

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N14.](#)

Текущий раздел: **Онкология**

Проблемы индивидуализации лекарственного лечения у больных раком молочной железы

Генс Г.П.,^{1,3} Моисеева Н.И.,² Овсий О.Г.,¹ Коробкова Л.И.,^{1,3} Бяхов М.Ю.,³ Рыбалкина Е.Ю.,² Ставровская А.А.²

¹ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

² ФГБУ «Российский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Российской Академии Медицинских Наук

³ НУЗ «Центральная клиническая больница имени Н.А. Семашко» ОАО «РЖД»

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/gens_v14.htm

Статья опубликована 30 марта 2014 года.

Контактная информация:

Рабочий адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1, ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ

Генс Гелена Петровна – к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии, ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

Овсий Оксана Геннадьевна – клинический ординатор, кафедра онкологии и лучевой терапии, ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, МЗ РФ

Коробкова Любовь Ивановна – к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии, ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, МЗ РФ

Рабочий адрес: 129128, Москва, ул. Будайская, д.2, ЦКБ им. Н.А. Семашко,

Бяхов Михаил Юрьевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением химиотерапии, НУЗ ЦКБ им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»

Рабочий адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

Моисеева Наталья Ивановна – к.м.н., научный сотрудник, лаборатория генетики опухолевых клеток, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

Рыбалкина Екатерина Юрьевна – к.б.н., старший научный сотрудник, лаборатория генетики опухолевых клеток, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

Ставровская Алла Александровна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, лаборатория генетики опухолевых клеток, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

Контактное лицо:

Генс Гелена Петровна, 129128, Москва, ул. БудаЙская, д.2, ЦКБ им. Н.А. Семашко, отделение химиотерапии, тел.: +7(499)187-3674, e-mail: gelena974@gmail.com

Резюме

Цели исследования: Поиски подходов к индивидуализации химиотерапевтического лечения рака молочной железы. Подходы: 1. Исследование эффективности схемы CAF/AC при различных молекулярно-биологических подтипах; 2. Определение прогностической значимости степени экспрессии мРНК гена *YB-1*.

Материалы и методы: В исследование включены 399 больных раком молочной железы I-III стадии, отличающиеся по молекулярно-биологическим подтипам опухоли. Из них 205 больных получали химиотерапию, 194 больных не получали; экспрессию мРНК гена *YB-1* в опухолях определяли методом ОТ-ПЦР.

Результаты: Молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы играют определяющую роль в эффективности химиотерапии. Лечение по схеме FAC/AC оказалось не эффективным у больных с люминальным А типом рака молочной железы. Высокий уровень экспрессии мРНК гена *YB-1* в опухоли позволяет выделить группу больных с неблагоприятным исходом ($p=0.01$) и является чувствительным прогностическим маркером у больных раком молочной железы.

Ключевые слова: *рак молочной железы, эффективность химиотерапии, молекулярно-биологические подтипы, прогностические факторы опухоли, экспрессия гена YB-1*

Individualization of adjuvant treatment in breast cancer patients

Guens G.P.,^{1,3} Moiseeva N.I.,² Ovsii O.G.,¹ Korobkova L.I.,^{1,3} Byakhov M.Y.,³ Rybalkina E.Y.,² Stavrovskaya A.A.²

¹ *Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov*

² *N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences*

³ *Semashko Central Clinical Hospital JSCo "RZD"*

Guens G.P. – Associate Professor, Department of Oncology and Radiology, MSUMD

Moiseeva N. I. – PhD, Researcher, Laboratory of Tumor Cells Genetics, N.N. Blokhin RCRC of RAMS

Ovsii O.G. – Resident, Department of Oncology and Radiology, MSUMD

Korobkova L.I. – Associate Professor, Department of Oncology and Radiology, MSUMD

Byakhov M .Y. – Professor, Head, Department of Chemotherapy, Semashko CCH "RZD"

Rybalkina E.Y. – PhD, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Cells Genetics, N.N. Blokhin RCRC of RAMS

Stavrovskaya A.A. – Professor, Leading Researcher, Laboratory of Tumor Cells Genetics, N.N. Blokhin RCRC of RAMS

Contact: Gelena Guens, e-mail: gelena974@gmail.com

Summary

Aims: To search approaches for individualization of the chemotherapeutic treatment in breast cancer patients: 1. To study the efficacy of chemotherapy CAF/AC in breast cancer patients; 2. To evaluate prognostic significance of *YB-1* gene expression in this cohort.

Materials and Methods: 399 breast cancer patients, stages I-III, with four molecular subtypes of tumors, among them 205 patients who underwent chemotherapy; mRNA *YB-1* expression was evaluated with RT-PCR.

Results: Tumor molecular subtypes determine the effectiveness of chemotherapy. CAF/AC chemotherapy regimen is not effective in luminal A subtype. Evaluation of the expression of mRNA *YB-1* in breast tumors helps to select a group of patients with worse prognosis ($p=0.01$) and can serve as a prognostic factor in breast cancer patients.

Key words: *breast cancer, efficacy of chemotherapy, molecular types of breast cancer, prognostic factors, YB-1 expression*

Оглавление:

Введение

Материал и методы

Результаты и обсуждение

Выводы

Список литературы

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин в России (Каприн и др., 2013). Одним из основных видов лечения РМЖ является системная химиотерапия (ХТ) с включением антрациклинов. Однако вопрос об индивидуализации данной схемы ХТ с каждым годом становится все острее (Семиглазов и др., 2011; Goldhirsch et al., 2013). Perou С.М. с соавторами (Perou et al., 2000), исследуя образцы опухолей молочной железы, создали классификацию РМЖ, основанную на

вариации паттерна экспрессии генов. Эта классификация, постоянно усовершенствуемая, опирается на характеристики нескольких молекулярных маркеров: рецепторы эстрогенов (РЭ), рецепторы прогестерона (РП), экспрессия HER2/neu, экспрессия маркера пролиферации Ki67 (Goldhirsch et al., 2013). Целью данной работы является поиск подходов к индивидуализации химиотерапевтического лечения рака молочной железы: исследование эффективности антрациклиновых схем химиотерапии при различных молекулярно-биологических подтипах опухоли; определение прогностической значимости степени экспрессии мРНК гена *YB-1* в ткани рака молочной железы. Важным направлением являются поиски дополнительных прогностических и предиктивных маркеров, которые помогут врачу принять решение о назначении полихимиотерапии (ПХТ) данной группе больных. Одним из таких маркеров является многофункциональный ДНК/РНК-связывающий белок YB-1, участвующий в развитии множественной лекарственной устойчивости клеток (МЛУ), увеличивающий метастатический потенциал опухоли, способствующий репарации ДНК (Wu et al., 2006; Генс, Ставровская, 2010; Елисеева и др., 2011). Белок YB-1 может быть локализован в цитоплазме и/или ядре клеток, где он выполняет разные функции: регулирует трансляцию или транскрипцию белков-мишеней. Ядерную локализацию белка YB-1 рассматривают как признак приобретения МЛУ опухолью (Kuwano et al., 2004). Известно, что повышенная экспрессия белка YB-1 при РМЖ может быть ассоциирована с худшим прогнозом больных (Habibi et al, 2008; Генс и др., 2010).

Нами показано, что повышенная экспрессия мРНК гена *YB-1*, исследуемая методом ПЦР в реальном времени и методом полуколичественного ОТ-ПЦР коррелирует с увеличением частоты метастазирования РМЖ (Stavrovskaya et al., 2012). В данной работе мы приводим результаты дальнейшего изучения прогностической значимости экспрессии мРНК гена *YB-1* и в опухолевых клетках и связь этого показателя с другими значимыми биологическими факторами РМЖ.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Материалы и методы

Пациенты. В исследование включено 399 больных РМЖ, I–III стадии. Больные получали лечение в отделениях онкохирургии, химиотерапии и отделении лучевой терапии Онкологического центра ОАО «РЖД» ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко (клиническая база кафедры онкологии и лучевой терапии МГМСУ им. А.И. Евдокимова). Больные, у которых исследовалась экспрессия мРНК гена *YB-1*, вошли в проспективное исследование. Характеристика больных представлена в таблице 1. Время наблюдения за пациентками составило от 1 до 241 месяца (средний срок наблюдения 44.4 месяца).

Таблица 1. Характеристика больных

	Нет химиотерапии (n=194)		Химиотерапия (n=205)	
	Больные (n)	Процент	Больные (n)	Процент
Возраст, лет				
< 50 лет	46	23.7%	94	45.9%
> 50 лет	148	76.3%	111	54.1%
Стадия				
I стадия	36	18.6%	6	2.9%
II стадия	137	70.1%	100	48.8%
III стадия	21	11.3%	99	48.3%
Статус ЭР и ПР				
ЭР/ПР- позитивные	113	58.2%	90	41.1%
ЭР/ПР- негативные	50	25.8%	62	30.4%
Неизвестно	31	15%	52	28.5%
Статус HER2				
Отрицательный	49	84.5%	82	86.3%
Положительный	9	15.5%	13	13.7%

Критерии определения молекулярно-биологических подтипов опухоли соответствовали последним рекомендациям Сан-Галлена (Goldhirsch et al., 2013). К люминальному А относили опухоли с экспрессией РЭ и/или РП и низкой (<20%) Ki67. К люминальному Б относили опухоли с экспрессией РЭ, у которых была или высокий Ki67 (>20%), или гиперэкспрессия HER2/neu. При тройном-негативном раке (ТНР) нет экспрессии ни одного из основных маркеров, а при HER2/neu типе гиперэкспрессирован только этот рецептор.

Лечение. Адьювантная химиотерапия (51.4% больных) в нашем исследовании проводилась по схеме CAF (доксорубин 50 мг/м², циклофосфан 500 мг/м², 5-фторурацил 500 мг/м²) или AC (доксорубин 60 мг/м², циклофосфан 600 мг/м²) каждые 21 день. Лучевая терапия проводилась у 41.4% больных, гормональная – у 64.9% больных.

Определение количества мРНК гена YB-1 проводили с помощью метода полуколичественной ОТ-ПЦР. Детали методики описаны ранее (Генс и др., 2010). Генами домашнего хозяйства служил *GAPDH*. Использовали следующие праймеры: *GAPDH* (513 п.н.) CCCCTGGCCAAGGTCATCCATGACAАСТТТ (прямой),

GGCCATGAGGTCCACCACCCTGTTGCTGTA (обратный), YB-1 (476 п.н.)
ACAAGAAGGTCATCGCAACGAAG (прямой), GGTGGAATACTGTGGTTCGACG
(обратный). Отсутствие экспрессии или экспрессия на один плюс «+» трактовалась как низкая, на «++» и «+++» - как высокая экспрессия мРНК гена YB-1.

Статистическая обработка. Безрецидивную выживаемость (БВ) и общую выживаемость (ОВ) анализировали методом Каплана-Мейера, сравнение данных показателей проводили с помощью лог-ранк теста. БВ определяли от даты операции до даты прогрессирования. ОВ рассчитывали от даты операции до последнего наблюдения или смерти. При расчете ОВ и БВ, выбывшие из-под наблюдения пациенты были цензурированы на момент проведения анализа по дате их последнего визита или телефонного интервью. Непараметрические данные, в зависимости от количества наблюдений, анализировали с использованием теста χ^2 или точного критерия Фишера. Во всех случаях применяли 95% доверительный интервал (95% ДИ) и двусторонний критерий значимости p , разница считалась статистически значимой при $p \leq 0.05$. Статистическую обработку данных производили с помощью программы GraphPadPrism 5.1.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Результаты и обсуждение

1. Зависимость общей и безрецидивной выживаемости от различных молекулярно-биологических подтипов опухоли

В нашей выборке больных преобладающим был подтип люминальный А – 36.4%, затем по распространенности шли ТНР и люминальный Б – 27.8% и 26.5%, соответственно, на последнем месте был HER2/neu-позитивный подтип – 9.3% больных.

Самая высокая БВ выявлена в подгруппе люминального А – 74.1% больных наблюдались без признаков прогрессии заболевания около 8 лет (93 месяца), а самая низкая - в подгруппе HER2/neu-позитивного рака – на протяжении первого года у 50% пациентов выявлено прогрессирование заболевания (рис. 1А). В группе с подтипом ТНР – у 34% больных выявлены признаки отдаленного метастазирования на протяжении первых двух лет, а далее эта когорта пациенток наблюдалась в течение еще 7.5 лет без признаков прогрессирования. В группе с подтипом люминальный Б – у 30.1% больных выявлены признаки прогрессии опухоли в течение первых трех с половиной лет (43 месяца), в следующие 5.5 лет существенных «потерь» мы не отметили (рис. 1А).

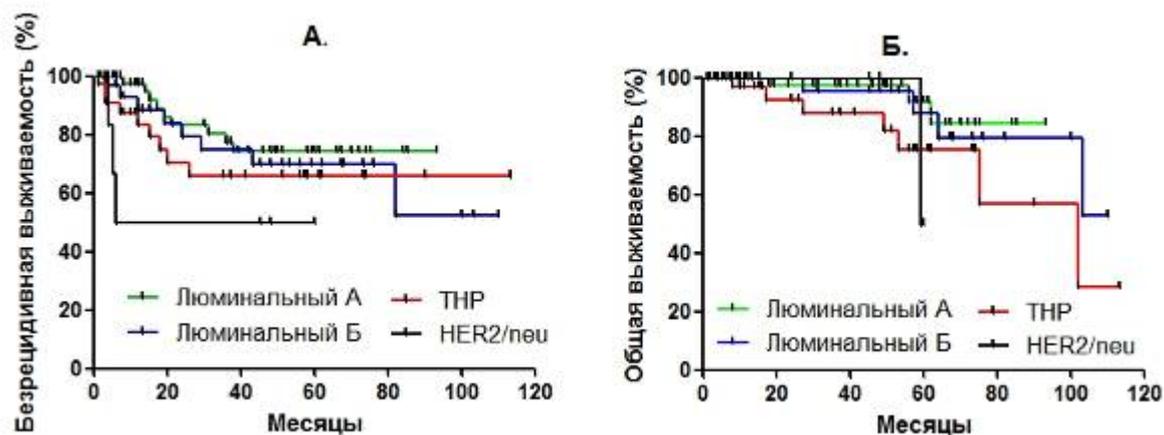


Рисунок 1. Зависимость выживаемости от различных молекулярно-биологических подтипов опухоли. А. Безрецидивная выживаемость, $p=0.07$. Б. Общая выживаемость, $p=0.06$

Анализ ОВ показал, что также более благоприятный прогноз имеют больные группы люминальный А – 84.1% пациентов живут 10 лет. При люминальном Б 52.7% больных пережили 10 лет, тогда как при HER2/neu-позитивном подтипе только 50% группы были живы к 5-тилетнему сроку наблюдения. Самая худшая ОВ отмечена в группе с ТНР-подтипом - 10 лет пережили 28.3% больных (рис. 1Б). Таким образом, в нашем исследовании больные из группы опухолей с фенотипом люминальный А имеют самую лучшую как БВ, так и ОВ. Все основные события, связанные с дальнейшим прогрессированием опухолевого процесса, происходят в этой группе в первые 40 месяцев, а далее наблюдается длительное плато, которое в нашем исследовании доходит до 9.5 лет. Высокая выживаемость пациенток в этой группе может быть обусловлена приемом гормонотерапии после завершения цитостатического лечения.

Быстрее всего в нашем исследовании прогрессировали и умирали пациентки группы HER2/neu-позитивного рака – первые признаки прогрессирования отмечены на первом году наблюдения, ОВ также невелика и составляет 50% уже к пятому году наблюдения. Это коррелирует с международными исследованиями, в которых эти группы пациенток показывают наихудшие сроки выживаемости (Mulligan et al., 2008; Dawood et al., 2011; Naque et al., 2012).

Группа больных с подтипами опухоли люминальный Б и HER2/neu показали сопоставимый уровень БВ и ОВ, отличаясь от последнего только более поздними сроками наступления событий. Первое выявление отдаленного метастазирования в подгруппе пациенток с люминальным Б подтипом опухоли происходит в первые три года, уровень 50% ОВ в этой подгруппе достигается в течение 10 лет.

Также плохой прогноз имеют женщины с подтипом ТНР. В нашем исследовании показано, что все случаи прогрессирования произошли в первые два года от момента операции, а далее БВ выходит на один уровень и сохраняется в течение 7.5 лет. ОВ в этой подгруппе не превышает 25%, что в 3.3 раза хуже, чем ОВ в группе люминального А. Таким образом, мы выявили, что пациентки и в этой группе различаются по своим клиническим исходам: часть пациенток прогрессируют рано и умирают, несмотря на проводимое лечение, а часть – живут без признаков прогрессирования на протяжении длительного времени. Вероятно, что существуют неизвестные факторы, которые делают эту группу гетерогенной как клинически, так и на молекулярном уровне (Mulligan et al., 2008).

2. Зависимость общей и безрецидивной выживаемости от лекарственного лечения и молекулярно-биологического подтипа опухоли

Больные с гормонально-позитивной опухолью из группы люминального А подтипа, не получавшие химиотерапии (ХТ) (87.5%), показывают лучшую БВ по сравнению с больными, получавшими ХТ (66.7%). Более того, в группе, получавшей ХТ, первый случай прогрессирования выявлен через 8 месяцев от даты операции, тогда как при отсутствии лекарственного лечения первый случай прогрессирования отмечен через 36 месяцев от даты операции (рис. 2А).

В группе пациенток люминального Б подтипа, наоборот, у больных, не получавших ХТ, прогрессирование выявлялось после первых 3 месяцев, в то время, как у тех, кто получал лечение, первые признаки прогрессирования заболевания зарегистрированы только через 19 месяцев наблюдения (рис. 2Б).

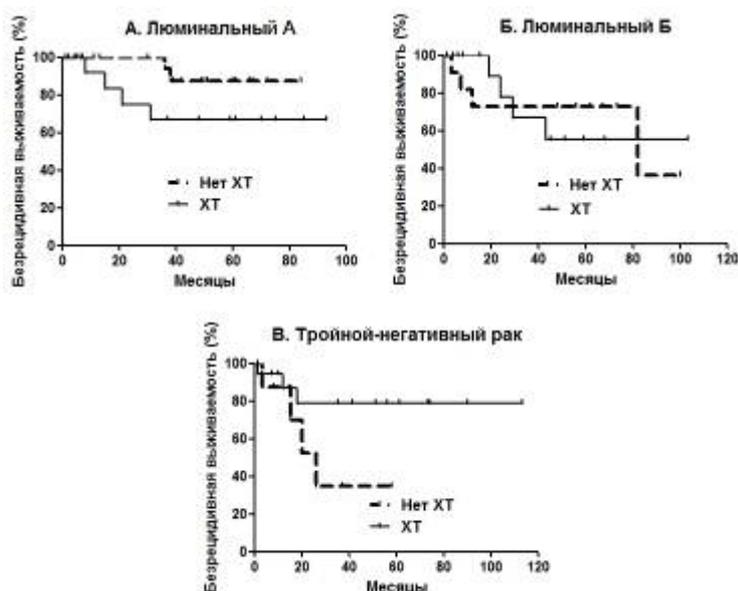


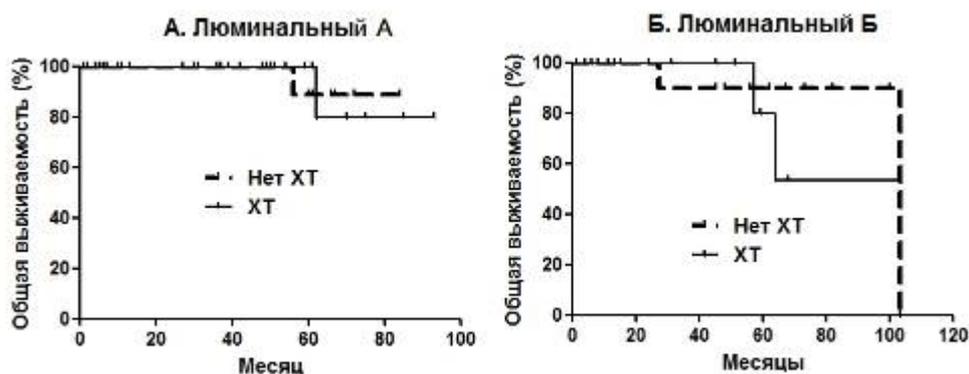
Рисунок 2. Зависимость безрецидивной выживаемости от проведения химиотерапии.

А. Люминальный А, ОР=0.26, 95%ДИ 0.04-1.39, p=0.07. Б. Люминальный Б, ОР=1.01, 95%ДИ 0.25-4.10, p=0.7. В. Тройной-негативный, ОР=3.85, 95%ДИ 0.75-19.69, p=0.1

У пациенток с ТНР, независимо от проведения ХТ, первые признаки отдаленного метастазирования диагностируют на ранних сроках – в первые месяцы наблюдения. Однако в группе больных, получавших ХТ, после 18 месяцев наблюдения случаев прогрессирования нет, в то время как в группе, не получавших лекарственное лечение, последний случай прогрессирования отмечен через 26 месяцев. Таким образом, уровень БВ в группе, не получавших ХТ, к концу наблюдения достигает 35%, а в группе тех пациентов, которых лечили – 79% (рис. 2В).

При анализе ОВ пациенток с люминальным А подтипом в первые годы наблюдения нет достоверной разницы между лечеными и не лечеными больными, однако по мере приближения к 5 годам наблюдения (59 месяцев) от рака умирает 11% больных, не получавших химиотерапию, но получавших гормонотерапию. В то время как в группе с ПХТ в первые месяцы после пятилетнего срока (62 месяца) умерло от рака молочной железы 20% больных (рис. 3А).

В группе пациенток с гормоноположительными, HER2/neu-положительными опухолями (люминальный Б) 10% больных, которые не получали химиотерапию, умерло по истечении 27 месяцев наблюдения, но в последующие годы наблюдения оставшаяся часть когорты этих пациенток оставалась в живых в течение 10-летнего срока. Те пациентки, которые получили ПХТ, были живы 5 лет, затем количество умерших увеличивалось, достигнув 50% рубежа к 64 месяцам, а затем эта группа оставалась в живых до 10-летнего срока наблюдения (рис. 3Б).



А. Люминальный А, ОР=0.80, 95%ДИ 0.05-13.07, p=0.9. Б. Люминальный Б, ОР=0.79, 95%ДИ 0.11-5.75, p=0.8

Учитывая, что рак молочной железы – это весьма гетерогенное заболевание, эффект системного лечения различается в зависимости от подгрупп больных, опухоли которых отличаются по своим биологическим характеристикам. Первые такие наблюдения были сделаны при лечении цитостатическими препаратами эстроген-позитивных пациенток. Теперь, как отмечал проф. G. Hortobagyi, все онкологи признают тот факт, что выигрыш, который получают от химиотерапии пациентки с гормон-позитивными опухолями, гораздо скромнее, чем у пациенток с гормон-отрицательными опухолями (Hortobagyi, 2007). В нашем исследовании мы обнаружили ту же тенденцию, выживаемость в подгруппах люминального А и ТНР значительно разнится в зависимости от проведения химиотерапии - в группе ТНР лечение улучшало БВ и ОВ.

Однако известно, что эстроген-позитивные опухоли также гетерогенны. В этой группе могут быть как люминальные А опухоли, которые не несут на своей поверхности антигенов HER2/neu, так и люминальные В, к которым относят гормон-позитивные, HER2/neu положительные опухоли. Эта группа опухолей быстрее пролиферирует и, возможно, является более химиочувствительной (IBCSG, 2002). Действительно, в нашем исследовании пациентки этой группы (люминальный Б), проявляли большую чувствительность к химиотерапии и она имела в этой группе больший эффект в отличие от группы, где пациентки не получали ХТ. Так, в группе люминальный Б без лечения первый рецидив произошел через 3 месяца, а в группе люминального А - через 36 месяцев. Результаты по связи химиотерапии и выживаемости в группе HER2/neu-позитивных опухолей не представлены из-за малой выборки.

Группа ТНР подгруппа больных без системного лечения прогрессирует весьма быстро, но и с лечением – независимо от схемы терапии – прогрессирование наступает в первые три года (Dawood et al., 2011; Lehmann, Pietenpol, 2014).

Хотя как показано в нашем исследовании, адъювантная терапия продлевает время до прогрессирования и общую выживаемость, тем не менее, в отдельных подгруппах больных, страдающих РМЖ, этот вид лечения не приносит пользу всем больным, а иногда, возможно, даже вреден.

3. Прогностическая значимость экспрессии мРНК гена *YB-1*

Экспрессия мРНК гена *YB-1* была определена у 95 больных (рис. 4): у 32 пациентов экспрессия отсутствовала или была низкой (-/+), а у 63 – высокая (++)/+++): 33.7% и 66.3%, соответственно.

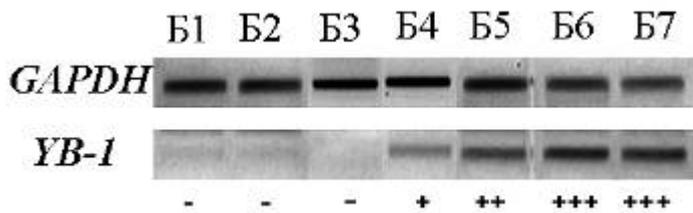


Рисунок 4. Экспрессия мРНК гена YB-1 у больных раком молочной железы

В прошлых работах (Генс и др., 2010) нами показано, что экспрессия мРНК гена *YB-1* не ассоциирована с известными прогностическими факторами, такими как размер опухоли (T), поражение регионарных лимфатических узлов (N), экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона (РЭ и РП).

В ланной работе мы проанализировали ассоциацию степени экспрессии мРНК гена *YB-1* с подтипом опухоли. Высокая экспрессия мРНК *YB-1* встречается при люминальном А, люминальном Б и ТНР в 74%, 73% и 58% случаев, соответственно. Сочетание подтипа HER2/neu и экспрессии *YB-1* не анализировали в связи с малой выборкой. Статистически значимых отличий по распределению экспрессии *YB-1* среди подтипов опухолей не выявлено. Таким образом, экспрессия *YB-1* может являться независимым прогностическим признаком и может быть маркером опухолей всех биологических подтипов.

Мы проанализировали БВ и ОВ у больных раком молочной железы с различной экспрессией мРНК гена *YB-1* на сроки наблюдения от 1 до 85 месяцев (средний срок наблюдения 44.7 месяцев).

Нами обнаружены статистически значимые различия по БВ в зависимости от экспрессии мРНК гена *YB-1* в ткани опухоли молочной железы (рис. 5А): так, в группе с низкой экспрессией гена *YB-1* ни у одной из больных не возникло отдаленных метастазов в течение 73 месяцев (6.08 лет). А в группе с высокой экспрессией гена *YB-1* БВ была достоверно худшей – 64.8% больных наблюдались без прогрессирования, и у 35.2% больных выявлены отдаленные метастазы, средний срок наступления события составил 23.4 месяца ($p=0.01^*$; ОР=0.23; ДИ=0.07 до 0.73).

Отдельно мы анализировали подгруппу больных с малыми опухолями (T1-2), выясняя, является ли и для этой благоприятной подгруппы экспрессия мРНК гена *YB-1* прогностическим маркером. Мы также выявили статистически значимую разницу: при низкой экспрессии мРНК гена *YB-1* БВ составляла 100% больных, а при высокой экспрессии – у 70% больных, средний срок возникновения метастазов был 28.4 месяца ($p=0.03^*$; ОР=0.23; ДИ=0.06-0.91)

При анализе ОВ (рис. 5Б) в группах отмечена тенденция к лучшей выживаемости на поздних сроках наблюдения (после 5 лет) в прогностически благоприятной группе с низкой экспрессией мРНК гена *YB-1*. Выживаемость в ней составила 82.7%, а в группе с высокой экспрессией мРНК гена *YB-1* ОВ была 52.5% ($p=0.38$; ОР=0,61; ДИ=0.19 до 1.88).

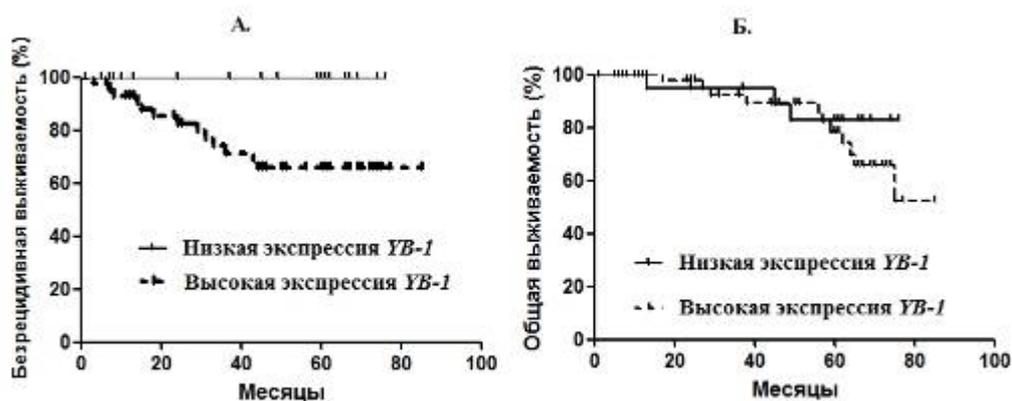


Рисунок 5. Зависимость выживаемости от экспрессии мРНК гена *YB-1*.

А. Безрецидивная выживаемость, ОР=0.23; 95%ДИ 0.07-0.73, $p=0.01^*$. Б. Общая выживаемость, ОР=0.61; 95%ДИ 0.19-1.88, $p=0.38$

Затем мы проанализировали, улучшает ли химиотерапия общую и безрецидивную выживаемость в прогностически неблагоприятной группе больных с высокой экспрессией мРНК гена *YB-1* (рис. 6). В группе с высокой экспрессией мРНК гена *YB-1* безрецидивная выживаемость составила 73.4% в отсутствии ПХТ и 56.7% ($p=0.4$) при проведении ПХТ (рис. 6А). ОВ составила 73.8% в группе без ПХТ и 51.8% ($p=0.44$) в группе больных, получавших ПХТ (рис. 6Б). Но эти различия были статистически незначимыми. Таким образом, применение только антрациклиновых режимов химиотерапии у больных с высокой экспрессией гена *YB-1* не влияет на выживаемость больных.

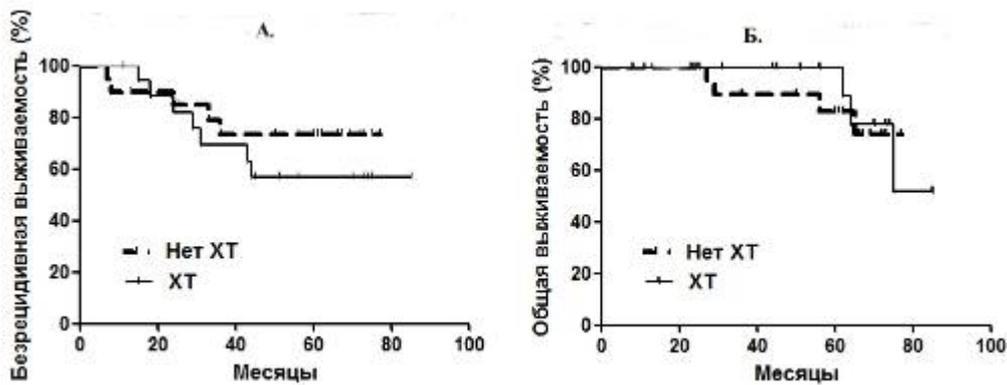


Рисунок 6. Выживаемость в группах больных с высокой экспрессией мРНК гена *YB-1* в зависимости от наличия химиотерапии. А. Безрецидивная выживаемость, ОР=0.61; 95%ДИ 0.19-1.91, $p=0.4$; Б. Общая выживаемость, ОР=1.09; 95%ДИ 0.25-4.87, $p=0.44$

Суммируя результаты исследования прогностической значимости *YB-1*, мы показали достоверную связь высокой экспрессии мРНК гена *YB-1* с короткой БВ больных РМЖ ($p=0.01$). Таким образом, гиперэкспрессия *YB-1* является маркером высокой агрессивности опухолевых клеток. Высокая частота и раннее прогрессирование рака могут быть связаны с различными механизмами влияния *YB-1* на неопластическую ткань (Генс, Ставровская, 2010). Повышенная экспрессия белка *YB-1* в доброкачественных клетках молочной железы приводит к появлению у них метастатического потенциала (Carey et. al., 2006). Что касается функций *YB-1*, то вполне вероятно, что он вовлечен в PI3K/Akt/mTOR сигнальный путь (Shiota et. al., 2008; Feng et. al., 2009) и пути, связанные с пролиферацией клеток (Stein et. al., 2001; Bergmann et. al., 2005; Evdokimova et. al., 2009). Следовательно, *YB-1* участвует в регуляции нескольких глобальных сигнальных путей, отвечающих за злокачественный потенциал опухолевых клеток (Jurcchott et. al., 2003).

Мы показали, что экспрессия мРНК гена *YB-1* не ассоциирована с каким-либо молекулярным подтипом РМЖ. При кластеризации генов Perou и Sorlie отнесли *YB-1* в уникальную группу генов, которая не совпадает с уже выделенными молекулярно-биологическими подтипами РМЖ и значение которой требует дальнейшего изучения (Sorlie et. al., 2001). Эти данные, вместе с результатами наших предыдущих исследований (Stavrovskaya et. al., 2012), свидетельствуют в пользу универсального значения этого белка для прогноза течения РМЖ.

В следующей части нашей работы мы выявили, что проведение химиотерапии не влияет на выживаемость больных с различной экспрессией мРНК гена *YB-1*: при низкой экспрессии метастазирование в наблюдаемые сроки не зарегистрировано ни в одном случае, а при высокой экспрессии гена *YB-1* метастазирование наступает в ранние сроки, несмотря на

проведение антрациклиновых режимов химиотерапии. Таким образом, определение уровня экспрессии гена *YB-1* позволяет выделить ту группу пациентов, которой ХТ можно не проводить. Это согласуется с мировыми тенденциями об ограничении назначения ХТ в связи с ее токсичностью, побочными эффектами, снижением качества жизни пациентов, а также экономической нецелесообразностью (Goldhirsch et al., 2009; Goldhirsch et al., 2011).

Интересно, что высокая экспрессия мРНК гена *YB-1* была надежным показателем худшей БВ больных в выделенной благоприятной группе с малыми размерами опухоли (T1-2). Ещё в 1989 году Carter et al. в одном из ранних крупных исследований на 24 750 пациентках (Carter et al., 1989) показали, что в группе больных с малыми опухолями существует небольшая часть, в которой пятилетняя выживаемость значительно ниже (54% против 94%) по сравнению с общей массой таких больных. Теперь известно, что не только размер опухоли предопределяет исход заболевания, но и молекулярно-биологические маркеры, к которым можно отнести экспрессию *YB-1*.

Таким образом, результаты нашей работы позволяют говорить о том, что существует, по меньшей мере, два подхода к индивидуализации лечения больных РМЖ. Один из них широко применяется в последнее время - это деление РМЖ на молекулярные подтипы. Однако с течением времени становится ясно, что это деление не может удовлетворять клиницистов, т.к. в прогностически благоприятных группах бывают пациенты, которые не отвечают на общепринятые схемы лечения. Это связано с гетерогенностью внутри каждой из подгрупп (Ciriello et al., 2013). Второй перспективный подход заключается в идентификации тех биологических маркеров, которые являются более универсальными и стоят на пересечении многих сигнальных путей, ответственных за опухолевую прогрессию, к которым, несомненно, относится белок *YB-1*.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Выводы

1. Анализ общей и безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы в зависимости от молекулярно-биологических подтипов опухоли показал, что эта зависимость соответствует литературным данным: наиболее благоприятное течение имеет люминальный А подтип опухоли.

2. Лечение по схеме FAC/AC малоэффективно у больных с люминальным А типом рака молочной железы.

3. Прогностическая значимость экспрессии мРНК гена *YB-1*:

Мы показали, что экспрессия гена *YB-1* является независимой от молекулярно-биологических подтипов опухоли.

В группе больных с низкой экспрессией гена *YB-1* выживаемость остается высокой независимо от молекулярно-биологических подтипов опухоли и проводимого лечения. Таким образом, определение экспрессии этого гена позволяет выделить прогностически благоприятную группу больных, которым химиотерапию можно не проводить.

Результаты исследования уровня экспрессии гена *YB-1* в опухолевых клетках рака молочной железы показали, что больные с высокой экспрессией этого гена имеют более короткую безрецидивную выживаемость, независимо от молекулярно-биологического подтипа опухоли и проведения химиотерапии. Таким образом, высокий уровень экспрессии мРНК гена *YB-1* в опухоли позволяет выделить группу больных с неблагоприятным исходом ($p=0.01$) и является чувствительным прогностическим маркером у больных раком молочной железы.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Список литературы

1. Генс Г.П., Моисеева Н.И., Стромская Т.П. и др. Определение количества мРНК гена *YB-1* в тканях опухолей молочной железы с целью прогнозирования течения заболевания. // Клиническая и лабораторная диагностика. 2010. № 2. С. 29 -32.
2. Генс Г.П., Ставровская А.А. Белок *YB-1* как фактор прогноза при раке молочной железы. // Вестник РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН. 2010. Т. 21. № 1. С. 3 – 10.
3. Елисеева И.А., Ким Е.Р., Гурьянов С.Г. и др. Y-бокс-связывающий белок 1 (*YB-1*) и его функции. // Успехи биологической химии. 2011. Т. 51. С. 65–163.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2013. 17 с.
5. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Палтуев Р.М. и др. Индивидуализация адьювантной терапии рака молочной железы. // Фарматека. 2011. №7. С. 8-13.
6. Bergmann S., Royer-Pokora B., Fietze E. et al. *YB-1* provokes breast cancer through the induction of chromosomal instability that emerges from mitotic failure and centrosome amplification. // Cancer Research. 2005. Vol. 65. P. 4078-87.
7. Carey L A., Perou C M., Livasy C A. et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. // JAMA. 2006. Vol. 295. P. 24492-24502.
8. Carter C L., Allen C., Henson D E. et al. Relation of Tumor Size, Lymph Node Status, and Survival in 24,740 Breast Cancer Cases. // Cancer. 1989. Vol. 63. P. 181-187.
9. Ciriello G., Sinha R., Hoadley K A. et al. The molecular diversity of Luminal A breast tumors. // Breast Cancer Res Treat. 2013. Vol. 141. P. 409–420.

10. Dawood S., Hu R., Homes M D. et al. Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: results from a large cohort study. // *Breast Cancer Res Treat.* 2011. Vol. 126. P. 185–192.
11. Evdokimova V., Tognon C., Ng T. et al. Translational activation of snail1 and other developmentally regulated transcription factors by YB-1 promotes an epithelial-mesenchymal transition. // *Cancer Cell.* 2009. Vol. 15. P. 402-415.
12. Feng Q., Huang S, Zhang A. et al. Y-box protein 1 stimulates mesangial cell proliferation via activation of ERK1/2. // *Nephron Exp Nephrol.* 2009. Vol. 113. P. 16-25.
13. Goldhirsch A., Ingle J N., Gelber R D. et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. // *Ann Oncol.* 2009. Vol. 20. P. 1319-29.
14. Goldhirsch A., Wood W C., Coates A S. et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. // *Ann Oncol.* 2011. Vol. 22. P. 1736-47.
15. Goldhirsch A., Winer E P., Coates A S. et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. // *Ann Oncol.* 2013. Vol. 24. P. 2206-23.
16. Habibi G., Leung S., Law J H. et al. Redefining prognostic factors for breast cancer: YB-1 is a stronger predictor of relapse and disease-specific survival than estrogen receptor or HER-2 across all tumor subtypes. // *Breast Cancer Res.* 2008. Vol. 10. R86.
17. Haque R., Ahmed A., Inzhakova G. et al. Impact of Breast Cancer Subtypes and Treatment on Survival: An Analysis Spanning Two Decades. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012. Vol. 21. P. 1848–1855.
18. Hortobagyi G. Preoperative systemic treatment for operable disease: biological correlates of response to neoadjuvant treatment. // VII Madrid Breast Cancer Conference: Changes in the treatment of breast cancer. Madrid: S13.
19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. // *Lancet.* 2012. Vol. 379. P. 432–444.
20. Jurchott K., Bergmann S., Stein U. et al. YB-1 as a cell cycleregulated transcription factor facilitating cyclin A and cyclin B1 gene expression. // *J Biol Chem.* 2003. Vol. 278. P. 27988-96.
21. Kuwano M., Oda Y., Izumi H. et al. The role of nuclear Y-box binding protein 1 as a global marker in drug resistance. // *Molecular cancer therapeutics.* 2004. Vol. 11. P. 1485-1492.
22. Lehmann B D., Pietenpol J A. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes. // *The Journal of Pathology.* 2014. Vol. 232. P.142–150.

23. *Mulligan A M., Pinnaduwege D., Bull SB. et al.* Prognostic Effect of Basal-Like Breast Cancers Is Time Dependent: Evidence from Tissue Microarray Studies on a Lymph Node Negative Cohort. // *Clin Cancer Res.* 2008. Vol. 14. P. 4168-74.
24. *Perou C M., Sørlie T., Eisen M B. et al.* Molecular portraits of human breast tumours. // *Nature.* 2000. Vol. 406. P. 747-52.
25. *Shiota M., Izumi H., Onitsuka T. et al.* Twist promotes tumor cell growth through YB-1 expression. // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68. P. 98-105.
26. *Sorlie T., Perou C M., Tibshirani R. et al.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. // *Proc Nat Acad Sci USA.* 2001. Vol. 98. P. 10869-10874.
27. *Stavrovskaya A.A., Stromskaya T.P., Rybalkina E.Yu. et al.* YB-1 protein and multidrug resistance of tumor cells. // *Current signal transduction therapy.* 2012. Vol. 07. № 03. P. 237-246.
28. *Stein U., Jujrchott K., Walther W. et al.* Hyperthermia-induced nuclear translocation of transcription factor YB-1 leads to enhanced expression of multidrug resistance-related ABC transporters. // *J Biol Chem.* 2001. Vol. 276. P. 28562–28569.
29. *Wu J., Lee C., Yokom D. et al.* Disruption of the Y-box binding protein-1 (YB-1) results in suppression of the epidermal growth factor receptor and Her-2. // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66. P. 4872-4879.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

[© Вестник РНЦПР Минздрава России](#)

[© Российский научный центр рентгенодиагностики Минздрава России](#)