

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-1-53-60>

CNA-ландшафт HER2-негативного рака молочной железы при применении таксансодержащих схем неоадьювантной химиотерапии

М.К. Ибрагимова¹⁻³, Е.А. Кравцова^{1,2}, М.М. Цыганов^{1,3}, Н.В. Литвяков¹⁻⁴

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; Россия, 634050 Томск, пр-кт Ленина, 36;

³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

⁴ФГБУН «Северский биофизический научный центр» Федерального медико-биологического агентства России; Россия, 636013 Северск, пер. Чекист, 7, корп. 2

Контакты: Марина Константиновна Ибрагимова imk1805@yandex.ru

Введение. Оценка того, как и когда включать таксаны в предоперационную химиотерапию, становится более актуальной в эпоху, когда молекулярно-генетический подход не только позволяет разрабатывать биологически направленные терапевтические средства, но и предполагает возможность выбора пациентов, которым будут полезны определенные цитотоксические агенты.

Цель исследования – анализ изменения CNA-генетического ландшафта (CNA – copy number aberration, aberrации числа копий) опухоли молочной железы люминального В HER2-отрицательного (HER2 – рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа) подтипа под действием таксансодержащих схем неоадьювантной химиотерапии (НХТ) для выявления групп потенциальных CNA-маркеров объективного ответа на лечение и CNA-маркеров прогнозирования возникновения гематогенного метастазирования.

Материалы и методы. В исследование включены 28 больных раком молочной железы T1–4N0–3M0 IIA–IIIB стадии люминального В HER2-негативного подтипа в возрасте 24–67 лет (средний возраст $44,6 \pm 0,3$ года). В неоадьювантном режиме пациенты получали 4–8 курсов химиотерапии по схемам АСТ, АТ и таксотер в монорежиме. В качестве исследуемого материала использованы парные биопсийные опухолевые образцы, взятые до лечения под контролем ультразвукового исследования, а также операционный материал после неоадьювантной химиотерапии для каждого пациента. Микроматричный анализ проводили на микроматрицах (ДНК-чипах) высокой плотности CytoScan™ HD Array (Affymetrix, США). Для обработки результатов использовали программу Chromosome Analysis Suite 4.0 (Affymetrix, США). Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты. Наличие объективного ответа наблюдалось при отсутствии в опухоли амплификаций в регионе 20q11.22 ($p = 0,003$) и при наличии амплификаций в локусе 16p13.2 ($p = 0,027$) в опухоли до лечения. В опухоли после НХТ возникновение гематогенного метастазирования наблюдалось при большем количестве амплификаций в локусе 20q13.33 ($p = 0,002$).

Заключение. Выявлены потенциальные предиктивные CNA-маркеры объективного ответа на лечение и прогностические CNA-маркеры возникновения гематогенного метастазирования при применении таксансодержащих схем неоадьювантной химиотерапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, CNA-ландшафт опухоли, таксансодержащая схема, неоадьювантная химиотерапия, aberrация числа копий, прогнозирование исхода

Для цитирования: Ибрагимова М.К., Кравцова Е.А., Цыганов М.М., Литвяков Н.В. CNA-ландшафт HER2-негативного рака молочной железы при применении таксансодержащих схем неоадьювантной химиотерапии. Успехи молекулярной онкологии 2025;12(1):53–60.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-1-53-60>

CNA landscape of HER2-negative breast cancer during administration of taxane-containing schemes of neoadjuvant chemotherapy

M.K. Ibragimova¹⁻³, E.A. Kravtsova^{1,2}, M.M. Tsyganov^{1,3}, N.V. Litviakov¹⁻⁴

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Line, Tomsk 634009, Russia;

²National Research Tomsk State University; 36 Lenin Prospekt, Tomsk 634050, Russia;

³Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovsky Trakt, Tomsk 634050, Russia;

⁴Seversk Biophysical Research Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; Bld. 2, 7 Pereulok Chekist, Seversk 636013, Russia

Contacts: Marina Konstantinovna Ibragimova imk1805@yandex.ru

Introduction. Evaluation of when and how to include taxanes in preoperative chemotherapy is becoming more important in the era when molecular and genetic approaches allow to develop biologically targeted therapeutic medications and select patients who can benefit from certain cytotoxic agents.

Aim. To analyze the use of CNA genetic landscape (CNA – copy number aberration) luminal B HER2-negative (HER2 – human epidermal growth factor receptor type 2) breast cancer during taxane-containing neoadjuvant chemotherapy (NCT) for identification of the groups of potential CNA markers of objective response to treatment and CNA markers of prognosis of hematogenous metastases.

Materials and methods. The study included 28 patients with luminal B HER2-negative breast cancer T1–4N0–3M0 stage IIA–IIIB aged 24–67 years (mean age 44.6 ± 0.3 years). In neoadjuvant regimen, the patients received 4–8 courses of chemotherapy per the ACT, AT schemes and taxotere as monotherapy. As study samples, paired tumor biopsies taken prior to treatment under ultrasound control and operative material after neoadjuvant therapy were used. Micromatrix analysis was performed using high density DNA CytoScan™ HD Array (Affymetrix, USA). The results were processed using Chromosome Analysis Suite 4.0 (Affymetrix, USA) software. Statistical data processing was performed in Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA) software.

Results. Objective response was observed in the absence of amplification in the 20q11.22 ($p = 0.003$) region and presence of amplifications in the 16p13.2 ($p = 0.027$) locus in the tumor prior to treatment. After NCT, hematogenous metastases developed in the tumor in the presence of a small number of amplifications in the 20q13.33 ($p = 0.002$) locus.

Conclusion. Potential predictive CNA markers of objective response to treatment and prognostic CNA markers of hematogenous metastases during administration of taxane-containing schemes of neoadjuvant chemotherapy were identified.

Keywords: breast cancer, tumor CNA landscape, taxane-containing scheme, neoadjuvant chemotherapy, copy number aberration, outcome prediction

For citation: Ibragimova M.K., Kravtsova E.A., Tsyganov M.M., Litviakov N.V. CNA landscape of HER2-negative breast cancer during administration of taxane-containing schemes of neoadjuvant chemotherapy. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2025;12(1):53–60. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-1-53-60>

ВВЕДЕНИЕ

Таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел, наряду с препаратами антрациклинового ряда играют ключевую роль в протоколах химиотерапии (ХТ) как на ранней стадии, так и на поздних стадиях и при метастатических поражениях и являются основой неoadъювантной ХТ (НХТ) для пациентов с раком молочной железы (РМЖ) [1].

Несмотря на то что применение таксанов демонстрирует значительную эффективность при лечении РМЖ, важно понимать наличие ограничивающих побочных эффектов, таких как миелосупрессия, гематологическая и желудочно-кишечная токсичность, периферическая сенсорная нейропатия, анафилактические реакции и развитие лекарственной устойчивости. Более того, наличие нейротоксичности является причиной, ограничивающей дозу терапии РМЖ данными противоопухолевыми агентами [2].

В мировой литературе вопрос о применении таксанов в предоперационном лечении РМЖ рассмотрен

довольно широко: изучены показатели полного патоморфологического ответа при использовании данных препаратов [3] с учетом молекулярного подтипа опухоли [4], описаны механизмы резистентности [5] и терапевтические стратегии борьбы с ней [6], проанализированы побочные эффекты и способы их преодоления [2], описаны клинические перспективы использования этих лекарственных средств [7], которые внесены в клинические рекомендации по лечению РМЖ [8].

Согласно рекомендациям по назначению НХТ эндокринной и таргетной терапии при РМЖ Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) пациенткам с HER2-положительным (HER2 – рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа) и трижды негативным РМЖ следует назначать схему лечения, содержащую антрациклины и таксаны, в неoadъювантном режиме (тип рекомендаций: основаны на фактических данных; польза больше, чем вред; качество доказательств: высокое; сила рекомендации: сильная) [9].

Необходимость в НХТ, как и в адъювантной ХТ, при ER-положительном (ER — рецептор эстрогена) и HER2-отрицательном РМЖ зависит от риска метастазирования и рецидива. При назначении адъювантного лечения необходимо учитывать результаты мультигенного анализа, позволяющего выявить пациентов с высоким риском возникновения названных процессов, которые могут получить преимущество в выживаемости за счет ХТ [10]. Также проведен анализ экспрессии генов Oncotype DX в условиях НХТ. В проспективном нерандомизированном исследовании 97 пациенток с HER2-негативным РМЖ получили НХТ на основе таксана. До начала лечения для прогнозирования ответа на НХТ определена экспрессия генов в биопсийных образцах опухоли. Значимая связь ($p < 0,05$) между экспрессией генов и частотой полного патоморфологического ответа (pCR) наблюдалась для 14 генов, включая *CYBA*. При этом pCR выявлен при более низкой экспрессии группы генов *ER* и более высокой экспрессии группы генов пролиферации. Следует отметить, что pCR была более вероятной при высоком риске развития рецидива ($p = 0,008$) [11]. Однако результаты другого исследования, в котором 60 пациенток с ER-положительным/HER2-негативным РМЖ получали НХТ на основе таксана, не показали статистически значимой связи между ответом опухоли на лечение и размером опухоли/возрастом больных/статусом лимфатических узлов ($p > 0,05$). Статистически значимой связи ответа опухоли на лечение с риском возникновения рецидива как категориальной или непрерывной переменной не выявлено ($p = 0,21$ и $p = 0,7$ соответственно). Однако более низкая экспрессия *ER* коррелировала с ответом на лечение ($p = 0,03$) [12]. Более того, при изучении порядка последовательности назначения антрациклинов и таксанов (в режиме НХТ) на частоту pCR у пациенток с HER2-негативным РМЖ не выявлено значимого влияния на клинические результаты терапии [13].

Согласно существующим практическим рекомендациям по лекарственному лечению РМЖ таксаны являются важным противоопухолевым препаратом, который используют в ХТ 1-й линии при всех молекулярных подтипах РМЖ и метастатическом РМЖ [14]. Это подчеркивает важность идентификации прогностических биомаркеров ответа на назначаемое лечение и предиктивных маркеров риска метастазирования для персонализации назначения НХТ и улучшения терапевтических результатов.

В настоящем исследовании изучено изменение CNA-генетического ландшафта опухоли молочной железы люминального В HER2-негативного подтипа под действием таксаносодержащих схем НХТ с целью выявления предиктивных CNA-маркеров объективного ответа на лечение и потенциальных CNA-маркеров прогнозирования возникновения гематогенного метастазирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 28 больных с морфологически верифицированным диагнозом РМЖ T1–4N0–3M0 (IIA–IIIB стадии) люминального В HER2-негативного подтипа в возрасте 24–67 лет (средний возраст $44,6 \pm 0,3$ года). Люминальный В HER2-негативный подтип РМЖ характеризуется наличием на поверхности клеток рецепторов к эстрогену (ER+) и высоким уровнем Ki-67 ($> 30\%$), при этом рецепторы прогестерона (PR) могут отсутствовать (PR+ или PR–).

В неоадъювантном режиме пациентки получали 4–8 курсов ХТ по схемам АСТ (доксорубицин + циклофосфан + паклитаксел), АТ (доксорубицин + паклитаксел) и таксотер в монорежиме. Эффективность предоперационной ХТ оценивали по критериям Всемирной организации здравоохранения и Международного противоракового союза (International Union Against Cancer) с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) и/или маммографии, которые проводили до лечения, после 2 курсов НХТ и перед операцией. Регистрировались полная регрессия (100 % уменьшение объема опухоли), частичная регрессия (уменьшение объема опухоли более чем на 50 %), стабилизация (снижение объема опухоли менее чем на 50 % или увеличение не более чем на 25 %) и прогрессирование (увеличение объема опухоли более чем на 25 %) заболевания. Все случаи полной регрессии подтверждены морфологически. Согласно международным рекомендациям при проведении предоперационной ХТ больные РМЖ со стабилизацией или прогрессированием составляют группу с отсутствием ответа на НХТ, а больные с частичной и полной регрессией — группу объективного ответа. В табл. 1 представлена клинкоморфологическая характеристика пациенток, включенных в исследование.

В качестве исследуемого материала использованы парные биопсийные опухолевые образцы, взятые до лечения под контролем УЗИ, а также операционный материал после НХТ для каждой пациентки.

Микроматричный анализ проводили на микроматрицах (ДНК-чипах) высокой плотности CytoScan™ HD Array (Affymetrix, США). Процедуры пробоподготовки, гибридизации и сканирования выполняли с помощью системы Affymetrix GeneChip® Scanner 3000 7G (Affymetrix, США). Для обработки результатов использовали программу Chromosome Analysis Suite 4.0 (Affymetrix, США).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки различий в частотах использовали χ^2 -критерий (<http://vassarstats.net/index.html>). Анализ выживаемости проводили с помощью метода Каплана–Майера и *log-rank*-теста.

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика больных раком молочной железы, включенных в исследование

Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients with breast cancer included in the study

Показатель Parameter	Число больных, n (%) Number of patients, n (%)
Возраст, лет: Age, years:	
≤45	17 (60,7)
>45	11 (39,3)
Менструальный статус: Menstrual status:	
сохранен preserved	17 (60,8)
пременопауза perimenopause	7 (25,0)
менопауза menopause	2 (7,1)
постменопауза postmenopause	2 (7,1)
Гистологический тип опухоли: Histological type of the tumor:	
инвазивный протоковый рак invasive ductal carcinoma	12 (42,9)
инвазивный дольковый рак invasive lobular carcinoma	5 (17,9)
инвазивная карцинома неспецифического типа invasive carcinoma unspecified	9 (32,1)
другие типы other types	2 (7,1)
Размер опухоли: Tumor size:	
T1	3 (10,8)
T2	21 (75,0)
T3	2 (7,1)
T4	2 (7,1)
Лимфогенное метастазирование: Lymphogenic metastases:	
N0	10 (35,8)
N1	14 (50,0)
N2	2 (7,1)
N3	2 (7,1)
Ответ на неoadъювантную химиотерапию: Response to neoadjuvant chemotherapy:	
прогрессирование progression	0
стабилизация stabilization	6 (21,4)
частичная регрессия partial regression	22 (78,6)
Медиана наблюдения за пациентками, мес, M ± SE (min–max) Median follow-up period, months, M ± SE (min–max)	56,3 ± 1,2 (9–122)
Частота метастазирования Metastasis rate	7 (25,0)
Медиана возникновения гематогенного метастазирования, мес (M ± SE) Median time of hematogenous metastasis, months (M ± SE)	32,7 ± 0,3 (11–89)

Примечание. M – среднее значение; SE – ошибка среднего.
Note. M – mean; SE – standard error of mean.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 1-м этапе исследования для оценки изменения CNA-ландшафта опухоли под действием таксансодержащих схем НХТ проведено описание CNA-ландшафта опухоли до и после лечения и оценены изменения в частоте CNA в опухоли.

Наибольшее количество амплификаций в опухоли (82,1 % пациенток) до лечения обнаружено в локусах 1q31.2 и 1q32.1. Также выявлено, что на протяженном участке длинного плеча 8-й хромосомы при полном отсутствии делетированных регионов у 60,7 % больных присутствуют амплификации в локусах 8q21.12, 8q23.1-3, 8q24.13, 8q24.21 и 8q24.3.

Наибольшая частота делеций (85,7 % больных) обнаружена в локусе 16q21 (при полном отсутствии амплификаций). Также выявлено, что на протяженном участке длинного плеча 16-й хромосомы при полном отсутствии амплифицированных регионов у 82,9 % больных наблюдается делеция в локусах 16q22.1, 16q23.2, 16q23.3 и 16q24.1.

Наибольшее количество амплификаций в опухоли (46,4 % пациенток) после лечения обнаружено в локусах 1q31.3 и 1q32.1 при полном отсутствии делеций в данных регионах. Наибольшая частота делеций в опухоли (39,3% пациенток) после лечения выявлена в локусе 16q12.2.

В ходе оценки изменений частоты CNA в опухоли в результате применения таксансодержащих схем НХТ обнаружено статистически значимое снижение частоты амплификаций в локусах 8q11.23, 8q12.1 и 8q13.2 с 50,0 до 14,3 % (до лечения – в 14 из 28 случаев, после НХТ – в 4 из 28 случаев) ($p = 0,00514$) и статистически значимое снижение частоты делеций в локусе 6q21 – с 57,1 до 7,1 % (до лечения – в 16 из 28 случаев, после НХТ – в 2 из 28 случаев) ($p = 0,00006$).

На рис. 1 представлена частота амплификаций и делеций в каждой хромосоме у пациенток с РМЖ до и после применения таксансодержащих схем НХТ.

Для выявления потенциальных предиктивных CNA-маркеров объективного ответа на НХТ при применении таксансодержащих схем проанализировано распределение частот CNA в опухоли до лечения в зависимости от ответа на предоперационную ХТ.

В исследуемой группе после НХТ у 22 больных зарегистрирована частичная регрессия опухоли (группа 1), у 6 – стабилизация опухолевого процесса (группа 2) (табл. 1).

У пациенток группы 1 наибольшее количество амплификаций (86,4 %) обнаружено в локусах 1q31.2, 1q32.1, делеций (90,9 %) – в локусе 16q21 при отсутствии амплификаций. У больных группы 2 наибольшая частота амплификаций (83,03 %) выявлена в локусах 1q23.3, 1q24.1-24.3, 1q25.1-25.3 при отсутствии делеций, делеций (83,3 %) – в локусах 6q14.1-14.3, 6q15, 6q16.1-16.3, 6q21 17p13.3-13.1 и 17p12 при отсутствии амплификаций.

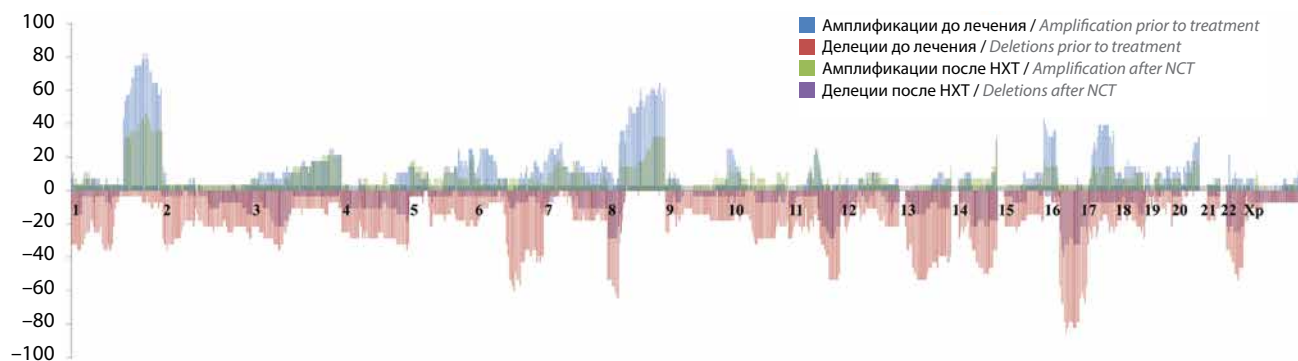


Рис. 1. Частота амплификаций и делеций в каждой хромосоме у пациенток, которым назначали таксансодержащие схемы неoadъювантной химиотерапии (НХТ), до и после лечения

Fig. 1. Frequency of amplifications and deletions in every chromosome in patients with breast cancer who were prescribed taxane-containing schemes of neoadjuvant chemotherapy (NCT), before and after treatment

Результаты сравнения частоты встречаемости CNA показали, что в группе 1 наблюдался объективный ответ на НХТ при отсутствии амплификаций в локусе 20q11.22 (0/22 (0 %) событий) по сравнению с группой 2 (3/6 (50,0 %) событий) ($p = 0,003$).

Также показано, что в группе 1 наблюдался объективный ответ на НХТ при наличии амплификаций в регионе 16p13.2 (11/22 (50,0 %) событий) по сравнению с группой 2 (0/6 (0 %) событий) ($p = 0,027$).

Потенциально данные локусы могут выступать в качестве предиктивных маркеров объективного ответа на НХТ при применении в режиме предоперационной химиотерапии таксансодержащих схем лечения.

Для выявления потенциальных прогностических CNA-маркеров возникновения гематогенного метастазирования при применении таксансодержащих схем НХТ проведен анализ распределения частот CNA

в опухоли в зависимости от статуса гематогенного метастазирования.

В исследуемой группе у 7 пациенток зарегистрировано развитие гематогенных метастазов. Выделены 4 подгруппы: подгруппа 1 — без гематогенного метастазирования до лечения, подгруппа 2 — без гематогенного метастазирования после НХТ, подгруппа 3 — с наличием гематогенного метастазирования до лечения, подгруппа 4 — с наличием гематогенного метастазирования после НХТ.

У пациенток подгруппы 1 наибольшее количество амплификаций (80,9 %) обнаружено в локусах 1q31.2, 1q31.3 и 1q32.1, делеций (85,7 %) — в локусе 16q21 при отсутствии амплификаций. У больных подгруппы 3 наибольшая частота амплификаций (85,7 %) детектирована в локусах 1q31.1, 1q31.2, 1q32.1, 1q32.2, делеций (85,7 %) — в локусах 16q13, 16q21, 16q22.1-23.3,

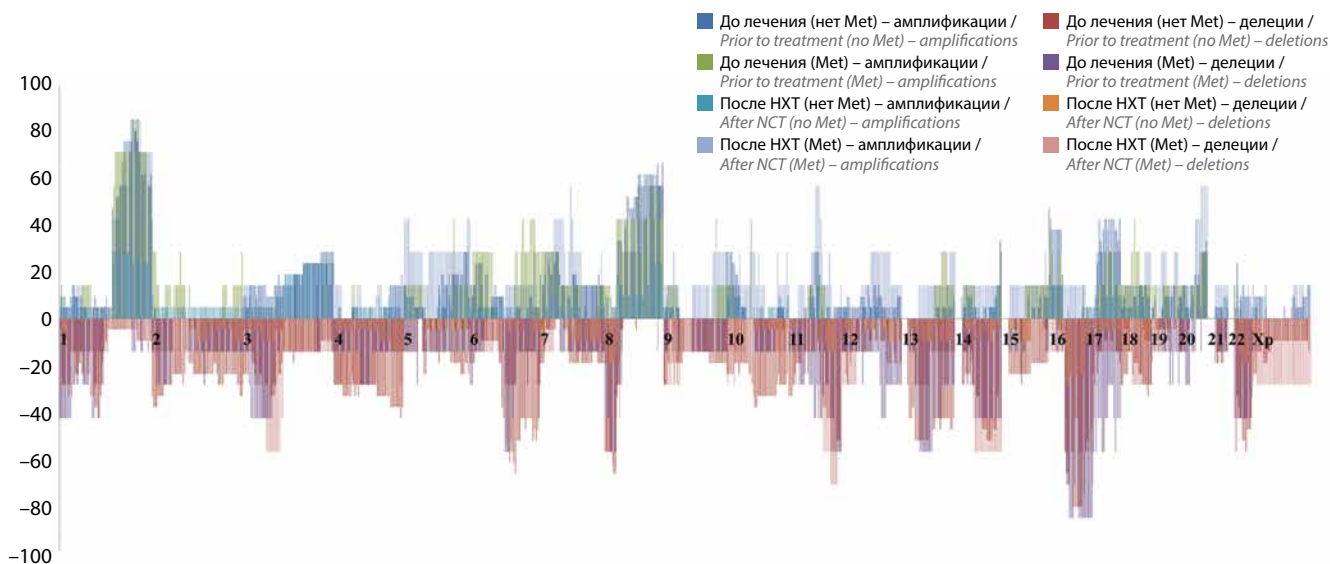


Рис. 2. Частота встречаемости CNA у больных раком молочной железы, которым назначали таксансодержащие схемы неoadъювантной химиотерапии (НХТ), до и после лечения в зависимости от наличия гематогенного метастазирования. Met — гематогенное метастазирование

Fig. 2. Frequency of CNA in patients with breast cancer who were prescribed taxane-containing schemes of neoadjuvant chemotherapy (NCT), before and after treatment depending on the presence of hematogenous metastases. Met — hematogenous metastases

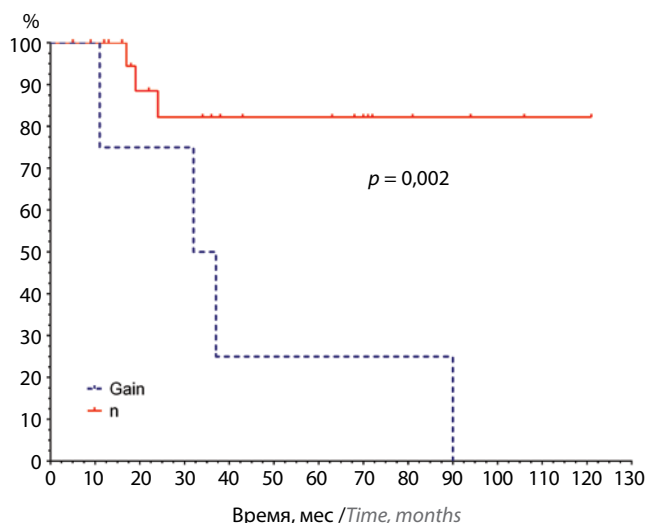


Рис. 3. Показатели безметастатической выживаемости больных раком молочной железы в зависимости от наличия в опухоли амплификаций в локусе 20q13.33. Gain — амплификация; n — норма

Fig. 3. Metastasis-free survival in patients with breast cancer depending on the presence in the tumor of amplifications in 20q13.33 locus. Gain — amplification; n — normal

16q24.1, 16q24.3, 17p13.3-13.1, 17p12, 17p11.2 при отсутствии амплификаций.

У пациенток подгруппы 2 наибольшее количество амплификаций (33,3 %) обнаружено в локусах 1q31.3 и 1q32.1 при отсутствии делеций, а делеций (28,6 %) — в локусах 16q12.1 и 16q12.2. У больных подгруппы 4 наибольшая частота амплификаций (85,7 %) детектирована в локусах 1q25.3, 1q31.1-31.3, 1q32.1-32.3, делеций (71,4 %) — в локусах 11q23.1-23.3, 11q24.1, 17p11.2 при отсутствии амплификаций.

Согласно результатам сравнения частоты встречаемости CNA в группах пациенток после лечения в зависимости от статуса гематогенного метастазирования, его возникновение наблюдалось при большем количестве амплификаций в локусе 20q13.33 (0/21 (0 %) событий при отсутствии гематогенного метастазирования и 4/7 (57,1 %) событий при его наличии) ($p = 0,00171$). Потенциально данный локус может выступать в качестве прогностического маркера возникновения гематогенного метастазирования у больных РМЖ при назначении таксаносодержащих схем НХТ.

На рис. 2 представлена частота встречаемости CNA у больных РМЖ, которым назначены таксаносодержащие схемы НХТ, до и после лечения в зависимости от наличия гематогенного метастазирования.

Для оценки показателей безметастатической выживаемости в зависимости от выявленных потенциальных прогностических CNA-маркеров возникновения гематогенного метастазирования при применении таксаносодержащих схем НХТ построены кривые выживаемости по методу Каплана—Майера. На рис. 3 представлена безметастатическая выживаемость пациенток, включенных в исследование, в зависимости от наличия в опухоли амплификаций в локусе 20q13.33 ($p = 0,002$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведения исследования выявлены потенциальные предиктивные CNA-маркеры объективного ответа на НХТ и маркеры риска развития гематогенного метастазирования при применении таксаносодержащих схем лечения у пациенток с люминальным В HER2-негативным РМЖ.

В частности, в качестве потенциальных предиктивных маркеров объективного ответа можно рассматривать полное отсутствие амплификаций в 20q11.22 ($p = 0,003$) и наличие амплификаций в 16p13.2 локусах ($p = 0,027$), а в качестве потенциального прогностического маркера возникновения гематогенного метастазирования — наличие амплификаций в регионе 20q13.33 ($p = 0,0017$).

Мы проанализировали данные мировой литературы, посвященные анализу связи выявленных локусов с возникновением, прогрессированием заболевания и исходом лечения при РМЖ.

В масштабной работе G. Jia и соавт. с участием 386 тыс. женщин азиатского и европейского происхождения проанализирован риск возникновения РМЖ на уровне генома и транскриптома. Обнаружены 11 генов, связанных с общим риском возникновения РМЖ (*NBPF8*, *PFNIP2*, *RNF123*, *NSUN2*, *EEF1AKMT2*, *SRP14-DT*, *STRCP1*, *MAP2K4*, *ZNF793-AS1*, *CPNE1*, *RGS19*). При этом показано, что *CPNE1* расположен в локусе 20q11.22, идентифицированном в метаанализах перекрестного происхождения [15]. Ранее сообщалось, что *CPNE1* сверхэкспрессируется при трижды негативном РМЖ и способствует развитию опухолей и радиорезистентности посредством сигнального пути АКТ [16].

В работе по изучению генов, коэкспрессирующих с *PALB2* при РМЖ и раке поджелудочной железы с использованием данных проекта «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA) и «Атласа белков человека», показано, что экспрессия 6 генов (*EARS2*, *ARL6IP1*, *DNAJA3*, *KNOX1*, *RPUSD1* и *TMEM186* (16p13.2)) значительно коррелирует с экспрессией *PALB2* как при РМЖ, так и при раке поджелудочной железы.

В исследовании G. Sheng и соавт. с помощью данных проекта Pan-cancer analysis изучена роль гена *PSMA7* как мишени для амплификации в 20q13.33 при опухолеобразовании [17].

Длинное плечо 20-й хромосомы (20q) является одной из геномных горячих точек, где изменения числа копий часто происходят в различных типах опухолей. В данной работе с использованием данных TCGA и GEO обнаружена частая амплификация числа копий в 20q. Поддиапазон хромосомы 20q13.33 амплифицирован при нескольких видах рака, включая РМЖ. Среди генов в 20q13.33 обнаружен ген *PSMA7*, который участвует в различных процессах опухолевой клетки, включая контроль транскрипции, иммунологические и стрессовые реакции, регуляцию клеточного цикла,

дифференциацию, пролиферацию и апоптоз [18]. Выявлена корреляция экспрессии данного гена с показателями общей и безметастатической выживаемости при РМЖ: отношение рисков (ОР) 1,48 (доверительный интервал (ДИ) 1,21–1,8; $p = 0,00011$ и ОР 1,54; ДИ 1,32–1,8; $p = 3e^{-8}$ соответственно [17]. Ранее также было показано прогностическое значение экспрессии гена *PSMA7* у пациенток с РМЖ ($n = 75$): высокий уровень его экспрессии связан с более низкими показателями общей выживаемости (ОР 1,39; ДИ 1,12–1,72; $p = 0,0024$) [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для пациенток с люминальным В HER2-негативным РМЖ выявлены потенциальные предиктивные CNA-маркеры объективного ответа (амплификации в локусах 20q11.22 и 16p13.2) и прогностический CNA-маркер возникновения гематогенного метастазирования (амплификации в локусе 20q13.33). Результаты исследования имеют частичное подтверждение в мировой литературе, однако в дальнейшем необходимо проведение валидации для обоснования применения полученных маркеров.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rašić A., Sofić A., Bešlija S. et al. Effects of adding taxane to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Med Glas (Zenica)* 2019;16(1):1–6. DOI: 10.17392/964-19
2. Lai J.-I., Chao T.-C., Liu C.-Y. et al. A systemic review of taxanes and their side effects in metastatic breast cancer. *Front Oncol* 2022;12:940239. DOI: 10.3389/fonc.2022.940239
3. Earl H.M., Vallier A.L., Hiller L. et al. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open-label, 2x2 factorial randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(2):201–12. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70554-0
4. Orsaria P., Grasso A., Ippolito E. et al. Clinical outcomes among major breast cancer subtypes after neoadjuvant chemotherapy: impact on breast cancer recurrence and survival. *Anticancer Res* 2021;41(5):2697–709. DOI: 10.21873/anticancer.15051
5. Maloney S.M., Hoover C.A., Morejon-Lasso L.V. et al. Mechanisms of taxane resistance. *Cancers* 2020;12(11):3323. DOI: 10.3390/cancers12113323
6. Das T., Anand U., Pandey S.K. et al. Therapeutic strategies to overcome taxane resistance in cancer. *Drug Resistance Updates* 2021;55:100754. DOI: 10.1016/j.drug.2021.100754
7. Jivani A., Shinde R.K. A comprehensive review of taxane treatment in breast cancer: clinical perspectives and toxicity profiles. *Cureus* 2024;16(4):e59266. DOI: 10.7759/cureus.59266
8. Cardoso F., Senkus E., Costa A. et al. 4th ESO–ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018;29(8):1634–57. DOI: 10.1093/annonc/mdy192
9. Korde L.A., Somerfield M.R., Carey L.A. et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(13):1485–505. DOI: 10.1200/JCO.20.03399
10. Sparano J.A., Gray R.J., Makower D.F. et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:111–21. DOI: 10.1056/nejmoa1804710
11. Chang J.C., Makris A., Gutierrez M.C. et al. Gene expression patterns in formalin-fixed, paraffin-embedded core biopsies predict docetaxel chemosensitivity in breast cancer patients. *Br Cancer Res Treat* 2008;108(2):233–40. DOI: 10.1007/s10549-007-9590-z
12. Soran A., Bhargava R., Johnson R. et al. The impact of Oncotype DX(R) recurrence score of paraffin-embedded core biopsy tissues in predicting response to neoadjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Breast Dis* 2016;36:65–71. DOI: 10.3233/bd-150199
13. Tesch M.E., Chia S.K., Simmons C.E. et al. Impact of sequence order of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant chemotherapy on pathologic complete response rate in HER2-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2021;187(1):167–76. DOI: 10.1007/s10549-021-06110-0
14. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2-1):157–200. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200
15. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н. et al. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. *Zlokachestvennyye opuholi = Malignant Tumors* 2023;13(3s2-1):157–200. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200
16. Jia G., Ping J., Shu X. et al. Genome- and transcriptome-wide association studies of 386,000 Asian and European-ancestry women provide new insights into breast cancer genetics. *AJHG* 2022;109(12):2185–95. DOI: 10.1016/j.ajhg.2022.10.011
17. Shao Z., Ma X., Zhang Y. et al. CPNE1 predicts poor prognosis and promotes tumorigenesis and radioresistance via the AKT signaling pathway in triple-negative breast cancer. *Mol Carcinog* 2020;59(5):533–44. DOI: 10.1002/mc.23177
18. Sheng G., Li F., Jin W., Wang K. Pan-cancer analysis identifies PSMA7 as a targets for amplification at 20q13.33 in tumorigenesis. *Sci Rep* 2024;14:3034. DOI: 10.1038/s41598-024-53585-0
19. Padmanabhan A., Vuong S.A., Hochstrasser M. Assembly of an evolutionarily conserved alternative proteasome isoform in human cells. *Cell Rep* 2016;14(12):2962–74. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.02.068
20. Xiao Y., Zhang S.J., Yan X. et al. MiR-466 as a poor prognostic predictor suppresses cell proliferation and EMT in breast cancer cells by targeting PSMA7. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26(11):3799. DOI: 10.26355/eurrev_202206_28946

Вклад авторов

М.К. Ибрагимова: разработка концепции исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Е.А. Кравцова, М.М. Цыганов: сбор данных, написание текста статьи;

Н.В. Литвяков: сбор данных, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contributions

M.K. Ibragimova: development of the research concept, collection, analysis and interpretation of data, review of publications on the topic of the article, article writing;

E.A. Kravtsova, M.M. Tsyganov: data collection, article writing;

N.V. Litviakov: data collection, editing, and approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.К. Ибрагимова / M.K. Ibragimova: <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>

Е.А. Кравцова / E.A. Kravtsova: <https://orcid.org/0000-0002-9022-7764>

М.М. Цыганов / M.M. Tsyganov: <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>

Н.В. Литвяков / N.V. Litviakov: <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-25-00499).

Funding. The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (grant No. 22-25-00499).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (протокол № 1 от 14.01.2013).

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The protocol of the study was approved by the committee on biomedical ethics of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 1 dated 14.01.2013).

All patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 30.09.2024. **Принята к публикации:** 17.02.2025. **Опубликована онлайн:** 05.04.2025.

Article submitted: 30.09.2024. **Accepted for publication:** 17.02.2025. **Published online:** 05.04.2025.