

ОНКОЛОГИЯ ONCOLOGY

ЭКСПРЕССИОННЫЕ МАРКЕРЫ ГЕМАТОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ HER2-НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ТАКСАН-СОДЕРЖАЩИХ СХЕМ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

**Ибрагимова М.К.,
Кравцова Е.А.,
Цыганов М.М.,
Шагабудинова А.К.,
Гаптулбарова К.А.,
Вострикова М.А.,
Гарбуков Е.Ю.,
Литвяков Н.В.**

Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, Россия)

Автор, ответственный за переписку:

**Ибрагимова Марина
Константиновна,**
e-mail: imk1805@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Неоадъювантная химиотерапия (НХТ) является частым выбором для лечения рака молочной железы (РМЖ) у пациенток с трижды негативным и HER2-позитивным подтипами. Использование НХТ при HER2-негативном РМЖ является предметом дискуссий. Для пациенток с HR+/HER2- РМЖ выбор НХТ по-прежнему основан на клинических и патологических характеристиках, а не на биомаркерах с определенной клинической ценностью, в отличие от адъювантной терапии, где сигнатуры экспрессии генов широко используются для принятия решений. Следовательно, крайне важно оценить не только эффективность использования НХТ, но и выявить маркеры для прогнозирования течения заболевания в этой конкретной группе пациенток.

Цель. В настоящей работе проведено изучение изменения экспрессионного профиля HER2-негативных опухолей молочной железы при применении таксан-содержащих схем НХТ.

Материал и методы. В качестве материала использованы парные образцы биопсии до лечения и опухолевой ткани (после НХТ) для 17 пациенток с РМЖ. Экспрессионный ландшафт опухоли оценивался при помощи полнотранскриптомного микроматричного анализа с использованием микрочипов Clariom™ S Assay, human (Affymetrix, USA). Кривые общей и безметастатической выживаемости для пациенток, включенных в исследование, построены по методу Каплана – Майера. Проведена валидация полученного результата на независимой выборке.

Результаты. В результате сравнения экспрессионного профиля опухоли пациенток до и после НХТ таксан-содержащими схемами определено, что в опухоли до лечения уровень экспрессии гена *PODXL2* в зависимости от ответа на терапию, и в опухоли после проведения НХТ уровень экспрессии генов *NR2E1* и *TMEM98* в зависимости от статуса гематогенного метастазирования, статистически значимо коррелируют с общей выживаемостью (ОВ) и безметастатической выживаемостью (БМВ) пациентов, соответственно.

Заключение. Идентифицированы потенциальные экспрессионные маркеры объективного ответа на применяемое лечение и прогнозирования возникновения гематогенного метастазирования опухоли молочной железы HER2-негативного при назначении таксан-содержащих схем лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, люминальный В, неоадъювантная химиотерапия, таксан-содержащие схемы, полнотранскриптомный анализ, экспрессионный профиль опухоли, гематогенное метастазирование, дифференциально-экспрессируемые гены (ДЭГ), прогноз

Статья поступила: 10.09.2025
Статья принята: 28.04.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Ибрагимова М.К., Кравцова Е.А., Цыганов М.М., Шагабудинова А.К., Гаптулбарова К.А., Вострикова М.А., Гарбуков Е.Ю., Литвяков Н.В. Экспрессионные маркеры гематогенного метастазирования HER2-негативного рака молочной железы под действием таксан-содержащих схем неоадъювантной химиотерапии. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 137-149. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.14

GENE EXPRESSION MARKERS PREDICTING HEMATOGENOUS METASTASIS FOR HER2-NEGATIVE BREAST CANCER TREATMENT WITH TAXANE-CONTAINING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

Ibragimova M.K.,
 Kravtsova E.A.,
 Tsyganov M.M.,
 Shagabudinova A.K.,
 Gaptulbarova K.A.,
 Vostrikova M.A.,
 Garbukov E.Yu.,
 Litviakov N.V.

Cancer Research Institute, Tomsk National
 Research Medical Center, Russian
 Academy of Sciences (Kooperative Lane 5,
 Tomsk 634009, Russian Federation)

Corresponding author:
Marina K. Ibragimova,
 e-mail: imk1805@yandex.ru

RESUME

Background. Neoadjuvant chemotherapy (NAC) is a common treatment option for patients with triple-negative and HER2-positive breast cancer (BC) subtypes. The use of NAC in HER2-negative breast cancer is a matter of debate. For patients with HR+/HER2- breast cancer, the choice of NAC is still based on clinical and pathological characteristics rather than on biomarkers with a certain clinical value, in contrast to adjuvant therapy, where gene expression signatures are widely used for decision-making. Therefore, it is imperative to evaluate not only the efficacy of NAC but also to identify markers for disease prognosis in this specific patient group.

Aims. In this work, we studied the changes in the expression profile of HER2-negative breast tumors when using taxane-containing NAC regimens.

Material and methods. The material used was paired biopsy samples before treatment and tumor tissue (after NAC) for each patient. The expression landscape of the tumor was assessed using whole transcriptome microarray analysis using Clariom™ S Assay, human microarrays (Affymetrix, USA). Overall and metastasis-free survival curves for patients included in the study were constructed using the Kaplan-Meier method. The obtained result was validated on an independent sample.

Results. As a result, a comparison of the expression profile of the tumor of patients before and after NAC with taxane-containing regimens determined that the expression level of the *PODXL2* gene in the tumor before treatment, depending on the response to therapy, and the level of expression of the *NR2E1* and *TMEM98* genes in the tumor after NAC, depending on the status of hematogenous metastasis, statistically significantly correlate with the OS and RFS of patients, respectively.

Conclusions. Potential expression markers of an objective response to the applied treatment and prediction of the occurrence of hematogenous metastasis of HER2-negative breast tumors were identified when prescribing taxane-containing treatment regimens.

Key words: breast cancer, luminal B, neoadjuvant chemotherapy, taxane-containing regimens, whole transcriptome analysis, tumor expression profile, hematogenous metastasis, differentially expressed genes (DEGs), prognosis

Received: 10.09.2025
 Accepted: 28.04.2026
 Published: 22.05.2026

For citation: Ibragimova M.K., Kravtsova E.A., Tsyganov M.M., Shagabudinova A.K., Gaptulbarova K.A., Vostrikova M.A., Garbukov E.Yu., Litviakov N.V. Gene expression markers predicting hematogenous metastasis for HER2-negative breast cancer treatment with taxane-containing neoadjuvant chemotherapy. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 137-149. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.14

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что в последнее время были достигнуты заметные успехи в ранней диагностике и лечении рака молочной железы (РМЖ), для многих пациенток сохраняется высокий риск рецидива или метастазирования [1].

Неoadъювантная химиотерапия (НХТ, предоперационная химиотерапия) является важнейшей клинической стратегией, используемой в лечении РМЖ [2]. Персонализированная неoadъювантная терапия отличается от типичного предоперационного лечения тем, что уделяет больше внимания учету уникальных характеристик каждого пациента и биологии его опухоли. Такой подход позволяет разработать более точную стратегию лечения для каждого человека. После НХТ у пациентов наблюдается полный патологический ответ (pCR), в том числе и улучшенные результаты выживаемости [3, 4].

Исследования, изучающие использование «направленной» НХТ терапии с учетом подтипа опухоли молочной железы, представили доказательства, подтверждающие прогностическое значение патологического полного ответа (pCR) при HER2+ и трижды негативном (ТН) РМЖ [5]. Тем не менее, продолжают дебаты и возникают трудности при внедрении неoadъювантной терапии рака молочной железы у пациенток с HR+/HER2-отрицательным статусом. Выбор плана лечения для таких пациенток до сих пор неизвестен [6].

В свою очередь, использование сигнатур генов экспрессии для принятия решений в адъювантной терапии основано на высококачественных доказательствах, которые проспективно продемонстрировали прогностические последствия и определили области действия на основе специфических для опухоли молекулярных характеристик [7]. Однако в неoadъювантной терапии такое уточнение не наблюдалось. HR+/HER2-РМЖ обычно представляет собой хирургически резектабельный рак, и обычным выбором является сначала хирургическое вмешательство, а затем, по мере доступности, выбирают адъювантное лечение [8]. Для пациентов с более запущенными формами рака, со значительным поражением лимфатических узлов, выбор между НХТ и эндокринной терапией основан на клинических и патологических признаках, но по-прежнему плохо определяется биомаркерами с определенной клинической полезностью [8].

Еще одна проблема, которую необходимо решить, — это потенциальные токсические реакции и побочные эффекты при использовании неoadъювантной терапии в клинических условиях. Крайне сложно найти баланс между терапевтической эффективностью и безопасностью. Более того, в отсутствие надежных стратегий, основанных на молекулярных маркерах, при неoadъювантном лечении HR+/HER2- РМЖ, пациенты могут получать избыточное лечение, с применением подходов, адаптированных исключительно к стадии опухоли [9].

К сожалению, применение персонализированных планов лечения при неoadъювантной терапии РМЖ по-прежнему ограничено. Одна из основных целей текущих исследований — оптимизация протоколов лечения за счёт более широкого использования технологий генетического тестирования и молекулярных маркеров. Иными словами, в выборе подхода для предоперационного лечения при РМЖ с HER2-статусом в настоящее время остается главный вопрос — кому и когда следует применять определенную схему лечения.

В этой связи необходимы новые исследования для выявления биомаркеров, предсказывающих реакцию на применяемое в стандартной практике лечение при РМЖ. В этом ключе подбор стратегии неoadъювантного лечения также можно использовать как для мониторинга реакции опухоли на лечение, так и своевременной корректировки схем.

В настоящем исследовании для выявления потенциальных экспрессионных маркеров объективного ответа на лечение и прогнозирования возникновения гематогенного метастазирования проведено изучение изменения экспрессионного профиля опухоли молочной железы люминального В HER2-негативного подтипа при применении в качестве химиотерапии первой линии таксан-содержащих схем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты и лечение. Исследование (ретроспективно) охватывает данные 17 больных с морфологически верифицированным диагнозом РМЖ. Возраст больных варьировал в диапазоне 25–68 лет (средний возраст $45,7 \pm 0,2$ лет ($x \pm SE$)). Все опухоли имели комбинацию стадий опухоли (Т), поражения лимфатических узлов (N) и статуса отдаленного метастазирования (M): T1-3N0-2M0 (IIA–IIIB), и характеризовались люминальным В HER2-подтипом (ER+, PR+/-, Ki67>30%). Все пациенты получали 6–8 курсов системной НХТ по схемам АСТ, АТ, таксотер в моно-режиме. Клинические ответы классифицированы по ВОЗ и определялись как полная регрессия опухоли (ПР, pCR), частичная регрессия опухоли (ЧР), стабилизация (СТ) и прогрессирование опухолевого процесса (П). Далее пациентам проведена радикальная мастэктомия или органосохранное оперативное вмешательство. Более подробно анамнестические данные на пациенток описаны в таблице 1.

Для каждой из пациенток проанализированы парные образцы биопсийного материала (до лечения) и опухолевой ткани (после НХТ). Забор биопсийного материала опухоли до начала лечения проводили с помощью пистолетной биопсии под контролем УЗИ. РНК из парных образцов выделялась с использованием набора RNeasy mini kit plus (Qiagen, Germany) в соответствии с инструкцией производителя.

Иммуногистохимический (ИГХ) анализ молекулярного подтипа. Тестирование экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона выполнено в соответствии с Allison K.H. [10], тестирование экспрессии

Her2neu в соответствии с Wolff А.С. [11]: люминальным В HER2-подтипом считался ER+, PR+, HER2-, Ki67>20%.

Микроматричный анализ. Экспрессионный ландшафт пациентов до и после проведения НХТ оценивался при помощи полнотранскриптомного микроматричного анализа с использованием микрочипов Clariom™ S Assay, human (Affymetrix, USA).

Идентификация дифференциально-экспрессируемых генов (ДЭГ). При анализе микрочипов были получены необработанные данные об экспрессии. Для идентификации ДЭГ использовалось программное обеспечение Transcriptome Analysis Console (TAC) software 4.0. Проведена корректировка для множественных сравнений FDR (коэффициент ложного обнаружения) (кратность изменения: > 2 или < -2). Пороговое значение ДЭГ было установлено на уровне $p < 0,05$.

Статистический анализ. Для обработки результатов микрочипирования (анализа ДЭГ) и построения тепловых карт) использовалась программа Transcriptome Analysis Console (TAC) software 4.0. Проверка выборки на нормальность осуществлялась по методу Шапиро – Уилка. Кривые безметастатической выживаемости для пациенток, включенных в исследование ($n = 17$), были построены по методу Каплана – Майера.

Валидация на независимой выборке. Для оценки прогностической значимости ДЭГ с гематогенным метастазированием у пациентов с РМЖ была оценена безметастатическая выживаемость больных в зависимости

от уровня экспрессии выявленных генов. Для реализации представленной задачи также были использованы данные по уровню экспрессии генов и выживаемости больных РМЖ люминального В HER2-подтипа согласно данным базе общедоступных данных Kaplan-Meier plotter (KmPlot)¹ (версия 23.08.2).

Источники данных для базы KmPlot включают репозитории GEO, EGA, TCGA, Metabric, Impact и PubMed.

Критерии отбора пациентов в KmPlot: люминальный В HER2-подтип РМЖ, наличие неоадьювантной химиотерапии. Период отслеживания в KmPlot: 175–300 месяцев.

Платформа для проведения анализа в KmPlot: результаты анализа ДНК-микроматриц (Gene chip analysis (DNA microarray analysis)).

При анализе выживаемости пороговые значения экспрессии генов определяли две группы пациентов (высокий/низкий риск) для оценки влияния на прогноз, метод выбора порога: медиана (50 % квантиль). Анализировали общую выживаемость (ОВ) (overall Survival, OS) при оценке предиктивной значимости ДЭГ в зависимости от ответа на лечение и безметастатическую выживаемость (БМВ) (distant metastasis-free survival, DMFS) в случае оценки предиктивной значимости ДЭГ с гематогенным метастазированием.

Дизайн исследования. Для выполнения представленной работы был разработан дизайн, схематично представленный на рисунке 1.

ТАБЛИЦА 1
АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПАЦИЕНТОК, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

TABLE 1
ANAMNESTIC DATA OF PATIENTS INCLUDED IN THE STUDY

Клинико-патологический параметр	Число больных (%)	
Менструальный статус	Репродуктивный/пременопауза	12 (70,6%)
	Постменопауза	5 (29,4%)
Гистологический тип	Инвазивный протоковый рак	14 (82,3%)
	Инвазивный дольковый рак	2 (11,8%)
	Другие типы	1 (5,9%)
Размер опухоли	T ₁₋₂	14 (88,2%)
	T ₃	3 (11,8%)
Лимфогенное метастазирование	N ₀	8 (47,1%)
	N ₁₋₂	9 (52,9%)
Гематогенное метастазирование	Есть	8 (47,1%)
	Нет	9 (52,9%)
Ответ на НХТ	Прогрессирование и стабилизация	7 (41,2%)
	Частичная регрессия	10 (58,8%)
Рецидив	Есть	0 (0%)
	Нет	17 (100,0%)
Медиана наблюдения, мес.	36 [12; 79]	17 (100%)

1 <https://kmplot.com/analysis/>, дата обращения 01.09.2025 г.

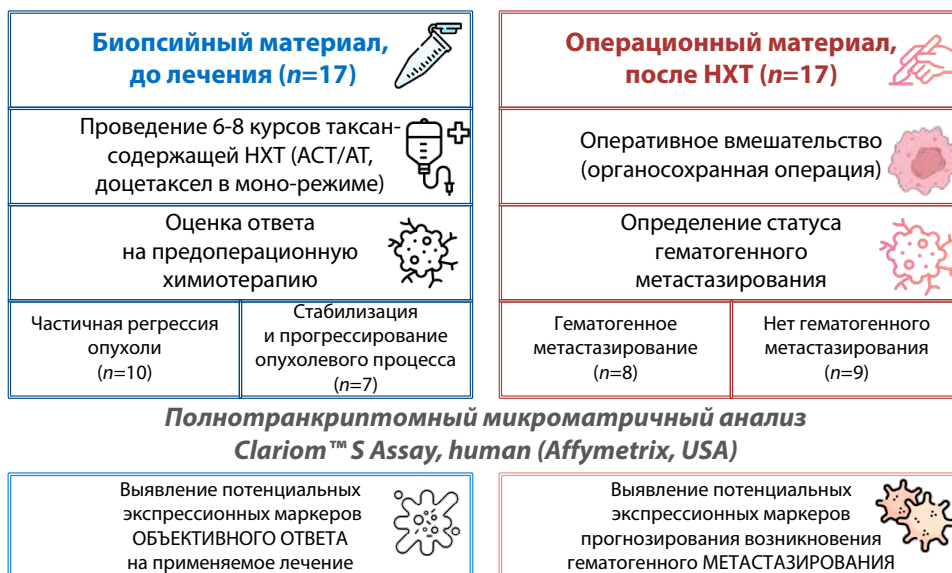


РИС. 1.
Дизайн исследования

FIG. 1.
Study design

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сравнение экспрессионного профиля опухоли пациенток с люминальным В HER2- РМЖ до и после проведения НХТ с использованием таксан-содержащих схем лечения

На первом этапе было оценено изменение экспрессионного профиля опухоли молочной железы для всех пациенток, включенных в исследование, в процессе проведения неoadъювантного лечения. Тепловая карта дифференциально экспрессируемых генов в опухоли больных представлена на рисунке 2.

При сравнении экспрессионного профиля опухоли до и после НХТ зарегистрировано статистически значимое увеличение уровня экспрессии двух генов – *CYR61* и *EGR1* (табл. 2).

Также при оценке изменения экспрессионного ландшафта опухоли молочной железы в процессе применения таксан-содержащих схем лечения были выявлены топ-5 сигнальных клеточных путей: Retinoblastoma gene in cancer, Network map of SARS-CoV-2 signaling, IL-24 Signaling pathway, Pleural mesothelioma, SARS-CoV-2 signaling pathway map.

Сравнение экспрессионного профиля опухоли пациенток с РМЖ до лечения в зависимости от ответа на НХТ

В результате лечения у 10 пациенток была зарегистрирована частичная регрессия опухоли (группа с объективным ответом на терапию), у 7 больных – стабилизация и прогрессирование опухолевого процесса (группа с отсутствием объективного ответа на лечение). В биопсийном материале данных больных был оценен экспрессионный ландшафт опухоли в зависимости от ответа на НХТ.

Визуализация интенсивности уровня экспрессии дифференциально экспрессируемых генов в опухоли

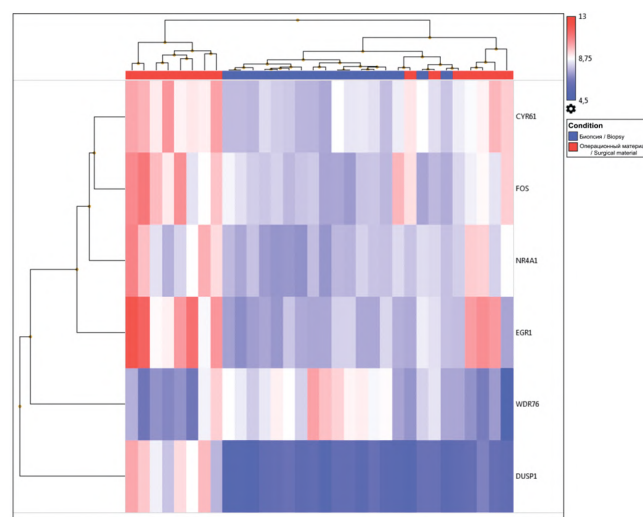


РИС. 2.
Тепловая карта дифференциально экспрессируемых генов в опухоли молочной железы до и после предоперационной химиотерапии

FIG. 2.
Heat map of differentially expressed genes in breast tumor before and after preoperative chemotherapy

до НХТ в зависимости от ответа на лечение представлена на рисунке 3 в виде тепловой карты.

Было показано, что в опухоли до лечения при наличии/отсутствии объективного ответа на лечение статистически значимо изменяется уровень экспрессии 7 генов: *PODXL2*, *TMEM45B*, *CDRT1* (снижается при наличии объективного ответа на НХТ), *CD86*, *RGS1*, *CASP1* и *HLA-DMA* (увеличивается при наличии объективного ответа на НХТ). Более подробно данные представлены в таблице 3.

Также при оценке изменения экспрессионного ландшафта опухоли до лечения в зависимости от наличия объективного ответа на НХТ при применении таксан-содержащих схем лечения были выявлены топ-5 сигнальных клеточных путей: Network map of SARS-CoV-2 signaling pathway, SARS-CoV-2 signaling pathway map, Allograft rejection, Complement system in neuronal development and plasticity, T-cell activation SARS-CoV-2.

Оценка предиктивной значимости ДЭГ в зависимости от ответа на лечение у пациентов с РМЖ

Для выявленных в опухоли до проведения НХТ ДЭГ, в зависимости от ответа на лечение, оценена общая выживаемость (ОВ) больных в зависимости от уровня экспрессии 7 генов. Не представлены данные оценки ОВ на выборке пациенток с РМЖ, включенных в исследование, по причине регистрации 1 случая смерти (17 (5,9 %) на 63 месяце наблюдения).

Согласно данным KmPlot, показано, что ОВ статистически значимо связана с уровнем экспрессии гена *PODXL2*. В частности, низкий уровень экспрессии данного гена является благоприятным фактором ответа на НХТ при применении таксан-содержащих схем лечения. На рисунке 4 представлены график ОВ пациенток с РМЖ в зависимости от уровня экспрессии гена *PODXL2*.

Таким образом, для пациенток с HER2- РМЖ в качестве потенциального экспрессионного маркера объективного ответа на лечение при применении таксан-содержащих схем НХТ может рассматриваться уровень экспрессии гена *PODXL2*.

Сравнение экспрессионного профиля опухоли после НХТ таксан-содержащими схемами в зависимости от статуса гематогенного метастазирования

В результате лечения у 9 пациенток было зарегистрировано наличие отдаленных метастазов (группа с наличием отдаленных метастазов), у 8 больных – их отсутствие (группа с их отсутствием). В операционном материале (после лечения) данных больных был оценен экспрессионный ландшафт опухоли в зависимости от статуса гематогенного метастазирования.

Визуализация интенсивности уровня экспрессии дифференциально экспрессируемых генов в опухоли после НХТ в зависимости от статуса гематогенного

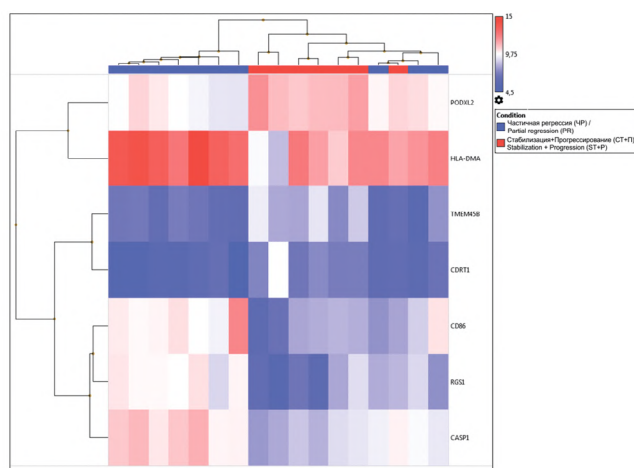


РИС. 3. Тепловая карта дифференциально экспрессируемых генов в опухоли молочной железы до лечения в зависимости от ответа на предоперационную химиотерапию

FIG. 3. Heat map of differentially expressed genes in breast tumor before treatment according to response to preoperative chemotherapy

ТАБЛИЦА 2
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО ЭКСПРЕССИРУЕМЫЕ ГЕНЫ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ТАКСАН-СОДЕРЖАЩИХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ

Название гена	Локус	До лечения	После НХТ	Диапазон изменения	Уровень значимости (p-value)
<i>CYR61</i>	1p22.3	7,97	9,24	-2,41	4,38E ⁻⁰⁷
<i>EGR1</i>	5q31.2	7,41	9,77	-5,13	4,87E ⁻⁰⁶

TABLE 2
DIFFERENTIALLY EXPRESSED BREAST TUMOR GENES DURING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH TAXANE-CONTAINING REGIMENS

ТАБЛИЦА 3
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО ЭКСПРЕССИРУЕМЫЕ ГЕНЫ В ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДО ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОТВЕТА НА НЕОАДЪЮВАНТНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ

Название гена	Локус	СТ и П	ЧР	Диапазон изменения	Уровень значимости (p-value)
<i>PODXL2</i>	3q21.3	11,04	9,84	2,3	9,97E ⁻⁰⁵
<i>CD86</i>	3q13.33	8,13	9,92	-3,46	0,0002
<i>RGS1</i>	1q31.2	7,05	9,76	-6,54	0,0004
<i>CASP1</i>	11q22.3	8,69	10,24	-2,91	0,0004
<i>HLA-DMA</i>	6p21.32	11,39	13,14	-3,36	0,0006
<i>TMEM45B</i>	11q24.3	8,22	6,55	3,17	0,0007
<i>CDRT1</i>	17p12	7,11	5,8	2,48	0,0007

TABLE 3
DIFFERENTIALLY EXPRESSED GENES IN BREAST TUMORS BEFORE TREATMENT ACCORDING TO RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

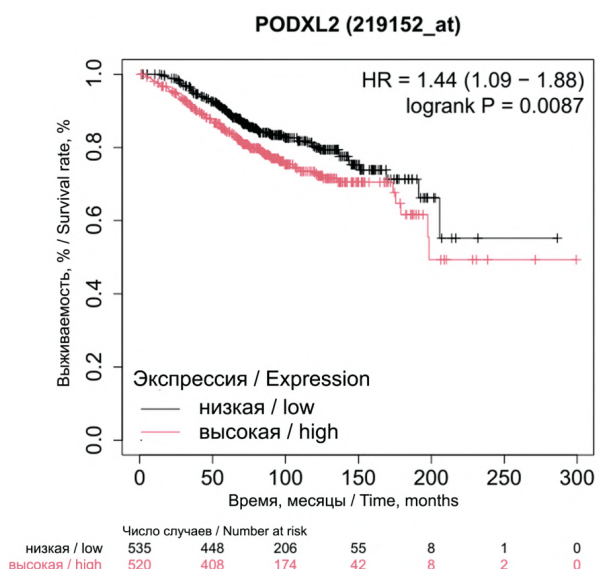


РИС. 4. Кривые общей выживаемости пациенток с люминальным В HER2- РМЖ в зависимости от уровня экспрессии гена PODXL2 по данным KmPlot (n = 1055)

FIG. 4. Overall survival curves of patients with luminal B HER2- BC depending on the level of PODXL2 gene expression according to Km-Plot (n = 1055)

метастазирования представлена на рисунке 5 в виде тепловой карты.

Было показано, что в опухоли после лечения при наличии/отсутствии гематогенного метастазирования статистически значимо изменяется уровень экспрессии 14 генов: *VPS8*, *CELF5*, *C6orf183*, *NR2E1*, *PPP1R9B* (снижается при наличии отдаленного метастазирования), *EPHA4*, *STK38L*, *CTSK*, *CD109*, *PLS3*, *SEPT11*, *TMEM98*, *SCIMP*, *SCN2A* (увеличивается при наличии отдаленного метастазирования). Более подробно данные представлены в таблице 4.

Также при оценке изменения экспрессионного ландшафта опухоли после НХТ в зависимости от наличия/отсутствия гематогенного метастазирования в группе 2 были выявлены топ-5 сигнальных клеточных путей: MiR-targeted genes in muscle cell, miR-targeted genes in lymphocytes, Pleural mesothelioma, MiR-targeted genes in epithelium, PI3K-Akt signaling pathway.

Оценка прогностической значимости ДЭГ с гематогенным метастазированием у пациентов с РМЖ

Для выявленных ДЭГ в опухоли больных РМЖ после проведения неоадъювантной химиотерапии в зависимости от наличия/отсутствия гематогенного метастазирования была оценена БМВ больных в зависимости от уровня экспрессии вышеуказанных 14 генов.

Анализ безметастатической выживаемости пациенток, включенных в исследование (n = 17), показал, что БМВ статистически значимо связана с уровнем экспрессии 2 генов. В частности, низкий уровень экспрессии гена *NR2E1* является благоприятным фактором

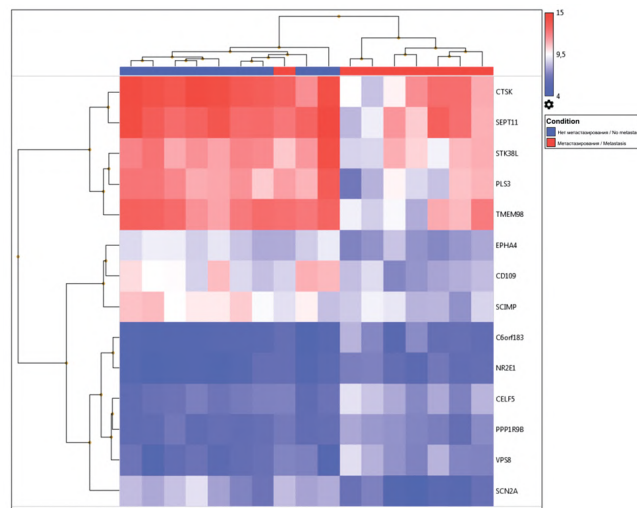


РИС. 5. Тепловая карта дифференциально экспрессируемых генов в опухоли молочной железы после лечения в зависимости от статуса гематогенного метастазирования

FIG. 5. Heat map of differentially expressed genes in breast tumor after treatment depending on hematogenous metastasis status

отсутствия отдаленного метастазирования при применении таксан-содержащих схем лечения (p = 0,0169). Также на уровне тенденции показано, что высокий уровень экспрессии гена *TMEM98* является благоприятным фактором отсутствия отдаленного метастазирования при применении таксан-содержащих схем лечения (p = 0,0889). График безметастатической выживаемости пациенток, включенных в исследование, в зависимости от уровня экспрессии генов *NR2E1* и *TMEM98* представлен на рисунке 6.

Полученный результат дополнительно проанализирован с использованием данных KmPlot.

Получено подтверждение о том, что низкий уровень экспрессии гена *NR2E1* и высокий уровень экспрессии гена *TMEM98* являются благоприятным фактором отсутствия отдаленного метастазирования при применении таксан-содержащих схем лечения. График безметастатической выживаемости пациенток в зависимости от уровня экспрессии генов *NR2E1* и *TMEM98* представлен на рисунке 7.

Таким образом, гены *NR2E1* и *TMEM98* могут быть рассмотрены в качестве потенциальных маркеров прогнозирования возникновения отдаленного метастазирования у больных HER2-РМЖ при применении таксан-содержащих схем лечения. Однако важно обратить внимание, что данные гены имеют разный уровень экспрессии после НХТ у больных с наличием или отсутствием отдаленного метастазирования.

Необходимо учитывать, что данные в базе KmPlot представлены в операционном материале больных люминальным В HER2- РМЖ, получавшим НХТ без указания

ТАБЛИЦА 4

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО ЭКСПРЕССИРУЕМЫЕ ГЕНЫ
В ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА ГЕМАТОГЕННОГО
МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

Название гена	Локус	Наличие гематогенного метастазирования	Отсутствие гематогенного метастазирования	Диапазон изменения	Уровень значимости (p-value)
<i>EPHA4</i>	2q36.1	7,4	8,78	-2,6	0,0002
<i>VPS8</i>	3q27.2	7,06	5,86	2,3	0,0002
<i>STK38L</i>	12p11.23	10,33	11,88	-2,91	0,0003
<i>CELF5</i>	19p13.3	7,69	6,36	2,51	0,0004
<i>CTSK</i>	1q21.3	11,34	14,14	-6,95	0,0004
<i>CD109</i>	6q13	7,98	9,73	-3,37	0,0005
<i>C6orf183</i>	6q21	6,15	4,98	2,25	0,0005
<i>PLS3</i>	Xq23	9,32	11,77	-5,47	0,0006
<i>NR2E1</i>	6q21	6,09	4,84	2,37	0,0007
<i>PPP1R9B</i>	17q21.33	7,02	5,83	2,28	0,0008
<i>SEPT11</i>	4q21.1	11,33	13,31	-3,94	0,0009
<i>TMEM98</i>	17q11.2	10,21	12,82	-6,12	0,0009
<i>SCIMP</i>	17p13.2	8,5	9,99	-2,8	0,0009
<i>SCN2A</i>	2q24.3	5,65	7,77	-4,32	0,0009

TABLE 4

DIFFERENTIALLY EXPRESSED GENES IN BREAST
TUMORS AFTER TREATMENT DEPENDING ON THE
STATUS OF HEMATOGENOUS METASTASIS

схемы лечения, но даже в этом случае показана статистическая значимость в отношении БМВ с HR 0,52 (0,33–0,84) для гена *TMEM98* и в отношении БМВ с HR 1,39 (1,13–1,72) для гена *NR2E1*.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате сравнения экспрессионного профиля опухоли молочной железы до и после НХТ зарегистрировано статистически значимое увеличение уровня экспрессии генов *CYR61* и *EGR1*.

Интересно, что ген *CYR61*, представитель семейства факторов роста CCN, может синтезироваться как опухолевыми клетками, так и прилегающими фибробластами, оказывая аутокринное и паракринное действие, стимулируя пролиферацию, миграцию и химиорезистентность [12]. Показано, что дифференциальная экспрессия *CYR61* наиболее сильно наблюдается в послеоперационных образцах РМЖ, это позволяет предположить, что эпителиально-стромальные взаимодействия могут играть активную роль в процессе химиорезистентности, что требует более детального анализа для разработки таргетной терапии. Более того, экспрессия *CYR61* связана с химиорезистентностью: активируя сигнальный путь Wnt/ β -катенин, делает опухолевые клетки более устойчивыми к химиотерапии [13].

EGR1 является прямым регулятором нескольких опухолевых супрессоров, таких как *TGF β 1*, опухолевый белок *P53* (p53) и *PTEN* [14]. В последнее время в мировой литературе также активно обсуждается прогностическая роль *EGR1* при РМЖ. В частности, при исследовании транскриптомных детерминант резистентности к НХТ у пациентов с люминальным В HER2-отрицательным РМЖ, было обнаружен паттерн экспрессии генов

ATF3, *DUSP1*, *EGR1* и *JUN* [15]. В результате проведения крупного мультиомного анализа ген *EGR1* признан целевым маркером для лечения пациентов с РМЖ, а его коэкспрессия с генами *DUSP1*, *FOS*, *FOSB*, *CYR61* и *JUN* рассматривается как потенциальный прогностический индикатор [16].

Также выявлено статистически значимое изменение уровня экспрессии генов *PODXL2*, *CD86*, *RGS1*, *CASP1*, *HLA-DMA*, *TMEM45B* и *CDRT1* в рамках рассмотрения изменения экспрессионного ландшафта опухоли до лечения в зависимости от статуса объективного ответа на предоперационную химиотерапию. В частности, для трех генов (*PODXL2*, *TMEM45B* и *CDRT1*) выявлено статистически значимое снижение уровня экспрессии при наличии объективного ответа на НХТ, для остальных четырех генов, напротив, выявлено статистически значимое увеличение уровня экспрессии в данном случае. Проведение валидации полученного результата на независимой выборке показало, что ОБ статистически значимо связана с уровнем экспрессии гена *PODXL2*. Согласно полученным результатам, низкий уровень экспрессии данного гена является благоприятным фактором ответа на НХТ.

В мировой литературе немногочисленны исследования роли гена *PODXL2* в аспекте канцерогенеза РМЖ.

Установлено, что сверхэкспрессия *PODXL2* коррелирует с низкой выживаемостью пациентов с РМЖ, что указывает на онкогенную роль данного гена. В проверочном эксперименте снижение экспрессии *PODXL2* в клетках BT474 незначительно влияло на пролиферацию клеток и подавляло миграцию. Кроме того, снижение экспрессии *PODXL2* снижало уровни экспрессии маркеров опухолевых стволовых клеток, включая *OCT4*, *Nanog*, *ALDH1* [17]. В целом, *PODXL2* играет значительную роль в канцерогенезе

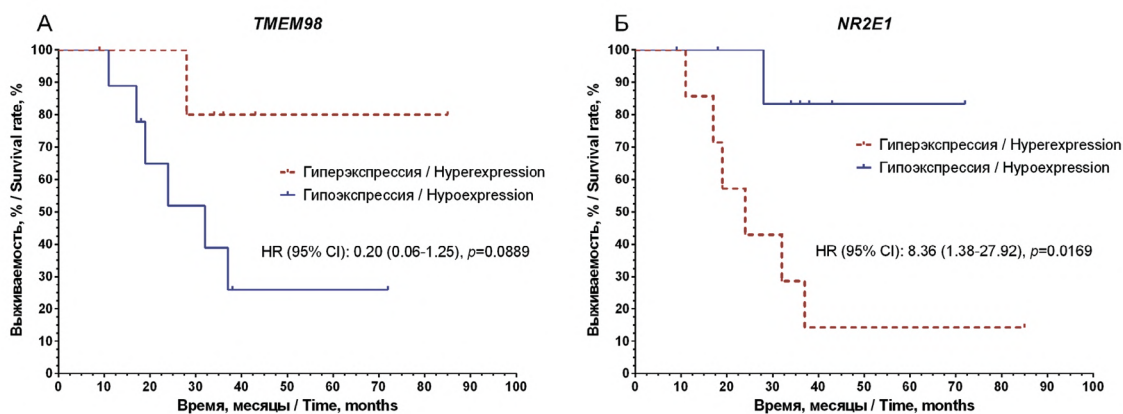


РИС. 6. Кривые безметастатической выживаемости пациенток с люминальным В HER2- РМЖ в зависимости от уровня экспрессии генов NR2E1 (n = 17) и TMEM98 (n = 17)

FIG. 6. Metastasis-free survival curves of patients with luminal B HER2-BC depending on the expression level of the NR2E1 (n = 17) and TMEM98 (n = 17) genes

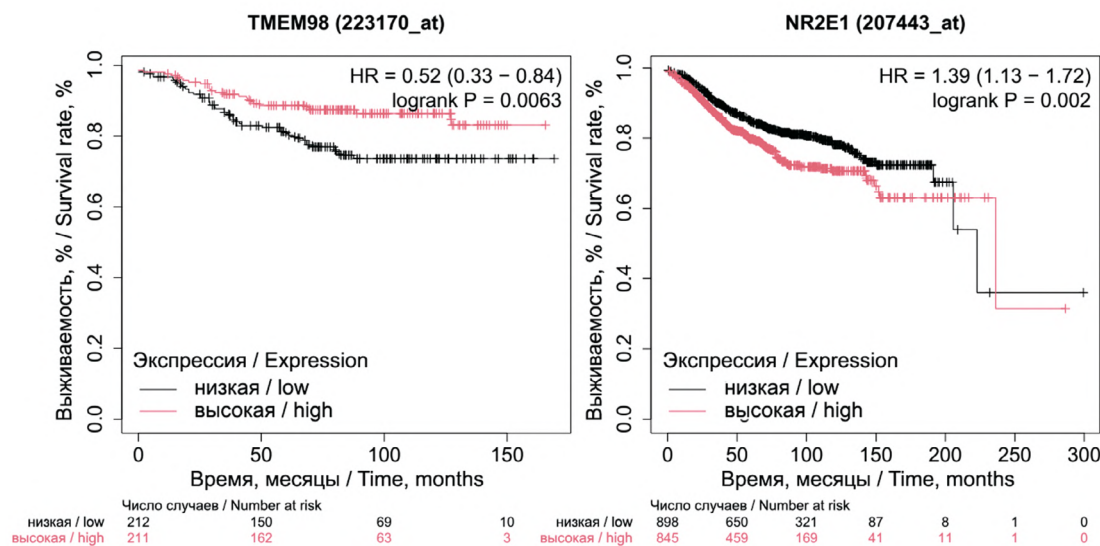


РИС. 7. Кривые безметастатической выживаемости пациенток с люминальным В HER2- РМЖ в зависимости от уровня экспрессии генов NR2E1 (n = 1743) и TMEM98 (n = 423) по данным KmPlot

FIG. 7. Metastasis-free survival curves of patients with luminal B HER2-BC depending on the expression level of the NR2E1 (n = 1743) and TMEM98 (n = 423) genes according to KmPlot

рака молочной железы: уровни мРНК и белка PODXL2 высоко экспрессируются, что приводит к неблагоприятному прогнозу у пациенток с этим заболеванием, также предполагается, что PODXL2 участвует в метастазировании опухолей и играет роль в активации стволовых клеток РМЖ, а также стимулирует эпителиально-мезенхимальный переход, нарушая межклеточные соединения и способствуя росту клеток [18]. В совокупности с полученными результатами можно предположить, что PODXL2 может служить потенциальным прогностическим экспрессионным биомаркером объективного ответа на лечение при применении таксан-содержащих схем НХТ.

Также изучалась роль гена RGS1 при РМЖ. Было показано, что снижение экспрессии гена RGS1 в адаптивно пересаженных опухолеспецифических

цитотоксических Т-клетках значительно увеличивало их инфильтрацию и выживаемость в трансплантированных опухолях молочной железы, а также эффективно подавляло рост опухоли *in vivo*, что дополнительно усиливалось в сочетании с ингибированием PD-L1. Таким образом, RGS1 необходим для уклонения опухолей от иммунного ответа, что позволяет предположить, что таргетирование на RGS1 может обеспечить новую стратегию иммунотерапии РМЖ [19].

При исследовании прогностической сигнатуры, связанной с генетическим и экспрессионным ландшафтом и ответом на терапию при раке молочной железы, было обнаружено, что экспрессия CASP1 значительно снижена в опухоли по сравнению с тканями, прилегающими к опухоли, и CASP1 может способствовать усилению пролиферации и инвазии клеток РМЖ [20].

Активированный в клетках MCF-7, *CASP1* может способствовать апоптозу и пироптозу [21]. Обнаружено, что высокая экспрессия *CASP1* связана с лучшими показателями общей выживаемости при РМЖ [22].

Известно, что повышенная экспрессия генов, участвующих в клеточной адгезии и миграции, таких как *CDH3*, *SFRP1*, *MMP11*, *TMEM45B* и *CLDN8*, предполагает потенциальные изменения миграционных или инвазивных свойств, влияющих на агрессивность опухоли и метастатическую способность [23]. Более того, показано, что гены *MMP11* и *TMEM45B* сверхэкспрессированы в подтипе с низким HER2 по сравнению с базальным подтипом [24].

В нескольких исследованиях изучались различия в экспрессии генов в разных подтипах метастатического РМЖ с помощью РНК-секвенирования. Были идентифицированы гены *ALDH3B2*, *CDRT1*, *ELF3*, *EXTL1*, *GLYATL2*, *PI3*, *PPL* и *PRSS22* как дифференциально экспрессирующиеся в плоскоклеточном подтипе [25].

При оценке изменения экспрессионного ландшафта опухоли после лечения в зависимости от статуса гематогенного метастазирования зарегистрировано статистически значимое изменение уровня экспрессии 14 генов: *VPS8*, *CELF5*, *C6orf183*, *NR2E1*, *PPP1R9B* (снижение при наличии отдаленного метастазирования) и *EPHA4*, *STK38L*, *CTSK*, *CD109*, *PLS3*, *SEPT11*, *TMEM98*, *SCIMP*, *SCN2A* (увеличение в аналогичном случае).

При этом валидация ассоциации ДЭГ с гематогенным метастазированием у пациентов с РМЖ на независимой выборке показала, что БМВ статистически значимо связана с уровнем экспрессии генов *NR2E1* и *TMEM98*. Согласно полученным результатам, низкий уровень экспрессии гена *NR2E1* и высокий уровень экспрессии гена *TMEM98* являются фактором снижения риска возникновения отдаленного метастазирования при применении таксан-содержащих схем лечения.

При исследовании прогностической ценности семейства *EPHA/EFNA* при РМЖ и выявления его важности в химиотерапии с помощью биоинформатического анализа, было показано, что снижение экспрессии *EFNA4* связано с низкими показателями ОБ и БМВ при РМЖ, особенно при люминальном В, базальноподобном подтипе у пациентов, получавших НХТ [26]. Также показано, что повышенная экспрессия *EPHA4* связана с метастазами в лимфатические узлы у пациентов с ТН РМЖ [27].

Известно, что повышенный уровень PLS3 в циркулирующих опухолевых клетках служит биомаркером риска рецидива и неблагоприятных исходов при раке молочной железы [28].

NR2E1 (TLX) характеризуется в клетках-предшественниках как репрессивный транскрипционный фактор, который ингибирует экспрессию генов-супрессоров опухолей, таких как *CDKN1A/p21* и *PTEN*. Подавляя эти опухолевые супрессоры, *TLX* в конечном итоге способствует пролиферации клеток-предшественников. В соответствии с этой биологией, *TLX* является проонкогенным фактором, который может способствовать усилению опухолевой пролиферации и инвазивности [29].

Более того, показано, что *NR2E1* подавляет рост и прогрессирование рака молочной железы. При использовании двух линий клеток ТН РМЖ, обнаружено, что стабильная сверхэкспрессия *TLX* ухудшает пролиферацию *in vitro*. Анализ РНК-секвенирования показал, что *TLX* снижает экспрессию генов, участвующих в эпителиально-мезенхимальном переходе, т. о., повышенная экспрессия *TLX* значительно снижает миграцию и инвазию клеток, а также значительно снижает метастатическую активность клеток РМЖ. Более того, показано, что повышенная экспрессия *TLX* связана с длительной безрецидивной выживаемостью и общей выживаемостью у пациентов с РМЖ как с отрицательными по рецептору эстрогена, так и с базальноподобными опухолями [29]. Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с представленным литературным результатом, что в комплексе позволяет предположить использование *NR2E1* как потенциального предиктивного экспрессионного биомаркера возникновения гематогенного метастазирования при применении таксан-содержащих схем НХТ.

TMEM98 — многофункциональный белок, участвующий в таких ключевых процессах, как рост клеток, миграция, адгезия и внутриклеточная передача сигналов. Показано, что *TMEM98* участвует в основных онкогенных сигнальных путях, таких как Wnt/ β -catenin и AKT/GSK3 β , и взаимодействует с факторами транскрипции, такими как *MYRF* и *NF90*. В клинической практике аномальная экспрессия *TMEM98* значительно коррелирует с прогнозом, агрессивностью опухоли, химиорезистентностью и ответом на терапию, что делает его перспективным кандидатом для персонализированной онкологии, основанной на биомаркерах [30]. Физиологическая функция белка *TMEM98* также заключается в дифференцировке Th1-лимфоцитов и ингибировании пути Wnt/ β -катенин. Точный механизм взаимодействия белков *TMEM* с путем Wnt для некоторых *TMEM* довольно прост, в то время как для других *TMEM* — совершенно неизвестен. Однако ясно, что данные трансмембранные белки играют роль в опухолевой прогрессии: либо онкогенная, либо супрессорная функция опухоли связана именно с ними [31]. Показано, что при HER2-позитивном раке молочной железы *TMEM98* был идентифицирован как субтип-специфический маркер и связан с плохим прогнозом для пациентов, что подчеркивает его потенциальную полезность в молекулярной классификации и персонализированной терапии [32]. Таким образом, в мировой литературе представлены интересные данные по связи выявленных в настоящем исследовании генов с канцерогенезом РМЖ.

Важно отметить, что на сегодняшний день в литературных данных представлен обширный пласт данных по поиску маркеров объективного ответа на НХТ и маркеров возникновения гематогенного метастазирования при РМЖ. Подобные исследования четко учитывают и подтипы РМЖ, и наличие остаточной болезни после НХТ, описывают патологические, клинические и молекулярные профили, прогностически ценные геномные сигнатуры и роль опухолевого

микроокружения, рассматривают маркеры направленной (таргетной) НХТ, изучают возможности добавления радиологических методов и использования жидкостной биопсии для прогнозирования рСР, оценки шансов рецидивирования опухоли и возникновения отдаленного метастазирования после НХТ [33]. Однако исследования вышеуказанных маркеров для использования стандартных схем НХТ, применяемых в рутинной клинической практике, немногочисленны. Именно поэтому актуальными являются данные по поиску маркеров для улучшения подходов к назначению лечения для больных РМЖ согласно общепринятым клиническим рекомендациям.

Следовательно, гены *PODXL2*, *NR2E1* и *TMEM98* могут служить новыми потенциальными биомаркерами, прогнозирующими ответ на химиотерапию и возможность возникновения отдаленного метастазирования при лечении таксан-содержащими схемами НХТ HER2-отрицательного РМЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании проведено сравнение экспрессионного профиля пациенток с HER- РМЖ до и после предоперационной химиотерапии с использованием таксан-содержащих схем лечения. Это позволило выявить ДЭГ в опухоли в процессе проведения лечения, в зависимости от ответа на НХТ, а также в зависимости от статуса гематогенного метастазирования.

В частности, проведено сравнение экспрессионного профиля опухоли до проведения предоперационной химиотерапии в зависимости от ответа на лечение. Согласно полученным результатам, зарегистрировано статистически значимое изменение уровня экспрессии 7 генов: снижение для генов *PODXL2*, *TMEM45B*, *CDRT1* и увеличение для генов *CD86*, *RGS1*, *CASP1*, *HLA-DMA* при наличии объективного ответа на НХТ. При валидации ассоциации ДЭГ с ответом на НХТ на независимой выборке показано, что ОВ статистически значимо связана с уровнем экспрессии гена *PODXL2*. Соответственно, для определения объективного ответа на лечение при применении таксан-содержащих схем НХТ в качестве потенциального экспрессионного маркера объективного ответа может рассматриваться уровень экспрессии гена *PODXL*.

Аналогичный анализ проведен для определения маркеров метастазирования: сравнение экспрессионного профиля опухоли до и после НХТ в зависимости от наличия/отсутствия отдаленных метастазов. Согласно полученным результатам, зарегистрировано статистически значимое изменение уровня экспрессии 14 генов: *VPS8*, *CELF5*, *C6orf183*, *NR2E1*, *PPP1R9B* (снижение при наличии отдаленного метастазирования) и *EPHA4*, *STK38L*, *CTSK*, *CD109*, *PLS3*, *SEPT11*, *TMEM98*, *SCIMP*, *SCN2A* (увеличение в аналогичном случае).

Внешняя валидация ассоциации ДЭГ со статусом гематогенного метастазирования у пациентов с РМЖ позволила показать, что БМВ статистически

значимо связана с уровнем экспрессии двух генов: *NR2E1* и *TMEM98*. Потенциально, уровень экспрессии данных генов может рассматриваться в качестве панели экспрессионных маркеров прогнозирования возникновения гематогенного метастазирования при применении таксан-содержащих схем НХТ.

Таким образом, благодаря проведению представленной работы идентифицированы потенциальные экспрессионные маркеры объективного ответа на применяемое лечение и прогнозирования возникновения гематогенного метастазирования опухоли молочной железы люминального В HER2-негативного при назначении таксан-содержащих схем лечения.

Соблюдение этических норм. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 г. (пересмотренной в 2013 г.). Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (протокол № 1 от 14.01.2013).

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-20045 (<https://rscf.ru/project/25-25-20045/>) и гранта в форме субсидии, выделяемого Департаментом по научно-технологическому развитию и инновационной деятельности Томской области.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Elkholi IE, Lalonde A, Park M, Côté J-F. Breast cancer metastatic dormancy and relapse: an enigma of micro-environment(s). *Cancer Res.* 2022; 82(24): 4497-4510. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-22-1902
- Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Japanese J Clin Oncol.* 2020; 50(3): 225-9. doi: 10.1093/jjco/hyz213
- Derouane F, van Marcke C, Berlière M, Gerday A, Fellah L, Leconte I, et al. Predictive biomarkers of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: current and future perspectives for precision medicine. *Cancers.* 2022; 14(16): 3876. doi: 10.3390/cancers14163876
- Spring LM, Bar Y, Isakoff SJ. The evolving role of neoadjuvant therapy for operable breast cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2022; 20(6): 723-734. doi: 10.6004/jnccn.2022.7016
- Barzaman K, Moradi-Kalbolandi S, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Khorramdelazad H, Safari E, et al. Breast cancer immunotherapy: current and novel approaches. *Int. Immunopharmacology.* 2021; 98: 107886. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107886
- Torrisi R, Marrazzo E, Agostinetto E, De Sanctis R, Losurdo A, Masci G, et al. Neoadjuvant chemotherapy

in hormone receptor-positive/HER2-negative early breast cancer: when, why and what? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2021; 160: 103280. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103280

7. Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, et al. Biomarkers for adjuvant endocrine and chemotherapy in early-stage breast cancer: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2022; 40(16): 1816-1837. doi: 10.1200/JCO.22.00069

8. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Annals of Oncology*. 2021; 32(10): 1216-1235. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.023

9. Garutti M, Griguolo G, Botticelli A, Buzzatti G, De Angelis C, Gerratana L, et al. Definition of high-risk early hormone-positive HER2-negative breast cancer: a consensus review. *Cancers*. 2022; 14(8): 1898. doi: 10.3390/cancers14081898

10. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(12): 1346-1366. doi: 10.1200/JCO.19.02309

11. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, McShane LM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *Archives of pathology and laboratory medicine*. 2023; 147(9): 993-1000. doi: 10.5858/arpa.2018-0902-SA

12. Schenker AJ, Ortiz-Hernández GL. CYR61 as a potential biomarker and target in cancer prognosis and therapies. *Cells*. 2025; 14(11): 761. doi: 10.3390/cells14110761

13. Kim H, Son S, Ko Y, Lim H, Lee J, Lee KM, et al. CYR61 confers chemoresistance by upregulating surviving expression in triple-negative breast cancer. *Carcinogenesis*. 2024; 45: 510-519. doi: 10.1093/carcin/bgae013

14. Baron V, Adamson ED, Calogero A, Ragona G, Mercola D. The transcription factor EGR1 is a direct regulator of multiple tumor suppressors including TGFbeta1, PTEN, p53, and fibronectin. *Cancer Gene Ther*. 2006; 13(2): 115-124. doi: 10.1038/sj.cgt.7700896

15. Guevara-Nieto HM, Orozco CA, Parra-Medina RS, Zabaleta J, Lopez-Kleine L, Combata AL. Molecular determinants to neoadjuvant chemotherapy resistance in breast cancer patients: Insights from a Latin-American cohort. *Cancer Res*. 2025; 85(8_Supplement_1): 4632. doi: 10.1158/1538-7445.AM2025-4632

16. Saha SK, Islam SMR, Saha T, Nishat A, Biswas PK, Gil M, et al. Prognostic role of EGR1 in breast cancer: a systematic review. *BMB Rep*. 2021; 54(10): 497-504. doi: 10.5483/BMBRep.2021.54.10.087

17. Lin Y-Y, Wang C-Y, Phan NN, Chiao C-C, Li C-Y, Sun Z, et al. PODXL2 maintains cellular stemness and promotes breast cancer development through the Rac1/Akt path-

way. *Int J Med Sci*. 2020; 17(11): 1639-1651. doi: 10.7150/ijms.46125

18. Lin YY, Wang CY, Phan NN, Chiao CC, Li CY, Sun Z, et al. PODXL2 maintains cellular stemness and promotes breast cancer development through the Rac1/Akt pathway. *Int. J. Med. Sci*. 2020; 17(11): 1639-1651. doi: 10.7150/ijms.46125

19. Huang D, Chen X, Zeng X, Lao L, Li J, Xing Y, et al. Targeting regulator of G protein signaling 1 in tumor-specific T cells enhances their trafficking to breast cancer. *Nat. Immunol*. 2021; 22: 865-879. doi: 10.1038/s41590-021-00939-9

20. Sun Y, Guo Y. Expression of Caspase-1 in breast cancer tissues and its effects on cell proliferation, apoptosis and invasion. *Oncol Lett*. 2018; 15: 6431-6435. doi: 10.3892/ol.2018.8176

21. Ma C, Wang Y, Chen W, Hou T, Zhang H, Zhang H, et al. Caspase-1 regulates the apoptosis and pyroptosis induced by phthalocyanine zinc-mediated photodynamic therapy in breast cancer MCF-7 cells. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2023; 28(16): 5934. doi: 10.3390/molecules28165934

22. Cao YiM, Guan LJ, Li Y, Wei ChYu. PANoptosis-related molecular clustering and prognostic signature associated with the immune landscape and therapy response in breast cancer. *Medicine*. 2024, 103(37): e39511. doi: 10.1097/MD.00000000000039511

23. Hwang PY, Mathur J, Cao Y, Almeida J, Ye J, Morikis V, et al. A Cdh3-β-catenin-laminin signaling axis in a subset of breast tumor leader cells control leader cell polarization and directional collective migration. *Dev. Cell*. 2023; 58: 34-50. doi: /10.1016/j.devcel.2022.12.005

24. Turova P, Kushnarev V, Baranov O, Butusova A, Menshikova S, Yong ST, et al. The breast cancer classifier refines molecular breast cancer classification to delineate the HER2-low subtype. *NPJ Breast Cancer*. 2025; 11: 19. doi: 10.1038/s41523-025-00723-0

25. McQuerry JA, Jenkins DF, Yost SE, Zhang Y, Schmolze D, Johnson WE, et al. Pathway activity profiling of growth factor receptor network and stemness pathways differentiates metaplastic breast cancer histological subtypes. *BMC Cancer*. 2019; 19: 881. doi: 10.1186/s12885-019-6052-z

26. Liang Z, Wang X, Dong K, Li X, Qin C, Zhou H. Expression pattern and prognostic value of EPHA/EFNA in breast cancer by bioinformatics analysis: revealing its importance in chemotherapy. *BioMed Research International*. 2021; 2021: 5575704. doi: 10.1155/2021/5575704

27. Nikas I, Giaginis C, Petrouska K, Alexandrou P, Michail A, Sarantis P, et al. EPHA2, EPHA4, and EPHA7 expression in triple-negative breast cancer. *Diagnostics*. 2022; 12(2): 366. doi: 10.3390/diagnostics12020366

28. Ueo H, Sugimachi K, Gorges TM, Bartkowiak K, Yokobori T, Müller V, et al. Circulating tumour cell-derived platin3 is a novel marker for predicting long-term prognosis in patients with breast cancer. *Br. J. Cancer*. 2015; 112: 1519-1526. doi: 10.1038/bjc.2015.132

29. Nelczyk AT, Ma L, Das Gupta A, Gamage HEV, McHenry MT, Henn MA, et al. The nuclear receptor TLX

(NR2E1) inhibits growth and progression of triple-negative breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2022; 1868(11): 166515. doi: 10.1016/j.bbadis.2022.166515

30. Xu X, Xie X. Transmembrane protein TMEM98 as a multifunctional regulator in cancer: from signaling pathways to translational implications. *J. Transl. Med.* 2025; 23: 1021. doi: 10.1186/s12967-025-06998-y

31. Herrera-Quiterio GA, Encarnación-Guevara S. The transmembrane proteins (TMEM) and their role in cell proliferation, migration, invasion, and epithelial-mesen-

chymal transition in cancer. *Front Oncol.* 2023; 13: 1244740. doi: 10.3389/fonc.2023.1244740

32. Cava C, Armaos A, Lang B, Tartaglia GG, Castiglioni I. Identification of long non-coding RNAs and RNA binding proteins in breast cancer subtypes. *Sci Rep.* 2022; 12(1): 693. doi: 10.1038/s41598-021-04664-z

33. Wang M, Wei Z, Kong J, Zhao H. Comprehensive evaluation of the relationship between biomarker profiles and neoadjuvant chemotherapy outcomes for breast cancer patients. *Diagn Pathol.* 2024; 19(1): 53. doi: 10.1186/s13000-024-01451-y

Сведения об авторах

Ибрагимова Марина Константиновна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; e-mail: imk1805@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>

Кравцова Екатерина Андреевна – младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; e-mail: zdereva.e@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9022-7764>

Цыганов Матвей Михайлович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; e-mail: TsyganovMM@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>

Шагабудинова Арина Константиновна – лаборант-исследователь лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; e-mail: arisha.shagabudinova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-3832-6440>

Гаптулбарова Ксения Андреевна – младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; e-mail: xenia.gaptulbarova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1091-7528>

Вострикова Мария Александровна – младший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; e-mail: vostrikova.m@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0256-5342>

Гарбуков Евгений Юрьевич – кандидат медицинских наук, врач-онколог высшей категории, старший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; e-mail: jrmaximum9@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6016-7078>

Литвяков Николай Васильевич – доктор биологических наук, заведующий лабораторией онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; e-mail: nvlitv72@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>

Information about the authors

Marina K. Ibragimova – Cand. Sc. (Biol.), Researcher, laboratory of oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: imk1805@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>

Ekaterina A. Kravtsova – Junior Researcher, laboratory of oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: zdereva.e@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9022-7764>

Matvey M. Tsyganov – Cand. Sc. (Biol.), Researcher, laboratory of oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: tsyganovmm@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>

Arina K. Shagabudinova – Research assistant, laboratory of oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: arisha.shagabudinova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-3832-6440>

Ksenia A. Gaptulbarova – Junior Researcher, laboratory of oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: xenia.gaptulbarova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1091-7528>

Maria A. Vostrikova – Junior Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: vostrikova.m@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0256-5342>

Eugene Yu. Garbukov – Cand. Sc. (Med.), oncologist of the highest category, Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: jrmaximum9@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6016-7078>

Nikolay V. Litviakov – Dr. Sc. (Biol.), Head of the laboratory of oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: nvlitv72@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>