

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-370

**МАРКЕРЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ
РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ^{*}**

**METASTASIS BIOMARKERS IN BREAST CANCER FOLLOWING DIFFERENT NEOADJUVANT
CHEMOTHERAPY REGIMENS**

А. К. Шагабудинова, Е. А. Кравцова, М. К. Ибрагимова

НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН

A. K. Shagabudinova, E. A. Kravtsova, M. K. Ibragimova

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center RAS

✉ arisha.shagabudinova@mail.ru

Аннотация

Антрациклины и таксаны, широко применяемые в неоадъювантной терапии РМЖ, вызывают повреждение ДНК опухолевых клеток. Однако активация систем эксцизионной репарации в этих клетках может снижать эффективность лечения, способствуя восстановлению повреждений и развитию резистентности. Это делает изучение генов эксцизионной репарации перспективным направлением для выявления прогностических маркеров гематогенного метастазирования после НХТ.

Abstract

Anthracyclines and taxanes — cornerstone agents in breast cancer neoadjuvant therapy — induce tumor DNA damage. However, hyperactivation of excision repair systems in malignant cells may compromise treatment efficacy by restoring therapy-induced lesions and promoting resistance. This highlights the prognostic potential of excision repair gene profiling for predicting hematogenous metastasis risk post-NCT.

Введение

В настоящее время одними из наиболее эффективных и активно применяемых цитостатических средств для лечения рака молочной железы (РМЖ) в неоадъювантном режиме (неоадъювантная химиотерапия, НХТ), являются антрациклин- и таксансодержащие препараты, индуцирующие повреждения ДНК как опухолевых, так и здоровых клеток.

Механизмы репарации ДНК, особенно путем эксцизионной репарации, играют двойственную роль в прогрессировании РМЖ и устойчивости к терапии. Хотя они необходимы для поддержания стабильности генома, их гиперактивация в опухолевых клетках может способствовать химиорезистентности за счет восстановления повреждений ДНК, индуцированных лечением, что снижает вероятность рСР и повышает метастатический потенциал. В связи с этим особую актуальность приобретает исследование изменения экспрессии генов эксцизионной репарации (ГЭР) для возможности формирования панели прогностических маркеров гематогенного метастазирования после НХТ.

Цель — оценка изменений уровня экспрессии генов эксцизионной репарации в опухоли молочной железы в процессе лечения при применении различных схем неоадъювантной химиотерапии.

Материалы и методы

В исследование включены 42 больных с РМЖ $T_{1-4}N_{0-3}M_0$ (стадии IIА-IIВ) люминального В HER2-негативного подтипа, средний возраст $47,1 \pm 0,3$ года. В качестве материала использованы биопсийные опухолевые образцы и операционный материал после НХТ на каждого пациента. РНК выделяли из парных образцов при помощи набора RNeasy Plus mini Kit (Qiagen, Germany). Для анализа уровня экспрессии ГЭР проводили полнотранскриптомный микроматричный анализ на микрочипе Clariom™ S Assay, human (ThermoFisher Scientific, USA). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 13.0.

Результаты

Для 2 групп пациенток (1-я группа — антрациклинсодержащие схемы (САХ, АСТ, FAC, АС; $n = 29$), 2-я группа — таксансодержащие схемы (АТ, таксотер в монорежиме; $n = 13$)) была проведена оценка изменения уровня экспрессии ГЭР в опухоли после лечения с учетом схемы НХТ и в зависимости от статуса гематогенного метастазирования.

^{*} Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 25-25-20045).

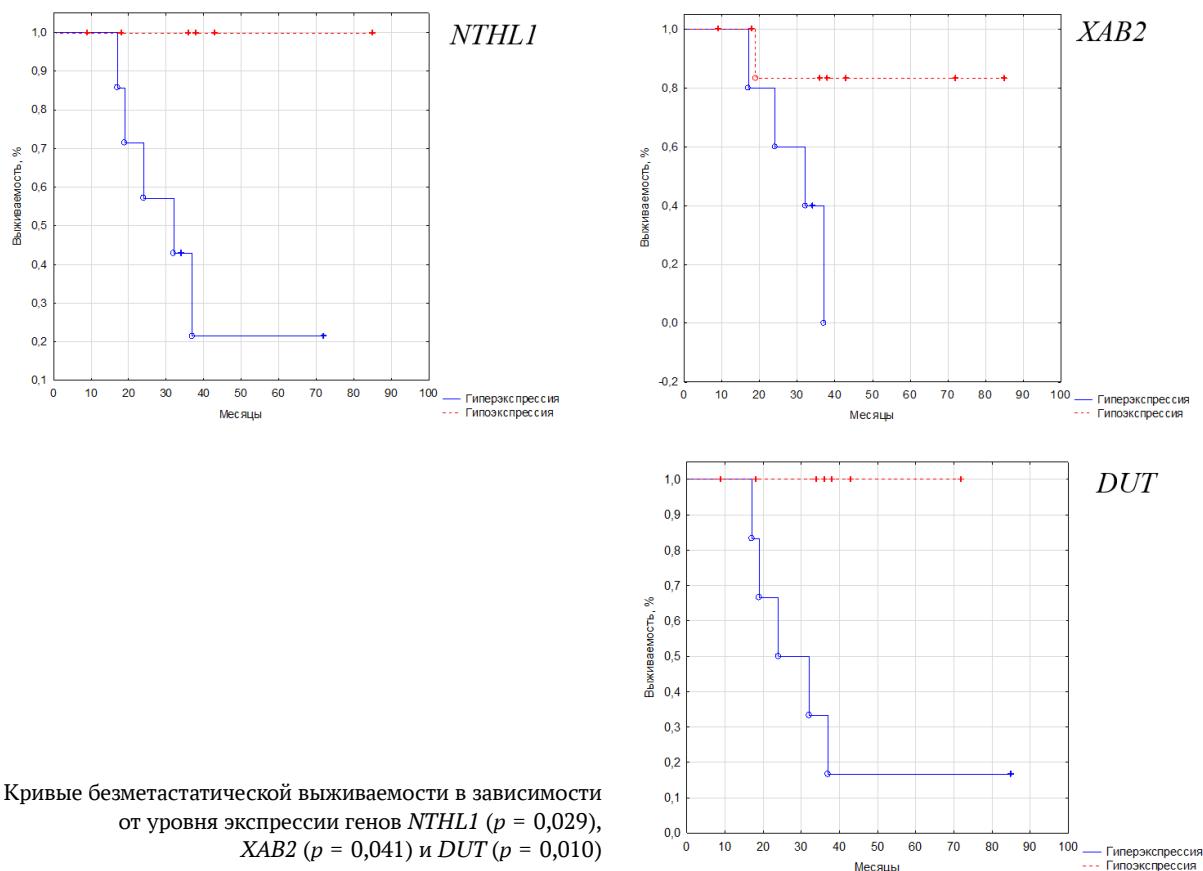
© А. К. Шагабудинова, Е. А. Кравцова, М. К. Ибрагимова, 2025

В 1-й группе пациенток наблюдалось статистически значимое снижение уровня экспрессии генов *RFC1*, *RAD23B*, *CCNH*, *POLB* и статистически значимое повышение уровня экспрессии в опухоли генов *DDB2*, *RAD52*, *WRN*, *RPA4*.

В 2-й группе пациенток наблюдалось статистически значимое снижение уровня экспрессии генов *PARP1*, *NTHL1*, *ERCC8*, *XAB2*, *DUT*, *CCNL2* и статистически значимое повышение уровня экспрессии гена *MNAT1*.

Валидация полученных результатов (выявленных маркеров (дифференциально-экспрессируемых генов системы эксцизионной репарации)) при применении антрациклиноводержащих схем НХТ не показало статистической значимости различий при оценке безметастатической выживаемости пациентов.

Однако при применении таксанодержащих схем НХТ удалось подтвердить статистическую значимость полученных маркеров. На рисунке представлена безметастатическая выживаемость в зависимости от уровня экспрессии генов *NTHL1*, *XAB2* и *DUT*.



Кривые безметастатической выживаемости в зависимости от уровня экспрессии генов *NTHL1* ($p = 0,029$), *XAB2* ($p = 0,041$) и *DUT* ($p = 0,010$)

Показано, что при гипоэкспрессии гена *NTHL1* выживаемость без метастазов сохранялась на уровне 100 % на протяжении всего периода наблюдения. В группе гиперэкспрессии гена *NTHL1* отмечено быстрое снижение выживаемости ($p = 0,029$). При гиперэкспрессии гена *XAB2* также наблюдалось существенное снижение выживаемости. К 38-му месяцу кумулятивная выживаемость составила 0 %, что свидетельствует о развитии метастазов у всех пациенток в этой группе ($p = 0,041$). При гипоэкспрессии гена *DUT* не было зарегистрировано ни одного случая развития отдаленных метастазов. В группе с гиперэкспрессией гена *DUT* кумулятивная доля пациентов без метастазов начала снижаться уже с 17-го месяца, и к 40-му месяцу составила менее 20 %. Медиана выживаемости без отдаленных метастазов в этой группе составила приблизительно 39 месяцев, что свидетельствует о более агрессивном течении заболевания ($p = 0,010$).

Потенциально данные гены могут выступать в качестве прогностических маркеров возникновения гематогенного метастазирования у больных лимфоидным В HER2-негативным подтипов РМЖ при назначении таксанодержащих схем НХТ.

Заключение

Выявлены потенциальные прогностические экспрессионные маркеры отдаленного метастазирования при назначении таксанодержащих схем НХТ.