

Д.Э. Рыспаева¹
И.А. Крячок¹
И.И. Смоланка¹
И.В. Досенко¹
А.Д. Лобода¹
Е.М. Алексик¹
Е.А. Кошик²

¹Национальный институт
рака МЗ Украины

²Патоморфологическая
лаборатория
«CSD Health Care»,
Киев, Украина

Ключевые слова: рак молочной железы, топоизомераза IIα, индекс пролиферации Ki-67, выживаемость, химиотерапия, трижды негативный подтип, логистическая модель, прогноз.

ТОПОИЗОМЕРАЗА IIα КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА И ОТВЕТА НА ХИМИОТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТОК С ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Цель: изучение возможности использования уровня экспрессии белка топоизомеразы IIα (Торо IIα) в качестве дополнительного предиктивного и прогностического маркера химиотерапии пациенток с операбельным раком молочной железы (РМЖ). **Объект и методы:** проведено ретроспективное исследование образцов опухолевой ткани и данных медицинских карт 107 пациенток с инвазивным РМЖ, которые проходили лечение в Национальном институте рака за период с 2008 по 2013 г. Проанализированы данные пациенток, которым не проводили ($n = 52$) или проводили ($n = 55$) неоадьювантную химиотерапию (НАХТ) до оценки уровня экспрессии Торо IIα. В качестве факторных признаков были взяты: возраст больных, молекулярные подтипы опухоли, индекс пролиферации Ki-67, отсутствие или проведение НАХТ, проведение адьювантной химиотерапии, показатели общей выживаемости. Все данные проанализированы с использованием статистических пакетов программного обеспечения MedCalc 17.9.2 (MedCalc Software BVBA, 1993–2017). **Результаты:** анализ коэффициентов логистических моделей показал наличие связи между уровнем индекса пролиферации Ki-67 и вероятностью экспрессии Торо IIα: последняя возрастает с повышением индекса Ki-67 (отношение шансов (ОШ) 1,03; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,05) на каждый 1%. Выявлена положительная связь между экспрессией Торо IIα и трижды негативным фенотипом РМЖ (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,1–7,1). Высокая экспрессия Торо IIα в первичной опухоли без проведения НАХТ сопровождалась уменьшением общей выживаемости пациенток ($p = 0,03$), что позволяет рассматривать ее как показатель прогноза РМЖ. **Вывод:** экспрессию Торо IIα возможно расценивать как один из дополнительных предиктивных и прогностических маркеров лечения РМЖ.

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемым в мире новообразованием и ведущей причиной смерти женщин со злокачественной патологией, на долю которой приходится 25% от общего числа случаев рака (1,68 млн) [1]. В Украине РМЖ в течение последних лет занимает первое место среди заболеваемости (19,5%) и смертности (20,1%) у женщин [2].

Лекарственная терапия остается важнейшим компонентом комплексного лечения больных РМЖ как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания. Выбор терапевтической тактики определяется индивидуальными биологическими особенностями опухоли и пациентки в соответствии с экспрессией определенных белков опухолевыми клетками. Установление статуса рецепторов гормонов и белка HER-2 для подбора таргетной терапии РМЖ уже стало классическим примером молекулярной индивидуализации лечения.

Предполагается, что идентификация молекулярных маркеров химиочувствительности позволит

улучшить результаты противоопухолевой терапии. Химиотерапия (ХТ) является неотъемлемой частью системного лечения при РМЖ на всех этапах развития болезни, может быть назначена в качестве неоадьювантного (предоперационного) и адьювантного режима. Одними из активно используемых для ХТ являются препараты группы антрациклинов. Определить заранее химиочувствительность опухоли по отношению к конкретным препаратам пока невозможно, так как отсутствуют стандартизованные тесты.

В литературе представлены данные о зависимости чувствительности линий опухолевых клеток к антрациклинам от уровня экспрессии топоизомеразы IIα (type IIα topoisomerase — Торо IIα) [3, 4]. Продемонстрировано [5], что одной из внутриклеточных мишеней антрациклина является ген *Торо IIα*, расположенный на хромосоме 17q12-q21 рядом с *ErbB-2* (*HER-2/neu*), который является наиболее часто амплифицированным онкогеном при РМЖ.

Результаты нескольких ретроспективных исследований показали, что антрациклинсодержащая терапия может быть эффективной только у пациентов с РМЖ, которые имеют амплификацию гена *HER-2* [6, 7]. Также сообщалось о положительной связи между гиперэкспрессией белка *HER-2* и благоприятным ответом на антрациклины [8, 9]. В то же время авторы других работ оспаривают существование ассоциации между гиперэкспрессией *HER-2* и ответом на антрациклинсодержащую терапию [10, 11]. В исследованиях [12] показано, что применение антрациклинов было успешным в подгруппе пациенток без гиперэкспрессии *HER-2*, в частности при трижды негативных (ТН) и умеренно гормоночувствительных опухолях. Существуют работы, авторы которых связывают высокий уровень экспрессии топоизомеразы с риском рецидива опухоли [13] или же представляют уровень экспрессии белков *HER-2* и Торо $\Pi\alpha$ в качестве независимых прогностических факторов [14], но не маркеров, которые прогнозируют ответ на антрациклины. Имеющиеся данные об изменении уровня экспрессии Торо $\Pi\alpha$ как прогностического и предиктивного маркера в образцах опухолей молочной железы являются спорными. Неоднозначные сведения о предиктивном значении экспрессии Торо $\Pi\alpha$, предписывающие использование избирательного лечения антрациклинами, требуют подтверждающих доказательств и проведения дополнительных исследований. В связи с вышесказанным целью нашей работы стало изучение возможности использования уровня экспрессии Торо $\Pi\alpha$ в образцах опухолевой ткани пациенток с РМЖ в качестве дополнительно-го предиктивного и прогностического маркера ХТ.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для ретроспективного исследования использовали образцы опухолевой ткани и медицинские карты 107 пациенток с инвазивным РМЖ, которые проходили лечение в Национальном институте рака за период с 2008 по 2013 г.

Критерии включения в данное исследование были следующими: пол; гистологически подтвержденный диагноз РМЖ; опухолевые образцы, доступные для исследования. Проанализированы медицинские карты каждой пациентки для получения клинической информации. Стадия заболевания в соответствии с медицинской картой классифицировалась в соответствии с категориями TNM American Joint Committee on Cancer (AJCC), 6-е издание, фенотип опухоли — согласно Сен-Галенскому консенсусу [15]. Статус рецепторов к эстрогенам и прогестерону на клетках опухоли, уровень экспрессии Ki-67 определяли иммуногистохимическим (ИГХ) методом согласно рекомендациям American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) [16]. Для оценки уровня экспрессии Торо $\Pi\alpha$ рассматривали ядерное окрашивание опухолевого материала по ранее

описанной методике [17]. Оценочными переменными были: возраст, состояние лимфатических узлов, стадии заболевания, статус рецепторов к эстрогенам и прогестерону, экспрессия *HER-2*-онкогена. Были проанализированы показатели общей выживаемости (ОВ). Протокол проведения исследования одобрен локальным комитетом по этике.

Все данные проанализированы с использованием статистических пакетов программного обеспечения MedCalc 17.9.2 (MedCalc Software BVBA, 1993–2017). Для анализа и представления данных использовали методы описательной статистики. При сравнении количественных показателей в двух группах использовали критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо W-критерий Вилкоксона (в случае закона распределения, отличного от нормального). Для выявления степени выраженности связи использовали метод построения и анализа кривых операционных характеристик (receiver operating characteristic — ROC) и оценивали значение площади под кривой (area under the curve — AUC), чувствительность и специфичность теста. При анализе отдаленных результатов лечения использован метод построения кривых выживаемости. Критический уровень значимости $\alpha = 0,05$.

Клинико-патологическая характеристика пациенток. В данное исследование были включены образцы опухолевой ткани 107 пациенток с РМЖ. Сформированы две группы: группу 0 составили пациентки ($n = 52$), у которых исследовали первичную опухоль до проведения ХТ; группу 1 — пациентки ($n = 55$), у которых опухолевую ткань исследовали после проведения неoadъювантной ХТ (НАХТ). Медиана наблюдения составила 48,5 мес (межквартильный размах $Q_1 = 36,5$ мес; $Q_3 = 63,5$ мес).

Из проведенного анализа следует, что НАХТ проводилась пациенткам преимущественно до 50 лет (различие между группами по возрасту статистически значимо; $p = 0,04$) (табл. 1). Медиана возраста для группы 0 составила 52,5 года, для группы 1 — 47 лет.

Большинству пациенток (70,9%) с местно-распространенным процессом проводили НАХТ в соответствии со стандартными протоколами лечения. Схемы НАХТ включали антрациклины (в 90,7%) и паклитаксел (в 9,3%). Распределение по фенотипу опухоли не выявило статистически значимого отличия между группами ($p = 0,78$). В обеих группах основную часть составили пациентки с люминальными подтипами опухоли — люминальный А и люминальный В (*HER-2*-негативный). В группе 0 данные подтипы составили 71,1%, в группе 1 — 67,2%. Это позволяет заключить, что при назначении НАХТ определяющим явился не столько ИГХ подтип, сколько размер опухоли и наличие поражения регионарных лимфатических узлов. Адъювантную ХТ (АХТ) проводили у большинства (90,4%) пациенток группы 0 и всех пациенток группы 1. Используются стандартные режимы с соблюдением оптимальной дозовой интенсивности (табл. 2).

Таблица 1

Клинико-патологическая характеристика больных

Показатель		Группа 0 (n=52)	Группа 1 (n=55)	Уровень значимости различия, p
Возраст ($\bar{X} \pm SD$), лет		50,6 \pm 10,5	46,5 \pm 9,6	0,04
Диапазон возраста, лет		27–71	28–64	
Медиана, лет		52,5	47	
25–75% квантили, лет		42,5–58,5	39,3–55,0	
Стадия (AJCC), n (%)	I	4 (7,7)	0	0,03
	IIA	20 (38,5)	6 (10,9)	
	IIIB	18 (34,6)	22 (40,0)	
	IIIA	10 (19,2)	26 (47,3)	
	IIIB	–	1 (1,8)	
Категория T, n (%)	1	6 (11,5)	2 (3,6)	0,003
	2	46 (88,5)	41 (74,5)	
	3	0 (0,0)	10 (18,2)	
	4	0 (0,0)	2 (3,6)	
Категория N, n (%)	0	22 (42,3)	9 (16,4)	0,02
	1	20 (38,5)	24 (43,6)	
	2	10 (19,2)	22 (40,0)	
Подтип, n (%)	Люминальный A	19 (36,6)	18 (32,7)	0,78
	Люминальный B (HER-2 ⁻)	18 (34,6)	19 (34,5)	
	Люминальный B (HER-2 ⁺)	1 (1,9)	4 (7,3)	
	TN	12 (23,1)	12 (21,8)	
	HER-2 экспрес- сивный	2 (3,8)	2 (3,6)	

Таблица 2

Режимы АХТ

Режим АХТ*	Группа 0		Группа 1		Уровень значимости различия, p
	n	%	n	%	
Не прово- дилась	5	9,6	0	0,0	0,01
АС/ФАС	38	73,1	45	81,8	
АТ	0	0,0	3	5,5	
Т	0	0,0	3	5,5	
CMF	9	17,3	4	7,2	

*АС – доксорубин + циклофосамид; ФАС – доксорубин + 5-флуороурацил + циклофосамид; CMF – циклофосамид + 5-флуороурацил + метотрексат; АТ – доксорубин + паклитаксел; Т – доцетаксел или паклитаксел.

В обеих группах в основном использовали содержащие антрациклин схемы ХТ (см. табл. 2). Анализ использования схем АХТ для лечения пациентов различных групп показал статистически значимые отличия в терапевтических подходах ($p = 0,01$). В группе 0 режимы АХТ составляли схемы с включением антрациклинов (73,1%), CMF (17,3%) и совсем не использовалась группа таксанов. В 5 случаях (9,6%) в этой группе АХТ не проводилась.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для анализа связи биомаркера Торо II α с факторными признаками использован метод построения однофакторной модели логистической регрессии. Для значения Торо II α $\leq 25\%$ переменная про-

гнозирования принимала значение $Y = 0$ (отсутствие экспрессии), при значении Торо II α $> 25\%$ – $Y = 1$ (наличие экспрессии). В качестве факторных признаков взяты следующие показатели: возраст больных, отсутствие или проведение НАХТ, проведение АХТ, молекулярные подтипы опухоли, индекс пролиферации Ki-67.

При построении однофакторных моделей логистической регрессии (табл. 3) установлено, что экспрессия Торо II α связана с наличием экспрессии Ki-67 ($p = 0,01$; отношение шансов (ОШ) 1,03 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,05) и TN фенотипом опухоли ($p = 0,04$; ОШ 2,7 (95% ДИ 1,1–7,1)). Не выявлено связи экспрессии Торо II α с такими показателями, как возраст, HER-2-позитивный фенотип опухоли, режимы проведения ХТ (см. табл. 3).

Таблица 3

Коэффициенты однофакторных логистических моделей прогнозирования вероятности экспрессии Торо II α для больных ретроспективной группы

Факторный признак	Значения коэффициентов модели, $b \pm m$	Уровень значимости отличия коэффициента от 0	Показатель ОШ (95% ДИ)
Возраст	-0,01 \pm 0,02	0,54	–
Группа 1 vs 0	-0,33 \pm 0,39	0,40	–
Индекс пролиферации Ki-67	0,03 \pm 0,01	0,01	1,03
TN vs люминальный	1,01 \pm 0,48	0,04	2,70
HER-2 ⁺ vs люминальный	0,27 \pm 0,71	0,70	–
АХТ без антрациклинов vs АХТ антрациклинсодержащая	-0,11 \pm 0,55	0,84	–
Без ХТ vs АХТ антрациклинсодержащая	-20,30	–	–

Для выбора оптимального порога в модели связи между уровнем экспрессии Торо II α и индексом пролиферации Ki-67 использован метод анализа кривых операционных характеристик теста (ROC). Площадь под ROC-кривой $AUC = 0,65$ (95% ДИ 0,55–0,75), статистически значимо $> 0,5$ ($p = 0,01$), что свидетельствует о наличии связи между этими маркерами (рис. 1).

В данной когорте пациенток после анализа ROC-кривой логистической модели выявлено, что в случае повышения индекса пролиферации Ki-67 $> 25\%$ прогнозируется высокая экспрессия маркера Торо II α . При выбранном пороге Ki-67 чувствительность теста составила 50% (95% ДИ 32,9–67,1%), специфичность – 73,4% (95% ДИ 60,3–84,5%).

При проведении анализа установлено, что у пациенток с TN фенотипом опухоли также выявлена высокая экспрессия Торо II α , а поскольку TN злокачественные образования часто характеризуются высокими показателями пролиферации, не удивительно наличие этой связи. На рис. 2 представлена характеристическая ROC-кривая для модели свя-

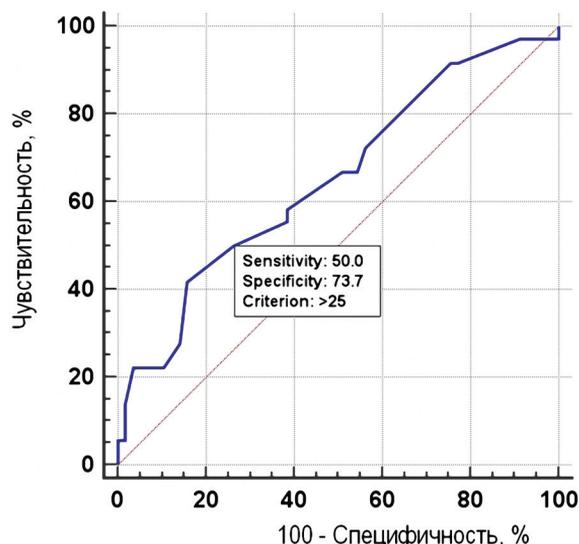


Рис. 1. ROC-кривая логистической модели прогнозирования вероятности экспрессии маркера Торо IIа в зависимости от индекса пролиферации Ki-67

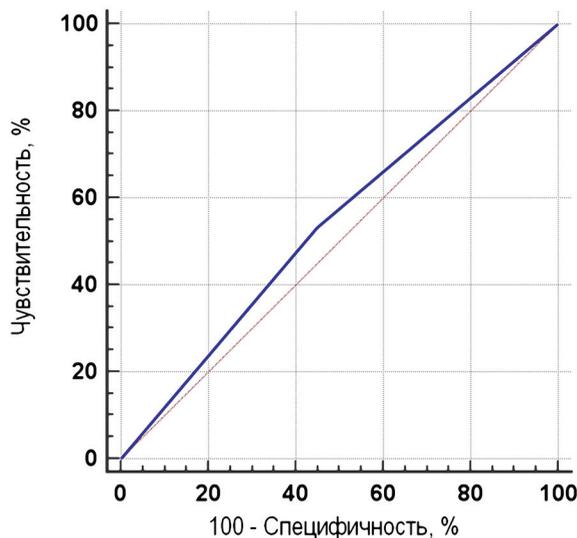


Рис. 3. ROC-кривая логистической модели прогнозирования вероятности экспрессии маркера Торо IIа в зависимости от проведения НАХТ

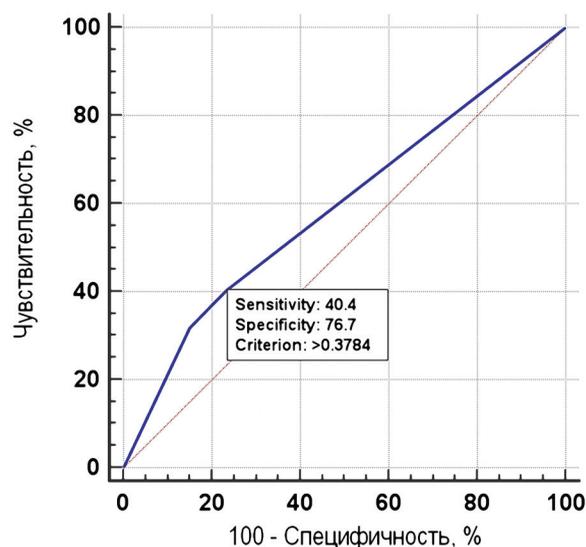


Рис. 2. ROC-кривая логистической модели прогнозирования вероятности экспрессии маркера Торо IIа в зависимости от ТН подтипа опухоли

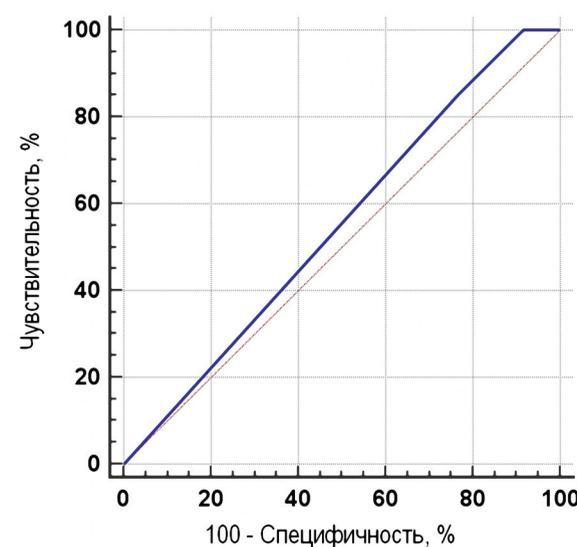


Рис. 4. ROC-кривая логистической модели прогнозирования вероятности экспрессии Торо IIа в зависимости от проведения АХТ

зи наличия экспрессии Торо IIа и ТН РМЖ. AUC операционных характеристик для этой модели составила 0,59 (95% ДИ 0,50–0,69; $p = 0,045$), что свидетельствует о наличии слабой связи между данными признаками. При выборе оптимального порога теста его чувствительность достигала 40,4% (95% ДИ 26,4–55,7%), специфичность — 76,7% (95% ДИ 64,0–86,6%).

Анализ кривых операционных характеристик модели прогнозирования экспрессии Торо IIа в зависимости от проведения НАХТ в группах пациенток представлен на рис. 3. Как видно из рис. 3, кривая проходит почти по диагонали графика, что свидетельствует об отсутствии связи между экспрессией маркера Торо IIа и проводимой НАХТ. AUC операционных характеристик в этом случае состави-

ла 0,54 (95% ДИ 0,44–0,64), не отличается от 0,5 при $p = 0,40$.

На рис. 4 представлены ROC-кривая прогнозирования вероятности экспрессии Торо IIа и проводимой АХТ. AUC операционных характеристик равнялась 0,55 (95% ДИ 0,45–0,65; $p = 0,20$), что также свидетельствует об отсутствии связи между признаками.

С целью определения прогностического влияния экспрессии Торо IIа на выживаемость использован метод анализа кривых выживаемости по Каплану — Мейеру. В группе 0, где исследовали первичную опухоль у пациенток с благоприятными клинико-морфологическими данными, медиана выживаемости составила 63,0 мес (56,0–78,0 мес) (рис. 5). Однако характер распределения кривых вы-

живаемости в зависимости от наличия (+) или отсутствия (-) экспрессии Торо IIα в опухоли без проведения ХТ выявил значимое различие между ними ($p = 0,03$). При наличии экспрессии Торо IIα выживаемость составила 57,0 мес (54,0–73,0 мес); при отсутствии экспрессии данного белка — 78,0 мес (58,0–95,0 мес). То есть отсутствие экспрессии белка Торо IIα в опухолевых клетках пациенток группы 0 свидетельствует о благоприятном прогнозе заболевания.

Медиана выживаемости пациенток группы 1, у которых экспрессию белка Торо IIα определяли после проведения НАХТ, также составила 63,0 мес (19,0–47,8 мес) (рис. 6). Но, в отличие от пациенток группы 0, показатели выживаемости были лучше при наличии экспрессии белка Торо IIα — 76,8 мес (76,8–76,8 мес), при отсутствии экспрессии этого белка медиана выживаемости составила 54,0 мес (39,0–81,4 мес). Изменение кривых выживаемости в данном случае может свидетельствовать о снижении пролиферативной активности и, следовательно, агрессивности опухоли, что в конечном итоге способствует увеличению выживаемости в этой подгруппе пациенток.

Таким образом, в первичной опухоли мы получили значимое повышение экспрессии белка Торо IIα и снижение ОВ ($p = 0,03$) у пациенток этой группы, после проведения НАХТ такая взаимосвязь не отмечалась. Полученные нами данные о том, что высокая экспрессия Торо IIα связана с риском рецидива и снижения ОВ, что свидетельствует о прогностической значимости этого биомаркера, имеют подтверждение и у других исследователей [13, 14].

Анализ коэффициентов логистических моделей позволяет сделать вывод о наличии связи между уровнем индекса пролиферации Ki-67 и вероятностью экспрессии Торо IIα. Установлено, что вероятность экспрессии Торо IIα возрастает с повышением индекса Ki-67 (ОШ 1,03; 95% ДИ 1,01–1,05) на каждый 1%. Иными словами, высокая пролиферация сопровождается экспрессией Торо IIα, что может использоваться как дополнительный маркер агрессивного поведения опухоли. Наши данные согласуются с ранее представленными сведениями о прямой корреляции экспрессии Ki-67 с экспрессией Торо IIα [13, 18, 19].

Помимо этого, выявлена положительная связь экспрессии Торо IIα и ТН фенотипа РМЖ ($p = 0,04$). Экспрессия белка Торо IIα может быть важным контрольным показателем для проведения ХТ антрациклинами у пациенток с данным подтипом РМЖ (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,1–7,1).

Мы не выявили взаимосвязи между экспрессией Торо IIα и экспрессией/амплификацией *HER-2* ($p = 0,70$), в отличие от ранее опубликованных исследований [9, 12], в которых была показана значимая связь между амплификацией *HER-2* и благоприятным ответом на антрациклины. В то же время другие авторы отмечают, что в отличие от *HER-2*, когда

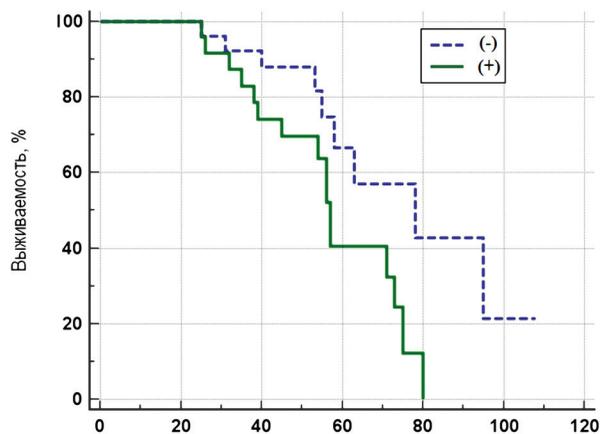


Рис. 5. Анализ кривых выживаемости пациенток группы 0 в зависимости от наличия (+) или отсутствия (-) экспрессии Торо IIα в клетках первичной опухоли

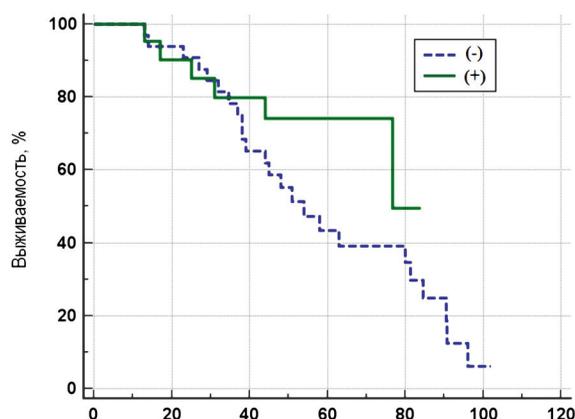


Рис. 6. Анализ кривых выживаемости у пациенток группы 1 в зависимости от наличия (+) или отсутствия (-) экспрессии Торо IIα в клетках опухоли после проведения НАХТ

амплификация гена почти всегда коррелирует с избыточной экспрессией белка при РМЖ, амплификация гена *Торо IIα*, не всегда приводит к избыточной экспрессии белка.

Мы также не получили доказательств различий в уровнях экспрессии Торо IIα между группами пациенток, получавших и не получавших НАХТ. Уровень экспрессии Торо IIα в первичной опухоли практически не отличался от такового в опухоли после проведения НАХТ, что согласуется с некоторыми данными литературы [11]. Хотя другими исследователями была отмечена корреляция экспрессии Торо IIα с благоприятным ответом опухоли на ХТ на основе антрациклинов [9, 20, 21].

Отсутствие взаимосвязи между уровнем экспрессии Торо IIα и проведением АХТ в наших исследованиях может быть обусловлено методикой измерения данного маркера. Некоторые авторы подчеркивают, что для прогнозирования ответа на антрациклины измерение амплификации *Торо IIα* с помощью FISH более специфично, чем определение его экспрессии методом ИГХ [9]. Несоответствие меж-

ду амплификацией и гиперэкспрессией может быть частично объяснено тем фактом, что Торо II α является белком, регулируемым клеточным циклом. Фактически частота экспрессии Торо II α в популяции клеток тесно связана со скоростью клеточной пролиферации, и этот белок раньше был предложен в качестве маркера пролиферации [4, 22].

ВЫВОДЫ

1. Выявлена статистически значимая положительная связь между экспрессией белка Торо II α и уровнем индекса пролиферации в первичной опухоли РМЖ, при пороге выше 25% прогнозируется высокая экспрессия Торо II α .

2. Установлено, что высокая экспрессия Торо II α у нелеченных больных является фактором неблагоприятного прогноза с показателями худшей выживаемости ($p = 0,03$).

3. Анализ логистических моделей выявил связь между экспрессией Торо II α и ТН фенотипом, но не с гиперэкспрессивным HER-2/neu РМЖ.

4. Экспрессию Торо II α возможно рассматривать как один из дополнительных предиктивных и прогностических маркеров у больных РМЖ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; **19** (8): 1893–907.
- Fedorenko ZP, Mykhailovych YuY, Hulak LO, et al. Cancer in Ukraine 2014–2015. *Bul Natl Cancer Registry of Ukraine*, № 17. Kyiv, 2016 (in Ukrainian).
- Gudkov AV, Zelnick CR, Kazarov AR, et al. Isolation of genetic suppressor elements, inducing resistance to topoisomerase II-interactive cytotoxic drugs, from human topoisomerase II cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; **90** (8): 3231–5.
- Yabuki N, Sasano H, Kato K, et al. Immunohistochemical study of DNA topoisomerase II in human gastric disorders. *Am J Pathol* 1996; **149** (3): 997–1007.
- Järvinen TA, Tanner M, Rantanen V, et al. Amplification and deletion of topoisomerase II α associate with ErbB-2 amplification and affect sensitivity to topoisomerase II inhibitor doxorubicin in breast cancer. *Am J Pathol* 2000; **156** (3): 839–47.
- Järvinen TA, Liu ET. Expression of topoisomerase II α is associated with rapid cell proliferation, aneuploidy, and c-erbB2 overexpression in breast cancer. *Am J Pathol* 1996; **148** (6): 2073–82.
- Rudolph P, Olsson H, Bonatz G, et al. Prognostic significance of Ki-67 and topoisomerase II α expression in infiltrating ductal carcinoma of the breast. A multivariate analysis of 863 cases. *Breast Cancer Res Treat* 1999; **55** (1): 61–71.
- Paik S. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; **90** (18): 1361–70.
- Coon JS, Marcus E, Gupta-Burt S, et al. Amplification and overexpression of topoisomerase II α predict response to anthracycline-based therapy in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002; **8** (4): 1061–7.
- Vincent-Salomon A, Carton M, Freneaux P, et al. ERBB2 overexpression in breast carcinomas: no positive correlation with complete pathological response to preoperative high-dose anthracycline-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 2000; **36** (5): 586–91.
- Petit T, Wilt M, Velten M, et al. Comparative value of tumour grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 2004; **40** (2): 205–11.
- Di Leo A, Desmedt C, Bartlett JM, et al. HER2 and TOP2A as predictive markers for anthracycline-containing chemotherapy regimens as adjuvant treatment of breast cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2011; **12** (12): 1134–42.
- Sandri MI, Hochhauser D, Ayton P, et al. Differential expression of the topoisomerase II alpha and beta genes in human breast cancers. *Br J Cancer* 1996; **73** (12): 1518–24.
- Fritz P, Cabrera CM, Dippon J, et al. c-erbB2 and topoisomerase II α protein expression independently predict poor survival in primary human breast cancer: a retrospective study. *Breast Cancer Res* 2005; **7** (3): R374–84.
- Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; **24** (9): 2206–23.
- Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med* 2010; **134** (7): e48–72.
- Ryspayeva DE, Smolanka II, Dudnichenko OS, et al. The expression of topoisomerase II α as a prognostic marker in patients with primary breast cancer. *Problems of Uninterrupted Medical Training and Science* 2017; **1** (24): 32–8 (in Russian).
- Şahin S, Işık Gönül İ, Çakır A, et al. Clinicopathological significance of the proliferation markers Ki67, RacGAP1, and topoisomerase 2 Alpha in breast cancer. *Int J Surg Pathol* 2016; **24** (7): 607–13.
- Jin J, Zheng D, Liu Y. Correlation between the expression of Topo II α and Ki67 in breast cancer and its clinical pathological characteristics. *Pak J Med Sci* 2017; **33** (4): 844–8.
- MacGrogan G, Rudolph P, Mascarel II, et al. DNA topoisomerase II α expression and the response to primary chemotherapy in breast cancer. *Br J Cancer* 2003; **89** (4): 666–71.
- Susini T, Berti B, Carriero C, et al. Topoisomerase II alpha and TLE3 as predictive markers of response to anthracycline and taxane-containing regimens for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Onco Targets Ther* 2014; **7**: 2111–20.
- Holden J.A. Immunohistochemical localization of DNA topoisomerase II in human gastric disorders. *Am J Pathol* 1997; **151** (1): 313.

TOPOISOMERASE II α DETERMINS THE PROGNOSIS AND RESPONSE TO CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH OPERABLE BREAST CANCER

D.E. Ryspayeva, I.A. Kriachok, I.I. Smolanka, I.V. Dosenko, A.D. Loboda, E.M. Aleksik, E.A. Koshyk

Summary. Objective: to study the possibility of using the expression level of the topoisomerase II α (Topo II α) protein in tumor tissue samples of operable breast cancer (BC) patients as a prognostic marker of the effectiveness of chemotherapy. **Object and methods:** a retrospective study of tumor tissue samples and medical records of 107 patients with invasive BC who underwent treatment at the National Cancer Institute for the period from 2008 to 2013 was conducted. Data of patients who did not undergo ($n = 52$) or conducted ($n = 55$) neoadjuvant chemotherapy (NACT) to assess the level

of expression of Topo II α were analyzed. The following indicators were used as the factor signs: patient age, molecular tumor subtypes, Ki-67 proliferation index, absence or conduct of NACT, adjuvant chemotherapy, overall survival. All data were analyzed using statistical software packages MedCalc 17.9.2 (MedCalc Software BVBA, 1993–2017). **Results:** the analysis of the coefficients of logistic models showed a correlation between the level of the Ki-67 proliferation index and the probability of the expression of Topo II α : the latter increases with an increase in the Ki-67 index (odds ratio (OR) = 1.03; 95% confidence interval (CI) 1.01–1.05) for every 1%. A positive relationship was found between the expression of Topo II α and the triple negative BC subtype ($p = 0.04$), which allows the expression of this protein to be considered an important reference for CT of this subtype of BC (OR = 2.7;

95% CI 1.1–7.1). High expression of Topo II α in the primary tumor without NACT was accompanied by a decrease in the overall survival of patients ($p = 0.03$), which allows us to consider it as a predictor of BC. **Conclusion:** the expression of Topo II α can be considered as one of the additional predictive and prognostic markers for the treatment of BC.

Key Words: breast cancer, topoisomerase II α , Ki-67 proliferation index, survival, chemotherapy, triply negative subtype, logistic model, prognosis.

Адрес для переписки:

Рыспаева Д.Э.

03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43

Национальный институт рака МЗ Украины

E-mail: ryspayeva1@gmail.com

Получено: 08.11.2017