC ниже данного прогнозируется прогрессирование РЯ. Чувствительность и специфичность модели составили 84,6 и 92,9 % соответственно.

При оценке динамики заболевания у 4 (10 %) пациенток констатировали прогрессирование, полный ответ (ПО) – у 15 (37,5 %), частичный ответ (ЧО) – у 11 (27,5 %), стабилизацию – у 10 (25 %) женщин. На фоне терапии олапаривом частота объективного ответа составила 65 %: ПО (37,5 %) + ЧО (27,5 %). Частота клинического эффекта равна 90 %: ПО (37,5 %) + ЧО (27,5 %) + стабилизация заболевания (25 %).

Для определения зависимости объективного ответа от разнообразия Т-клеточных рецепторов при терапии олапаривом нами выполнен анализ уровня TREC в зависимости от характера ответа по RECIST1.1 (Response evaluation criteria in solid tumors – критерии оценки ответа солидных опухолей [на лечение]) (табл. 2).

Таблица 1. Уровень эксцизионных колец T-клеточного рецептора (TREC) у пациенток с прогрессированием рака яичников и без такового
Table 1. T-cell receptor excision circle (TREC) levels in patients with ovarian cancer with and without disease progression

Течение заболевания Disease course	TREC (копии/ 10^5 клеток) TREC (copies/ 10^5 cells)		<i>P</i>
	Медиана Median	Q_1-Q_3	
Нет прогрессирования ($n = 14$) Non-progression ($n = 14$)	70,58	42,39–129,32	<0,001
Прогрессирование ($n = 26$) Progression ($n = 26$)	5,14	0,91–9,75	

Таблица 2. Уровень эксцизионных колец T-клеточного рецептора (TREC) в зависимости от характера ответа на терапию

Table 2. T-cell receptor excision circle (TREC) levels according to the type of response to therapy

Ответ на терапию Response level	TREC (копии/10 ⁵ клеток) TREC (copies/10 ⁵ cells)		<i>p</i>
	Медиана Median	Q ₁ –Q ₃	
ПО (n = 15) CR (n = 15)	71,87	44,18–125,71	<0,001 <i>p</i> _{ЧО–ПО} = 0,008 <i>p</i> _{стаб.–ПО} < 0,001 <i>p</i> _{прог.–ПО} < 0,001 <i>p</i> _{PR–CR} = 0,008 <i>p</i> _{stab.–CR} < 0,001 <i>p</i> _{prog.–CR} < 0,001
ЧО (n = 11) PR (n = 11)	8,25	5,77–11,07	
Стабилизация (n = 10) Stable (n = 10)	0,89	0,49–5,41	
Прогрессирование (n = 4) Progression (n = 4)	0,95	0,78–1,17	

Примечание. ЧО – частичный ответ; ПО – полный ответ; прог. – прогрессирование; стаб. – стабилизация.

Note. PR (partial response) – partial response; CR (complete response) – complete response; prog. – progression; stab. – stable.

Таблица 3. Уровень κ-делеционного элемента В-клеток (KREC) у пациенток с прогрессированием рака яичников и без такового

Table 3. κ-Deletion B-cell receptor excision circles (KREC) levels in patients with ovarian cancer with and without disease progression

Течение заболевания Disease course	KREC (копии/10 ⁵ клеток) KREC (copies/10 ⁵ cells)		<i>p</i>
	Медиана Median	Q ₁ –Q ₃	
Нет прогрессирования (n = 14) Non-progression (n = 14)	305,96	186,69–647,50	0,019
Прогрессирование (n = 26) Progression (n = 26)	129,88	74,43–235,57	

В ходе исследования нами отмечено, что у пациентов с ПО статистически значимо выше медиана уровня TREC, чем у пациентов с ЧО или со стабилизацией и прогрессированием заболевания. Полученные результаты подтверждают роль иммунной системы в надзоре за злокачественными клетками при терапии олапаривом.

Нами также проведен анализ уровня KREC в группах пациенток с прогрессированием РЯ и без такового (табл. 3).

В группе с прогрессированием в сравнении с пациентками без такового уровень KREC статистически значимо ниже (*p* = 0,019), что является суррогатным маркером отрицательной динамики.

При анализе вероятности прогрессирования в зависимости от уровня KREC определена площадь ROC-кривой, которая составила $0,728 \pm 0,088$ (95 % доверительный интервал 0,555–0,901). Представленная модель оказалась статистически значимой (*p* = 0,019).

Значение KREC в точке cut-off (наивысшее значение индекса Юдена) – 251,04 копии/10⁵ клеток.

В группе с KREC ниже данного уровня риск прогрессирования РЯ выше. Чувствительность и специфичность модели – соответственно 80,8 и 64,3 %.

При оценке уровня KREC в зависимости от характера ответа на терапию у женщин с генерализованным РЯ выявлены статистически значимые различия (табл. 4).

В зависимости от характера ответа на терапию у женщин с распространенным РЯ определяются статистически значимые различия (*p* = 0,02) уровня KREC, что отражает дефицит со стороны В-клеточного иммунитета у пациентов с худшим ответом.

Обсуждение

У пациентов с распространенным РЯ отмечено прогрессирование заболевания при низком уровне TREC и KREC при терапии олапаривом.

Следует отметить, что геномная нестабильность усложняет формирование противоопухолевого иммунитета. Применение противоопухолевых лекарственных препаратов часто не позволяет добиться

Таблица 4. Уровень к-делеционного элемента В-клеток (KREC) в зависимости от максимального ответа у женщин с генерализованным раком яичников

Table 4. κ -Deletion B-cell receptor excision circles (KREC) levels according to the best overall response in women with advanced ovarian cancer

Максимальный ответ Response level	KREC, копии/ 10^5 клеток KREC (copies/ 10^5 cells)		<i>p</i>
	Медиана Median	Q_1-Q_3	
Полный ответ (<i>n</i> = 15) Complete response (<i>n</i> = 15)	300,53	178,62–767,67	
Частичный ответ (<i>n</i> = 11) Partial response (<i>n</i> = 11)	244,44	94,82–510,05	
Стабилизация (<i>n</i> = 10) Stable (<i>n</i> = 10)	136,04	74,43–178,96	0,02
Прогрессирование (<i>n</i> = 4) Progression (<i>n</i> = 4)	93,44	71,80–102,31	

длительного контроля над опухолью, что обусловлено неоднородностью и геномной нестабильностью злокачественных новообразований. При применении PARP-ингибиторов у пациентов с HRD-мутациями прогрессирование заболевания обусловлено формированием резистентного клона клеток, когда важная роль отводится иммунному надзору над опухолью, эффективность которого определяется разнообразием репертуара Т-клеточных рецепторов. В формировании противоопухолевого иммунитета важная роль также отводится развитию антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, что представляет собой механизм клеточно-опосредованной иммунной защиты, при котором с неоантителами связываются специфические антитела. При этом вероятность формирования специфического клеточного и гуморального иммунитета зависит соответственно от разнообразия Т- и В-клеточных рецепторов, маркерами которых являются уровни TREC и KREC.

При формировании специфического противоопухолевого иммунитета у больных РЯ назначение препаратов ингибиторов контрольных точек иммунитета позволяет снять блокаду с иммунной системы [22–24], что способствует улучшению контроля над заболеванием. К тому же назначение PARP-ингибиторов в сочетании с иммунотерапией является ключом к успешным клиническим исходам, что показало обнадеживающие результаты [31, 32].

В настоящей работе представлены уровни TREC и KREC у больных с генерализованным РЯ. Дальнейшие исследования уровней TREC и KREC позволят использовать прогностическое значение этих параметров в практической онкологии.

Для эффективного лечения РЯ с драйверными мутациями необходимо более глубокое понимание

взаимоотношений между опухолью и иммунной системой организма в целом [24]. Представленные результаты исследования значительно улучшают понимание о состоянии иммунной системы и его влияние на эффективность различных схем противоопухолевой лекарственной терапии.

Полученные результаты исследования демонстрируют возможность применения оценки уровня TREC и KREC, что позволяет определить риски прогрессии злокачественных новообразований. Определена связь между концентрациями TREC и KREC с клиническими исходами, что говорит о роли клеточного и гуморального иммунодефицита в прогнозе заболевания у больных распространенным РЯ. Установление пороговых значений TREC, ниже которых значительно возрастает риск прогрессирования и смерти, может стать основой для выбора персонализированного подхода к терапии. Использование маркеров, таких как TREC и KREC, в качестве прогностических индикаторов представляет собой многообещающий подход, который может помочь в выборе пациентов для более агрессивного лечения.

Заключение

В работе представлены результаты исследования уровня TREC и KREC у больных с генерализованным РЯ. Выявлены пороговые уровни TREC (13,23 копии/ 10^5 клеток) и KREC (251,04 копии/ 10^5 клеток), ниже которых наблюдается прогрессирование заболевания. Представлена прогностическая значимость уровней TREC и KREC. Полученные результаты демонстрируют возможность использования TREC и KREC как маркеров, влияющих на результаты лечения и показатели выживаемости пациенток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sambasivan S. Epithelial ovarian cancer: review article. *Cancer Treat Res Commun* 2022;33:100629. DOI: 10.1016/j.ctarc.2022.100629
2. Ripperger T., Gadzicki D., Meindl A., Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 2009;17(6):722–31. DOI: 10.1038/ejhg.2008.212
3. Соколенко А.П., Иевлева А.Г., Митюшкина Н.В. и др. Синдром наследственного рака молочной железы и яичников в России. *Acta Naturae* 2010;2(2):31–5. Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V. et al. Hereditary breast-ovarian cancer syndrome in Russia. *Acta Naturae* 2010;2(2):31–5.
4. Seidel J.A., Otsuka A., Kabashima K. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations. *Front Oncol* 2018;8:86. DOI: 10.3389/fonc.2018.00086
5. Keenan T.E., Burke K.P., Van Allen E.M. Genomic correlates of response to immune checkpoint blockade. *Nat Med* 2019;25(3):389–402. DOI: 10.1038/s41591-019-0382-x
6. Meléndez B., Van Campenhout C., Rorive S. et al. Methods of measurement for tumor mutational burden in tumor tissue. *Transl Lung Cancer Res* 2018;7(6):661–7. DOI: 10.21037/tlcr.2018.08.02
7. Choucair K., Morand S., Stanberry L. et al. TMB: a promising immune-response biomarker, and potential spearhead in advancing targeted therapy trials. *Cancer Gene Ther* 2020;27(12):841–53. DOI: 10.1038/s41417-020-0174-y
8. Yarchoan M., Hopkins A., Jaffee E.M. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *N Engl J Med* 2017;377(25):2500–1. DOI: 10.1056/NEJMcl1713444
9. Yarchoan M., Albacker L.A., Hopkins A.C. et al. PD-L1 expression and tumor mutational burden are independent biomarkers in most cancers. *JCI Insight* 2019;4(6):e126908. DOI: 10.1172/jci.insight.126908
10. Hellmann M.D., Callahan M.K., Awad M.M. et al. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer. *Cancer Cell* 2018;33(5):853–61.e4. DOI: 10.1016/j.ccr.2018.04.001
11. Hellmann M.D., Nathanson T., Rizvi H. et al. Genomic features of response to combination immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Cell* 2018;33(5):843–52.e4. DOI: 10.1016/j.ccr.2018.03.018
12. Rizvi H., Sanchez-Vega F., La K. et al. Molecular determinants of response to anti-programmed cell death (PD)-1 and anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) blockade in patients with non-small-cell lung cancer profiled with targeted next-generation sequencing. *J Clin Oncol* 2018;36(7):633–41. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3384
13. Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A. et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015;348(6230):124–8. DOI: 10.1126/science.aaa1348
14. Fan S., Gao X., Qin Q. et al. Association between tumor mutation burden and immune infiltration in ovarian cancer. *Int Immunopharmacol* 2020;89(Pt A):107126. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107126
15. Cristescu R., Mogg R., Ayers M. et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science* 2018;362(6411):ear3593. DOI: 10.1126/science.ear3593
16. Park J., Lee J.Y., Kim S. How to use immune checkpoint inhibitor in ovarian cancer? *J Gynecol Oncol* 2019;30(5):e105. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e105
17. Morse C.B., Elvin J.A., Gay L.M., Liao J.B. Elevated tumor mutational burden and prolonged clinical response to anti-PD-L1 antibody in platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol Rep* 2017;21:78–80. DOI: 10.1016/j.gore.2017.06.013
18. Konstantinopoulos P.A., Ceccaldi R., Shapiro G.I., D'Andrea A.D. Homologous recombination deficiency: exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer. *Cancer Discov* 2015;5(11):1137–54. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0714
19. Frey M.K., Pothuri B. Homologous recombination deficiency (HRD) testing in ovarian cancer clinical practice: a review of the literature. *Gynecol Oncol Pract* 2017;4:4. DOI: 10.1186/s40661-017-0039-8
20. Aliyeva T., Aktas B.Y., Gundogdu F. et al. The predictive role of PD-L1 expression and CD8 + TIL levels in determining the neoadjuvant chemotherapy response in advanced ovarian cancer. *J Ovarian Res* 2024;17(1):234. DOI: 10.1186/s13048-024-01533-x
21. Morand S., Devanaboyina M., Staats H. et al. Ovarian cancer immunotherapy and personalized medicine. *Int J Mol Sci* 2021;22(12):6532. DOI: 10.3390/ijms22126532
22. Ding L., Kim H.J., Wang Q. et al. PARP inhibition elicits STING-dependent antitumor immunity in BRCA1-deficient ovarian cancer. *Cell Rep* 2018;25(11):2972–80.e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.11.054
23. Requesens M., Fojer F., Nijman H.W., de Bruyn M. Genomic instability as a driver and suppressor of anti-tumor immunity. *Front Immunol* 2024;15:1462496. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1462496
24. Konstantinopoulos P.A., Waggoner S., Vidal G.A. et al. Single-arm phases 1 and 2 trial of niraparib in combination with pembrolizumab in patients with recurrent platinum-resistant ovarian carcinoma. *JAMA Oncol* 2019;5(8):1141–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1048
25. Fu Y.P., Lin H., Ou Y.C. et al. Bevacizumab as a mitigating factor for the impact of high systemic immune-inflammation index on chemorefractory in advanced epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer* 2024;24(1):1377. DOI: 10.1186/s12885-024-13087-8
26. Haunschild C.E., Tewari K.S. Bevacizumab use in the frontline, maintenance and recurrent settings for ovarian cancer. *Future Oncol* 2020;16(7):225–46. DOI: 10.2217/fon-2019-0042
27. Zsiros E., Lynam S., Attwood K.M. et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in combination with bevacizumab and oral metronomic cyclophosphamide in the treatment of recurrent ovarian cancer: a phase 2 nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7(1):78–85. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.5945
28. Lee E.K., Xiong N., Cheng S.C. et al. Combined pembrolizumab and pegylated liposomal doxorubicin in platinum resistant ovarian cancer: a phase 2 clinical trial. *Gynecol Oncol* 2020;159(1):72–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.07.028
29. Park J.Y., Lee J.Y., Lee Y.Y. et al. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2021. *J Gynecol Oncol* 2022;33(2):e43. DOI: 10.3802/jgo.2022.33.e43
30. Pawłowska A., Kwiatkowska A., Suszczyk D. et al. Clinical and prognostic value of antigen-presenting cells with PD-L1/PD-L2 expression in ovarian cancer patients. *Int J Mol Sci* 2021;22(21):11563. DOI: 10.3390/ijms22211563
31. Kornepati A.V.R., Rogers C.M., Sung P., Curiel T.J. The complementarity of DDR, nucleic acids and anti-tumour immunity. *Nature* 2023;619(7970):475–86. DOI: 10.1038/s41586-023-06069-6
32. Chabandon R.M., Rouanne M., Lord C.J. et al. Targeting the DNA damage response in immuno-oncology: developments and opportunities. *Nat Rev Cancer* 2021;21(11):701–17. DOI: 10.1038/s41568-021-00386-6

Вклад авторов

А.В. Султанбаев, И.А. Тузанкина, Д.А. Кудлай: разработка концепции и дизайна исследования, обзор и анализ литературы, сбор и обработка материала, статистическая обработка результатов, написание статьи, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи;

К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов, М.В. Султанбаев: обзор литературы, статистическая обработка результатов, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи;

Н.И. Султанбаева, Ш.И. Мусин: сбор и обработка материала, обзор литературы, статистическая обработка результатов, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи;

А.А. Измайлова, А.А. Измайлова, Е.А. Трошенков: редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Author's contributions

A.V. Sultanbaev, I.A. Tuzankina, D.A. Kudlay: development of the concept and design of the study, literature review and analysis, collection and processing of material, statistical processing of results, writing the article, editing of the article, approval of the final version of the article;

K.V. Menshikov, A.F. Nasretdinov, M.V. Sultanbaev: literature review, statistical processing of results, editing of the article, approval of the final version of the article;

N.I. Sultanbaeva, Sh.I. Musin: collection and processing of material, statistical processing of results, editing of the article, approval of the final version of the article;

A.A. Izmailov, A.A. Izmailova, E.A. Troshenkov: editing of the article, approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Султанбаев / A.V. Sultanbaev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>

И.А. Тузанкина / I.A. Tuzankina: <https://orcid.org/0000-0001-7496-0950>

К.В. Меньшиков / K.V. Menshikov: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>

А.Ф. Насретдинов / A.F. Nasretdinov: <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>

Н.И. Султанбаева / N.I. Sultanbaeva: <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>

Ш.И. Мусин / Sh.I. Musin: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>

А.А. Измайлова / A.A. Izmailov: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>

М.В. Султанбаев / M.V. Sultanbaev: <https://orcid.org/0000-0002-2222-4940>

А.А. Измайлова / A.A. Izmailova: <https://orcid.org/0000-0003-0328-0944>

Е.А. Трошенков / E.A. Troshenkov: <https://orcid.org/0000-0003-2136-5028>

Д.А. Кудлай / D.A. Kudlay: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, протокол от 21 июля 2022 г.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the local ethics committee of Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, protocol on July 21, 2022.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН» (регистрационный номер НИОКТР 122020900136-4).

Funding. The work was supported by the framework of a state assignment for Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Research & Development No. 122020900136-4).

Статья поступила: 16.05.2025. **Принята к публикации:** 20.10.2025. **Опубликована онлайн:** 10.12.2025.

Article submitted: 16.05.2025. Accepted for publication: 20.10.2025. Published online: 10.12.2025.