

Аберрации числа копий в геноме опухоли молочной железы люминального подтипа В

Ибрагимова М.К.¹, Цыганов М.М.¹, Слонимская Е.М.², Литвяков Н.В.¹

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

² Санкт-Петербургский государственный университет (СПбГУ)
Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7/9

РЕЗЮМЕ

Цель. Описание ландшафта Copy Number Aberration (CNA) опухоли молочной железы люминального подтипа В до лечения.

Материалы и методы. В исследование включены 100 больных раком молочной железы (РМЖ) люминального подтипа В, для которых проведен забор биопсийного материала опухоли до проведения неoadъювантной химиотерапии (НХТ). ДНК из опухоли исследована при помощи микроматрицы CytoScan HD Array (Affymetrix, США). Полученные микроматричные данные соотнесены с эффективностью НХТ.

Результаты. Показано, что наибольшая частота амплификаций (более чем у 65% больных) наблюдается в следующих локусах: 1q32.1-32.3, 1q41-42.2, 8q24.21. Наибольшая частота делеций (более чем у 60% больных) была обнаружена в локусах 16q21, 16q22.1, 16q23.1-24.1, 17p13.1, 17p12. Трисомия чаще всего наблюдалась в 7-, 8-, 12- и 17-й хромосомах, моносомия – в 3-, 4-, 9-, 11-, 18-й и X-хромосомах. Ландшафт CNA опухоли молочной железы люминального подтипа В отличается от трижды негативного РМЖ. Наибольшая разница частоты встречаемости амплификаций между больными с объективным ответом на НХТ и больными с отсутствием ответа на НХТ показана в 1q24.2-42.2 локусах (46%), а наибольшая разница частоты встречаемости делеций (более 30%) – между группами в регионах 6q16.3, 11p15.4, 11q23.1, 16q22.2-22.3. Данные локусы могут быть рассмотрены в качестве потенциальных предиктивных маркеров.

Заключение. Установлены локусы с наибольшей частотой амплификаций и делеций для рака молочной железы люминального подтипа В. Идентифицированы потенциальные предиктивные маркеры для данного молекулярного подтипа.

Ключевые слова: рак молочной железы, микроматричный анализ, делеции, амплификации, неoadъювантная химиотерапия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 17-15-01203.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Для цитирования: Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Слонимская Е.М., Литвяков Н.В. Аберрации числа копий в геноме опухоли молочной железы люминального подтипа В. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (3): 22–28. <https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2020-3-22-28>.

✉ Ибрагимова Марина Константиновна, e-mail: imk1805@yandex.ru.

Aberrations of the number of copies (CNA) in the genome of luminal B breast tumor

Ibragimova M.K.¹, Tsyganov M.M.¹, Slonimskaya E.M.², Litviakov N.V.¹

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Sciences 5, Kooperativny Str., 634009, Tomsk, Russian Federation

² Saint-Petersburg State University 7/9, University Emb., 199034, Saint-Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To describe the CNA (Copy Number Aberration) landscape of luminal B breast tumor before treatment.

Materials and methods. The study included 100 patients with breast cancer (BC) of luminal B subtype for which a biopsy of the tumor material was performed prior to neoadjuvant chemotherapy (NAC). The tumor DNA was examined using a CytoScan HD Array microarray (Affymetrix, USA). The obtained microarray data were correlated with NAC efficacy.

Results. The study showed that loci 1q32.1-32.3, 1q41-42.2, and 8q24.21 had the highest frequency of amplifications (in more than 65% of patients). The highest deletion frequency (in more than 60% of patients) was found in loci 16q21, 16q22.1, 16q23.1-24.1, 17p13.1, and 17p12. Trisomy was most often observed in chromosomes 7, 8, 12, and 17, and monosomy in chromosomes 3, 4, 9, 11, 18, and X-chromosomes. The CNA landscape of luminal B subtype breast tumors is different from triple-negative breast cancer. The largest difference in the frequency of amplifications between patients with an objective response to NAC and patients with no response to NAC was shown in 1q24.2-42.2 loci (46%), and the largest difference in the frequency of deletions (more than 30%) between groups was in regions 6q16.3, 11p15.4, 11q23.1, and 16q22.2-22.3. These loci can be considered potential predictive markers.

Conclusion. The research determined loci with the highest amplification and deletion frequencies for luminal B breast cancer. Potential predictive markers for the given molecular subtype were identified.

Key words: breast cancer, microarray analysis, deletions, amplifications, neoadjuvant chemotherapy.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 17-15-01203.

Conformity with the principles of ethics. The study was carried out in compliance with the ethical standards developed in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association Ethical Principles for Conducting Scientific Medical Research with Human Participation as amended in 2000 and the Rules of Clinical Practice in the Russian Federation, approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 19.06.2003, No. 266. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee at Cancer Research Institute.

For citation: Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Slonimskaya E.M., Litviakov N.V. Aberrations of the number of copies (CNA) in the genome of luminal B breast tumor. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (3): 22–28. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-22-28>.

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря проекту «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA) возникло понимание того, что опухоли многих локализаций содержат не только точечные мутации онкогенов и генов-супрессоров опухоли, но также и большое количество разнообразных хромосомных аномалий, которые играют ключевую роль в канцерогенезе и прогрессии

опухоли [1]. Наиболее часто хромосомные аномалии встречаются в солидных опухолях [2].

Делеции или амплификации хромосомных регионов и отдельных хромосом называют абберациями числа копий ДНК, или Copy Number Aberration (CNA). Эти типы цитогенетических нарушений могут влиять на экспрессию генов. Как правило, при делециях экспрессия генов, локализованных в делетированном регионе, снижена, при амплификации-

ях – повышена [3]. Рак молочной железы (РМЖ) не является исключением. Несмотря на тот факт, что опухоли молочной железы имеют высокую степень внутриопухолевой гетерогенности, для них определены наиболее часто встречающиеся хромосомные аберрации. При РМЖ (в том числе и по данным TCGA) высокую частоту встречаемости имеют CNA в 1q, 8q, 8p, 11q, 13q, 16q, 17q и 20q регионах [4–6].

В настоящее время начался процесс детализации генетических изменений в опухоли. Идет описание генетических особенностей CNA конкретных опухолевых локализаций и связанных с ними паттернов экспрессии генов. Фактически специфичные для опухоли ландшафты CNA с большими изменениями количества геномных копий приводят к глобальной дерегуляции транскриптома опухолевых клеток. Кроме того, молекулярная характеристика цитогенетических аномалий позволила получить представление о механизмах онкогенеза и в некоторых случаях привела к клинической реализации эффективных диагностических и прогностических инструментов, а также стратегий лечения, нацеленных на конкретную генетическую аномалию.

J.Y. Goh и соавт. было определено, что амплификация 1q21.3 хромосомы является новым биомаркером и действенной мишенью при раке молочной железы [7]. Эта амплификация присутствует в 10–30% первичных опухолей и более чем в 70% рецидивирующих, независимо от подтипа РМЖ. Был исследован молекулярный механизм, посредством которого амплификация 1q21.3 связана с рецидивом рака молочной железы, включая функциональную связь между S100A7/8/9 и IRAK1. Используя ddPCR, авторы разработали молекулярный анализ на основе анализа крови для выявления амплификации 1q21.3

во внеклеточной ДНК и показали, что данная амплификация может служить в качестве циркулирующего биомаркера для прогнозирования раннего рецидива и мониторинга реакции опухоли молочной железы на химиотерапию [7].

В настоящее время есть исследования ассоциации CNA и клинико-морфологических показателей опухоли для отдельных подтипов рака молочной железы. В частности, для трижды негативного рака молочной железы показана наибольшая частота амплификаций в хромосомных регионах 10p и 12q, что соответствует увеличению количества копий генов *GATA3* и *MDM2*. С меньшей частотой встречаются амплификации в хромосомах 1q (*MDM4*), 3q (*PIK3CA*), 6p (*CCND3*), 8q (*MYC*) и 18 (*BCL2* и *SMAD4*), частые делеции включали хромосомы 4p (*FGFR3*), 5q (*PIK3R1*), 8p (*DBC2*), 9p (*NR4A3*), 12 (*MDM2*) и 22 (*CHEK2*) [8]. Тем не менее в большинстве исследований определяются CNA не всего генома, а только ключевых генов, которые участвуют в патогенезе опухоли. Не представлено описание ландшафта CNA в полногеномном масштабе для люминального подтипа В РМЖ.

Цель работы – описание ландшафта CNA опухоли молочной железы люминального подтипа В до лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе выполнения данного исследования собран банк биологического материала 100 больных с морфологически верифицированным диагнозом РМЖ люминального подтипа В (из них 11 люминальны ВHER2+) и составлен подробный регистр клинико-морфологических данных (средний возраст $(46,2 \pm 0,4)$ лет) (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-морфологические параметры обследованных больных раком молочной железы		
Показатель		Число больных, абс. (%)
Возраст, лет	≤45	41 (41%)
	>45	59 (59%)
Менструальный статус	Пременопауза	58 (54%)
	Постменопауза	42 (42%)
Гистологический тип	Инвазивный протоковый рак	85 (85%)
	Инвазивный дольковый рак	8 (8%)
	Медуллярный рак	1 (1%)
	Другие типы	7 (7%)
Размер опухоли	T ₁	13 (13%)
	T ₂	78 (78%)
	T ₃	4 (4%)
	T ₄	5 (5%)

Окончание табл. 1

Показатель	Число больных, абс. (%)	
Лимфогенное метастазирование	N ₀	45 (45%)
	N ₁	43 (43%)
	N ₂	4 (4%)
	N ₃	8 (8%)
Молекулярный подтип	Люминальный В	100 (100%)
Рецепторы эпидермального фактора роста HER2	0/+	89 (89%)
	++/+++	11 (11%)
Гистологическая форма	Уницентрическая	70 (70%)
	Мультицентрическая	30 (30%)
Схема НХТ	САХ	19 (19%)
	FAС/АС	31 (31%)
	Таксотер	20 (20%)
	АТ/АСТ	9 (9%)
	СР	12 (12%)
	Не проводилась	9 (9%)
Ответ на НХТ	Прогрессирование	4 (4%)
	Стабилизация	22 (22%)
	Частичная регрессия	53 (53%)
	Полная регрессия	12 (12%)
	Не проводилась	9 (9%)

Примечание. НХТ – неoadъювантная химиотерапия; САХ – cyclophosphamide, adriamycin, xeloda; FAС – 5-fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide; СР – cyclophosphamide, cisplatin; АТ – adriamycin, docetaxel; АС – adriamycin, cyclophosphamide; АСТ – adriamycin, cyclophosphamide, docetaxel.

У каждой больной произведен забор материала опухоли до начала лечения с помощью pistolетной биопсии под контролем ультразвукового исследования (УЗИ). ДНК из образцов выделялась с использованием набора QIAamp DNA miniKit (Qiagen, Германия) в соответствии с инструкцией производителя. Для изучения СНА в опухолевых клетках использована микроматрица высокой плотности CytoScan HD Array (Affymetrix, США), позволяющая в полногеномном формате оценить делеции и амплификации ДНК во всех опухолевых клетках одновременно и проводить количественный анализ представленности мутации (или несущего мутацию клона) на фоне нормальной ДНК.

Работа выполнена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Эффективность предоперационной химиотерапии оценивали по критериям Всемирной организации здравоохранения и Международного противоракового союза (International Union Against Cancer) под контролем УЗИ и (или) маммографии. Регистрировали полную регрессию (100%-е уменьшение опухоли), частичную регрессию (уменьшение объема опухоли более чем на 50%), стабилизацию (снижение объема

менее чем на 50% или увеличение не более чем на 25%) и прогрессирование (увеличение объема опухоли более чем на 25%). Согласно международным рекомендациям, при проведении предоперационной химиотерапии больные РМЖ со стабилизацией или прогрессированием составляли группу с отсутствием ответа на неoadъювантную химиотерапию (НХТ), а больные с частичной и полной регрессией – группу с объективным ответом. Для обработки результатов микрочипирования (биоинформатического анализа) использовалась программа Chromosome Analysis Suite 4.0 (Affymetrix, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе был проведен анализ частоты встречаемости СНА по всем 862 цитобендам для каждой пациентки, включенной в исследование. В табл. 2 представлены данные по регионам генома с высокой частотой встречаемости СНА и их отсутствием в группе больных РМЖ.

В большинстве случаев амплификации и делеции отсутствовали в прицентромерных регионах 13-, 14-, 15-, 21- и 22-й хромосом. При этом показано, что отсутствие в локусах 10q23.32-24.33, 11q23.1-23.2, 13q14.11-14.3 амплификаций сопровождалось наличием более чем у 30% больных делеций, и, наоборот, отсутствие в локусах 8q12.1, 8q24.11-24.21 делеций

сопровождалось наличием более чем у 40% больных амплификаций (рис. 1, табл. 2). Были подсчитаны числовые хромосомные аномалии. Показано, что

трисомия чаще всего наблюдалась в 7-, 8-, 12- и 17-й хромосомах. Моносомия – в 3-, 4-, 9-, 11-, 18-й и X-хромосомах.

Таблица 2

Данные по регионам генома с высокой частотой встречаемости CNA и их отсутствием в группе больных раком молочной железы	
Показатель	Локус
Частота амплификаций >65%	1q32.1-32.3, 1q41-42.2, 8q24.21
Частота делеций >60%	16q21, 16q22.1, 16q23.1-24.1, 17p13.1, 17p12
Отсутствие амплификаций	10q23.32-24.33, 11q23.1-23.2, 13p12-11.1, 13q14.11-14.3, 14p13-11.1, 14q11.1, 15p13-11.1, 15q11.1, 21p13-11.1, 21q11.1, 22p13-11.1
Отсутствие делеций	8q12.1, 8q24.11-24.21, 13p13-11.1, 14p12-11.1, 14q11.1, 15p12-11.1, 15q11.1, 21p13-11.1, 21q11.1, 22p13-11.2
Отсутствие амплификаций и делеций	13p13-11.1, 14p12-11.1, 15p12-11.1, 21p13-11.1, 21q11.1, 22p13-11.2

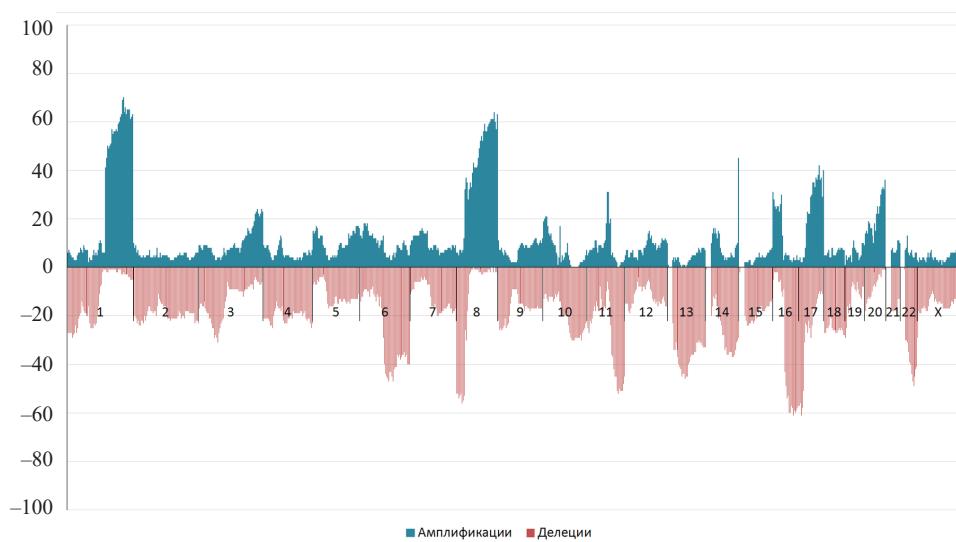


Рис. 1. Частота CNA в опухоли молочной железы молекулярного люминального подтипа В

Далее нами была изучена ассоциация ответа на НХТ с частотой встречаемости CNA. Были выделены две группы пациенток до лечения: группа 1 – пациентки со стабилизацией и прогрессированием опухолевого процесса после проведения НХТ ($n = 26$), группа 2 – пациентки с частичной и полной регрессией опухоли после лечения ($n = 65$).

Установлено, что наибольшая частота амплификаций (более 60%) в группе пациенток со стабилизацией и прогрессированием после проведения НХТ была обнаружена только в локусах 8q23.1-24.3. Интересно отметить, что при наличии более 60% амплификаций в регионах 8q23.1-24.3 отмечено полное отсутствие делетированных участков в этих локусах. Максимальная частота делеций (более 50%) в группе 1 была обнаружена в локусах 8p23.3, 16q21, 16q23.1-24.2, 17p13.3-11.2. При этом в локусе 8p23.3 при наибольшей частоте делеций показано отсутствие ам-

плификаций. Общая картина частоты встречаемости CNA у больных со стабилизацией и прогрессированием опухолевого процесса представлена на рис. 2.

Для второй группы пациенток наибольшая частота амплификаций (84%) была обнаружена в локусе 1q32.2. Частота амплификаций более 60% обнаружена в длинном плече 1-й хромосомы (локусы 1q23.2-25.3, 1q31.1-44) и длинном плече 8-й хромосомы (локусы 8q22.1-24.3). При максимальной частоте встречаемости амплификаций в данных регионах практически отсутствуют делеции. Максимальная частота делеций (72%) отмечается в локусе 17p13.1. Частота делеций более 50% отмечается в большом количестве локусов: 6q14.1-16.3, 6q21-22.1, 8p23.3-21.1, 11q21-25, 13q14.11-14.3, 13q21.1, 16q11.2-13, 16q21-24.3, 17p13.3-11.2, 22q12.3-13.2. Общая картина частоты встречаемости CNA у больных группы 2 также представлена на рис. 2.

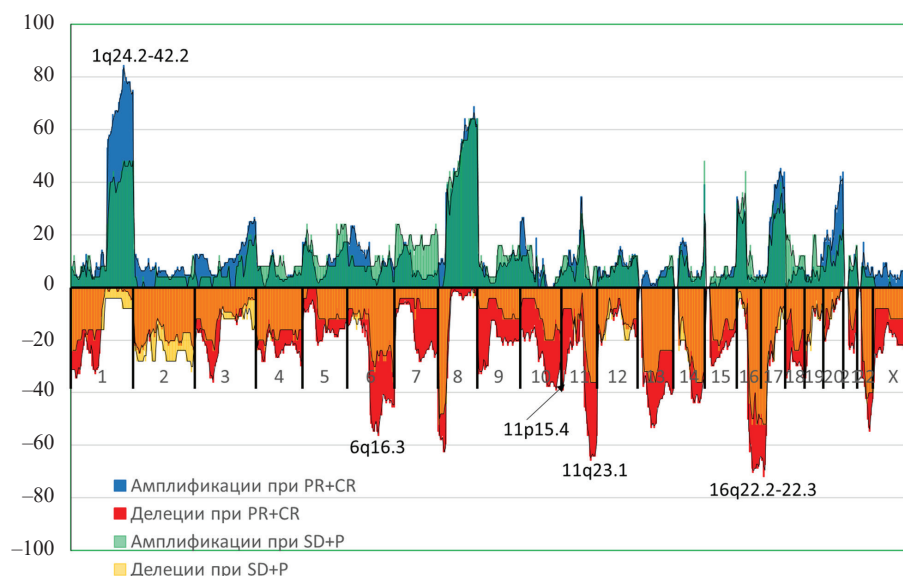


Рис. 2. Соотношение частот амплификаций и делеций в опухоли до лечения в зависимости от эффекта неoadъювантной химиотерапии: указаны локусы с наибольшей разницей в частотах амплификаций и делеций; SD + P – стабилизация и прогрессирование; PR + CR – частичная регрессия и полная регрессия

При совместном анализе двух групп были найдены цитобенды, в которых разница частот встречаемости хромосомных аномалий в группах с наличием и отсутствием объективного ответа на НХТ достигала максимального значения 30% и более. Наибольшая разница частоты встречаемости амплификаций между группами показана в 1q24.2-42.2 локусах (46%), а наибольшая разница частоты встречаемости делеций (более 30%) – между группами в регионах 6q16.3, 11p15.4, 11q23.1, 16q22.2-22.3 (см. рис. 2). Эти локусы обладают потенциальной предиктивной значимостью для РМЖ люминального подтипа В, что необходимо валидировать в проспективных исследованиях.

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая тот факт, что РМЖ представляет собой генетически гетерогенное заболевание, то в настоящее время становится необходимым проведение исследований на выявление спектра молекулярно-генетических особенностей опухоли как основы разработки новых подходов к лечению онкологических больных. Для этого необходимо подробное описание особенностей генетического ландшафта опухоли молочной железы с разделением на молекулярные подтипы в зависимости от основных клинических показателей.

В настоящее время уже опубликованы данные по анализу частоты хромосомных aberrаций для небольшой выборки пациентов ($n = 12$) с трижды негативным раком молочной железы. При помощи микроматричного анализа были определены хромосомные регионы с наиболее частыми амплификациями (1q, 3q, 8p, 8q), частая трисомия 18-й хромосомы, регио-

ны с наиболее частыми делециями (4p, 5q, 8p, 9p) и моносомия 12-й и 22-й хромосом. Также идентифицировано много уникальных амплификаций, которые возникали исключительно у отдельных пациентов [8].

Более того, аналогичные данные получены М.Д. Burstein и соавт. на большой выборке пациентов ($n = 278$) с трижды негативным раком молочной железы. Так, были охарактеризованы особенности частоты встречаемости CNA, где показано, что наибольшая частота встречаемости амплификаций (более 84%) обнаружена в 1q31.2, 3q26.1 и 8q23.3 хромосомах, а наибольшая частота делеций – в 8p23.2, 9p21.3 и 10q23.31 хромосомах [9]. В отличие от трижды негативного РМЖ [9], при РМЖ люминальном подтипе В теломерная часть длинного плеча 1-й хромосомы имеет высокую частоту амплификаций, но в 3q26.1 частота амплификаций гораздо ниже, а в длинном плече 8-й хромосомы наибольшая частота (66%) наблюдается в 8q24.21, где локализован один из самых известных онкогенов *-c-MYC*. Трижды негативный и люминальный подтип В РМЖ отличаются и по локусам с наибольшей частотой делеций (см. табл. 2), в частности наиболее часто делетированы локусы в длинном плече 16-й хромосомы и коротком плече 17-й хромосомы (17p13.1, 17p12) при РМЖ люминального подтипа В. В локусе 17p13.1 находится один из самых известных генов-супрессоров опухолевого роста – TP53. Эти данные свидетельствуют о том, что ландшафт опухоли молочной железы CNA зависит от молекулярного подтипа.

Кроме самого описания ландшафта CNA, важно понимать, что подобные данные могут составлять

основу для разработки новых маркеров эффективности лечения пациенток с патологией молочной железы. В исследовании П.В. Казанцевой и соавт. были рассмотрены молекулярно-генетические маркеры эффективности неoadъювантной химиотерапии с применением антрациклинов у больных раком молочной железы. На выборке из 46 пациенток с РМЖ показано, что делеции 18p11.21, 11q22.1 и амплификацию 1q24.1-43 можно рассматривать в качестве предсказательных критериев высокой эффективности НХТ. Наличие хотя бы одного из представленных маркеров позволяет в 85,3% наблюдений предположить высокую эффективность предоперационного лечения антрациклинами [10]. В настоящем исследовании РМЖ люминального подтипа В также длинное плечо 1-й хромосомы у больных с объективным ответом показало сравнительно высокую частоту амплификаций. Делеции обнаруживаются чаще у больных с объективным ответом в локусах bq16.3, 11p15.4, 11q23.1, 16q22.2-22.3, что не совпадает с данными работы П.В. Казанцевой и соавт.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате исследования описан ландшафт CNA опухоли молочной железы люминального подтипа В до лечения, а также отдельно у пациентов с объективным ответом на НХТ и его отсутствием. Установлены частоты встречаемости аберраций во всех цитобендах. Выявлены цитобенды с наибольшей частотой встречаемости CNA и их отсутствием, анеуплоидия, обсуждены отличия ландшафта CNA опухоли люминального подтипа В и трижды негативного РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

- Garraway L.A., Lander E.S. Lessons from the cancer genome. *Cell*. 2013; 153 (1): 17–37. DOI: 10.1016/j.cell.2013.03.002.
- Abbas T., Keaton M.A., Dutta A. Genomic instability in cancer. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013; 5 (3): a012914. DOI: 10.1101/cshperspect.a012914.
- Xu Y., Duan Mu H., Chang Z., Zhang S., Li Z., Li Z., Liu Y., Li K., Qiu F., Li X. The application of gene co-expression network reconstruction based on CNVs and gene expression microarray data in breast cancer. *Molecular Biology Reports*. 2012; 39 (2): 1627–1637. DOI: 10.1007/s11033-011-0902-3.
- Kaveh F., Baumbusch L.O., Nebdal D., Borresen-Dale A.-L., Lingjærde O.C., Edvardsen H., Kristensen V.N., Solvang H.K. A systematic comparison of copy number alterations in four types of female cancer. *BMC Cancer*. 2016; 16 (1): 913. DOI: 10.1186/s12885-016-2899-4.
- Iddawela M., Rueda O., Eremin J., Eremin O., Cowley J., Earl H.M., Caldas C. Integrative analysis of copy number and gene expression in breast cancer using formalin-fixed paraffin-embedded core biopsy tissue: a feasibility study. *BMC Genomics*. 2017; 18 (1): 526. DOI: 10.1186/s12864-017-3867-3.
- Grade M., Difilippantonio M.J., Camps J. Patterns of chromosomal aberrations in solid tumors. *Chromosomal Instability in Cancer Cells*. 2015; 200: 115–142. DOI: 10.1007/978-3-319-20291-4_6.
- Goh J.Y., Feng M., Wang W., Oguz G., Yatim S.M.J.M., Lee P.L., Bao Y., Lim T.H., Wang P., Tam W.L., Kodahl A.R., Lyng M.B., Sarma S., Lin S.Y., Lezhava A., Yap Y.S., Lim A.S.T., Hoon D.S.B., Ditzel H.J., Lee S.C., Tan E.Y., Yu Q. Chromosome 1q21.3 amplification is a trackable biomarker and actionable target for breast cancer recurrence. *Nature Medicine*. 2017; 23: 1319–1330. DOI: 10.1038/nm.4405.
- Gao R., Davis A., McDonald T.O., Sei E., Shi X., Wang Y., Tsai P.-C., Casasent A., Waters J., Zhang H., Meric-Bernstam F., Michor F., Navin N.E. Punctuated copy number evolution and clonal stasis in triple-negative breast cancer. *Nature Genetics*. 2016; 48: 1119–1130. DOI: 10.1038/ng.3641.
- Burstein M.D., Tsimelzon A., Poage G.M., Covington K.R., Contreras A., Fuqua S.A.W., Savage M.I., Osborne C.K., Hilsenbeck S.G., Chang J.C., Mills G.B., Lau C.C., Brown P.H. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clinical Cancer Research*. 2015; 21 (7): 1688–1699. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432.
- Казанцева П.В., Цыганов М.М., Слонимская Е.М., Литвяков Н.В., Чердынцева Н.В., Ибрагимова М.К., Дорошенко А.В., Тарабановская Н.А., Паталяк С.В. Молекулярно-генетические маркеры эффективности неoadъювантной химиотерапии с применением антрациклинов у больных раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2016; 15 (2): 29–35. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-29-35.

Сведения об авторах

Ибрагимова Марина Константиновна, мл. науч. сотрудник, лаборатория онковирусологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0001-8815-2786.

Цыганов Матвей Михайлович, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория онковирусологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0001-7419-4512.

Слонимская Елена Михайловна, д-р мед. наук, профессор, кафедра онкологии, СПбГУ, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0003-4382-5697.

Литвяков Николай Васильевич, д-р биол. наук, зав. лабораторией онковирусологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-0714-8927.

✉ **Ибрагимова Марина Константиновна**, e-mail: imk1805@yandex.ru.

Поступила в редакцию 21.05.2019

Подписана в печать 25.12.2019