

Т.ЛХАГВА-ОЧИР
АУ-ны доктор

гүйцэтгэгч:

Т.Лхагва-Очир,
О.Номингэрэл,
Б.Одбаяр,
Д.Мэргэн,
Б.Ганзориг,
С.Наранзул,
Т.Ундармаа,
Б.Энхжаргал

Email: lkhagva-ocir@cancer-center.gov.mn

ЭМНЭЛ ЗҮЙН СУДАЛГАА

ХӨХНИЙ ХОРТ
ХАВДРЫН
ПРОЛИФЕРАЦИ,
ИНВАЗИВД ОРОЛЦДОГ
ГЕНИЙН
ИДЭВХИЖИЛИЙГ
ТОДОРХОЙЛЖ
ОНОШЛОГОО,
ЭМЧИЛГЭЭНИЙ
ХЯНАЛТЫН АЧ
ХОЛБОГДЛЫГ
ТОГТООХ НЬ



ҮНДЭСЛЭЛ

Хөхний хорт хавдар нь эмэгтэйчүүдэд зонхилон тохиолдох хорт хавдрын дунд дэлхий дахинаа 1-рт буюу 24.5%, нас баралт 15.5% тохиолдож байгаа бол Монгол улсад 4-рт буюу 7.1% (100 000 хүн амд 240), нас баралт 4.6% (100 000 хүн амд 5.3) тохиолдож байна.1-5

Судлаачдын үзэж байгаагаар 1990-2000 оны хоорондох хөхний хавдраас шалтгаалсан нас баралтыг судалж үзэхэд АНУ, Их Британи зэрэг хөгжингүй орнуудад буурах хандлагатай байгаа нь хөхний хавдрын эрт илрүүлэг, молекул генетикийн олон янз байдлыг тодорхойлох, ингэснээр өвчний тавилан болон эмчилгээний сонголтуудыг нэмэгдүүлсэн зэрэг нь чухал ач холбогдолтой болсон хэдий ч хөхний хорт хавдрын молекул биологийн механизмыг илүү нарийн судлах шаардлагатай байгааг дурьджээ.6

Oncotype DX (ODX) шинжилгээ нь АНУ-ын Хүнс эмийн агентлагаас батлагдсан хөхний хавдрын дахилт болон эрсдлийг тооцоолдог шинжилгээ бөгөөд хөхний хавдрын пролифераци, инвазив, HER2 уургийн илрэл болон бусад маркеруудын кодлогч 21 төрлийн генийн илрэл дээр үндэслэн хийгддэг шинжилгээ юм. Энэ шинжилгээ нь хөхний хорт хавдар оношилогдсон өвчтөнд хийгдэх хими эмчилгээний сонголт хийх болон дахилт өгөх эрсдлийг тооцдог чухал ач холбогдолтой юм.7

Ki-67 нь хорт хавдрын оношилгоонд түгээмэл хэрэглэгддэг эсрэгбиеүүдийн нэг бөгөөд "Алтан стандарт" гэж тооцогддог ба Ki-67 моноклон эсрэгбие MIB1-ийг ашиглан илрүүлдэг маркер юм. Ki-67 маркер нь хорт хавдрын эсийн пролиферацид гол үүргийг гүйцэтгэдэг бөгөөд хувийн оноо нь үнэлэгдсэн хорт хавдрын эсийн доторх эерэг илэрсэн хувиар хавдрын процессын хир зэрэг эрчимтэй явагдаж байгааг заадаг.8-9 Ki-67-ийн хэмжээнээс хамааран неоадьювант хими эмчилгээ болон дотоод шүүрлийн эмчилгээний сонголт хийхэд гол маркер болгон ашиглах нь клиник ач холбогдолтой байна.10

AURKA (STK15) нь серин/тирозин киназа бүлгийн нэг бөгөөд эсийн митоз хуваагдлын хэвийн үйл ажиллагааг хангахад оролцон хромосомын сегрегаци болон цитокинезид гол үүргийг гүйцэтгэгч юм. STK15 генийн экспресс нэмэгдэх нь центросомын олшролыг нэмэгдүүлж, хромосомын тогтворжилтыг багасгаж, хромосом хэвийн бус болоход нөлөөлдөг.11-12 STK15 генийн экспресс нэмэгдэх нь цэвэршилтийн дараах насны эмэгтэйчүүдэд хөхний хорт хавдраар өвдөх эрсдлийг нэмэгдүүлдэг болохыг судлаачид тогтоосон байна.12

Survivin (BIRK5) нь эсийн программчлагдсан үхлийн процессыг дарангуйлах үүрэг гүйцэтгэдэг апоптозын ингибитор бүлгийн уураг юм. Энэ генийн экспресс нэмэгдэх нь хавдрын пролиферацийг нэмэгдүүлж тавиланг таагүй болгодог.13 Survivin (BIRK5) нь хавдрын эсийн ялгарал, хавдрын дахилтгүй амьдрах хугацаа болон дахилтыг тодорхойлогч гол хүчин зүйл болдог байна. Survivin-ы генийн полиморфизмоос хамаарч эмийн сонголтууд өөр өөр байх шаардлагатай байдаг. Survivin-ы ингибитор жижиг молекулт нэгдлийг бай эмчилгээг нэвтрүүлэх нь хавдрын эмчилгээнд чухал ач холбогдолтой болох нь эмнэлзүйн өмнөх шатны туршилтуудаар батлагдсан байна.14 Түүнчлэн Survivin-ы экспресс бага байх нь хими эмчилгээний тэр дундаа платин суурилсан эмчилгээний үр дүнг нэмэгдүүлдэг болохыг судлаачид тогтоожээ.15

Cyclin B1 нь циклин хамааралт киназын дэд нэгж бөгөөд эсийн амьдарлын мөчлөгийн митозын шатны G2 фазад оролцдог байна. Cyclin B1-н экспресс нэмэгдэх нь хөхний болон умайн хүзүүний хорт хавдрын үед илүү тохиолддог байна.16-17 Cyclin B1-н экспрессийг дарангуйлснаар хавдрын эс таксол эмчилгээнд илүү мэдрэг болж байгааг in vitro судалгаагаар тогтоосон бөгөөд энэ нь хөхний хавдрын хими эмчилгээний молекулын түвшинд шинэ стратеги болох боломжийг нээж байна.18

MYBL2 эсийн амьдралын мөчлөгийн зохицуулга, эсийн амьдрах болон эсийн ялгаран хөгжлийн зохицуулгад оролцдог уураг бөгөөд зохицуулга нь алдагдсан тохиолдолд хавдын инициаци болон хавдрын прогрессийг нэмэгдүүлдэг байна. Мөн MYBL2-Н экспресс ихсэх нь тавилангийн хувьд таагүй хүчин зүйл болдог байна.19-21 MYBL2-н экспрессийг багасгаж үйлчилдэг хэд хэдэн төрлийн ингибиторууд байдгийг судлаачид тогтоосон бөгөөд үүнд Aurora киназа ингибитор, 124 FGF receptors, 125 Kinesins, 126 Bcl-2127 болон BIRC5 уургууд багтаж байна. Энэ механизмыг тодорхойлсноор MYBL2 экспресс ихтэй хавдарт тохирсон илүү өвөрмөц, илүү үр дүнтэй, хоруу чанар багатай хавдрын эсрэг шинэ эм бүтээх клиник туршилтууд хийгдэж эхлээд байна.22

Stromelysin-3 (ST3) (MMP11) нь метал агуулсан уургийн бүлэгт хамаарах пролтеолитик фермент бөгөөд хавдрын инвазив болон үсэрхийллийн процесст голлох үүргийг гүйцэтгэдэг байна.23 Stromelysin-3 (ST3) нь Торо II, Ki67, BCL2 уургуудын хамтаар хөхний хавдрын прогрессийг идэвхижүүлдэг ба гистологи хэлбэрээс хамаарч (хучуур эдийн болон стромал эдийн гаралтай) өвчтөний амьдрах хугацаанд сөргөөр нөлөөлдөг байна.24

Cathepsin L2 (CTLS2) лизосомын фермент бөгөөд хэвийн үед нүдний эвэрлэг бүрхэвч, сэрээ булчирхай, зүрх, тархи, арьсанд ялгарч байдаг 25 Cathepsin L2 уургийн илрэл нь бүдүүн гэдэсний хорт хавдар болон хөхний хорт хавдрын үед ихэсдэг ба хавдрын орчин тойрны эрүүл эд ба эрүүл бүдүүн гэдэсний эд, хөхний эдэд илэрдэггүй байна.26

Мөн Cathepsin L2 ихсэх нь хөхний хавдрын инвазивийг нэмэгдүүлэхээс гадна ясны үсэрхийллийг нэмэгдүүлдэг болохыг тогтоожээ.27

ЗОРИЛГО

Хөхний хорт хавдрын пролифераци, инвазивд оролцдог генүүдийн идэвхжлийг тодорхойлж

тавилангийн ач холбогдлыг тогтоохын тулд энэхүү судалгааг хийж гүйцэтгэв.

МАТЕРИАЛ АРГА ЗҮЙ

Судалгаанд 2017-2020 онд ХСҮТ-д хөхний хорт хавдар оношилогдон мэс засал эмчилгээнд орсон 50 өвчин хамрагдсан бөгөөд бүх өвчтөнөөс судалгааны ажлын ёс зүйн зөвшөөрлийг ЭМЯ-ны Биоанагаахын ёс зүйн салбар хорооноос олгосон зөвшөөрлийн дагуу авсан.

Мэс заслаар авагдсан хавдрын эдэд пролиферацийн Ki-67, AURKA (STK15), Survivin (BIRK5), Cyclin B1, MYBL2 генүүд, инвазивийн Stromelysin-3 (MMP11), Cathepsin-L2 (CTLS2) генүүдийн экспрессийг бодит хугацааны гинжин урвалыг (RT-qPCR) ашиглан явуулав.

Ген тус бүрийн экспрессийн тоон утгыг дундаж утгаар (median) тооцон генийн экспресс их, дунд, бага бүлгүүдэд хувааж тооцов. Дотоод хяналтаар GAPDH, ACTB (β -actin), RPLPO, GUS, TFRC генүүдийг ашиглав. Судалгааны ажлын статистик боловсруулалтыг Statview программыг ашиглан хийлээ.

ҮР ДҮН

Хөхний хорт хавдрын пролиферацид оролцдог генүүдийн идэвхжлийг тодорхойлох.

Судалгаанд хамрагдсан өвчтөнүүдийн клиникийн зарим үзүүлэлтүүдийг хүснэгт 1-ээр харуулав.

Ki-67 генийн экспрессийг тодорхойлж үзэхэд дундаж утга 2.91 ± 7.62 байв. Ki-67 генийн экспресс нь нас барсан хүмүүст 12.30 ± 20.72 хяналтанд байгаа бүлэгт 1.35 ± 1.35 байгаа нь статистикийн хувьд ялгаатай байна. ($p < 0.05$)

AURKA (STK15) генийн экспрессийг тодорхойлж үзэхэд дундаж утга 3.01 ± 3.90 байв. Судалгаанд хамрагдсан өвчтөнүүдээс нас барсан бүлэгт AURKA (STK15) генийн экспресс 1.07 ± 0.80 байгаа, хяналтын бүлэгт 3.33 ± 4.71 байгаа нь статистикийн хувьд ялгаагүй байна. ($p > 0.05$)

Хүснэгт 1. Судалгаанд хамрагдагсдын клиникийн зарим үзүүлэлтүүд

| | Клиник үзүүлэлт | Хэмжээ |
|----|---|----------------------|
| 1 | Нас | 54.5±7.9 |
| 2 | СА 15.3 маркер | 11.17±6.94 U/mL |
| 3 | Мэс засал | |
| | Хөхийг бүтнээр нь тайрах мэс засал Хөхийг хэсэгчлэн тайрах мэс засал | 44 (88%) 6 (12%) |
| 4 | Хавдрын хэмжээ | |
| | 0-2 см | 3 (6%) |
| | 2-5 см >5 см | 41 (82%) 6 (12%) |
| 5 | Эдийн шинжилгээний хариу | |
| | Байран өмөн | 3 (6%) |
| | Цоргоны нэвчилттэй өмөн Папилляр карцинома | 42 (84%) 5 (10%) |
| 6 | Неоадьювант хими эмчилгээ | 16 (32%) |
| 7 | Менопауз | |
| | Тийм Үгүй | 34 (68%) 16 (32%) |
| 8 | Эстроген рецептор | |
| | Эерэг Сөрөг | 33 (66%) 17 (34%) |
| 9 | Прогестерон рецептор | |
| | Эерэг Сөрөг | 29 (58%) 21 (42%) |
| 10 | HER2 рецептор | |
| | Эерэг Сөрөг | 15 (30%) 35 (70%) |

Cyclin B1 генийн экспрессийг тодорхойлж үзэхэд дундаж утга 4.08±3.97 байв. Судалгаанд хамрагдсан өвчтөнүүдээс 6 нь нас барсан бөгөөд эдгээрийн Cyclin B1 генийн экспресс 3.96±2.89, хяналтын бүлэгт 4.01±4.48 байгаа нь байгаа нь статистикийн хувьд ялгаагүй байна. (p>0.05)

Survivin (BIRK5) генийн экспрессийг тодорхойлж үзэхэд дундаж утга 37.55±60.97 байв. Survivin (BIRK5) генийн экспресс нас барсан бүлэгт 48.25±78.03, хяналтын бүлэгт 35.77±68.76 байгаа нь байгаа нь статистикийн хувьд ялгаагүй байна. (p>0.05)

MYBL2 генийн экспрессийг тодорхойлж үзэхэд дундаж утга 19.73±21.24 байв.

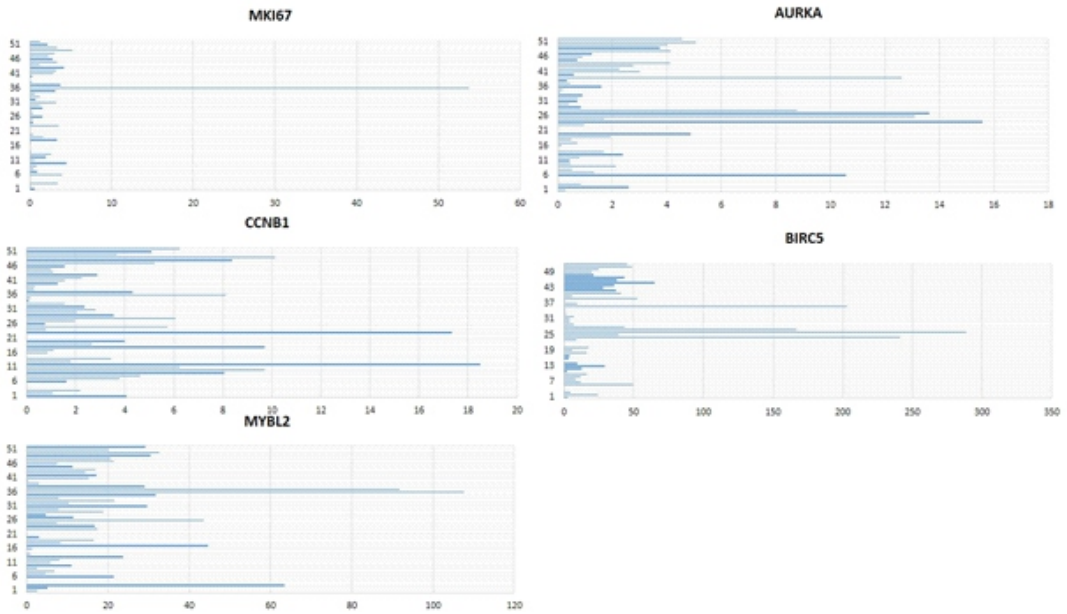
Судалгаанд хамрагдсан өвчтөнүүдээс нас барсан бүлэгт MYBL2 генийн экспресс 37.57±36.02, хяналтын бүлэгт 16.76±20.17 байгаа нь

статистикийн хувьд ялгаатай байна. (p<0.05) (Зураг 1, Хүснэгт 2.)

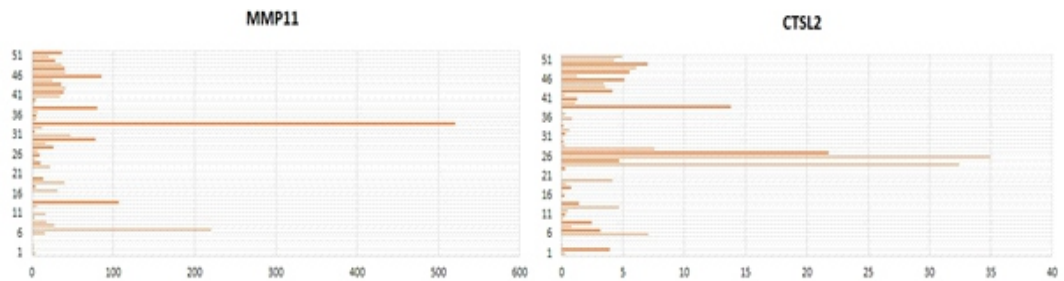
Хөхний хорт хавдрын инвазив оролцдог генүүдийн идэвхжлийг тодорхойлох

Stromelysin-3 (MMP11) генийн экспрессийг тодорхойлж үзэхэд дундаж утга 39.18±80.06 байв. Stromelysin-3 (MMP11) генийн экспресс нас барсан бүлэгт 44.14±98.88, хяналтын бүлэгт 38.01±84.49 байгаа нь байгаа нь статистикийн хувьд ялгаагүй байна. (p>0.05)

Cathepsin-L2 (CTLS2) генийн экспрессийг тодорхойлж үзэхэд дундаж утга 39.18±80.06 байв. Cathepsin-L2 (STLS2) генийн экспресс нас барсан бүлэгт 44.14±98.88, хяналтын бүлэгт 41.01±84.49 байгаа нь байгаа нь статистикийн хувьд ялгаагүй байна. (p>0.05) (Зураг 2, Хүснэгт 2.)



Зураг 1. Хөхний хорт хавдрын пролиферацид оролцдог генүүдийн идэвхижил

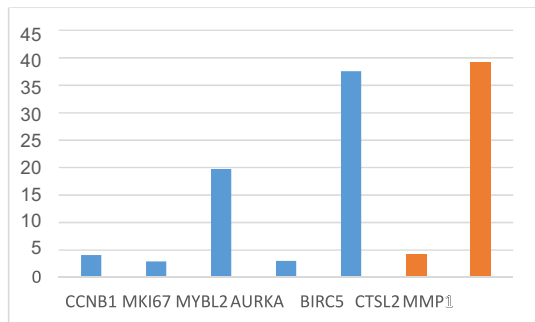


Зураг 2. Хөхний хорт хавдрын инвазивид оролцдог генүүдийн идэвхижил

Бид энэхүү судалгаагаар пролиферацийн 5 төрлийн генийн экспресс тодорхойлсноос Survivin (BIRC5) генийн экспресс хамгийн их буюу 37.55 ± 60.97 , пролиферацийн 2 төрлийн генээс Stromelysin-3 (MMP11) генийн экспресс 39.18 ± 80.06 байв. (Зураг 3.)

Эдгээр генүүдийн оношилгоо, эмчилгээний хяналтын ач холбогдлыг үнэлэх

Бид эдгээр генүүдийн оношилгоо, эмчилгээний ач холбогдлыг үнэлэхийн тулд хөхний хавдрын дахилт, тавиланг оноогоор үнэлдэг, олон улсад хэрэглэдэг Oncotype Dx оношилгооны аргын пролиферацийн болон инвазивын генийн



Зураг 3. Хөхний хорт хавдрын пролиферацийн болон инвазивын генийн экспрессийн дундаж утга

| д/д | Ген | Хяналтанд байгаа (n=44) | Нас барсан (n=6) | Нийт утга (n=50) | P утга |
|-----------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------|------------------|--------|
| Пролиферацийн генүүд | | | | | |
| 1 | Ki-67 | 1.35±1.37 | 12.30±20.72 | 2.91±7.62 | <0.05 |
| 2 | AURKA (STK15) | 3.33±4.71 | 1.07±0.80 | 3.01±3.90 | >0.05 |
| 3 | Survivn (BIRK5) | 35.77±68.76 | 48.25±78.03 | 37.55±60.97 | >0.05 |
| 4 | Cyclin B1 | 4.01±4.48 | 3.96±2.89 | 4.08±3.97 | >0.05 |
| 5 | MYBL2 | 16.76±20.17 | 37.57±36.02 | 19.73±21.24 | <0.05 |
| Инвазивын генүүд | | | | | |
| 6 | Stromelysin-3 (MMP11) | 38.01±84.49 | 44.14±98.88 | 39.18±80.06 | >0.05 |
| 7 | Cathepsin-L2 (CTLS2) | 4.78±9.00 | 4.35±8.55 | 4.18±7.36 | >0.05 |

Хүснэгт 3. Хөхний хорт хавдрын пролиферацийн болон инвазивын генийн эрсдлийн түвшин

онооны аргачлалыг ашиглан өндөр, дунд, бага эрсдлийн онооны тооцооллыг хийв. (Хүснэгт 3.)

Судалгаанд хамрагдсаас өндөр эрсдэл бүхий 4 хүн (66.7%), дунд эрсдэл бүхий 1 хүн (16.65%), бага эрсдэлт бүлгээс 1 хүн (16.65%) нас барсан нь эдгээр генийн экспрессээц хамааруулан өвчний явц, тавиланг тодорхойлох боломжтой нь харагдаж байна.

ХЭЛЦЭМЖ

Ki-67 маркер нь хорт хавдрын эсийн пролиферацид гол үүргийг гүйцэтгэдэг бөгөөд хавдрын процессын хир зэрэг эрчимтэй явагдаж байгааг заадаг. Бидний судалгаагаар Ki-67 генийн экспресс нь нас барсан хүмүүст 12.30±20.72 хяналтанд байгаа бүлэгт 1.35±1.35 байгаа нь хөхний хорт хавдартай өвчтөнүүдэд Ki-67 генийн эспрессээс хамааран тавиланг тодорхойлох чухал ач холбогдол бүхий ген болох нь харагдаж байна.

AURKA (STK15) нь эсийн митоз хуваагдлын хэвийн үйл ажиллагааг хангах, хромосомын сегрегаци болон цитокинезид гол үүргийг гүйцэтгэдэг. Энэхүү генийн экспресс нэмэгдэх нь центросомын олшролыг нэмэгдүүлж, хромосомын тогтгворжилтыг багасгаж хромосом хэвийн бус болоход нөлөөлдөг. Бидний судалгаагаар AURKA (STK15) нь дангаараа хөхний хавдрын дахилт, тавиланг тодорхойлоход гол хүчин зүйлс болоогүй хэдий ч бусад

| | Эрсдэл | Дундаж оноо | Тоо, хувь |
|---|----------------------------|-------------|-----------|
| 1 | Өндөр эрсдэлтэй (>25) | 54.6 | 8/16% |
| 2 | Дунд эрсдэлтэй (12-25) | 17.5 | 32/64% |
| 3 | Бага бага эрсдэлтэй (0-12) | 6.9 | 10/20% |

генүүдийн экспрессийн хамт тавиланг тодорхойлох ач холбогдолтой юм.

Survivn (BIRK5) генийн экспресс нас барсан болон хяналтанд байгаа бүлгийн хувьд статистик ялгаатай гараагүй хэдий ч нас барсан бүлэгт илүү тодорхойлогдох хандлагатай байгаа тул дараа дараагийн судалгаанд хамрагдах тохиолдын тоог нэмэгдүүлж уг генийн клиникийн ач холбогдлыг илүү тодорхойлох шаардлагатай байна.

Энэхүү судалгаанд хамрагдсан өвчтөнүүдэд Cyclin B1-н экспресс өндөр тохиолдол гараагүй бөгөөд Cyclin B1-н экспресс бага байх нь таксол эмчилгээнд илүү мэдрэг байдаг тул хими эмчилгээнд таксоныг нэгдүгээр эгнээний сонголтээр хэрэглэх нь илүү үр дүнтэйг харуулж байна.

MYBL2 эсийн амьдралын мөчлөгийн зохицуулга, эсийн амьдрах болон эсийн ялгаран хөгжлийн зохицуулгад оролцдог уураг бөгөөд зохицуулга нь алдагдсан тохиолдолд хавдрын инициаци болон хавдрын прогрессийг нэмэгдүүлдэг юм.

Бидний судалгаагаар MYBL2-Н экспресс ихсэх нь тавилангийн хувьд таагүй хүчин зүйл болдог нь гадны ижил төстэй судалгааны үр дүнтэй тохирч байв.

Судлаачдын тогтоосноор Stromelysin-3 (MMP11) нь хөхний хавдрын прогрессийг идэвхижүүлдэг ба гистологи хэлбэрээс хамаарч тавиланг тодорхойлдог. Судалгаанд хамрагдагсадын 84% нь цоргоны нэвчилт бүхий өмөн оношлогдож MMP11 генийн экспресс бусад генүүдийн экспрессээс илүү өндөр (39.18 ± 80.06) тодорхойлогдож байгаа нь дээрх судалгаатай тохирч байна.

Cathepsin L2 (CTLS2) лизосомын фермент бөгөөд хэвийн үед нүдний эвэрлэг бүрхэвч, сэрээ булчирхай, зүрх, тархи, арьсанд ялгарч байдаг. Cathepsin L2 уургийн илрэл нь бүдүүн гэдэсний хорт хавдар болон хөхний хорт хавдрын үед ихэсдэг ба хавдрын орчин тойрны эрүүл эд ба эрүүл бүдүүн гэдэсний эд, хөхний эдэд илэрдэггүй байна. Mөн Cathepsin L2 ихсэх нь хөхний хавдрын инвазийг нэмэгдүүлэхээс гадна ясны үсэрхийллийг нэмэгдүүлдэг болохыг тогтоожээ.

ДҮГНЭЛТ

Бид энэ удаад зөвхөн пролиферацийн болон инвазивын генийн экспрессийг тодорхойлсон бөгөөд цаашид уг судалгааг өргөтгөн Oncotype Dx оношилгооны аргыг хөхний хавдрын оношилгоондашиглах нь зүйтэй юм.

ТАЛАРХАЛ

Энэхүү судалгааны ажлыг БСШУСЯ, Шинжлэх Ухаан Технологийн Сангийн суурь судалгааны ШуСс 2018/33 төслийн санхүүжилтийн хүрээнд хийж гүйцэтгэв. Судалгааг хийж гүйцэтгэхэд тусласан ХСҮТ-н Эмнэлзүйн эмгэг судлалын тасгийн молекул биологийн лабораторийн лаборант Э.Хонгорзул, П.Долгорсүрэн нарт гүн талархал илэрхийлье.

ТАЛАРХАЛ

1. ХСҮТ-ийн хавдрын бүртгэлийн тайлан мэдээ 2021 он.
2. International Agency for Research on Cancer; 2013. <http://globocan.iarc.fr> NIH fact sheet-cancer 2010
3. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase [Health Economics, Policy and Law](#)
4. / Volume 5 / Issue 04 / October 2010, pp 411-435 [International Patients Chose Koreafor Medical Treatment in 2013](#)
5. <http://english.mw.go.kr>
6. R.Stuart-Harris et al. Proliferation markers and survival in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. Science Direct 17 (2008) 323-334
7. [Kathleen Iles, Mya L et.al. Roberson The impact of age and nodal status on variations in oncotype DX testing and adjuvant treatment. npj Breast Cancer volume 8.:27 \(2022\)](#)
8. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. J Clin Oncol. 2005; 23:7212-7220.
9. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, Ellis M, Henry NL, Hugh JC, Lively T, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. J Natl Cancer Inst. 2011; 103:1656-1664.
10. [Ailin Zhang](#) et.al. The Role of Ki67 in Evaluating Neoadjuvant Endocrine Therapy of Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. Front. Endocrinol, 03 Nov 2021
11. [Qi Dai, Qiu-Yin Cai et.al. Synergistic effects of STK15 gene polymorphisms and endogenous](#)

- [estrogen exposure in the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004 Dec; 13 \(12\):2065-70.](#)
12. [Kathleen M. Egan](#) et.al. STK15 polymorphism and breast cancer risk in a population-based study. *Carcinogenesis*, Volu 25, Novr 2004, 2149–2153.
 13. [Praveen Kumar Jaiswal](#) et.al. Survivin: A molecular biomarker in cancer. [Indian J Med Res. 2015 Apr; 141\(4\): 389–397.](#)
 14. Dongyu Li Chenghao Hu et.al. Survivin as a novel target protein for reducing the proliferation of cancer cells. *Biomedical reports* 2018; 3: 399-406
 15. Rasha M. Allam et.al. [Chemo-sensitizing agents from natural origin for colorectal cancer: Pharmacodynamic and cellular pharmacokinetics approaches. Volume 8 in Cancer Sensitizing Agents for Chemotherapy. 2020. Pages 93-116.](#)
 16. Zhao M, Kim YT, et.al. Expression profiling of cyclin B1 and D1 in cervical carcinoma. *Exp Oncol* 2006, 28:44-48.
 17. Kawamoto H, Koizumi H, Uchikoshi T: Expression of the G2-M checkpoint regulators cyclin B1 and cdc2 in nonmalignant and malignant human breast lesions: immunocytochemical and quantitative image analyses. *Am J Pathol* 1997, 150:15-23.
 18. Ilija Androic, Andrea Krämer et.al. Targeting cyclin B1 inhibits proliferation and sensitizes breast cancer cells to taxol. *BMC Cancer* 2008, 8:391-401
 19. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57–70.
 20. Roussel M, Saule S, et al. Three new types of viral oncogene of cellular origin specific for haematopoietic cell transformation. *Nature* 1979; 281: 452–455.
 21. Ness SA. Myb protein specificity: evidence of a context-specific transcription factor code. *Blood Cells Mol Dis* 2003; 31: 192–200.
 22. Julian Musa et.al. MYBL2 (B-Myb): a central regulator of cell proliferation, cell survival and differentiation involved in tumorigenesis. *Cell Death and Disease* (2017) 8, e2895; 244.
 23. [N Rouyer](#) et al. Stromelysin-3 gene expression in human cancer: an overview *Invasion Metastasis*. 1994-1995; 14 (1-6):269-75.
 24. Stromelysin-3 Protein Expression in Invasive Breast Cancer: Relation to Proliferation, Cell Survival and Patients' Outcome.
 25. [Fabien Lecaille, Thibault Chazeirat et al. Cathepsin V: Molecular characteristics and significance in health and disease. Mol Aspects Med. 2022 Mar 16; 101086.](#)
 26. [I Santamaria, G Velasco et al. Cathepsin L2, a novel human cysteine proteinase produced by breast and colorectal carcinomas. Cancer Res. 1998 Apr 15; 58\(8\):1624-30.](#)
 27. Cathepsin L in metastatic bone disease: therapeutic implications. *Biol. Chem.*, 2010, Vol. 391,