

Современные представления о клинических, морфологических и молекулярно-биологических предикторах чувствительности рака молочной железы к химиотерапии

Е.Ю. Зубарева, М.А. Сеньчукова

ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 460021 Оренбург, проспект Гагарина, 11;
ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 460000 Оренбург, ул. Советская, 6

Контакты: Евгения Юрьевна Зубарева tishkova_evgeniy@mail.ru

В лечении рака молочной железы особое место занимает неoadъювантная химиотерапия, оценка эффективности которой имеет ключевое значение для коррекции проводимой терапии, а также для определения прогноза заболевания. В настоящем обзоре приведены современные данные о физических, инструментальных и морфологических методах исследования, используемых для оценки эффективности неoadъювантного лечения. Мы рассмотрели данные об ассоциации различных характеристик развития опухолевого процесса с ответом на неoadъювантную химиотерапию, среди них характеристики пациенток (возраст, статус регионарных лимфатических узлов, лимфоваскулярная инвазия, молекулярно-генетические особенности) и опухолей (размер, гистологический тип, степень дифференцировки, выраженность лимфоидной инфильтрации, молекулярно-биологические и молекулярно-генетические особенности). Один из разделов статьи посвящен такому перспективному предиктивному маркеру ответа опухоли на проводимое лечение, как уровень тканевой гипоксии. В данном разделе рассмотрены известные в настоящее время механизмы, которые обеспечивают влияние тканевой гипоксии на чувствительность опухоли к лекарственному лечению. Обсуждены перспективы применения комплексного анализа предиктивных маркеров эффективности химиотерапевтического лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, предиктивный маркер, тканевая гипоксия, индуцированный гипоксией фактор, ангиогенез, эпителиально-мезенхимальный переход

Для цитирования: Зубарева Е.Ю., Сеньчукова М.А. Современные представления о клинических, морфологических и молекулярно-биологических предикторах чувствительности рака молочной железы к химиотерапии. Успехи молекулярной онкологии 2020;7(2):20–8.

DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-2-20-28



The modern views of the clinical, morphological and molecular biological predictors of breast cancer sensitivity to chemotherapy

E. Yu. Zubareva, M. A. Sen'chukova

Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary; 11 Prospekt Gagarina, Orenburg 460021, Russia;
Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6 Sovetskaya St., Orenburg 460000, Russia

In the treatment of breast cancer, the neoadjuvant chemotherapy is vitally important and the evaluation of its effectiveness is crucial for determining the further therapy treatment, as well as the prognosis of the disease. This review provides current data of the physical, instrumental, morphological, molecular biology and genetics analysis used for the estimation of the neoadjuvant treatment effectiveness. Thus, review discusses the data concerning association of the disease peculiarities with the efficient therapeutic response to neoadjuvant chemotherapy including characteristics of patients (age, status of regional lymph nodes, presence of the lymphovascular invasion) and tumors (size, histological type, degree of differentiation, severity of the lymphoid tumor infiltration, molecular biological and genetic peculiarities). Particular attention is paid to such a promising predictive marker of the breast cancer response to chemotherapy as the level of tissue hypoxia. This section discusses the currently known mechanisms that might enable the effect of tissue hypoxia on the sensitivity of the tumor to drug treatment. The prospects for the use of a comprehensive analysis of predictive markers of the effectiveness of chemotherapeutic treatment are discussed.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, predictive marker, tissue hypoxia, hypoxia-inducible factor, angiogenesis, epithelial-mesenchymal transformation

For citation: Zubareva E. Yu., Sen'chukova M. A. The modern views of the clinical, morphological and molecular biological predictors of breast cancer sensitivity to chemotherapy. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2020;7(2):20–8. (In Russ.).

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре заболеваемости среди женского населения. Максимальная заболеваемость РМЖ приходится на

возрастную группу от 30 до 69 лет [1]. В России на фоне снижения уровня смертности от этой патологии (на 19,25 % за 10 лет) отмечается неуклонный рост

заболеваемости РМЖ (на 22,15 % за 10 лет) [2]. Важно отметить, что лечение этой патологии у пациенток с агрессивными биологическими характеристиками карцином предполагает многократные курсы дорогостоящей лекарственной терапии даже на ранних стадиях заболевания [3, 4]. Согласно результатам проведенных исследований социально-экономическое бремя РМЖ в 2014 г. составило 34,76 млрд руб., что превышает данный показатель при раке почки, яичников, предстательной железы, легкого и меланомы вместе взятых [5, 6]. С учетом того, что большая часть экономических затрат на лечение РМЖ приходится на химиотерапию, определение чувствительности опухоли к используемым лекарственным препаратам имеет принципиальное значение. Более того, важность поиска предиктивных маркеров ответа опухоли на проводимую терапию обусловлена еще и тем, что неэффективное лечение – не только необоснованные экономические затраты, но и отрицательное влияние на здоровье пациенток.

Среди методов лекарственного лечения РМЖ неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) занимает особое место. В настоящее время установлены следующие показания к проведению НАХТ: местно-распространенный РМЖ (стадии T0–4N2–3M0, T4N0M0), в том числе инфильтративно-отечная форма; инвазивный первично-операбельный РМЖ (T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) с тройным негативным фенотипом или HER2-положительным статусом, а также люминальный В тип рака высокого риска (G₃, высокий уровень Ki-67) [7]. Основные цели НАХТ – подавление активного опухолевого процесса, уменьшение размера опухоли, что дает возможность выполнить радикальную операцию и увеличить долю органосохраняющего лечения, а также достижение полного лекарственного патоморфоза, который является маркером благоприятного прогноза заболевания [4].

При этом оценка эффективности лечения имеет ключевое значение для выбора тактики последующей терапии и определения прогноза заболевания. Эффективность химиотерапевтического лечения определяют с использованием физикальных, инструментальных и морфологических методов исследования.

К клиническим методам относят оценку динамики размера опухоли, числа и размеров метастатически измененных регионарных лимфатических узлов. Морфологические методы оценки эффективности проводимой НАХТ позволяют выявить некробиотические изменения в опухоли на клеточном и тканевом уровнях, которые проявляются образованием полей некроза, формированием очагов фиброза и склероза, дистрофией, апоптозом клеток [8].

Следует отметить, что инструментальные методы являются наиболее объективными в плане оценки размера опухоли после лечения [9]. Однако клиническая оценка размера опухоли совпадает с морфологической оценкой только в 19 % случаев, в 56 % наблюдений

размер остаточной опухоли преувеличен, а в 25 % – преуменьшен [8]. В связи с этим, для оценки эффективности лекарственной терапии РМЖ в настоящее время в стандарты морфологического исследования операционного материала включено определение степени терапевтического патоморфоза опухоли [4]. Для этого наиболее часто используется классификация Г.А. Лавниковой, которая соответствует современной международной практике [10]. Согласно данной классификации выделяют 4 степени терапевтического патоморфоза опухоли: при I степени сохранено более 50 % опухолевой ткани, при II – 20–50 %, при III – до 20 % в виде отдельных очагов, при IV степени полностью отсутствует ткань опухоли. Оптимальным результатом НАХТ является достижение IV степени лечебного патоморфоза или полный регресс (pathologic Complete Response, pCR) первичной опухоли и регионарных метастазов.

Эффективность проводимого лечения и, следовательно, степень выраженности терапевтического патоморфоза опухоли зависят от различных факторов, которые можно разделить на клинические (возраст пациентки, размер опухолевого узла, статус регионарных лимфатических узлов), морфологические (степень злокачественности опухоли, гистологический подтип, наличие лимфоваскулярной инвазии, выраженность лимфоидной инфильтрации опухоли), молекулярно-биологические (уровень экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов, рецепторов к эпидермальному фактору роста (HER2), уровень экспрессии Ki-67, степень выраженности тканевой гипоксии в опухоли, интенсивности ангиогенеза, уровня эпителиально-мезенхимального перехода и др.) и генетические (наличие мутаций в генах *BRCA1/2*, *TP53*, *MYC*, *PIK3CA* и др.).

Анализ опубликованных данных исследований относительно ассоциации эффективности лекарственной терапии с вышеперечисленными факторами показал следующие результаты.

Возраст. В ряде работ отмечено, что эффективность проводимой терапии зависит от возраста пациенток на момент постановки диагноза. У молодых пациенток опухоли отличаются более агрессивными характеристиками, в то же время их реакция на химиотерапию преимущественно более выраженная [11–13]. Так, показатель pCR был значительно выше у молодых пациенток по сравнению с таковым в других возрастных группах: 20,9 % при возрасте <40 лет, 17,7 % при возрасте 40–49 лет, 13,7 % при возрасте >50 лет ($p < 0,001$). Однако это различие касалось только тройного негативного, люминального А и В HER2-негативного РМЖ [11]. Интересно, что в другом исследовании в группе пациенток старше 65 лет при HER2-негативном РМЖ было отмечено значительное снижение pCR, тогда как при HER2-позитивном РМЖ показатели pCR были высокими, а при люминальном В HER2-позитивном РМЖ даже выше, чем у более молодых пациенток [12]. В то же время О.А. Павликова и соавт.

не выявили достоверных корреляций возраста пациентки со степенью pCR [14].

Размер опухоли. Данные о связи лечебного патоморфоза с размером первичной опухоли также довольно противоречивы. В ряде исследований отмечено, что вероятность pCR значительно ниже при больших опухолях [15–17]. Так, при размере опухоли <2 см pCR был достигнут в 50 % случаев, при размере 2–5 см – в 38 %, при размере >5 см – только в 18 % [15]. В то же время в исследовании О.А. Павликовой и соавт. связи степени лечебного патоморфоза РМЖ с размером опухоли не установлено [14].

Статус регионарных лимфатических узлов. В ряде исследований отмечена положительная корреляция статуса регионарных лимфатических узлов со степенью лечебного патоморфоза опухоли [15, 18]. Наличие метастазов было значимым предиктивным фактором, свидетельствующем о чувствительности опухоли к проводимой НАХТ. Однако, как и в случае с возрастом и размером первичной опухоли, в работе О.А. Павликовой и соавт. связи степени лечебного патоморфоза РМЖ со статусом регионарных лимфатических узлов не выявлено [14].

Гистологический тип опухоли. В большинстве исследований показано, что при инфильтративном протоковом раке отмечена наибольшая вероятность достижения pCR (до 15 %). Дольковый рак часто ассоциирован с люминальным А типом опухолей, для которого характерна низкая частота достижения pCR (0–3 %). При папиллярном и слизистом раке полных морфологических регрессий не отмечено [12, 15, 17]. Однако в исследовании О.А. Павликовой и соавт. не выявлено корреляции степени терапевтического патоморфоза с гистологической структурой опухоли [14].

Степень дифференцировки опухоли. В большинстве исследований было установлено, что чем ниже степень дифференцировки опухоли, тем выше вероятность достижения pCR [14, 19]. О.А. Павликова и соавт. приводят данные о том, что максимальная частота достижения pCR была характерна для пациенток с низкодифференцированными карциномами (G_3) – 45,8 %, в то время как при опухолях G_2 частота pCR составила 25,4 %, а у пациенток с высокодифференцированными карциномами (G_1) не выявлено ни одного случая достижения pCR ($p = 0,012$). [14]. Работ с противоположными результатами не найдено.

Лимфоваскулярная инвазия. В ряде исследований показано, что наличие лимфоваскулярной инвазии ассоциируется с химиорезистентностью РМЖ [13, 17]. Так, Р. Sasanouh и соавт. провели ретроспективный анализ данных пациенток с РМЖ, получивших НАХТ в период с апреля 2012 г. по сентябрь 2016 г. Всего в исследование включены 207 случаев. Авторы отметили, что сочетание лимфоваскулярной инвазии и положительного гормонального статуса ассоциировалось с более слабым ответом на НАХТ [13]. Связь выраженной лимфоваскулярной инвазии с химиорезистентностью

РМЖ также была отмечена Т. Uematsu и соавт. ($p = 0,003$) [17]. Возможно, химиорезистентность РМЖ при наличии лимфоваскулярной инвазии объясняется активацией механизмов эпителиально-мезенхимального перехода с приобретением опухолевыми клетками фенотипа стволовых, которые, как известно, отличаются низкой чувствительностью к химио- и лучевой терапии [20–22].

Выраженность лимфоидной инфильтрации опухоли. При тройном негативном и HER2-позитивном РМЖ высокий уровень инфильтрации опухоли лимфоцитами ассоциирован с pCR [23]. Авторы полагают, что данные подтипы РМЖ связаны с более высоким уровнем мутагенеза, что обеспечивает увеличение числа опухолевых антигенов, способных таким образом создавать более высокий эндогенный иммунный ответ и, следовательно, резорбцию опухоли в процессе лечения. Они считают, что именно эта особенность тройного негативного и HER2-позитивного РМЖ может быть использована для разработки препаратов для иммунотерапии. Более высокий процент pCR при высоком уровне опухолеинфильтрирующих лимфоцитов и HER2-позитивном РМЖ был отмечен и другими исследователями [16, 24, 25]. Более того, в ряде исследований показано, что высокий уровень инфильтрации опухоли лимфоцитами коррелирует не только с pCR, но и с увеличением общей и безрецидивной выживаемости пациенток с РМЖ [16, 23].

Молекулярно-биологические подтипы РМЖ. Предиктивная значимость молекулярно-биологического подтипа РМЖ для выбора оптимальной тактики лечения РМЖ в настоящее время не вызывает сомнений. Считается, что наиболее чувствительным к химиотерапии является HER2-позитивный тип РМЖ, тогда как люминальный А тип наиболее резистентен к химиотерапии. Так, в исследовании R.V. Dave и соавт. частота pCR при люминальном А типе РМЖ составила около 6 %, при люминальном В/HER2-негативном – 21 %, при люминальном В/HER2-позитивном – 35 %, при HER2-позитивном – 72 %, при тройном негативном – 32 % ($p < 0,001$) [19]. Аналогичные данные были получены и другими авторами [14, 18, 26, 27]. О.А. Павликова и соавт. в своем исследовании отмечают, что в группе пациенток с люминальным А типом РМЖ не зарегистрировано ни одного случая достижения pCR после проводимой НАХТ. Низкая частота pCR (10,7 %) отмечена и при люминальном В HER2-негативном подтипе опухоли. Наибольшая частота достижения pCR зарегистрирована в группе пациенток с HER2-позитивным РМЖ (50 %). При люминальном В HER2-позитивном подтипе и тройном негативном РМЖ частота pCR составила 38,1 и 34,5 % соответственно [14]. В более ранних публикациях также приводятся данные о том, что отсутствие стероидных рецепторов в опухоли и гиперэкспрессия HER2 являются предикторами хорошего ответа на проводимую химиотерапию и коррелируют с высокой частотой полных морфологических

ответов как в первичной опухоли, так и в лимфатических узлах [15, 28].

Для тройного негативного РМЖ характерны отсутствие экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER2, агрессивное течение, раннее метастазирование и плохие отдаленные результаты лечения. Несмотря на высокий процент pCR в ответ на НАХТ, при тройном негативном РМЖ наблюдаются самые низкие показатели общей и безрецидивной выживаемости [29]. Однако следует отметить, что в последнее десятилетие стали появляться данные о гетерогенности тройного негативного РМЖ и возможности применения таргетных препаратов для лечения пациенток этой группы. На основании результатов молекулярно-генетических исследований выделено несколько подтипов тройного негативного РМЖ, отличающихся как по прогнозу, так и по чувствительности к лекарственной терапии. Так, M. D. Burstein и соавт. классифицировали тройной негативный РМЖ на 4 подтипа: люминальный андроген-рецепторный (LAR), мезенхимальный (MES), базальноподобный иммуносупрессированный (BLIS) и базальноподобный иммуноактивированный (BLIA). Было установлено, что наихудшим прогнозом по показателям беспрогрессивной и безрецидивной выживаемости характеризуется подтип BLIS, наилучшим – BLIA [30].

Другая классификация тройного негативного РМЖ предложена B. D. Lehmann и соавт. Исследователи определили 7 подтипов тройного негативного РМЖ: базальноподобные 1 и 2 (BL1/2), иммуномодулирующий (IM), мезенхимальный (M), мезенхимальноподобный (MSL), люминальный андроген-рецепторный (LAR) и неклассифицируемый (UNS) [31]. Установлено, что наиболее чувствителен к химиотерапии подтип BL1 (52 % pCR), в то время как подтипы BL2 и LAR являются химиорезистентными (0 и 10 % pCR соответственно) [32]. В исследовании *in vitro* на модели клеточных линий показано, что клетки подтипов BL1 и BL2 хорошо отвечают на лечение цисплатином и ингибиторами фактора роста (EGFR), подтипов M и MSL – ингибиторами PI3K/mTOR и Src, а подтипов LAR – антагонистами андрогеновых рецепторов [33].

Индекс пролиферативной активности опухолевых клеток. Достаточно большое число исследований касается предикторной роли маркера клеточной пролиферации Ki-67. T. Yoshioka и соавт. привели результаты ретроспективного исследования, в которое были включены 64 пациентки с различными молекулярно-биологическими подтипами РМЖ, получавшие НАХТ. Авторы отметили, что частота pCR была значительно выше при люминальном В типе, по сравнению с люминальным А типом. Опухоли с высокой экспрессией Ki-67 более эффективно реагировали на НАХТ [26]. Подобные результаты были получены Q. X. Tan и соавт., которые привели результаты ретроспективного исследования 138 пациенток с нелюминальными подтипами РМЖ [34]. Они отметили, что при опухолях

с высоким уровнем Ki-67 чаще наблюдается pCR. Уровень экспрессии Ki-67 положительно коррелировал со статусом HER2, размером опухоли, наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах, лимфоваскулярной инвазии и степенью злокачественности опухоли.

Мутации в генах BRCA1/2. Гены *BRCA1/2* относятся к группе генов-супрессоров, вовлеченных в процесс гомологичной репарации двунитевых разрывов ДНК. Наличие клинически значимых мутаций в гене *BRCA1* или *BRCA2* вызывает потерю функции белков, кодируемых этими генами, в результате чего нарушается основной механизм репарации двунитевых разрывов ДНК [35, 36]. В настоящее время имеются данные об особом спектре химиочувствительности наследственного РМЖ. *BRCA1*-ассоциированный РМЖ характеризуется резистентностью к препаратам из группы таксанов («золотому стандарту» терапии РМЖ), но в то же время показывает выраженный регресс при лечении цисплатином [37, 38]. Этот эффект связан с полной инактивацией гена *BRCA1*, которая приводит к дефекту гомологичной рекомбинации. *BRCA1*-дефицитные клетки становятся очень чувствительными к препаратам, вызывающим одно- и двунитевые разрывы ДНК, в частности к цисплатину [35]. Во многих исследованиях показано увеличение частоты pCR при добавлении платины к схемам НАХТ у пациенток с тройным негативным РМЖ, ассоциированным с *BRCA*-мутацией [39–42]. В ряде рандомизированных исследований также отмечено, что у пациенток с I–III стадиями тройного негативного РМЖ добавление карбоплатина к НАХТ на основе антрациклинов или таксана приводило к увеличению частоты pCR с 41 до 54 % [39, 43]. Эти данные позволили включить производные платины в стандарты терапии тройного негативного *BRCA*-ассоциированного РМЖ [7]. Еще одним перспективным терапевтическим средством являются ингибиторы PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы). В модели *in vitro* показано, что ингибиторы PARP увеличивают частоту нерепарируемых разрывов двухцепочечной ДНК, что приводит к гибели клеток РМЖ у пациенток с *BRCA*-мутацией [44].

Мутации в гене TP53. Ген *TP53* является транскрипционным фактором, регулирующим клеточный цикл и участвующим в запуске репарации ДНК и апоптоза. Изменения *TP53*, связанные с aberrантной экспрессией, были описаны при всех подтипах РМЖ. Мутации *TP53* чаще встречаются при РМЖ без экспрессии рецепторов к стероидным гормонам, чем с их экспрессией [18, 45, 46]. Данные литературы о связи мутации *TP53* с вероятностью достижения pCR неоднозначны. L. Yang и соавт. привели данные ретроспективного исследования, в которое были включены 247 пациенток с местно-распространенным РМЖ, получавшие НАХТ (комбинация таксанов и антрациклинов). Было отмечено, что в общей группе пациентки с мутацией *TP53* имели более высокую вероятность

pCR ($p = 0,003$) [18]. Аналогично в группе пациенток, получавших комбинацию антрациклинов с циклофосфамидом ($n = 252$), частота pCR была достоверно выше при наличии мутации *TP53*, чем при ее отсутствии (28,6 % против 7,1 %; $p < 0,001$). В этом исследовании мутация *TP53* явилась независимым предиктором pCR.

Не все исследователи выявили корреляцию частоты pCR с наличием мутации *TP53*. Так, по результатам исследования Y. Wang и соавт. среди пациенток, получавших паклитаксел в неoadъювантном режиме ($n = 99$), значительных различий в частоте pCR между пациентками с мутациями *TP53* или без мутаций не наблюдалось (15,2 % против 11,3 %; $p = 0,57$) [46]. В исследовании S. Darb-Esfahani и соавт. изучены 450 биопсийных образцов тройного негативного РМЖ и HER2-позитивного РМЖ. Пациентки получали НАХТ на основе антрациклинов или таксанов с добавлением карбоплатина или без него, а также с добавлением трастузумаба/лапатиниба при HER2-позитивном РМЖ и бевацизумаба при тройном негативном РМЖ. Авторы не выявили связи частоты pCR с наличием мутации *TP53*, а также с видом мутации как во всей исследуемой группе, так и в молекулярно-биологических подтипах ($p > 0,05$). Согласно полученным данным мутации *TP53* не являются предикторным фактором ответа на НАХТ в этих 2 молекулярно-биологических подтипах РМЖ [45].

Мутации гена *PIK3CA*. Фосфатидилинозит-3 киназы (PI3K) – семейство ферментов, контролирующих такие важнейшие функции клетки, как пролиферация, апоптоз, миграция, реорганизация цитоскелета [47]. Выделяют 3 класса PI3K в зависимости от структуры и субстратной специфичности. Для PI3K класса IA доказано участие в канцерогенезе. PI3K класса IA состоит из 2 субъединиц: каталитической p110 и регуляторной p85. Ген *PIK3CA* кодирует каталитическую p110α-субъединицу. Соматические мутации в гене *PIK3CA* играют значительную роль в патогенезе и прогрессии опухолей [47]. В настоящее время считается, что мутации *PIK3CA* обнаруживаются у 20–30 % больных РМЖ и чаще встречаются при гормоноположительных и HER2-положительных опухолях [18, 47, 48]. Главными триггерными точками онкогенных мутаций являются экзоны 9 и 20. M. Barbareschi и соавт. сообщили, что мутации, локализованные в экзоне 9, связаны с плохим прогнозом, в то время как мутации, встречающиеся в экзоне 20, – с благоприятным [49].

Что касается связи мутации *PIK3CA* с ответом на проводимую химиотерапию, то согласно результатам многих исследований ее наличие свидетельствует о резистентности опухоли к проводимой терапии. Более того, наличие мутации в гене *PIK3CA*, обычно ассоциируется с устойчивостью к нескольким противоопухолевым агентам, таким как паклитаксел, тамоксифен и трастузумаб [18, 48, 50–52].

Несмотря на то что опухоли с мутированным геном *PIK3CA* являются менее чувствительными к НАХТ

по сравнению с опухолями «дикого» типа, данные о связи наличия мутации с частотой pCR в различных молекулярно-биологических подгруппах довольно противоречивы [18, 48, 50–52]. Так, в исследовании L. Yang и соавт. связь наличия мутации *PIK3CA* с pCR была статистически значимой только для HER2-позитивного подтипа РМЖ [18]. Аналогичные результаты были получены H. Fan и соавт. Авторы отметили более низкую частоту pCR при наличии мутации *PIK3CA* только в подгруппе HER2-позитивного РМЖ, хотя различия были статистически недостоверными [51]. В то же время в исследовании S. Goel и соавт. связь мутаций *PIK3CA* с более низкими показателями pCR была гораздо сильнее в гормонопозитивном HER2-позитивном раке (pCR «дикого» типа 24,2 % по сравнению с мутантным pCR 7,6 %; $p < 0,001$), чем в гормонотриггерных опухолях (pCR «дикого» типа 36,4 % по сравнению с мутантным pCR 27,2 %; $p = 0,125$) [50]. Некоторые авторы вообще не выявили взаимосвязи между мутациями *PIK3CA* и чувствительностью опухоли к химиотерапии [53].

Следует также отметить, что мутация гена *PIK3CA* является одной из причин патологической активации сигнального пути PI3K-Akt-mTOR, связанного с устойчивостью РМЖ к эндокринной терапии [54, 55]. Однако H. Fan и соавт. не обнаружили различий между статусом мутации *PIK3CA* и реакцией на неoadъювантную эндокринную терапию, а V. Guarneri и соавт. вообще показали, что мутация гена *PIK3CA* может привести к благоприятному объективному ответу на эндокринную терапию [51, 56].

Мутации гена *MYC*. *MYC* – многофункциональный онкоген, расположенный на хромосоме человека 8q24.21. Его амплификация и сверхэкспрессия описаны при многих типах рака человека, включая рак яичников, пищевода, нейроblastому, саркому, рак легких и РМЖ [57]. При РМЖ амплификация *MYC* была выявлена в 30–50 % случаев опухолей высокой степени злокачественности [58, 59]. Так, C. V. L. Pereira и соавт. отметили, что экспрессия *MYC* достоверно чаще встречалась при люминальном В типе и HER2-позитивном РМЖ по сравнению с люминальным А типом ($p < 0,05$) [58]. В исследовании T.J. Naab и соавт. амплификация *MYC* также была связана со статусом HER2 ($p = 0,01$) и размером опухоли ($p = 0,01$) [59].

Данные о связи мутаций в гене *MYC* с резистентностью РМЖ к химиотерапии и эндокринной терапии довольно противоречивы. Большинство исследователей относят опухоли с мутациями в гене *MYC* к химио- и гормонорезистентным, независимо от молекулярно-биологического подтипа [58, 60, 61]. Однако в других исследованиях частота pCR зависела от молекулярно-биологического подтипа опухоли [18, 62]. Так, в HER2-позитивных опухолях амплификация *MYC* была связана с более низкими показателями pCR ($p = 0,020$), тогда как в люминальных В HER2-негативных опухолях – с более высокими показателями

pCR ($p = 0,028$). Для тройного негативного РМЖ и люминального В HER2-позитивного подтипа генетические изменения не имели статистически значимой связи с pCR [18].

Таким образом, при РМЖ были широко исследованы многочисленные биомаркеры ответа на НАХТ. Лекарственная устойчивость распространена при всех типах РМЖ и ее прогноз до сих пор остается нерешенной клинической проблемой. Следовательно, по-прежнему необходим поиск маркеров, которые помогут индивидуализировать подходы к лечению РМЖ.

В настоящее время одним из перспективных маркеров ответа опухоли на проводимое лечение рассматривается уровень тканевой гипоксии. Тканевая гипоксия является типовым патологическим процессом, который играет индуцирующую роль в патогенезе опухолевого роста. В результате снижения внутриклеточного напряжения кислорода развиваются сначала функциональные, а затем структурные изменения в ткани опухоли. Уменьшение диффузии кислорода из окружающих тканей сначала сдерживает рост опухоли, но с течением времени условия гипоксии стимулируют неоангиогенез и, следовательно, способствуют росту и метастазированию опухоли [63]. Установлено, что в опухоли >2 мм в диаметре уже отмечается рост собственных сосудов. Эти эффекты реализуются через специфический регуляторный белок – гипоксией индуцированный фактор 1α (HIF- 1α), который активирует транскрипцию множества факторов роста и цитокинов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), стромальный фактор роста (SDF1), ангиопоэтин 2, Snail, E-кадгерин, виментин, матричные металлопротеиназы, фактор стволовых клеток (SCF), также известный как kit ligand [64–66]. Указанные цитокины участвуют в регуляции ангиогенеза, эпителиально-мезенхимального перехода и иммунологической толерантности.

Что касается влияния гипоксии на чувствительность РМЖ к химиотерапии, то следует отметить, что этот вопрос наиболее детально изучался *in vitro*. Так, на клеточных культурах было показано, что гипоксия приводит к развитию химиорезистентности клеток РМЖ [67–69]. Эти данные подтверждены в ряде клинических исследований. В частности, было отмечено, что у пациенток с экспрессией HIF- 1α достоверно реже наблюдается полный патологический ответ опухоли на НАХТ, чем у пациенток без экспрессии [70–72].

Кроме этого, М. Padró и соавт. было установлено, что под действием гипоксии происходят потеря эстрогеновых рецепторов на поверхности опухолевых клеток и, как следствие, развитие гормонорезистентности РМЖ [73].

Полагают, что развитие химио- и радиорезистентности в условиях гипоксии связано с тем, что в этих условиях клетки РМЖ могут приобретать фенотип стволовых клеток, отличительной чертой которых является низкая чувствительность к лучевой и лекарственной терапии [20–22]. Однако в ряде исследований высокий уровень HIF- 1α был обнаружен в биопсиях первичных G₂₋₃ опухолей молочной железы, а также при инвазивном HER2-позитивном РМЖ, характеризующимся высокой степенью агрессивности и худшим прогнозом [74]. Таким образом, с одной стороны, низкодифференцированные и HER2-позитивные опухоли более чувствительны к химиотерапии [14, 19, 26, 27], с другой, согласно данным А. Badowska-Kozakiewicz и соавт. [74] в этих опухолях чаще наблюдается высокий уровень экспрессии HIF- 1α , т.е. маркера, связанного с химио- и радиорезистентностью [70–72]. Возможно, данное противоречие свидетельствует о том, что роль гипоксии в развитии резистентности опухоли к лекарственной и лучевой терапии недостаточно исследована.

Таким образом, несмотря на определенные успехи в изучении факторов, связанных с чувствительностью РМЖ к химио- и лучевой терапии, остается много неразрешенных вопросов, связанных, в первую очередь, с противоречивостью полученных результатов и отсутствием надежных предиктивных маркеров индивидуального ответа опухоли на проводимую терапию. Актуальность научных изысканий в данном направлении несомненна, так как они будут способствовать не только решению проблемы индивидуализации лечения пациенток с РМЖ, но и повышению его эффективности за счет выявления ключевых механизмов, связанных с развитием химио- и радиорезистентности злокачественных новообразований и, следовательно, с возможностью влиять на эти механизмы. Полагаем, что дальнейшее комплексное изучение предиктивной значимости мутаций различных регуляторных генов, а также маркеров гипоксии, ангиогенеза, эпителиально-мезенхимального перехода и иммунологической толерантности может способствовать решению данной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018(morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow:

MNIOI im. P.A. Gertsen – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.).]

2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред.

- А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2018. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.)].
3. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Палтуев Р.М. и др. Неoadъювантное лечение рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2014;(2):30–6. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Paltuev R.M. et al. Neoadjuvant treatment for breast cancer. Oпухоли zhenskoy reproduktivnoi sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2014;(2):30–6. (In Russ.)].
 4. Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А. и др. Эволюция неoadъювантного подхода при первично-операбельном раке молочной железы в последнюю декаду: модный тренд или реальная клиническая практика? Современная онкология 2017;19(1):9–16. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Pavlikova O.A. et al. The evolution of neoadjuvant approach in primary operable breast cancer last decade: modern trend or a real clinical practice? Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2017;19(1):9–16. (In Russ.)].
 5. Игнатъева В.И., Грецова О.П., Стенина М.Б. и др. Социально-экономическое бремя рака молочной железы в РФ. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2016;4(26):32–49. [Ignatyeva V.I., Gretsova O.P., Stenina M.B. et al. Social and economic burden of breast cancer in the Russian Federation. Medical technologies. Otsenka i vybor = Assessment and Choice 2016;4(26):32–49. (In Russ.)].
 6. Авксентьева М.В., Горкавенко Ф.В., Никитина А.В. и др. Оценка социально-экономического бремени рака легкого в Российской Федерации. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2018;4(34):63–75. DOI: 10.31556/2219-0678.2018.34.4.063-075. Avksent'eva M.V., Gorkavenko F.V., Nikitina A.V. et al. Assessing the socioeconomic burden of lung cancer in the Russian Federation. Medical technology. Otsenka i vybor = Assessment and Choice 2018;4(34):63–75. (In Russ.)].
 7. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. Российское общество клинической онкологии 2019;9(3):145–9. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-128-163. [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A. et al. Practical guidelines for the drug treatment of invasive breast cancer. Malignant tumors. Rossiyskoye obshchestvo klinicheskoy onkologii = Russian Society of Clinical Oncology 2019;9(3):145–9. (In Russ.)].
 8. Лисаева А.А., Вишневская Я.В., Рошин Е.М. и др. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей: клинические и морфологические критерии. Классификации. Прогностическое значение лечебного патоморфоза при раке молочной железы и других опухолях. Опухоли женской репродуктивной системы 2011;(4):19–23. [Lisaeva A.A., Vishnevskaya Ya.V., Roshchin E.M. et al. Therapeutic pathomorphism of malignancies: Clinical and morphological criteria. Classifications. Prognostic value of therapeutic pathomorphism in breast cancer and other tumors. Oпухоли zhenskoy reproduktivnoi sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2011;(4):19–23. (In Russ.)].
 9. Павликова О.А., Поддубная И.В., Колядина И.В. и др. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности предоперационной лекарственной терапии при различных биологических подтипах рака молочной железы стадий T1–3N0–1M0. Современная онкология 2017;19(4):16–21. [Pavlikova O.A., Poddubnaya I.V., Kolyadina I.V. et al. Clinical and radiological evaluation the effectiveness of preoperative systemic therapy in different biological subtypes of breast cancer stages T1–3N0–1M0. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2017;19(4):16–21. (In Russ.)].
 10. Лавникова Г.А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. М.: Методические рекомендации, 1979. 13 с. [Lavnikova G.A. Histological method for quantifying therapeutic tumor damage Moscow: Metodicheskie rekomendacii, 1979. 13 p. (In Russ.)].
 11. Loibl S., Jackisch C., Lederer B. et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. Breast Cancer Res Treat 2015;152(2):377–87. DOI: 10.1007/s10549-015-3479-z.
 12. Von Waldenfels G., Loibl S., Furlanetto J. et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients – a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. Oncotarget 2018;9(20):15168–79. DOI: 10.18632/oncotarget.24586.
 13. Sasanpour P., Sandoughdaran S., Mosavi-Jarrahi A., Malekzadeh M. Predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in Iranian breast cancer patients. Asian Pac J Cancer Prev 2018;19(9):2423–7. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.9.2423.
 14. Павликова О.А., Колядина И.В., Комов Д.В. и др. Факторы-предикторы достижения полного лекарственного патоморфоза при неoadъювантной химиотерапии первично-операбельного рака молочной железы. Современная онкология 2017;19(1):24–9. [Pavlikova O.A., Kolyadina I.V., Komov D.V. et al. Predictive factors of achievement pathological complete response at neoadjuvant chemotherapy of primary operable breast cancer. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2017;19(1):24–9. (In Russ.)].
 15. Рошин Е.М., Зубанова А.А., Колядина И.В. Лечебный патоморфоз как критерий эффективности лечения и прогноза рака молочной железы. Медицинский альманах 2010;12(3):48–53. [Roshchin E.M., Zubanova A.A., Kolyadina I.V. Therapeutic pathomorphosis as a criterion for the effectiveness of treatment and prognosis of breast cancer. Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac 2010;12(3):48–53. (In Russ.)].
 16. Hwang H.W., Jung H., Hyeon J. et al. A nomogram to predict pathologic complete response (pCR) and the value of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy (NAC) in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2019;173(2):255–66. DOI: 10.1007/s10549-018-4981-x.
 17. Uematsu T., Kasami M., Watanabe J. et al. Is lymphovascular invasion degree one of the important factors to predict neoadjuvant chemotherapy efficacy in breast cancer? Breast Cancer 2011;18(4):309–13. DOI: 10.1007/s12282-010-0211-z.
 18. Yang L., Ye F., Bao L. et al. Somatic alterations of TP53, ERBB2, PIK3CA and CCND1 are associated with chemosensitivity for breast cancers. Cancer Sci 2019;110(4):1389–400. DOI: 10.1111/cas.13976.
 19. Dave R.V., Millican-Slater R., Dodwell D. et al. Neoadjuvant chemotherapy with MRI monitoring for breast cancer. Br J Surg 2017;104(9):1177–87. DOI: 10.1002/bjs.10544.
 20. Shiraishi Y., Kataoka K., Chiba K. et al. A comprehensive characterization of *cis*-acting splicing-associated variants in human cancer. Genome Res 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/162560>.
 21. Brooks D.L., Luciana P.S., Krutilina R. et al. ITGA6 is directly regulated by hypoxia-inducible factors and enriches for cancer stem cell activity and invasion in metastatic breast cancer models. Mol Cancer 2016;15:26. DOI: 10.1186/s12943-016-0510-x.
 22. Zhang C., Samanta D., Lu H. et al. Hypoxia induces the breast cancer stem cell phenotype by HIF-dependent and ALKBH5-mediated m⁶A-demethylation

- of NANOG mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(14):E2047–56. DOI: 10.1073/pnas.1602883113.
23. Schlotter C.M., Tietze L., Vogt U. et al. Ki-67 and lymphocytes in the pretherapeutic core biopsy of primary invasive breast cancer: positive markers of therapy response prediction and superior survival. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2017;32(2). DOI: 10.1515/hmbci-2017-0022.
 24. Salgado R., Denkert C., Campbell C. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and associations with pathological complete response and event-free survival in HER2-positive early-stage breast cancer treated with lapatinib and trastuzumab: a secondary analysis of the NeoALTTO Trial. *JAMA Oncol* 2015;1(4):448–54. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.0830
 25. Solinas C., Ceppi M., Lambertini M. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in patients with HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib or their combination: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2017; 57:8–15. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.04.005.
 26. Yoshioka T., Hosoda M., Yamamoto M. et al. Prognostic significance of pathologic complete response and Ki-67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer* 2015;22(2):185–91. DOI: 10.1007/s12282-013-0474-2.
 27. Kurozumi S., Inoue K., Takei H. et al. ER, PgR, Ki-67, p27(Kip1), and histological grade as predictors of pathological complete response in patients with HER2-positive breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy using taxanes followed by fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide concomitant with trastuzumab. *BMC Cancer* 2015;15:622. DOI: 10.1186/s12885-015-1641-y.
 28. Bottini A., Berruti A., Brizzi M.P. et al. Single agent epirubicin versus the combination epirubicin plus tamoxifen as primary chemotherapy in breast cancer patients. A single institution phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:abstract 80.
 29. Smirnova O.V., Borisov V.I., Guens G.P. The evolution of knowledge of triple-negative breast cancer: from biology to novel drug treatment. *Malig Tumors* 2017;1:5–17. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-1-5-17.
 30. Burstein M.D., Tsimelzon A., Poage G.M. et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(7):1688–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432.
 31. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121:2750–67. DOI: 10.1172/JCI45014.
 32. Masuda H., Baggerly K.A., Wang Y. et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2013;19(19):5533–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0799.
 33. Gucalp A., Tolane S., Isakoff S.J. et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor positive, estrogen receptor negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(19):5505–12. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3327.
 34. Tan Q.X., Qin Q.H., Yang W.P. et al. Prognostic value of Ki-67 expression in HR-negative breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(10):6862–70.
 35. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. Практическая онкология 2010;11(4):258–66. [Imyanitov E.N. Hereditary breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2010;11(4):258–66. (In Russ.)].
 36. Chacón R.D., Costanzo M.V. Triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010;12(Suppl 2):S3. DOI: 10.1186/bcr2574.
 37. Byrski T., Gronwald J., Huzarski T. et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:375–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7019.
 38. Foedermayr M., Sebesta M., Rudas M. et al. BRCA-1 methylation and TP53 mutation in triple-negative breast cancer patients without pathological complete response to taxane-based neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(4):771–8. DOI: 10.1007/s00280-014-2404-1.
 39. Von Minckwitz G., Blohmer J.U., Costa S.D. et al. Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(29):3623–30. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.0940.
 40. Hahnen E., Lederer B., Hauke J. et al. Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer. *JAMA Oncol* 2017;3:1378. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.1007.
 41. Tutt A., Tovey H., Chon M. et al. A randomised phase III trial of carboplatin compared with docetaxel in BRCA1/2 mutated and pre-specified triple negative breast cancer “BRCAness” subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018; 24(5):628–37. DOI: 10.1038/s41591-018-0009-7.
 42. Caramelo O., Silva C., Caramelo F. et al. The effect of neoadjuvant platinum-based chemotherapy in BRCA mutated triple negative breast cancers – systematic review and meta-analysis. *Hered Cancer Clin Pract* 2019;17:11. DOI: 10.1186/s13053-019-0111-y.
 43. Sikov W.M., Berry D.A., Perou C.M. et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33(1):13–21. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.0572.
 44. Sporikova Z., Koudelakova V., Trojanec R., Hajduch M. Genetic markers in triple-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2018;18(5):e841–50. DOI: 10.1016/j.clbc.2018.07.023.
 45. Darb-Esfahani S., Denkert C., Stenzinger A. et al. Role of TP53 mutations in triple negative and HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant anthracycline/taxane-based chemotherapy. *Oncotarget* 2016;7(42):67686–98. DOI: 10.18632/oncotarget.11891.
 46. Wang Y., Xu Y., Chen J. et al. TP53 mutations are associated with higher rates of pathologic complete response to anthracycline/cyclophosphamide-based neoadjuvant chemotherapy in operable primary breast cancer. *Int J Cancer* 2016;138(2):489–96. DOI: 10.1002/ijc.29715.
 47. Филипенко М.Л., Оськина Н.А., Оскорбин И.А. и др. Соматические мутации гена *PIK3CA* в опухолях больных раком молочной железы. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии 2016;19(12):28–33. [Filipenko M.L., Os'kina N.A., Oskorbin I.A. et al. Somatic mutations of the *PIK3CA* gene in tumors of patients with breast cancer. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoy i farmaceuticheskoy khimii = Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry Issues* 2016;19(12):28–33. (In Russ.)].
 48. Alqahtani A., Ayesh H.S.K., Halawani H. *PIK3CA* Gene mutations in solid malignancies: association with clinicopathological parameters and prognosis. *Cancers* 2020;12(1):93. DOI: 10.3390/cancers12010093.
 49. Barbareschi M., Buttitta F., Felicioni L., Cotrupi S. Different prognostic roles of mutations in the helical and kinase domains of the *PIK3CA* gene in breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2007;13(20):6064–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0266.
 50. Goel S., Krop I.E. *PIK3CA* mutations in HER2-positive breast cancer: an ongoing conundrum. *Ann Oncol* 2016;27:1368–72. DOI: 10.1093/annonc/mdw246.
 51. Fan H., Li C., Xiang Q. et al. *PIK3CA* mutations and their response to neoadjuvant treatment in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorac Cancer* 2018;9(5):571–9. DOI: 10.1111/1759-7714.12618.
 52. Seo Y., Park Y.H., Ahn J.S. et al. *PIK3CA* mutations and neoadjuvant therapy outcome in patients with human epidermal

- growth factor receptor 2-positive breast cancer: a sequential analysis. *J Breast Cancer* 2018;21(4):382–90. DOI: 10.4048/jbc.2018.21.e48.
53. Liedtke C., Cardone L., Tordai A. et al. PIK3CA-activating mutations and chemotherapy sensitivity in stage II–III breast cancer. *Breast Cancer Res* 2008;10(2):R27. DOI: 10.1186/bcr1984.
54. Brown K.K., Toker A. The phosphoinositide 3-kinase pathway and therapy resistance in cancer. *F1000Prime Rep* 2015;7:13. DOI: 10.12703/P7-13.
55. Ellis M.J., Lin L., Crowder R. et al. Phosphatidylinositol-3-kinase alpha catalytic subunit mutation and response to neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119(2):379–90. DOI: 10.1007/s10549-009-0575-y.
56. Guarneri V., Generali D.G., Frassoldati A. et al. Double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized, phase IIb neoadjuvant study of letrozole-lapatinib in postmenopausal hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(10):1050–7. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.4737.
57. Dang C.V. MYC on the path to cancer. *Cell* 2012;149(1):22–35. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.003.
58. Pereira C.B.L., Lea M.F., Souza C.R.T. et al. Prognostic and predictive significance of MYC and KRAS Alterations in breast cancer from women treated with neoadjuvant chemotherapy. *PLoS One* 2013;8(3):e60576. DOI: 10.1371/journal.pone.0060576
59. Naab T.J., Gautam A., Ricks-Santi L. et al. MYC amplification in subtypes of breast cancers in African American women. *BMC Cancer* 2018;18(1):274. DOI: 10.1186/s12885-018-4171-6.
60. Fallah Y., Brundage J., Allegakoen P., Shajahan-Haq A.N. MYC-driven pathways in breast cancer subtypes. *Biomolecules* 2017;7(3):53. DOI: 10.3390/biom7030053.
61. Li C.Y., Su W., Zhang S. et al. Effects of cell cycle regulatory genes on breast cancer neo-adjuvant chemotherapy by M-FISH. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2017;97(34):2682–6. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.34.009.
62. Yasojima H., Shimomura A., Naoi Y. et al. Association between C-MYC amplification and pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Cancer* 2011;47(12):1779–88. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.017.
63. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Роль фактора адаптации к гипоксии в развитии опухолей. Вестник Смоленской государственной медицинской академии 2015;14(3):16–20. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. The role of the factor of adaptation to hypoxia in the development of tumors. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii = Bulletin of the Smolensk State Medical Academy* 2015;14(3):16–20. (In Russ.)].
64. Bao B., Azmi A.S., Ali S. et al. The biological kinship of hypoxia with CSC and EMT and their relationship with deregulated expression of miRNAs and tumor aggressiveness. *Biochim Biophys Acta* 2012;1826(2):272–96. DOI: 10.1016/j.bbcan.2012.04.008.
65. Liu Z.J., Semenza G.L., Zhang H.F. Hypoxia-inducible factor 1 and breast cancer metastasis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2015;16(1):32–43. DOI: 10.1631/jzus.B1400221.
66. Zonneville J., Safina A., Truskinovsky A.M. et al. TGF- β signaling promotes tumor vasculature by enhancing the pericyte-endothelium association. *BMC Cancer* 2018;18(1):670. DOI: 10.1186/s12885-018-4587-z.
67. Li S., Zhang Q., Zhou L. et al. Inhibitory effects of compound DMBT on hypoxia-induced vasculogenic mimicry in human breast cancer. *Biomed Pharmacother* 2017;96:982–92. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.11.137.
68. Zhang J., Zhang J., Xu S. et al. Hypoxia-induced TPM2 methylation is associated with chemoresistance and poor prognosis in breast cancer. *Cell Physiol Biochem* 2018;45(2):692–705. DOI: 10.1159/000487162.
69. Bharti R., Dey G., Das A.K., Mandal M. Differential expression of IL-6/IL-6R and MAO-A regulates invasion/angiogenesis in breast cancer. *Br J Cancer* 2018;118(11):1442–52. DOI: 10.1038/s41416-018-0078-x.
70. Milani M., Venturini S., Bonardi S. et al. Hypoxia-related biological markers as predictors of epirubicin-based treatment responsiveness and resistance in locally advanced breast cancer. *Oncotarget* 2017;8(45):78870–81. DOI: 10.18632/oncotarget.20239.
71. Rundqvist H., Johnson R.S. Tumour oxygenation: implications for breast cancer prognosis. *J Intern Med* 2013;274(2):105–12. DOI: 10.1111/joim.12091.
72. Nie C., Lv H., Bie L. et al. Hypoxia-inducible factor 1- α expression correlates with response to neoadjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(51):e13551. DOI: 10.1097/MD.00000000000013551.
73. Padró M., Louie R.J., Lananna B.V. et al. Genome-independent hypoxic repression of estrogen receptor alpha in breast cancer cells. *BMC Cancer* 2017;17(1):203. DOI: 10.1186/s12885-017-3140-9.
74. Badowska-Kozakiewicz A., Sobol M., Patera J. Expression of hypoxia-inducible factor 1 α in invasive breast cancer with metastasis to lymph nodes: correlation with steroid receptors, HER2 and EPO-R. *Adv Clin Exp Med* 2016;25(4):741–50. DOI: 10.17219/acem/63143.

Вклад авторов

Е.Ю. Зубарева: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

М.А. Сеньчукова: написание текста рукописи.

Authors' contributions

E.Yu. Zubareva: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;

M.A. Sen'chukova: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Ю. Зубарева / E.Yu. Zubareva: <https://orcid.org/0000-0001-7025-0206>

М.А. Сеньчукова / M.A. Sen'chukova: <https://orcid.org/0000-0001-8371-740X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 29.06.2020. **Принята к публикации:** 23.07.2020.

Article submitted: 29.06.2020. **Accepted for publication:** 23.07.2020.