



Роль паратгормон-родственного протеина в диагностике и прогнозировании развития рака молочной железы

А.С. Шатохина², И.М. Быков¹, Е.Ф. Филиппов¹, В.А. Порханов^{1,3}, А.Н. Курзанов^{1*}

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар, Россия

³ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

* А.Н. Курзанов, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, kurzanov@mail.ru

Поступила в редакцию 21 февраля 2022 г. Исправлена 15 марта 2022 г. Принята к печати 23 марта 2022 г.

Резюме

В настоящее время имеется ограниченное количество данных, подтверждающих использование паратгормон-родственного протеина в целях диагностики рака молочной железы и прогнозирования развития заболевания. В данном обзоре представлены результаты исследований диагностического потенциала паратгормон-родственного протеина в качестве биомаркера рака молочной железы и существующая в современной литературе информация, отражающая очевидные противоречия по поводу клинической или прогностической значимости этого белка при первичном онкопоражении молочной железы, корреляции его экспрессии с риском костного метастазирования и выживаемостью пациентов.

Результаты доклинических и клинических исследований показывают, что паратгормон-родственный протеин ингибирует прогрессирование опухоли и уменьшает ее метастазирование на ранних стадиях заболевания, что ведет к улучшению выживаемости, но действует противоположным образом, способствуя развитию опухоли, образованию метастазов и снижению выживаемости пациентов при запущенных формах рака. Эти исследования подтверждают идею о двойной роли паратгормон-родственного протеина при раке молочной железы.

Использование паратгормон-родственного протеина для ранней диагностики рака молочной железы и прогнозирования развития этого заболевания в настоящее время становится предметом детальных научных исследований, что подтверждается информацией, представленной в данном обзоре.

Ключевые слова: рак молочной железы, биомаркеры, прогнозирование развития заболевания

Цитировать: Шатохина А.С., Быков И.М., Филиппов Е.Ф., Порханов В.А., Курзанов А.Н. Роль паратгормон-родственного протеина в диагностике и прогнозировании развития рака молочной железы. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(3): 79–86. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-79-86>

Role of parathyroid hormone-related protein in breast cancer detection and prognosis

Alina S. Shatokhina², Ilya M. Bykov¹, Evgeny F. Filippov¹, Vladimir A. Porhanov^{1,3}, Anatoly N. Kurzanov^{1*}

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Clinical Oncology Dispensary no. 1, Krasnodar, Russian Federation

³ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1, Krasnodar, Russian Federation

* Anatoly N. Kurzanov, Kuban State Medical University, 4, M. Sedina Str., Krasnodar, 350063, kurzanov@mail.ru

Received: February 21, 2022. Received in revised form: March 15, 2022. Accepted: March 23, 2022.

Abstract

Currently, there are limited data supporting the use of parathyroid hormone-related protein for the purposes of breast cancer detection and disease prognosis. This literature review covers research results on diagnostic potential of parathyroid hormone-related protein as a biomarker for breast cancer, as well as the information available in the scientific literature, reflecting obvious contradictions regarding clinical and prognostic importance of this protein in the primary breast cancer, correlation of its expression with the risk of bone metastasis and survival of patients.

Results of preclinical and clinical research show, that parathyroid hormone-related protein inhibits tumor progression and decreases its metastasis at early stages of the disease, which improves the survival rate, but it has an opposite effect at the advanced stages of cancer, as it increases tumor development and metastasis, and reduces survival rates. Altogether, these studies prove an idea that parathyroid hormone-related protein plays a double role in breast cancer.

Use of parathyroid hormone-related protein for breast cancer early detection and disease prognosis is currently becoming a subject of detailed scientific research studies, which is confirmed by the facts presented in this literature review.



Keywords: breast cancer, biomarker, disease development prognosis

Cite this article as: Shatokhina A.S., Bykov I.M., Filippov E.F., Porhanov V.A., Kurzanov A.N. Role of parathyroid hormone-related protein in breast cancer detection and prognosis. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(3):79–86. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-79-86>

Диагностический потенциал паратгормон-родственного протеина в качестве биомаркера рака молочной железы

Первая медицинская проблема рака молочной железы (РМЖ) – это своевременная диагностика. Краеугольным камнем клинической практики по-прежнему остаются традиционные методы, такие как компьютерная томография, рентгенография и сцинтиграфия костей, позитронно-эмиссионная томография, биопсия опухоли под визуальным контролем, магнитно-резонансная томография. Другой подход заключается в использовании биомаркеров. N-концевой телопептид коллагена I типа и C-концевой телопептид коллагена I типа, высвобождаемые при резорбции кости, были оценены как биомаркеры метастазов РМЖ в кости [1]. Исследования *in vitro* и *in vivo*, а также клинические исследования, изучающие паратгормон-родственный протеин (ПТГрП) как диагностический фактор, дали неоднозначные противоречивые результаты, усложняя понимание роли молекулы в онкогенезе и метастазировании опухоли. При РМЖ костные метастазы были связаны с присутствием микроРНК miR-214, miR-10a и miR-10b. Эти микроРНК активируются фактором транскрипции RUNX2 (Runt-related transcription factor 2). MiR-214 можно использовать в качестве биомаркера метастазов РМЖ в кости. Экспрессия miR-135 и miR-203 была связана со сниженной экспрессией RUNX2 при метастатическом РМЖ, что делает их потенциальной терапевтической мишенью [2].

При РМЖ ПТГрП выявляется примерно в 60% первичных опухолей и более чем в 70% костных метастазов, тогда как только 17% внекостных метастазов экспрессируют ПТГрП [3]. Более высокая экспрессия ПТГрП положительно коррелирует с инвазивным фенотипом опухоли и развитием метастазов в костях. ПТГрП является эффектором трансформирующего фактора роста (TGF- β) в развитии и прогрессировании остеолитических метастазов в кости. TGF- β , высвобождающийся в костном матриксе во время остеолитической резорбции, усиливает продукцию ПТГрП опухолевыми клетками. Затем ПТГрП стимулирует резорбцию кости и развивает метастатический потенциал опухолевых клеток. Таким образом, существует петля обратной связи между клетками карциномы и микроокружением кости, что приводит к порочному кругу [3]. Сверхэкспрессия как TGF- β , так и ПТГрП коррелировали с размером опухоли, большей долей метастазов в подмышечные лимфатические узлы и более поздней клинической стадией РМЖ [3].

ПТГрП и его фрагменты исследуются для определения их диагностического потенциала при различных видах рака человека. Предполагается, что у пациентов с РМЖ может быть выявлен протеомный паттерн, позволяющий различать пациентов с РМЖ с метастазами в кости или без них с высокой специфичностью и чувствительностью [4]. Для проверки этой гипотезы разработан диагностический протеомный профиль, который был подтвержден путем анализа плазмы пациентов с РМЖ. Выявлен диагностический пул, содержащий 13 белков (чувствительность 97% и специфичность 82%), который отличал пациентов с РМЖ с костными метастазами от пациентов без метастазирования в кости. Основной дискриминационный протеин в этом пуле (уникальный N-концевой пептидный фрагмент ПТГрП (12–48) был идентифицирован в качестве плазменного биомаркера метастазов РМЖ в кости с чувствительностью 91% и специфичностью 93% [4]. С помощью масс-спектрометрии был определен значительно повышенный уровень ПТГрП (12–48) в плазме больных РМЖ с метастазами в кости по сравнению с контрольной группой без метастазов ($p < 0,0001$). Оценка диагностического потенциала ПТГрП (12–48), как отдельного биомаркера либо в сочетании с измерением маркера резорбции кости N-телопептида коллагена I типа (NTx) с использованием модели логистической регрессии показала, что ПТГрП (12–48) и NTx классифицировали группы пациентов с высокой точностью (AUC = 0,85 и 0,95 соответственно). Измерение ПТГрП (12–48) в сочетании с NTx повышает диагностическую специфичность и точность обнаружения костных метастазов РМЖ. Обнаружение ПТГрП (12–48) – позитивного иммуноокрашивания в опухолевых клетках костного метастаза РМЖ человека, а также в остеокластах [5], свидетельствует о том, что ПТГрП (12–48) экспрессируется и первичными, и метастатическими опухолями молочной железы. Эти данные могут предоставить новые возможности для улучшенной диагностики метастазирования РМЖ.

Обычные методы обнаружения ПТГрП, такие как иммунорадиометрический анализ (IRMA), не обладают достаточной чувствительностью. Был разработан сверхчувствительный анализ [6] для количественного измерения в крови интактного ПТГрП (1–173), а также циркулирующих N-концевых и C-концевых пептидных фрагментов с пределами обнаружения примерно в 1 тыс. раз ниже, чем IRMA. Установлено, что концентрации циркулирующей изоформы ПТГрП (1–173) и ее C-концевых фрагментов были незначительными

меньше, чем концентрации всех изоформ ПТГрП (1–141, 1–139 и 1–173) и их фрагментов. Обнаружены значительные различия между уровнями ПТГрП у здоровых людей по сравнению с больными раком. ROC-анализ дал 96–100% специфичности и 80–83% чувствительности для выявления рака при использовании совместного анализа ПТГрП (1–86) и ПТГрП (1–173). Результаты свидетельствуют о высоком потенциале нового сверхчувствительного иммуноанализа ПТГрП (1–86) и (1–173) для клинической диагностики, прогнозирования и терапевтического мониторинга у пациентов с РМЖ на ранней и поздней стадиях.

Ранее проведено сравнение уже используемых сывороточных маркеров при распространенном РМЖ (СОЭ, СЕА и СА15–3) с более новым потенциальным маркером ПТГрП [7]. ПТГрП не был ни чувствительным (22%), ни специфичным (90,1%) сывороточным маркером по сравнению с СЕА или СА15-3. С помощью иммуногистохимии было обнаружено, что ПТГрП экспрессируется примерно в двух третях случаев первичного РМЖ [8], а уровни ПТГрП в плазме крови были повышены у 70% женщин с РМЖ и метастазами в костях с гиперкальциемией [9]. Показатели экспрессии ПТГрП и его рецептора РТН1R при РМЖ человека коррелировали с клиническим исходом [10]. Уровни экспрессии оценивали количественно с помощью Q-PCR и анализировали в зависимости от стадии и степени выраженности опухоли, наличия локального рецидива, отдаленных метастазов и выживаемости после медианного периода наблюдения в 120 мес. Распределение ПТГрП и его рецептора в тканях РМЖ человека оценивали иммуногистохимически. Полученные результаты позволили зафиксировать значительно более высокие уровни транскрипта ПТГрП в онкотрансформированных тканях молочной железы по сравнению с нормальными тканями и показали, что повышенная экспрессия мРНК ПТГрП положительно коррелирует с прогрессированием заболевания. Протоковые карциномы имели более высокий уровень транскриптов ПТГрП по сравнению с менее злокачественными формами опухоли. Авторы констатировали, что экспрессия ПТГрП повышена у человека при РМЖ, особенно у пациентов с агрессивными опухолями.

По многочисленным данным, ПТГрП либо усиливает, либо ингибирует пролиферацию, дифференцировку и гибель клеток РМЖ в клеточных линиях [11–13]. Сообщается, что экспрессия ПТГрП коррелирует с экспрессией рецепторов эстрогена и прогестерона, более дифференцированной гистологией, меньшим количеством метастазов и лучшим прогнозом [14, 15]. ПТГрП, обнаруживаемый в сыворотке, можно использовать для терапевтического мониторинга пациентов с диагнозом тройного отрицательного РМЖ [16].

Проведено крупномасштабное исследование [17], включающее данные 55540 случаев РМЖ у женщин европейского, 1116 случаев африканского и 6269 случаев восточноазиатского происхождения в Консорциуме онкологической ассоциации (BCAC), а также информацию о 15252 носителях мутации гена *BRCA1* в Консорциуме исследователей модификаторов *BRCA1/2*. Идентифицировано 6 предполагаемых функциональных вариантов с убедительными доказательствами регуляции экспрессии генов, среди которых полиморфизм *rs11049453* у женщин европейского происхождения достоверно ассоциирован с экспрессией гена, кодирующего ПТГрП. Обнаружено, что этот ген был изменен в опухолях молочной железы, и эта трансформация может способствовать восприимчивости к РМЖ.

Проблемы, связанные с РМЖ, требуют новых инструментов для выявления этого заболевания на начальных стадиях, когда вероятность излечения наиболее высока. При лечении данной категории пациентов важно вовремя спрогнозировать их реакцию на терапию, а также течение или прогрессирование заболевания. В этом смысле актуален поиск новых диагностических, прогностических и предиктивных биомаркеров протеомной, геномной или иммунологической природы.

Паратгормон-родственный протеин в прогнозировании развития рака молочной железы

Существующая информация отражает очевидные противоречия по поводу прогностической значимости экспрессии ПТГрП при первичном РМЖ. Сообщалось, что экспрессия ПТГрП при РМЖ придает опухоли менее инвазивный фенотип и коррелирует с уменьшенным риском развития костного метастазирования. Показано, что пациенты с первичными ПТГрП-позитивными опухолями имели более высокую выживаемость в сравнении с больными, у которых ПТГрП отсутствовал в ткани опухоли [18–20]. Исследование 125 первичных опухолей молочной железы выявило ПТГрП-позитивность клеток в 63,2% наблюдений. При медиане наблюдения 97 мес. было обнаружено, что экспрессия ПТГрП в первичной опухоли коррелирует с развитием костных метастазов (HR 7,104 (95% ДИ, 1,782–48,110; $p = 0,0037$) наряду с наличием опухоли T4 в многофакторном логистическом регрессионном анализе. Авторы заключили, что экспрессия ПТГрП в первичном локусе онкопоражения свидетельствует о худшем исходе [21]. При РМЖ поражение лимфатических узлов считается наиболее надежным клиническим показателем прогноза. Таким образом, исследование экспрессии ПТГрП в первичных опухолях молочной железы, в сочетании с метастазами в лимфатические узлы, предлагается

в качестве нового полезного маркера для прогнозирования риска метастазирования в кости у пациентов с РМЖ [21].

Данные других исследований свидетельствуют о том, что экспрессия ПТГрП в ткани РМЖ ассоциирована с плохой выживаемостью пациентов [21, 22]. Более высокая экспрессия ПТГрП положительно коррелирует с инвазивным фенотипом опухоли и развитием метастазов в кости [3, 10]. Степень коэкспрессии ПТГрП и рецептора РТН1R при первичном и метастатическом РМЖ была сопоставлена с данными о выживаемости пациентов [22]. Полученные результаты показали частую коэкспрессию РТН1R и ПТГрП при первичном РМЖ и подтвердили, что она ассоциирована с высокой частотой развития в костных метастазах. Эти данные свидетельствуют, что экспрессия РТН1R в первичном РМЖ коррелирует с плохим прогнозом и связана с уменьшением общей и безрецидивной выживаемости пациенток. Выявление экспрессии только ПТГрП, прогнозирующее снижение безрецидивной выживаемости, не предсказывало снижение общей выживаемости. Авторы полагают, что именно присутствие рецептора РТН1R в первичной опухоли определяет доминирующую роль этого фактора в развитии клинического исхода и утверждают, что экспрессия ПТГрП, в отсутствие экспрессии его рецептора, предполагает более благоприятный результат, чем при их совместной экспрессии. Повышенный уровень и частота экспрессии рецептора РТН1R в костном метастазе, по сравнению с первичными опухолями, позволили предположить, что рецептор может играть роль в метастатическом процессе.

Исследования первичного РМЖ выявили набор генов, связанных с плохим прогнозом, предсказывающих развитие метастазов и снижение выживаемости [23]. Данные нескольких небольших исследований послужили основанием для вывода, что гиперэкспрессия ПТГрП прогнозирует более агрессивное поведение опухоли [24, 25], в то время как крупное, хорошо контролируемое клиническое исследование продемонстрировало, что экспрессия ПТГрП является независимым предиктором более доброкачественного клинического течения [15]. Таким образом, несмотря на то, что участие ПТГрП в развитии РМЖ хорошо известно, остается неясным, какое влияние оказывает гармон на развитие или прогрессирование первичных опухолей, а также их метастазирование.

В большом проспективном исследовании пациенток с инвазивным РМЖ изучалась взаимосвязь между обнаружением ПТГрП при первичном РМЖ, развитием скелетных осложнений и общей выживаемостью [18]. Медиана наблюдения составила 67 мес. (диапазон 3–120 мес.). ПТГрП обнаружен с помощью иммуногистохимии в 72% первичных опухолей молочной железы и был связан со статусом рецептора

эстрогена (ER) (отношение шансов (OR) = 2,4; 95% ДИ = 1,4–4,0; $p < 0,001$), состоянием рецепторов прогестерона (PR) (OR = 1,9; 95% ДИ = 1,1–3,2; $p = 0,01$) и наличием кальцификации опухоли (OR = 1,6; 95% ДИ = 1,0–2,6; $p = 0,05$), но не с менопаузальным статусом, размером опухоли, состоянием лимфатических узлов, степенью опухоли или наличием лимфатической/сосудистой инвазии опухолью. Пациенты с новообразованиями, содержащими обнаруживаемый ПТГрП, имели лучшую выживаемость по сравнению с пациентами с ПТГрП-негативными опухолями. Общая 5-летняя канцер-специфическая выживаемость составила 87% (95% ДИ = 82–91%) для пациентов с ПТГрП-положительными опухолями и 73% (95% ДИ = 63–81%) для пациентов с ПТГрП-отрицательными опухолями ($p = 0,002$).

Фактически HR (отношение рисков) для развития костных метастазов у женщин с опухолями, экспрессирующими ПТГрП, составляло 39% от такового у пациенток с ПТГрП-негативной опухолью (95% ДИ 21–71%, $p = 0,002$). Общий кумулятивный 5-летний риск развития костных метастазов – 26% (95% ДИ = 19–37%) для пациентов с ПТГрП-негативными первичными опухолями и 13% (95% ДИ = 9–18%) для женщин с ПТГрП-положительными опухолями ($p = 0,001$). Таким образом установлено, что локализация ПТГрП в опухолях молочной железы у женщин является независимым предиктором улучшения выживаемости и снижения риска метастазирования. Эти наблюдения противоречат первоначальной гипотезе исследователей и указывают на то, что ПТГрП-негативный рак связан с большим количеством метастазов и менее благоприятной выживаемостью. Авторы констатировали, что женщины с ПТГрП-положительным первичным РМЖ имеют более благоприятный исход и меньше метастазов в кости и другие органы. Эти результаты предполагают, что ПТГрП снижает инвазивную способность клеток опухоли молочной железы и защищает от роста опухоли в первичном месте, а также препятствует образованию отдаленных метастазов. Таким образом, защитные действия ПТГрП на ранних стадиях туморогенеза в первичном РМЖ, вероятно, отличаются от его негативных эффектов, когда диссеминированные опухолевые клетки достигают кости.

В проспективном исследовании 526 пациенток больницы Сент-Винсент Мельбурнского университета (Австралия) с операбельным РМЖ была оценена значимость иммуногистохимического выявления ПТГрП в тканях опухоли [15]. Анализ этой когорты, включающей пациентов со средним периодом наблюдения 10 лет, выявил ПТГрП в 79% первичных опухолей. Возникновение костных метастазов составляло более 30%, а выживаемость – 51% в течение 10 лет в ПТГрП-негативных случаях. Ретроспективное

клиническое исследование опухолей молочной железы показало лучшую выживаемость у пациентов, первичная опухоль которых гиперэкспрессировала ПТГрП. Вывод о том, что у пациентов с ПТГрП-положительными первичными опухолями был значительно улучшен прогноз выживаемости, оказался неожиданным. Это повышает вероятность благоприятного влияния ПТГрП при раке молочной железы, которое отличается от его способности стимулировать резорбцию кости. Исследование пациентов со средним периодом наблюдения 10 лет расширяет предыдущий анализ, проведенный после наблюдения в течение 5, 6 лет, подтверждает его выводы и повышает статистическую значимость и точность [18]. Установлено, что положительный статус ПТГрП при первичном раке молочной железы независимо связан с улучшением выживаемости и уменьшением метастазов. Улучшение выживаемости наблюдалось у пациенток с ПТГрП-положительными опухолями [расчетное однофакторное отношение рисков 0,43; 95% ДИ 0,30–0,62; $p < 0,001$]. Следовательно, коэффициент риска развития костных метастазов был ниже в группе ПТГрП-положительных пациентов. Полученные результаты позволили констатировать, что повышенная продукция ПТГрП клетками РМЖ придает им менее инвазивный фенотип, эффект, отличный от стимулирующего резорбцию кости действия, который способствует метастазированию костей [15].

Обнаружена положительная связь между экспрессией ПТГрП и гистологической степенью опухоли [26]. Однофакторный анализ продемонстрировал значительно более короткую общую выживаемость для пациентов с ПТГрП-положительным РМЖ, а многофакторный анализ доказал, что экспрессия ПТГрП опухолевой тканью и статус узлов были ассоциированы с более короткой общей выживаемостью. Следовательно, экспрессия ПТГрП не только коррелирует с метастазированием в кости, но связана с прогрессированием карциномы молочной железы, и избыточная экспрессия ПТГрП может быть потенциальным прогностическим фактором РМЖ человека.

Клиническое значение и прогностическая ценность ПТГрП у пациенток с трижды негативным РМЖ (TNBC – Triple-negative breast cancer) были подтверждены [27] с использованием общедоступного набора данных Атласа ракового генома (TCGA – The Cancer Genome Atlas). Авторы исследовали взаимосвязь между уровнями экспрессии ПТГрП и клинико-патологическими характеристиками пациентов с TNBC. Экспрессия ПТГрП не имела статистически значимой корреляции со скоростью и типом прогрессирования у пациентов с TNBC. Однако анализ отдаленных участков прогрессирования выявил статистически значимую коррелятивную связь между высокой экспрессией ПТГрП и повышенной частотой

метастазов в ЦНС у всех пациентов ($p = 0,0232$) и пациентов с отдаленными метастазами ($p = 0,0238$). Оценка относительных уровней экспрессии мРНК гена ПТГрП по отношению к другим маркерам проведена с использованием базы данных «Breast Cancer Gene-Expression Miner Version 4.0». Этот инструмент статистического анализа опубликованных аннотированных транскриптомных данных РМЖ использует общедоступные сведения 5861 пациента и позволяет проводить корреляционный, экспрессионный и прогностический анализы генов. Обнаружено, что экспрессия гена ПТГрП демонстрирует значительную положительную корреляцию с компонентами сигнальных путей, связанных с мезенхимальным подтипом, а также с ключевыми люминальными маркерами и сигнальными генами рецепторов андрогенов, характерных для люминального подтипа. Экспрессия гена ПТГрП обнаруживает положительную корреляцию с генами, вовлеченными в метастазирование в кости, мозг и легкие у пациентов во всех подтипах TNBC. Проведена оценка прогностической значимости экспрессии ПТГрП в TNBC по критериям выживаемости без прогрессирования (PFS – progression-free survival), выживаемости без прогрессирования центральной нервной системы (CNS-PFS – central nervous system progression-free survival) и общей выживаемости (OS) [27]. В одномерном анализе ПТГрП имел статистически значимое прогностическое значение в CNS-PFS (HR = 5,519, 95% ДИ = 1,570–19,398, $p = 0,0077$) и при оценке OS (HR = 2,033, 95% ДИ = 1,221–3,386, $p = 0,0064$), но не в PFS (HR = 1,487, 95% ДИ = 0,890–2,485, $p = 0,1295$). Пятилетняя выживаемость CNS-PFS составила 97 и 81%, а пятилетняя общая выживаемость – 76 и 61% для групп с низким и высоким ПТГрП соответственно. ПТГрП также имел статистически значимое прогностическое значение для выживаемости без метастазов в головной мозг (BMFS – brain metastases-free survival) ($p = 0,0019$). Пятилетний показатель BMFS составлял 100 и 84% для групп с низким и высоким ПТГрП соответственно. Многофакторный анализ прогностической связи ПТГрП с CNS-PFS и OS при корректировке с статистически значимыми ковариатами, обнаруженными в одномерном анализе, продемонстрировал, что как высокая экспрессия ПТГрП (HR = 5,014, 95% ДИ = 1,421–17,692, $p = 0,0122$), так и положительная LN ($N2 > 3$ положительных LN) (HR = 3,262, 95% ДИ = 1,218–8,733, $p = 0,186$) возникли как независимые прогностические факторы для короткой CNS-PFS. Высокая экспрессия ПТГрП не была независимым прогностическим фактором для плохой OS (HR = 1,590, 95% ДИ = 0,925–2,736, $p = 0,0936$). Эти результаты показывают, что ПТГрП имеет статистически значимое независимое прогностическое значение

для CNS-PFS, но не для OS. Экспрессия ПТГрП имела статистически значимое прогностическое значение в TNBC, где она была связана с худшим показателем общей выживаемости пациентов. Это позволило определить ПТГрП, как новый независимый прогностический биомаркер метастазов в ЦНС с потенциальной клинической ценностью для выбора адъювантной химиотерапии пациентов с отрицательными лимфатическими узлами в TNBC [27].

Во многих исследованиях сообщалось о противоречивой связи экспрессии ПТГрП с исходом РМЖ. Для выяснения прогностической ценности ПТГрП при первичном РМЖ человека в недавнем исследовании [14] использовали количественную иммуногистохимию. В независимых когортах пациентов в образцах злокачественно трансформированного эпителия ткани первичного РМЖ и в эпителии нормальной молочной железы измеряли как локализованный в ядре, так и цитоплазматический ПТГрП. Затем сопоставили уровни ПТГрП при первичном РМЖ с клиническим исходом. Первая когорта из 410 пациентов с РМЖ использовалась в качестве сравнительной выборки. Анализ выживаемости с использованием объективного порогового значения, основанного на данных, показал, что более низкие уровни ПТГрП в опухоли были связаны с неблагоприятным клиническим исходом (HR 1,37; 95% ДИ, 1,04–1,80; $p = 0,028$). Независимый анализ транскриптов ПТГрП из второй когорты пациентов предоставил дополнительные доказательства того, что потеря ПТГрП в опухолях молочной железы связана с неблагоприятным исходом. Было обнаружено, что уровни ПТГрП в эпителии злокачественных опухолей были заметно снижены по сравнению с нормальным эпителием молочной железы. Таким образом, по результатам анализа почти 800 случаев РМЖ низкие уровни ПТГрП, локализованного в ядре раковых клеток, коррелировали с неблагоприятным клиническим исходом.

Зафиксирована положительная корреляционная взаимосвязь между содержанием ПТГрП, локализованного в ядре клеток РМЖ и уровнями факторов транскрипции Stat5a и Stat5b, которые являются маркерами благоприятного прогноза и медиаторами передачи сигналов пролактина. Пролактин стимулировал экспрессию ПТГрП в клеточных линиях РМЖ *in vitro* и *in vivo*. Хотя ПТГрП регулируется несколькими промоторами и многочисленными регуляторами транскрипции, новые данные свидетельствуют о прямой взаимосвязи пролактина, Stat5 и ПТГрП в эпителии молочной железы, которая часто нарушается при злокачественной прогрессии опухоли. Повышенная экспрессия ПТГрП может быть обусловлена прямым эффектом Stat5 в промоторной области P2 гена ПТГрП через продукцию транскрипта AT6, кодирующего изоформу ПТГрП (1–173). Низкий уровень транскрипта AT6 ассоциирован с плохим клиническим исходом.

Это может частично объяснить, почему ядерный ПТГрП связан с неблагоприятными клиническими исходами, поскольку потеря экспрессии и активации Stat5 при РМЖ неизменно ассоциировалась с плохими прогнозами [28]. В совокупности был идентифицирован ген ПТГрП как мишень Stat5 и предоставлены новые данные, связывающие потерю ядерного ПТГрП при первичном РМЖ с неблагоприятным прогнозом.

Выявлена коррелятивная связь между уровнем ПТГрП и плохо дифференцированными и более агрессивными опухолями молочной железы. Было сопоставлено на уровне мРНК в когортах из 737 пациентов в наборе данных GOBO [29] и 3951 пациента в наборе данных KM-Plotter [30]. Это наиболее полный и количественный анализ экспрессии ПТГрП при РМЖ на сегодняшний день.

В целом доклинические и клинические исследования подтверждают идею о двойной роли ПТГрП при РМЖ и доказывают, что ПТГрП ингибирует прогрессирование опухоли на ранних стадиях заболевания [31], но действует противоположным образом, способствуя развитию опухоли и образованию метастазов при запущенных формах рака, что приводит к снижению выживаемости пациентов.

Литература/References

1. Álvarez L, Guañabens N, Peris P, et al. The clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Med Clin (Barc)*. 1999;112(13):517–518. PMID: 10353122.
2. Taipaleenmäki H, Browne G, Akech J, et al. Targeting of Runx2 by miR-135 and miR-203 Impairs Progression of Breast Cancer and Metastatic Bone Disease. *Cancer Res*. 2015;75(7):1433–1444. PMID: 25634212. PMCID: PMC4383679. <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1026>
3. Devys A, Lortholary A, Audran M. PTHrP and breast cancer. *Bull Cancer*. 2001;88(11):1075–1080. PMID: 11741801.
4. Washam CL, Byrum SD, Leitzel K, et al. Identification of PTHrP(12–48) as a plasma biomarker associated with breast cancer bone metastasis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(5):972–983. PMID: 23462923. PMCID: PMC3651837. [Http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-1318-T](http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-1318-T)
5. Kamalakar A, Washam CL, Akel NS, et al. PTHrP(12–48) modulates the bone marrow microenvironment and suppresses human osteoclast differentiation and lifespan. *J Bone Miner Res*. 2017;32:1421–1431. PMID: 28370412. PMCID: PMC5518789. <http://doi.org/10.1002/jbmr.3142>
6. Otieno BA, Krause CE, Jones AL, et al. Cancer Diagnostics via Ultrasensitive Multiplexed Detection of Parathyroid Hormone-Related Peptides with a Microfluidic Immunoarray. *Anal Chem*. 2016;88(18):9269–9275. PMID: 27558535. PMCID: PMC5032051. <http://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b02637>
7. Pyke CM, Menezes G, Purdie DM, et al. Is parathyroid hormone-related protein a sensitive serum marker in advanced breast cancer? *Aust N Z J Surg*. 1997;67(5):256–259. PMID: 9152154. <http://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1997.tb01958.x>
8. Southby J, Kissin MW, Danks JA, et al. Immunohistochemical localization of parathyroid hormone-related protein in human breast cancer. *Cancer Res*. 1990;50(23):7710–7716. PMID: 2253214.

9. Grill V, Ho P, Body JJ, et al. Parathyroid hormone-related protein: elevated levels in both humoral hypercalcemia of malignancy and hypercalcemia complicating metastatic breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(6):1309–1315. PMID: 1955513. <http://doi.org/10.1210/jcem-73-6-1309>
10. Zia MK, Rmali KA, Mansel RE, et al. Level of Expression of Parathyroid Hormone Related Protein and its Receptor in Human Breast Cancer and its Correlation with the Clinical Outcome. *International Journal of Cancer Research.* 2007;3:92–102. <http://doi.org/10.3923/ijcr.2007.92.102>
11. Wysolmerski JJ. Parathyroid hormone-related protein: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2947–2956. PMID: 22745236. PMCID: PMC3431578. <http://doi.org/10.1210/jc.2012-2142>
12. Zhang R, Li J, Assaker G, et al. Parathyroid Hormone-Related Protein (PTHrP): An Emerging Target in Cancer Progression and Metastasis. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1164:161–178. PMID: 31576548. http://doi.org/10.1007/978-3-030-22254-3_13
13. Kim W, Takyar FM, Swan K, et al. Calcium-Sensing Receptor Promotes Breast Cancer by Stimulating Intracrine Actions of Parathyroid Hormone-Related Protein. *Cancer Res.* 2016;76(18):5348–5360. PMID: 27450451. PMCID: PMC5026591. <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2614>
14. Tran TH, Utama FE, Sato T, et al. Loss of Nuclear Localized Parathyroid Hormone-Related Protein in Primary Breast Cancer Predicts Poor Clinical Outcome and Correlates with Suppressed Stat5 Signaling. *Clin Cancer Res.* 2018;24(24):6355–6366. PMID: 30097435. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3280>
15. Henderson MA, Danks JA, Slavin JL, et al. Parathyroid hormone-related protein localization in breast cancers predict improved prognosis. *Cancer Res.* 2006;66(4):2250–2256. PMID: 16489028. <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2814>
16. Bucht E, Rong H, Pernow Y, et al. Parathyroid hormone-related protein in patients with primary breast cancer and eucalcemia. *Cancer Res.* 1998;58(18):4113–4116. PMID: 9751621.
17. Zeng C, Guo X, Long J, et al. Identification of independent association signals and putative functional variants for breast cancer risk through fine-scale mapping of the 12p11 locus. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):64. PMID: 27459855. PMCID: PMC4962376. <http://doi.org/10.1186/s13058-016-0718-0>
18. Henderson MA, Danks JA, Moseley J, et al. Parathyroid hormone-related protein production by breast cancers, improved survival, and reduced bone metastases. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(3):234–237. PMID: 11158193. <http://doi.org/10.1093/jnci/93.3.234>
19. Surowiak P, Dziegiel P, Matkowski R, et al. Prognostic value of immunocytochemical determination of parathyroid hormone-related peptide expression in cells of mammary ductal carcinoma. Analysis of 7 years of the disease course. *Virchows Arch.* 2003;442(3):245–251. PMID: 12647214. <http://doi.org/10.1007/s00428-002-0743-5>
20. Fleming NI, Trivett MK, George J, et al. Parathyroid hormone-related protein protects against mammary tumor emergence and is associated with monocyte infiltration in ductal carcinoma in situ. *Cancer Res.* 2009;69(18):7473–7479. PMID: 19723659. <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-0194>
21. Takagaki K, Takashima T, Onoda N, et al. Parathyroid hormone-related protein expression, in combination with nodal status, predicts bone metastasis and prognosis of breast cancer patients. *Exp Ther Med.* 2012;3(6):963–968. PMID: 22970000. PMCID: PMC3438629. <http://doi.org/10.3892/etm.2012.521>
22. Linforth R, Anderson N, Hoey R, et al. Coexpression of parathyroid hormone related protein and its receptor in early breast cancer predicts poor patient survival. *Clin Cancer Res.* 2002;8(10):3172–3177. PMID: 12374685.
23. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(25):1999–2009. PMID: 12490681. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa021967>
24. Bundred NJ, Walker RA, Ratcliffe WA, et al. Parathyroid hormone related protein and skeletal morbidity in breast cancer. *Eur J Cancer.* 1992;28(2–3):690–692. PMID: 1591095. [http://doi.org/10.1016/s0959-8049\(05\)80127-3](http://doi.org/10.1016/s0959-8049(05)80127-3)
25. Hoey RP, Sanderson C, Iddon J, et al. The parathyroid hormone-related protein receptor is expressed in breast cancer bone metastases and promotes autocrine proliferation in breast carcinoma cells. *Br J Cancer.* 2003;88(4):567–573. PMID: 12592371. PMCID: PMC2377170. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600757>
26. Yoshida A, Nakamura Y, Shimizu A, et al. Significance of the parathyroid hormone-related protein expression in breast carcinoma. *Breast Cancer.* 2000;7(3):215–220. PMID: 11029801. <http://doi.org/10.1007/BF02967463>
27. Assaker G, Camirand A, Abdulkarim B, et al. PTHrP, A Biomarker for CNS Metastasis in Triple-Negative Breast Cancer and Selection for Adjuvant Chemotherapy in Node-Negative Disease. *JNCI Cancer Spectr.* 2019;4(1):pkz063. PMID: 32296756. PMCID: PMC7050156. <http://doi.org/10.1093/jncics/pkz063>
28. Peck AR, Witkiewicz AK, Liu C, et al. Low levels of Stat5a protein in breast cancer are associated with tumor progression and unfavorable clinical outcomes. *Breast Cancer Res.* 2012;14(5):R130. PMID: 23036105. PMCID: PMC4053108. <http://doi.org/10.1186/bcr3328>
29. Ringnér M, Fredlund E, Häkkinen J, et al. GOBO: gene expression-based outcome for breast cancer online. *PLoS One.* 2011;6(3):e17911. PMID: 21445301. PMCID: PMC3061871. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0017911>
30. Györfy B, Lanczky A, Eklund AC, et al. An online survival analysis tool to rapidly assess the effect of 22,277 genes on breast cancer prognosis using microarray data of 1,809 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123(3):725–731. PMID: 20020197. <http://doi.org/10.1007/s10549-009-0674-9>
31. Martin TJ, Johnson RW. Multiple actions of parathyroid hormone-related protein in breast cancer bone metastasis. *Br J Pharmacol.* 2021;178(9):1923–1935. PMID: 31087800. PMCID: PMC8445224. <http://doi.org/10.1111/bph.14709>

Сведения об авторах

Шатохина Алина Станиславовна, заведующая 11-м онкологическим отделением, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7719-370X>

Быков Илья Михайлович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Филиппов Евгений Федорович, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5817-0924>

Порханов Владимир Алексеевич, академик РАН, д. м. н., профессор, главный врач, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Курзанов Анатолий Николаевич, д. м. н., профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0566-256X>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Alina S. Shatokhina, Head of the Oncology department no. 11 (chemotherapy), Clinical Oncology Dispensary no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7719-370X>

Ива М. Вукон, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Evgeny F. Filippov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Clinical Immunology, Allergology

and Laboratory Diagnostics, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5817-0924>

Vladimir A. Porhanov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Doctor of Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1; Head of the Department of Oncology with a Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Anatoly N. Kurzanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0566-256X>

Conflict of interest: *none declared.*