Южно-Российский онкологический журнал 2021, т.2, №3, с. 6-12
https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-1
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

BY 4.0

СОДЕРЖАНИЕ ФАКТОРОВ РОСТА И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ В КРОВИ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Е.М.Франциянц, Н.Ю.Саманева*, Л.Ю.Владимирова, А.Э.Сторожакова, Е.А.Калабанова, С.Н.Кабанов, А.В.Тишина

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение уровня TGF-β, TGFR2, TNF-α, TNF-αR1, TNF-αR2, CD44 и MMP9 в крови больных раком молочной железы различных биологических подтипов, получивших неоадъювантную химиотерапию.
Материалы и методы. В работе представлены результаты исследования изучения содержания факторов роста и прогрессирования (TGF-β, TGFR2, TNF-α, TNF-αR1, TNF-αR2, CD44 и MMP9) в крови у 162 больных местнораспространенным раком молочной железы различных биологических подтипов, которым было проведено 8 курсов неоадъювантной химиотерапии.
Результаты. Уровни TGF-β, TGFR2, TNF, TNF-α, TNFR1, TNFR2, CD44, MMP9 у пациентов со всеми подтипами РМЖ были высокими до лечения. После циклов химиотерапии значения статистически значимо снизились во всех подтипах РМЖ: CD44 уменьшился на 25,2 %, 30 % и 54,7 % в люминальном A, B и TNBC соответственно; TNFα – на 26,2 %, 48,3 % и 50,8 % соответственно; TNF-αR1 – на 52,1 %, 39,2 % и 50,3 % соответственно; TNF-αR2 – на 31,7 %, 32,8 % и 41,9 % соответственно; MMP9 – 35,3 %, 32,6 % и 43,3 % соответственно.
Заключение. Выявлен комплекс факторов роста и прогрессии, определяющий чувствительность и резистентность к химиотерапии при всех подтипах РМЖ, а именно снижение уровня TGF-β, TNF-α, MMP9 и CD44 после неоадъювантной химиотерапии определяет в дальнейшем ремиссию в течение минимум 3 лет. Напротив, стабилизация или увеличение этих показателей приводит в дальнейшем к раннему прогрессированию злокачественного процесса.

Ключевые слова:
рак молочной железы, биологические подтипы, неоадъювантная полихимиотерапия, факторы роста и прогрессирования, ИГХ, ремиссия, прогрессирование, резистентность к химиотерапии.

Для корреспонденции:
Саманева Наталья Юрьевна – к.м.н., младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация.
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: prettyfairy19@rambler.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0843-6012
SPIN: 1181-0659, AuthorID: 734488
ResearcherID: AAH-7905-2019
Scopus Author ID: 57192874030

Информация о финансировании: финансирование данной работы не проводилось.
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:
Франциянц Е.М., Саманева Н.Ю., Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Калабанова Е.А., Кабанов С.Н., Тишина А.В. Содержание факторов роста и прогрессирования в крови больных местнораспространенным раком молочной железы в процессе неоадъювантной химиотерапии. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2(3): 6-12. https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-1

Получено 25.06.2021, Рецензия (1) 15.07.2021, Рецензия (2) 19.07.2021, Опубликовано 09.09.2021

South Russian Journal of Cancer 2021, v.2, №3, p. 6-12
https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-1
ORIGINAL ARTICLE

BLOOD LEVELS OF GROWTH AND PROGRESSION FACTORS IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER DURING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

E.M.Frantsiyants, N.Yu.Samaneva*, L.Yu.Vladimirova, A.E.Storozhakova, E.A.Kalabanova, S.N.Kabanov, A.V.Tishina

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose of the study. An analysis of blood levels of TGF-β, TGFR2, TNF-α, TNF-αR1, TNF-αR2, CD44 and MMP9 in patients with various biological subtypes of breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy.
Materials and methods. This article presents an analysis of levels of growth and progression factors (TGF-β, TGFR2, TNF-α, TNF-αR1, TNF-αR2, CD44 and MMP9) in the blood of 162 patients with various biological subtypes of locally advanced breast cancer receiving 8 cycles of neoadjuvant chemotherapy.
Results. Levels of TGF-β, TGFR2, TNF, TNF-α, TNFR1, TNFR2, CD44, MMP9 in patients with all BC subtypes were high before the treatment. After chemotherapy cycles, the values decreased statistically significantly in all BC subtypes: CD44 decreased by 25.2 %, 30 % and 54.7 % in luminal A, luminal B and TNBC, respectively; TNFα– by 26.2 %, 48.3 % and 50.8 %, respectively; TNFα-R1 – by 52.1 %, 39.2 % and 50.3 % respectively; TNFα-R2 – by 31.7 %, 32.8 % and 41.9 % respectively; MMP9 – 35.3 %, 32.6 % and 43.3 % respectively.
Conclusions. We identified a combination of growth and progression factors which determines the chemotherapy sensitivity and resistance in all subtypes of breast cancer; so, a decline in the levels of TGF-β, TNFα, MMP9 and CD44 after neoadjuvant chemotherapy predicts further remission for at least 3 years. On the contrary, stabilization or an increase of these indicators leads to the early tumor progression.

Keywords:
breast cancer, biological subtypes, neoadjuvant polychemotherapy, growth and progression factors, IHC, remission, progression, chemotherapy resistance.

For correspondence:
Natalia Yu. Samaneva – Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, doctor of the Department of antitumor Drug Therapy No. 2, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: prettyfairy19@rambler.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0843-6012
SPIN: 1181-0659, AuthorID: 734488
ResearcherID: AAH-7905-2019
Scopus Author ID: 57192874030

Information about funding: no funding of this work has been held.
Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:
Frantsiyants E.M., Samaneva N.Yu., Vladimirova L.Yu., Storozhakova A.E., Kalabanova E.A., Kabanov S.N., Tishina A.V. Blood levels of growth and progression factors in patients with locally advanced breast cancer during neoadjuvant chemotherapy. South Russian Journal of Cancer. 2021; 2(3): 6-12. https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-1

Received 25.06.2021, Review (1) 15.07.2021, Review (2) 19.07.2021, Published 09.09.2021

Несмотря на улучшение показателей 10-летней общей выживаемости больных раком молочной железы, это заболевание остается основной причиной смерти от рака у женщин во всем мире. Одной из основных причин является возникновение рецидива опухоли и резистентности к терапии [1]. Появляется все больше свидетельств того, что агрессивная природа опухолей ТНРМЖ может быть обусловлена наличием более высокой частоты присутствия раковых стволовых клеток (CD44 высокий/CD2 низкий) по сравнению с другими подтипами рака молочной железы [2, 3]. Эти наблюдения позволяют предположить, что подгруппа раковых стволовых клеток в опухолях является гетерогенной по природе в отношении фенотипа и, возможно, функционирует среди различных подтипов рака молочной железы. Одноклеточный транскриптомный анализ первичных и метастатических опухолей различных подтипов рака молочной железы, безусловно, может дать очень интересную информацию о гетерогенности раковых стволовых клеток. Такая информация могла бы затем обеспечить основу для гипотезы о том, как гетерогенность в компартменте раковых стволовых клеток в различных подтипах рака молочной железы может быть предиктором ответа на терапию и резистентности к терапии.

В настоящее время клинической проблемой в лечении рака молочной железы является развитие резистентности к терапии, прогрессирование заболевания за счет появления рецидивов и отдаленного метастазирования. Регуляция функции раковых стволовых клеток и индукция химиорезистентности под воздействием внешних факторов, таких как цитокины, хемокины и гипоксия, становятся очевидными потенциальными стратегиями. Они могут быть направлены на взаимодействие раковых стволовых клеток с клеточными и неклеточными компонентами внеклеточного матрикса в качестве более эффективных терапевтических подходов.

Роль трансформирующего фактора роста β (TGF-β) в регуляции пролиферации опухолевых клеток, метастазирования и ремоделирования внеклеточного матрикса также хорошо документирована [4]. По данным литературы, длительное воздействие TGF-β на эпителиальные клетки молочной железы человека усиливает фенотип эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и увеличивает количество CD44 клеток – известного маркера стволовых раковых клеток [5, 6]. В ответ на воздействие TGF-β клетки эпителия и карциномы подвергаются частичному или полному эпителиально-мезенхимальному переходу, что способствует прогрессированию рака. Этот процесс рассматривается как обратимый, потому что клетки возвращаются к эпителиальному фенотипу после удаления TGF-β. Однако авторы обнаружили, что длительное воздействие TGF-β способствует стабильному ЭМП в клетках эпителия молочной железы и карциномы, в отличие от обратимого ЭМП, вызванного более коротким воздействием. Стабилизированный ЭМП сопровождался стабильно повышенной выработкой стволовых клеток и устойчивостью к противоопухолевым препаратам.

Другие цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) и эндотелиальный фактор роста (EGF), регулируют активность стволовых раковых клеток. Когда опухолевые клетки из люминального А подтипа рака молочной железы подвергались воздействию TNF-α, популяция клеток РМЖ становилась обогащенной для фенотипа CD44+CD29+CSC обладающего повышенными метастатическими свойствами [7]. Дальнейшие исследования должны проводиться для оценки содержания TNF-α и их рецепторов в сыворотке различных подтипах рака молочной железы до и после стандартного лечения [8].

Исследование биомаркеров рака могут играть важную роль в таких областях, как диагностика и прогнозирование рака, мониторинг прогрессирования заболевания, прогнозирование рецидива заболевания, мониторинг и прогнозирование эффективности лечения и скрининг рака. По данным некоторых исследований, уровень экспрессии рецепторов белка p53 при люминальных подтипах различен. При гормон-позитивных опухолях высокий уровень экспрессии p53 ассоциирован с гиперэкспрессией или мутацией Her2neu [9]. Было обнаружено, что MMP9 является потенциальным биомаркером для нескольких видов рака [10, 11]. Его можно использовать в качестве маркера в таких областях, как диагностика, мониторинг эффективности лечения и мониторинг прогрессирования заболевания. Некоторые биомаркеры могут не обладать достаточной специфичностью для клинической применимости, когда они используются в качестве одного маркера. Использование комбинации биомаркеров является одной из стратегий повышения их специфичности. Для достижения этой цели MMP9 также можно использовать в сочетании с другими биомаркерами рака [9].

Цель исследования: изучение уровня TGF-β, TGFR2, TNF-α, TNF-αR1, TNF-αR2, CD44 и MMP9 в крови больных раком молочной железы различных биологических подтипов, получивших неоадъювантную химиотерапию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены данные о 162 больных местно-распространенным первично неоперабельным Her2 негативным раком молочной железы III стадии в возрасте от 30 до 65 лет, имеющих соматический статус по шкале ECOG-WHO от 0 до 1 балла (по шкале Карновского от 100 % до 80 %). После установления диагноза и проведения комплексного лечения больные находились под наблюдением, по результатам которого были разделены на 2 группы. Первую группу составили данные о 58 больных, у которых ранее наблюдалось прогрессирование заболевания (местный рецидив или отдаленное метастазирование) в сроки от 6 до 12 мес. Во вторую группу включены 104 пациентки, у которых ремиссия после проведенного лечения сохранялась в течение не менее 3 лет (36 мес.).

По биологическому подтипу больные распределись следующим образом: в 1 группе было 58,62 % (34) пациента, у которых диагностирован трижды-негативный вариант опухоли, у 41,38 % (24) пациенток – люминальный В Her2 негативный подтип. Люминальный А подтип в 1 группе не отмечен ни у одной больной; во 2 группе наиболее часто встречались гормонозависимые подтипы опухоли (82 пациентки – 78,85 %). Люминальный В, Her2 негативный подтип диагностирован у 40 больных (38,46 %), люминальный А подтип – у 42 больных (40,39 % случаев). Также у 21,15 % (22 пациенток) диагностирован трижды-негативный вариант опухоли.

В сыворотке крови больных с помощью стандартных тест-систем ИФА методами определяли уровень: TGF-β1, TNF-α, CD44, MMP9 (Bender Med System, Австрия); TGF-βR2 (Ray Biotech, США); TNF-αRI и TNF-αR2 (R&D systems, USA&Canada).

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена в виде средней арифметической и стандартной ошибки средней арифметической (M±s). Достоверность отличий между выборками оценивали с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (отличия считали достоверными при $p<0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Интересными являются результаты изучения показателей в крови до лечения в зависимости от биологического подтипа опухоли у больных с последующей прогрессией в течение 6-12 мес. (табл. 1)

Прежде необходимо отметить, что в эту группу вошли только больные раком молочной железы с люминальным В и ТНРМЖ. Найдено, что в крови больных люминальным В до начала химиотерапии все исследуемые показатели имели значимые от-

Таблица 1. Факторы роста и прогрессирования в крови больных раком молочной железы с последующей прогрессией в течение 6-12 мес.

Показатели	Доноры	Люминальный В		ТНРМЖ	
		до лечения	после ХТ	до лечения	после ХТ
TGF-β пг/мл	210,1±19,6	392,9±34,3[1]	331,7±31,5[1]	194,1±18,3	178,9±16,9
TGF-βR2 пг/мл	99,7±8,2	194,3±17,5[1]	316±28,2[1,2]	255,1±26,1[1]	479,2±43,8[1,2]
TNF-α пг/мл	1,1±0,2	4,7±0,5[1]	5,9±0,5[1,2]	8,5±0,8[1]	8,5±0,9[1]
TNF-αR1 пг/мл	405,2±35,4	486,6±42,3[1]	747,3±59,4[1,2]	755,4±63,1[1]	773,3±72,5[1]
TNF-αR2 пг/мл	829,2±74,6	1471±112,8[1]	2309,6±256,7[1,2]	2757,7±242,1[1]	2442,3±252,3[1]
CD44 нг/мл	25,1±2,6	69,6±6,4[1]	94,7±8,3[1,2]	182,8±17,6[1]	181,5±19,4[1]
MMP9 нг/мл	48,3±4,6	181,6±17,9[1]	243,2±21,5[1,2]	162,4±14,2[1]	237,5±24,2[1,2]

Примечание: [1] – достоверно по отношению к показателям доноров; [2] – достоверно по отношению к этапу «до лечения» ($p\leq0,05$)

личия от нормативных значений здоровых доноров. Так уровень TGF-β и его рецептора TGF-βR2 был в среднем в 1,9 раза выше, чем значения в крови доноров. Содержание TNF-α и его рецепторов TNF-αR1 и TNF-αR2 до начала лечения было повышено в 4,3 раза, 1,2 раза и 1,8 раза соответственно. Уровень CD44 и MMP9 в крови больных люминальным В РМЖ в этот срок исследования превосходил нормативные показатели в 2,8 раза и 3,8 раза соответственно. В крови больных ТНРМЖ с последующей прогрессией содержание TGF-β неожиданно оказалось на уровне значений у доноров, а уровень его рецептора TGF-βR2 был повышен в 2,6 раза. Содержание TNF-α и его рецепторов TNF-αR1 и TNF-αR2 до начала лечения было повышено в 7,7 раза, 1,9 раза и 3,3 раза соответственно. Уровень CD44 и MMP9 в крови больных был повышен в 7,3 раза и 3,4 раза соответственно.

Анализируя динамику изменений показателей после химиотерапии в крови больных с последующей прогрессией было выявлено (табл. 1), отсутствие значимых изменений уровня TGF-β относительно показателя до лечения. Рецептор TGF-βR2, напротив, повысился при люминальном В РМЖ в 1,6 раза относительно показателя до лечения и стал в 3,2 раза выше, чем показатель нормы; при ТНРМЖ повышение по сравнению с показателями до лечения составило 1,9 раза и соответственно показатель в 4,8 раза превышал нормативные значения.

После неоадъювантных курсов химиотерапии уровень CD44 при люминальном В РМЖ повысился в 1,4 раза и стал в 3,8 раза выше нормы, при ТНРМЖ – остался без изменений. Уровень TNF-α в этот срок исследования при люминальном В РМЖ повысился на 25,5 % относительно значений до лечения и в 5,4 раза превзошел нормативные показатели, при ТНРМЖ – остался без изменений. TNF-αR1 и TNF-αR2 при люминальном В подтипе увеличились в 1,5 раза и 1,6 раза и стали в 1,8 раза и 2,8 раза соответственно выше нормы. При обоих изученных видах РМЖ увеличилось в крови этого контингента больных содержание MMP9: при люминальном В – в 1,3 раза, при ТНРМЖ – в 1,5 раза и в обоих случаях показатели стали выше нормы в среднем до 5 раз.

Также, представляло интерес рассмотреть изучаемые показатели до лечения в зависимости от биологического подтипа опухоли у больных с последующей ремиссией в течение не менее 3 лет. Результаты представлены в табл. 2. Найдено, что в крови больных практически все исследуемые показатели имели значимые отличия от нормативных значений в сторону увеличения. Исключение составил уровень TGF-β у больных люминальным А РМЖ, который достоверно не отличался от здоровых доноров. При люминальном В и ТНРМЖ этот показатель превосходил нормативные значения на 34,8 % и 73,4 % соответственно. Выше нормы был и уровень

Таблица 2. Факторы роста и прогрессирования в крови больных раком молочной железы с последующей ремиссией в течение 3 лет

Показатели	Доноры	Люминальный А		Люминальный В		ТНРМЖ	
		до лечения	после ХТ	до лечения	после ХТ	до лечения	после ХТ
TGF-β пг/мл	210,1±19,6	234,4±21,8	201,7±10,3[2]	283,3±29,2[1]	210,3±18,5[2]	364,3±33,1[1]	209,2±19,7[2]
TGF-βR2 пг/мл	99,7±8,2	441,5±32,9[1]	191,1±17,5[1,2]	435,6±38,3[1]	200,8±19,4[1,2]	628,5±64,6[1]	207,1±22,4[1,2]
TNF-α пг/мл	1,1±0,2	4,2±0,4[1]	3,1±0,3[1,2]	8,7±0,9[1]	4,5±0,5[1,2]	6,3±0,6[1]	3,1±0,3[1,2]
TNF-αR1 пг/мл	405,2±35,4	930,6±87,2[1]	445,2±46,9[2]	979,4±95,3[1]	595,2±51,6[1,2]	1067,8±89,1[1]	530,3±57,3[1,2]
TNF-αR2 пг/мл	829,2±74,6	1557,7±132,9[1]	1064,2±96,4[1,2]	2404,4±156,3[1]	1616,1±142,7[1,2]	3508,8±253,1[1]	2036,95±189,2[1,2]
CD44 нг/мл	25,1±2,6	45,6±4,3[1]	34,1±3,2[1,2]	83,9±7,5[1]	58,7±6,0[1,2]	182,5±16,9[1]	82,7±7,5[1,2]
MMP9 нг/мл	48,3±4,6	136,9±11,3[1]	88,6±7,9[1,2]	181,9±14,2[1]	122,5±11,5[1,2]	196,5±17,3[1]	111,5±9,6[1,2]

Примечание: [1] – достоверно по отношению к показателям доноров; [2] – достоверно по отношению к этапу «до лечения» ($p \leq 0,05$)

рецептора TGF-βR2 при всех биологических подтипах РМЖ – в среднем в 4,4 раза при люминальном А и В, в 6,3 раза при ТНРМЖ. Это сопровождалось ростом показателя CD44 в 1,8 раза, 3,3 раза и 7,3 раза соответственно при люминальном А, люминальном В и ТНРМЖ. Оценивая уровни TNF-α и его рецепторов TNF-αR1, TNF-αR2 при каждом подтипе рака, было получено следующее при люминальном А – повышение в 3,8 раза, 2,3 раза и 1,9 раза соответственно; при люминальном В – в 7,9 раза, 2,4 раза и 2,9 раза соответственно; при ТНРМЖ – в 5,7 раза, 2,6 раза и 4,2 раза. Так же, достоверное повышение относительно доноров уровня MMP9 отмечалось при различных биологических подтипах рака молочной железы – в 2,8 раза при люминальном А, в 3,8 раза при люминальном В, в 4,1 раза при ТНРМЖ.

Динамика изменения показателей после химиотерапии в крови больных с последующей ремиссией в течение не менее 3 лет наглядно представлена в табл. 2. В этот срок уровень TGF-β и его рецептора TGF-βR2 снизился относительно предыдущего срока на 14 %, 25,8 %, 42,6 % и 56,7 %, 53,9 %, 67 % соответственно при люминальном А, люминальном В и ТНРМЖ соответственно.

Динамика снижения содержания в крови больных раком молочной железы отмечена и для других исследованных показателей после химиотерапии. Так уровень CD44 снизился на 25,2 %, 30 % и 54,7 % соответственно при люминальном А, люминальном В и ТНРМЖ; уровень TNF-α – на 26,2 %, 48,3 % и 50,8 % соответственно; TNF-αR1 – на 52,1 %, 39,2 % и 50,3 % соответственно; TNF-αR2 – на 31,7 %, 32,8 % и 41,9 % соответственно; MMP9-35,3 %, 32,6 % и 43,3 % соответственно.

Наши результаты подтверждаются данными литературных источников. Известно, что CD44 служит док-молекулой для матричных металлопротеаз (MMP), которые являются матрикс-модифицирующими ферментами, разрушающими базальную мембрану и способствующими миграции клеток [12]. MMP9, в свою очередь, расщепляет TGF-β для активации, которая способствует ангиогенезу и инвазии [13]. Согласно результатам исследования Kuo Y. C., TGF-β индуцирует экспрессию MMP мембранного типа в клетках рака молочной железы, что вызывает расщепление CD44 [14]. Расщепленный CD44 затем способствовал миграции опухолевых клеток, что указывает на значительную роль оси CD44-MMP-TGF-β в инвазии рака и метастазировании. CD44 также способствует возникновению множественной лекарственной устойчивости [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявлен комплекс факторов роста и прогрессии, определяющий чувствительность и резистентность к химиотерапии. Снижение уровня TGF-β, TNF-α, MMP9 и CD44 после неоадъювантной химиотерапии определяет в дальнейшем ремиссию. Напротив, стабилизация или увеличение этих показателей приводит в дальнейшем к раннему прогрессированию в сроки от 6 до 12 мес. злокачественного процесса. Оценка показателей факторов роста и прогрессирования может играть важную прогностическую роль при помощи, которой можно выделять группу пациентов с развитием резистентности к проводимой химиотерапии.

Участие авторов:

Франциянц Е.М. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование, анализ и интерпретация данных.

Саманева Н.Ю. – сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста, обработка материала, оформление библиографии, подготовка статьи.

Владимирова Л.Ю. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование, анализ и интерпретация данных.

Сторожакова А.Э. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование, анализ и интерпретация данных.

Калабанова Е.А. – техническое редактирование.

Кабанов С.Н. – оформление библиографии.

Тишина А.В. – оформление библиографии.

Список литературы

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018 Jan;68(1):7–30. https://doi.org/10.3322/caac.21442

2. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. Nat Rev Clin Oncol. 2016 Nov;13(11):674–690. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.66

3. O'Conor CJ, Chen T, González I, Cao D, Peng Y. Cancer stem cells in triple-negative breast cancer: a potential target and prognostic marker. Biomark Med. 2018 Jul;12(7):813–820. https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0398

4. Papageorgis P, Stylianopoulos T. Role of TGF-β in regulation of the tumor microenvironment and drug delivery (review). Int J Oncol. 2015 Mar;46(3):933–943. https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2816

5. Katsuno Y, Meyer DS, Zhang Z, Shokat KM, Akhurst RJ, Miyazono K, et al. Chronic TGF-β exposure drives stabilized EMT, tumor stemness, and cancer drug resistance with vulnerability to bitopic mTOR inhibition. Sci Signal. 2019 Feb 26;12(570):eaau8544. https://doi.org/10.1126/scisignal.aau8544

6. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2003 Apr 1;100(7):3983–3988. https://doi.org/10.1073/pnas.0530291100

7. Weitzenfeld P, Meshel T, Ben-Baruch A. Microenvironmental networks promote tumor heterogeneity and enrich for metastatic cancer stem-like cells in Luminal-A breast tumor cells. Oncotarget. 2016 Dec 6;7(49):81123–81143. https://doi.org/10.18632/oncotarget.13213

8. Martínez-Reza I, Díaz L, García-Becerra R. Preclinical and clinical aspects of TNF-α and its receptors TNFR1 and TNFR2 in breast cancer. J Biomed Sci. 2017 Dec 4;24(1):90. https://doi.org/10.1186/s12929-017-0398-9

9. Кит О.И., Шатова Ю.С., Новикова И.А., ВладимироваЛ.Ю., Ульянова Е.П., Комова Е.А. и др. Экспрессия P53 И BCL2 при различных подтипах рака молочной железы. Фундаментальные исследования. 2014;(10-1):85–88.

10. Huang H. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP9) as a Cancer Biomarker and MMP9 Biosensors: Recent Advances. Sensors (Basel). 2018 Sep 27;18(10):E3249. https://doi.org/10.3390/s18103249

11. Liang S, Chang L. Serum matrix metalloproteinase-9 level as a biomarker for colorectal cancer: a diagnostic meta-analysis. Biomark Med. 2018 Apr;12(4):393–402. https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0206

12. Inoue K, Fry EA. Aberrant Splicing of Estrogen Receptor, HER2, and CD44 Genes in Breast Cancer. Genet Epigenet. 2015;7:19–32. https://doi.org/10.4137/GEG.S35500

13. Yu Q, Stamenkovic I. Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF-beta and promotes tumor invasion and angiogenesis. Genes Dev. 2000 Jan 15;14(2):163–176.

14. Kuo Y-C, Su C-H, Liu C-Y, Chen T-H, Chen C-P, Wang H-S. Transforming growth factor-beta induces CD44 cleavage that promotes migration of MDA-MB-435s cells through the up-regulation of membrane type 1-matrix metalloproteinase. Int J Cancer. 2009 Jun 1;124(11):2568–2576. https://doi.org/10.1002/ijc.24263

15. Zöller M. CD44: can a cancer-initiating cell profit from an abundantly expressed molecule? Nat Rev Cancer. 2011 Apr;11(4):254–267. https://doi.org/10.1038/nrc3023

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3618-6890, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Саманева Наталья Юрьевна* – к.м.н., младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0843-6012, SPIN: 1181-0659, AuthorID: 734488 ResearcherID: AAH-7905-2019, Scopus Author ID: 57192874030

Владимирова Любовь Юрьевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4236-6476, SPIN: 4857-6202, AuthorID: 289090, ResearcherID: U-8132-2019, Scopus Author ID: 7004401163

Сторожакова Анна Эдуардовна – к.м.н., заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0965-0264, SPIN: 2804-7474, AuthorID: 734057, ResearcherID: U-6202-2019, Scopus Author ID: 57045921800

Калабанова Елена Александровна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0158-3757, SPIN: 9090-3007, AuthorID: 734992, ResearcherID: V-2943-2019, Scopus Author ID: 57046062200

Кабанов Сергей Николаевич – к.м.н., врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8628-4240, SPIN: 6369-0824, AuthorID: 794858, ResearcherID: V-3023-2019, Scopus Author ID: 57045732600

Тишина Анна Викторовна – врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7990-8710, SPIN: 7686-3707, AuthorID: 965165, ResearcherID: H-2460-2018