



Оценка клинически значимых маркеров PDX-модели тройного негативного рака молочной железы

©И.С. Ляшенко, А.А. Шульга*, К.С. Еремин, А.С. Гончарова, Д.В. Ходакова, И.В. Головинов, А.В. Галина, С.В. Гурова, Ю.С. Шатова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия

* А.А. Шульга, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, 344037, Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, 63, slip.anka96@mail.ru

Поступила в редакцию 15 января 2025 г. Исправлена 5 марта 2025 г. Принята к печати 7 апреля 2025 г.

Резюме

Цель исследования: Оценить соответствие клинически значимых маркеров PDX-модели тройному негативному раку молочной железы (ТНРМЖ).

Материалы и методы: Для создания PDX-модели ТНРМЖ использовали опухолевый материал от пациентки Е., обратившейся в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России по поводу рака правой молочной железы. Полученные фрагменты опухоли пациента имплантировали мышам линии Balb/c Nude в подкожный сайт, получив первую генерацию ксенографта. Исследование ксенотипной модели проводили на четвертой генерации. Ткани PDX-модели и пациентской опухоли анализировали с помощью гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического методов. Для иммуногистохимического исследования использовали следующие антитела: ER (рецептор эстрогена); PR (рецептор прогестерона); HER2/неу (рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2-го типа); Ki-67 (маркер пролиферации). Молекулярно-генетическое исследование генов *BRCA1* и *BRCA2* выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты: Проведенное гистологическое исследование выявило соответствие гистотипа опухолевой ткани пациентки Е. и ксенографта. Иммуногистохимический анализ данных образцов опухолей показал отсутствие экспрессии маркеров ER, PR и HER2. При этом в опухолевом материале пациентки было выявлено 80% клеток, экспрессирующих Ki-67, а в ксенотипном материале – 90%. Также в исследуемом опухолевом фрагменте пациентки и соответствующем ему ксенографте не было обнаружено мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*.

Заключение: В ходе данной работы была проведена оценка клинически значимых маркеров PDX-модели ТНРМЖ, которая показала совпадение с соответствующими характеристикам опухоли пациентки Е. Таким образом, нами получена PDX-модель, которую можно применять как для фундаментальных, так и доклинических исследований в области онкологии, в том числе для изучения противоопухолевой эффективности новых препаратов в отношении ТНРМЖ, а также для выявления механизмов чувствительности или резистентности к различным терапевтическим воздействиям.

Ключевые слова: тройной негативный рак молочной железы, ER, PR, HER2, Ki67, *BRCA*, PDX-модель

Цитировать: Ляшенко И.С., Шульга А.А., Еремин К.С. и др. Оценка клинически значимых маркеров PDX-модели тройного негативного рака молочной железы. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(2):103–111. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-103-111>

Evaluation of Clinically Relevant Markers in a Patient-Derived Xenograft Model of Triple-Negative Breast Cancer

©Inna S. Lyashenko, Anna A. Shulga*, Konstantin S. Eremin, Anna S. Goncharova, Darya V. Khodakova, Igor V. Golovinov, Anastasiya V. Galina, Sophia V. Gurova, Iuliana S. Shatova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

* Anna A. Shulga, National Medical Research Centre for Oncology, ulitsa 14-ya Liniya 63, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, slip.anka96@mail.ru

Received: January 15, 2025. Received in revised form: March 5, 2025. Accepted: April 7, 2025.

Abstract

Objective: To evaluate a correlation of clinically relevant markers between a patient-derived xenograft (PDX) model and triple-negative breast cancer (TNBC).

Materials and methods: For the PDX model of TNBC, we used tumor tissue from patient E. who presented with right-sided breast cancer at the National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). The tumor fragments were



subcutaneously implanted into BALB/c nude mice; thus, the first-generation xenograft was obtained. The xenogeneic model was studied on the fourth generation. The PDX model tissues and the patient's tumor were analyzed by histological, immunohistochemical, and molecular genetic methods. For the immunohistochemical study we used antibodies against ER (estrogen receptor), PR (progesterone receptor), HER2/neu (human epidermal growth factor receptor 2), and Ki-67 (proliferation marker). Molecular genetic testing of the *BRCA1* and *BRCA2* genes was performed using real-time polymerase chain reaction.

Results: The histological examination demonstrated a correlation between the histotype of the original tumor tissue and the xenograft. Immunohistochemical analysis of the tumor samples revealed no expression of ER, PR, and HER2 markers. We identified 80% of Ki-67-expressing cells in the patient's tumor and 90% in the xenograft. Furthermore, no mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes were found in the patient's tumor and the corresponding xenograft.

Conclusions: We evaluated clinically relevant markers in the PDX model of TNBC and found the correlation with the corresponding characteristics of the patient's tumor. Thus, we generated the PDX model that can be utilized for both fundamental and preclinical research in oncology, eg, to study antitumor efficacy of novel drugs in TNBC and identify mechanisms of sensitivity or resistance to various therapeutic interventions.

Keywords: triple-negative breast cancer, ER, PR, HER2, Ki-67, *BRCA*, PDX model

Cite this article as: Lyashenko IS, Shulga AA, Eremin KS, et al. Evaluation of clinically relevant markers in a patient-derived xenograft model of triple-negative breast cancer. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(2):103–111. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-103-111>

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) в настоящее время в большинстве стран является наиболее часто диагностируемым злокачественным заболеванием. По последним данным, в 2020 г. было зарегистрировано около 2,26 млн случаев РМЖ, зафиксировано 685 тыс. летальных исходов, заболевание является основной причиной смертности от онкологии среди женщин во всем мире [1]. В России за 2018 г. было выявлено 70 682 новых случая, что составляет в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин 20,9%. Средний возраст пациенток соответствует значению 61,5 года, при этом в структуре смертности женского населения РМЖ находится на первом месте (16,2%) [2].

Согласно литературным данным, большинство случаев РМЖ представляет собой аденокарциному, при этом в 85% случаев аденокарцинома возникает из протоков молочной железы и в 15% – из долькового эпителия [3]. Преобладающим гистологическим типом РМЖ является инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа. Гистотип опухоли, степени злокачественности новообразования, размер первичного узла, а также наличие или отсутствие лимфоваскулярной инвазии и метастазирования в подмышечные лимфатические узлы определяют тактику лечения пациенток [4]. Обязательным условием при карциноме молочной железы является оценка экспрессии ER (рецептор эстрогена), PR (рецептор прогестерона), HER2/neu (рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2-го типа) и Ki-67 (маркер пролиферации) [5]. В молекулярной классификации РМЖ среди всех типов тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) (статус опухоли соответствует ER, PR, HER2) считается менее благоприятным, а его лечение представляет наиболее сложную задачу по сравнению с другими вариантами карцином [6–9]. У пациентов с тройным негативным молекулярным статусом РМЖ наблюдается более агрессивное клиническое течение, регистрируется более поздняя стадия на момент

постановки первоначального диагноза, ранние рецидивы с метастатическим распространением и низкие показатели общей выживаемости [10]. Поскольку в опухолях ТНРМЖ отсутствует экспрессия ER, PR и HER2, они не чувствительны к эндокринной терапии или молекулярной таргетной терапии [11]. Таким образом, химиотерапия является основным системным лечением, но эффективность традиционной послеоперационной адъювантной химиолучевой терапии недостаточно удовлетворительная. Остаточные метастатические поражения в конечном итоге приводят к рецидиву опухоли [12].

Согласно клиническим рекомендациям, при ТНРМЖ рекомендуется применение химиотерапии антрациклинами, их родственными соединениями и таксанами [2]. Однако для лечения карцином молочной железы с тройным негативным молекулярным профилем до сих пор не определен какой-либо предпочтительный режим лекарственной терапии, а ее эффективность недостаточна для лечения неоперабельных или рецидивирующих опухолей ТНРМЖ [13].

Гетерогенность РМЖ является серьезным препятствием для применения подходов персонализированной медицины, для успешности стратегии необходим полный набор клинически значимых и проверенных биомаркеров, а также разработка сопутствующих диагностических тестов для оценки ответа опухоли на лечение [14]. Использование доклинических моделей для проверки гипотез занимает центральное место в исследованиях карцином различных локализаций. К сожалению, давно существующие клеточные линии человека и многие модели трансгенных мышей часто не могут воспроизвести ключевые аспекты злокачественных новообразований человека и, следовательно, не могут адекватно прогнозировать эффекты лекарственных препаратов в клинике. Ксенотрансплантаты, полученные от пациента (patient-derived xenograft, PDX) из образцов свежей нефиксированной опухолевой ткани, повторяют разнообразие РМЖ, отражают гистопатологию, поведение опухоли

и метастатические свойства исходной карциномы молочной железы [15]. В связи с этим перспективным и важным является создание PDX-моделей и проверка их соответствия исследуемой нозологии злокачественного новообразования.

Цель исследования

Оценить соответствие клинически значимых маркеров PDX-модели тройному негативному раку молочной железы.

Материалы и методы

Опухолевый материал

Для создания ксенографта ТНРМЖ использовали фрагмент опухоли, полученный от пациентки Е., обратившейся в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ по поводу рака правой молочной железы. Гистологически опухоль была определена как инвазивная карцинома неспецифического типа G3 и соответствовала стадии cT4bN2M0 St IIIb. Пациенткой было предоставлено письменное согласие на передачу биологического материала.

Животные-реципиенты

Для создания PDX-модели ТНРМЖ использовали иммунодефицитных мышей линии Balb/c Nude (n=12, самки возрастом 5–6 недель и весом 25–27 г), полученных из собственного разведения вивария ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ. Животных содержали в системе ИВК (индивидуально вентилируемые клетки), корм и воду предоставляли по мере необходимости.

Создание PDX-модели ТНРМЖ

После того, как опухолевый образец был получен от пациентки Е., он был доставлен в SPF-виварий в специальной транспортной среде, состоящей из DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) и 10% FBS (Fetal Bovine Serum) производства Gibco, Thermo Fisher Scientific (США). Затем данный образец был разделен на более мелкие фрагменты размером примерно 3×3×3 мм. Предварительно наркотизированным мышам имплантировали по одному такому фрагменту подкожно для получения 1-й генерации ксенографта. Для последующих генераций полученные опухолевые узлы при достижении необходимого размера (примерно 1–1,5 см в диаметре) перевивались от предыдущей генерации к следующей вышеуказанным способом (n=3 для каждой генерации). В данной работе использовали четвертую генерацию ксенографта.

Гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование

Фрагменты донорской и ксеногенной опухолей фиксировали в 10%-м формалине в течение 24 ч, затем выполняли проводку в процессоре Tissue-Tek Xpress x120 (Sakura Finetek, Япония), после чего заключали в парафин. При помощи роторного микротомы НМ 325

(Thermo Shandon Limited, Великобритания) делали микросрезы, которые в дальнейшем подвергали депарафинизации. Для оценки гистологической картины препаратов проводили окрашивание гематоксилином и эозином. ИГХ-окрашивание проводили в автоматическом режиме в иммуногистостейнере BenchMark ULTRA Ventana (Roche, Швейцария). В работе использовали следующие антитела: ER (клон SP1), Cell Marque в разведении 1:100; PR (клон SP2), DBS в разведении 1:100; Ki-67 (клон SP6), Cell Marque в разведении 1:200; HER2/neu (клон 4B5), Ventana Roche RTU. Для демаскировки применяли Трис-ЭДТА буфер, pH=9 (CC1). В полученных препаратах анализ экспрессии ER, PR и Ki-67 опухолевыми клетками осуществляли вычислением доли клеток с окрашенными ядрами (процент от общего количества опухолевых клеток) не менее чем в 10 случайных полях зрения при увеличении ×400. При оценке Her2/neu анализировали полное или частичное мембранное окрашивание. Отсутствие или наличие слабого окрашивания (ядер и/или мембраны) менее, чем в 10% опухолевых клеток, интерпретировалось как негативная ИГХ-реакция. Позитивной реакцией ИГХ считалось яркое равномерное окрашивание более 10% всех опухолевых клеток.

Молекулярно-генетическое исследование

Молекулярно-генетическое исследование донорской и ксеногенной опухолей на предмет наличия или отсутствия мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (real-time polymerase chain reaction) с использованием набора реагентов «BRCA1,2-ткань» (ТестГен, Россия).

Соблюдение этических стандартов

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (выписка из протокола заседания биоэтической комиссии № 19/123 от 03.08.2021 г.). Информированное согласие получено от участника исследования. Пациенткой было предоставлено письменное согласие на передачу биологического материала. Работу с животными проводили в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 2010/63/EU), а также в соответствии с Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных и Приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 19/123 от 03.08.2021 г.).

Результаты исследования и их обсуждение

Известно, что PDX-модели способны более точно отражать биологические характеристики человеческих опухолей по сравнению с другими модельными объектами [15]. Это позволяет рассматривать PDX-модели в качестве наиболее подходящей экспериментальной модельной системы как для доклинических испытаний лекарственных средств, так и для фундаментальных исследований в области онкологии. На данный момент многие академические и фармацевтические сообщества работают над расширением спектра стабильно трансплантируемых моделей PDX, представляющих разные подтипы РМЖ [16]. Однако эти модели требуют тщательной характеристики и проверки на наличие клинически значимых маркеров для возможности использования их наиболее рациональным образом.

В связи с этим важным этапом, предшествующим трансляционным исследованиям с использованием PDX, является оценка ее соответствия типу изучаемого злокачественного новообразования.

Гистологическое исследование материала, полученного от пациентки Е., выявило опухоль с инвазивным ростом, криброзного, солидного, местами железистоподобного и трабекулярного строения, из полиморфных клеток с выраженной ядерной атипией, патологическими митозами; с очагами некроза, фиброзом стромы, неравномерной перитуморальной лимфоцитарной инфильтрацией; с наличием периваскулярной и периневральной инвазии. Опухолевый образец PDX-модели воспроизводил морфологию и гистотип донорской опухоли и соответствовал карциноме неспецифического типа Grade 3 (рис. 1).

В ходе иммуногистохимического исследования препаратов опухолевых образцов, полученных от па-

циентки Е. и от PDX-модели, на ER, PR, HER2, было выявлено отсутствие экспрессии данных маркеров. При этом наблюдалась позитивная реакция в клетках внешнего контроля, что нам дает возможность оценить достоверность полученных данных и исключить ложноотрицательный результат анализа.

Статус ER имеет важное значение для принятия клинических решений и прогнозирования результатов лечения пациентов с раком молочной железы. Экспрессия ER указывает на биологическую зависимость от активности циркулирующего эстрогена. В частности, терапевтические эффекты напрямую коррелируют с уровнями ER в опухолевых клетках [17]. В данной работе иммуногистохимическое окрашивание по ER показало отсутствие экспрессии в опухолевых клетках как донорской, так и ксеногенной опухоли (рис. 2).

Следует отметить, что экспрессия PR зависит от уровня эстрогена, поскольку ген PR является мишенью ER. Существует взаимное регуляторное взаимодействие между экспрессией PR и ER, где ER регулирует экспрессию PR и, в свою очередь, PR модулирует экспрессию ER [18]. Наличие PR указывает на то, что ER функционально активен. Кроме того, PR играет роль в контроле нескольких важных клеточных функций, включая целостность клеток, рост и пролиферацию [19]. ИГХ-анализ исследуемых образцов опухоли пациентки Е. и PDX-модели показал, что в них отсутствует экспрессия не только ER, но и PR (рис. 3).

Опухоли типа ТНРМЖ, помимо всего вышесказанного, также отличаются низкой экспрессией HER2 или полным ее отсутствием. Клинически доказано, что такие опухоли сложнее поддаются лечению и чаще метастазируют, чем опухоли, которые

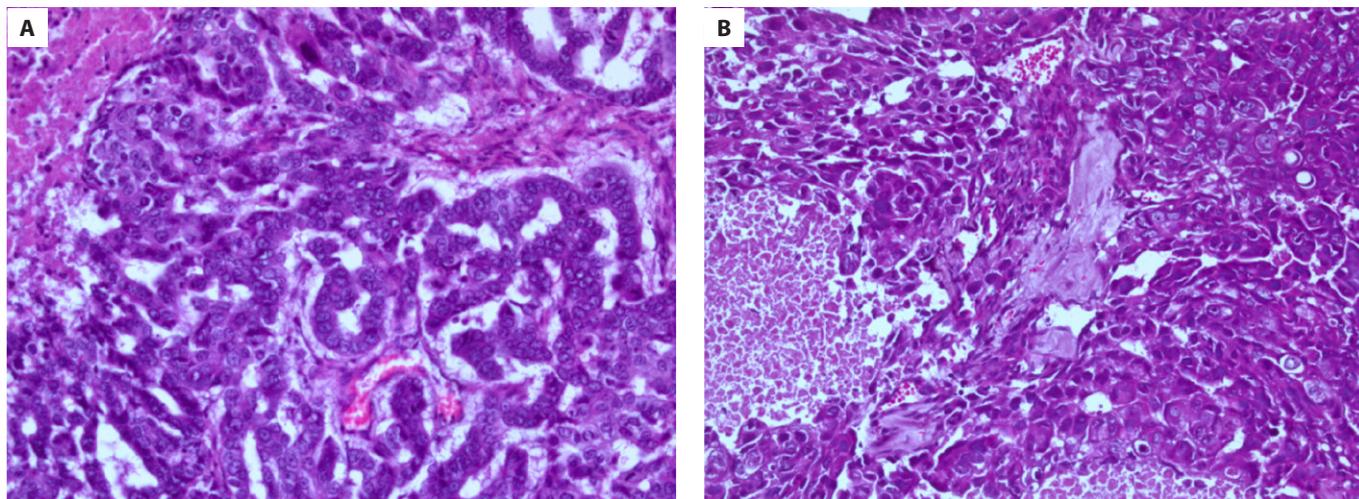


Рисунок 1. Гистологический препарат: А – опухолевый материал ТНРМЖ пациентки Е. В – опухолевый материал PDX-модели ТНРМЖ. Увеличение $\times 200$

Figure 1. Histological specimen: A, tumor tissue (triple-negative breast cancer, TNBC) from patient E.; B, tumor tissue from the patient-derived xenograft (PDX) model of TNBC. Magnification $\times 200$

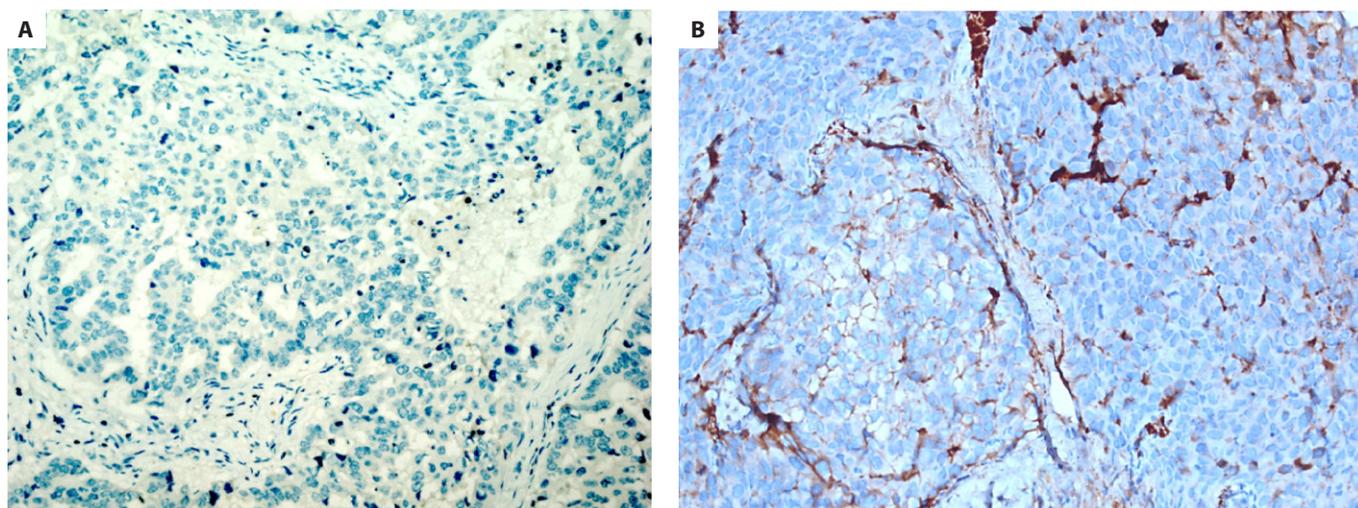


Рисунок 2. Иммуногистохимический препарат опухоли, обработанный антителами к ER: А – опухолевый материал ТНРМЖ пациентки Е.; В – опухолевый материал PDX-модели ТНРМЖ. Увеличение $\times 200$

Figure 2. Immunohistochemical specimen of the tumor treated with anti-ER antibodies: A, tumor tissue from patient E.; B, tumor tissue from the PDX model of TNBC. Magnification $\times 200$

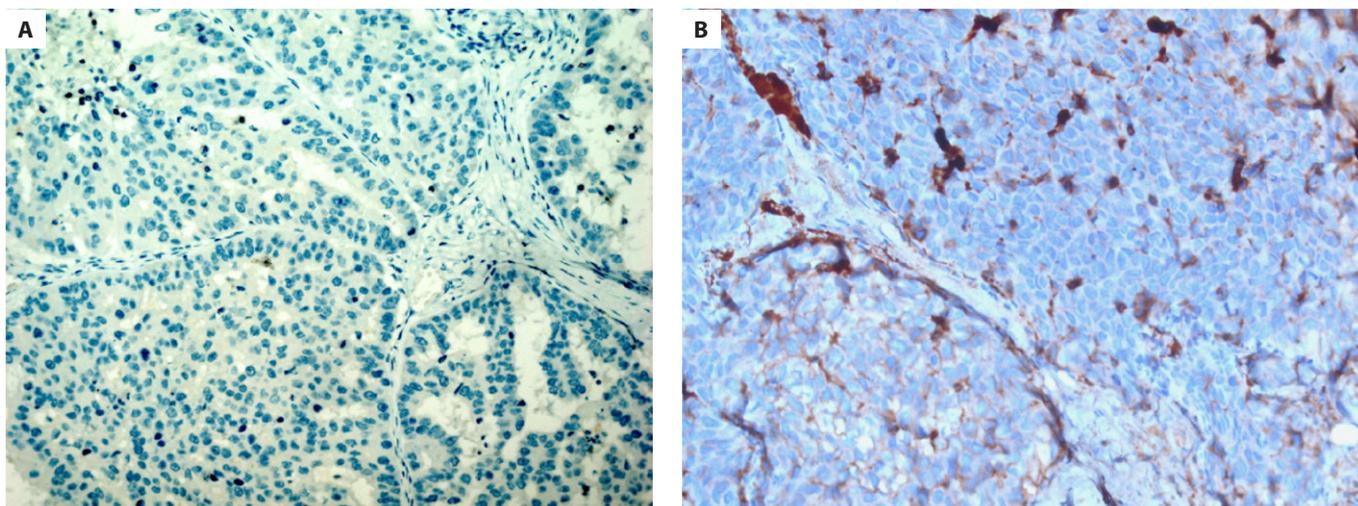


Рисунок 3. Иммуногистохимический препарат опухоли, обработанный антителами к PR: А – опухолевый материал ТНРМЖ пациентки Е.; В – опухолевый материал PDX-модели ТНРМЖ. Увеличение $\times 200$

Figure 3. Immunohistochemical specimen of the tumor treated with anti-PR antibodies: A, tumor tissue from patient E.; B, tumor tissue from the PDX model of TNBC. Magnification $\times 200$

являются HER2-положительными [20]. Следовательно, исследование данного маркера необходимо ввиду его прогностической значимости для назначения лечения. ИГХ-анализ препаратов показал отсутствие экспрессии HER2 как в опухоли пациентки Е., так и в ксеногенной модели (рис. 4). Единственное отличие препаратов состоит в том, что в случае ксенографта присутствует неспецифическое фоновое окрашивание. Однако оно не является истинным мембранным окрашиванием, которое могло бы соответствовать иммунопозитивной реакции (рис. 4В).

В аналогичном исследовании была получена ортотопическая PDX модель ТНРМЖ путем трансплантации опухоли в жировую ткань молочной железы. Данная модель также хорошо сохраняла паттерн

экспрессии перечисленных маркеров в сравнении с исходной опухолью [21]. С учетом различий в месте трансплантации, полученная нами гетеротопическая (подкожная) модель показала схожий результат.

ТНРМЖ представляет собой высокопролиферативный подтип рака молочной железы, часто связанный с высокой экспрессией Ki-67 [22]. Среди биомаркеров РМЖ Ki-67 применяется для количественной оценки пролиферации клеток в опухолевых образцах, как один из наиболее широко используемых антигенов пролиферации. Также индекс Ki-67 исследуется как прогностический маркер ответа на терапию [23]. В исследуемых нами образцах процент клеток, экспрессирующих Ki-67, достаточно высок (рис. 5). В опухолевом материале, полученном

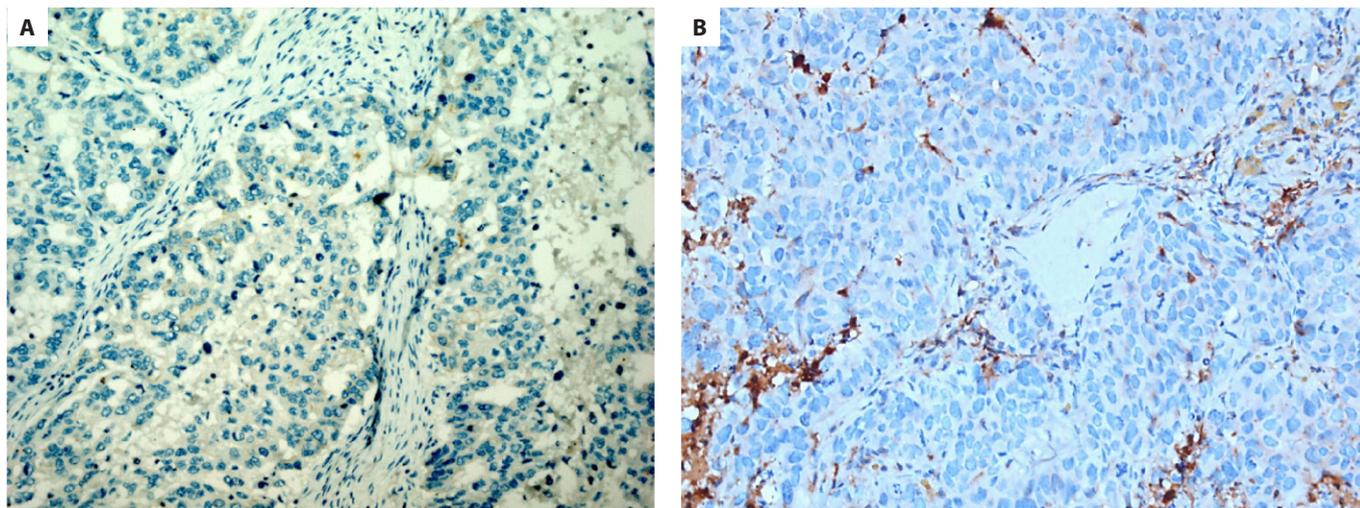


Рисунок 4. Иммуногистохимический препарат опухоли, обработанный антителами к HER2: А – опухолевый материал ТНРМЖ пациентки Е.; В – опухолевый материал PDX-модели ТНРМЖ. Увеличение $\times 200$
 Figure 4. Immunohistochemical specimen of the tumor treated with anti-HER2 antibodies: A, tumor tissue from patient E.; B, tumor tissue from the PDX model of TNBC. Magnification $\times 200$

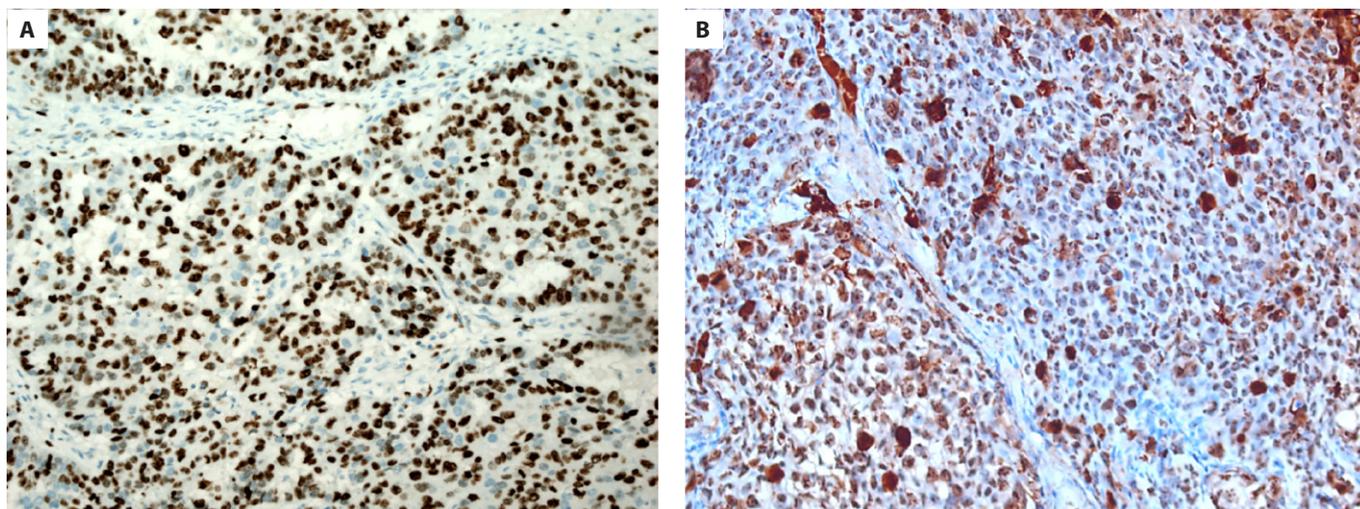


Рисунок 5. Иммуногистохимический препарат опухоли, обработанный антителами к Ki-67: А – опухолевый материал ТНРМЖ пациентки Е. В – опухолевый материал PDX-модели ТНРМЖ. Увеличение $\times 200$
 Figure 5. Immunohistochemical specimen of the tumor treated with anti-Ki-67 antibodies: A, tumor tissue from patient E.; B, tumor tissue from the PDX model of TNBC. Magnification $\times 200$

от пациентки Е., было выявлено 80% иммунопозитивных клеток (рис. 5А). В ксенотенной модели уровень пролиферации клеток немного больше – 90% (рис. 5Б, табл. 1). Указанная разница в количестве иммунопозитивных клеток может быть связана с тем, что для трансплантации был взят образец с более выраженной пролиферирующей активностью.

Проведенное молекулярно-генетическое исследование опухолевого материала, полученного от пациентки Е. и от PDX-модели, выявило отсутствие мутаций в генах *BRCA1* (*c.5266dup.C*, *c.181T>G*, *c.5251C>T*, *c.4035delA*, *c.5161C>T*, *c.4675G>A*, *c.68_69del*, *c.3700_3704del*, *c.1961delA*, *c.4689C>G*, *c.3756_3759del*) и *BRCA2* (*c.3749dupA*, *c.961_962insAA*, *c.2897_2898del*, *c.8754+1G>A*, *6174delT*) (табл. 1).

Генетическая предрасположенность к ТНРМЖ связана с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Почти в 70% случаев рака молочной железы у женщин с наследственными мутациями в *BRCA1/2* экспрессия гистологических маркеров PR, ER и HER2 низкая или отсутствует [24]. В среднем от 10 до 15% всех пациентов с ТНРМЖ являются носителями мутаций зародышевой линии *BRCA1* или *BRCA2*, а у носителей мутации *BRCA1* более вероятно развитие ТНРМЖ [25]. Однако частота встречаемости мутаций *BRCA1* или *BRCA2* в общей популяции достаточно низкая, примерно 1 случай на 400 человек (1:400) [26, 27].

Белки *BRCA1/BRCA2* играют важную роль в репарации ДНК посредством гомологичной рекомбинации. Следовательно, эти мутации обычно приводят

к нарушению данного процесса. В настоящее время большинство пациентов с ТНРМЖ, независимо от того, являются ли они носителями мутации *BRCA* или нет, лечатся химиотерапией по стандартной схеме. Классические схемы адьювантной или неоадьювантной химиотерапии включают антрациклины, их родственные соединения и таксаны [2, 28]. Хотя антрациклины являются основой химиотерапии рака молочной железы, эти агенты связаны со значительной токсичностью, включая риск вторичного лейкоза и кардиотоксичности [29]. Подобно антрациклинам, препараты платины повреждают ДНК и проявляют синергическую активность при введении в сочетании с таксанами в доклинических моделях ТНРМЖ [30].

Из-за нарушения восстановления повреждений ДНК может наблюдаться разница в реакции на лечение. В двух исследованиях сообщалось, что у пациентов с мутацией *BRCA1* наблюдался более высокий уровень ответа на лечение, чем у пациентов без мутации *BRCA* [25, 31]. Возможно, это объясняется тем, что повреждения ДНК опухолевых клеток, происходящие в процессе химиотерапии, вследствие мутаций *BRCA1/2* не могут нивелироваться за счет механизма репарации.

Заключение

В ходе данной работы была проведена оценка клинически значимых маркеров опухолевого материала пациентки Е. и PDX-модели ТНРМЖ. Выявлено, что гистологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические характеристики образцов исследуемого ксенографта соответствовали характеристикам образцов опухолевой ткани донора с ТНРМЖ. Ксенографт четвертой генерации сохранил все основные клинические характеристики исходной опухоли после нескольких серийных ксенотрансплантаций. Таким образом, мы получили стабильную модель ТНРМЖ, которая соответствует опухоли пациента.

На полученной PDX-модели можно проводить как фундаментальные, так и доклинические исследования *in vivo* препаратов классов антрациклины и таксаны, которые входят в стандартную химиотерапию, а также для изучения противоопухолевой эффективности новых препаратов в отношении ТНРМЖ, в том числе для выявления механизмов чувствительности или резистентности к различным терапевтическим воздействиям.

Вклад авторов

Проведение эксперимента: И.С. Ляшенко, А.В. Галина, С.В. Гурова

Гистологический и иммуногистохимический анализ: К.С. Еремин

Анализ полученных результатов: А.В. Галина

Обзор литературы: А.А. Шульга, Д.В. Ходакова

Подготовка текста: А.А. Шульга

Редактирование текста: А.С. Гончарова, И.В. Головинов

Научное руководство: Ю.С. Шатова

Author contributions

Experimentation: Lyashenko, Galina, Gurova

Histological and immunohistochemical analysis: Eremin

Data analysis: Galina

Literature review: Shulga, Khodakova

Manuscript drafting: Shulga

Manuscript revising: Goncharova, Golovinov

Supervision: Shatova

Литература/References

1. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol.* 2022;95(1130):20211033. PMID: 34905391. PMCID: PMC8822551. <https://doi.org/10.1259/bjr.20211033>
2. Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, Российское общество онкомаммологов. *Клинические рекомендации : Рак молочной железы.* Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, Российское общество онкомаммологов; 2021.
3. Association of Oncologists of Russia, Russian Society of Clinical Oncology, Russian Association of Oncological Mammology. *Clinical Guidelines : Breast Cancer.* Association of Oncologists of Russia, Russian Society of Clinical Oncology, Russian Association of Oncological Mammology; 2021. (In Russ.).
4. Feng Y, Spezia M, Huang S, et al. Breast cancer development and progression: risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis.* 2018;5(2):77–106. PMID: 30258937. PMCID: PMC6147049. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001>
5. Wen HY, Collins LC. Breast cancer pathology in the era of genomics. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2023;37(1):33–50. PMID: 36435613. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2022.08.004>
6. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н. и др. Рак молочной железы. *Злокачественные опухоли.* 2023;13(3S2–1):157–200. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200>
7. Tyulyandin SA, Artamonova EV, Zhigulev AN, et al. Breast cancer. *Malignant Tumours.* 2023;13(3S2–1):157–200. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200>
8. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(7):1688–1698. PMID: 25208879. PMCID: PMC4362882. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0432>
9. Lehmann BD, Bauer JA, 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(7):2750–2767. PMID: 21633166. PMCID: PMC3127435. <https://doi.org/10.1172/JCI45014>
10. Berrada N, Delalogue S, André F. Treatment of triple-negative metastatic breast cancer: toward individualized targeted treatments or chemosensitization?. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 7:vii30–vii35. PMID: 20943632. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq279>
11. Кит О.И., Шлык О.С., Гуськова Н.К. и др. Оценка эффективности остеомоделирующей терапии у больных с гормонально-зависимым раком молочной железы. *Современные проблемы науки и образования.* 2021;(3):105. <https://doi.org/10.17513/spno.30695>
12. Kit OI, Shlyk OS, Guskova NK, et al. Assessment of efficacy of osteomodelling therapy in patients with hormone-dependent breast cancer. *Modern Problems of Science and Education.* 2021;(3):105. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.30695>
13. Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 6:vi7–vi12. PMID: 23012306. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds187>

11. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):61. PMID: 32517735. PMCID: PMC7285581. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01296-5>
12. Chaudhary LN, Wilkinson KH, Kong A. Triple-negative breast cancer: who should receive neoadjuvant chemotherapy?. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018;27(1):141–153. PMID: 29132557. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.08.004>
13. Смирнова О.В., Борисов В.И., Вельшер Л.З. Лекарственное лечение метастазов тройного негативного рака молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2015;4(6):74–82. <https://doi.org/10.17116/onkolog20154674-82>
- Smirnova OV, Borisov VI, Velsher LZ. Drug treatment for triple-negative metastatic breast cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A.Gertsena.* 2015;4(6):74–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20154674-82>
14. Hait WN. Anticancer drug development: the grand challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(4):253–254. PMID: 20369394. <https://doi.org/10.1038/nrd3144>
15. Whittle JR, Lewis MT, Lindeman GJ, Visvader JE. Patient-derived xenograft models of breast cancer and their predictive power. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):17. PMID: 25849559. PMCID: PMC4323263. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0523-1>
16. Dobrolecki LE, Airhart SD, Alferez DG, et al. Patient-derived xenograft (PDX) models in basic and translational breast cancer research. *Cancer Metastasis Rev.* 2016;35(4):547–573. PMID: 28025748. PMCID: PMC5396460. <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9653-x>
17. Fei F, Siegal GP, Wei S. Characterization of estrogen receptor-low-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;188(1):225–235. PMID: 33694051. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06148-0>
18. Lashen AG, Toss MS, Mongan NP, Green AR, Rakha EA. The clinical value of progesterone receptor expression in luminal breast cancer: A study of a large cohort with long-term follow-up. *Cancer.* 2023;129(8):1183–1194. PMID: 36653923. <https://doi.org/10.1002/cncr.34655>
19. Cui X, Schiff R, Arpino G, Osborne CK, Lee AV. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7721–7735. PMID: 16234531. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.004>
20. Karim AM, Eun Kwon J, Ali T, et al. Triple-negative breast cancer: epidemiology, molecular mechanisms, and modern vaccine-based treatment strategies. *Biochem Pharmacol.* 2023;212:115545. PMID: 37044296. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115545>
21. DeRose YS, Wang G, Lin YC, et al. Tumor grafts derived from women with breast cancer authentically reflect tumor pathology, growth, metastasis and disease outcomes. *Nat Med.* 2011;17(11):1514–1520. PMID: 22019887. PMCID: PMC3553601. <https://doi.org/10.1038/nm.2454>
22. Oshi M, Newman S, Murthy V, et al. ITPKC as a prognostic and predictive biomarker of neoadjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(10):2758. PMID: 32992708. PMCID: PMC7601042. <https://doi.org/10.3390/cancers12102758>
23. Andre F, Arnedos M, Goubar A, Ghoadni A, Delaloge S. Ki67--no evidence for its use in node-positive breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(5):296–301. PMID: 25781576. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.46>
24. Howard FM, Olopade OI. Epidemiology of triple-negative breast cancer: a review. *Cancer J.* 2021;27(1):8–16. PMID: 33475288. <https://doi.org/10.1097/PP0.0000000000000500>
25. Paluch-Shimon S, Friedman E, Berger R, et al. Neo-adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in triple-negative breast cancer among BRCA1 mutation carriers and non-carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157(1):157–165. PMID: 27113739. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3800-5>
26. Nelson HD, Fu R, Goddard K, et al. *Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation.* Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013. PMID: 24432435.
27. Anglian Breast Cancer Study Group. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Anglian Breast Cancer Study Group. *Br J Cancer.* 2000;83(10):1301–1308. PMID: 11044354. PMCID: PMC2408797. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1407>
28. Zhu M, Liang C, Zhang F, Zhu L, Chen D. A nomogram to predict disease-free survival following neoadjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer. *Front Oncol.* 2021;11:690336. PMID: 34745934. PMCID: PMC8566908. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.690336>
29. Muss HB, Berry DA, Cirincione C, et al; Cancer and Leukemia Group B Experience. Toxicity of older and younger patients treated with adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: the Cancer and Leukemia Group B Experience. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3699–3704. PMID: 17704418. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.9710>
30. Sharma P, Kimler BF, O’Dea A, et al. Randomized phase II trial of anthracycline-free and anthracycline-containing neoadjuvant carboplatin chemotherapy regimens in stage I-III triple-negative breast cancer (NeoSTOP). *Clin Cancer Res.* 2021;27(4):975–982. PMID: 33208340. PMCID: PMC7887017. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3646>
31. Wang C, Zhang J, Wang Y, et al. Prevalence of BRCA1 mutations and responses to neoadjuvant chemotherapy among BRCA1 carriers and non-carriers with triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2015;26(3):523–528. PMID: 25480878. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu559>

Сведения об авторах

Ляшенко Инна Сергеевна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9688-9550>

Шульга Анна Александровна, младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0009-0006-1125-2897>

Еремин Константин Станиславович, врач патологоанатомического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9331-3353>

Гончарова Анна Сергеевна, к. б. н., заведующий испытательным лабораторным центром, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>

Ходакова Дарья Владиславовна, младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>

Головинов Игорь Викторович, младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3011-6904>

Галина Анастасия Владимировна, младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7823-3865>

Гурова Софья Валерьевна, младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>

Шатова Юлиана Сергеевна, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей мягких тканей и костей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1748-9186>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Inna S. Lyashenko, Postgraduate Student, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9688-9550>

Anna A. Shulga, Junior Researcher, Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0006-1125-2897>

Konstantin S. Eremin, Pathologist, Division of Anatomic Pathology, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9331-3353>

Anna S. Goncharova, Cand. Sci. (Bio.), Head of the Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>

Darya V. Khodakova, Junior Researcher, Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>

Igor V. Golovinov, Junior Researcher, Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3011-6904>

Anastasiya V. Galina, Junior Researcher, Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7823-3865>

Sophia V. Gurova, Junior Researcher, Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>

Iuliana S. Shatova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Division of Soft Tissue and Bone Tumors, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1748-9186>

Conflict of interest: *none declared.*