



© А.В. Султанбаев^{1,2}, И.А. Тузанкина^{3,4}, И.В. Колядина^{5,6},
 А.Ф. Насретдинов¹, Ш.И. Мусин¹, Н.И. Султанбаева¹, К.В. Меньшиков^{1,2},
 А.А. Измайлов¹, М.В. Султанбаев², Д.А. Кудлай^{7,8,9}

Иммунологические и клинические аспекты, определяющие риск рецидива у пациентов с люминальным подтипом рака молочной железы I–III стадий

¹Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, г. Уфа, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Российская Федерация

⁴Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁷Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁸Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

⁹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

© Aleksandr V. Sultanbaev^{1,2}, Irina A. Tuzankina^{3,4}, Irina V. Kolyadina^{5,6}, Aynur F. Nasretdinov¹,
 Shamil I. Musin¹, Nadezhda I. Sultanbaeva¹, Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Adel A. Izmailov¹,
 Mikhail V. Sultanbaev², Dmitriy A. Kudlay^{7,8,9}

Immunological and Clinical Aspects Determining the Risk of Recurrence in Patients with Luminal Subtype of Breast Cancer Stages I–III

¹State Autonomous Healthcare Institution Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, the Russian Federation

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, the Russian Federation

³Federal State Budgetary Institution of Science Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, the Russian Federation

⁴State Autonomous Healthcare Institution 'Regional Children's Clinical Hospital' of Sverdlovsk Region, Yekaterinburg, the Russian Federation

⁵Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, the Russian Federation

⁶Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁷Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁸Federal State Budgetary Institution State Scientific Center Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, the Russian Federation

⁹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным заболеванием в контексте онкопатологии. Несмотря на успехи в современных подходах к

Introduction. Breast cancer (BC) is the most prevalent oncological disease. Despite the advances in modern approaches to diagnosing and treating early-stage BC, some patients

диагностике и лечению ранних форм РМЖ, у части пациентов развиваются рецидивы и метастазы. До сих пор не существует точных методик определения риска такого исхода, рекомендации по тактике в данном случае основываются на статистических данных по выживаемости в разных группах наблюдения. Мы предположили, что риски прогрессирования РМЖ тесно связаны с недостаточной работой иммунной системы. Одним из перспективных направлений в изучении иммунодефицитных состояний является анализ TREC и KREC (участки ДНК Т- и В-лимфоцитов, которые остаются после созревания указанных клеток).

Цель. Целью исследования стало определение уровня TREC в крови у больных с рецидивом и без такового при люминальном подтипе РМЖ.

Материалы и методы. В исследование было включено 196 пациентов с люминальным Her2-негативным подтипом РМЖ I–III стадий. Для оценки уровня TREC и KREC использовалась венозная кровь пациентов. Количественный анализ TREC и KREC проводили с помощью набора реагентов «ИММУНО-БИТ». Использовался анализатор: амплификатор Real-time CFX96, Bio-Rad Laboratories, США. Детектирующий амплификатор ДТ-96, ДНК-Технология, Россия. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.6.1 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

Результаты. Медиана уровня TREC в группе без рецидива составила 22,43, в группе рецидива — 3,0 копии на 10^5 клеток $p < 0,001$. Результаты исследования показали значимое снижение количества TREC в крови пациенток с дальнейшим прогрессированием, что было расценено как дефицит Т-клеточного звена, который осуществляет главную роль над контролем опухолевого роста.

Выводы. Полученные данные подтверждают мнение о том, что рак молочной железы может быть иммуноопосредованным онкологическим заболеванием, при котором наблюдается снижение активности работы иммунной системы организма. Таким образом, оценка уровня TREC на фоне адъювантной терапии может стать новым фактором риска развития рецидива у больных РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы; TREC; KREC; лимфоциты; иммунодефицит; адъювантная терапия; рецидив

Для цитирования: Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Колядина И.В., Насретдинов А.Ф., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И., Меньшиков К.В., Султанбаев М.В., Кудлай Д.А. Иммунологические и клинические аспекты, определяющие риск рецидива рака молочной железы у больных с ранним люминальным подтипом. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 593-603.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2271

✉ Контакты: Султанбаев Александр Валерьевич, kcodrb@yandex.ru

Введение

Рак молочной железы — сложное гетерогенное заболевание, ключевые варианты которого различаются по биологическому поведению, риску рецидива и ответу на противоопухолевое лечение [1, 2]. В зависимости от наличия или отсутствия рецепторов стероидных гормонов и Her2 в опухоли, а также уровня пролиферативной активности выделяют пять молекулярно-биологических подтипов РМЖ, различающихся в плане прогноза, тактики лечения и ведения пациенток [2–5].

Несмотря на применение инновационных препаратов, у 25–30 % больных с исходно ран-

still develop recurrences and metastases. To date, there are no precise methods of determining risk groups for such outcomes. Recommendations for management are therefore based on statistical survival data from different observation groups. We hypothesized that the risks of BC progression are closely related to insufficient immune system function. A promising area of research into immunodeficiency states is the analysis of T- and B-lymphocyte DNA fragments (TREC and KREC) that remain after these cells mature.

Aim. To determine the level of TREC in the blood of patients with and without recurrence in the luminal subtype of BC.

Materials and Methods. The study included 196 patients with luminal HER2-negative BC in stages I–III. Venous blood samples were analyzed to determine TREC and KREC levels. A quantitative analysis of TREC and KREC was performed using an “IMMUNO-BIT” reagent kit. The Real-Time CFX96 Amplifier (Bio-Rad Laboratories, USA) and the DT-96 Detector Amplifier (DNA Technology, Russia) were used as the analyzers. Statistical analysis was performed using StatTech v. 4.6.1 (developer: StatTech LLC, Russia).

Results. The median TREC level was 22.43 in the non-recurrence group, and 3.0 copies per 10^5 cells in the recurrence group ($p < 0.001$). The study results showed a significant decrease in TREC levels in the blood of patients with further progression. This was interpreted as a deficiency in the T-cell compartment, which plays a key role in controlling tumor growth.

Conclusion. The obtained data support the view that BC may be an immune-mediated oncological disease characterized by reduced immune system activity. Therefore, assessing TREC levels during adjuvant therapy could identify patients at risk of recurrence.

Keywords: breast cancer; TREC; KREC; lymphocytes; immunodeficiency; adjuvant therapy; recurrence

For Citation: Aleksandr V. Sultanbaev, Irina A. Tuzankina, Irina V. Kolyadina, Aynur F. Nasretdinov, Shamil I. Musin, Nadezhda I. Sultanbaeva, Konstantin V. Menshikov, Mikhail V. Sultanbaev, Dmitriy A. Kudlay. Immunological and clinical aspects determining the risk of breast cancer recurrence in patients with early luminal subtype. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 593-603.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2271

ними стадиями РМЖ наблюдается прогрессирование заболевания [5]. Нерешенными остаются проблемы гетерогенности опухоли, сложности в достижении полного патоморфологического ответа (pCR) и вопросы снижения риска рецидива при раннем раке молочной железы [6, 7]. В условиях персонифицированного подхода к терапии существует большая потребность в расширении существующего арсенала терапевтических возможностей, в том числе и иммунотерапии, ставшей многообещающим направлением противоопухолевого лечения при РМЖ [8, 9].

Роль иммунной системы в надзоре за злокачественными клетками при различных новообразованиях известна уже много лет [10–12]. Из-

вестно, что риск рецидива и прогрессирования злокачественных новообразований во многом определяется состоянием локального и системного иммунитета [9]; при этом продолжается поиск эффективных иммунных факторов-предикторов биологического поведения опухоли и риска развития рецидива.

Одним из перспективных направлений в изучении состояния иммунной системы является анализ TREC и KREC (участки ДНК Т- и В-лимфоцитов, которые остаются после созревания указанных клеток). TREC представляют собой внехромосомные кольцевые эксцизионные продукты реарранжировки генов Т-клеточного рецептора (TCR) в процессе соматической рекомбинации ДНК, которая происходит по мере созревания Т-лимфоцитов в тимусе. KREC — это внехромосомные кольцевые эксцизионные продукты реарранжировки генов, который происходит в пре-В-лимфоцитах на этапе V(D)J-рекомбинации генов легких цепей иммуноглобулинов. Количественное определение TREC и KREC применяется для оценки репертуара TCR и В-клеточного рецептора (BCR). Анализы TREC и KREC широко исследуются в педиатрии для оценки продукции тимуса и костного мозга. Измерение уровня TREC и KREC в периферической крови выполняется для выявления иммунодефицитов, при которых наблюдается нарушение в развитии или функционировании иммунной системы [13]. Вышеизложенное послужило основанием для проведения данного исследования. Цель — определение уровня TREC у больных с рецидивом и без рецидива люминального подтипа РМЖ.

Материалы и методы

В группу исследования вошли 196 пациентов с ранними стадиями РМЖ (I–III) с люминальным Her2-отрицательным подтипом рака молочной железы, которые перенесли радикальное лечение. Медиана возраста составила 53 года (26–91). Всем пациентам до начала лечения однократно исследована кровь с целью определения TREC и KREC (участки ДНК Т- и В-лимфоцитов, которые остаются после созревания указанных клеток), их взаимосвязи с клиническими характеристиками, стадией заболевания и риском рецидива на фоне проведенного радикального лечения первичной опухоли. В качестве факторов стратификации изучался уровень TREC и KREC в разных возрастных группах, при разных стадиях и в зависимости от наличия или отсутствия рецидива болезни в ходе лечения.

Для выполнения исследования проводился забор венозной крови в вакуумную пробирку по стандартной технологии из кубитальной вены: забор крови осуществлялся из вены натошак, при минимальной физической активности непосредственно перед взятием (в течение 15 мин), в положении пациента сидя или лежа. Кровь должна поступать свободным током непосредственно в вакуумную пробирку с калиевыми солями ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислоты) (фиолетовые крышки). После взятия крови пробирку в соответствии с инструкцией плавно переворачивали несколько раз для перемешивания с антикоагулянтом.

Для выделения РНК/ДНК из клинического материала использовался комплект реагентов

Таблица 1. Распределение пациентов по возрастам и стадиям заболевания

Показатели	Категории	Абсолютное количество пациентов (n)	Доля пациентов от группы (%)	M ± m, 95 % доверительный интервал
Возрастная группа	25–44 года	57	29,1	22,8–36,0
	45–60 лет	80	40,8	33,9–48,0
	Старше 60 лет	59	30,1	23,8–37,0
Стадия	I стадия	50	25,5	19,6–32,2
	II стадия	110	56,1	48,9–63,2
	III стадия	36	18,4	13,2–24,5

Table 1. Distribution of patients by age and stage of the disease

Indicators	Categories	Absolute number of patients (n)	Proportion of patients from the group (%)	M ± m, 95 % confidence interval
Age group	25–44 years old	57	29.1	22.8–36.0
	45–60 years old	80	40.8	33.9–48.0
	Over 60 years old	59	30.1	23.8–37.0
Stage	Stage I	50	25.5	19.6–32.2
	Stage II	110	56.1	48.9–63.2
	Stage III	36	18.4	13.2–24.5

«РИБО-преп», который предназначен для выделения тотальной РНК/ДНК из клинического материала (плазмы периферической крови, ликвора, амниотической жидкости, мазков из носа, зева, слюны) для последующего анализа методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции. Количественный анализ TREC и KREC проводили с использованием набора реагентов «ИММУНО-БИТ (АБВ-тест, Россия) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Известно, что метод молекулярной биологии ПЦР позволяет добиться значительного увеличения малых концентраций определенных фрагментов нуклеиновой кислоты (а именно ДНК) в биологическом материале (пробе). Использовался анализатор: амплификатор Real-time CFX96, Bio-Rad Laboratories, США. Детектирующий амплификатор ДТ-96, ДНК-Технология, Россия. Аналитическая чувствительность тест-системы: 1×10^3 копий/мл. Аналитическая специфичность тест-системы: 100 %.

По данным стандартного лабораторного исследования, клинически значимых отклонений не выявлено. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Результаты

После установки диагноза пациентам строго в соответствии с клиническими рекомендациями проводилось хирургическое лечение с последующей адъювантной терапией.

До начала терапии в общей популяции у 196 пациентов уровень медианы эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC, копий/ 10^5 клеток) составил 18,62 [Q_1 – Q_3 : 0,0–1576,0], что может свидетельствовать о Т-клеточном иммунодефиците. Медиана уровня к-делеционного элемента рецептора В-клеток (KREC, копий/ 10^5 клеток) составила 303,01 [Q_1 – Q_3 : 0,0–7153,85].

Результаты определения уровня лабораторных исследований представлены в табл. 2.

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи возраста и TREC. Рекомбинация Т-клеточного рецептора (TCR) происходит в тимусе, что делает TREC суррогатным маркером функционального состояния этой железы. При оценке связи TREC и возраста была установлена умеренная теснота обратной связи по шкале Чеддока ($\rho = -0,355$; $p < 0,001$). Наблюдаемая зависимость TREC от возраста описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{TREC} = -1,8 \times X_{\text{Возраст}} + 154,296$.

При увеличении возраста на 1 год следует ожидать уменьшение TREC на 1,8 копий/ 10^5 клеток. Полученная модель объясняет 2,1 % наблюдаемой дисперсии TREC.

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи возраста и KREC. Наблюдаемая зависимость KREC от возраста описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{KREC} = -3,101 \times X_{\text{Возраст}} + 813,656$. При увеличении возраста на 1 год следует ожидать уменьшение KREC на 3,101 копий/ 10^5 клеток. Полученная модель объясняет 0,2 % наблюдаемой дисперсии KREC.

У больных с РМЖ изменение уровня KREC с увеличением возраста наблюдается в основном в группе пациентов старше 60 лет, что отражено у здоровой популяции как в нашей работе, так и в ранее проведенных исследованиях [6].

В самом первом отечественном исследовании по TREC и KREC отмечено, что с увеличением возрастной группы пациентов наблюдается значительное снижение уровня TREC [11]. Нами отмечено, что у пациентов с РМЖ с увеличением возраста следует ожидать низкий уровень TREC. Исходя из вышеизложенных данных, был проведен анализ уровня TREC в зависимости от возрастной группы пациентов (табл. 3, рис. 1).

Таблица 2. Уровень TREC и KREC в общей популяции пациентов

Показатели	Медиана, Me	Q_1 – Q_3	Абсолютное количество пациентов (n)	Минимальное значение	Максимальное значение
Возраст	53,00	43,00–62,00	196	26,00	91,00
TREC, копий/ 10^5 клеток	18,62	6,62–54,69	196	0,00	1576,00
KREC, копий/ 10^5 клеток	303,01	102,63–792,94	196	0,00	7153,85

Примечание: Q_1 – Q_3 — межквартильный интервал.

Table 2. TREC and KREC levels in the general patient population

Indicators	Median, Me	Q_1 – Q_3	Absolute number of patients (n)	Minimum value	Maximum value
Age	53.00	43.00–62.00	196	26.00	91.00
TREC, copies/ 10^5 cells	18.62	6.62–54.69	196	0.00	1576.00
KREC, copies/ 10^5 cells	303.01	102.63–792.94	196	0.00	7153.85

Note: Q_1 – Q_3 — interquartile range.

Таблица 3. Уровень TREC в разных возрастных группах

Показатель	Категории	TREC, копий/10 ⁵ клеток			p
		Медиана, Me	Q ₁ -Q ₃	Абсолютное количество пациентов (n)	
Возрастная группа	25-44 года	40,27	16,53-79,77	57	< 0,001* p 45-60 лет — 25-44 года. = 0,006 p старше 60 лет — 25-44 года. < 0,001 p старше 60 лет — 45-60 лет = 0,007
	45-60 лет	18,69	6,79-46,85	80	
	Старше 60 лет	9,60	1,79-27,86	59	

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Table 3. TREC level in different age groups

Indicator	Categories	TREC, copies/10 ⁵ cells			p
		Median, Me	Q ₁ -Q ₃	Absolute number of patients (n)	
Age group	25-44 years	40.27	16.53-79.77	57	< 0.001* p 45-60 years — 25-44 years = 0.006 p over 60 years — 25-44 years. < 0.001 p over 60 years — 45-60 years = 0.007
	45-60 years	18.69	6.79-46.85	80	
	Over 60 years old	9.60	1.79-27.86	59	

* Differences in indicators are statistically significant (p < 0.05).

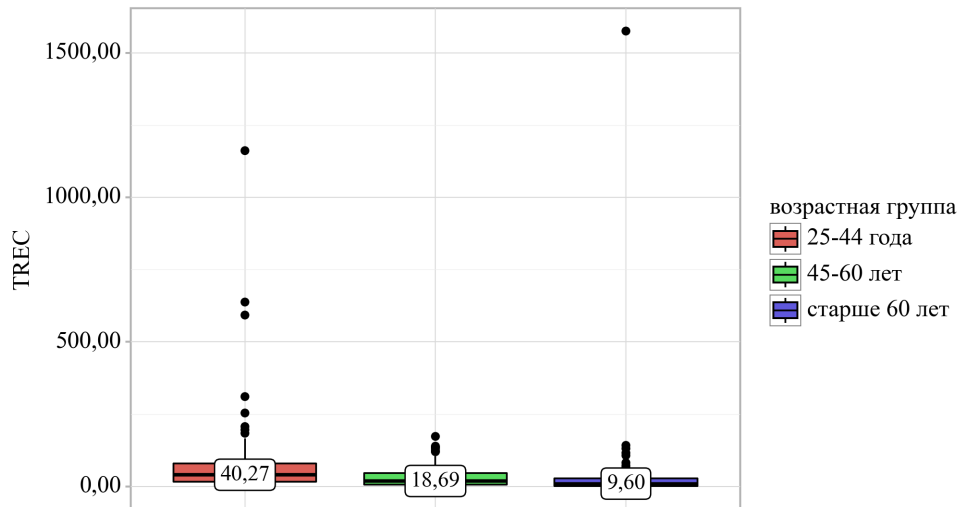


Рис. 1. Уровень TREC (копий/10⁵ клеток) в разных возрастных группах
 Fig. 1. TREC level (copies/10⁵ cells) in different age groups

Таблица 4. Уровень KREC в разных возрастных группах

Показатель	Категории	KREC, копий/10 ⁵ клеток			p
		Медиана, Me	Q ₁ -Q ₃	Абсолютное количество пациентов (n)	
Возрастная группа	25-44 года	313,00	88,00-951,00	57	0,627
	45-60 лет	367,03	106,00-861,86	80	
	Старше 60 лет	203,00	105,47-685,25	59	

Примечание: Q₁-Q₃ — межквартильный интервал.

Table 4. KREC level in different age groups

Indicator	Categories	KREC, copies/10 ⁵ cells			p
		Median, Me	Q ₁ -Q ₃	Absolute number of patients (n)	
Age group	25-44 years old	313.00	88.00-951.00	57	0.627
	45-60 years	367.03	106.00-861.86	80	
	Over 60 years old	203.00	105.47-685.25	59	

Note: Q₁-Q₃ — interquartile range.

Согласно полученным данным, при оценке TREC в зависимости от возрастной группы, были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Критерий Краскела — Уоллиса). Результаты исследования подтвердили нарастание T-клеточного иммунодефицита с увеличением возраста пациентов РМЖ, рис. 1.

Из данных, представленных в табл. 3 и в рис. 1, следует, что у пациентов с РМЖ с увеличением возрастной группы наблюдается уменьшение уровня TREC, что отражает развитие T-клеточного иммунодефицита и потенциально может увеличивать риск рецидива.

При сопоставлении KREC в зависимости от возрастной группы не удалось выявить значимых различий ($p = 0,627$) (используемый метод: Критерий Краскела — Уоллиса).

То есть дифференцировка лимфоцитов у больных с РМЖ сохраняется во всех возрастных

группах и оказывается сниженной у пациентов возрастной группы старше 60 лет. Тенденция сохранения дифференцировки В-лимфоцитов в разных возрастных группах и ее снижение у здоровой популяции старше 60 лет отражено отчетственными и зарубежными исследователями [11, 12].

Вторым этапом исследования был анализ связи уровня TREC со стадией РМЖ (табл. 5). При увеличении стадии заболевания было отмечено уменьшение количества T-клеточных маркеров, что может быть объяснено иммуносупрессивным действием опухоли у больных с местнораспространенной стадией заболевания; однако данные не достигли статистически значимых различий ($p = 0,893$). Полученные результаты имеют высокую ценность для будущих научных исследований с целью поиска иммунных факторов прогноза заболевания и внедрения иммунного мониторинга в терапевтических целях.

Таблица 5. Уровень TREC при разных стадиях РМЖ

Показатель	Категории	TREC, копий/105 клеток			p
		Медиана, Me	Q ₁ –Q ₃	Абсолютное количество пациентов (n)	
Стадия	I стадия	20,70	5,78–46,58	50	0,893
	II стадия	18,62	7,66–51,49	110	
	III стадия	12,88	6,18–59,74	36	

Примечание: Q₁–Q₃ — межквартильный интервал.

Table 5. TREC level at different stages of BC

Indicator	Categories	TREC, copies/105 cells			p
		Median, Me	Q ₁ –Q ₃	Absolute number of patients (n)	
Stage	Stage I	20.70	5.78–46.58	50	0.893
	Stage II	18.62	7.66–51.49	110	
	Stage III	12.88	6.18–59.74	36	

Note: Q₁–Q₃ — interquartile range.

Таблица 6. Уровень KREC при разных стадиях РМЖ

Показатель	Категории	KREC, копий/105 клеток			p
		Медиана, Me	Q ₁ –Q ₃	Абсолютное количество пациентов (n)	
Стадия	I стадия	291,50	103,17–760,33	50	0,753
	II стадия	297,49	114,11–840,87	110	
	III стадия	340,37	61,93–724,25	36	

Примечание: Q₁–Q₃ — межквартильный интервал.

Table 6. KREC Levels at different stages of BC

Indicator	Categories	KREC, copies/105 cells			p
		Median, Me	Q ₁ –Q ₃	Absolute number of patients (n)	
Stage	Stage I	291.50	103.17–760.33	50	0.753
	Stage II	297.49	114.11–840.87	110	
	Stage III	340.37	61.93–724.25	36	

Note: Q₁–Q₃ — interquartile range.

Таблица 7. Уровень TREC в группе пациентов с рецидивом и без рецидива РМЖ

Показатель	Категории	TREC, копий/10 ⁵ клеток			P
		Медиана, Me	Q ₁ -Q ₃	Абсолютное количество пациентов (n)	
Рецидив	Нет рецидива	22,43	9,61-61,00	175	< 0,001*
	Рецидив	3,00	2,29-6,00	21	

Примечание: Q₁-Q₃ — межквартильный интервал; * — различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Table 7. TREC Levels in patients with and without BC recurrence

Indicator	Categories	TREC, copies/10 ⁵ cells			p
		Median, Me	Q ₁ -Q ₃	Absolute number of patients (n)	
Recurrence	No recurrence	22.43	9.61-61.00	175	< 0.001*
	Recurrence	3.00	2.29-6.00	21	

Note: Q₁-Q₃ — interquartile range; * — differences are statistically significant (p < 0.05).

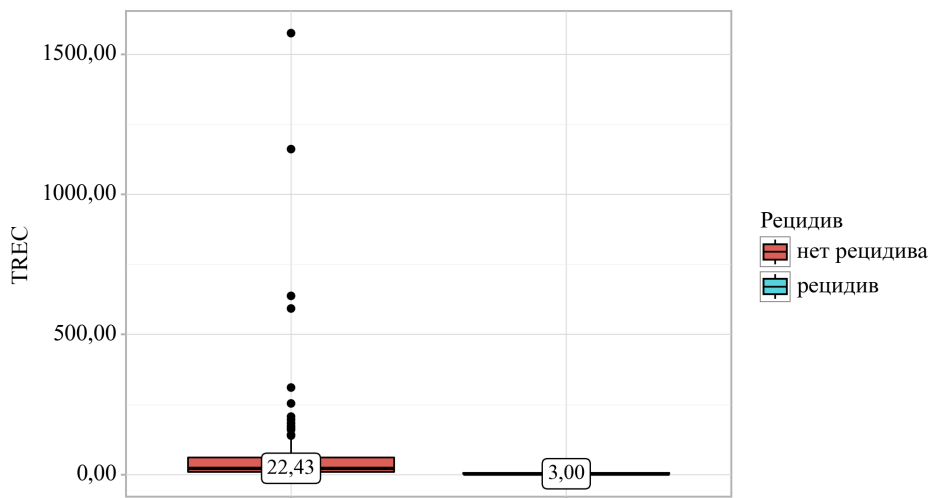


Рис. 2. Уровень TREC (копий/10⁵ клеток) в зависимости от наличия рецидива
Fig. 2. TREC level (copies/10⁵ cells) depending on the presence of recurrence

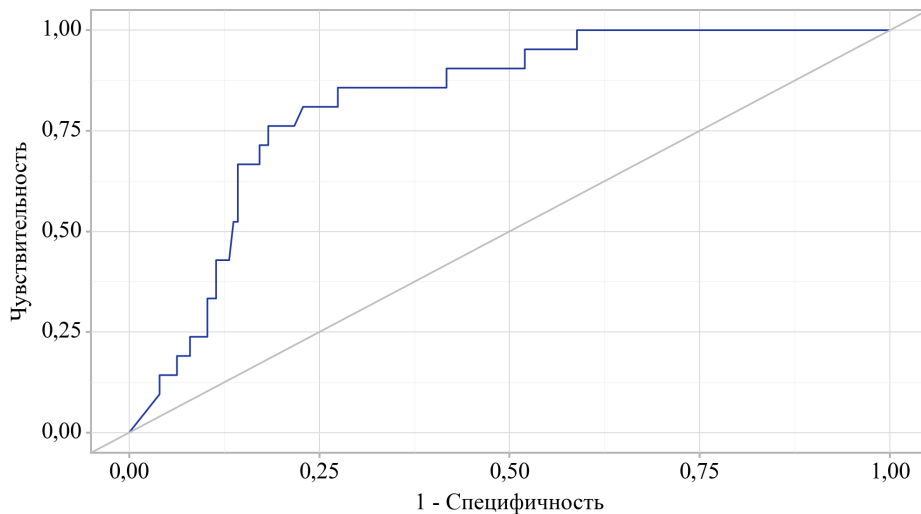


Рис. 3. Кривая (ROC-кривая), характеризующая зависимость вероятности рецидива от уровня TREC
Fig. 3. The curve (ROC curve) characterizing the dependence of the probability of recurrence on the TREC level

Таблица 8. Частота рецидива при разных стадиях РМЖ

Показатель	Категории	Рецидив		P
		Нет рецидива	Рецидив	
Стадия	I стадия	50 (28,6)	0 (0,0)	< 0,001*
	II стадия	100 (57,1)	10 (47,6)	
	III стадия	25 (14,3)	11 (52,4)	

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Table 8. Recurrence rate at different stages of BC

Indicator	Categories	No Recurrence	Recurrence	P
Stage	Stage I	50 (28.6 %)	0 (0.0 %)	< 0.001*
	Stage II	100 (57.1 %)	10 (47.6 %)	
	Stage III	25 (14.3 %)	11 (52.4 %)	

Note: * — differences are statistically significant ($p < 0.05$).

При анализе уровня KREC в зависимости от стадии РМЖ не было выявлено аналогичной тенденции, что говорит о сохранении дифференцировки В-лимфоцитов у больных с РМЖ при всех стадиях неметастатического РМЖ, $p = 0,753$ (табл. 6).

Завершающим этапом исследования стал анализ взаимосвязи уровней TREC с развитием рецидива заболевания; были получены значимые различия в подгруппах пациентов: крайне низкий уровень TREC у больных с дальнейшим прогрессированием опухолевого процесса по сравнению с пациентами без развития рецидива (медиана TREC — 22,43 против 3,0; $p < 0,001$), табл.7. Анализ копийности клеток TREC в зависимости от наличия рецидива заболевания представлен на рис. 2.

С помощью ROC-анализа была построена кривая вероятности развития рецидива в зависимости от уровня TREC в крови у больных ранним РМЖ, рис. 3. Пороговое значение TREC в точке *cut-off*, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 11,31 копий/ 10^5 клеток. Рецидив РМЖ прогнозировался при значении TREC ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 85,7 и 72,6 % соответственно.

Аналогичный анализ был проведен для оценки прогностической роли KREC в отношении оценки риска рецидива; статистически значимого влияния не отмечено ($p = 0,189$).

Было важно проанализировать влияние увеличения стадии на частоту развития рецидива у больных ранним РМЖ; отмечена значимое нарастание частоты дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса от I ко II и III стадиям заболевания (0 % при I стадии, 47,6 % при II стадии и 52,4 % при III стадии РМЖ), $p < 0,0001$, табл. 8.

С учетом влияния иммунной системы на прогрессирование болезни, был проведен анализ уровня TREC в зависимости от наличия рецидива (табл. 9, рис. 4).

Анализ показал, что медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) в группе пациентов с I стадией не была достигнута, при II стадии составила 96,00 мес. (95 % ДИ: 96,00–96,00 мес.), медиана БРВ в группе с III стадией составила 29,00 мес. от начала наблюдения (95 % ДИ: 19,00–41,00 мес.).

По результатам многофакторного анализа отмечено, что при увеличении TREC на 1 копию/ 10^5 клеток риск рецидива уменьшался в 1,074 раза. Следовательно, при увеличении TREC на 10 копий/ 10^5 клеток следует ожидать уменьшение риска рецидива в 10,74 раза.

Обсуждение

Поиск точной оценки риска рецидива у больных ранним РМЖ является важнейшей задачей клинической онкологии. Мы предположили, что риск прогрессирования заболевания ассоциируется с недостаточной работой иммунной системы, которую можно оценить в крови при анализе уровня TREC и KREC (участков ДНК T- и В-лимфоцитов, которые остаются после созревания указанных клеток). На фоне адьювантной терапии у пациентов с прогрессированием заболевания отмечается более низкая медиана концентрации эксцизионных колец T-клеточного рецептора, что свидетельствует о снижении количества T-лимфоцитов; то есть наблюдается T-клеточный иммунодефицит, который осуществляет главную надзорную функцию над опухолью. Изменение иммунного профиля пациентов является неотъемлемой частью онкогенеза [9, 13, 14]. Многие виды злокачественных новообразований приво-

дят к супрессии естественной противоопухолевой активности иммунной системы [8, 10].

Целью исследования стало определение уровня TREC в крови у больных с рецидивом и без такового при люминальном подтипе РМЖ; в исследовании было включено 196 пациентов с люминальным HER2-негативным подтипом РМЖ I–III стадий. Результаты показали значимое снижение количества TREC в крови пациентов с дальнейшим прогрессированием, что было расценено как дефицит Т-клеточного звена иммунитета, который осуществляет главную роль над контролем опухолевого роста. Таким образом, оценка уровня TREC на фоне адъювантной терапии может стать новым фактором риска развития рецидива у больных РМЖ.

Поскольку тимус с возрастом подвергается инволюции, количество TREC ожидается уменьшаться с возрастом, что и подтвердилось в исследовании [11]. Были отмечены возрастные изменения TREC, что отражает процесс старения клеточного иммунитета у больных с РМЖ. Мы также установили снижение референсного диапазона TREC в различных возрастных группах больных с ранним РМЖ. Наш анализ позволил выявить ключевые характеристики старения иммунной системы в виде уменьшения TREC по сравнению со здоровой популяцией, что значительно увеличивает не только риск развития РМЖ, но и определяет прогноз заболевания. Результаты имеют высокую клиническую ценность и могут служить основой для внедрения иммунного мониторинга в профилактических и терапевтических целях.

В данной работе впервые представлены результаты исследования уровня TREC у больных с ранними стадиями рака молочной железы, определена прогностическая значимость уровня эксцизионных колец Т-клеточного рецептора. Дальнейшие иммуноонкологические исследования позволят учитывать изменения показателей TREC и KREC в динамике и использовать прогностическое влияние этих изменений на результаты лечения и показатели выживаемости.

Современные подходы к лечению рака молочной железы требуют более глубокого понимания иммунологических взаимоотношений между опухолью и организмом в целом. Данное исследование приближает понимание иммунологических изменений происходящих у пациентов при назначении различных схем противоопухолевой лекарственной терапии и патогенетическое обоснование их использования для активации противоопухолевого иммунитета.

Заключение

Полученные данные подтверждают мнение о том, что рак молочной железы может быть

иммуноопосредованным онкологическим заболеванием, при котором наблюдается снижение активности работы иммунной системы организма. Определение уровня TREC на фоне адъювантной терапии продемонстрировало эффективность прогнозирования риска рецидива рака молочной железы. Представленные данные указывают на высокий потенциал использования метода определения уровня TREC для прогнозирования риска развития рецидива и оценки оптимальной тактики лечения в реальной клинической практике.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в статье.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Протокол ИО-001, от 21 июля 2022 г. утвержден Этическим комитетом ГАУЗ Республиканского клинического онкологического диспансера Министерства здравоохранения Республики Башкортостан. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patients' rights and principles of bioethics

All procedures involving patients were carried out in accordance with the Helsinki Declaration of Human Rights as amended in 2013. The Ethics Committee of the State Autonomous Healthcare Institution, Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health, Republic of Bashkortostan, approved protocol "IO-001" on 21 July 2022. All patients voluntarily gave their informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Кудлай Д.А. — концепция статьи;

Султанбаев А.В. — написание текста;

Султанбаев А.В., Султанбаева Н.И. — сбор и обработка материала;

Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Колядина И.В., Насретдинов А.Ф., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И., К.В. Меньшиков, Султанбаев М.В., Кудлай Д.А. — обзор литературы;

Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф. — перевод на английский язык;

Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Колядина И.В. — анализ материала;

Султанбаев А.В. — статистическая обработка;

Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Колядина И.В., Насретдинов А.Ф., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И., Меньшиков К.В., Султанбаев М.В., Кудлай Д.А. — редактирование;

Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Колядина И.В., Насретдинов А.Ф., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И., К.В. Меньшиков, Измайлов А.А., Султанбаев М.В.,

Кудлай Д.А. — утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' Contributions

Aleksandr V. Sultanbaev, Irina A. Tuzankina, Dmitriy A. Kudlay suggested the concept of the article;

Aleksandr V. Sultanbaev drafted the text;

Aleksandr V. Sultanbaev, Nadezhda I. Sultanbaeva collected and processed the material;

Aleksandr V. Sultanbaev, Irina A. Tuzankina, Irina V. Kolyadina, Aynur F. Nasretidinov, Shamil I. Musin, Nadezhda I. Sultanbaeva, Konstantin V. Menshikov, Mikhail V. Sultanbaev, Dmitriy A. Kudlay reviewed the literature;

Aleksandr V. Sultanbaev, Aynur F. Nasretidinov translated the materials into English;

Aleksandr V. Sultanbaev, Irina A. Tuzankina, Irina V. Kolyadina analyzed the material;

Aleksandr V. Sultanbaev performed statistical processing;

Aleksandr V. Sultanbaev, Irina A. Tuzankina, Irina V. Kolyadina, Aynur F. Nasretidinov, Shamil I. Musin, Nadezhda I. Sultanbaeva, Konstantin V. Menshikov, Mikhail V. Sultanbaev, Dmitriy A. Kudlay edited the article;

Aleksandr V. Sultanbaev, Irina A. Tuzankina, Irina V. Kolyadina, Aynur F. Nasretidinov, Shamil I. Musin, Nadezhda I. Sultanbaeva, Menshikov K.V., Izmailov A.A., Mikhail V. Sultanbaev, Dmitriy A. Kudlay approved the final version of the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазова Т.Ю., et al. I Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2024». *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1175–1188.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-OF-2194. [Vladimir F. Semiglazov, Petr V. Krivorotko, Tatiana Yu. Semiglazova, et al. 1st Saint Petersburg International Consensus on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer “White Nights 2024”. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1175–1188.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-OF-2194 (In Rus)].
2. Султанбаев А.В., Колядина И.В., Гилязова И.Р., et al. Наследственные формы злокачественных новообразований молочных желез: прогноз, скрининг и профилактика. *Обзор литературы. Современная онкология*. 2024; 26(1): 48–55.-DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202656. [Sultanbaev A.V., Kolyadina I.V., Gilyazova I.R., et al. Hereditary forms of breast malignant neoplasms: prognosis, screening and prevention. A review. *Journal of Modern Oncology*. 2024; 26(1): 48–55.-DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202656 (In Rus)].
3. Колядина И.В. Эскалация адьювантной эндокринотерапии раннего гормонозависимого HER2-отрицательного рака молочной железы: кому, когда и зачем? *Опухоль женской репродуктивной системы*. 2024; 20(1): 89–103.-DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-89-103. [Kolyadina I.V. Escalation of adjuvant endocrine therapy for early hormone-dependent HER2-negative breast cancer: to whom, when and why? *Opukholy zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System*. 2024; 20(1): 89–103.-DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-89-103 (In Rus)].
4. Колядина И.В. По следам SABCS 2022: TOP-16 исследований по раннему раку молочной железы, которые могут изменить нашу клиническую практику. *Современная онкология*. 2023; 25(1): 35–45.-DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202053. [Kolyadina I.V. Following in the footsteps of SABCS 2022: top 16 early breast cancer studies that could change our clinical practice: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023; 25(1): 35–45.-DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202053 (In Rus)].
5. Curigliano G., Burstein H.J., Gnant M., et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Annals of Oncology*. 2023; 34(11): 970–986.-DOI: 10.1016/j.annonc.2023.08.017.
6. Sorokina I., Ignatieva M., Kolyadina I.V., et al. Therapy decision-making after pre-operative endocrine therapy in HR+ HER2- early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2023; 41(16 suppl): e12520 .-DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e1252.
7. Морозов Д.А., Колядина И.В., Ганьшина И.П., et al. Особенности ответа на неoadьювантную химиотерапию у больных с агрессивными биологическими подтипами рака молочной железы II–III стадий (оригинальное исследование). *Злокачественные опухоли*. 2021; 11(4): 5-13. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-5-13. [Morozov D.A., Kolyadina I.V., Ganshina I.P., et al. Characteristics of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with aggressive biological subtypes of stage II–III breast cancer. Original study. *Malignant Tumors*. 2021; 11(4): 5-13. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-5-13 (In Rus)].
8. Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшиков К.В., et al. Стратегия усиления специфического противоопухолевого иммунитета у больных с меланомой. *Эффективная фармакотерапия*. 2024; 20(5): 116–121.-DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-5-116-121. [Sultanbaev A.V., Musin Sh.I., Menshikov K.V., et al. Strategy for enhancing specific antitumor immunity in patients with melanoma. *Effective pharmacotherapy*. 2024; 20 (5): 116–121.-DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-116-121 (In Rus)].
9. Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Мусин Ш.И., et al. Специфический противоопухолевый иммунитет и механизмы ускользания опухоли от иммунологического надзора. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2024; 13(6): 70–77. [Sultanbaev A.V., Tuzankina I.A., Musin Sh.I., et al. Specific antitumor immunity and mechanisms of tumour escape from immunological surveillance. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2024; 13(6): 70-77.-DOI: 10.17116/onkolog20241306170 (In Rus)].
10. Sultanbaev A.V., Kolyadina I.V., Sultanbaev M., et al. Options for enhancing specific antitumor immunity in patients with melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2024; 42(16 suppl): e21547.
11. Chang S.T., Chuang Y.F., Li A.H., et al. Age-dependent immune profile in healthy individuals: an original study, systematic review and meta-analysis. *Immunity & Ageing*. 2024; 21(1): 75.-DOI: 10.1186/s12979-024-00480-x.
12. Hong H., Wang Q., Li J., et al. Aging, cancer and immunity. *Journal of Cancer*. 2019; 10(13): 3021–3027.-DOI: 10.7150/jca.30723.
13. Давыдова Н.В., Продеус А.П., Образцов И.В., et al. Референсные значения концентрации TREC и KREC у взрослых. *Врач*. 2021; 32(6): 21–28. -DOI: 10.29296/25877305-2021-06-05. [Davydova N.V., Prodeus A.P., Obraztsov I.V., et al. Reference values for TREC and KREC concentrations in adults. *Vrach*. 2021; 32(6): 21–28.-DOI: 10.29296/25877305-2021-06-05 (In Rus)].

14. Chen F., Tang H., Cai X., et al. DAMPs in immunosenescence and cancer. *Seminars in Cancer Biology*. 2024; 106-107: 123–142.-DOI: 10.1016/j.semcancer.2024.09.005. *in Immunology*. 2024; 15: 1338680.-DOI: 10.3389/fimmu.2024.1338680.
15. Huang M., Wang Y., Fang L., et al. T cell senescence: a new perspective on immunotherapy in lung cancer. *Frontiers*

Поступила в редакцию / Received / 17.02.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 21.02.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 21.03.2025

Сведения об авторах / Authors' Information / ORCID

Александр Валерьевич Султанбаев / Aleksandr V. Sultanbaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; eLibrary SPIN: 3418-8430; Researcher ID (WOS): ABF-8531-2020; Author ID (Scopus): 57194939233.

Ирина Александровна Тузанкина / Irina A. Tuzankina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7496-0950>; eLibrary SPIN: 8480-3628; Researcher ID (WOS): B-2037-2017; Author ID (Scopus): 6507111269.

Дмитрий Анатольевич Кудлай / Dmitriy A. Kudlay / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; eLibrary SPIN: 4129-7880; Researcher ID (WOS): X-1344-2019; Author ID (Scopus): 57225772840.

Шамиль Исмагилович Мусин / Shamil I. Musin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; eLibrary SPIN: 2562-0888; Researcher ID (WOS): IWD-5996-2023; Author ID (Scopus): 58564144500.

Константин Викторович Меньшиков / Konstantin V. Menshikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; eLibrary SPIN: 2259-9155; Author ID (Scopus): 36708199100.

Михаил Валерьевич Султанбаев / Mikhail V. Sultanbaev / ORCID ID: <https://orcid.org/10.1134/s0018143917010076>; eLibrary SPIN: 9496-8926; Researcher ID (WOS): ITR-9326-2023; Author ID (Scopus): 36190035400.

Надежда Ивановна Султанбаева / Nadezhda I. Sultanbaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; eLibrary SPIN: 1814-5565; Researcher ID (WOS): GSO-1470-2022; Author ID (Scopus): 57221997289.

Айнур Фанутович Насретдинов / Aynur F. Nasretdinov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; eLibrary SPIN: 8648-9240; Researcher ID (WOS): MGA-7892-2025; Author ID (Scopus): 57222000441.

Ирина Владимировна Колядина / Irina V. Kolyadina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>; eLibrary SPIN: 2297-4122; Researcher ID (WOS): P-9666-2015; Author ID (Scopus): 55561305100.

Адель Альбертович Измайлов / Adel A. Izmailov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9244>; eLibrary SPIN: 5106-7941; Author ID (Scopus): 59009936000.

