
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 618.19-006.6-091-037

ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЯДА МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПАРАМЕТРОВ У БОЛЬНЫХ БАЗАЛЬНОПОДОБНЫМ ТРИПЛ-НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.Д. Брагина¹, Е.М. Слонимская^{1,2}, М.В. Завьялова^{1,2}, Н.С. Телегина²,
В.М. Перельмутер^{1,2}, Н.А. Тарабановская¹, А.В. Дорошенко¹

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹

*ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: rungis@mail.ru¹*

Актуальность: достижение полной морфологической регрессии (ПМР) является предиктором благоприятного исхода у больных трипл-негативным раком молочной железы. В последние годы все большее внимание уделяется поиску маркеров, которые позволяют прогнозировать данный ответ опухоли на неoadъювантную химиотерапию (НАХТ).

Цель исследования: оценка предсказательной значимости ряда молекулярных параметров (цитокератина 5/6, эпидермального фактора роста EGFR1 и маркера клеточной пролиферации Ki-67) у больных базальноподобным трипл-негативным раком молочной железы.

Материал и методы. В исследование было включено 44 больных базальноподобным трипл-негативным раком молочной железы, получивших 2–4 курса НАХТ по схемам FAC и CAH. У всех больных в биопсийном материале опухоли определялись рецепторный статус (PЭ, РП, Her-2/neu), уровень пролиферативной активности Ki-67, СК 5/6 и эпидермальный фактор роста EGFR1 (шкала Nielsen). Оценка эффективности НАХТ осуществлялась по шкале RECIST.

Результаты. Наибольшее количество ПМР отмечено у больных с трипл-негативным РМЖ, в опухолевой ткани которых выявлена экспрессия только EGFR1 (69 %, $p=0,01$). К наиболее значимым характеристикам данного параметра относятся высокий уровень (72 %, $p=0,02$); умеренная или выраженная экспрессия (90 %, $p=0,02$). При этом лучший ответ отмечался при высокой пролиферативной активности опухолевых клеток (90 %, $p=0,0006$) и при использовании схемы CAH (81 %, $p=0,004$). Разработанная модель логистической регрессии позволяют прогнозировать частоту ПМР с высокими показателями чувствительности (82 %) и специфичности (67 %).

Выводы. Полученные результаты позволяют рассматривать изученные маркеры в качестве предиктивных параметров, а разработанная модель логистической регрессии – оценивать ожидаемую эффективность в виде достижения ПМР и планировать лечение.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, предиктивные факторы прогноза.

PREDICTIVE VALUE OF MOLECULAR PARAMETERS IN PATIENTS WITH BASAL-LIKE TRIPL-NEGATIVE BREAST CANCER

O.D. Bragina¹, E.M. Slonimskaya^{1,2}, M.V. Zavyalova^{1,2}, N.S. Telegina²,
V.M. Perelmutter^{1,2}, N.A. Tarabanovskaya¹, A.V. Doroshenko¹

Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk¹

Siberian State Medical University, Tomsk²

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: rungis@mail.ru¹

Background: Pathological complete response is a predictor of favorable clinical outcome in patients with tripl-negative breast cancer. Over the last years there was an increasing interest to the search for predictive markers of tumor response to neoadjuvant chemotherapy (NACH).

The purpose of the study is to assess predictive markers: cytokeratin 5/6, epidermal growth factor receptor (EGF1) and proliferation marker Ki-67 in patients with basal-like tripl-negative breast cancer.

Materials and methods: The study included 44 patients with basal-like tripl-negative breast cancer, who received 2–4 courses of NACH with FAC and CAX regimens. Estrogen and progesterone receptors, Her-2/neu, the levels of proliferative activity of Ki-67, CK 5/6 and EGFR1 were determined in all breast cancer biopsies. Response to NACH was assessed using RECIST scale.

Results. Pathological complete response was observed in 69 % of breast cancer patients, who had only EGFR1 expression in tumor tissue ($p=0.01$). The best response was noted at high proliferative activity of tumor cells (90 %, $p=0.0006$) and when using CAX regimen (81 %, $p=0.004$). The model of logistic regression enables prediction of pathological complete response with high rates of sensitivity (82 %) and specificity (67 %).

Conclusion. The results obtained indicate that the studied markers can be used as predictors of clinical outcome and the devised model of logistic regression can be used to predict the chemotherapy response of breast cancer based on clinical pathological variables.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, predictive markers.

Трипл-негативный рак (ТНР) молочной железы характеризуется отсутствием экспрессии к рецепторам стероидных гормонов (эстрогену и прогестерону) и Her-2/neu [9, 19]. Большинство из этих опухолей имеют достаточно агрессивное клиническое течение, проявляющееся высокой частотой гематогенного метастазирования, преимущественно в легкие и головной мозг, и ассоциируются с низкими показателями безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с другими подтипами рака молочной железы (РМЖ) [1, 2, 6]. Тем не менее накопленные к настоящему моменту знания позволяют говорить о ТНР как о гетерогенной группе, имеющей различные морфологические и молекулярные особенности, а также биологическое течение [7]. В.Д. Lehmann et al. [14] посредством транскрипторного анализа идентифицировали 6 подтипов трипл-негативного рака, имеющих различный генный набор, выделяя базальноподобные подтипы 1 и 2, иммуномодуляторный, мезенхимальный, подобный стволовым клеткам и люминальный андрогенный.

Однако в клинической практике при определении варианта ТНР до настоящего времени выделяют 2 основных подтипа: базальноподобный и небазальноподобный, поскольку, прежде всего, они ассоциированы с различным исходом заболевания [20]. Базальноподобные опухоли встречаются примерно у 50–75 % [19], а по некоторым данным, и до 85 % больных трипл-негативным РМЖ [4]. Как правило, эти новообразования характеризуются высокими показателями пролиферативной активности, степени злокачественности, митотического индекса и имеют неблагоприятный прогноз [5, 13]. Показано, что мутации гена *BRCA1* значительно чаще (70–85%) выявляются при базальноподобном ТНР [25]. Идентификация подтипов ТНР осуществляется посредством использования ИГХ-

панели Nielsen, которая была разработана в 2004 г., позволяющий определять тройной отрицательный рецепторный статус (РЭ-, РП-, Her-2/neu-), экспрессию базального цитокератина 5/6 и эпидермального фактора роста EGFR1 [18].

В связи с отсутствием таргетных мишеней единственным методом системного лечения для больных с трипл-негативным раком молочной железы на сегодняшний день является конвенциональная химиотерапия [10]. Согласно международным рекомендациям (ASCO, ESMO, Сан-Галлен), в качестве наиболее предпочтительных рассматриваются схемы с включением антрациклинов (FAC, FEC), таксанов (T-FAC, AC-T, таксотер в монорежиме), препаратов платины и капецитабина [11]. Химиотерапия может проводиться как в нео-, так и в адьювантном режимах, при этом отсутствуют значимые различия в показателях выживаемости [3]. Однако проведение цитостатической терапии до операции позволяет у ряда пациентов добиться значимого уменьшения размеров опухоли, что способствует увеличению количества органосохраняющих операций и, что более значимо, позволяет оценить чувствительность опухоли к проводимому лечению [24]. Отмечено, что опухоли с тройным отрицательным рецепторным фенотипом обладают большей чувствительностью к химиотерапии по сравнению с другими подтипами РМЖ [21]. Но только достижение полных морфологических регрессий (ПМР) сопряжено с более высокими показателями выживаемости, аналогичными тем, которые наблюдаются при люминальных опухолях [15].

Поскольку ответ опухоли на лечение может быть различным, актуальным является поиск маркеров, которые могли бы с большей вероятностью прогнозировать ожидаемую эффективность химиотерапии. К сожалению, ни один из традиционно оценивае-

мых клинических параметров (возраст, состояние менструальной функции, распространенность опухолевого процесса) не может рассматриваться в качестве информативных предсказательных маркеров [16]. Аналогичная ситуация наблюдается и в отношении морфологических критериев. В литературе представлены отдельные публикации, касающиеся ответа различных гистологических форм ТНР на проводимую химиотерапию. Так, метапластическая карцинома молочной железы с тройным отрицательным фенотипом характеризуется меньшей чувствительностью к системному лечению по сравнению с инвазивным протоковым трипл-негативным РМЖ [17, 22].

В связи с этим все большее внимание уделяется изучению предсказательной значимости молекулярных маркеров, в том числе и самих подтипов ТНР. Согласно данным, опубликованным Н. Masuda et al., достижение полных морфологических регрессий при проведении системной химиотерапии значительно реже наблюдается у больных с базальноподобным подтипом опухоли по сравнению с небазальноподобным [16]. В то же время R. Rouzier et al., наоборот, показали, что уже сам по себе базальноподобный фенотип является предиктором в отношении большего количества ПМР [23]. В качестве предиктора эффективности предоперационной химиотерапии изучается значимость маркера клеточной пролиферации Ki-67. Отмечено, что количество полученных полных морфологических регрессий прямо пропорционально уровню пролиферативной активности [8, 12]. Однако эти исследования немногочисленны и нередко характеризуются противоречивыми результатами, а сама проблема требует дальнейшего изучения.

Цель исследования: оценка предсказательной значимости ряда молекулярных параметров (цитокератина 5/6, эпидермального фактора роста EGFR1 и маркера клеточной пролиферации Ki-67) у больных базальноподобным трипл-негативным раком молочной железы.

Материал и методы

В исследование было включено 44 больных базальноподобным трипл-негативным раком молочной железы ($T_{2-3}N_{0-2}M_0$), проходивших лечение на базе отделения общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН в период с 2007 по 2013 г. Средний возраст больных – $48 \pm 9,6$ года.

До начала лечения всем пациенткам проводилось полное клинико-инструментальное обследование, включающее клинический осмотр, УЗИ молочных желез, регионарных лимфатических узлов, печени, маммографию, рентгенографию и/или компьютерную томографию органов грудной клетки, остеосцинтиграфию. Все больные получали комплексное лечение. На первом этапе проводилась неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) с использованием 2 схем: FAC (5-фторурацил 500 мг/м^2 , в 1-й день, адриамицин 50 мг/м^2 , в 1-й день, циклофосфамид 500 мг/м^2 , в 1-й день, внутривенно, через 21 день) и САХ (циклофосфан 100 мг/м^2 , внутримышечно в течение 14 дней, адриамицин 30 мг/м^2 , внутривенно в 1-й и 8-й дни, капецитабин 1000 мг/м^2 , 2 раза в день, per os, в течение 14 дней, через 21 день). В зависимости от эффекта пациентки получали 2–4 курса лечения. Далее выполнялось оперативное вмешательство в объеме секторальной резекции с аксиллярной лимфаденэктомией или радикальной мастэктомии. В адъювантном режиме проводилось 2–4 курса химиотерапии по схеме FAC, лучевая терапия назначалась по показаниям.

Морфологическому и иммуногистохимическому исследованию подвергались образцы опухолевой ткани биопсийного и операционного материала. Проводка и изготовление гистологических препаратов осуществлялись по стандартной методике. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином. Гистологический тип рака устанавливался согласно рекомендациям ВОЗ (Женева, 2003).

Иммуногистохимическое исследование осуществлялось с использованием антител фирмы «Dako» к рецепторам эстрогена (клон 1D5, RTU, мышинные), рецепторам прогестерона (клон PgR636, RTU, мышинные) и онкопротеину c-erbB-2 (Her2/neu статус) (рабочее разведение 1:500, кроличьи). Определяли уровень маркера клеточной пролиферации Ki-67 (клон MIB-1, RTU, мышинные). Показатели менее 20 % оценивали как низкий, а 20 % и более – как высокий уровень. Определялась экспрессия СК 5/6 (клон D5/16 B4, рабочее разведение 1:100, мышинные, фирмы «Novocastra») и EGFR1 (клон SP9, рабочее разведение 1:600, кроличьи, фирмы Diagnostic BioSystems). Экспрессия оценивалась в процентном содержании положительно окрашенных клеток в 10 полях зрения на 1000 клеток при увеличении $\times 400$. Для эпидермального фактора роста EGFR1 анализировали уровень экспрессии

(менее 10 % – низкий, 10 % и более – высокий), ее локализацию (мембранная, цитоплазматическая или мембранно-цитоплазматическая) и интенсивность (слабая, умеренная, выраженная).

Непосредственная эффективность НАХТ оценивалась по шкале RECIST по данным клинического осмотра, УЗИ молочных желез и маммографии. Достижение полных морфологических регрессий устанавливалось по результатам гистологического исследования операционного материала (IV степень лекарственного патоморфоза). Статистическая обработка материала выполнялась с помощью пакета программ «Statistica 7.0 for Windows».

Результаты исследования и обсуждение

В связи с тем, что сочетание маркеров (СК 5/6 и EGFR1) у больных базальноподобным трипленегативным раком может быть различным, нами

было выделено 3 подгруппы: экспрессия в опухолевой ткани только СК 5/6 отмечена в 2 (6 %), экспрессия EGFR1 – в 24 (54 %), обоих параметров – в 18 (40 %) наблюдениях. В связи с малым количеством пациентов подгруппа с экспрессией только СК 5/6 в дальнейшем не рассматривалась. При оценке эффективности НАХТ лучший ответ в виде полных (69%) и частичных регрессий (58 %) отмечался у больных с экспрессией в ткани опухоли EGFR1 (табл. 1). Однако значимые различия были получены только в отношении ПМП ($p=0,01$).

Дальнейший анализ показал, что достоверно чаще ПМП отмечались при уровне экспрессии EGFR1 10 % и более в 72 % ($p=0,02$) наблюдений, а также при его умеренной и выраженной экспрессии – 90 % ($p=0,02$) и не зависели от локализации (табл. 2).

Таблица 1

Эффективность неоадьювантной химиотерапии в зависимости от экспрессии в опухоли маркеров EGFR1 и СК5/6

Подгруппы базальноподобного рака	Эффективность НАХТ			
	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Прогрессирование
EGFR1	11 (69 %)	10 (58 %)	2 (33 %)	1 (33 %)
СК5/6 и EGFR1	5 (31 %)	7 (42 %)	4 (67 %)	2 (67 %)
p	0,01	0,1	0,1	0,3

Таблица 2

Частота полных морфологических регрессий в зависимости от основных характеристик EGFR1

Характеристика EGFR1	Подгруппы базальноподобного рака	
	EGFR1	СК5/6 и EGFR1
Уровень экспрессии EGFR1		
- менее 10 %	3 (28 %)	1 (25 %)
- 10 % и более	8 (72%)	4 (75 %)
p	0,02	0,7
Выраженность экспрессии EGFR1		
- слабая	2 (10 %)	0
- умеренная и выраженная	9 (90 %)	5 (100 %)
p	0,02	0,3
Локализация экспрессии EGFR1		
- цитоплазма	7 (63 %)	3 (37 %)
- мембрана и цитоплазма	4 (37 %)	5 (63 %)
p	0,1	0,1

Более значимые результаты были получены при дополнительной оценке пролиферативной активности опухоли. Так, наибольшее количество ПМР (90 %) наблюдалось у больных с высоким уровнем пролиферативной активности и экспрессией только EGFR1 ($p=0,0006$) (табл. 3).

Поскольку пациенты, вошедшие в исследование, получали химиотерапию по двум схемам – FAC и САХ (кселода), мы оценили частоту ПМР в зависимости от данного параметра, а также экспрессии маркеров EGFR1 и СК5/6 (табл. 4). Оказалось, что лучшие результаты были получены у больных, в опухоли которых определялась экспрессия только EGFR1, а при лечении использовали схему с включением капецитабина. Полные морфологические регрессии были достигнуты в 81 % наблюдений ($p=0,004$).

На основании полученных результатов была разработана модель логистической регрессии, позволяющая прогнозировать достижение полных морфологических регрессий у больных базальноподобным трипл-негативным раком молочной железы. В данную модель вошли такие показатели, как подтип базальноподобного рака, определяемый наличием экспрессии EGFR1 и СК 5/6, уровень экспрессии EGFR1, Ki-67 в биопсийном опухолевом материале и применяемая схема химиотерапии. Модель рассчитывается по формуле

$Y=(42,8 - 1,86X_1 - 9,3X_2 - 2,14X_3 + 3,19X_4)$, где Y – значение уравнения регрессии;

(42,8) – значение коэффициента регрессии свободного члена;

X_1 – подтипы базальноподобного трипл-негативного рака (1 – с экспрессией только СК 5/6; 2 – с экспрессией только EGFR1; 3 – с экспрессией СК 5/6 и EGFR1), (1,86) – значение коэффициента регрессии этого признака;

X_2 – уровень экспрессии EGFR1 (1 – высокий, 2 – низкий), (9,3) – значение коэффициента регрессии этого признака;

X_3 – уровень экспрессии Ki-67 (1 – низкий, 2 – высокий), (2,14) – значение коэффициента регрессии этого признака;

X_4 – схема химиотерапии (1 – FAC, 2 – САХ), (3,19) – значение коэффициента регрессии этого признака.

К наличию ответа на проведение НАХТ относится полная регрессия, к отсутствию – частичная регрессия, стабилизация и прогрессирование процесса. Значение вероятности достижения полных морфологических регрессий определяется по формуле

$$p = eY / (1 + eY),$$

где p – значение вероятности развития признака;

Y – значение уравнения регрессии;

e – математическая константа, равная 2,72.

При $p < 0,5$ прогнозируют низкую вероятность достижения ПМР, при $p > 0,5$ – высокую вероятность ПМР. Чувствительность представленной модели составила 82 %; специфичность – 67 %.

Таблица 3

Достижение полных морфологических регрессий в зависимости от уровня Ki-67, экспрессии маркеров EGFR1 и СК 5/6

Подгруппы базальноподобного рака	Уровень Ki-67		p
	Менее 20 %	20 % и более	
EGFR1	1 (10 %)	9 (90 %)	0,0006
СК5/6 и EGFR1	0	4 (100 %)	0,3

Таблица 4

Частота полных морфологических регрессий у больных исследуемых подгрупп в зависимости от выбранной схемы химиотерапии

Подгруппы базальноподобного рака	Схема химиотерапии		
	FAC	САХ	p
EGFR1	2 (19 %)	9 (81 %)	0,004
СК5/6 и EGFR1	0	5 (100 %)	0,3

Заключение

Проведенное исследование позволяет полагать, что такие молекулярные параметры, как эпидермальный фактор роста EGFR1 и маркер клеточной пролиферации Ki-67, можно рассматривать в качестве предикторов в отношении достижения полных морфологических регрессий у больных базальноподобным трипл-негативным раком молочной железы. Использование разработанной модели логистической регрессии позволяет с достаточно высокой вероятностью рассчитывать частоту достижения полных морфологических регрессий, что крайне важно и значимо для больных трипл-негативным раком молочной железы.

Исследование выполнено при поддержке грантам Президента Российской Федерации (договор 14.122.13.491-МД).

ЛИТЕРАТУРА

1. Brouckaert O., Wildiers H., Floris G., Neven P. Update on triple-negative breast cancer: prognosis and management strategies // *Int. J. Womens Health*. 2012. Vol. 12 (4). P. 511–520. doi: 10.2147/IJWH.S18541.
2. Carey L., Winer E., Viale G., Cameron D., Gianni L. Triple-negative breast cancer: disease entity or title of convenience? // *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2010. Vol. 10 (7). P. 1–10. doi: 10.1038/nrclinonc.2010.154.
3. Chen X., Li J., Gray W.H., Lehmann B.D., Bauer J.A., Shyr Y., Pietenpol J.A. TNBCtype: A Subtyping Tool for Triple-Negative Breast Cancer // *Cancer Inform*. 2012. Vol. 11. P. 147–156. doi: 10.4137/CIN.S9983.
4. Cheang M.C., Voduc D., Bajdik C., Leung S., McKinney S., Chia S.K., Perou C.M., Nielsen T.O. Basal-like Breast Cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than Triple-negative phenotype // *Clin. Cancer Res*. 2008. Vol. 14 (5). P. 1368–1376. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1658.
5. Choo J.R., Nielsen T.O. Biomarkers for Basal-like Breast Cancer // *Cancers*. 2010. Vol. 2. P. 1040–1065. doi: 10.3390/cancers2021040.
6. De Ruijter T.C., Veeck J., De Hoon J.P., van Engeland M., Tjan-Heijnen V.C. Characteristics of triple-negative breast cancer // *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 2011. Vol. 137 (2). P. 183–192. doi: 10.1007/s00432-010-0957-x
7. Dreyer G., Vandrope T., Smeets A., Forceville K., Brouwers B., Neven P., Janssens H., Deraedt K., Moerman P., Van Calster B., Christiaens M.R., Paridaens R., Wildiers H. Triple-negative breast cancer; Clinical characteristics in the different histological subtypes // *Breast*. 2013. Vol. 22 (5). P. 761–766. doi: 10.1016/j.breast.2013.01.009.
8. Fasching P.A., Heusinger K., Haerle L., Niklos M., Hein A., Bayer C.M., Rauh C., Schulz-Wendtland R., Bani M.R., Schrauder M., Kahmann L., Lux M.P., Strehl J.D., Hartmann A., Dimmler A., Beckmann M.W., Wachter D.L. Ki-67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment // *BMC Cancer*. 2011. Vol. 11. P. 486. doi: 10.1186/1471-2407-11-486.
9. Gluz O., Liedtke C., Gottschalk N., Pusztai L., Nitz U., Harbeck N. Triple-negative breast cancer – current status and future directions // *Ann. Oncol*. 2009. Vol. 20. P. 1913–1927. doi: 10.1093/annonc/mdp492.
10. Hawk N., O'Regan R. Treatment of Triple-negative breast cancer // *Com. Oncol*. 2010. Vol. 7. P. 328–332.
11. Isakoff S.J. Triple-negative Breast Cancer: Role of Specific Chemotherapy Agents // *Cancer J*. 2010. Vol. 16 (1). P. 53–61. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181d24ff7.
12. Keam B., Im S-A., Lee K.-H., Han S.-W., Oh D-Y., Kim J. H., Lee S.-H., Han W., Kim D.-W., Kim T.-Y., Park I. A., Noh D.-Y., Heo D. S., Bang Y.-J. Ki-67 can be used for further classification of triple-negative breast cancer into two subtypes with different response and prognosis // *Breast Cancer Res*. 2011. Vol. 13. R2. P. 1–7. doi:10.1186/bcr2834.
13. Kreike B., van Kouwenhove M., Horlings H., Weigelt B., Peterse H., Bartelink H., van de Vijver M.J. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas // *Breast Cancer Res*. 2007. Vol. 9 (5). R. 65.
14. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X., Sanders M.E., Chakravarthy A.B., Shyr Y., Pietenpol J.A. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies // *J. Clin. Invest*. 2011. Vol. 121 (7). P. 2750–2767. doi: 10.1172/JCI45014.
15. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R., Sanders M.E., Chakravarthy A.B., Shyr Y., Pietenpol J.A. Response to Neoadjuvant therapy and Long-Term survival in patients with Triple-negative breast cancer // *J. Clin. Onc*. 2008. Vol. 28 (8). P. 1–18. doi:10.1172/JCI45014.
16. Masuda H., Masuda N., Kodama Y., Ogawa M., Karita M., Yamamura J., Tsukuda K., Doihara H., Miyoshi S., Mano M., Nakamori S., Tsujinaka T. Predictive factors for the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and prognosis in triple-negative breast cancer patients // *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2011. Vol. 67. P. 911–917. doi: 10.1007/s00280-010-1371-4.
17. Montagna E., Maisonneuve P., Rotmensz N., Cancelli G., Iorfida M., Balducci A., Galimberti V., Veronesi P., Luini A., Pruneri G., Bottiglieri L., Mastropasqua M. G., Goldhirsch A., Viale G., Colleoni M. Heterogeneity of triple-negative breast cancer: histologic subtyping to inform the outcome // *Clin. Breast Cancer*. 2013. Vol. 13 (1). P. 31–39. doi: 10.1016/j.clbc.2012.09.002.
18. Nielsen T.O., Hsu F.D., Jensen K., Cheang M., Karaca G., Hu Z., Hernandez-Boussard T., Livasy C., Cowan D., Dressler L., Akshen L.A., Ragaz J., Allen M.G., Gilks C.B., van de Rijn M., Perou C.M. Immunohistochemical and Clinical Characterization of the Basal-like Subtype of Invasive Breast Carcinoma // *Clin. Cancer Res*. 2004. Vol. 10. P. 5367–5374. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0220.
19. Perou C.M. Molecular Stratification of Triple-negative Breast Cancer // *The Oncologist*. 2011. Vol. 16 (1). P. 61–70. doi: 10.1634/theoncologist.2011-S1-61.
20. Rakha E.A., Elsheikh S.E., Aleksandarany M.A., Habashi H.O., Green A.R., Powel D.G., El-Sayed M.E., Benhasouna A., Brunet J.-S., Akshen L.A., Evans A.J., Blamey R., Reis-Filho J.S., Foulkes W.D., Ellis I.O. Triple-negative Breast Cancer: Distinguishing between Basal and Nonbasal subtypes // *Clin. Cancer Res*. 2009. Vol. 15 (7). P. 2302–2310. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2132.
21. Reis-Filho J.S., Tutt A.N. Triple-negative tumors: a critical review // *Histopathology*. 2008. Vol. 52 (1). P. 108–118. doi: 10.1111/j.1365-2559.2007.02889.x.
22. Reis-Filho J.S., Milanezi F., Savage K., Savage K., Simpson P.T., Nesland J.M., Pereira E.M., Lakhani S.R., Schmitt F.C. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumors // *Histopathology*. 2006. Vol. 49. P. 10–21. doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02467.x.
23. Rouzier R., Perou C.M., Symmans W.F., Ibrahim N., Cristofanilli M., Anderson K., Hess K.R., Stec J., Ayers M., Wagner P., Morandi P., Fan C., Rabiul I., Ross J.S., Hortobagyi G.N., Pusztai L. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy // *Clin. Cancer Res*. 2005. Vol. 11 (16). P. 5678–5685. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2421.
24. Smith I.E. Neoadjuvant/presurgical treatment // *Breast Cancer Res*. 2008. 10 (Suppl. 4). S. 24. doi:10.1186/bcr2184.
25. Turner N., Tutt A., Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancer // *Nat. Rev. Cancer*. 2004. Vol. 4. P. 814–819.

Поступила 28.04.14