

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 618.19-006.04-089-036.8-074

Генс Г.П.¹, Федяева В.К.², Реброва О.Ю.³

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ОРИГИНАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БЕЛКА YB-1 В ОТНОШЕНИИ ОБЩЕЙ И БЕЗРЕЦИДИВНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, г. Москва; ²ФГБОУ ВПО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», 119571, г. Москва; ³ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием среди женщин во всем мире. Роль мультифункционального Y-бокс-связывающего белка 1 (YB-1) как прогностического маркера в отношении агрессивности течения РМЖ и устойчивости опухолей к химиотерапии недостаточно ясна.

Цель работы – систематический поиск и анализ научных публикаций, описывающих исследования влияния экспрессии (высокая, низкая) и локализации (ядерная, цитоплазматическая) белка YB-1 в клетках опухолевой ткани на время до событий (прогрессирование, летальность) у пациентов с РМЖ.

Методы. Систематический поиск публикаций выполнялся в реферативной базе данных Medline и Кокрановской библиотеке в апреле 2014 г. Из 88 найденных публикаций отобраны для дальнейшего анализа 2 когортных проспективных и 7 ретроспективных исследований. Проводилась оценка методологического качества отобранных исследований с определением уровня доказательности их результатов, при этом рассматривались дизайн исследования, риски систематических смещений, риски некорректности статистического анализа.

Результаты. Включенные исследования различны по своему методологическому качеству (от IIa до IIIc). Уровень экспрессии (высокий vs. низкий) белка YB-1 при локализации в ядре опухолевых клеток является прогностическим фактором общей выживаемости пациентов с РМЖ, при локализации в цитоплазме прогностическая роль его уровня не является доказанной. Роль уровня экспрессии белка YB-1 опухолевых клеток как прогностического фактора безрецидивной выживаемости пациентов с РМЖ не является доказанной как при его локализации в ядре, так и в цитоплазме. Роль локализации белка YB-1 (ядро vs. цитоплазма опухолевой клетки) при высоком и низком уровнях экспрессии как прогностического фактора общей и безрецидивной выживаемости пациентов с РМЖ требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак молочной железы; YB-1; прогноз заболевания; общая выживаемость; безрецидивная выживаемость; систематический обзор.

Для цитирования: Российский онкологический журнал. 2015; 20 (1): 4–12.

SYSTEMATIC REVIEW OF THE YB-1 PROTEIN PROGNOSTIC VALUE IN BREAST CANCER PATIENTS: OVERALL AND PROGRESSION FREE SURVIVAL

Guens G. P.¹, Fedyaeva V.K.², Rebrova O. Yu.³

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 127473, Moscow, Russian Federation; ²Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, 119571, Moscow, Russian Federation;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

Breast cancer (BC) is the most common cancer among women worldwide. The role of the multi-Y-box binding protein 1 (YB-1) as a prognostic marker in relation to BC aggressiveness and resistance of tumors to chemotherapy is not sufficiently clear.

Objective. The systematic search and analysis of scientific publications describing studies of the predictive power of expression (high, low) and localization (nuclear, cytoplasmic) of YB-1 for overall survival and progression free survival in patients with breast cancer.

Methods. A systematic search was carried out in Medline database and the Cochrane Library in April 2014. Of the 88 studies found, we selected for further analysis 2 prospective cohort studies and 7 retrospective studies. We assessed the methodological quality of the selected studies taking into account study design, the risks of systematic biases and risks of incorrect statistical analysis.

Results. The included studies varied in their methodological quality (from IIa to IIIc). The expression level (high vs. low) of YB-1 protein when localized in the nucleus of tumor cells is a predictor of overall survival (OS) in patients with breast cancer. The predictive role of cytoplasm localization of YB-1 for OS is not proven. The role of the protein expression level of YB-1 as a predictor of progression free survival (PFS) is not proven both for nucleus and cytoplasm localizations. The role of protein localization of YB-1 (nucleus vs. cytoplasm) at high and low levels of expression as a prognostic factor of OS and PFS in patients with breast cancer requires further studies.

Key words: breast cancer; YB-1; disease prognosis; overall survival; progression free survival; systematic review.

Citation: Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2015; 20(1): 4–12. (In Russ.)

Correspondence to: Gelena Guens – MD, PhD; e-mail: gelena974@gmail.com.

Received 17.11.14

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием среди женщин как в развитых, так и в развивающихся странах. Заболеваемость РМЖ в развивающихся странах возрастает в связи с ростом продолжительности жизни, дальнейшей урбанизацией и другими причинами [1]. РМЖ также является самым распространенным онкологическим заболеванием среди женщин во всем мире – на него приходится 16% всех случаев заболевания раком среди женщин. По оценкам, в 2004 г. от РМЖ умерло 519 тыс. женщин, и, несмотря на бытующее мнение, что РМЖ является болезнью развитых стран, большинство (69%) случаев заболевания РМЖ происходит в развивающихся странах (Глобальное бремя болезней, ВОЗ, 2004 г.) [1].

Мультифункциональный Y-бокс-связывающий белок 1 (YB-1) позвоночных входит в обширное семейство белков, содержащих древний, эволюционно консервативный домен холодового шока. Этот белок участвует в целом ряде клеточных процессов, включая пролиферацию, дифференцировку и ответ на стрессовые воздействия [2]. Известно, что содержание белка YB-1 существенно возрастает в раковых клетках, и данный белок может рассматриваться в качестве одного из наиболее ярких маркеров злокачественных опухолей, в том числе при РМЖ [2].

Белок YB-1 выполняет различные функции как в цитоплазме, так и в ядре клетки. Известно, что количество белка YB-1 часто повышено в злокачественных опухолях различного происхождения [3]. При этом многие авторы полагают, что появление YB-1 в ядрах клеток или его повышенное содержание в тканях, прилежащих к опухоли, являются признаками более агрессивных и запущенных опухолей [2]. В связи с этим существует тенденция рассматривать YB-1 как прогностический маркер в отношении агрессивности течения заболевания и устойчивости опухолей к химиотерапии, по крайней мере в случае РМЖ [3].

Цель работы – систематический поиск и анализ научных публикаций, описывающих исследования влияния экспрессии (высокая, низкая) и локализации (ядерная, цитоплазматическая) белка YB-1 в клетках опухолевой ткани на время до событий (прогрессирование, летальность) у пациентов с РМЖ.

Материал и методы

Поиск и отбор публикаций

Источники информации: Реферативная база данных Medline, Кокрановская библиотека.

Поисковые запросы:

- в базе данных Medline:

YB-1 breast cancer – («y-box-binding protein 1» [MeSH Terms]. OR «y-box-binding protein 1» [All Fields]. OR «yb 1» [All Fields].) AND («breast neoplasms» [MeSH Terms]. OR («breast» [All Fields]. AND «neoplasms» [All Fields].) OR «breast neoplasms» [All Fields]. OR («breast» [All Fields]. AND «cancer» [All Fields].) OR «breast cancer» [All Fields].) – 85 результатов;

- в Кокрановской библиотеке: YB-1 breast cancer – 3 результата.

Дата выполнения поиска: 20.04.14.

Результаты поиска в Кокрановской библиотеке являются дублирующими с результатами поиска в библиографической базе данных Medline без применения фильтров.

Оценка методологического качества отобранных исследований на основании анализа публикаций

Уровень доказательности отдельного исследования определяется двумя аспектами:

- 1) дизайном исследования;
- 2) методологическим качеством, которое в свою очередь определяется:
 - a) рисками систематических смещений,
 - b) риском некорректности статистического анализа.

Иерархия дизайнов исследований при изучении прогностических факторов принята следующей:

- I – метаанализ оригинальных исследований,
- II – проспективное когортное исследование,
- III – ретроспективное когортное исследование,
- IV – другие дизайны.

Оценка методологического качества оригинальных когортных исследований выполнялась нами по шкале АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении» (НЦОТЗ), в основе которой лежат оценка рисков систематических смещений в когортных исследованиях по критериям Newcastle–Ottawa Scale, оценка риска некорректности результатов статистического анализа в отдельных исследованиях на основе критериев SAMPL. Максимальный суммарный балл шкалы НЦОТЗ – 9. Методологическое качество исследования считалось высоким (обозначается буквой «а») при сумме баллов 7–9, средним («б») – при сумме баллов 4–6, низким («с») – при сумме баллов 0–3.

Оценка достоверности (А, В или С) совокупности научных доказательств выполнялось по методике НЦОТЗ, в соответствии с которой оцениваются

- качество доказательств (методологическое качество всех анализируемых исследований);
- количество доказательств (количество исследований, суммарный размер выборки пациентов в исследованиях);
- согласованность доказательств (степень совпадения результатов различных исследований).

Оценки А, В и С присваиваются экспертом на основании оценки совокупности доказательств по вышеперечисленным критериям.

Критерии оценки прогностической эффективности тестов YB-1

Оцениваемые исходы:

- общая выживаемость пациентов с РМЖ,
- безрецидивная выживаемость пациентов с РМЖ.

Корректная оценка влияния изучаемого фактора (результата теста YB-1) на вышеперечисленные исходы возможна с использованием такой статистики, как отношение угроз (отношение скоростей событий – числа событий в единицу времени) в сравниваемых группах (HR, Hazard Ratio). Метаанализ по этому показателю возможен лишь в случае сопоставимой длительности наблюдений в разных исследованиях.

Статистический анализ

Для сравнения групп по бинарным признакам применяли точный критерий Фишера (ТКФ), расчеты выполняли с помощью онлайн-калькулятора

Для корреспонденции: Генс Елена Петровна – канд. мед. наук, доцент каф. онкологии и лучевой терапии; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20 стр. 1, e-mail: gelena974@gmail.com.

Таблица 1

Краткая характеристика 9 включенных исследований

Публикация	Дизайн исследования	Период наблюдения	Популяция	Группы сравнения (экспрессия YB-1 в опухолевых клетках)	Локализация белка YB-1
Mylona E. и соавт., 2014 [4]	Когортное ретроспективное	Более 5 лет	$n=225$, РМЖ после радикальной мастэктомии. Пациенты получали радио-, химио-, гормонотерапию	Присутствует ($> 10\%$ клеток), отсутствует ($\leq 10\%$ клеток)	Цитоплазма опухолевой клетки $n = 93$ (41,3%), ядро опухолевой клетки $n = 52$ (23,10%)
Maciejczuk A. и соавт., 2012 [5]	Когортное ретроспективное	Среднее 14,2 года (9,1–16,5 года)	$n = 101$ РМЖ со стадией II, прошедшие радикальную мастэктомию	Высокий уровень белка ($YB1 \geq 4$) и низкий уровень белка ($YB1 < 4$)	Ядро и цитоплазма опухолевой клетки отдельно
Lasham A. и соавт., 2012 [6]	Когортное ретроспективное	10 лет	$n = 375$ РМЖ, не получавшие адъювантной терапии	Уровень белка выше медианного ($n = 119$), уровень белка ниже медианного ($n = 119$)	Ядро опухолевой клетки
Xie W. и соавт., 2012 [7]	Когортное проспективное	Медиана 79,8 мес (60,0–107,9 мес)	$n = 239$ РМЖ I–III стадии и 30 здоровых женщин, прошедших операцию (в том числе 209 – радикальная мастэктомия). Пациенты получали радио- и гормонотерапию	Присутствует белок ($n = 88, \geq 10\%$), отсутствует белок ($n = 151, < 10\%$).	Ядро опухолевой клетки
Gluz O. и соавт., 2009 [8]	РКИ (относительно исследуемого исхода – когортное проспективное)	Медиана 61,7 мес	$n = 236$ РМЖ, получавшие радио- и гормонотерапию	Отсутствует, низкий или средний уровень белка ($n = 86$); высокий уровень белка ($n = 125$)	Цитоплазма опухолевой клетки
Dahl E. и соавт., 2009 [9]	Когортное ретроспективное	120–140 мес (по рисунку)	$n = 224$ Пациенты с первой операцией по поводу РМЖ, в том числе 37 образцов нормальной ткани	Присутствует или отсутствует (критерий и количество пациентов в группах не указаны)	Ядро опухолевой клетки
Habibi G. и соавт., 2008 [10]	Когортное ретроспективное	20 лет	Для BCSSpecSurv (BCSS) $n = 3097$, для RelapseFS (RFS) $n = 1201$	Присутствует (высокий или средний уровень белка), отсутствует (низкий уровень или отсутствует)	Цитоплазма опухолевой клетки
Fujii T. и соавт., 2008 [11]	Когортное ретроспективное	4 года (по рисунку)	$n = 73$ РМЖ с радикальной операцией	Присутствует ($\geq 10\%$, $n = 30$), отсутствует ($\leq 9\%$, $n = 43$)	Ядро опухолевой клетки
Janz M. и соавт., 2002 [12]	Когортное ретроспективное	Медиана 61 мес (1–139 мес)	$n = 83$ РМЖ, из них $n = 41$ получали ХТ после операции (высокий риск), $n = 42$ не получали ХТ после операции (низкий риск)	Высокий уровень белка ($n = 63$), низкий уровень белка ($n = 20$)	Цитоплазма и ядро опухолевой клетки

<http://statpages.org/ctab2x2.html>. Гипотезу о наличии различий принимали при вычисленном $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты поиска и отбора публикаций

В результате поиска по указанным выше запросам было обнаружено 88 ссылок на публикации, из них 79 были исключены (65 – изучался нерелевантный исход, 11 – нерелевантная популяция, 3 – дублирующиеся публикации). Таким образом, для анализа были отобраны 9 оригинальных публикаций [4–12].

Краткая характеристика исследований

Краткая характеристика 9 включенных исследований приведена в табл. 1. Все включенные исследования по дизайну являются когортными, среди них присутствуют 2 когортных проспективных исследования [7, 8], что является «золотым стандартом» исследований, изучающих прогностические свойства каких-либо показателей (дизайн II). Остальные 7 исследований по дизайну являются когортными ретроспективными (дизайн III) [4–6, 9–12]. В результате систематического поиска не обнаружено мета-анализов (МА), посвященных проблеме прогностического влияния YB-1 на клинически значимые исходы РМЖ.

Включенные в обзор исследования рассматривают

популяцию пациентов с РМЖ разных стадий после операции – как радикальной мастэктомии, так и сберегающей мастэктомии. После операций пациенты получали разные виды терапии (различные варианты химиотерапии, гормонотерапии, радиотерапии).

В каждом из исследований анализируемые образцы опухолей после операции фиксировали в формалине, заливали в парафин.

В исследованиях [8, 10] определяли белок YB-1 в цитоплазме опухолевых клеток, в исследованиях [6, 7, 9, 11] – в ядре. В двух исследованиях [4, 12] внутриклеточная локализация не уточнена. В одном исследовании [5] локализацию белка YB-1 определяли как в ядре, так и в цитоплазме.

Экспрессия белка YB-1 представлена следующими вариантами с различными критериями и точками разделения: высокая/низкая экспрессия и позитивная/негативная экспрессия (табл. 2). В исследовании [9] критерий определения экспрессии не указан. С целью обобщения результатов разных исследований в нашем обзоре уровни экспрессии представлены позитивным (YB-1+) и негативным (YB-1-) уровнями.

Все исследования характеризовались различными периодами наблюдения случаев. Минимальный

Таблица 2

Критерии определения экспрессии во включенных исследованиях

Низкая экспрессия (негативная)	Высокая экспрессия (позитивная)	Источник
Негативная 2 ($\leq 10\%$ клеток)	Позитивная ($> 10\%$ клеток)	Mylona E. и соавт., 2014 [4]
Низкий уровень белка (YB1 < 4)	Высокий уровень белка (YB1 ≥ 4)	Maciejczuk A. и соавт. 2012 [5]
Ниже медианного уровня	Выше медианного уровня	Lasham A. и соавт., 2012 [6]
Негативная ($< 10\%$)	Позитивная ($\geq 10\%$)	Xie W. и соавт., 2012 [7]
Отсутствует, низкий или средний	Высокий	Gluz O. и соавт., 2009 [8]
Негативная (критерий не указан)	Позитивная (критерий не указан)	Dahl E. и соавт., 2009 [9]
Низкий или отсутствует	Высокий или средний	Habibi G. и соавт., 2008 [10]
Отсутствует ($\leq 9\%$)	Присутствует ($\geq 10\%$)	Fujii T. и соавт., 2008 [11]
Низкий	Высокий	Janz M. и соавт., 2002 [12]

период наблюдения пациентов составляет 4 года [11], максимальный – 20 лет [10].

Оценка методологического качества включенных исследований

Во всех исследованиях контрольной когортой является когорта с низкой или отрицательной экспрессией белка YB-1, данная когорта выбрана из той же популяции, что и когорта с высокой экспрессией белка YB-1. Изучаемые исходы – общая выживаемость и безрецидивная выживаемость при РМЖ.

В табл. 3 приведены краткие сведения о методологическом качестве включенных исследований с точки зрения потенциальных систематических смещений. Подробные сведения о методологическом

качестве каждого из включенных исследований в данной статье не приведены.

Результаты оценки риска некорректности статистического анализа с указанием оснований для вынесения оценки приведены в табл. 4.

В результате оценки риска некорректности статистического анализа был выявлен высокий риск для всех исследований. Следует отметить, что исходные характеристики сравниваемых групп в зависимости от уровня экспрессии YB-1 приведены только в четырех исследованиях [7–9, 11], однако в каждом из четырех исследований в исходных характеристиках групп присутствуют статистически значимые различия по различным показателям, таким как статус ER, HER-2, tumor grade [7], статус PR, HER-2, p53, MIB-1, tumor grade [8], возрасту, стадии и гистологическому исследованию [9], статус HER-2, ER [11], что может вносить систематическое смещение в результаты исследований.

Итоговые результаты оценки доказательности отдельных исследований с указанием ее уровня приведены в табл. 5.

Общая выживаемость пациентов с различными уровнями экспрессии белка YB-1 в ядре и цитоплазме опухолевых клеток при РМЖ

По исходу «общая выживаемость» имеются результаты трех исследований [5, 7, 11] при локализации белка YB-1 в ядре опухолевых клеток (табл. 6) и данные двух исследований [5, 8] при его локализации в цитоплазме опухолевых клеток (табл. 7).

Результаты исследований [5, 7, 11] показывают, что уровень экспрессии белка YB-1 в ядре опухолевых клеток статистически значимо связан с общей выживаемостью пациентов с РМЖ.

Результаты исследований [7, 11] показывают, что исход в группе высокой экспрессии белка ядре опухолевой клетки YB-1 наступает со скоростью в 3 раза большей, чем в группе с низкой экспрессией белка YB-1 в ядре опухолевой клетки.

Таблица 3

Методологическое качество девяти включенных исследований с указанием оснований для вынесения оценки

Публикация	Сумма баллов по шкале НЦОТЗ	Методологическое качество	Краткое обоснование оценки риска систематических смещений
Mylona E. и соавт., 2014 [4]	7	Высокое	Нет сведений о сопоставимости когорт
Maciejczuk A. и соавт., 2012 [5]	6	Среднее	Нет сведений о сопоставимости когорт и выбывших наблюдениях
Lasham A. и соавт., 2012 [6]	4	Среднее	Не указан источник, из которого извлекалась информация об экспрессии YB-1, об исходе для пациентов, нет сведений о периоде наблюдения пациентов, высокое выбывание (более 20%). Нет сведений о сопоставимости когорт
Xie W. и соавт., 2012 [7]	7	Высокое	Различия в исходных характеристиках групп по SBR grading, HER-2, ER
Gluz O. и соавт., 2009 [8]	4	Среднее	Различия в исходных характеристиках групп, не указан источник, из которого извлекалась информация об экспрессии YB-1, об исходе для пациентов
Dahl E. и соавт., 2009 [9]	3	Низкое	Не указан источник, из которого извлекалась информация об экспрессии YB-1, об исходе для пациентов; когорты экспрессии YB-1 различались по возрасту, стадии и гистологическому классу; высокое выбывание (более 20%)
Habibi G. и соавт., 2008 [10]	4	Среднее	Не указан источник, из которого извлекалась информация об экспрессии YB-1, об исходе для пациентов, нет сведений о сопоставимости когорт, нет сведений о периоде наблюдения
Fujii T. и соавт., 2008 [11]	4	Среднее	Не указан источник, из которого извлекалась информация об экспрессии YB-1, об исходе для пациентов, нет сведений о сопоставимости когорт, нет сведений о периоде наблюдения
Janz M. и соавт., 2002 [12]	5	Среднее	Не указан источник, из которого извлекалась информация об экспрессии YB-1, об исходе для пациентов, нет сведений о сопоставимости когорт

Оценка статистического анализа в девяти включенных исследованиях с указанием оснований для вынесения оценки

Публикация	Балл*	Основания для вынесения оценки
Mylona E. и соавт., 2014 [4]	0	Не приведены исходные характеристики сравниваемых групп, не указан метод статистического анализа при каждом уровне значимости, не указано количество наблюдений на кривых выживаемости в каждой точке наблюдения
Maciejczuk A. и соавт., 2012 [5]	0	Не приведены исходные характеристики сравниваемых групп, не указан метод статистического анализа при каждом уровне значимости, не указано количество наблюдений на кривых выживаемости в каждой точке наблюдения
Lasham A. и соавт., 2012 [6]	0	Не приведены исходные характеристики сравниваемых групп
Xie W. и соавт., 2012 [7]	0	Не указано количество наблюдений на кривых выживаемости в каждой точке наблюдения, различия в исходных характеристиках групп по SBR grading, HER-2, ER, при этом нет различий по стадии
Gluz O. и соавт., 2009 [8]	0	Различия в исходных характеристиках групп, в том числе по Tumor grade, ER, PR. Не указан метод статистического анализа при каждом уровне значимости, не указано количество наблюдений на кривых выживаемости в каждой точке наблюдения
Dahl E. и соавт., 2009 [9]	0	Не приведены исходные характеристики сравниваемых групп, не указан метод статистического анализа при каждом уровне значимости, не указано количество наблюдений на кривых выживаемости в каждой точке наблюдения
Habibi G. и соавт., 2008 [10]	0	Не приведены исходные характеристики сравниваемых групп, не указан метод статистического анализа при каждом уровне значимости, не указано количество наблюдений на кривых выживаемости в каждой точке наблюдения
Fujii T. и соавт., 2008 [11]	0	Различия в исходных характеристиках групп, в том числе по HER-2, не указан метод статистического анализа при каждом уровне значимости, не указано количество наблюдений на кривых выживаемости в каждой точке наблюдения
Jasanz M. и соавт., 2002 [12]	0	Не приведены исходные характеристики сравниваемых групп, не указан метод статистического анализа при каждом уровне значимости, не указано количество наблюдений на кривых выживаемости в каждой точке наблюдения

Примечание. *0 – высокий риск некорректности результатов статистического анализа.

В исследовании [5] для исхода «общая выживаемость» при различном уровне экспрессии белка YB-1 в ядре опухолевых клеток не представлено результатов об относительной скорости наступления событий, однако на основании собственных расчетов мы можем сделать вывод о том, что частота наступления исхода в группе с высоким уровнем экспрессии белка YB-1 в ядре опухолевых клеток статистически значимо выше, чем в группе с низким уровнем экспрессии белка YB-1.

Таблица 5

Итоговая оценка методологического качества включенных исследований с указанием уровня доказательности

Публикация	Дизайн	Методологическое качество	Уровень доказательности
Mylona E. и соавт., 2014 [4]	Когортное ретроспективное (III)	Высокое (a)	IIIa
Maciejczuk A. и соавт., 2012 [5]	Когортное ретроспективное (III)	Среднее (b)	IIIb
Lasham A. и соавт., 2012 [6]	Когортное ретроспективное (III)	Среднее (b)	IIIb
Xie W. и соавт., 2012 [7]	Когортное проспективное (II)	Высокое (a)	IIa
Gluz O. и соавт., 2009 [8]	Когортное проспективное (II)	Среднее (b)	IIb
Dahl E. и соавт., 2009 [9]	Когортное ретроспективное (III)	Низкое (c)	IIIc
Habibi G. и соавт., 2008 [10]	Когортное ретроспективное (III)	Среднее (b)	IIIb
Fujii T. и соавт., 2008 [11]	Когортное ретроспективное (III)	Среднее (b)	IIIb
Jasanz M. и соавт., 2002 [12]	Когортное ретроспективное (III)	Среднее (b)	IIIb

Исследования [5, 8], описывающие результаты по исходу «общая выживаемость» для различных уровней экспрессии белка YB-1 в цитоплазме опухолевых клеток, не приводят результатов относительной скорости наступления исхода в сравниваемых группах пациентов.

Результаты исследования [8] показывают, что различный уровень экспрессии белка YB-1 в цитоплазме опухолевых клеток оказывает статистически значимое влияние на общую выживаемость пациентов с РМЖ, при этом результаты исследования [5] такого эффекта не выявляют. Данные выводы сделаны на основании собственных расчетов. Противоречия результатов двух исследований могут быть обусловлены разными аспектами этих исследований: их различным дизайном (про- и ретроспективным), малым объемом выборки в исследовании [5], разной длительностью наблюдения и прочими факторами.

Безрецидивная выживаемость у пациентов с различными уровнями экспрессии белка YB-1 в ядре и цитоплазме опухолевых клеток при РМЖ

Для исхода «безрецидивная выживаемость» доступны результаты пяти исследований [5–7, 9, 11] при локализации белка YB-1 в ядре опухолевых клеток (табл. 8) и результаты трех исследований [5, 8, 10] при локализации белка YB-1 в цитоплазме опухолевых клеток (табл. 9). В исследованиях [4, 12], где оценивается этот же исход, внутриклеточная локализация белка YB-1 не уточнена (либо не дифференцирована), поэтому эти исследования будут рассмотрены отдельно.

Результаты исследований [6, 7, 11] показывают, что прогрессия в группе с высокой экспрессией белка YB-1 ядре опухолевых клеток наступает с более чем в 2 раза большей скоростью, чем в группе с низкой экспрессией белка YB-1, при этом результаты являются статистически значимыми ($p < 0,05$ для всех исследований). Исследование [6] показывает, что ис-

Таблица 6

Общая выживаемость пациентов с РМЖ при определении локализации белка YB-1 в ядре опухолевых клеток

Публикация	Общая выживаемость			HR, 95% ДИ, <i>p</i> , тест	<i>P</i> (ТКФ)
	группа низкой экспрессии YB-1	группа высокой экспрессии YB-1	период наблюдения*		
Maciejczuk A. и соавт., 2012 [5]	52** из 63 (82%)	8 из 38 (22%)	15 лет	—	< 0,001
Xie W. и соавт., 2012 [7]	139 из 151 (92,1%)	70 из 88 (79,5%)	5 лет	3,113 (95% ДИ 1,083–8,949) <i>p</i> = 0,035, Cox prop. hazards regression	0,008
Fujii T. и соавт., 2008 [11]	38 из 43 (88%)	19 из 30 (63%)	4 года (?)	3,48 (95% ДИ 1,21–10,02) <i>p</i> = 0,0139, Log-rank test	< 0,001

Примечание. * – период наблюдения к моменту оценки приведенных в соседних ячейках таблицы частот событий в сравниваемых группах; ** – здесь и в табл. 7–11 курсивом выделены собственные расчеты.

Таблица 7

Общая выживаемость пациентов с различными уровнями экспрессии белка YB-1 в цитоплазме опухолевых клеток при РМЖ

Публикация	Общая выживаемость			HR, 95% ДИ, <i>p</i> , тест	<i>P</i> (ТКФ)
	группа низкой экспрессии YB-1	группа высокой экспрессии YB-1	период наблюдения		
Maciejczuk A. и соавт., 2014 [5]	50 из 89 (56%)	10 из 12 (83%)	15 лет	—	0,116
Gluz O. и соавт., 2009 [8]	59 из 86 (69%)	65 из 125 (52%)	110 мес.	—	0,023

ход в группе с высокой экспрессией YB-1 в ядре опухолевых клеток наступает более, чем в 8 раз большей скоростью, чем в группе с низкой экспрессией. Метаанализ этих результатов невозможен из-за разных длительностей наблюдения исхода.

Данная тенденция также прослеживается в результатах исследования [5]. В данном исследовании для исхода «безрецидивная выживаемость» при различном уровне экспрессии белка YB-1 в ядре опухолевых клеток не представлено сведений об относительной скорости наступления события в группах, однако на основании собственных расчетов можно сделать вывод о том, что частота наступления исхода

в группе с высоким уровнем экспрессии белка YB-1 в ядре опухолевых клеток статистически значимо выше, чем в группе с низким уровнем экспрессии.

В исследовании [9] также не приведены данные об относительной скорости наступления события у сравниваемых групп пациентов, однако его результаты на основании наших собственных расчетов не показывают разницы частот события в сравниваемых группах пациентов с различным уровнем экспрессии белка YB-1 в ядре опухолевых клеток.

Результаты исследования [10] показывают, что прогрессия в группе пациентов с высоким уровнем экспрессии белка YB-1 в цитоплазме опухолевых

Таблица 8

Выживаемость без прогрессии у пациентов с различными уровнями экспрессии белка YB-1 в ядре опухолевых клеток при РМЖ

Публикация	Выживаемость без прогрессии			HR, 95% ДИ, <i>p</i> , тест	<i>P</i> (ТКФ)
	группа низкой экспрессии YB-1	группа высокой экспрессии YB-1	период наблюдения		
Maciejczuk A. и соавт., 2012 [5]	51 из 63 (81%)	13 из 38 (34%)	5 лет	—	< 0,001
Lasham A. и соавт., 2012 [6]	—	—	10 лет	8,9 (3,4–18,8) <i>p</i> = 1,7*10 ⁻⁶ (Cox prop. hazards regression)	—
Xie W. и соавт., 2012 [7]	124 из 151 (82,1%)	58 из 88 (65,9%)	5 лет	2,063 (1,402–4,524), <i>p</i> = 0,015 (Cox prop. hazards regression)	0,007
Dahl E. и соавт., 2009 [9]	74 из 114 (65%)	21 из 39 (54%)	140 мес.	—	0,253
Fujii T. и соавт., 2008 [11]	33 из 43 (77%)	16 из 30 (53%)	4 года (?)	2,41 (1,07–5,44) <i>p</i> = 0,028, Log-rank test	0,045

Таблица 9

Безрецидивная выживаемость у пациентов с различными уровнями экспрессии белка YB-1 в цитоплазме опухолевых клеток при РМЖ

Публикация	Выживаемость без прогрессии			HR, 95% ДИ, <i>p</i> , тест	<i>P</i> (ТКФ)
	группа низкой экспрессии YB-1	группа высокой экспрессии YB-1	период наблюдения		
Maciejczuk A. и соавт., 2012 [5]	53 из 89 (60%)	10 из 12 (83%)	5 лет	—	0,202
Gluz O. и соавт., 2009 [8]	43 из 86 (50%)	54 из 125 (43%)	110 мес.	—	0,399
Habibi G. и соавт., 2008 [10]	565 из 706 (80%)	297 из 495 (60%)	20 лет	1,331 (95% ДИ 1,169–1,516) <i>p</i> = 1,61*10 ⁻³ (Cox prop. Hazards regression)	< 0,001

Таблица 10

Результаты исследования Janz M. и соавт., 2002 [12]

Исследуемая когорта	Выживаемость без прогрессии			Р (ТКФ)
	группа низкой экспрессии YB-1	группа высокой экспрессии YB-1	период наблюдения	
Получавшие химиотерапию ($n = 41$)	18 из 21 (86%)	13 из 20 (65%)	5 лет	0,159
Не получавшие химиотерапии ($n = 42$)	10 из 10 (100%)	20 из 32 (63%)	5 лет	0,040

клеток наступает со скоростью в 1,33 раза большей, чем в группе с низким уровнем экспрессии белка YB-1, при этом данный результат является статистически значимым. Этот вывод подтверждается нашим собственным сравнением частот.

Исследования [5, 8] не сообщают результатов по относительной скорости наступления события в сравниваемых группах с различным уровнем экспрессии белка YB-1 в цитоплазме опухолевых клеток, однако на основании собственных расчетов мы можем сделать вывод о том, что частоты событий в сравниваемых группах не различаются.

Отдельно следует рассмотреть исследование [4], в котором изучены группы с различным уровнем экспрессии белка YB-1 при локализации в цитоплазме и ядре опухолевых клеток одновременно. В публикации приведен уровень значимости $p = 0,05$, при котором группа с низким уровнем экспрессии белка YB-1 отличается от группы с высоким уровнем экспрессии белка YB-1 по исходу «безрецидивная выживаемость». Так как в нашем обзоре статистически значимыми считаются результаты с уровнем значимости $p < 0,05$, мы будем считать различия между группами статистически незначимыми, следовательно, исследование [4] не подтверждает влияния экспрессии белка YB-1 на прогрессию у пациентов с РМЖ.

В исследовании [12] рассматривается влияние различного уровня экспрессии белка YB-1 (без уточнения внутриклеточной локализации) на прогрессию у пациентов с РМЖ. Данное исследование рассматривало подгруппы пациентов, получавших химиотерапию ($n = 41$) и не получавших химиотерапию ($n = 42$). Результаты приведены в табл. 10.

Как следует из наших расчетов, статистически значимые различия в наступлении прогрессии у пациентов с различным уровнем экспрессии белка YB-1 в цитоплазме и ядре опухолевых клеток обнаружены в подгруппе пациентов с РМЖ, не получавших адъювантной химиотерапии. У пациентов, получавших химиотерапию, такая закономерность не выявлена. Данный вывод показывает важность учета других факторов-конфаундеров (в том числе послеоперационных схем ведения пациенток) при оценке прогностической значимости теста YB-1.

Общая выживаемость и прогрессия у пациентов с различной локализацией и экспрессией белка YB-1 в опухолевых клетках

Результаты раздельного определения белка YB-1 в цитоплазме и ядре опухолевых клеток приведены только в исследовании [5]. Мы выполнили оценку влияния локализации белка YB-1 в опухолевых клетках на изучаемые клинические исходы на основании

Таблица 11

Сравнение влияния различной локализации и экспрессии белка YB-1 на общую и безрецидивную выживаемость и прогрессию пациентов с РМЖ

Локализация белка YB-1 в клетке	Число пациентов	Общая выживаемость (%; 95% ДИ)	Безрецидивная выживаемость (%; 95% ДИ)
Цитоплазма			
Низкая экспрессия	89	56 [45; 67]	60 [49; 70]
Высокая экспрессия	12	83 [52; 98]	83 [51,6; 98]
Ядро			
Низкая экспрессия	63	82 [71; 91]	81 [69; 90]
Высокая экспрессия	38	22 [10; 37]	34 [20; 51,4]
Различия подгрупп с низкой экспрессией	Есть	Нет	
Различия подгрупп с высокой экспрессией	Есть	Есть	

собственных расчетов – 95% ДИ для приведенных частот отдельно для подгрупп с низкой и высокой экспрессией белка (табл. 11).

Результаты собственных расчетов показали, что различия подгрупп с высокой экспрессией белка YB-1 при локализации в цитоплазме опухолевых клеток по сравнению с локализацией в ядре опухолевых клеток обнаружены для всех исходов – при локализации высокой экспрессии в цитоплазме выживаемость больше, чем при локализации высокой экспрессии в ядре.

Различия подгрупп с низкой экспрессией белка YB-1 при локализации в цитоплазме опухолевых клеток по сравнению с локализацией в ядре опухолевых клеток обнаружены для исхода «общая выживаемость» (при локализации низкой экспрессии в ядре выживаемость больше, чем при локализации низкой экспрессии в цитоплазме) и не обнаружены для исхода «безрецидивная выживаемость».

Оценка достоверности совокупности доказательств

Обобщим анализ включенных в обзор исследований относительно наличия согласованных результатов включенных исследований о наличии различий в сравниваемых группах (табл. 12).

Таблица 12

Обобщение результатов включенных исследований

Локализация	Количество включенных исследований	Количество исследований, выявляющих различия в сравниваемых группах	Согласованность результатов
Общая выживаемость			
Ядро	3	3	Да
Цитоплазма	2	1	Нет
Безрецидивная выживаемость			
Ядро	5	4	Нет
Цитоплазма	3	1	Нет
Неуточненная внутриклеточная локализация	2	Невозможно определить	Невозможно определить

Таблица 13

Периоды наблюдения пациентов во включенных исследованиях

Публикация	Период наблюдения	Границы периода наблюдения
Mylona E. и соавт., 2014 [4]	Более 5 лет	Не указано
Maciejczuk A. и соавт., 2012 [5]	14,2 года (средний)	От 9,1 до 16,5 года
Lasham A. и соавт., 2012 [6]	10 лет	Не указано
Xie W. и соавт., 2012 [7]	79,8 мес (медиана)	От 60 мес до 107,9 мес
Gluz O. и соавт., 2009 [8]	61,7 мес (медиана)	Не указано
Dahl E. и соавт., 2009 [9]	120–140 мес (по кривой выживаемости)	Не указано
Habibi G. и соавт., 2008 [10]	20 лет	Не указано
Fujii T. и соавт., 2008 [11]	4 года (по кривой выживаемости)	Не указано
Janz M. и соавт., 2002 [12]	61 мес (медиана)	От 1 мес до 139 мес

Таким образом, только для исхода «общая выживаемость» при РМЖ при локализации белка YB-1 в ядре опухолевых клеток существуют согласованные результаты относительно прогностического значения уровня экспрессии белка YB-1 на исход пациентов с РМЖ.

Результаты для исхода «безрецидивная выживаемость» как при локализации белка YB-1 в ядре, так и в цитоплазме опухолевых клеток не являются согласованными для включенных в обзор исследований. Также для исхода «общая выживаемость» при РМЖ при локализации белка YB-1 в цитоплазме опухолевых клеток полученные результаты относительно прогностического значения уровня экспрессии белка YB-1 на выживаемость пациентов не являются согласованными.

Количество и согласованность результатов для исхода «безрецидивная выживаемость» без уточнения внутриклеточной локализации белка невозможно определить, так как для данного исхода доступны результаты только двух исследований [4, 12], в одном из которых [4] приведен только уровень значимости для данного исхода, а в другом – доступны лишь результаты анализа подгрупп [12].

Важным ограничением данного систематического обзора, влияющим на невозможность количественного обобщения результатов включенных исследований (мета-анализа) является высокая гетерогенность включенных исследований, источниками которой являются следующие факторы:

1. Различающиеся популяции пациентов (тип операции, послеоперационное ведение);

2. Различный период наблюдения пациентов. Сведения о периодах наблюдения для каждого из включенных исследований приведены в табл. 13. Периоды наблюдения приведены не во всех публикациях, в двух публикациях [9, 11] информация о периодах наблюдения была нами восстановлена по кривым Каплана–Мейера. В остальных публикациях сведения о периоде наблюдения были приведены в различных формах.

Таблица 14

Уровень доказательности включенных исследований по каждому из изучаемых исходов

Локализация	Количество включенных исследований	Согласованность результатов	Уровень доказательности включенных исследований
Общая выживаемость			
Ядро	3	Да	IIa, IIb
Цитоплазма	2	Нет	IIb, IIb
Безрецидивная выживаемость			
Ядро	5	Нет	IIa, IIb, IIc
Цитоплазма	3	Нет	IIb, IIb
Ядро и цитоплазма	2	Невозможно определить	IIa, IIb

3. Различные критерии уровня экспрессии белка YB-1 во включенных исследованиях (см. табл. 2);

4. Различные способы представления результатов. В публикациях [4, 5, 8, 9, 12] не приведены отношения угроз (HR, 95% ДИ) и уровень значимости регрессионного анализа, а также не приведена информация о количестве исходов в каждой точке наблюдения, вследствие чего рассчитать HR невозможно. По этой причине результаты исследований [5, 8, 9, 12] представлены в нашем обзоре в виде результатов проверки гипотез о равенстве частот в группах. Публикация [4] не позволяет рассчитать какие-либо показатели, так как в ней не содержится сведений о количестве пациентов в каждой группе, у которых наступил исход;

5. Существенно различающиеся размеры выборки (количество доказательств) – более, чем в 16 раз ([10] по сравнению с [11]);

6. Различный уровень доказательности включенных исследований (качества доказательств). Результаты обобщения уровня доказательности приведены в табл. 14. Все включенные исследования различаются по уровню доказательности как за счет различного дизайна, так и за счет различного методологического качества.

Таким образом, вследствие наличия вышеперечисленных источников гетерогенности включенных исследований, в особенности вследствие различного периода наблюдения, проведение метаанализа результатов нескольких исследований невозможно.

По исходу «общая выживаемость» качество доказательств прогностического значения уровня экспрессии ядерной локализации белка YB-1 является разнородным (IIa, IIb), количество доказательств – приемлемым (3 исследования, общее количество включенных пациентов – 413). Таким образом, уровень достоверности совокупности доказательств можно оценить как В.

Что касается уровня экспрессии при цитоплазматической локализации белка, то поскольку в этих случаях доказательства не являются согласованными или их слишком мало, вопрос о его прогностической роли остается открытым, и требуются дальнейшие исследования. То же касается и уровня экспрессии ядерной локализации в отношении выживаемости без прогрессии, а также сопоставления ядерной и цитоплазматической локализаций белка YB-1.

Выводы

1. Уровень экспрессии (высокий vs. низкий) белка YB-1 при локализации в ядре опухолевых клеток является прогностическим фактором общей выживаемости пациентов с РМЖ. Данный вывод сделан на основании согласованных результатов трех исследований [5, 7, 11], обладающих уровнями доказательности IIa и IIb и включающими 413 пациентов. Уровень достоверности совокупности доказательств можно оценить как В. Требуется дополнительные исследования для выяснения роли вмешивающихся факторов (конфаундеров) (включая проводимое после операции лечение).

2. Роль уровня экспрессии белка YB-1 при локализации в цитоплазме опухолевых клеток как прогностического фактора общей выживаемости пациентов с РМЖ не является доказанной. Данный вывод сделан на основании несогласованных результатов исследований [5, 8], обладающих уровнями доказательности IIb и IIb.

3. Роль уровня экспрессии белка YB-1 при локализации в ядре опухолевых клеток как прогностического фактора безрецидивной выживаемости пациентов с РМЖ не является доказанной. Данный вывод сделан на основании несогласованных результатов исследований [5–7, 9, 11], обладающих различными уровнями доказательности (IIa, IIb, IIc).

4. Роль уровня экспрессии белка YB-1 при локализации в цитоплазме опухолевых клеток как прогностического фактора безрецидивной выживаемости пациентов с РМЖ не является доказанной. Данный вывод сделан на основании несогласованных результатов исследований [5, 8, 10], обладающих средним методологическим качеством и различными уровнями доказательности (IIb, IIb).

5. Роль локализации белка YB-1 (ядро vs. цитоплазма опухолевой клетки) при высоком и низком уровнях экспрессии как прогностического фактора общей и безрецидивной выживаемости пациентов с РМЖ требует дальнейшего изучения. Вывод сделан на основании исследования [5], обладающего уровнем доказательности IIb.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рак молочной железы: профилактика и борьба. 13 мая 2014 года. Available at: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/ru/>.
2. Елисева И.А., Ким Е.Р., Гурьянов С.Г., Овчинников Л.П., Лябин Д.Н. Y-бокс связывающий белок (YB-1) и его функции. *Успехи биологической химии*. 2011; 51: 65–132.
3. Гене Г.П., Стромская Т.П., Калита О.В., Вайман А.В., Рыбалкина Е.Ю., Овчинников Л.П. и др. Исследование белка YB-1 в опухолях молочной железы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009; 4: 21–4.
4. Mylona E., Melissaris S., Giannopoulou I., Theohari I., Papadimitriou C., Keramopoulos A. et al. Y-box-binding protein 1 (YB1) in breast carcinomas: Relation to aggressive tumor phenotype and identification of patients at high risk for relapse. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2014; 40 (3): 289–96.
5. Maciejczyk A., Szelachowska J., Ekiert M., Matkowski R., Halań A., Lage H. et al. Elevated nuclear YB1 expression is associated with poor survival of patients with early breast cancer. *Anticancer Res.* 2012; 32 (8): 3177–84.
6. Lasham A., Samuel W., Cao H., Patel R., Mehta R., Stern J.L. et al. YB-1, the E2F pathway, and regulation of tumor cell growth. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012; 104 (2): 133–46.
7. Xie W., Yang J., Cao Y., Peng C., Ning H., Zhang F. et al. Expression of Y-Box-binding protein 1 in Chinese patients with breast cancer. *Tumor Biol.* 2012; 33 (1): 63–71.

8. Gluz O., Mengele K., Schmitt M., Kates R., Diallo-Danebrock R., Neff F. et al. Y-Box-binding protein YB-1 identifies high-risk patients with primary breast cancer benefiting from rapidly cycled tandem high-dose adjuvant chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (36): 6144–51.
9. Dahl E., En-Nia A., Wiesmann F., Krings R., Djudjaj S., Breuer E. et al. Nuclear detection of Y-box protein-1 (YB-1) closely associates with progesterone receptor negativity and is a strong adverse survival factor in human breast cancer. *BMC Cancer.* 2009; 9 (1): 410.
10. Habibi G., Leung S., Law J.H., Gelmon K., Masoudi H., Turbin D. et al. Redefining prognostic factors for breast cancer: YB-1 is a stronger predictor of relapse and disease-specific survival than estrogen receptor or HER-2 across all tumor subtypes. *Breast Cancer Res.* 2008; 10 (5): 86.
11. Fujii T., Kawahara A., Basaki Y., Hattori S., Nakashima K., Nakano K. et al. Expression of HER2 and estrogen receptor α depends upon nuclear localization of Y-box binding protein-1 in human breast cancers. *Cancer Res.* 2008; 68 (5): 1504–12.
12. Janz M., Harbeck N., Dettmar P., Berger U., Schmidt A., Jürchott K. et al. Y-box factor YB-1 predicts drug resistance and patient outcome in breast cancer independent of clinically relevant tumor biologic factors HER2, uPA and PAI-1. *Int. J. Cancer.* 2002; 97 (3): 278–82.

REFERENCES

1. Breast cancer: prevention and control. (2014). Available at: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/ru/> on 13 May 2014. (in Russian)
2. Eliseeva I.A., Kim E.R., Guryanov S.G., Ovchinnikov L.P., Lyabin D.N. Y-box binding protein (YB-1) and its functions. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2011; 51: 65–132. (in Russian).
3. Gens G.P., Stromskaya T.P., Kalita O.V., Vayman A.V., Rybalkina E.Yu., Ovchinnikov L.P. et al. The study of protein YB-1 in breast tumors. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2009; 4: 21–4. (in Russian)
4. Mylona E., Melissaris S., Giannopoulou I., Theohari I., Papadimitriou C., Keramopoulos A. et al. Y-box-binding protein 1 (YB1) in breast carcinomas: Relation to aggressive tumor phenotype and identification of patients at high risk for relapse. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2014; 40 (3): 289–96.
5. Maciejczyk A., Szelachowska J., Ekiert M., Matkowski R., Halań A., Lage H. et al. Elevated nuclear YB1 expression is associated with poor survival of patients with early breast cancer. *Anticancer Res.* 2012; 32 (8): 3177–84.
6. Lasham A., Samuel W., Cao H., Patel R., Mehta R., Stern J.L. et al. YB-1, the E2F pathway, and regulation of tumor cell growth. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012; 104 (2): 133–46.
7. Xie W., Yang J., Cao Y., Peng C., Ning H., Zhang F. et al. Expression of Y-Box-binding protein 1 in Chinese patients with breast cancer. *Tumor Biol.* 2012; 33 (1): 63–71.
8. Gluz O., Mengele K., Schmitt M., Kates R., Diallo-Danebrock R., Neff F. et al. Y-Box-binding protein YB-1 identifies high-risk patients with primary breast cancer benefiting from rapidly cycled tandem high-dose adjuvant chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (36): 6144–51.
9. Dahl E., En-Nia A., Wiesmann F., Krings R., Djudjaj S., Breuer E. et al. Nuclear detection of Y-box protein-1 (YB-1) closely associates with progesterone receptor negativity and is a strong adverse survival factor in human breast cancer. *BMC Cancer.* 2009; 9 (1): 410.
10. Habibi G., Leung S., Law J.H., Gelmon K., Masoudi H., Turbin D. et al. Redefining prognostic factors for breast cancer: YB-1 is a stronger predictor of relapse and disease-specific survival than estrogen receptor or HER-2 across all tumor subtypes. *Breast Cancer Res.* 2008; 10 (5): 86.
11. Fujii T., Kawahara A., Basaki Y., Hattori S., Nakashima K., Nakano K. et al. Expression of HER2 and estrogen receptor α depends upon nuclear localization of Y-box binding protein-1 in human breast cancers. *Cancer Res.* 2008; 68 (5): 1504–12.
12. Janz M., Harbeck N., Dettmar P., Berger U., Schmidt A., Jürchott K. et al. Y-box factor YB-1 predicts drug resistance and patient outcome in breast cancer independent of clinically relevant tumor biologic factors HER2, uPA and PAI-1. *Int. J. Cancer.* 2002; 97 (3): 278–82.

Поступила 17.11.14