

Для цитирования: Панченко И.С., Родионов В.В., Кометова В.В., Панченко С.В., Шарафутдинов М.Г., Лаврентьева И.А. Молекулярно-генетические предикторы прогрессирования трижды негативного рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 70–78. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-70-78
For citation: Panchenko I.S., Rodionov V.V., Kometova V.V., Panchenko S.V., Sharafutdinov M.G., Lavrentieva I.A. Molecular genetic predictors of progression of triple negative breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 70–78. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-70-78

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.С. Панченко^{1,2}, В.В. Родионов³, В.В. Кометова³, С.В. Панченко^{1,2},
М.Г. Шарафутдинов^{1,2}, И.А. Лаврентьева⁴

¹ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»
Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. 12 сентября, 90

²Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО
«Ульяновский государственный университет»
Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42

³ФГБУ «Национальный Медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России
Россия, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4

⁴ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4

Аннотация

Введение. Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) – группа злокачественных опухолей молочной железы с неблагоприятным прогнозом и различными молекулярно-генетическими характеристиками. При данном заболевании гены определяют принадлежность пациенток к кластерам, отличающимся прогнозом. Работы, в которых гены рассматривались бы как факторы риска прогрессирования, немногочисленны. **Цель исследования** – определить гены ТНРМЖ, которые ассоциируются с высоким риском прогрессирования, и оценить их прогностическую значимость. **Материал и методы.** В исследование включено 246 пациенток с ТНРМЖ. В качестве панели генов использовались 45 генов. Методика молекулярно-генетического исследования заключалась в предварительном выделении РНК с последующей амплификацией кДНК в режиме реального времени методом ПЦР. Средние значения уровня экспрессии генов рассчитывали как меры центральной тенденции числового значения с 95 % доверительным интервалом. Значимость влияния генов на риск прогрессирования (локарегионарный рецидив или отдаленное метастазирование) оценивали с помощью формирования линейной дискриминантной функции и построения ROC-кривой. Оценку взаимосвязи генов с клинико-морфологическими параметрами проводили с помощью корреляционного анализа (критерий χ^2 Пирсона и ρ Спирмена). После определения пороговых значений уровня экспрессии генов и последующего ранжирования пациенток на группы с высоким и низким уровнями экспрессии генов проводили анализ выживаемости сформированных групп (кривые Каплана–Майера). При сравнении кривых выживаемости использовался логранговый критерий. Все расчеты были выполнены на персональном компьютере с использованием прикладных программ Microsoft Excel 2010, «Статистика 19.0» (StatSoft Inc., USA), MedCalc (версия 20). Различия между двумя сравниваемыми группами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. **Результаты.** Методом дискриминантного анализа было отобрано два гена, которые ассоциировались с локарегионарным рецидивом: *PGR* ($p=0,007$) и *AR* ($p=0,001$), и один ген, который ассоциировался с отдаленными метастазами, – *FOXA1* ($p=0,001$). Были установлены статистически значимые ($p < 0,05$) связи между экспрессией анализируемых генов со степенью злокачественности (Grade) и уровнем пролиферативной активности опухоли (Ki67). Низкие значения уровня экспрессии *PGR* ($\leq -6,4$), *AR* ($\leq -4,7$), *FOXA1* ($\leq -4,4$) ассоциировались с увеличением общей выживаемости. **Заключение.** У пациенток с ТНРМЖ *PGR* и *AR* являются предикторами локарегионарного рецидива, *FOXA1* – отдаленного

метастазирования. Экспрессия *PGR*, *AR*, *FOXA1* статистически значимо коррелировала со степенью злокачественности и Ki67. Низкие значения экспрессии генов ассоциировались с благоприятным прогнозом.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы, ТНРМЖ, *PGR*, *AR*, *FOXA1*, локорегионарный рецидив, отдаленное метастазирование.

MOLECULAR GENETIC PREDICTORS OF PROGRESSION OF TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

I.S. Panchenko^{1,2}, V.V. Rodionov³, V.V. Kometova³, S.V. Panchenko^{1,2},
M.G. Sharafutdinov^{1,2}, I.A. Lavrentieva⁴

¹Regional Clinical Oncology Dispensary

90, 12 September St., Ulyanovsk, 432017, Russia

²Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University

42, Leo Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia

³National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of Russia

4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

⁴Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia

4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Abstract

Introduction. Triple-negative breast cancer (TNBC) is a group of malignant breast tumors with poor prognosis and varying molecular genetic characteristics. In TNBC, genes determine whether patients belong to clusters that differ in prognosis. There are not enough studies that consider genes as risk factors for progression. The aim of this study was to identify genes of TNBC which are associated with high risk progression, and evaluate their prognostic significance. **Material and Methods.** This study included 246 patients with TNBC. Forty-five genes performing various functions were used as a panel of genes. The molecular genetic research technique consisted of preliminary RNA isolation followed by real-time cDNA amplification using PCR. Mean gene expression levels were calculated as measures of central tendency of the numerical value with 95 CI. The significance of the influence of genes on the risk of progression (locoregional recurrence or distant metastasis) was assessed using the formation of the linear discriminant function and construction of ROC curve. The relationship between genes and clinical and morphological parameters was assessed using correlation analysis (Pearson's χ^2 Spearman's ρ test). After determining the threshold values of gene expression levels and subsequent ranking of patients into groups with high and low levels, an analysis of the survival of the formed groups was carried out (Kaplan-Meier curves). When comparing survival curves, the long-rank test was used. **Results.** Two genes: *PGR* ($p=0.007$) and *AR* ($p=0.001$), which were associated with locoregional relapse, and 1 gene: *FOXA1*, which was associated with distant metastasis ($p=0.001$), were selected using discriminant analysis. Statistically significant ($p<0.05$) correlations between the gene expressions and the tumor grade and the level of proliferative activity (Ki67) were found. Low expression levels of *PGR* (≤ -6.4), *AR* (≤ -4.7), *FOXA1* (≤ -4.4) were associated with improved overall survival. **Conclusion.** In patients with TNBC, *PGR* and *AR* are markers of locoregional relapse, and *FOXA1* is a marker of distant metastasis. The expression of *PGR*, *AR*, *FOXA1* was significantly correlated with the grade of the tumor and Ki67. Low gene expressions were associated with favorable prognosis.

Key words: triple negative breast cancer, TNBC, *PGR*, *AR*, *FOXA1*, locoregional relapse, distant metastasis.

Введение

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) – гетерогенная группа злокачественных новообразований молочной железы, характеризующаяся частым развитием локорегионарного рецидива (ЛРР), отдаленных метастазов и, как следствие, неудовлетворительными отдаленными результатами лечения [1–3]. Общая 5-летняя выживаемость при ТНРМЖ на 8–16 % ниже, чем при не-трижды негативных подтипах [4]. Пациенты,

которые достигают полного патоморфологического ответа на фоне неoadьювантной терапии, имеют лучший отдаленный прогноз. Данную мысль подтвердили в своих исследованиях P. Cortazar et al. [5] и C. Liedtke et al. [6]. По мнению P. Cortazar et al., у пациенток, которые не достигали полного патоморфологического регресса, в дальнейшем местный рецидив регистрировался более чем в 50 % случаев. В исследовании C. Liedtke et al. показано преимущество в общей выживаемости у

пациенток, достигших полного патоморфоза, по сравнению с пациентками, у которых после лечения оставалась резидуальная опухоль.

Трижды негативный рак молочной железы (РМЖ) представляет собой семейство злокачественных новообразований молочной железы, для которых общим является отсутствие экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, Her2/neu, при любом значении Ki67 по данным иммуногистохимического исследования [7, 8]. В настоящее время большое внимание уделяется вопросам, посвященным изучению ТНРМЖ с позиций молекулярно-генетического строения опухолей [9–12]. Популярностью среди онкологов пользуется классификация, предложенная С.М. Perou et al. [12], В.Д. Lehmann et al. [10, 13], М.Д. Burstein et al. [9]. В вышеперечисленных работах основное внимание уделяется вопросам кластеризации пациенток по клинико-морфологическим параметрам и прогнозу, на основании различий в молекулярно-генетическом строении. Так, В.Д. Lehmann et al. [10] предлагают 4 подтипа ТНРМЖ: 2 базально-подобных (BL-1, BL-2), мезенхимальный (М) и люминальный андрогеновый (LAR), которые отличаются особенностями молекулярно-генетического строения. В последние 5 лет в литературе можно встретить большое число публикаций, посвященных вопросам изучения влияния отдельных генов на клинико-морфологические параметры пациенток с ТНРМЖ [4, 13–19].

Цель исследования – отобрать гены, которые бы коррелировали с повышенным риском ЛРР и отдаленных метастазов, а также проанализировать корреляцию выделенных генов с клинико-морфологическими параметрами и оценить их прогностическую значимость на примере популяции пациенток с ТНРМЖ.

Материал и методы

В исследование включено 246 пациенток с ТНРМЖ. Критерий включения – морфологически подтвержденный инвазивный ТНРМЖ T0–4N0–3M0–1 стадий. Критерий исключения – пациентки с другими иммуногистохимическими подтипами РМЖ. Диагноз ТНРМЖ был выставлен по данным ИГХ-исследования. Каждой из 246 пациенток выполнено определение уровня экспрессии генов, которые были ассоциированы с различными функциями: гены рецепторов гормонов (*ESR1*, *PGR*, *AR*), группа генов рецепторов ростовых факторов (*ERBB2*, *GRB7*, *EGFR*, *FGFR4*), группа генов, регулирующих пролиферацию, митоз, формирование веретена деления и регуляцию клеточного цикла (*MKI67*, *MYBL2*, *CCNB1*, *AURKA*, *BIRC5*, *MYC*, *CCND1*, *CCNE1*, *CDKN2A*, *KIF14*, *PPP2R2A*, *PTTG1*, *SFRP1*, *TMEM45B*, *TMEM45A*, *TPX2*), группа генов, регулирующих миграцию клеток, инвазию, организацию цитоскелета (*MMP11*, *CTSL2*, *EMSY*, *PAK1*, *ANLN*), гены апоптоза (*BCL2*, *BAG1*, *PTEN*),

группа генов, регулирующих репликацию и репарацию ДНК (*TYMS*, *EXO1*, *UBE2T*, *TPT1*), маркеры дифференцировки клеток и коэкспрессированные с ними гены (*SCGB2A2*, *KRT5*, *MIA*), факторы транскрипции (*GATA3*, *FOXA1*, *ZNF703*, *NAT1*), гены иммунной системы (*CD68*, *TRAC*, *PD-L1*).

Методика молекулярно-генетического исследования заключалась в предварительном выделении РНК с последующей амплификацией кДНК опухолевых образцов в режиме реального времени методом мультиплексной ПЦР. Для проведения молекулярно-генетического исследования парафиновые срезы толщиной 4,5 мкм в количестве 3 экземпляров помещали в сухие пластиковые пробирки объемом 1,5 мл. Перед выделением тотальной РНК проводили предварительную изоляцию парафина и обработку образцов протеиназой К с помощью набора реагентов «Проба-ПК», далее использовали наборы реагентов для выделения РНК «Проба НК-плюс», предусматривающие спиртовое осаждение нуклеиновых кислот. Полученные препараты РНК сразу использовали для постановки реакции обратной транскрипции (синтез кДНК из РНК). Амплификацию кДНК осуществляли в режиме реального времени с измерением уровня флуоресценции по каналам FAM и Cy5 (мультиплексная ПЦР) с использованием детектирующих амплификаторов «ДТпрайм» (приборное обеспечение и наборы производства ООО «НПФ ДНК-Технология», Россия). После завершения амплификации уровень представленности транскриптов рассчитывали методом сравнения индикаторных циклов (метод ΔCq) с нормировкой относительно референсных генов *B2M*, *GUSB*, *HPRT1*.

Клинико-морфологические параметры представленных пациенток были опубликованы нами ранее в других работах [15, 16].

Формирование линейной дискриминантной функции проводили с помощью дискриминантного анализа. Средние значения экспрессии генов рассчитывали как меры центральной тенденции числового признака (экспрессия гена) с 95 % доверительным интервалом. Значимость влияния генов на риск развития ЛРР и отдаленных метастазов оценивали с помощью построения ROC-кривой. Взаимосвязь между генами, которые ассоциировались с повышенным риском развития ЛРР и отдаленных метастазов, с клинико-морфологическими параметрами проверяли с помощью корреляционного анализа (критерий χ^2 Пирсона и r Спирмена). Различия между сравниваемыми группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения прогностической значимости генов проводили анализ общей выживаемости. После разделения обследуемых на группы с высокими и низкими значениями экспрессии генов проводили построение кривых Каплана–Майера. Различия между группами считали статистически

значимыми при $p < 0,05$ (логранговый критерий). Статистический анализ проводился с помощью персонального компьютера с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010, «Статистика 19.0» (StatSoft Inc., USA), MedCalc (версия 20).

Результаты

В исследовании было зарегистрировано 12 пациенток с ЛРР (табл. 1). Случаев с отдаленными метастазами (МТС) было 34 (табл. 2). Методом пошагового отбора с исключением было отобрано 2 гена, которые статистически значимо влияли на риск возникновения ЛРР: PGR ($p=0,007$) и AR ($p=0,001$). В результате дискриминантного анализа была получена следующая модель (1):

$$Y_{ЛРР} = 2,371 + 0,746 \times X_{PGR} - 0,498 \times X_{AR} \quad (1)$$

где $Y_{ЛРР}$ – дискриминантная функция, характеризующая вероятность развития ЛРР; X_{PGR} – уровень экспрессии гена PGR ; X_{AR} – уровень экспрессии гена AR .

Константа дискриминации (КД), разделяющая исследуемых на 2 группы, оказалась равной $-0,553$. Принадлежность пациенток к группе высокого или низкого риска ЛРР определялась, исходя из рассчитанных значений прогностической дискриминантной функции (1). При значении функции более $-0,553$ пациентка относилась к группе высокого

риска ЛРР, при значении менее $-0,533$ – к группе низкого риска ЛРР. Чувствительность модели составила $66,7\%$, специфичность $-77,4\%$.

Значимость влияния PGR и AR на риск развития ЛРР продемонстрирована при построении ROC-кривых (рис. 1). Площадь под ROC-кривой для PGR – $0,672 \pm 0,083$ с 95% ДИ: $0,508-0,835$. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,045$). Пороговое значение PGR в точке cut-off равно $-6,65$. Чувствительность и специфичность метода для PGR – 75 и 59% соответственно. Площадь под ROC-кривой для AR – $0,650 \pm 0,092$ с 95% ДИ: $0,470-0,832$. Полученная модель не была статистически значимой ($p=0,080$). Пороговое значение AR в точке cut-off равно $-4,15$. Чувствительность и специфичность метода – $66,7$ и 63% соответственно

При оценке значимости генов, влияющих на риск возникновения отдаленных метастазов, методом шагового отбора с исключением был обнаружен один ген $FOXAI$ ($p=0,001$). В результате дискриминантного анализа была получена следующая модель (2):

$$Y_{МТС} = 2,037 + 0,493 \times X_{FOXAI} \quad (2)$$

где $Y_{МТС}$ – дискриминантная функция, характеризующая вероятность возникновения отдаленных метастазов; X_{FOXAI} – уровень экспрессии $FOXAI$.

Константа дискриминации, разделяющая исследуемых на 2 группы (с наличием отдаленных

Таблица 1/Table 1

Распределение пациенток по локализации локорегионарного рецидива Distribution of patients by location of locoregional relapse

Локализация локорегионарного рецидива/ Location of locoregional relapse	Вид операции/Type of surgery	Число случаев/Number of cases
Послеоперационный рубец/Postoperative scar	Радикальная мастэктомия/ Radical mastectomy	10 (4,1 %)
Молочная железа/Breast	Органосохраняющие операции/ Organ-preserving surgeries	2 (0,8 %)
Не было рецидива/Absence of locoregional relapse	Разные операции/ Different types of surgeries	234 (95,1 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Структура отдаленного метастазирования Structure of distant metastasis

Локализация МТС/Localization of metastasis	Число случаев/Number of cases
Кости/Bones	2 (0,8 %)
Легкие и плевра/Lungs and pleura	2 (0,8 %)
Печень/Liver	2 (0,8 %)
Головной мозг/Brain	4 (1,6 %)
Мягкие ткани грудной стенки/Soft tissues of chest wall	4 (1,6 %)
Множественные МТС/Multiple metastases	20 (8,0 %)
Не было метастазов/Absence of metastases	212 (86,2 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

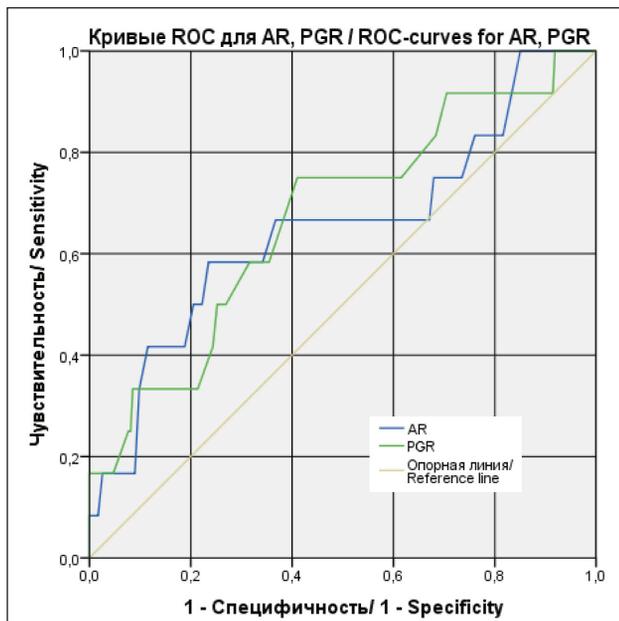


Рис. 1. S_{ROC} -кривыми, соответствующей взаимосвязи прогноза ЛРР и уровня экспрессии AR, PGR.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. S_{ROC} -curves, corresponding relationship between the prognosis of LRR and the level of expression of AR, PGR.

Note: created by the authors

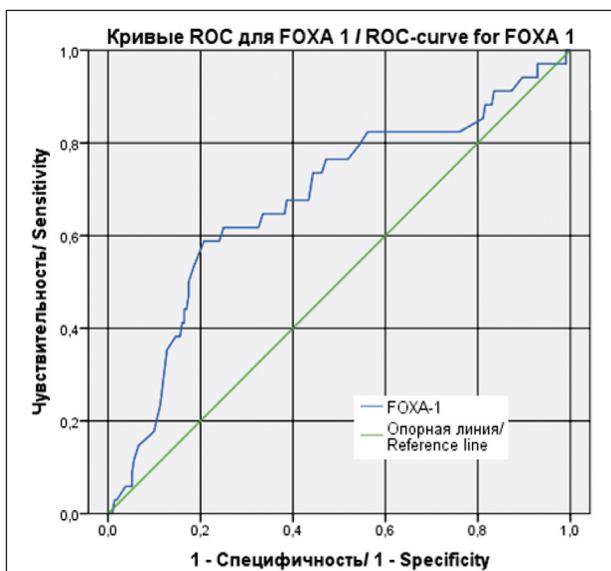


Рис. 2. S_{ROC} -кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза отдаленных метастазов и уровня экспрессии FOXA1.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. S_{ROC} -curve, corresponding relationship between the prognosis of distant metastases and the level of expression of FOXA1.

Note: created by the authors

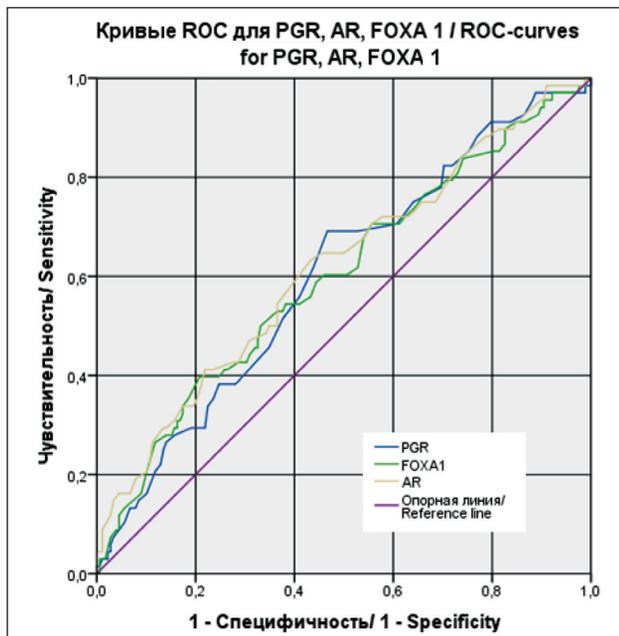


Рис. 3. S_{ROC} -кривыми, соответствующей взаимосвязи прогноза развития летального исхода и уровня экспрессии AR, PGR, FOXA1. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. S_{ROC} -curves, corresponding relationship between the prognosis of the development fatal outcome and the level of expression of AR, PGR, FOXA1.

Note: created by the authors

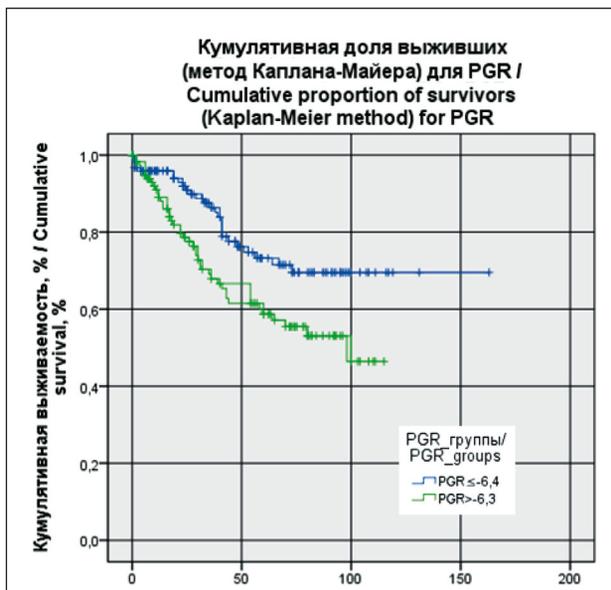


Рис. 4. Общая выживаемость в зависимости от уровня экспрессии PGR. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Overall survival depending of the level of PGR expression.

Note: created by the authors

метастазов и без них), составила 0,228. Принадлежность пациенток к группе высокого или низкого риска возникновения отдаленных метастазов определялась, исходя из рассчитанных значений прогностической дискриминантной функции (2):

при значении функции более 0,228 пациентка относилась к группе высокого риска отдаленного метастазирования, при значении менее 0,228 – к группе низкого риска. Чувствительность модели составила 64,7 %, специфичность – 66,5 %.

Значимость *FOXAI* для прогнозирования риска развития метастазов при ТНРМЖ показана нами на примере построения ROC-кривой для данного гена (рис. 2). Площадь под ROC-кривой для *FOXAI* составила $0,677 \pm 0,053$ с 95 % ДИ: $0,573-0,781$. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,001$). Пороговое значение *FOXAI* в точке cut-off равно 4,25. Чувствительность и специфичность метода – 73,5 и 56 % соответственно.

Анализ выживаемости пациенток был выполнен на период 13.03.24. Всего в исследовании зарегистрировано 68 летальных исходов. Предварительно определяли пороговый уровень экспрессии анализируемых генов *ESR*, *PGR*, *FOXAI* с помощью построения ROC-кривых (рис. 4). Пороговое значение уровня экспрессии *PGR* составило -6,4, для *AR* -4,7, для *FOXAI* -4,4. В дальнейшем всех пациенток делили на группы с низкой и высокой экспрессией генов, исходя из полученных пороговых значений. Получены следующие кривые выживаемости (рис. 4–6).

Продемонстрировано, что пациентки с уровнем экспрессии генов ниже порогового уровня во всех представленных группах (*FOXAI* $\leq -4,4$; *AR* $\leq -4,7$; *PGR* $\leq -6,4$) имели лучшие показатели общей выживаемости. Различия между группами были статистически значимыми (log-rank test $p=0,008$ для *PGR*; log-rank test $p=0,005$ для *AR*; log-rank test $p=0,033$ для *FOXAI*).

Взаимосвязь экспрессии генов AR, PGR, FOXAI с клинко-морфологическими параметрами опухоли у пациенток с ТНРМЖ

Проводился корреляционный анализ между количественными клинко-морфологическими параметрами опухоли (возраст, степень злока-

чественности опухоли (Grade), суммарный балл злокачественности (СБЗ), число метастатически пораженных лимфатических узлов, уровень пролиферативной активности опухоли Ki67). Были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи между экспрессией анализируемых генов (*PGR*, *AR*, *FOXAI*) со степенью злокачественности опухоли (Grade), уровнем пролиферативной активности Ki67: Grade ($r_{xy}=0,195$, $p=0,002$), Ki67 ($r_{xy}=0,227$, $p=0,001$) – для *PGR*; Grade ($r_{xy}=0,283$, $p=0,001$), Ki67 ($r_{xy}=0,369$, $p=0,001$) – для *AR*; Grade ($r_{xy}=0,268$, $p=0,001$), Ki67 ($r_{xy}=0,423$, $p=0,001$) – для *FOXAI*.

Обсуждение

В настоящее время известно большое количество молекулярно-генетических параметров опухоли, на которые можно воздействовать с целью предотвращения рецидива или использовать их в качестве прогностических мишеней. Избранная нами генетическая панель (45 генов) для оценки прогноза ТНРМЖ основана на современных литературных данных. Некоторые гены, вошедшие в нашу панель, участвуют в регуляции пролиферативных процессов, митоза, формирования веретена деления и регуляции клеточного цикла (*MYC*, *CCNE1*, *CDKN2A*) и гены из группы апоптоза (*PTEN*) экспрессируются при BL-1 – подтипе, предложенном В.Д. Lehmann et al. [13]. Для иммунного подтипа (IM) этой же классификации [13] характерна экспрессия *PD-L1* генов, люминальный андрогенный (*LAR*) характеризуется гиперэкспрессией андрогеновых рецепторов и сигнальных путей, ассоциированных с ним [13].

Экспрессия *AR* при ТНРМЖ является перспективной мишенью для лекарственного воз-

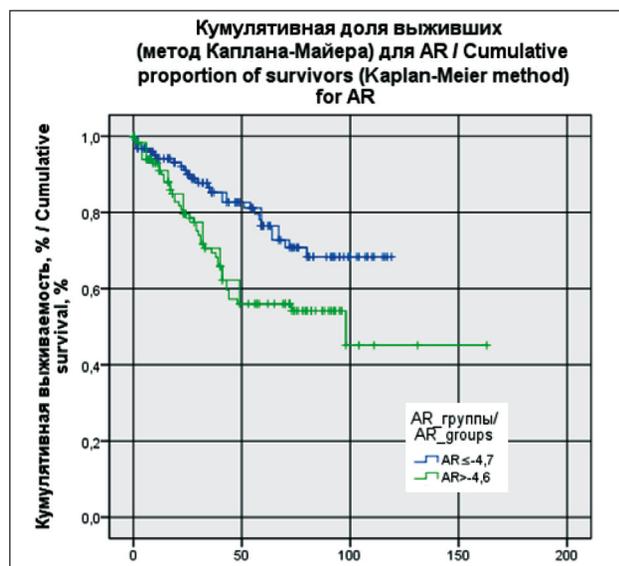


Рис. 5. Общая выживаемость в зависимости от уровня экспрессии *AR*. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 5. Overall survival depending of the level of *AR* expression. Note: created by the authors

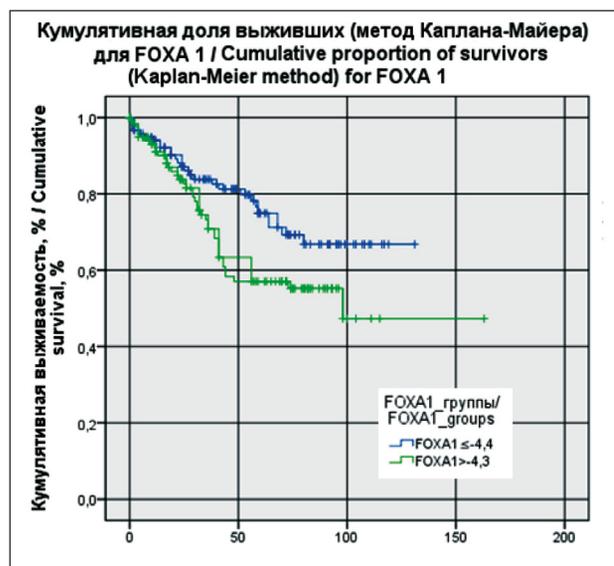


Рис. 6. Общая выживаемость в зависимости от уровня экспрессии *FOXA1*. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 6. Overall survival depending of the level of *FOXA1* expression. Note: created by the authors

действия, однако убедительных данных о том, как этот параметр влияет на прогноз, в настоящее время не существует [20, 21]. Приводятся данные о перспективности использования в качестве предикторов прогноза при ТНРМЖ гена *CCNB1*, который ассоциирован с экспрессией андрогеновых рецепторов [22].

Данных о взаимосвязи экспрессии *ESR1* с риском прогрессирования ТНРМЖ в литературе крайне мало. Мы можем обратиться к ретроспективному исследованию, включавшему 488 пациенток с РМЖ различных подтипов, где было показано, что гены *ESR1* и *ESR2* могут влиять на риск ТНРМЖ [23].

Другими генами, которые коррелируют с экспрессией гормональных рецепторов (эстрогеновых, прогестероновых) у пациенток с ТНРМЖ, являются *RHAMM*, *AURKA*, *TPX2*, *PLK1*, *PLK4*. Ген *AURKA* может быть использован как прогностический и терапевтический маркер [24].

Экспрессия *FOXA2*, по данным А. Perez-Balaguer et al., ассоциируется с развитием рецидива у пациенток с ТНРМЖ [25]. Данных о взаимосвязи

экспрессии *FOXA1* с прогнозом при ТНРМЖ найти не удалось.

Корреляцию с плохим прогнозом и неудовлетворительным ответом на лечение продемонстрировали следующие гены, представленные в нашей панели: *CCNE1* [26], *BIRC5* [27], *MYC* [28], *CCND1* [29], *MMP11* [30], *PAK1* [31]. Однако обнаружить корреляцию данных генов с риском ЛРР и отдаленных метастазов в нашем исследовании не удалось.

Заключение

Гены стероидных гормонов (*PGR* и *AR*) являются прогностическими факторами развития локорегионарного рецидива, а ген *FOXA1* – прогностическим фактором отдаленного метастазирования у пациенток с трижды негативным раком молочной железы. Вышеперечисленные гены статистически значимо коррелировали со степенью злокачественности и уровнем пролиферативной активности опухоли Ki67. Низкие значения экспрессии генов ассоциировались с благоприятным прогнозом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kennecke H., Yerushalmi R., Woods R., Cheang M.C.U., Voduc D., Speers C.H., Nielsen T.O., Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J. Clin Oncol.* 2010; 28(20): 3271–77. doi: 10.1200/JCO.2009.25.9820.
2. Li X., Yang J., Peng L., Sahin A.A., Huo L., Ward K.C., O'Regan R., Torres M.A., Meisel J.L. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; 161(2): 279–87. doi: 10.1007/s10549-016-4059-6.
3. Sporikova Z., Koudelakova V., Trojanec R., Hajdich M. Genetic Markers in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2018; 18(5): 841–50. doi: 10.1016/j.clbc.2018.07.023.
4. Howard F.M., Olopade O.I. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review. *Cancer J.* 2021; 27(1): 8–16. doi: 10.1097/PPO.0000000000000500.
5. Cortazar P., Zhang L., Untch M., Mehta K., Costantino J.P., Wolmark N., Bonnefoi H., Cameron D., Gianni L., Valagussa P., Swain S.M., Prowell T., Loibl S., Wickerham D.L., Bogaerts J., Baselga J., Perou C., Blumenthal G., Blohmer J., Mamounas E.P., Bergh J., Semiglazov V., Justice R., Eidtmann H., Paik S., Piccart M., Sridhara R., Fasching P.A., Slaets L., Tang S., Gerber B., Geyer C.E. Jr, Pazdur R., Ditsch N., Rastogi P., Eiermann W., von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014; 384(9938): 164–72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8. Erratum in: *Lancet.* 2019; 393(10175): 986. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32772-7.
6. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R., André F., Tordai A., Mejia J.A., Symmans W.F., Gonzalez-Angulo A.M., Hennessy B., Green M., Cristofanilli M., Hortobagyi G.N., Pusztai L. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(8): 1275–81. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4147.
7. Metzger-Filho O., Tutt A., de Azambuja E., Saini K.S., Viale G., Loi S., Bradbury I., Bliss J.M., Azim H.A. Jr, Ellis P., Di Leo A., Baselga J., Sotiriou C., Piccart-Gebhart M. Dissecting the heterogeneity of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30(15): 1879–87. doi: 10.1200/JCO.2011.38.2010.
8. Won K.A., Spruck C. Triple-negative breast cancer therapy: Current and future perspectives (Review). *Int J Oncol.* 2020; 57(6): 1245–61. doi: 10.3892/ijo.2020.5135.
9. Burstein M.D., Tsimelzon A., Poage G.M., Covington K.R., Contreras A., Fuqua S.A., Savage M.I., Osborne C.K., Hilsenbeck S.G., Chang J.C., Mills G.B., Lau C.C., Brown P.H. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(7): 1688–98. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432.
10. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X., Sanders M.E., Chakravarthy A.B., Shyr Y., Pieterpol J.A. Identification of human triple-negative

breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011; 121(7): 2750–67. doi: 10.1172/JCI45014.

11. Liu Y.R., Jiang Y.Z., Xu X.E., Yu K.D., Jin X., Hu X., Zuo W.J., Hao S., Wu J., Liu G.Y., Di G.H., Li D.Q., He X.H., Hu W.G., Shao Z.M. Comprehensive transcriptome analysis identifies novel molecular subtypes and subtype-specific RNAs of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2016; 18(1): 33. doi: 10.1186/s13058-016-0690-8.

12. Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B., van de Rijn M., Jeffrey S.S., Rees C.A., Pollack J.R., Ross D.T., Johnsen H., Aksten L.A., Fluge O., Pergamenschikov A., Williams C., Zhu S.X., Lønning P.E., Børresen-Dale A.L., Brown P.O., Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000; 406(6797): 747–52. doi: 10.1038/35021093.

13. Lehmann B.D., Colaprico A., Silva T.C., Chen J., Hanbing A., Yunguang B., Huang H., Wang L., James J.L., Balko J.M., Gonzales-Ericson P.I., Sanders M.E., Zhang B., Pieterpol J.A., Chen X.S. Multi-omics analysis identifies therapeutic vulnerabilities in triple-negative breast cancer subtypes. *Nat Commun.* 2021; 12. doi: 10.1038/s41467-021-26502-6.

14. Вморушин С.В., Крахмаль Н.В., Завьялова М.В. Тройной негативный рак молочной железы. Современные молекулярно-генетические представления и их клиническое значение. *Архив патологии.* 2021; 83(2): 46–51. [Vtorushin S.V., Krakhmal N.V., Zavyalova M.V. Triple-negative breast cancer. Modern molecular genetic concepts and their clinical significance. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2021; 83(2): 46–51. (in Russian)]. doi: 10.17116/ptol20218302146. EDN: DHFZXP.

15. Панченко И.С., Родионов В.В., Бурменская О.В., Кометова В.В., Боженко В.К., Шарафудинов М.Г., Панченко С.В., Матвеева Л.В. Клинико-морфологические особенности молекулярно-генетических кластеров трижды негативного рака молочной железы. *Поволжский онкологический вестник.* 2022; 13(1): 8–17. [Panchenko I.S., Rodionov V.V., Burmenskaya O.V., Kometova V.V., Bozhenko V.K., Sharafudinov M.G., Panchenko S.V., Matveeva L.V. Clinical and morphological features of molecular genetic clusters of triple-negative breast cancer. *Oncology Bulletin of the Volga region.* 2022; 13(1): 8–17. (in Russian)]. doi: 10.32000/2078-1466-2022-1-8-17. EDN: JEDDYS.

16. Панченко И.С., Родионов В.В., Бурменская О.В., Кометова В.В., Боженко В.К. Молекулярно-генетические кластеры трижды негативного рака молочной железы и их прогностическая значимость. *Казанский медицинский журнал.* 2023; 104(2): 198–206. [Panchenko I.S., Rodionov V.V., Burmenskaya O.V., Kometova V.V., Bozhenko V.K. Molecular genetic clusters of triple-negative breast cancer and their prognostic significance. *Kazan Medical Journal.* 2023; 104(2): 198–206. (in Russian)]. doi: 10.17816/KMJ104784. EDN: FWKMTY.

17. Молчанов О.Е., Майстренко Д.Н., Станжевский А.А. Тераностика трижды негативного рака молочной железы: обзор. *Лучевая диагностика и терапия.* 2023; 14(2): 15–30. [Molchanov O.E., Maystrenko D.N., Stanzhevskii A.A. Theranostics of triple negative breast

- cancer: a review. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2023; 14(2): 15–30. (in Russian)]. doi: 10.22328/2079-5343-2023-14-2-15-30. EDN: PSSHHJ.
18. Sanges F, Floris M., Cossu-Rocca P, Mironi M.R., Pira G., Urru S.A.M., Barrocu R., Gallus S., Bosetti C., D'Incalci M., Manca A., Uras M.G., Medda R., Sollai E., Murgia A., Palmas D., Atzori F., Zinellu A., Cambosu F., Moi T., Ghiani M., Marras V., Santona M.C., Canu L., Valle E., Sarobba M.G., Onnis D., Asunis A., Cossu S., Orrù S., De Miglio M.R. Histologic subtyping affecting outcome of triple negative breast cancer: a large Sardinian population-based analysis. *BMC Cancer*. 2020; 20(1): 491. doi: 10.1186/s12885-020-06998-9.
19. Ma J., Chen C., Liu S., Ji J., Wu D., Huang P., Wei D., Fan Z., Ren L. Identification of a five genes prognosis signature for triple-negative breast cancer using multi-omics methods and bioinformatics analysis. *Cancer Gene Ther*. 2022; 29(11): 1578–89. doi: 10.1038/s41417-022-00473-2. Erratum in: *Cancer Gene Ther*. 2022; 29(11): 1803. doi: 10.1038/s41417-022-00498-7.
20. Hu X.Q., Chen W.L., Ma H.G., Jiang K. Androgen receptor expression identifies patient with favorable outcome in operable triple negative breast cancer. *Oncotarget*. 2017; 8(34): 56364–74. doi: 10.18632/oncotarget.16913.
21. Grellety T. Cancer du sein triple négatif exprimant le récepteur aux androgènes: de la biologie à la thérapeutique [Androgen receptor-positive triple negative breast cancer: From biology to therapy]. *Bull Cancer*. 2020; 107(4): 506–16. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2019.12.012.
22. Qiu P., Guo Q., Yao Q., Chen J., Lin J. Hsa-mir-3163 and CCNB1 may be potential biomarkers and therapeutic targets for androgen receptor positive triple-negative breast cancer. *PLoS One*. 2021; 16(11). doi: 10.1371/journal.pone.0254283.
23. Sghaier I., Zidi S., El-Ghali R.M., Daldoul A., Aimagambetova G., Almawi W.Y. Unique ESR1 and ESR2 estrogen receptor gene variants associated with altered risk of triple-negative breast cancer: A case-control study. *Gene*. 2023; 851. doi: 10.1016/j.gene.2022.146969.
24. Kahl I., Mense J., Finke C., Boller A.L., Lorber C., Györfy B., Greve B., Götte M., Espinoza-Sánchez N.A. The cell cycle-related genes RHAMM, AURKA, TPX2, PLK1, and PLK4 are associated with the poor prognosis of breast cancer patients. *J Cell Biochem*. 2022; 123(3): 581–600. doi: 10.1002/jcb.30205.
25. Perez-Balaguer A., Ortiz-Martínez F., García-Martínez A., Pomares-Navarro C., Lerma E., Peiró G. FOXA2 mRNA expression is associated with relapse in patients with Triple-Negative/Basal-like breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 153(2): 465–74. doi: 10.1007/s10549-015-3553-6.
26. Yuan Q., Zheng L., Liao Y., Wu G. Overexpression of CCNE1 confers a poorer prognosis in triple-negative breast cancer identified by bioinformatic analysis. *World J Surg Oncol*. 2021; 19(1): 86. doi: 10.1186/s12957-021-02200-x.
27. Bai Y., Yuan F., Yu J., Si Y., Zheng Y., Li D. A BIRC5High COD1Low Cancer Tissue Phenotype Indicates Poorer Prognosis of Metastatic Breast Cancer Patients. *Cancer Inform*. 2022; 21. doi: 10.1177/11769351221096655.
28. Zimmerli D., Brambillasca C.S., Talens F., Bhin J., Linstra R., Romanens L., Bhattacharya A., Joosten S.E.P., Da Silva A.M., Padrao N., Wellenstein M.D., Kersten K., de Boo M., Roorda M., Henneman L., de Bruijn R., Annunziato S., van der Burg E., Drenth A.P., Lutz C., Endres T., van de Ven M., Eilers M., Wessels L., de Visser K.E., Zwart W., Fehrmann R.S.N., van Vugt M.A.T.M., Jonkers J. MYC promotes immunosuppression in triple-negative breast cancer via inhibition of interferon signaling. *Nat Commun*. 2022; 13(1): 6579. doi: 10.1038/s41467-022-34000-6.
29. Liu Y., Zhang A., Bao P.P., Lin L., Wang Y., Wu H., Shu X.O., Liu A., Cai Q. MicroRNA-374b inhibits breast cancer progression through regulating CCND1 and TGFA genes. *Carcinogenesis*. 2021; 42(4): 528–36. doi: 10.1093/carcin/bgab005.
30. Cui N.P., Qiao S., Jiang S., Hu J.L., Wang T.T., Liu W.W., Qin Y., Wang Y.N., Zheng L.S., Zhang J.C., Ma Y.P., Chen B.P., Shi J.H. Protein Tyrosine Kinase 7 Regulates EGFR/Akt Signaling Pathway and Correlates With Malignant Progression in Triple-Negative Breast Cancer. *Front Oncol*. 2021; 11. doi: 10.3389/fonc.2021.699889.
31. Wang Q., Li Z., Hu Y., Zheng W., Tang W., Zhai C., Gu Z., Tao J., Wang H. Retraction Note to: Circ-TFCP2L1 Promotes the Proliferation and Migration of Triple Negative Breast Cancer through Sponging miR-7 by Inhibiting PAK1. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2021; 26(1): 87. doi: 10.1007/s10911-021-09481-8.

Поступила/Received 16.01.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 21.01.2025

Принята к публикации/Accepted 30.01.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Панченко Иван Сергеевич, ассистент кафедры онкологии и лучевой диагностики им. О.П. Модникова, медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; хирург-онколог хирургического отделения опухолей молочной железы и кожи, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 3171-5174. ORCID: 0000-0001-7923-4317.

Родионов Валерий Витальевич, доктор медицинский наук, заведующий отделением патологии молочной железы, ФГБУ «Национальный Медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2716-7193. ORCID: 0000-0003-0096-7126.

Кометова Влада Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая патологоанатомическим отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2390-4253. ORCID: 0000-0001-9666-6875.

Панченко Сергей Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики им. О.П. Модникова, медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; онколог, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 6140-6733. ORCID: 0000-0002-9006-2023.

Шарафутдинов Марат Гакифович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии и лучевой диагностики им. О.П. Модникова, медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; онколог, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0000-0002-8782-4111.

Лаврентьева Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Тверь, Россия). SPIN-код: 1982-0104.

ВКЛАД АВТОРОВ

Панченко Иван Сергеевич: разработка концепции научной работы, статистическая обработка данных, разработка дизайна исследования.

Родионов Валерий Витальевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кометова Влада Владимировна: сбор материала исследования, обработка результатов исследования.

Панченко Сергей Викторович: анализ научной работы, общее руководство проектом.

Шарафутдинов Марат Гакифович: редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Лаврентьева Ирина Александровна: подбор и анализ литературных источников, оформление статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Ульяновского государственного университета (Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42), протокол № 12 от 23.12.17.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Ivan S. Panchenko, MD, Assistant, O.P. Modnicov Department of Oncology and Radiation Diagnostics, T.Z. Bictimirov Medical Department, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University; Surgeon-Oncologist, Breast and Skin Surgical Oncology Department, Regional Clinical Oncology Dispensary (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0001-7923-4317.

Valery V. Rodionov, MD, DSc, Head of the Department of Breast Pathology, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-0096-7126.

Vlada V. Kometova, MD, PhD, Head of the Pathology Department, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-9666-6875.

Sergey V. Panchenko, MD, PhD, Associate Professor, O.P. Modnicov Department of Oncology and Radiation Diagnostics, T.Z. Bictimirov Medical Department, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University; Oncologist, Regional Clinical Oncology Dispensary (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9006-2023.

Marat G. Sharafutdinov, MD, PhD, Associate Professor, Head of the O.P. Modnicov Department of Oncology and Radiation Diagnostics, T.Z. Bictimirov Medical Department, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University; Oncologist, Regional Clinical Oncology Dispensary (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-8782-4111.

Irina A. Lavrentyeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Anatomical Pathology, Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tver, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ivan S. Panchenko: study conception, study design, statistical data analysis.

Valery V. Rodionov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Vlada V. Kometova: collection of research material, analysis of research results.

Sergey V. Panchenko: research supervision, general management of the project.

Marat G. Sharafutdinov: editing of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Irina A. Lavrentyeva: selection and analysis of literary sources, design of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Ulyanovsk State University (42, Leo Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia), protocol No. 12 dated December 23, 2017.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.