



¹ Республиканский
клинический
онкологический
диспансер Минздрава
Республики
Башкортостан

² Башкирский
государственный
медицинский
университет

³ Институт
иммунологии
и физиологии
Уральского отделения
РАН

⁴ Областная детская
клиническая больница,
Екатеринбург

⁵ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

⁶ Институт
иммунологии
Федерального медико-
биологического
агентства

Стратегия усиления специфического противоопухолевого иммунитета у больных с меланомой

А.В. Султанбаев, к.м.н.^{1,2}, Ш.И. Мусин, к.м.н.^{1,2}, К.В. Меньшиков, к.м.н.^{1,2},
Н.И. Султанбаева¹, И.А. Тузанкина, д.м.н.^{3,4}, Д.А. Кудлай, д.м.н.^{5,6}

Адрес для переписки: Александр Валерьевич Султанбаев, rkodrb@yandex.ru

Для цитирования: Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшиков К.В. и др. 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

В онкологии особый интерес представляет изучение иммунного статуса больных. Определение эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC) и κ-делеционного элемента рецептора В-клеток (KREC) позволяет оценить состояние гуморального и клеточного иммунитета. При меланоме эффективность применения препаратов контроля иммунных точек зависит от формирования специфического противоопухолевого иммунитета.

Количественные показатели эксцизионных колец рекомбинации – отражение формирования различного репертуара Т-клеточных рецепторов, которые являются неотъемлемым компонентом в формировании специфического иммунитета. Понимание изменения количественных значений TREC у больных с меланомой на фоне терапии различными препаратами может улучшить отбор пациентов для назначения иммунотерапии.

Цель исследования – оценка состояния клеточного иммунитета на фоне адъювантной терапии меланомы методом определения количественных показателей TREC.

Материал и методы. В исследование вошли 82 пациента с меланомой. Среди больных с меланомой доля пациентов мужского пола составила 36,5% (30/82), женского – 63,5% (52/82). Медиана возраста в группе пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) – 63 года [Q1–Q3: 52,8–75].

Результаты. Исследование подтвердило, что у онкологических больных снижение количества TREC в крови свидетельствует о наличии иммунодефицита. На фоне таргетной терапии (дабрафениб + траметиниб) и терапии интерфероном отмечается достоверно значимое увеличение уровня эксцизионных колец Т-клеточного рецептора, что указывает на рост вероятности формирования специфического противоопухолевого иммунитета.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют, что применение интерферона α-2β и комбинации дабрафениб + траметиниб приводит к достоверному увеличению репертуара Т-клеточных рецепторов, что является отражением усиления специфического иммунитета. Представленные данные указывают на возможность использования метода определения уровня TREC для прогнозирования риска прогрессии ЗНО и эффективности назначенной терапии.

Ключевые слова: канцерогенез, меланوما, противоопухолевый иммунитет, дабрафениб, пембролизумаб, интерферон, TREC, KREC



Введение

В лечении злокачественных новообразований (ЗНО) назначение ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) у одних пациентов позволяет достичь полного ответа с длительной ремиссией заболевания, а у других пациентов на первых курсах иммунотерапии наблюдается прогрессия заболевания [1–3]. Формирование устойчивого специфического противоопухолевого иммунитета характеризуется наличием комплементарной связи Т-клеточных рецепторов (TCR) с антигенами злокачественных клеток. Таким образом, в формировании специфического противоопухолевого иммунитета важная роль отводится TCR [4].

Применение ИКТИ, нацеленных на CTLA-4 и PD-1/PD-L1, у большинства пациентов с меланомой позволяет добиться длительного контроля над заболеванием [5]. Применение иммунных препаратов позволяет достичь определенного ответа на терапию, но при дрейфе антигенов наблюдается потеря комплементарной связи с иммунокомпетентными клетками, что часто обусловлено дефицитом Т-клеточных рецепторов. Следовательно, причиной резистентности ЗНО к ИКТИ является первичное или вторичное иммунодефицитное состояние [6]. Соответственно, в онкологии используются различные варианты преодоления резистентности к ИКТИ: одной из стратегий повышения эффективности иммунных препаратов является их применение в комбинации с лучевой терапией или с химиотерапией [7], когда за счет повышения разнообразия антигенов повышается вероятность формирования комплементарных связей с TCR. Таким образом, применение комбинированных методов лечения приводит к более высокой частоте ответа, но при этом платой за полученный результат является более высокая частота нежелательных явлений 3–4-й степени [8, 9].

У больных с ЗНО, в том числе и с меланомой, иммунодефицитные состояния разной степени можно выявить, определив уровень эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC) и κ-делеционного элемента (KREC) [10]. При этом у онкобольных при применении различных схем противоопухолевой лекарственной терапии наблюдается ремодуляция иммунной системы, что отражается на изменении лабораторных данных [6].

Про применяемые противоопухолевые препараты известно: интерфероны I типа и интерферон-альфа (ИФН-α) стимулируют иммунную систему [11, 12], что отражается в успехах лечения пациентов с меланомой. ИФН-α был одобрен и включен в клинические рекомендации для адъювантной терапии меланомы IIВ/С стадии.

Ранее было доказано, что ИФН-α эффективен в модуляции иммунного ответа и может усиливать клинический ответ на блокаду PD-1-рецептора. Результаты ретроспективного анализа пациентов с меланомой, получавших терапию ИФН-α с последующим назначением пембролизумаба, продемонстрировали улучшение результатов контроля заболевания при операбельной меланоме III/IV стадии [12]. У определенной группы пациентов с меланомой при отсутствии ожидаемого

эффекта от терапии ИКТИ возникает потребность в стимуляции иммунной системы, что требует разработки новых комбинаций лекарственной терапии [13]. Результаты исследования фазы Ib/II KEYNOTE-020 при распространенной меланоме показали эффективность пембролизумаба в комбинации с интерфероном ИФН-α-2b [12]. Разработка различных схем терапии, способствующих стимуляции иммунной системы, требует дальнейшего исследования и разработки количественных методов оценки эффективности иммунотерапии. Рандомизированное исследование III фазы, в котором оценивали эффективность применения спартализумаба в сочетании с дабрафенибом и траметинибом при метастатической меланоме с мутацией BRAF V600, продемонстрировало улучшение выживаемости без прогрессирования и объективного ответа у пациентов, находящихся на дабрафенибе с траметинибом, но данное исследование не достигло первичной конечной точки [13].

Таким образом, даже несмотря на то что теперь у нас есть гораздо лучшее представление о важности улучшить противоопухолевую эффективность ИКТИ, нам еще предстоит выявить предикторы чувствительности к ним и научиться модулировать иммунную систему для повышения результатов иммунотерапии рака.

В настоящем исследовании оценена динамика изменения иммунной системы у пациентов с операбельной меланомой на адъювантной терапии.

Цель исследования – оценка состояния клеточного иммунитета на фоне адъювантной терапии меланомы путем определения количественных показателей TREC.

Материал и методы

Этическим комитетом Республиканского клинического онкологического диспансера Министерства здравоохранения Республики Башкортостан 21 июля 2022 г. утвержден протокол ИО-001 одноцентрового нерандомизированного открытого клинического исследования «Определение TREC и KREC у пациентов с ЗНО различных локализаций». В соответствии с критериями включения в группу исследования вошли пациенты с меланомой кожи. Проводился анализ показателей TREC и KREC. Пациенты с ЗНО, согласно плану протокола, были распределены на две подгруппы. В первую подгруппу вошли первичные пациенты с меланомой, которым ранее не проводились специальные методы лечения, а с момента первичной постановки диагноза после радикального хирургического лечения в последующем назначалась адъювантная терапия. Во вторую подгруппу вошли пациенты с локальным рецидивом, которым после повторной радикальной операции назначалась адъювантная терапия. В обеих подгруппах пациентов забор крови осуществлялся до применения специальных методов лечения. Стратификация пациентов проводилась с учетом основных факторов, влияющих на иммунный статус и течение заболевания: возраст, распространенность заболевания, наличие драйверных мутаций и схема лечения. Пациенты перед обследованием проходили скрининг в соответствии с критериями включения:



- 1) пациенты указанных локализаций в соответствии с группами и планом лечения;
- 2) возраст 18 лет и старше;
- 3) функциональный статус по ECOG 0–1 балл;
- 4) информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании по данному протоколу.

Таблица 1. Распределение пациентов по характеру манифестации заболевания

Манифестация меланомы	Количество пациентов	
	абс.	%
Первичное заболевание	67	81,7
Рецидив	15	18,3
Всего	82	100

Таблица 2. Характеристика пациентов по локализации первичного очага

Локализация	Количество пациентов	
	абс.	%
Голова и шея	6	7,3
Туловище	35	41,5
Верхняя конечность	17	20,7
Нижняя конечность	23	28,1
Слизистые	1	1,2
Всего	82	100

Таблица 3. Характеристика пациентов по стадии заболевания

Стадия	Количество пациентов	
	абс.	%
IB	36	44,0
IC	10	12,2
IIA	6	7,3
IIB	22	26,8
IID	8	9,7
Всего	82	100

Таблица 4. Распределение пациентов по результатам молекулярно-генетического исследования

Мутация в гене BRAF	Количество пациентов	
	абс.	%
Отрицательно	52	63,4
Положительно	30	36,6
Всего	82	100

Забор венозной крови в вакуумную пробирку осуществлялся до хирургического метода лечения. В последующем забор крови выполнялся в динамике каждые три месяца на фоне адъювантной терапии по стандартной технологии из кубитальной вены: взятие крови осуществлялось из вены натошак, при минимальной физической активности непосредственно перед взятием (в течение 15 минут), в положении пациента сидя или лежа. Кровь должна была поступать свободным током непосредственно в вакуумную пробирку с ЭДТА (фиолетовые крышки). После взятия крови пробирку в соответствии с инструкцией плавно переворачивали несколько раз для перемешивания с антикоагулянтом.

Для выделения ДНК из клинического материала использовался комплект реагентов «РИБО-преп». Комплект реагентов «РИБО-преп» 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 (ПЦР). Количественный анализ TREC и KREC проводили с использованием набора реагентов «ИММУНО-БИТ» (АВВ-тест, Россия) методом ПЦР в реальном времени. 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%. Нормальность распределения количественных показателей определяли с помощью критерия Шапиро – Уилка, Колмогорова – Смирнова, анализ количественных показателей количественных данных – U-критерия Манна – Уитни, поправку на множественность сравнений – с помощью поправки Бонферрони.

Результаты

В группу исследования вошли 82 пациента. Анализ выполнен среди 67 первичных пациентов с меланомой, которым ранее не проводились специальные методы лечения, и 15 пациентов с рецидивом меланомы. Доля пациентов мужского пола составила 36,5% (30/82), женского – 63,5% (50/82). Медиана возраста в группе пациентов с меланомой составила 57 лет [Q1–Q3: 47,5–67]. Распределение пациентов по характеру манифестации заболевания представлено в табл. 1.

Среди включенных в исследование пациентов основную долю составили первичные – 81,7%, с рецидивом – 18,3%. Распределение пациентов по локализации меланомы представлено в табл. 2.

Распределение пациентов по стадиям ЗНО согласно международной классификации TNM-8 представлено в табл. 3.

Перед определением тактики лечения блоки микропрепаратов направлялись на молекулярно-генетическое исследование опухоли с целью выявления мутации в гене BRAF. Распределение пациентов по наличию мутации в гене BRAF представлено в табл. 4.



По данным послеоперационных результатов стандартизации пациенты с учетом наличия мутаций в гене *BRAF* были направлены на адъювантную терапию. Пациентам с меланомой кожи IB и IC стадии в адъювантном режиме назначалась анти-PD1-терапия препаратом пембролизумаб суммарно до 12 месяцев или ИФН- α в дозе 5 млн ЕД подкожно с частотой три раза в неделю сроком до 12 месяцев. Пациентам с меланомой кожи IIIA–IIID стадии в адъювантном режиме назначалась анти-PD-1-терапия препаратом пембролизумаб в дозе 200 мг с частотой один раз в три недели суммарно до 12 месяцев. При наличии мутации в гене *BRAF* назначались ингибиторы *BRAF*/*MEK* – препараты дабрафениб в дозе 150 мг внутрь с частотой два раза в сутки в комбинации с препаратом траметиниб 2 мг внутрь с частотой один раз в сутки в течение 12 месяцев.

Из данных, представленных в табл. 4, следует, что по результатам молекулярно-генетического тестирования в данном исследовании основную долю составили пациенты с *BRAF*-негативным статусом. При определении уровня показателей TREC и KREC пациенты распределялись по разным возрастным группам: 18–24 года; 25–44 года; 45–60 лет; 60 лет и старше. Распределение пациентов по возрастным группам представлено в табл. 5.

Основную долю пациентов, включенных в исследование, составили больные старше 60 лет, – 61%.

По результатам определения уровня TREC и KREC у пациентов с меланомой с увеличением возраста было отмечено уменьшение концентрации TREC. По уровню концентрации KREC в различных возрастных группах достоверно значимых отклонений выявлено не было.

Среди пациентов проводилась оценка уровня TREC до радикального лечения и в послеоперационном периоде через три месяца. Результаты определения уровня TREC среди первичных и рецидивных пациентов до операции (TREC1), а также через три месяца после начала адъювантной терапии (TREC2) представлены в табл. 6.

При сравнении показателей TREC у первичных и повторных пациентов статистически значимых различий установлено не было ($p = 0,45$, $p = 0,32$), но при этом необходимо отметить более низкое содержание уровня TREC1 у пациентов с рецидивом, что указывает на более низкую вероятность формирования специфического противоопухолевого иммунитета. Весьма интересными оказались результаты на фоне адъювантной терапии, когда отмечается увеличение медианы уровня TREC2, что отражает рост потенциала формирования специфического противоопухолевого иммунитета.

Показатели медианы TREC1 и TREC2 (первичные и повторные пациенты) на адъювантной терапии продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий ($p = 0,098$ и $p = 0,068$ соответственно), что, возможно, обусловлено малым количеством проанализированных пациентов. Результаты про-

Таблица 5. Распределение пациентов по возрастным группам

Возраст, лет	Количество пациентов	
	абс.	%
18–24	0	0
25–44	10	12,2
45–60	22	26,8
Старше 60	50	61,0
Всего	82	100

Таблица 6. Показатели уровня эксцизионных колец T-клеточного рецептора у первичных и рецидивных пациентов до терапии и через три месяца после начала адъювантной терапии

Показатель	Первичные (67)		Рецидивные (15)		p
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
TREC1/105 PBMC	7,56	2,1–19,3	4,49	0,9–38,6	0,45
TREC2/105 PBMC	13,1	1,3–51,4	24,9	11,7–93,9	0,32

Таблица 7. Динамика изменения уровня TREC при разных схемах адъювантной терапии

Показатель	Интерферон α -2b (n = 30)		<i>BRAF</i> -ингибиторы + <i>MEK</i> -ингибиторы (n = 20)		Ингибиторы контроля иммунных точек (n = 32)	
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3
TREC1 /105 PBMC	2,46	1,3–8,05	2,28	2,08–17,94	6,74	0,98–27,28
TREC2 /105 PBMC	11,18	3,03–26,29	7,69	5,11–61,27	7,37	1,17–57,96

веденного анализа вызывают интерес к препаратам, вызывающим ремодуляцию иммунной системы и, как следствие, повышающим репертуар TCR и вероятность формирования специфического противоопухолевого иммунитета [11, 12].

Назначенные в адъюванте противоопухолевые препараты продемонстрировали разнонаправленную динамику изменения TREC через три месяца. Показатели TREC в зависимости от схемы адъювантной терапии представлены в табл. 7.

Показатели медианы TREC1 и TREC2 между пациентами, получавшими различные варианты адъювантной терапии, в разные точки контроля статистически не отличались. Но на фоне терапии ИФН- α -2b и таргетными препаратами (дабрафениб + траметиниб) отмечается значительное увеличение медианы содержания эксцизионных колец рекомбинации TCR, что отражает повышение TCR и, как следствие, повышение вероятности формирования специфического противоопухолевого иммунитета. На фоне терапии ИКТИ достоверно значимых различий между TREC1



Таблица 8. Показатели уровня эксцизионных колец T-клеточного рецептора в динамике у пациентов с прогрессией и без прогрессии заболевания

Показатель	Без прогрессирования (n = 54; 65,8%)		С прогрессированием (n = 28; 33,3%)		p
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
TREC1/105 PBMC	7,99	2,29–22,74	3,36	0,9–10,92	0,05
TREC2/105 PBMC	9,13	1,17–56,52	13,6	6,7–38,46	0,39

и TREC2 не отмечено. В группе пациентов, получающих терапию ИФН- α -2b и BRAF-ингибитором в комбинации с MEK-ингибиторами наблюдается достоверно значимое увеличение уровня TREC2 по сравнению с TREC1 ($p < 0,05$).

На фоне терапии увеличение уровня TREC демонстрирует увеличение вероятности формирования специфического противоопухолевого иммунитета к неоантигенам опухолевой ткани, что подтверждает обоснованность проведения ряда клинических исследований [12, 13].

На фоне адъювантной терапии у 28 (34,2%) из 82 пациентов в течении шести месяцев от начала адъювантной терапии зарегистрирована прогрессия заболевания. Динамика изменения концентрации TREC у пациентов с прогрессией и без прогрессии представлена в табл. 8.

Отмечена более низкая медиана концентрации TREC у пациентов с прогрессированием заболевания, получающих адъювантную терапию. В динамике на фоне адъювантной терапии во всех группах пациентов отмечается рост уровня TREC.

Обсуждение

Изменение иммунного профиля пациентов является неотъемлемой частью онкогенеза. Многие виды ЗНО приводят к супрессии естественной противоопухолевой активности иммунной системы. Одним из методов, позволяющих охарактеризовать T- и B-лимфоцитарный иммунодефицит, может оказаться количественная оценка TREC и KREC.

Из полученных нами результатов следует, что у онкологических больных снижение количества TREC в крови может свидетельствовать об иммунодефиците. На сегодняшний день известно, что назначение интерферона и таргетных препаратов демонстрирует ремодуляцию иммунной системы [11–13] и способствует повышению эффективно-

сти ИКТИ при последующем применении. Данная методика исследования вызывает интерес во всех сферах медицины, в которых проводятся исследования по анализу концентрации TREC и KREC на фоне различных иммунодефицитов. Полученные нами данные свидетельствуют об иммунодефиците у онкобольных, которые отражаются в значимых изменениях TREC при меланоме по сравнению с данными здоровых лиц, установленными при изучении референсных значений в различных возрастных группах [14].

В данной работе впервые представлены результаты исследования уровня TREC у онкобольных и определена его прогностическая значимость. Дальнейшее развитие иммуноонкологии позволит учитывать изменения показателей TREC и KREC в динамике и использовать прогностическое значение этих изменений для результатов лечения и показателей выживаемости. Полученные результаты демонстрируют эффективность ремодуляции иммунной системы при назначении ИФН- α -2b и таргетной терапии (дабрафениб + траметиниб). На фоне терапии ИФН- α -2b и таргетной терапии (дабрафениб + траметиниб) впервые отмечено достоверно значимое увеличение уровня TREC, что указывает на рост вероятности формирования специфического противоопухолевого иммунитета.

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

Заключение

Полученные результаты подтверждают мнение о том, что при ЗНО происходит системное повреждение иммунной системы. Определение уровня TREC на фоне адъювантной терапии продемонстрировало эффективность применения комбинации дабрафениб + траметиниб и ИФН- α -2b, которая отражается в достоверном увеличении антигенного репертуара T-клеточных рецепторов. Представленные данные указывают на возможность использования метода определения уровня TREC для прогнозирования риска прогрессии и оценки эффективности ИКТИ при различных ЗНО. ☺

Литература

1. Bagchi S., Yuan R., Engleman E.G., et al. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance. *Ann. Rev. Pathol.* 2021; 16: 223–249.
2. Nayak L., Iwamoto F.M., LaCasce A., et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood.* 2017; 129 (23): 3071–3073.
3. Le D.T., Uram J.N., Wang H., et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (26): 2509–2520.



4. Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018; 359 (6382): 1350–1355.
5. Ott P.A., Hodi F.S., Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19 (19): 5300–5309.
6. Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшиков К.В. и др. Роль хромосомных V (D) J рекомбинаций лимфоцитов в формировании противоопухолевого иммунитета и эффективности применения иммунотерапии. *Молекулярная медицина*. 2023; 21 (4): 11–19.
7. Chowdhury P.S., Chamoto K., Honjo T., et al. Combination therapy strategies for improving PD-1 blockade efficacy: a new era in cancer immunotherapy. *J. Intern. Med.* 2018; 283 (2): 110–120.
8. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (1): 23–34.
9. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (14): 1345–1356.
10. Sultanbaev A.V., Musin S., Menshikov K., et al. 99P Quantitative indicators of TREC and KREC excision rings in malignant neoplasms. *ESMO Open*. 2023; 8 (1): 100957.
11. Alspach E., Lussier D.M., Schreiber R.D. Interferon γ and its important roles in promoting and inhibiting spontaneous and therapeutic cancer immunity. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2019; 11 (3): a028480.
12. Jia D.-D., Niu Y., Zhu H., et al. Prior therapy with pegylated-interferon alfa-2b Improves the efficacy of adjuvant pembrolizumab in resectable advanced melanoma. *Front. Oncol.* 2021; 11: 675873.
13. Dummer R., Long G.V., Robert C., et al. Randomized phase III trial evaluating spartalizumab plus dabrafenib and trametinib for BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2022; 40 (13): 1428–1438.
14. Давыдова Н.В., Продеус А.П., Образцов И.В. и др. Референсные значения концентрации TREC и KREC у взрослых. *Врач*. 2021; 32 (6): 21–28.

Strategy for Enhancing Specific Antitumor Immunity in Patients with Melanoma

A.V. Sultanbaev, PhD^{1,2}, Sh.I. Musin¹, PhD^{1,2}, K.V. Menshikov^{1,2}, PhD^{1,2}, N.I. Sultanbaeva¹, I.A. Tuzankina, PhD^{3,4}, D.A. Kudlay, PhD^{5,6}

¹ Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa

² Bashkir State Medical University

³ Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

⁴ Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

⁶ Institute of Immunology of the Federal Medical and Biological Agency

Contact person: Alexander V. Sultanbaev, rkodrb@yandex.ru

In oncology the study of the immune status of patients is of particular interest. The determination of the excision rings of the T-cell receptor (TREC) and the K-deletion element of the B-cell receptor (KREC) makes it possible to assess the state of humoral and cellular immunity. In melanoma, the effectiveness of the use of immune point control drugs depends on the formation of specific antitumor immunity. Quantitative indicators of excisional recombination rings reflect the formation of a different repertoire of T-cell receptors, which are an integral component in the formation of specific immunity. Understanding changes in the quantitative values of TREC in patients with melanoma on the background of therapy with various drugs can improve the selection of patients for immunotherapy.

The purpose of the study. Assessment of the state of cellular immunity against the background of adjuvant therapy of melanoma by the method of determining quantitative TREC indicators.

Material and methods. The study included 82 patients with melanoma. Among patients with melanoma, the proportion of male patients was 36.5% (30/82), female – 63.5% (52/82). The median age in the group of patients with malignant neoplasms was 63 years [Q1–Q3: 52.8–75].

Results. The study confirmed that in cancer patients, a decrease in the amount of TREC in the blood indicates the presence of immunodeficiency. Against the background of targeted therapy (dabrafenib + trametinib) and interferon therapy, there is a significantly significant increase in the level of excision rings of the T-cell receptor, which indicates an increase in the likelihood of the formation of specific antitumor immunity.

Conclusion. The results obtained demonstrate that the use of interferon α -2 β and the combination of dabrafenib + trametinib leads to a significant increase in the repertoire of T-cell receptors, which is a reflection of the strengthening of specific immunity. The presented data indicate the possibility of using the TREC level determination method to predict the risk of progression of malignant neoplasms and the effectiveness of prescribed therapy.

Keywords: carcinogenesis, melanoma, antitumor immunity, dabrafenib, pembrolizumab, interferon, TREC, KREC