

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТРАЦИКЛИНОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

П.В. Казанцева<sup>1</sup>, М.М. Цыганов<sup>1,3</sup>, Е.М. Слонимская<sup>1,2</sup>, Н.В. Литвяков<sup>1,3</sup>,  
Н.В. Чердынцева<sup>1</sup>, М.К. Ибрагимова<sup>1,3</sup>, А.В. Дорошенко<sup>1</sup>,  
Н.А. Тарабановская<sup>1</sup>, С.В. Паталяк<sup>1</sup>

Томский НИИ онкологии, г. Томск<sup>1</sup>

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск<sup>2</sup>

Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск<sup>3</sup>

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: polydoctor@yandex.ru<sup>1</sup>

### Аннотация

**Цель исследования** – изучение эффективности неоадъювантной химиотерапии антрациклинами в зависимости от наличия делеций и амплификаций различных хромосомных локусов и уровня экспрессии топоизомеразы 2а в опухолевой ткани у больных раком молочной железы. **Материал и методы.** В исследование включено 46 больных раком молочной железы T<sub>2-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub> стадии, получивших 2–6 курсов НАХТ по схемам FAC и САХ. **Результаты.** При оценке зависимости эффекта НАХТ с включением антрациклинов от различных молекулярно-генетических характеристик опухоли получены данные о связи уровня экспрессии Top2a>5, делеции ABCB1; ABCB3; 18p11.21; 11q22.1 локусов и амплификация 1q24.1-43 с высокой эффективностью предоперационного лечения. Наличие в опухолевой ткани хотя бы одного из указанных маркеров выявлено у 34 больных, из них у 85,3 % в ответ на НАХТ была зарегистрирована регрессия новообразования более 50 % и у 14,7 % наблюдалась стабилизация и прогрессирование заболевания. В опухолевой ткани 12 пациенток отсутствовали все указанные маркеры, при этом предоперационное лечение ни в одном случае не было эффективным. **Заключение.** Полученные результаты позволяют рассматривать высокий уровень экспрессии Top2a>5, делецию ABCB1; ABCB3; 18p11.21; 11q22.1 локусов и амплификацию 1q24.1-43 в качестве предсказательных критериев высокой эффективности НАХТ с включением антрациклинов. Наличие хотя бы одного из представленных маркеров позволяет в 85,3 % наблюдений предсказать высокую эффективность предоперационного лечения антрациклинами.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, неоадъювантная химиотерапия, предсказательные критерии, уровень экспрессии Top2a, делеция генов ABC-транспортеров, CNV ДНК опухоли.

Неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) является одним из этапов комбинированного лечения рака молочной железы (РМЖ). Применение цитостатических препаратов в предоперационном периоде при первично-операбельном раке молочной железы продиктовано стремлением к уменьшению объема первичной опухоли, что создает, во-первых, более благоприятные условия для выполнения органосохраняющих операций. Во-вторых, определение чувствительности первичной опухоли к проводимой химиотерапии *in vivo* позволяет по результатам оценки эффективности адекватно планировать лечение в адъювантном режиме. В-третьих, тем, что достижение полной морфологической регрессии (ПМР) способствует улучшению отдаленных результатов [5, 16]. Кроме того, в последнее время в литературе появились данные, свидетельствующие о том, что не только полная, но и выраженная частичная регрессия

опухоли в ответ на НАХТ ассоциирована с улучшением показателей выживаемости [10, 14].

Однако значимое уменьшение размеров опухоли в ответ на проводимое лечение наблюдается далеко не всегда. В качестве одной из наиболее значимых причин неэффективности химиотерапии злокачественных новообразований рассматривается множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) опухолевых клеток, которую наиболее часто связывают с работой энергозависимых ABC-транспортеров (ATP-Binding Cassette), осуществляющих выброс цитостатических и таргетных препаратов из опухолевых клеток против градиента концентрации с затратой энергии АТФ. По данным литературы, 75–85 % случаев низкой эффективности цитостатической терапии при РМЖ обусловлено развитием МЛУ клеток опухоли. Семейство ABC-транспортеров насчитывает 50 генов, и главными подсемействами являются

*ABCB*, *ABCC* и *ABCG* [1, 2, 8, 12, 13, 15]. Известно, что при делеции локусов генов ABC в опухолевых клетках отмечается снижение экспрессии этих генов и, как правило, наблюдается выраженный ответ на НАХТ [9].

В последние годы получены новые данные, свидетельствующие о том, что CNV (Copy Number Variation) (делеции и амплификации) в регионах, не являющиеся генами ABC, также могут быть ассоциированы как с химиорезистентностью опухоли, так и с показателями выживаемости [4, 17]. В работе корейских ученых была установлена связь между амплификацией 8q (24,3, 24.22, 22.1–3), 13q21.1, 20q (13.2–13.33) регионов, делецией 8p23.3-1 и 17p13.3 в ткани опухоли молочной железы с отсутствием эффекта при проведении предоперационной химиотерапии таксанами [3]. В исследовании Н.В. Литвякова и др. [9] также были выявлены хромосомные регионы, CNV в которых сопряжены с чувствительностью опухоли молочной железы к неоадьювантной химиотерапии (НАХТ): 18p11.21; 11q22.1–23.3; 1q24.1–43. Несмотря на результаты проводимых исследований, демонстрирующих зависимость эффективности предоперационной химиотерапии от определенных хромосомных aberrаций в ДНК опухоли, нет однозначного мнения относительно предсказательной значимости изучаемых критериев.

Также не существует и унифицированного подхода к выбору схемы при РМЖ. Однако накоплено значительное количество информации относительно связи эффективности НАХТ с уровнем экспрессии некоторых молекул (TOP2A, TUBB3, TYMS), являющихся мишенями для действия цитостатиков. Наиболее изученной и доказанной является корреляция между высоким уровнем экспрессии топоизомеразы 2α (Top2α) и эффективностью антрациклинсодержащих схем химиотерапии [7]. Несмотря на это, определение экспрессии генов-мишеней в опухолевой ткани для персонализированного выбора препарата при проведении НАХТ широкого внедрения в практику не получило, хотя с клинических позиций является достаточно актуальным еще и потому, что на сегодняшний день антрациклины – одни из наиболее эффективных и часто используемых цитостатиков при РМЖ.

**Цель исследования** – изучение эффективности НАХТ антрациклинами в зависимости от наличия делеций и амплификаций различных хромосомных локусов и уровня экспрессии топоизомеразы 2α в опухолевой ткани у больных раком молочной железы.

#### Материал и методы

В исследование было включено 46 пациенток с диагнозом рак молочной железы T<sub>2-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub> стадии, средний возраст составил 49 ± 8 лет (29–68 лет). До начала лечения пациентам под контролем УЗИ

выполнялась пистолетная биопсия опухоли. По стандартной методике определялись: гистологический тип опухоли, степень злокачественности, рецепторный статус (РЭ, РП), статус Her2Neu и уровень Ki-67. У 28 пациенток имел место люминальный В подтип опухоли, у 12 – трижды негативный, у 6 – Her2 положительный не люминальный. В ходе комбинированного лечения все больные получали 2–6 курсов НАХТ по схемам, включающим антрациклины (FAC: фторурацил, 500 мг/м<sup>2</sup>; доксорубин, 50 мг/м<sup>2</sup>; циклофосфамид, 500 мг/м<sup>2</sup>; внутривенно в 1-й день, СAХ: циклофосфамид, 100 мг/м<sup>2</sup>, внутримышечно в течение 14 дней; доксорубин, 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни; капецитабин, 2 000 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь на два приема в течение 14 дней). Для определения CNV и уровня экспрессии Top2α из опухолевой ткани выделяли ДНК и РНК. Для этого образцы опухоли помещали в консервирующий раствор RNeasy Lysis Buffer (Qiagen, Germany) и сохраняли в холодильнике при –80°C. ДНК из опухолевой ткани выделяли с помощью набора QIAamp DNA mini Kit (Qiagen, Germany) и исследовали с помощью микрочипов фирмы Affymetrix (USA) CytoScan™ HD Array в соответствии с инструкциями производителя (<http://www.qiagen.com>, [www.affymetrix.com](http://www.affymetrix.com)). Тотальная РНК была выделена из биопсийных образцов до лечения с использованием набора RNeasy mini kit Plus, содержащего DNase I (Qiagen, Germany). Для получения кДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора RevertAid™ (Fermentas, Lithuania). Уровень экспрессии TOP2α оценивали методом количественной ПЦР в режиме реального времени (qPCR) по технологии TaqMan на амплификаторе Rotor-Gene-6000 (Qiagen, Germany). Ранее была описана методика проведения ПЦР [8] и последовательность праймеров Top2α.

Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии осуществлялась по шкале ВОЗ, исходя из данных УЗИ и маммографии. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ SPSS 17.0.

#### Результаты и обсуждение

Из 46 пациентов, включенных в исследование, регрессия опухоли более чем на 50 % была отмечена в 29 (63 %), стабилизация и прогрессирование – в 17 (37 %) наблюдениях. При определении в опухолевой ткани уровня экспрессии Top2α оказалось, что он колебался от 0,08 до 18,49, медиана составила 3,5 (1,05–7,2). Анализ сопряженности эффективности предоперационной химиотерапии с уровнем экспрессии Top2α показал, что регрессия новообразования в ответ на антрациклинсодержащие схемы лечения наблюдалась чаще в опухолях с исходно высоким уровнем экспрессии топоизомеразы. Эмпирическим путем было выявлено, что в качестве разделяющего критерия

Таблица 1

**Частота встречаемости отдельных CNV в опухоли молочной железы и их связь с эффективностью неоадъювантной химиотерапии**

Показатель	Частота встречаемости маркера	Регрессия опухоли более 50 % при наличии маркера (CNV, высокий уровень экспрессии)	Регрессия опухоли более 50 % при отсутствии маркера (CNV, высокий уровень экспрессии)	P level по критерию Фишера
Делеция <i>ABCB1</i> 7q21.1	17 % (8/46)	100 % (8/8)	55,3% (21/38)	0,017
Делеция <i>ABCB3</i> 6p21.32	13 % (6/46)	100 % (6/6)	57,5% (23/40)	0,044
Делеция <i>ABCC1</i> 16p13.1	11 % (5/46)	80 % (4/5)	61 % (25/41)	0,405
Делеция <i>ABCG2</i> 4q22	20 % (9/46)	78 % (7/9)	56,8 % (21/37)	0,413
Делеция <i>MVP</i> 16p11.2	9 % (4/46)	75 % (3/4)	61,9 % (26/42)	0,604
Делеция 18p11.21	23 % (11/46)	100 % (11/11)	51,4 % (18/35)	0,004
Делеция 11q22.1-23.3	44 % (20/46)	85 % (17/20)	46,2 % (12/26)	0,007
Амплификация 1q24.1-43	57 % (26/46)	85 % (22/26)	35 % (7/20)	0,001
Уровень экспрессии <i>Top2a</i> >5	34,8 % (16/46)	87,5 % (14/16)	50 % (15/30)	0,023

целесообразно использовать уровень экспрессии *Top2a*, равный 5. Эффективность НАХТ у пациентов с уровнем экспрессии *Top2a*>5 в опухолевой ткани составила 87,5 % (14 из 16), а стабилизация и прогрессирование наблюдались только в 12,5 % (2 из 16) случаев. При низком уровне экспрессии *Top2a* (менее 5) данные показатели составили 50 % (15 из 30) и 50% (15 из 30) соответственно (рис. 1). Различия статистически значимы ( $p=0,023$ ). Полученные результаты соответствуют данным литературы. Так, ранее в работах К. Kawachi и Y. Miyoshi было показано, что при сверхэкспрессии *TOP2a* по данным ИГХ в опухоли молочной железы наблюдался значительно более выраженный ответ на антрациклинсодержащие схемы лечения [6, 11].

По результатам исследования опухолевой ткани были выделены CNV, ассоциированные с высокой эффективностью НАХТ. Так, делеции локусов генов *ABCB1*(7q21.1) и *ABCB3*(6p21.32) в 100 % случаев были сопряжены с частичной и полной регрессией опухоли. При делеции *MVP*(16p11.2), *ABCG2*(4q22), *ABCC1*(16p13.1) непосредственная эффективность предоперационной химиотерапии

была несколько ниже и составила 75–80 %, но уровень доверительной значимости оказался больше 0,05 (табл. 1). Можно полагать, что в результате аллельной делеции повышение экспрессии гена *ABC* в опухолевых клетках в ответ на химиотерапию оказывается недостаточным для элиминации лекарственных средств, что обуславливает высокую химиочувствительность опухолевых клеток.

Относительно других ранее выявленных генетических маркеров эффективности предоперационного лечения было показано, что делеции 18p11.21 и 11q22.1–23.3 регионов ассоциированы с регрессией новообразования в 100 и 85 % случаев соответственно. Амплификация региона 1q24.1-43 была связана с высокой эффективностью НАХТ также в 85 % случаев (табл. 1). Данных о сопряженности амплификации локуса 1q24.1-43, делеций 11q22.1–23.3 и 18p11.21 в опухоли молочной железы с эффективностью химиотерапии в литературе не представлено.

Несмотря на высокую частоту регрессии опухоли (75–80 %), ассоциированную с делецией генов *ABCC1*, *ABCG2* и *MVP*, проверку на статистиче-

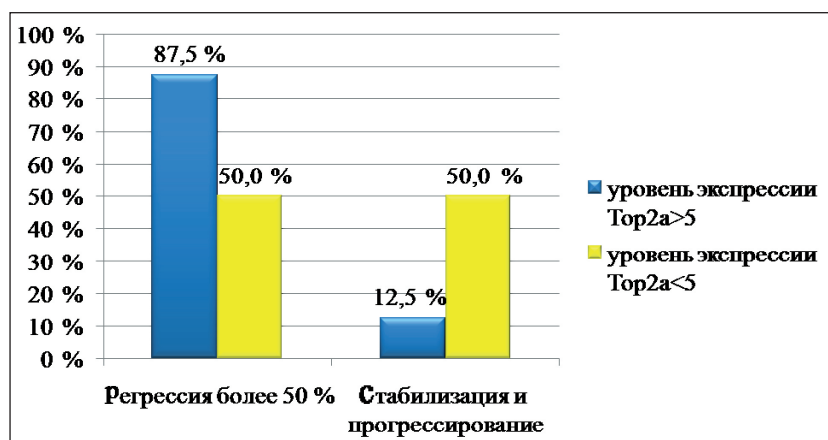


Рис. 1. Зависимость эффективности НАХТ антрациклинами от уровня экспрессии *Top2a* в опухолевой ткани

Таблица 2

**Эффективность НАХТ в зависимости от различного количества в опухолевой ткани генетических маркеров эффективности предоперационного лечения**

Кол-во маркеров в ткани опухоли	Наличие/отсутствие изучаемого кол-ва маркеров (n)	Регрессия опухоли более 50 %	Стабилизация и прогрессирование	Чувствительность	Специфичность
Только 1	+(8/46)	75 % (6/8)	25 % (2/8)	20,6 %	88,2 %
	-(38/46)	60,5 % (23/38)	39,5 % (15/38)		
Только 2	+(8/46)	75 % (6/8)	25 % (2/8)	20,6 %	88,2 %
	-(38/46)	60,5 % (23/38)	39,5 % (15/38)		
3 и более	+(18/46)	94,4 % (17/18)	5,6 % (1/18)	58,6 %	94,1 %
	-(28/46)	42,9 % (12/28)	57,1 % (16/28)		

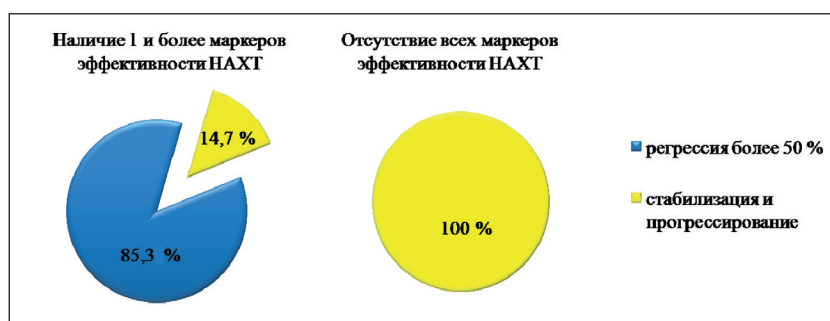


Рис. 2. Эффективность НАХТ в зависимости от наличия в опухолевой ткани хотя бы 1 из генетических маркеров эффективности предоперационного лечения (чувствительность – 100 %, специфичность – 70,6 %)

скую значимость при сравнении частоты ответа у больных с делецией и без делеции эти маркеры не прошли ( $p=0,405-0,604$ ) (табл. 1). По этой причине дальнейший анализ предполагал оценку предсказательной значимости следующих маркеров: делеций *ABCB1*, *ABCB3*, 18p11.21, 11q22.1–23.3, амплификации 1q24.1–43 и уровня экспрессии *TOR2a>5*.

Оказалось, что наличие в опухолевой ткани только одного из 6 перечисленных выше маркеров наблюдалось у 8 пациентов, регрессия опухоли более 50 % имела место в 75 % (6 из 8) наблюдений. Аналогичные результаты получились при наличии только двух изучаемых маркеров. Чувствительность в обоих случаях составила 20,6 %, а специфичность – 88,2 %. Одновременное наличие трех и более маркеров было отмечено у 18 пациентов, а у 17 из них диагностирована регрессия опухоли на фоне НАХТ более 50 %, что составляет 94,4 %, чувствительность метода – 58,6 %; специфичность – 94,1 % (табл. 2).

При анализе общей группы больных у 34 пациентов в опухолевой ткани определялся хотя бы один или любое другое количество изучаемых маркеров. У 85,3 % из них (29 из 34) в ответ на предоперационное лечение была зарегистрирована регрессия новообразования более 50 %, и только у 14,7 % (5 из 34) пациенток имело место прогрессирование заболевания. У остальных 12 пациенток предоперационное лечение ни в одном случае не

было эффективно (уровень доверительной вероятности по критерию Фишера  $p=1,59 \times 10^{-7}$ ). Чувствительность данного подхода составила 100 %, специфичность – 70,6 % (рис. 2).

### Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность антрациклинсодержащих схем НАХТ у больных раком молочной железы ассоциирована не только с высоким исходным уровнем *TOR2a*, но и с наличием в опухолевой ткани ряда генетических маркеров, таких как делеция локусов генов *ABC*: *ABCB1*(7q21.1), *ABCB3*(6p21.32), а также хромосомных aberrаций в регионах ДНК, не связанных напрямую с генами *ABC*, – делеция 18p11.21; 11q22.1 локусов и амплификация 1q24.1–43, что позволяет рассматривать их в качестве информативных предсказательных параметров. Наиболее значимым результатом проведенной работы, на наш взгляд, является тот факт, что наличие хотя бы одного из представленных генетических маркеров позволяет не только предсказать высокую эффективность предоперационного лечения антрациклинами, но и имеет чувствительность, равную 100 %, при достаточно высокой специфичности – 70,6 %. Таким образом, применение описанного выше подхода в клинической практике целесообразно при определении показаний к назначению НАХТ антрациклинами у больных раком молочной железы.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Echoute K., Sparreboom A., Burger H., Franke R.M., Schiavon G., Verweij J., Loos W.J., Wiemer E.A., Mathijssen R.H. Drug transporters and imatinib treatment: implications for clinical practice // Clin. Cancer Res. 2011. Vol. 17 (3). P. 406–415. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2250.
2. Gillet J.P., Gottesman M.M. Overcoming multidrug resistance in cancer: 35 years after the discovery of ABCB1 // Drug Resist Updat. 2012. Vol. 15 (1–2). P. 2–4. doi: 10.1016/j.drug.2012.03.001.
3. Han S., Park K., Shin E., Kim H.J., Kim J.Y., Kim J.Y., Gwak G. Genomic change of chromosome 8 predicts the response to taxane-based neoadjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer // Oncol. Reports. 2010. Vol. 24 (1). P. 121–128.
4. Han W., Woo J.H., Yu J.H., Lee M.J., Moon H.G., Kang D., Noh D.Y. Common genetic variants associated with breast cancer in Korean women and differential susceptibility according to intrinsic subtype // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2011. Vol. 20 (5). P. 793–798. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1282.
5. Kaufmann M., von Minckwitz G., Mamounas E.P., Cameron D., Carey L.A., Cristofanilli M., Denkert C., Eiermann W., Gnant M., Harris J.R., Karn T., Liedtke C., Mauri D., Rouzier R., Ruckhaeberle E., Semiglazov V., Symmans W.F., Tutt A., Pusztai L. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer // Ann. Surg. Oncol. 2012. Vol. 19 (5). P. 1508–1516. doi: 10.1245/s10434-011-2108-2.
6. Kawachi K., Sasaki T., Murakami A., Ishikawa T., Kito A., Ota I., Shimizu D., Nozawa A., Nagashima Y., Machinami R., Aoki I. The topoisomerase II alpha gene status in primary breast cancer is a predictive marker of the response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy // Pathol. Res. Pract. 2010. Vol. 206 (3). P. 156–162. doi: 10.1016/j.prp.2009.10.009.
7. Konecny G.E., Pauletti C., Untch M., Wang H.-J., Modis V., Kulin W., Thomssen C., Harbeck N., Wang L., Apple S., Janicke F., Slamon D.J. Association between HER2, TOP2A, and response to anthracycline-based preoperative chemotherapy in high-risk primary breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2010. Vol. 120. P. 481–489. doi: 10.1007/s10549-010-0744-z.
8. Litviakov N., Cherdynseva N., Tsyganov M., Denisov E., Garbukov E., Merzliakova M., Volkovorov V., Vtorushin S., Zavyalova M., Slonimskaya E. Changing the expression vector of multidrug resistance genes is related to neoadjuvant chemotherapy response // Cancer Chemother. Pharmacol. 2013. Vol. 71 (1). P. 153–163. doi: 10.1007/s00280-012-1992-x.
9. Litviakov N.V., Cherdynseva N.V., Tsyganov N.V., Slonimskaya E.M., Ibragimova M.K., Kazantseva P.V., Kzhyskowska J., Choinzonov E.L. Deletions of multidrug resistance gene loci in breast cancer leads to the down-regulation of its expression and predict tumor response to neoadjuvant chemotherapy // Oncotarget. 2016. Vol. 7 (7). P. 7829–7841. doi: 10.18632/oncotarget.6953.
10. Miller M., Ottesen R.A., Niland J.C., Kruper L., Chen S.L., Vito C. Tumor response ratio predicts overall survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy // Ann. Surg. Oncol. 2014. Vol. 21. P. 3317–3323. doi: 10.1245/s10434-014-3922-0.
11. Miyoshi Y., Kurosumi M., Kurebayashi J., Matsuura N., Takahashi M., Tokunaga E., Egawa C., Masuda N., Kono S., Morimoto K., Kim S.J., Okishiro M., Yanagisawa T., Ueda S., Taguchi T., Tamaki Y., Noguchi S. Predictive factors for anthracycline-based chemotherapy for human breast cancer // Breast Cancer. 2010. Vol. 17 (2). P. 103–109. doi: 10.1007/s12282-009-0152-6.
12. O'Driscoll L., Chynes M. Molecular markers of multiple drug resistance in breast cancer // Chemotherapy. 2006. Vol. 52 (3). P. 125–129.
13. Schinkel A.H., Jonker J.W. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview // Adv. Drug Deliv. Rev. 2012. Vol. 64. P. 138–153.
14. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C., Rajan R., Kuerer H., Valero V., Assad L., Poniecka A., Hennessy B., Green M., Buzdar A.U., Singletary S.E., Hortobagyi G.N., Pusztai L. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25 (28). P. 4414–4422.
15. Szakacs G., Paterson J.K., Ludwig J.A., Booth-Gentle C., Gottesman M.M. Targeting multidrug resistance in cancer // Nat. Rev. Drug Discov. 2006. Vol. 5 (3). P. 219–234.
16. Von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U., Costa S.D., Eidtmann H., Fasching P.A., Gerber B., Eiermann W., Hilfrich J., Huober J., Jackisch C., Kaufmann M., Konecny C., Denkert C., Nekljudova V., Mehta K., Loibl S. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30 (15). P. 1796–1804. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8595.
17. Wikman H., Sielaff-Frimpong B., Kropidlowski J., Witzel I., Milde-Langosch K., Sauter G., Westphal M., Lamszus K., Pantel K. Clinical Relevance of Loss of 11p15 in Primary and Metastatic Breast Cancer: Association with Loss of PRKCDPB Expression in Brain Metastases // PLoS ONE. 2012. Vol. 7 (10): e47537. doi: 10.1371/journal.pone.0047537.

Поступила 15.01.16.  
Принята в печать 29.02.16.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Казанцева Полина Вадимовна**, аспирант отделения общей онкологии. Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: polydoctor@yandex.ru. SPIN-код автора: 7881-6259.

**Цыганов Матвей Михайлович**, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: TsyganovMM@yandex.ru. SPIN-код: 1253-0240.

**Слонимская Елена Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением общей онкологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-код: 7763-6417.

**Литвяков Николай Васильевич**, доктор биологических наук, заведующий лабораторией онковирусологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: nvlitv72@yandex.ru. SPIN-код: 2546-0181.

**Чердынцева Надежда Викторовна**, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5344-0990.

**Ибрагимова Марина Константиновна**, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: imk1805@yandex.ru. SPIN-код: 2340-1628.

**Дорошенко Артем Васильевич**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения общей онкологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: doroshenko@sibmail.com. SPIN-код: 7874-7606.

**Тарабановская Наталья Анатольевна**, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения общей онкологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: tarabanovskaya@inbox.ru. SPIN-код: 7481-2159.

**Паталяк Станислав Викторович**, кандидат медицинских наук, младший сотрудник отделения общей онкологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: Patalyak@gmail.com. SPIN-код: 8497-1750.

**Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить**

## MOLECULAR-GENETIC MARKERS OF RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH ANTHRACYCLINES IN BREAST CANCER PATIENTS

P.V. Kazantseva<sup>1</sup>, M.M. Tsyganov<sup>1,3</sup>, E.M. Slonimskaya<sup>2</sup>, N.V. Litvyakov<sup>1,3</sup>, H.B. Cherdyntseva<sup>1</sup>, M.K. Ibragimova<sup>1,3</sup>, A.V. Doroshenko<sup>1</sup>, N.A. Tarabanovskaya<sup>1</sup>, S.V. Patalyak<sup>1</sup>

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk<sup>1</sup>

Siberian State Medical University, Tomsk<sup>2</sup>

National Research Tomsk State University, Tomsk<sup>3</sup>

5, Kooperativny per., 634009-Tomsk, e-mail: polydoctor@yandex.ru<sup>1</sup>

### Abstract

**The purpose of the study:** to evaluate the response to neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy depending on the presence of deletions and amplifications of different chromosomal loci and the expression level of topoisomerase 2a in tumor tissue of breast cancer patients. **Materials and methods.** The study included 46 patients with stage T<sub>2-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub> breast cancer, who received 2–6 cycles of neoadjuvant chemotherapy with FAC and CAX regimens. **Results.** The relationship between the expression level of Top2a>5, deletions of ABCB1, ABCB3, 18p11.21, 11q22.1 loci and amplification of 1q24.1-43 and the response to preoperative treatment was found. Of the 34 patients having at least one of these markers in the tumor tissue, 85.3 % of them demonstrated partial response to neoadjuvant chemotherapy (> 50 % reduction of tumor) and 14.7 % had stable disease and disease progression. No above markers were found in the tumor tissue of 12 patients, who did not respond to preoperative treatment. **Conclusion.** High levels of Top2a>5 expression, deletions of ABCB1, ABCB3, 18p11.21, 11q22.1 loci and 1q24.1-43 amplification were shown to be predictive markers of response to neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. The presence of at least one of these markers allowed us to predict response to preoperative treatment in 85 % of cases.

**Key words:** breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, predictive markers, level of Top2a>5 expression, deletion of ABC-transporter genes, DNA copy number variations.

### REFERENCES

1. Eechoute K., Sparreboom A., Burger H., Franke R.M., Schiavon G., Verweij J., Loos W.J., Wiemer E.A., Mathijssen R.H. Drug transporters and imatinib treatment: implications for clinical practice // Clin. Cancer Res. 2011. Vol. 17 (3). P. 406–415. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2250.
2. Gillet J.P., Gottesman M.M. Overcoming multidrug resistance in cancer: 35 years after the discovery of ABCB1 // Drug Resist Updat. 2012. Vol. 15 (1–2). P. 2–4. doi: 10.1016/j.drug.2012.03.001.
3. Han S., Park K., Shin E., Kim H.J., Kim J.Y., Kim J.Y., Gwak G. Genomic change of chromosome 8 predicts the response to taxane-based neoadjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer // Oncol. Reports. 2010. Vol. 24 (1). P. 121–128.
4. Han W., Woo J.H., Yu J.H., Lee M.J., Moon H.G., Kang D., Noh D.Y. Common genetic variants associated with breast cancer in Korean women and differential susceptibility according to intrinsic subtype // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2011. Vol. 20 (5). P. 793–798. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1282.
5. Kaufmann M., von Minckwitz G., Mamounas E.P., Cameron D., Carey L.A., Cristofanilli M., Denkert C., Eiermann W., Gnani M., Harris J.R., Karn T., Liedtke C., Mauri D., Rouzier R., Ruckhaeberle E., Semiglazov V., Symmans W.F., Tutt A., Puszta L. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer // Ann. Surg. Oncol. 2012. Vol. 19 (5). P. 1508–1516. doi: 10.1245/s10434-011-2108-2.
6. Kawachi K., Sasaki T., Murakami A., Ishikawa T., Kito A., Ota I., Shimizu D., Nozawa A., Nagashima Y., Machinami R., Aoki I. The topoisomerase II alpha gene status in primary breast cancer is a predictive marker of the response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy // Pathol. Res. Pract. 2010. Vol. 206 (3). P. 156–162. doi: 10.1016/j.prp.2009.10.009.
7. Konecny G.E., Pauletti C., Untch M., Wang H.-J., Modus V., Kulin W., Thomssen C., Harbeck N., Wang L., Apple S., Janicke F., Slamon D.J. Association between HER2, TOP2A, and response to anthracycline-based preoperative chemotherapy in high-risk primary breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2010. Vol. 120. P. 481–489. doi: 10.1007/s10549-010-0744-z.
8. Litviakov N., Cherdyntseva N., Tsyganov M., Denisov E., Garbukov E., Merzliakova M., Volkovorov V., Vtorushin S., Zavyalova M., Slonimskaya E. Changing the expression vector of multidrug resistance genes is related to neoadjuvant chemotherapy response // Cancer Chemother. Pharmacol. 2013. Vol. 71 (1). P. 153–163. doi: 10.1007/s00280-012-1992-x.
9. Litviakov N.V., Cherdyntseva N.V., Tsyganov N.V., Slonimskaya E.M., Ibragimova M.K., Kazantseva P.V., Kzhyshkowska J., Choinzonov E.L. Deletions of multidrug resistance gene loci in breast cancer leads to the down-regulation of its expression and predict tumor response to neoadjuvant chemotherapy // Oncotarget. 2016. Vol. 7 (7). P. 7829–7841. doi: 10.18632/oncotarget.6953.
10. Miller M., Ottesen R.A., Niland J.C., Kruper L., Chen S.L., Vito C. Tumor response ratio predicts overall survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy // Ann. Surg. Oncol. 2014. Vol. 21. P. 3317–3323. doi: 10.1245/s10434-014-3922-0.
11. Miyoshi Y., Kurosumi M., Kurebayashi J., Matsuura N., Takahashi M., Tokunaga E., Egawa C., Masuda N., Kono S., Morimoto K., Kim S.J., Okishiro M., Yanagisawa T., Ueda S., Taguchi T., Tamaki Y., Noguchi S. Predictive factors for anthracycline-based chemotherapy for human breast cancer // Breast Cancer. 2010. Vol. 17 (2). P. 103–109. doi: 10.1007/s12282-009-0152-6.
12. O'Driscoll L., Clynes M. Molecular markers of multiple drug resistance in breast cancer // Chemotherapy. 2006. Vol. 52 (3). P. 125–129.
13. Schinkel A.H., Jonker J.W. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview // Adv. Drug Deliv. Rev. 2012. Vol. 64. P. 138–153.
14. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C., Rajan R., Kuerer H., Valero V., Assad L., Poniecka A., Hennesy B., Green M., Buzdar A.U., Singletary S.E., Hortobagyi G.N., Puszta L. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25 (28). P. 4414–4422.
15. Szakacs G., Paterson J.K., Ludwig J.A., Booth-Genthe C., Gottesman M.M. Targeting multidrug resistance in cancer // Nat. Rev. Drug Discov. 2006. Vol. 5 (3). P. 219–234.
16. Von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U., Costa S.D., Eidtmann H., Fasching P.A., Gerber B., Eiermann W., Hilfrich J., Huober J., Jackisch C., Kaufmann M., Konecny C., Denkert C., Nekljudova V., Mehta K., Loibl S. Definition and impact of pathologic complete response

on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30 (15). P. 1796–1804. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8595.

17. Wikman H., Sielaff-Frimpong B., Kropidowski J., Witzel I., Milde-Langosch K., Sauter G., Westphal M., Lamszus K., Pantel K. Clinical

Relevance of Loss of 11p15 in Primary and Metastatic Breast Cancer: Association with Loss of PRKCDBP Expression in Brain Metastases // PLoS ONE. 2012. Vol. 7 (10): e47537. doi: 10.1371/journal.pone.0047537.

Received 15.01.16.

Accepted 29.02.16.

#### ABOUT THE AUTHORS

**Kazantseva Polina V.**, Postgraduate student, Department of General Oncology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: polydoctor@yandex.ru. SPIN-code: 7881-6259.

**Tsyganov Matvey M.**, Junior Research, Laboratory of Viral Oncology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: TsyganovMM@yandex.ru. SPIN-code: 1253-0240.

**Slonimskaya Elena M.**, MD, DSc Professor, Head of General Oncology Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-code: 7763-6417.

**Litviakov Nikolay V.**, DSc, Head of Laboratory of Viral Oncology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: nvlitv72@yandex.ru. SPIN-code: 2546-0181.

**Cherdyntseva Nadezhda V.**, DSc Professor, Deputy Director for Basic Science, Head of Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5344-0990.

**Ibragimova Marina K.**, Junior Research, Laboratory of Viral Oncology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: imk1805@yandex.ru. SPIN-code: 2340-1628.

**Doroshenko Artem V.**, MD, PhD Researcher, Department of General Oncology Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: doroshenko@sibmail.com. SPIN-code: 7874-7606.

**Tarabanovskaya Natalia A.**, MD, PhD Junior Research, Department of General Oncology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: tarabanovskaya@inbox.ru. SPIN- code: 7481-2159.

**Patalyak Stanislav V.**, MD, PhD Junior Research, Department of General Oncology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: Patalyak@gmail.com. SPIN-code: 8497-1750.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**