

<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.74-80>

ӨОЖ: 618.19-006; 612.08-07

HRAS онкобелокпен байланысты сүт безі қатерлі ісігінің клиника-морфологиялық критерийлері

*А.М. Жумакаева¹, Г.Н. Иманбаева¹, Л.М. Стабаева², Н.А. Кабилдина¹,
Р.Ж. Нығызбаева², С.С. Жумакаева¹, Я.Г. Турдыбекова¹*

¹«Қарағанды Медициналық университет» КеАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы;

²«Облыстық клиникалық аурухана» МҚК, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Зерттеушілердің Харви саркома вирусын жұқтырған онкоген (HRAS) геніне деген қызығушылығы сүт безі қатерлі ісігі кезінде берілген геннің экспрессиясының жоғарылауын анықтау нәтижесінде өсті. Белсендірілген Ras формалары эпидермиялық өсу факторының рецепторы (EGFR) немесе HER2 экспрессиясы болған кезде сүт безі қатерлі ісігінде де жасуша желілерінде де жоғарылайды. Демек, Ras тікелей мутациялық белсенділігі болмаған кезде сүт безі ісіктерінде белсендірілуі мүмкін және жағдайлардың 20-50% жетеді. Экспрессияны тежеу HRAS-тан ядроға сигнал беру жолдарын ұзу перспективті терапевтік тәсіл болуы мүмкін.

Зерттеудің мақсаты – ерте диагностиканы жақсарту үшін фарнезилтрансфераза ингибиторымен емдеудің әртүрлі режимдерін қабылдаған емделушілерде жергілікті прогрессивті сүт безі қатерлі ісігінің клиникалық және морфологиялық критерийлерін және HRAS онкобелок экспрессиясын зерттеу.

Материалдар мен әдістері: Жергілікті дамыған сүт безі қатерлі ісігі диагнозы қойылған 100 науқастан тұратын топ 2016 жылдың қаңтары мен 2019 жылдың ақпаны аралығында қабылданды. Олардың жасы 29-дан 78 жасқа дейін өзгерді, ал орташа жасы 59± болды. HRAS онкоауыздардың иммуногистохимиялық экспрессиясын анықтау.

Нәтижелері: HRAS экспрессиясы мен Her2/neu экспрессиясы ($p=0,001$), сондай-ақ сүт безі қатерлі ісігі бар науқастарда ki-67 ісік пролиферациясының индексі ($p=0,001$) арасында байланыс анықталды. HRAS экспрессиясы арасындағы байланысты талдау емдеуге дейін ($V=0,47$; $p=0,001$) және емдеуден кейін ($V=0,45$; $p=0,001$) прогрессиясыз өмір сүрумен салыстырмалы түрде күшті байланысты көрсетті.

Қорытынды: Бұл нәтижелер HRAS-тың сүт безі қатерлі ісігінің болжамды факторы немесе емдік мақсаты ретінде клиникалық қолданылуын көрсетуі мүмкін.

Түйінді сөздер: сүт безі қатерлі ісігі, HRAS, иммуногистохимия, қатты ісіктердің реакциясын бағалау критерийлері (RECIST), прогрессиясыз өмір сүру.

Клинико-морфологические критерии рака молочной железы, в зависимости от онкобелка HRAS

*А.М. Жумакаева¹, Г.Н. Иманбаева¹, Л.М. Стабаева², Н.А. Кабилдина¹,
Р.Ж. Нығызбаева², С.С. Жумакаева¹, Я.Г. Турдыбекова¹*

¹НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Республика Казахстан;

²КГП «Областная клиническая больница», Караганда, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Интерес исследователей к гену HRAS вырос в результате обнаружения повышенной экспрессии данного гена при раке молочной железы. Активированные формы Ras увеличиваются как в клеточных линиях при раке молочной железы, так и при экспрессии EGFR или HER2. Следовательно, Ras может активироваться в опухолях молочной железы при отсутствии прямой мутационной активности и достигать 20-50% случаев. Ингибирование экспрессии прерывание сигнальных путей от H-Ras к ядру может быть многообещающим терапевтическим подходом.

Целью исследования – изучение клинических и морфологических критериев местного прогрессирующего рака молочной железы и экспрессии онкобелка HRAS у пациентов, получавших различные схемы лечения ингибитором фарнезилтрансферазы для улучшения ранней диагностики.

Материалы и методы: В период с января 2016 года по февраль 2019 года группой из 100 пациентов были приняты с диагнозом местный рак молочной железы. Их возраст варьировался от 29 до 78 лет, а средний возраст составлял 59±. Определение иммуногистохимической экспрессии онкогистохимических препаратов HRAS.

Результат: Была обнаружена связь между экспрессией HRAS и экспрессией Her2/neu ($P=0,001$), а также индексом пролиферации опухоли ki-67 ($P=0,001$) у пациентов с раком молочной железы. Анализ взаимосвязи между экспрессией HRAS показал относительно сильную связь с выживаемостью без прогрессирования до лечения ($V=0,47$; $p=0,001$) и после лечения ($V=0,45$; $p=0,001$).

Заключение: Эти результаты могут указывать на клиническое использование HRAS в качестве прогностического фактора или терапевтической мишени для рака груди.

Ключевые слова: рак молочной железы, HRAS, иммуногистохимия, RECIST, выживаемость без прогрессирования.

Для цитирования: Жумакаева А.М., Иманбаева Г.Н., Стабаева Л.М., Кабилдина Н.А., Нығызбаева Р.Ж., Жумакаева С.С., Турдыбекова Я.Г. Клинико-морфологические критерии рака молочной железы, в зависимости от онкобелка HRAS // Репрод. Мед. – 2024. – №1(58). – С. 74-80. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.74-80>

Clinical-morphological criteria for HRAS oncoprotein-related breast cancer

A.M. Zhumakayeva¹, G.N. Imanbayeva¹, L.M. Stabayeva², N.A. Kabildina¹,
R.Zh. Nygyzbayeva², S.S. Zhumakayeva¹, Y.G. Turdybekova¹

¹«Karaganda Medical University» NPJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan;

²«Regional Clinical Hospital» MSE, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Researchers' interest in the HRAS gene has grown due to the discovery of this gene's increased expression in breast cancer. Activated forms of Ras increase in breast cancer cell lines and EGFR or HER2 expression. Consequently, Ras can be activated in breast tumors in the absence of direct mutational activity and reach 20-50% of cases. Inhibiting expression by interrupting signaling pathways from H-Ras to the nucleus may be a promising therapeutic approach.

The study aimed to study the clinical and morphological criteria of locally progressive breast cancer and the expression of the HRAS cancer protein in patients receiving various treatment regimens with a farnesyltransferase inhibitor to improve early diagnosis.

Materials and Methods: We were adopted between January 2016 and February 2019 by a group of 100 patients diagnosed with local breast cancer. Their age ranged from 29 to 78 years old, and the average age was 59±. Determination of immunohistochemical expression of oncohistochemical preparations of HRAS.

Results: In breast cancer patients, there was an association between HRAS expression and Her2/neu expression ($P=0.001$) and the ki-67 tumor proliferation index ($P=0.001$). Analysis of the relationship between H-Ras expression showed a relatively strong association with progression-free survival before treatment ($V=0.47$; $p=0.001$) and after treatment ($V=0.45$; $p=0.001$).

Conclusion: These results may indicate the clinical use of HRAS as a prognostic factor or therapeutic target for breast cancer.

Keywords: breast cancer, HRAS, immunohistochemistry, RECIST, progression-free survival.

How to cite: Zhumakayeva AM, Imanbayeva GN, Stabayeva LM, Kabildina NA, Nygyzbayeva RZh, Zhumakayeva SS, Turdybekova YG. Clinical-morphological criteria for HRAS oncoprotein-related breast cancer. Reprod Med. 2024;(1):74-80.

<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.74-80>

Кіпiңне: Сүт безі қатерлі ісігінің жоғары гетерогенділігі ісіктің биологиялық мінез-құлқымен байланысты және олардың өсу қарқынын, инвазия және метастаз беру қабілетін сипаттайтын және аурудың болжамына әсер ететін қатерлі жасушалардың молекулалық табиғатын түбегейлі маңызды аспектке айналдырады [1, 2].

Әртүрлі гендердің мутациялары мен қайта құрылуы өсу факторлары мен олардың рецепторлары деңгейінде де, ақуыз каскады арқылы жасуша ядросына сигнал берудің төменгі деңгейінде де сигналдық жүйелердің белсендірілуіне әкелетіні дәлелденді. Нәтижесінде, лигандар мен рецептордың қатысуына қарамастан, сигнал беру жүйесі төменгі деңгейде белсендіріледі [3].

30%-дан астам жағдайда RAS гендерінің мутациялық активтенуі қатерлі процестердің пайда болуына ықпал етеді, бұл оларды жиі кездесетін онкогенді мутациялардың біріне айналдырады [4]. RAS тұқымдастығының ең көп зерттелген гендеріне прото-онкоген, RAS ақуыздар тобының мүшесі (KRAS, HRAS, NRAS) үш изоформасы жатады. KRAS онкогеніндегі мутациялар колоректалды қатерлі ісік ауруының ең жоғары пайызын алады және 21,6% құрайды, ал NRAS - 8,0% дейін, Харви саркома вирусын жұқтырған онкоген (HRAS) ең аз дәрежеде 3,3% дейін кездеседі. Алғаш рет сүт безінің қатерлі ісіктері қалыптасу тіндердің тиісті үлгілерімен салыстырғанда HRAS онкогенінің экспрессиясының жоғарылағаны туралы 19 ғасырда көрсетілді. Әрі қарайғы жұмыстарда аурудың агрессивті ағымымен сүт безі қатерлі ісігіндегі p21 Ras онкогенінің жоғары экспрессиясы арасындағы байланыс анықталды. Kazi A., және басқа зерттеуде авторлар сүт безі қатерлі ісігі мен асқазан қатерлі ісігінің әдеттегі клиникалық-патологиялық параметрлерімен HRAS онкоген экспрессиясына салыстырмалы талдау жүргізді және сүт безі қатерлі ісігі бар науқастарда p21 Ras онкогенінің

жоғары экспрессиясы көбінесе ісіктің агрессивтілігімен байланысты екенін көрсетті [4-7].

Сүт безі қатерлі ісігінде Ras сирек мутацияға ұшыраса да, Ras сүт безі қатерлі ісігінде әртүрлі жоғары ағынды реттегіштермен белсендіріледі, соның ішінде эпидермистің өсу факторы рецепторларының тұқымдастығы, атап айтқанда ErbB1 және ErbB2. Бірнеше зерттеулер көрсеткендей, c-Ha-Ras белоктың экспрессиясын сүт безі қатерлі ісігінің дамуын болжау үшін маркер ретінде пайдалануға болады, сонымен қатар пациенттерді экспрессиялық статусын және операция алдындағы химиотерапия курстарын жүргізу үшін метастаздың даму қаупіне қарай стратификациялауға болады [8-10].

Ras сигналының берілуін блоктау, сүт безі қатерлі ісігі кезінде HRAS тежелуінің болашағы зор. Ras функциясын блоктайтын фармакологиялық агенттерді дамыту үшін айтарлықтай күш жұмсалды. Сонымен, олардың бірі-эфф-факторлық дабыл ингибиторларын, атап айтқанда Ras мутациялары бар Raf-MEK-ERK және PI3K-AKT-mTOR жолдарының ингибиторларын құру.

Екінші қадам-Ras мембранасының ассоциациясын тежеу балама пренилдену, сол арқылы олар басқа изопреноидты липид, геранилгеранол қосу арқылы өзгертіледі. Геранилгеранилденген Ras ақуыздары функционалды болып қалады және фарнезилтрансфераза ингибиторларының қатысуымен өзгереді. Сондықтан фарнезилтрансфераза ингибиторлары сүт безі қатерлі ісігінде ісікке қарсы белсенділікті көрсетті. Басқа механизм, оның көмегімен Ras сүт безі қатерлі ісігінде белсендірілуі мүмкін, RasGAP реттеуші ақуызының экспрессиясының төмендеуімен байланысты. Нейрофиброматоз кезіндегі NF1 геніндегі мутациялар RasGAP нейрофиброминің жеткіліксіз түзілуіне ықпал етеді, сондықтан осы патологиясы бар әйелдерде сүт безі қатерлі ісігінің даму қаупі жоғары [11-13].

Салыстырмалы түрде жақында сүт безі қатерлі ісігінде HRAS экспрессиясының жоғарылау механизмі ашылды, бұл HRAS ақуызының экспрессиясының теріс реттеушісі let-7 микро РНК экспрессиясының клиникалық үлгілерде және рак дін жасушаларында төмендейтінін көрсетті. Сонымен қатар зерттеулер let-7 экспрессиясының қалпына келуі HRAS экспрессиясын, жасушаның пролиферациясын және метастаздануды төмендететінін көрсетті [14]. Осыған байланысты, сигнал беру жолдарына әсер ету механизмін түсіну сүт безі қатерлі ісігін емдеу үшін жаңа терапевтикалық нысанын анықтауға ықпал етеді. Біз HRAS фарнезилтрансфераза ингибиторларының нысанына айналуы мүмкін деп болжаймыз, сонымен қатар басқа иммуногистохимиялық факторлармен бірге сүт безі ісігінің өршуіне ықпал етеді.

Зерттеудің мақсаты – ерте диагностиканы жақсарту үшін фарнезилтрансфераза ингибиторымен емдеудің әртүрлі режимдерін қабылдаған емделушілерде жергілікті прогрессивті сүт безі қатерлі ісігінің клиникалық және морфологиялық критерийлерін және HRAS онкобелок экспрессиясын зерттеу.

Материалдар мен әдістері: Зерттеуге енгізу критерийлері: гистологиялық верификациясы бар пациенттердің морфологиялық үлгілері, аурудың II және III сатылары, T2N1-2m0, T3N0-2M0. Жергілікті дамыған сүт безі қатерлі ісігі диагнозы қойылған 100 пациенттен тұратын топ 2016 жылдың қаңтары мен 2019 жылдың ақпаны аралығында қабылданды. Олардың жасы 29-дан 78 жасқа дейін өзгерді, ал орташа жасы $59 \pm$ жыл болды. Клиникалық кезең TNM қатерлі ісіктерінің халықаралық жіктелуі негізінде сипатталды (7-ші басылым). Осы зерттеуді Қарағанды медицина университетінің этикалық комитеті (Қарағанды, Қазақстан) мақұлдады.

HRAS иммуногистохимиялық бояуы. HRAS онкобелок экспрессиясын иммуногистохимиялық анықтау емдеуге дейін және одан кейін сүт безінің қатерлі ісігі бар науқастардың мұрағаттық гистологиялық материал үлгілерінде анықталды.

Иммуногистохимиялық зерттеу үшін қалыңдығы 5 мкм гистологиялық парафинді кесінділер дайындалды, содан кейін депарафиндеу жүргізілді, бөлімдер сусыздандырылды және натрий-цитрат буферінде жуылды (PBS, sc-294091, Santa Cruz). Дайындалған кесінділерді иммуногистохимиялық бояу өндірушінің нұсқауларына сәйкес ImmunoCruz® ABC Kit (sc-516216) антигенін анықтаудың авидин-биотинді жүйесін пайдалана отырып жүргізілді. Оң реакция-

ны бейнелеу үшін хромоген ретінде 3,3-диаминобензидин тетрагидрохлориді (DAB, sc-24982) қолданылды.

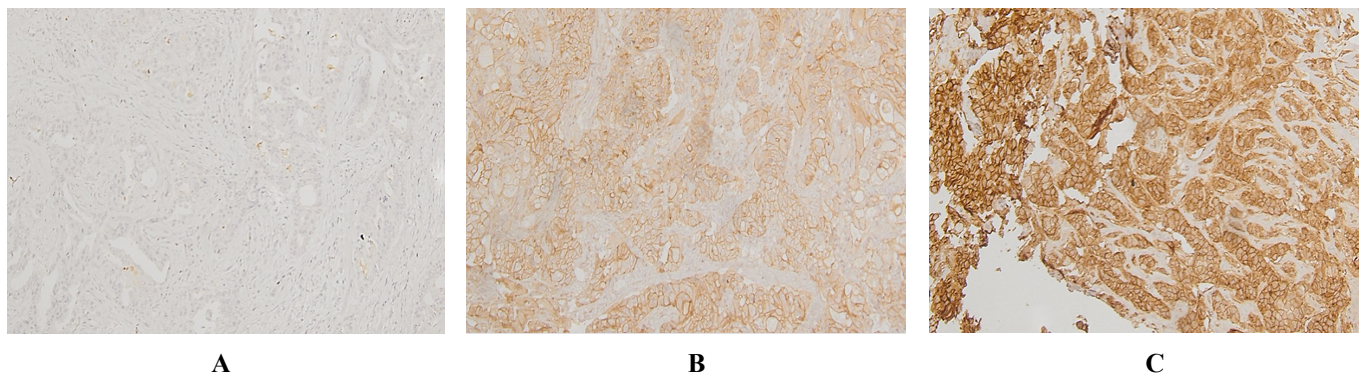
Зерттеу барысында ісік жасушаларының цитоплазмасындағы оң реакциямен сипатталатын тышқан, егеуқұйрық және адам тектес HRES (sc-29, Santa Cruz) ақуызына қарсы IgG 1-ге қарсы тышқан моноклоналды антиденелер пайдаланылды. Теріс бақылау үшін H-Ras-қа қарсы бастапқы антиденелер буфермен (PBS) немесе иммундық емес анти-IgG 1-мен байқалды. Экспрессияны екі зерттеуші тәуелсіз бағалады. Ісік жасушаларының мембранасы мен цитоплазмасындағы позитивті бояу оң деп саналды. Оң боялған жасушалардың пайызы мен бояу қарқындылығы бағаланды. Оң жасушалардың пайызы: <10%-0; 10-50%-1; 51-80%-2; >81%-3. Реакция қарқындылығы: реакцияның болмауы-0 балл; әлсіз реакция-1 балл; орташа реакция-2 балл; айқын реакция – 3 балл. IRS бағалау шкаласы: 0-2 балл-теріс реакция; 3-4 балл-әлсіз реакция; 6-8 балл-орташа реакция; 9-12 балл - жоғары дәрежелі реакция.

Статистикалық талдау. Тиісті деректер орташа $\pm$ стандартты ауытқу ($N=3$) ретінде ұсынылған, сенімділік интервалдары Вальд әдісімен есептелген. Сапалы айнымалылар арасындағы байланыстардың маңыздылығын талдау Пирсонның χ^2 критерийі бойынша жүргізілді. Екі сапалық белгінің өзара байланысын бағалау үшін Крамердің корреляциялық талдауы қолданылды. Екі сандық айнымалының байланысын бағалау үшін Спирмен әдісі бойынша корреляция қолданылды. Статистикалық талдау Statistica 10 көмегімен жүргізілді. Статистикалық маңызды айырмашылықтың көрсеткіші $P < 0,05$ деңгейі болып саналды.

Нәтижелері:

Науқастардың ерекшеліктері. Барлық 100 науқас әйелдер, орташа жасы ± 59 құрады. Орташа бақылау кезеңі 12 айдан тұрады. Науқастардың көпшілігінде (68%) аурудың II кезеңі анықталды. 65% - да бір қолтық асты лимфа түйініне оң нәтижелі аймақтық метастаз анықталды, қалған жағдайларда 9% - екі және 4% - үш лимфа түйінінде кездесті.

Сүт безі қатерлі ісігіндегі HRAS экспрессиясы. HRAS экспрессиясы сүт безі қатерлі ісігінің неoadъювантты терапиясына дейін және одан кейінгі 200 ісік тінінің үлгілерінде бағаланды. HRAS иммуногистохимиялық бояуы жасалды (сурет. 1). Иммуногистохимиялық реакцияны бағалау жок, әлсіз және күшті деп бағаланды. Жіктеу критерийлеріне сәйкес (1-кесте), барлығы 45 ісік (45%) емдеуге дейін HRAS экспрессиясы үшін оң және емдеуден кейін 35 ісік (35%) болды.



Сурет 1 – Жергілікті таралған қатерлі ісік кезінде адам емшек безі тінінде HRAS экспрессиясы үшін иммундыгистохимиялық бояу. Бояу қарқындылығы (А) реакцияның болмауы, (В) әлсіз реакция және (С) қарқынды реакция ретінде бағаланды. Ұлғ. x200;

Figure 1 – Immunohistochemical staining for HRAS expression in human breast tissue in locally spread cancer. The dye intensity was assessed as (a) lack of reaction, (C) weak reaction, and (C) intense reaction. Incr. x 200;

Клиника-патологиялық өзгерістермен емдеуге дейінгі және кейін HRAS экспрессиясы арасындағы байланысты талдау 3-ші кестеде көрсетілген.

Кесте 3 – Сүт безі қатерлі ісігімен сырқат 100 науқаста ($P=0,05$) HRAS экспрессиясымен клиникалық-морфологиялық критерилер арасындағы байланыс.

Table 3 – Relationship between clinical and morphological criteria with HRAS expression in 100 patients with breast cancer ($P=0.05$).

Сипат- тамасы	n	Емге дейінгі HRAS экспрессиясы Деңгей р		Х2, Деңгей р	Емнен кейінгі HRAS экспрессиясы		Х2, Деңгей р
		Негативті (n=55) [ДИ, %]	Позитивті (n= 45) [ДИ, %]		Негативті (n= 65) [ДИ, %]	Позитивті (n= 35) [ДИ, %]	
Жасы							
≤50	29	16 [37,54; 71,60]	13 [28,40; 62,46]	2,87; 0,41	18 [43,95; 77,36]	11 [22,64; 56,05]	2,71 0,25
>50	71	39 [43,40; 65,95]	32 [34,05; 56,60]	4,19 0,37	47 [54,59; 76,15]	24 [23,85; 45,41]	5,05 0,16
Ісік инвазиясының тереңдігі							
T2	65	34 [40,38;63,98]	31 [36,03; 59,62]	8,06 0,62	41 [50,90; 73,79]	24 [26,21; 49,10]	5,12 0,69
T3	17	7 [21,56;64,05]	10 [35,95; 78,44]		10 [35,95; 78,44]	7 [21,56; 64,05]	
T4	18	13 [48,80;87,83]	5 [12,17; 51,20]		14 [54,25; 91,53]	4 [8,47; 45,75]	
Аймақтық метастаз							
N0	16	8 [28,00;72,00]	8 [28,00; 72,00]	2,08 0,83	8 [28,00; 72,00]	8 [28,00; 72,00]	4,74 0,19
N1	66	34 [39,71;63,15]	32 [36,85; 60,29]		43 [53,08; 75,55]	23 [24,45; 46,92]	
N2	11	9 [51,15;96,01]	2 [3,99;48,85]		8 [42,89; 90,80]	3 [9,20; 57,11]	
N3	7	4 [24,98;84,25]	3 [15,75; 75,02]		6 [46,65; 99,47]	1 [0,53; 53,35]	
Эстроген рецепторлары							
Негативті	52	26 [36,89;63,11]	26 [36,89; 63,11]	10,80 0,05	30 [44,18; 70,14]	22 [29,86; 55,82]	5,31 0,14
Позитивті	48	32 [52,49;78,38]	16 [21,62; 47;51]		35 [58,89; 83,54]	13 [16,46; 41,11]	
Прогестерон рецепторлары							
Негативті	64	30 [35,17;58,93]	34 [41,07; 64,83]	5,17 0,39	40 [50,23; 73,35]	24 [26,65; 49,77]	1,38 0,70
Позитивті	36	25 [53,03;82,11]	11 [17,89; 56,97]		25 [53,03;82,11]	11 [17,89; 56,97]	
Статус Her-2\neu							
Негативті	54	49 [79,67;96,40]	5 [3,60; 20,33]	61,68 0,001	51 [84,30; 96,68]	3 [1,32; 15,70]	51,42 0,001
Позитивті	46	6 [5,74; 26,04]	40 [73,96; 94,26]		14 [19,00; 44,89]	32 [55,11; 81,00]	
Пролиферация индексі Ki-67							
<15	34	1 [0,78; 16,22]	33 [83,78;99,78]	265,81 0,001	1 [0,78; 16,22]	33 [0,78; 16,22]	155,04 0,004
≥15	66	11 [9,39; 27,61]	45 [56,17; 78,19]		21 [21,81; 43,83]	35 [41,16; 64,57]	
Терапия							
Арглабин	31	14 [29,15;62,24]	17 [37,76;70,85]	11,96 0,28	20 [46,88; 78,95]	11 [21,05; 53,12]	7,86 0,44
АС	38	23 [44,69;74,43]	15 [25,57; 55,31]		23 [44,69; 74,43]	15 [25,57; 55,31]	
АС+Арглабин	31	18 [40,74;73,61]	13 [26,39; 59,26]		22 [53,25; 84,06]	9 [15,94; 46,75]	
АС – адреабластин + циклофосфан емдеу схемасы:							

Жүргізілген салыстырмалы талдау нәтижесінде HRAS және Her-2/neu ($p=0,001$), пролиферация индексі Ki-67 ($p=0,001$) сияқты верификацияланған сүт безі қатерлі ісігі диагнозы бар науқастардың клиникалық-патологиялық ерекшеліктері арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталды.

Терапияның тікелей тиімділігін зерттеу қатты ісіктердің реакциясын бағалау критерийлері (RECIST) 1.1 критерийлеріне сәйкес ісік диаметрінің қосындысы мен ісік тінінің кішірею пайызы ($r=0,87$; $p<0,05$) арасында күшті байланысты көрсетті.

Жүргізілген талдау нәтижесі бойынша HRAS онкобелоктарының экспрессиялық қабілетінің сүт безі қатерлі ісігі кезіндегі клиника-патологиялық факторлармен байланысын талдау нәтижелері бойынша Her-2/neu генінің экспрессиясымен күшті корреляция анықталды, емдеуге дейінгі Крамердің корреляциялық коэффициенті $V=0,78$ ($p=0,001$), емдеуден кейін $V=0,67$ ($p=0,001$) коэффициентін құрады. Сонымен қатар, емдеуге дейін Ki-67 және HRAS пролиферативті белсенділік индексімен $V=0,57$ ($p=0,001$) және емдеуден кейін HRAS -пен салыстырмалы түрде күшті $V=0,53$ ($p=0,001$) байланысы да анықталды.

HRAS экспрессиясы мен прогрессиясыз өмір сүру арасындағы байланысты талдағанда, Крамердің емдеуге дейінгі корреляция коэффициенті $V=0,47$ ($\chi^2=68,92$, $p=0,001$) және емдеуден кейінгі корреляция коэффициенті $V=0,45$ ($\chi^2=62,11$; $p=0,001$) орын алды, бұл салыстырмалы түрде күшті байланыстың болуын көрсетеді. Позитивті боялған HRAS жасушаларының пайызы прогрессиясыз өмір сүру (прогрессияға дейінгі уақыт) арасындағы корреляция да зерттелді. Спирмен әдісімен емдеуге дейінгі корреляция коэффициенті $r=-0,78$, емнен кейін $r=-0,72$ болды.

HRAS жасушаларының прогестерон рецепторымен емдеуге дейін $V=0,32$ ($p=0,06$) және емнен кейін $V=0,25$ ($p=0,17$) байланысы аз болды. Корреляция HRAS жасушаларының эстроген рецепторларымен емдеуге дейін $V=0,26$ ($p=0,15$) және емнен кейін $V=0,23$ ($p=0,11$) корреляциясы орташа, бірақ p деңгейін ескере отырып байланыс маңызды болмады.

RECIST 1 критерийлері бойынша ісікке қарсы терапияның тікелей тиімділігінің нәтижелерімен HRAS байланысын зерттеу барысында Крамердің корреляция коэффициенті $V=0,1$ ($p=0,84$) және $p=0,94$ кезінде $V=0,15$ болды, Алынған нәтижелер қосымша зерттеуді қажет етеді.

Талқылау: Сүт безі ісіктеріндегі Ras белсендірілуі EGFR немесе HER2 экспрессиясы болған жағдайда және тікелей Ras мутациясы болмаған кезде орын алуы мүмкін және жағдайлардың 20-30% дейін жетеді [15, 16]. Осылайша, экспрессияны тежеу HRAS -тан ядроға сигнал беру жолдарын ұзу арқылы перспективті терапевтік тәсілді білдіруі мүмкін. Тіндерді иммундыгистохимиялық зерттеу сүт безінің қатерлі ісігін емдеуге дейін 45% жағдайда HRAS экспрессиясы оң және емнен кейін 35% көрсетті. Бұрын HRAS адамның сүт безі қатерлі ісігінің 60% - да экспрессияланғаны көрсетілген, бірақ ондағы мутациялар 5-10% құрайды, бұл транскрипциядан кейінгі реттеу механизмдеріне байланысты болуы мүмкін [17, 18]. Сондай-ақ, HRAS -позитивті сүт безі қатерлі ісігі бар науқастар HRAS -негативті тобындағы науқастармен салыстырғанда нашар болжамға ие екендігі анықталды. HRAS экспрессиясы мен прогрессиясыз өмір сүру арасындағы байланысты талдау емдеуге дейін ($V=0,47$; $p=0,001$) және емдеуден кейін ($V=0,45$; $p=0,001$) салыстырмалы түрде күшті байланысты көрсетті. Емдеуге дейін HRAS және прогрессиясыз өмір сүру (прогрессияға дейінгі уақыт) арасындағы Корреляция $r=-0,78$ ($p=0,03$), емдеуден кейін $r=-0,72$ ($p=0,04$) болды.

Қорытынды: Осы зерттеудің нәтижелері сүт безі қатерлі ісігімен ауыратын науқастарда HRAS экспрессиясы мен Her2/neu экспрессиясы ($p=0,001$), сондай-ақ Ki-67 ($p=0,001$) ісік пролиферациясының индексі арасында байланыс бар екенін көрсетті. Бұл нәтижелер HRAS -тың сүт безі қатерлі ісігінің болжамды факторы немесе емдік мақсаты ретінде ықтимал клиникалық қолданылуын көрсетуі мүмкін.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- Petrelli F., Coinu A., Lonati V., Cabiddu M., Ghilardi M., Borgonovo K., Barni S. Neoadjuvant dose-dense chemotherapy for locally advanced breast cancer: a meta-analysis of published studies // *Anticancer Drugs*. – 2016. – Vol. 27(7). – P. 702-708. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000369>
- Zhumakayeva A.M., Sirotta V.B., Rakhimov K.D., Arystan L., Madiyarov A., Adekenov S. Long-term results of combination therapy for locally advanced breast cancer // *Georgian Medical News*. – 2018. – Vol. 282. – P.30-35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30358536/>
- Li F.Y., Wu S.G., Zhou J., Sun J.Y., Lin Q., Lin H.X., Guan X.X., He Z.Y. Prognostic value of Ki-67 in breast cancer patients with positive axillary lymph nodes: a retrospective cohort study // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – P. 87264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087264>
- Park Y.H., Jung H.H., Do I.G., Cho E.Y. A seven-gene signature can predict distant recurrence in patients with triple-negative breast cancers who receive adjuvant chemotherapy following surgery // *Int. J. Cancer*. – 2015. – Vol. 136. – P. 1976-1984. <https://doi.org/10.1002/ijc.29233>
- Kazi A., Xiang S., Yang H., Kennedy P., Ayaz M., Fletcher S., Cummings C., Lawrence H.R., Beato F., Kang Y., Kim M.P., Delitto A., Underwood P.W., Fleming J.B., Trevino J.G., Hamilton A.D., Sebti S.M. Dual Farnesyl and Geranylgeranyl Transferase Inhibitor Thwarts Mutant KRAS-Driven Patient-Derived Pancreatic Tumors // *Clin. Cancer Res*. – 2019. – Vol. 25. – P. 5984-5996. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3399>
- Horn D., Hess J., Freier K., Hoffmann J., Freudlsperger C. Targeting EGFR-PI3K-AKT-mTOR signaling enhances radiosensitivity in head and neck squamous cell carcinoma // *Expert Opin. Ther Targets*. – 2015. – Vol. 6(19). – P. 795-805. <https://doi.org/10.1517/14728222.2015.1012157>
- Murugan A.K., Grieco M., Tsuchida N. RAS mutations in human cancers: Roles in precision medicine // *Seminars Cancer Biol*. – 2019. – Vol. 23. – P. 1044. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.06.007>
- Untch M., Jackisch C., Schneeweiss A., Schmatloch S., Aktas B., Denkert C., Schem C., Wiebringhaus H., Kümmel S., Warm M., Fasching P.A., Just M., Hanusch C., Hackmann J., Blohmer J.U., Rhiem K., Schmitt W.D., Furlanetto J., Gerber B., Huober J., Nekljudova V., von Minckwitz G., Loibl S. NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBC 69-GeparSepto // *J Clin Oncol*. – 2019. – Vol. 37. – P. 2226-2234. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01842>
- Mateus de Oliveira Taveira M., Nabavi S., Wang Y. Genomic characteristics of trastuzumab-resistant Her2-positive metastatic breast cancer // *J Cancer Res. Clin. Oncol*. – 2017. – Vol. 143. – P. 1255-1262. <https://doi.org/10.1007/s00432-017-2358-x>
- I Garg M., Prabhakar N., Singla V., Singh T., Singh G., Bal A., Khandelwal N. Breast cancer in a patient with neurofibromatosis type 1 // *Breast J*. – 2018. – Vol. 24. – P. 666-668. <https://doi.org/10.1111/tbj.12987>

11. Barklis E., Stephen A.G., Staubus A.O., Barklis R.L., Alfadhli A. Organization of Farnesylated, Carboxymethylated KRAS4B on Membranes // *J Mol Biol.* – 2019. – Vol. 431. – P. 3706-3717. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.07.025>
12. Baum J.E., Sung K.J., Tran H., Song W., Ginter P.S. Mammary Epithelial-Myoepithelial Carcinoma: Report of a case with HRAS and PIK3CA Mutations by Next-Generation Sequencing // *Int J Surg Pathol.* – 2019. – Vol. 27. – P. 441-445. <https://doi.org/10.1177/1066896918821182>
13. Bonnot P.E., Passot G. RAS mutation: site of disease and recurrence pattern in colorectal cancer // *Chin. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 8. – P. 55. <https://doi.org/10.21037/cco.2019.08.11>
14. Ruicci K.M., Pinto N., Khan M.I., Yoo J., Fung K., MacNeil D., Mymryk J.S., Barrett J.W., Nichols A.C. ERK-TSC2 signalling in constitutively-active HRAS mutant HNSCC cells promotes resistance to PI3K inhibition // *Oral. Oncol.* – 2018. – Vol. 84. – P. 95-103. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.07.010>
15. Singh D., Attri B.K., Gill R.K., Bariwal J. Review on EGFR Inhibitors: Critical Updates // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 16(14). – P. 1134-1166. <https://doi.org/10.2174/1389557516666160321114917>
16. Talukdar S., Emdad L., Das S.K., Fisher P.B. EGFR: An essential receptor tyrosine kinase-regulator of cancer stem cells // *Adv. Cancer Res.* – 2020. – Vol. 147. – P. 161-188. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2020.04.003>
17. Zhang X., Xu F., Tong L., Zhang T., Xie H., Lu X., Ren X., Ding K. Design and synthesis of selective degraders of EGFR L858R/T790M mutant // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 192. – P. 112-199. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112199>
18. Rajaram P., Chandra P., Ticku S., Pallavi B.K., Rudresh K.B., Mansabdar P. Epidermal growth factor receptor: Role in human cancer // *Indian J. Dent. Res.* – 2017. – Vol. 28(6). – P. 687-694. https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_534_16

REFERENCES

1. Petrelli F, Coinu A, Lonati V, Cabiddu M, Ghilardi M, Borronovo K, Barni S. Neoadjuvant dose-dense chemotherapy for locally advanced breast cancer: a meta-analysis of published studies. *Anticancer Drugs*. 2016;27(7):702-708. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000369>
2. Zhumakayeva AM, Sirota VB, Rakhimov KD, Arystan L, Madiyarov A, Adekenov S. Long-term results of combination therapy for locally advanced breast cancer. *Georgian Medical News*. 2018;282:30-35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30358536/>
3. Li FY, Wu SG, Zhou J, Sun JY, Lin Q, Lin HX, Guan XX, He ZY. Prognostic value of Ki-67 in breast cancer patients with positive axillary lymph nodes: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2014;9:87264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087264>
4. Park YH, Jung HH, Do IG, Cho EY. A seven-gene signature can predict distant recurrence in patients with triple-negative breast cancers who receive adjuvant chemotherapy following surgery. *Int J Cancer*. 2015;136:1976-1984. <https://doi.org/10.1002/ijc.29233>
5. Kazi A, Xiang S, Yang H, Kennedy P, Ayaz M, Fletcher S, Cummings C, Lawrence HR, Beato F, Kang Y, Kim MP, Delitto A, Underwood PW, Fleming JB, Trevino JG, Hamilton AD, Sebt SM. Dual Farnesyl and Geranylgeranyl Transferase Inhibitor Thwarts Mutant KRAS-Driven Patient-Derived Pancreatic Tumors. *Clin Cancer Res*. 2019;25:5984-5996. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3399>
6. Horn D, Hess J, Freier K, Hoffmann J, Freudlsperger C. Targeting EGFR-PI3K-AKT-mTOR signaling enhances radiosensitivity in head and neck squamous cell carcinoma. *Expert Opin. Ther Targets*. 2015;6(19):795-805. <https://doi.org/10.1517/14728222.2015.1012157>
7. Murugan AK, Grieco M, Tsuchida N. RAS mutations in human cancers: Roles in precision medicine. *Seminars Cancer Biol*. 2019;23:1044. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.06.007>
8. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Schmatloch S, Aktas B, Denkert C, Schem C, Wiebringhaus H, Kümmel S, Warm M, Fasching PA, Just M, Hanusch C, Hackmann J, Blohmer JU, Rhiem K, Schmitt WD, Furlanetto J, Gerber B, Huober J, Nekljudova V, Von Minckwitz G, Loibl S. NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69-GeparSepto. *J Clin Oncol*. 2019;37:2226-2234. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01842>
9. Mateus de Oliveira Taveira M, Nabavi S, Wang Y. Genomic characteristics of trastuzumab-resistant Her2-positive metastatic breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143:1255-1262. <https://doi.org/10.1007/s00432-017-2358-x>
10. Garg M, Prabhakar N, Singla V, Singh T, Singh G, Bal A, Khandelwal N. Breast cancer in a patient with neurofibromatosis type 1. *Breast J*. 2018;24:666-668. <https://doi.org/10.1111/tbj.12987>
11. Barklis E, Stephen AG, Staubus AO, Barklis RL, Alfadhli A. Organization of Farnesylated, Carboxymethylated KRAS4B on Membranes. *J Mol Biol*. 2019;431:3706-3717. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.07.025>
12. Baum JE, Sung KJ, Tran H, Song W, Ginter PS. Mammary Epithelial-Myoepithelial Carcinoma: Report of a case with HRAS and PIK3CA Mutations by Next-Generation Sequencing. *Int J Surg Pathol*. 2019;27:441-445. <https://doi.org/10.1177/1066896918821182>
13. Bonnot PE, Passot G. RAS mutation: site of disease and recurrence pattern in colorectal cancer. *Chin Clin Oncol*. 2019;8:55. <https://doi.org/10.21037/cco.2019.08.11>
14. Ruicci KM, Pinto N, Khan MI, Yoo J, Fung K, MacNeil D, Mymryk JS, Barrett JW, Nichols AC. ERK-TSC2 signaling in constitutively-active HRAS mutant HNSCC cells promotes resistance to PI3K inhibition. *Oral Oncol*. 2018;84:95-103. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.07.010>
15. Singh D, Attri BK, Gill RK, Bariwal J. Review on EGFR Inhibitors: Critical Updates. *Mini Rev Med Chem*. 2016;16(14):1134-1166. <https://doi.org/10.2174/1389557516666160321114917>
16. Talukdar S, Emdad L, Das SK, Fisher PB. EGFR: An essential receptor tyrosine kinase-regulator of cancer stem cells. *Adv Cancer Res*. 2020;147:161-188. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2020.04.003>
17. Zhang X, Xu F, Tong L, Zhang T, Xie H, Lu X, Ren X, Ding K. Design and synthesis of selective degraders of EGFR L858R/T790M mutant. *Eur J Med Chem*. 2020;192:112-199. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112199>
18. Rajaram P, Chandra P, Ticku S, Pallavi BK, Rudresh KB, Mansabdar P. Epidermal growth factor receptor: Role in human cancer. *Indian J Dent Res*. 2017;28(6):687-694. https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_534_16

Авторлар деректері:

Жумакаева А.М. – PhD., «Қарағанды Медициналық университет» КеАҚ онкология және сәулелік диагностика кафедрасының қауымдастырылған профессоры, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел.: 87078280031 e-mail: aynura_tuleuova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9139-4241>

Иманбаева Г.Н. – «Қарағанды Медициналық университет» КеАҚ морфология кафедрасының ассистент-профессоры, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел.: 87212503930, e-mail: Imanbaeva@qmu.kz, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9091-4601>

Стабаева Л.М. (корреспондирующий автор) – PhD, «Облыстық клиникалық аурухана» МКК патологоанатом-дәрігері, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел.: 87013277033, e-mail: Stabaeva@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8598-1829>;

Кабилдина Н.А. – медицина ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор, онкология және сәулелік диагностика кафедрасының меңгерушісі, «Қарағанды Медициналық университет» КеАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел.: 87212503930, e-mail: Kabildina@qmu.kz ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9139-4241>

Нығызбаева Р.Ж. – медицина магистрі, «Облыстық клиникалық аурухана» МКК патологоанатом-дәрігері, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел.: 87212503930, e-mail: Nygyzbaeva@qmu.kz, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6264-1872>

Жумакаева С.С. – PhD, «Қарағанды Медициналық университет» КеАҚ онкология және сәулелік диагностика кафедрасының қауымдастырылған профессоры, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел.: 87212503930, e-mail: Assylbek_001@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7072-554X>

Турдыбекова Я.Г. – PhD, «Қарағанды Медициналық университет» КеАҚ акушерлік, гинекология және перинатология кафедрасының қауымдастырылған профессоры, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел.: 87212503930, e-mail: Turdybekova@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8742-6300>

Хат-хабарларға арналған мекен-жай: Стабаева Л.М., НАО «Медицинский университет Караганды», Республика Казахстан, Караганда 1000008, ул. Гоголя, 40.

Авторлардың қосқан үлесі:

тұжырымдамасына – Жумакаева А.М., Кабилдина Н.А.

ғылыми дизайнына – Жумакаева А.М., Стабаева Л.М.

мәлімделген ғылыми зерттеуді жүзеге асыруына – Иманбаева Г.Н., Жумакаева С.С.

мәлімделген ғылыми зерттеудің интерпретациясына – Турдыбекова Я.Г., Нығызбаева Р.Ж.

ғылыми мақаланың құрылуына – Иманбаева Г.Н., Стабаева Л.М.

Қаржыландыру: Авторлар ешқандай қаржыландыру жоқ деп мәлімдейді.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар ешқандай мүдделер қақтығысы жоқ деп мәлімдейді.

Зерттеудің ашықтығы: Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.

Authors' data:

Zhumakayeva A.M. – PhD., Associate professor of the Oncology and Radiation Riagnostics Department, «Karaganda Medical University» NPJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. 87078280031 e-mail: aynura_tuleuova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9139-4241>;

Imanbayeva G.N. – Assistant professor of the Morphology Department, «Karaganda Medical University» NPJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. 87212503930, e-mail: Imanbaeva@qmu.kz, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9091-4601>;

Stabayeva L.M. (corresponding author) – PhD, «Regional Clinical Hospital» MSE, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. 87013277033, e-mail: Stabaeva@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8598-1829>;

Kabildina N.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Oncology and Radiation Diagnostics Department, «Karaganda Medical University» NPJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. 87212503930, e-mail: Kabildina@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9139-4241>;

Nygyzbayeva R.Zh. – Master of Medicine, «Regional Clinical Hospital» MSE, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. 87212503930, e-mail: Nygyzbaeva@qmu.kz, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6264-1872>;

Zhumakayeva S.S. – PhD, Associate professor of the Oncology and Radiation Riagnostics Department, «Karaganda Medical University» NPJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. 87212503930, e-mail: Assylbek_001@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7072-554X>;

Turdybekova Y.G. – PhD, Associate professor of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, «Karaganda Medical University» NPJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. 87212503930, e-mail: Turdybekova@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8742-6300>.

Address for correspondence: Stabayeva L.M., «Karaganda Medical University» NPJSC, Gogol St. 40, Karaganda 100008, the Republic of Kazakhstan.

Authors' input:

contribution to the study concept – Zhumakayeva A.M., Kabildina N.A.

study design – Zhumakayeva A.M., Stabayeva L.M.

execution of the study – Zhumakayeva A.M., Imanbayeva G.N.,

interpretation of the study – Nygyzbayeva R.Zh., Turdybekova Y.G.

preparation of the manuscript – Imanbayeva G.N., Stabayeva L.M.

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: Authors take full responsibility for the content of this manuscript.

Получено / Received / Жіберілді: 13.12.2023