

УДК: 618.19-006.6-08-06-037:615.277.3

CNA-ландшафт HER2-негативного рака молочной железы при использовании антрациклинсодержащих схем неoadъювантной химиотерапии

М. К. Ибрагимова^{1,2,3*}, Е. А. Кравцова^{1,2}, М. М. Цыганов^{1,3}, Н. В. Литвяков^{1,2,3}¹ Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, 634050 Россия² Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, 634050 Россия³ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, 634050 Россия

*E-mail: imk1805@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.05.2023

Принята к печати 28.07.2023

DOI: 10.32607/actanaturae.20377

РЕФЕРАТ Критическая оценка дозировки, сроков и способов включения антрациклинов в предоперационную химиотерапию становится более актуальной в эпоху, когда молекулярно-генетический подход позволяет не только разрабатывать биологически направленные терапевтические средства, но и выбирать пациентов, применение определенных цитотоксических агентов у которых приведет к желаемым эффектам. С целью выявления потенциальных CNA-маркеров объективного ответа и прогностических CNA-маркеров гематогенного метастазирования изучены изменения CNA-генетического ландшафта опухоли молочной железы люминального В HER2-негативного подтипа, вызванные применением антрациклинсодержащих схем неoadъювантной химиотерапии. Сравнение частот CNA в зависимости от ответа на неoadъювантную химиотерапию показало наличие объективного ответа при большем количестве делеций в локусах 11q22.3 и 11q23.1 ($p = 0.004$). Сравнение частот CNA в группах пациенток после лечения показало, что возникновение гематогенного метастазирования наблюдалось при большем количестве амплификаций в локусе 9p22.2 ($p = 0.003$) и большем количестве делеций в локусе 9p21.3 ($p = 0.03$). Выявлены потенциальные предиктивные CNA-маркеры объективного ответа и прогностические CNA-маркеры гематогенного метастазирования при применении антрациклинсодержащих схем неoadъювантной химиотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА рак молочной железы, CNA-генетический ландшафт опухоли, антрациклинсодержащие схемы, неoadъювантная химиотерапия.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ CNA (copy number aberration) – абберации числа копий; РМЖ – рак молочной железы; НХТ – неoadъювантная химиотерапия; pCR (complete pathomorphological response) – полный патоморфологический ответ; SNV (single nucleotide variation) – однонуклеотидные варианты; VAF (variant allele frequency) – изменение частот вариантных аллелей; HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) – рецептор эпидермального фактора роста типа 2; БВ – безметастатическая выживаемость.

ВВЕДЕНИЕ

Неoadъювантная химиотерапия (НХТ) считается стандартом комплексного лечения при HER2-положительном (HER2+) раке молочной железы (РМЖ), однако подход к лечению локализованного рака молочной железы со статусом ER+/HER2-, при котором химиочувствительность не так сильна, как при других клинических подтипах РМЖ, может быть неоднозначным [1]. Частота полного

патоморфологического ответа (pCR) при HER2-отрицательном (HER2-) РМЖ невысока, а наличие остаточного заболевания не имеет такого же прогностического значения, как при других клинических подтипах [2]. Однако выживаемость больных, достигших полной или частичной регрессии в процессе неoadъювантной химиотерапии, существенно отличается от выживаемости больных, у которых наблюдается стабилизация или прогрессирующая

ние опухолевого процесса [3, 4]. В этой связи актуальным является поиск предиктивных маркеров достижения полной и частичной регрессии HER2-отрицательного РМЖ, а не pCR как при трижды негативном (ТН РМЖ), так и HER2-позитивном молекулярном подтипе.

В настоящее время существует несколько методов лечения пациентов с HER2- или метастатическим РМЖ, однако при этом не выработан золотой стандарт лечения первой линии. Тем не менее, схемы, содержащие антрациклин или таксан, считаются традиционным системным лечением в качестве химиотерапии первой линии или неoadъювантной терапии при данном подтипе заболевания [5].

Учитывая наличие токсических эффектов, связанных с применением антрациклинсодержащих схем НХТ (кардиотоксичность, лейкомогенные эффекты, вторичные злокачественные новообразования) [6–8], и в целях соблюдения основного руководящего принципа медицинской этики – недопущения причинения вреда пациенту – возникает сложнейшая задача не только выявить пациентов, которым химиотерапия может принести наибольшую пользу, но и использовать системный режим, имеющий максимально возможный терапевтический индекс в сочетании с минимальным риском долговременной значительной токсичности, связанной с лечением.

В 2021 г. руководство Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network Guidelines) исключило терапию на основе антрациклинов из списка «предпочтительных схем» лечения HER2+ РМЖ на ранней стадии, а также из категории «схем выбора» [9]. Однако результаты представленных мета-анализов показывают, что применение антрациклинов оправдано при люминальном В подтипе ER-позитивного/HER2-негативного РМЖ [10].

Таким образом, существуют проблемы в выборе подхода к неoadъювантному лечению при HER2- РМЖ. Вопрос о том, кому и когда следует применять определенную схему НХТ при РМЖ с HER2-статусом, требует дальнейшего обсуждения.

При этом схемы на основе антрациклинов являются важным компонентом лечения при РМЖ, особенно в случае высокого риска рецидива с ТН РМЖ (независимо от поражения подмышечных лимфоузлов) или HER2-/ER+ РМЖ с вовлечением подмышечных лимфоузлов. Поэтому необходимо проводить поиск биомаркеров, предсказывающих реакцию на антрациклины при неoadъювантной терапии рака молочной железы, причем не только pCR, но и частичную регрессию, ассоциированные с благоприятным исходом.

В настоящей работе изучены изменения CNA (copy number aberration)-генетического ландшафта опухоли молочной железы люминального В HER2-негативного подтипа под действием антрациклинсодержащих схем неoadъювантной химиотерапии с целью выявления групп предиктивных CNA-маркеров объективного (pCR+частичная регрессия более 50%) ответа на применяемое лечение и потенциальных CNA-маркеров прогнозирования гематогенного метастазирования.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В исследование включены 35 больных (25–68 лет (средний возраст 49.3 ± 0.1 лет (Mean \pm SE)) с морфологически верифицированным диагнозом рак молочной железы T₁₋₄N₀₋₃M₀ (стадии IIA–IIIB) люминального В HER2-негативного подтипа. Люминальный В HER2-негативный подтип определяли как ER +, PR + или -, Ki67 > 30%.

В соответствии с Consensus Conference on Neoadjuvant Chemotherapy in Carcinoma of the Breast (April 26–28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania) пациенты получали в неoadъювантном режиме 4–8 курсов химиотерапии по схемам FAC (фторурацил, доксорубицин, циклофосфан)/AC (доксорубицин, циклофосфан) и CAH (циклофосфан, доксорубицин, кселода). Эффективность предоперационной химиотерапии оценивали по критериям ВОЗ и Международного противоракового союза (International Union Against Cancer) с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) и/или маммографии, которые проводили до лечения, после двух курсов НХТ и перед операцией. Регистрировали полную регрессию (100% уменьшение опухоли), частичную регрессию (уменьшение объема опухоли более чем на 50%), стабилизацию (снижение объема менее чем на 50% или увеличение не более чем на 25%) и прогрессирование (увеличение объема опухоли более чем на 25%). Все случаи полной регрессии подтверждены морфологически. Согласно международным рекомендациям, при проведении предоперационной химиотерапии больные РМЖ со стабилизацией или прогрессированием составляют группу с отсутствием ответа на НХТ, а больные с частичной регрессией – группу с объективным ответом. Получение опухолевого материала для исследования невозможно при полной регрессии опухолевого процесса после НХТ.

В табл. 1 представлены основные клинико-морфологические параметры больных, включенных в исследование.

В качестве исследуемого материала использовали биопсийные опухолевые образцы, взятые до лечения под контролем УЗИ, а также операционный

Таблица 1. Клинико-морфологические параметры больных РМЖ, включенных в исследование

Клинико-морфологический параметр		Число больных (абс. ч., %)
Возраст (лет)	≤45	10 (28.6)
	>45	25 (71.4)
Менструальный статус	Сохранен	22 (62.9)
	Пременопауза	4 (11.4)
	Менопауза	5 (14.3)
	Постменопауза	4 (11.4)
Гистологический тип	Инвазивный протоковый рак	20 (57.1)
	Инвазивный дольковый рак	3 (8.6)
	Инвазивная карцинома неспецифического типа	5 (14.3)
	Другие типы	7 (20.0)
Размер опухоли	T ₁	8 (22.8)
	T ₂	25 (71.4)
	T ₃	1 (2.9)
	T ₄	1 (2.9)
Лимфогенное метастазирование	N ₀	16 (45.7)
	N ₁	14 (40.0)
	N ₂	1 (2.9)
	N ₃	4 (11.4)
Гистологическая форма	Уницентрическая	23 (65.7)
	Мультицентрическая	12 (34.3)
Ответ на НХТ	Прогрессирование	1 (2.9)
	Стабилизация	11 (31.4)
	Частичная регрессия	23 (65.0)
Медиана наблюдения за пациентами, месяц (M ± SE)		80.5 ± 1.1 (min–max: 24–148)
Частота метастазирования		13 (37.1)
Медиана возникновения гематогенного метастазирования, месяц (M ± SE)		45.7 ± 0.4 мес. (min–max: 4–130)
Частота рецидивирования		4 (11.4)
Медиана возникновения рецидива, месяц (M ± SE)		72.5 ± 1.5 мес. (min–max: 52–107)

материал после НХТ. ДНК выделяли из 35 парных образцов опухолевой ткани молочной железы, полученных от каждой женщины до лечения и после НХТ.

Микроматричный анализ проводили на микроматрицах (ДНК-чипах) высокой плотности фирмы Affymetrix (США) CytoScan™ HD Array. Процедуры пробоподготовки, гибридизации и сканирования проводили на системе Affymetrix GeneChip® Scanner 3000 7G (Affymetrix). Результаты обрабатывали с использованием программы «Chromosome Analysis Suite 4.0» (Affymetrix).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Критерий χ^2 использовали для оценки различий в частотах (<http://vassarstats.net/index.html>). Выживаемость анализировали с использованием метода Каплана–Майера и logrank test.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 г. (исправленной в 2013 г.). Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Протокол № 1 от 14.01.2013. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования для оценки изменения CNA-ландшафта (CNA – copy number aberrations, абберации числа копий) опухоли, вызванного антрациклинсодержащей неoadъювантной химиотерапией, описан CNA-ландшафт опухоли до и после лечения (рис. 1) и оценены изменения в частоте CNA в опухоли.

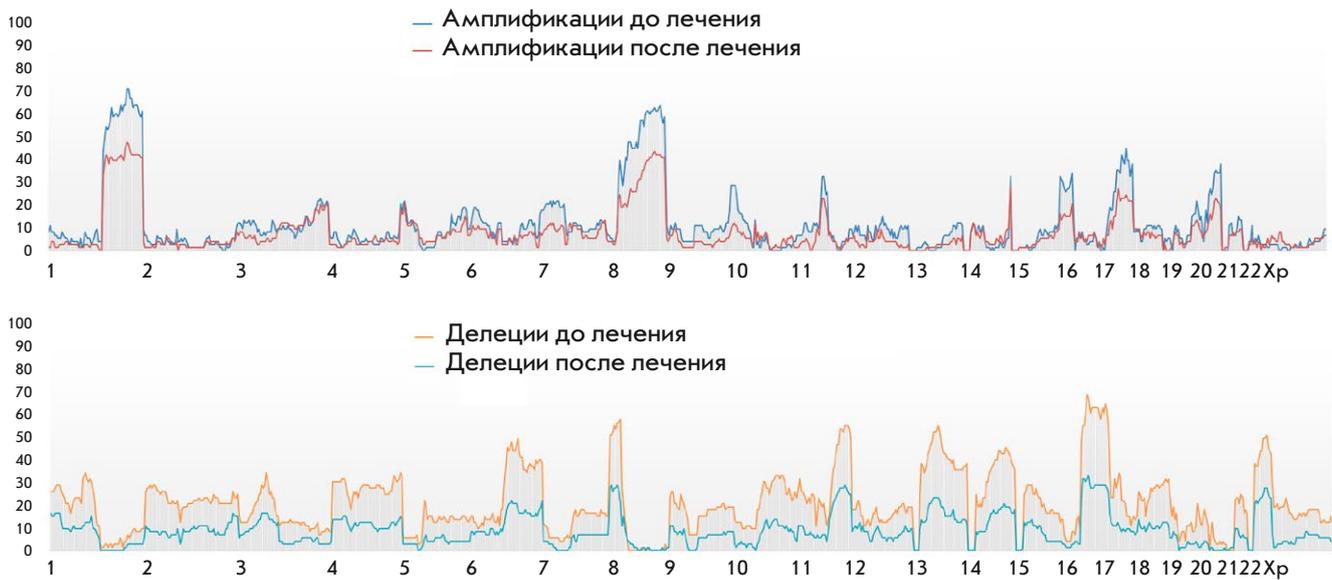


Рис. 1. Частота амплификаций и делеций в каждой хромосоме пациенток, получавших в режиме предоперационной химиотерапии антрациклинсодержащие схемы до и после НХТ

Наибольшее количество амплификаций (68.6%) обнаружено в локусах 1q32.1–32.2, 1q42.12–42.13 и 1q42.2 опухолей пациенток до лечения. Наибольшая частота делеций (68.6%) обнаружена в локусах 17p13.3, 17p13.1 (при полном отсутствии амплификаций). Также на протяженном участке длинного плеча хромосомы 8 при полном отсутствии делетированных регионов обнаружено 62.9% амплификаций в локусах 8q21.3, 8q22.1–22.2, 8q23.3, 8q24.11–24.12 и 8q24.21.

Наибольшее количество амплификаций (48.6%) в опухоли после лечения было в локусах 1q21.3, 1q32.1–1q32.3, 1q41, 1q42.11–1q42.13, 1q42.2–42.3, 8q22.3 и 8q23.3, при этом в локусах 1q21.3, 8q22.3 и 8q23.3 отсутствовали делетированные участки. Наибольшая частота делеций (37.1%) обнаружена в локусах 16q21 и 16q22.1. Также в локусах 11q23.3 и 17p13.3 опухоли после НХТ выявлено 34.3% делеций при полном отсутствии амплифицированных участков.

Определение частоты CNA, связанных с применением антрациклинсодержащих схем НХТ, выявило статистически значимое снижение частоты делеций в локусах 17p13.3 и 17p13.1 – с 68.6 до 34.3% (с 24/35 случаев до лечения до 12/35 после проведения НХТ соответственно) ($p = 0.002$).

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

Далее с целью поиска потенциальных предиктивных CNA-маркеров объективного ответа на НХТ при применении антрациклинсодержащих схем проанализировали распределение частот CNA в опухоли до лечения в зависимости от ответа на предоперационную химиотерапию.

После проведения НХТ у 23 из 35 больных зарегистрирована частичная регрессия опухоли (группа 1), у 12 – стабилизация или прогрессирование опухолевого процесса (группа 2) (табл. 1).

У пациенток группы 1 наибольшее количество амплификаций (82.6%) обнаружено в локусах 1q32.1–32.2, 1q42.12–42.13, 1q42.2 при отсутствии делеций. Наибольшая частота делеций (78.3%) найдена в локусах 11q23.1, 11q23.3, 17p13.1 при отсутствии амплификаций. У пациенток группы 2 наибольшее количество амплификаций (58.3%) найдено в локусах 1q23.3, 8q21.11–21.13, 8q21.2, 8q21.3, 8q22.1–22.3, 8q23.1–23.3, 8q24.11–24.13, 8q24.21–24.23, 8q24.3 при отсутствии делеций. Наибольшей частота делеций (59.0%) была в локусах 16q21 и 16q22.1 при отсутствии амплификаций.

В результате сравнения частот CNA в данных группах пациенток установлено, что объективный ответ на НХТ в группе 1 наблюдался при большем количестве делеций (18/23 событий (78.3%)) в локусах 11q22.3 и 11q23.1, чем у пациенток группы 2 (3/12 событий (25.0%)) ($p = 0.004$). Потенциально данные локусы могут служить предиктивными маркерами объективного ответа на применение

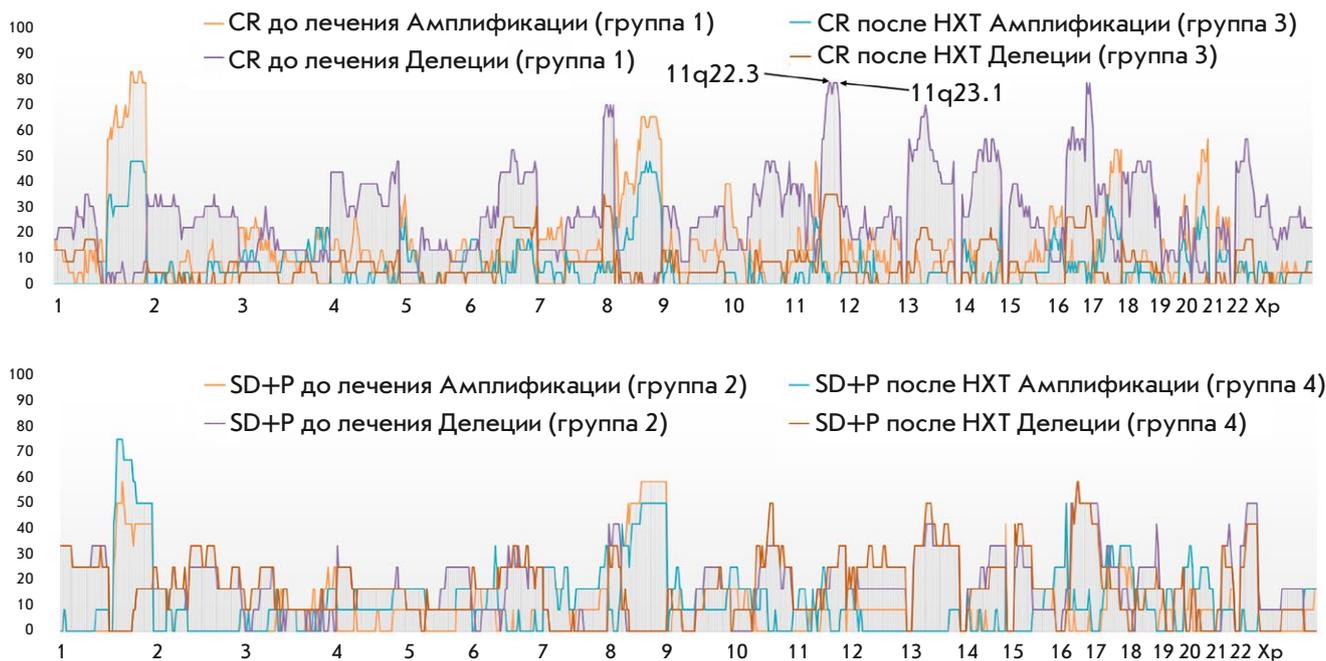


Рис. 2. Частота CNA у больных РМЖ, которым в режиме предоперационной химиотерапии были применены антрациклинсодержащие схемы, до и после лечения в зависимости от эффекта НХТ. Для пациенток группы 1 и 3 с объективным ответом на НХТ (частичная регрессия опухоли, CR) до и после НХТ частота CNA указана как амплификации/делеции 1 и амплификации/делеции 3 соответственно. Для пациенток группы 2 и 4 с отсутствием объективного ответа на НХТ (стабилизация или прогрессирование опухолевого процесса, SD+P) до и после НХТ, частота CNA указана как амплификации/делеции 2 и амплификации/делеции 4 соответственно.

антрациклинсодержащих схем в режиме предоперационной химиотерапии.

Для описания полной картины изменения CNA-ландшафта опухоли в процессе лечения проанализировали распределение частот CNA в зависимости от ответа пациенток на предоперационную химиотерапию после лечения.

В исследуемой когорте пациенток также выделены группы с частичной регрессией опухоли (группа 3 – после НХТ) и со стабилизацией или прогрессированием опухолевого процесса (группа 4 – после НХТ).

У пациенток группы 3 наибольшее количество амплификаций (47.8%) обнаружено в локусах 1q32.1–32.3, 1q41, 1q42.11–42.13, 1q42.2, 1q42.3, 8q22.3, 8q23.3 при отсутствии делеций; делеций (34.8%) – в локусах 8p23.2, 11q21, 11q22.1–22.3, 11q23.1–23.3, 11q24.1, 11q24.2.

Сравнение частот CNA в группе с частичной регрессией опухоли при применении антрациклинсодержащих схем НХТ показало, что в локусах 1q32.1 и 1q32.2 частота амплификаций статистически значимо снизилась с 82.6% до лечения до 41.7% после лечения ($p = 0.0001$). Также в процессе проведения НХТ частота делеций в локусах 17p13.3 и 17p13.1

снизилась (78.3 и 30.4%) до и после НХТ соответственно; $p = 0.0002$.

У пациенток группы 4 наибольшее количество амплификаций (75.0%) выявлено в локусах 1q21.3, 1q22, 1q23.1–23.3 при отсутствии делеций. Наибольшая частота делеций (58.3%) обнаружена в локусах 16q21 и 16q22.1.

Сравнение частот CNA в группе со стабилизацией и прогрессированием опухолевого процесса при применении антрациклинсодержащих схем НХТ показало, что в локусе 6p12.2 частота амплификаций увеличилась с 0% в опухоли до лечения до 25.0% после проведения НХТ ($p = 0.001$). Также в процессе проведения НХТ частота делеций увеличилась в локусе 6p11.1 (0 и 25.0% до и после НХТ соответственно; $p = 0.001$).

На рис. 2 представлена общая картина частоты CNA у больных РМЖ (до и после лечения) в зависимости от эффекта НХТ.

Далее для выявления потенциальных прогностических CNA-маркеров возникновения гематогенного метастазирования при применении антрациклинсодержащих схем НХТ проведен анализ распределения частот CNA в опухоли до лечения в зависимости от статуса гематогенного метастазирования.

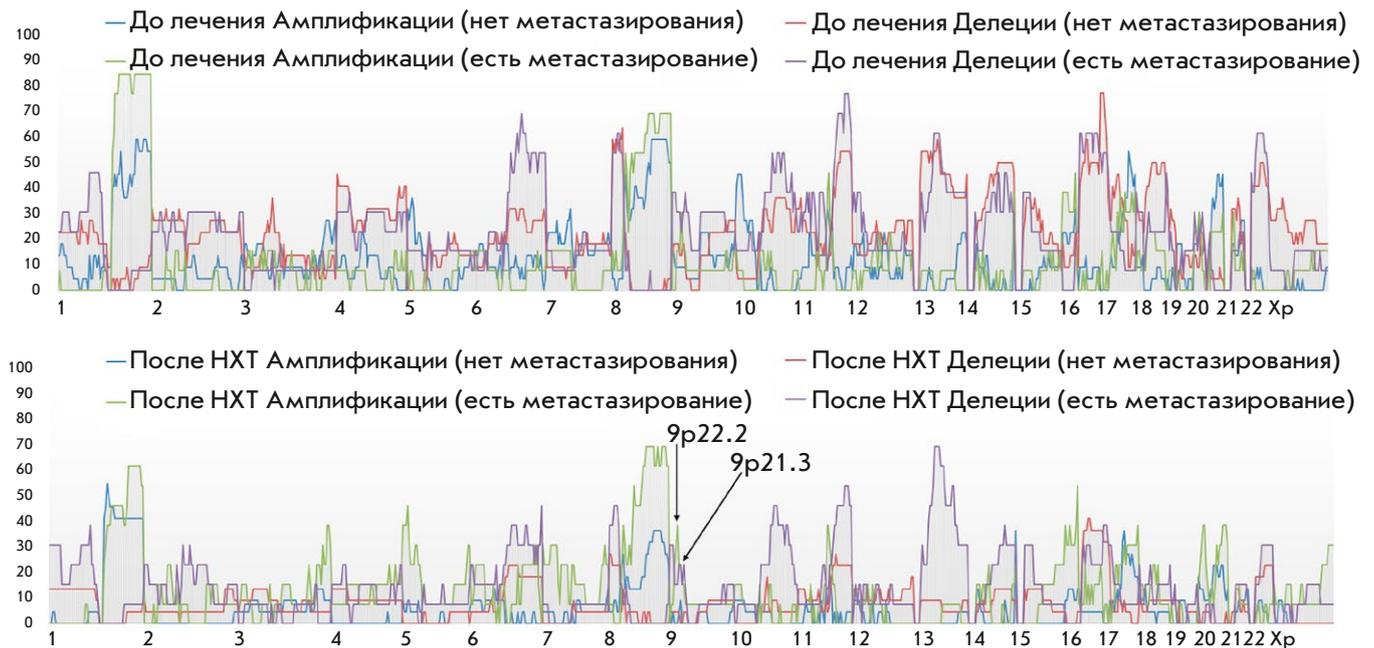


Рис. 3. Частота CNA у больных РМЖ до и после лечения в зависимости от наличия гематогенного метастазирования

У 13 пациенток исследуемой группы зарегистрировано развитие гематогенных метастазов. Выделены группы 5 и 6 – без гематогенного метастазирования (до лечения/после НХТ соответственно) и группы 7 и 8 – с гематогенным метастазированием (до лечения/после НХТ соответственно). В табл. 1 представлена частота гематогенного метастазирования и медиана его возникновения.

У пациенток группы 5 наибольшее количество амплификаций (59.1%) обнаружено в локусах 8q21.3, 8q22.1–22.3, 8q23.1–23.3, 8q24.11–12, 8q24.21 при отсутствии делеций и в локусах 1q32.1–32.2, 1q42.12–42.13, 1q42.2 при частоте делеций до 9.1%. Наибольшая частота делеций (77.3%) выявлена в локусах 17p13.3–13.1 при отсутствии амплификаций.

У пациенток группы 7 наибольшая частота амплификаций (84.6%) детектирована в локусах 1q23.2–23.3, 1q24.1–24.3, 1q25.1–25.3 при отсутствии делеций. Наибольшая частота делеций (76.9%) была в локусах 11q23.3, 11q24.1 и 11q24.2 при отсутствии амплификаций.

В результате сравнения частот CNA в данных группах до лечения показано, что возникновение гематогенного метастазирования наблюдалось при большем количестве амплификаций в локусах 18q11.2, 18q12.1 и 18q12.2. В частности, у 23.0% пациенток с наличием гематогенного метастазирования идентифицирована амплификация в данных локусах при полном отсутствии амплификаций в этих локусах в группе пациенток без гематогенного метастазирования ($p = 0.035$).

У пациенток группы 6 наибольшее количество амплификаций (54.6%) обнаружено в локусе 1q21.3 при отсутствии делеций. Наибольшая частота делеций (40.9%) выявлена в локусах 16q21 и 16q22.1.

У пациенток группы 8 наибольшая частота амплификаций (69.2%) детектирована в локусах 8q21.13, 8q21.2, 8q21.3, 8q22.1–22.3, 8q23.3, 8q24.13, 8q24.21, 8q24.22; делеций (69.1%) – в локусах 13q14.11–14.13 и 13q14.2 при отсутствии амплификаций.

Сравнение частот CNA в данных группах пациенток после лечения показало, что возникновение гематогенного метастазирования связано с большим количеством амплификаций в локусе 9p22.2 (0/22 событий (0%) и 5/13 событий (38.5%) при отсутствии/наличии гематогенного метастазирования соответственно) ($p = 0.002$). Также возникновение гематогенного метастазирования наблюдалось при большем количестве делеций в локусе 9p21.3 (0/22 событий (0%) и 3/13 событий (23.1%) при отсутствии/наличии гематогенного метастазирования соответственно) ($p = 0.053$). *Потенциально эти локусы могут выступать в качестве прогностического маркера возникновения гематогенного метастазирования у больных люминальным В HER2-негативным подтипом РМЖ при назначении антрациклинсодержащих схем НХТ.*

На рис. 3 представлена частота CNA у больных РМЖ, которым в режиме предоперационной химиотерапии были применены антрациклинсодержащие схемы, до и после лечения в зависимости от гематогенного метастазирования.

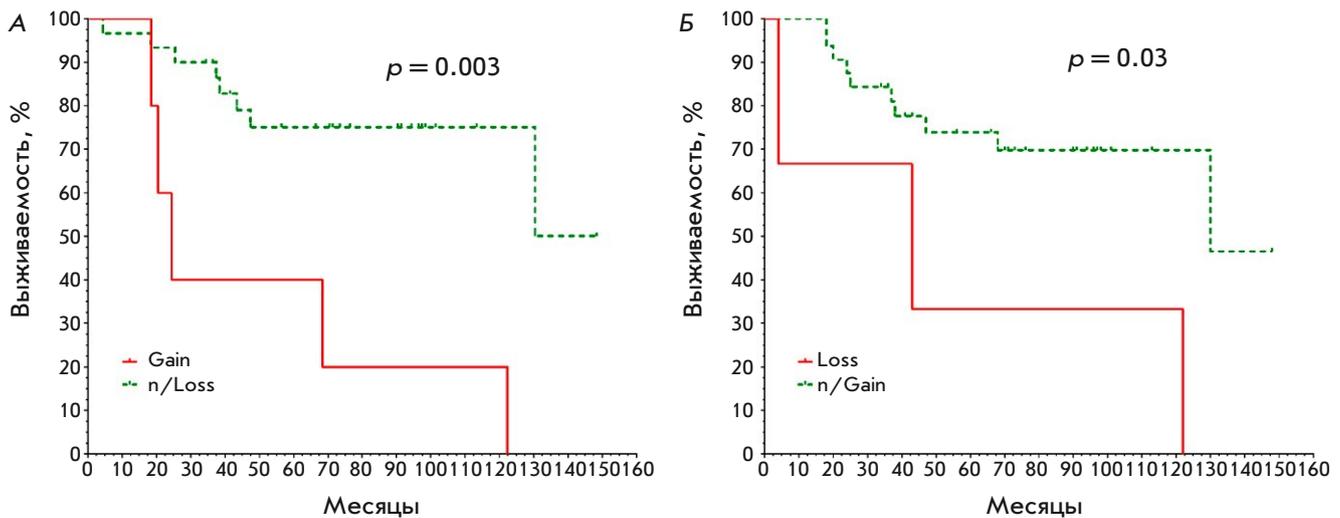


Рис. 4. Показатели безметастатической выживаемости больных раком молочной железы в зависимости от наличия в опухоли амплификаций (Gain) в локусе 9p22.2 (А) и делеций (Loss) в локусе 9p21.3 (Б)

Для оценки показателей безметастатической выживаемости (БВ) в зависимости от выявленных потенциальных прогностических CNA-маркеров возникновения гематогенного метастазирования при применении антрациклинсодержащих схем НХТ были построены кривые выживаемости по методу Каплана–Майера.

На рис. 4 представлены кривые БВ пациенток, включенных в исследование, в зависимости от наличия в опухоли амплификаций в локусе 9p22.2 ($p = 0.003$) и делеций в локусе 9p21.3 ($p = 0.03$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Важно отметить, что опубликованы результаты многочисленных исследований, в которых проведен поиск прогностических и предиктивных маркеров при различных схемах адъювантной и неадъювантной химиотерапии известных молекулярных подтипов РМЖ. Данные этих исследований несколько противоречивы и направлены на тщательную переоценку использования известных агентов, в том числе и антрациклинов, при этом основной упор по-прежнему делается на поиск маркеров pCR.

В частности, дупликацию центromеры хромосомы 17 (дупликация *CEP17*) исследовали в качестве маркера чувствительности к антрациклинам. Повышение количества *CEP17* нередко встречается при РМЖ [11, 12]. Анализ образцов РМЖ на наличие дупликации *CEP17* с различными значениями (например, >1.86 *CEP17*/клетку, соотношение $HER2/CEP17 \geq 2.0$), выполненный несколькими группами ученых, привел к получению абсолютно противоречивых результатов – наличие/отсутствие линейной зависимости между отношением $HER2/CEP17$ и pCR [11, 13, 14].

Изучены динамические изменения генетического ландшафта $HER2$ - РМЖ. В частности, проведено проспективное серийное молекулярное профилирование опухолей $HER2$ - РМЖ во время химиотерапии. Биопсии опухоли получены до и после 2 недель химиотерапии (доксорубин/циклофосфамид (ddAC)), опухолевый материал получен интраоперационно, после 8 недель комбинированного лечения. Для оценки однонуклеотидных вариантов (SNV) и изменения количества копий (CNA) 440 опухолеассоциированных генов (ACTOnco®) проведено NGS-секвенирование (по трем временным точкам) ДНК каждого пациента ($n = 34$). Появление новых мутаций, вызванных терапией, отмечено в 13% случаев (после одного цикла лечения). У 72% пациентов изменились частоты вариантных аллелей (VAF) патогенных SNV: 51% этих изменений произошли рано (через 2 недели) и сохранялись в течение 8 недель. Изменения в VAF SNV чаще всего наблюдались в пути PI3K/mTOR/AKT. В опухолях с плохим ответом на лечение изменения VAF SNV возникали с меньшей вероятностью, чем в опухолях с хорошим ответом (у 50% [7/14] против 15% [4/24], $p = 0.029$). При этом не обнаружено существенной разницы в CNA после 2 недель лечения между пациентками с хорошим и плохим ответом (22 [0–100] против 35 [0–106], $p = 0.605$). Однако через 8 недель пациентки с хорошим ответом имели более низкую нагрузку CNA, чем с плохим ответом (12 [3–26] против 32 [15–73], $p = 0.042$) [15].

Представлены результаты интегрированного мультиомного профилирования высокодифференцированного $HER2$ -негативного РМЖ. Идентификация кандидатов-драйверов метастатического поражения

в опухолях стадии III ER+HER2- на основе первичных ($n = 270$) и метастатических заболеваний после лечения ($n = 243$) выявила амплификацию локусов 8q24.13 и 8q24.21 в 44.5% случаев метастазирования [16].

Нами проведен поиск потенциальных предиктивных CNA-маркеров объективного ответа на НХТ и маркеров возникновения гематогенного метастазирования. В частности, в качестве потенциальных предиктивных маркеров объективного ответа пациенток с люминальным В HER2- РМЖ на применение в режиме предоперационной химиотерапии антрациклинсодержащих схем НХТ показано наличие делеций в локусах **11q22.3** и **11q23.1**. У пациенток с делециями в этих локусах статистически значимо чаще наблюдается объективный ответ на НХТ с использованием антрациклинов, чем при отсутствии делеций ($p = 0.004$).

В работе Elin Varnekov и соавт. locus **11q22.3** рассматривается как один из восьми важнейших локусов предрасположенности к раку молочной железы [17]. Этот locus идентифицирован как новый locus риска (наиболее значимый SNP rs228595, $p = 7 \times 10^{-6}$) у носителей мутации *BRCA1* [18]. Locus 11q22.3 содержит несколько генов, включая *ACAT1*, *NPAT* и *ATM* (данные получены с платформы genecards.org).

Важно отметить, что недавние исследования указывают на новые и неожиданные функции гена *ACAT1*, кодирующего ацетил-СоА-ацетилтрансферазу. Так установлено, что *ACAT1* обладает лизин-ацетилтрансферазной активностью, ацетирует пируватдегидрогеназу, что способствует возникновению эффекта Варбурга и пролиферации опухолевых клеток [19]. Согласно последним данным, опосредованное *ACAT1* ацетилирование METTL3 ингибирует миграцию и инвазию клеток при трижды негативном РМЖ [20]. Также показано, что ингибирование *NPAT* (ядерный белок, коактиватор транскрипции) и p-*NPAT* предотвращает вступление РМЖ в S-фазу клеточного цикла в результате снижения синтеза ДНК [21]. Распространенная мутация с.7271T>G в гене *ATM* в 4 раза увеличивает риск развития РМЖ [22]. Значение гена *ATM* при РМЖ достаточно подробно изучено. Обнаружено, что мутации гена *ATM* коррелируют со специфическими клиническими характеристиками РМЖ, такими, как поражение лимфатических узлов и HER2-позитивность. В целом, наличие мутаций *ATM* связано с неблагоприятным прогнозом при РМЖ. Поскольку мутации данного гена участвуют в механизмах репарации ДНК, *ATM*-абберрации также могут повышать чувствительность клеток РМЖ к препаратам платины

или ингибиторам *PARP*. Некоторые данные свидетельствуют о том, что мутации *ATM* могут быть связаны с устойчивостью клеток люминально-положительного РМЖ к ингибиторам CDK4/6 [23]. В нашем исследовании делеция локуса гена *ATM* приводила к повышению чувствительности HER-негативной опухоли молочной железы к антрациклинам.

Нами также показано, что **9p22.2** и **9p21.3** потенциально можно рассматривать как прогностические маркеры риска развития гематогенных метастазов у больных люминальным В HER2-негативным подтипом РМЖ при назначении антрациклинсодержащих схем НХТ.

Амплификации в локусе **9p22.2** считаются неблагоприятным прогностическим маркером, как и наличие делеции в локусе **9p21.3**, в отличие от нормального и амплифицированного состояния локуса ($p = 0.03$).

Показано, что делеции короткого плеча хромосомы 9 связаны с такими признаками агрессивности РМЖ, как высокая степень злокачественности и тенденция к снижению выживаемости. Показано, что делеции 9p обычно включают большие фрагменты или даже все плечо хромосомы [24]. Делеции 9p21 связаны также с неблагоприятным фенотипом опухоли при РМЖ. В частности, делеция 9p21 обнаружена в 15.3% из 1089 анализируемых случаев и связана с неблагоприятными характеристиками опухоли, включая высокую степень злокачественности ($p < 0.0001$), наличие метастазов в лимфатических узлах ($p = 0.0063$), высокий индекс Ki67 ($p < 0.0001$). Наличие делеции 9p21 было связано с плохим исходом заболевания ($p = 0.0720$) [25].

Согласно опубликованным данным, в 15% всех опухолевых заболеваний человека находят гомозиготную делецию локуса 9p21.3 [26]. Недавно Han и соавт. изучили крупномасштабные геномные данные, представленные в Cancer Genome Atlas (TCGA), и показали, что при нескольких типах рака, включая РМЖ, делеция 9p21.3 является маркером неблагоприятного прогноза. Их исследование продемонстрировало четкую связь между гомозиготной делецией 9p21.3 и более короткой общей выживаемостью [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном исследовании рассмотрены изменения CNA-генетического ландшафта опухоли молочной железы, вызванные действием антрациклинсодержащих схем неoadъювантной химиотерапии, выявлены потенциальные предиктивные CNA-маркеры объективного ответа (частоты делеций в локусах **11q22.3** и **11q23.1**) и прогности-

ческие CNA-маркеры возникновения гематогенного метастазирования (амплификации в 9p22.2 локусе и делеции в локусе 9p21.3) при применении в режиме предоперационной химиотерапии антрациклин-содержащих схем НХТ у пациенток с люминальным В HER2- РМЖ. Полученные результаты находят частичное подтверждение в литературных данных.

Однако для применения выявленных предиктивных и прогностических маркеров необходимо проведение валидации полученных результатов. ●

Финансирование. Работа поддержана Российским научным фондом (грант № 22-25-00499).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Spring L.M., Bar Y., Isakoff S.J. // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2022. V. 20. № 6. P. 723–734.
- Spring L.M., Fell G., Arfe A., Sharma C., Greenup R., Reynolds K.L., Smith B.L., Alexander B., Moy B., Isakoff S.J., et al. // Clin. Cancer Res. 2020. V. 26. P. 2838–2848.
- LeVasseur N., Sun J., Gondara L., Diocee R., Speers C., Lohrisch C., Chia S. // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2020. V. 146. P. 529–536.
- Yee D., De Michele A.M., Yau C., Symmans W.F., Albain K.S., Yi Chen Y., Krings G., Wei S., Harada S., et al. // JAMA Oncol. 2020. V. 6. № 9. P. 1355–1362.
- Cardoso F., Senkus E., Costa A., Papadopoulos E., Aapro M., André F., Harbeck N., Aguilar Lopez B., Barrios C.H., Bergh J., et al. // Ann. Oncol. 2018. V. 29. P. 1634–1657.
- Melendez G.C., Hundley W.G. // Circ. Cardiovasc. Imaging. 2016. V. 9. № 12. e005797
- Armenian S.H., Lacchetti C., Barac A. // J. Clin. Oncol.: Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2017. V. 35. № 8. P. 893–911.
- Wolff A.C., Blackford A.L., Visvanathan K., Rugo H.S., Moy B., Goldstein L.J., Stockerl-Goldstein K., Neumayer L., Langbaum T.S., et al. // J. Clin. Oncol.: Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2015. V. 33. № 4. P. 340–348.
- National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. v3.2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
- Vuger A.T., Tiscoski K., Apolinario T., Cardoso F. // The Breast. 2022. V. 65. P. 67–76.
- Rakha E.A., Miligy I.M., Quinn C.M., Provenzano E., Shaaban A.M., Marchiò C., Toss M.S., Gallagy G., Murray C., Walshe J., et al. // Br. J. Cancer. 2021. V. 124. P. 1836–1842.
- Hoda R.S., Brogi E., Xu J., Ventura K., Ross D.S., Dang MC., Robson M., Norton L., Morrow M., Wen H.Y. // Arch. Pathol. Lab. Med. 2020. V. 144. № 5. P. 597–601.
- Bartlett J.M., McConkey C.C., Munro A.F., Desmedt C., Dunn J.A., Larsimont D.P., O'Malley F.P., Cameron D.A., Earl H.M., Poole C.J., et al. // J. Clin. Oncol. 2015. V. 33. P. 1680–1687.
- Greenwell K., Hussain L., Lee D., Bramlage M., Bills G., Mehta A., Jackson A., Wexelman B. // Breast Cancer Res. Treat. 2020. V. 181. P. 249–254.
- Choo J.R.E., Jan Y.H., Ow S.G.W., Wong A., Lee M.X., Ngoi N., Yadav K., Lim J.S.J., Lim S.E., Chan C.W., et al. // Targ. Oncol. 2022. V. 17. P. 355–368.
- Wang K., Li L., Franch-Expósito S., Le X., Tang J., Li Q., Wu Q., Bassaganyas L., Camps J., Zhang X., et al. // Mol. Oncol. 2022. V. 16. № 12. P. 2413–2431.
- Barnekow E., Hasslow J., Liu W., Bryant P., Thutkawkorapin J., Wendt C., Czene K., Hall P., Margolin S., Lindblom A. // Internat. J. Mol. Sci. 2023. V. 24. № 5. P. 44–68.
- Hamdi Y., Soucy P., Kuchenbaecker K.B., Pastinen T., Droit A., Lemaçon A., Adlard J., Aittomäki K., Andrulis I.L., Arason A., et al. // Breast Cancer Res. Treat. 2017. V. 161. P. 117–134.
- Goudarzi A. // Life Sci. 2019. V. 232. P. 116592.
- Zhang G., Huang R., Zhao H., Xia Y., Huang H., Qian M., Fu Y., Cui Y. // Genes Immunity. 2023. V. 24. P. 99–107.
- Ismail A., El-Mahdy H.A., Abulsoud A.I., Sallam A.-A.M., Gomaa Eldeib M., Elsakka E.G.E., Bakr Zaki M., Doghish A.S. // Internat. J. Biol. Macromolecules. 2023. V. 224. P. 1541–1565.
- Hall M.J., Bernhisel R., Hughes E., Larson K., Rosenthal E.T., Singh N.A., Lancaster J.M., Kurian A.W. // Cancer Prev. Res. 2021. V. 14. P. 433–440.
- Stucci L.S., Internò V., Tucci M., Perrone M., Mannavola F., Palmirotta R., Porta C. // Genes. 2021. V. 12. P. 727.
- Jong Y.J., Li L.H., Tsou M.H., Chen Y.J., Cheng S.H., Wang-Wuu S., Tsai S.F., Chen C.M., Huang A.T., Hsu M.T., et al. // Cancer Genet. Cytogenet. 2004. V. 148. P. 55–65.
- Lebok P., Roming M., Kluth M., Koop C., Özden C., Taskin B., Hussein K., Lebeau A., Witzel I., Wölber L., et al. // Oncotarget. 2016. V. 7. P. 81322–81331.
- Beroukhim R., Mermel C.H., Porter D., Wei G., Raychaudhuri S., Donovan J., Barretina J., Boehm J.S., Dobson J., Urashima M., et al. // Nature. 2010. V. 463. P. 899–905.
- Han G., Yang G., Hao D., Lu Y., Thein K., Simpson B.S., Chen J., Sun R., Alhalabi O., Wang R., et al. // Nat. Commun. 2021. V. 12. P. 5606.