

## Роль рецептора эпидермального фактора роста EGFR в эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных тройным негативным раком молочной железы

Бабышкина Н.Н.<sup>1,2</sup>, Дронова Т.А.<sup>1,2</sup>, Замбалова Е.А.<sup>1</sup>,  
Завьялова М.В.<sup>1,2,3</sup>, Слонимская Е.М.<sup>1,3</sup>, Чердынцева Н.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук  
Россия, 634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)  
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

<sup>3</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Выявление предсказательных молекулярных маркеров тройного негативного рака молочной железы позволит оценить эффективность неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) и определить оптимальные подходы к прогнозированию течения заболевания.

**Цель исследования.** Изучить взаимосвязь экспрессии рецептора эпидермального фактора роста EGFR и полиморфных вариантов его гена с эффективностью неоадьювантной химиотерапии у больных тройным негативным раком молочной железы.

**Материалы и методы.** В исследование включены 70 пациенток с тройным негативным раком молочной железы, получавших 2–4 курса НАХТ по схеме FAC или CAH. Оценка эффективности НАХТ проводилась по шкале RECIST. Уровень экспрессии EGFR в опухоли до и после НАХТ оценивался иммуногистохимическим методом. Анализ полиморфных вариантов гена *EGFR* в локусах rs2227983 и rs1468727 проведен с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

**Результаты.** Выявлено, что в процессе НАХТ уровень экспрессии EGFR в опухоли значимо снижается ( $p = 0,000$ ). Показано, что достижение объективного клинического и полного патоморфологического ответа опухоли ассоциировано с низким уровнем экспрессии EGFR ( $p = 0,007$  и  $p = 0,000$  соответственно). Отсутствие эффективного ответа на НАХТ у больных тройным негативным раком молочной железы связано с носительством мутантных генотипов EGFRCC в локусе rs1468727 ( $p = 0,042$ ). Кроме того, среди пациентов, несущих мутантный вариант гена *EGFR*CC, чаще встречаются опухоли с высокой экспрессией *EGFR* по сравнению с больными, имеющими дикий вариант *EGFR*TT ( $p = 0,047$ ).

**Заключение.** Уровень экспрессии EGFR в опухоли и полиморфные варианты его гена в локусе rs1468727 могут рассматриваться в качестве потенциальных молекулярных маркеров с предсказательной значимостью в отношении эффективности НАХТ у больных тройным негативным раком молочной железы.

**Ключевые слова:** тройной негативный рак молочной железы, неоадьювантная химиотерапия, рецептор эпидермального фактора роста EGFR, полиморфизм генов.

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

**Источник финансирования.** Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 19-75-30016 «Новая технология прогнозирования и профилактики отдаленного метастазирования на

✉ Бабышкина Наталья Николаевна, e-mail: nbabyshkina@mail.ru.

основе детекции циркулирующих метастаз-иницирующих и нишеобразующих клеток и их специфических мишеней».

**Соответствие принципам этики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Работа проведена согласно принципам добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.1993 № 2288) на основании разрешения локального комитета по биомедицинской этике НИИ онкологии Томского НИМЦ.

**Для цитирования:** Бабышкина Н.Н., Дронова Т.А., Замбалова Е.А., Завьялова М.В., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В. Роль рецептора эпидермального фактора роста EGFR в эффективности неoadъювантной химиотерапии у больных тройным негативным раком молочной железы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (1): 13–20. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-13-20>.

## The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) in the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer patients

Babyshkina N.N.<sup>1,2</sup>, Dronova T.A.<sup>1,2</sup>, Zambalova E.A.<sup>1</sup>,  
Zavyalova M.V.<sup>1,2,3</sup>, Slonimskaya E.M.<sup>1,3</sup>, Cherdyntseva N.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of Russian Academy of Sciences 5, Kooperativny Str., Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> National Research Tomsk State University (NR TSU) 36, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>3</sup> Siberian State Medical University (SSMU) 2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background.** Identification of predictive molecular markers of triple-negative breast cancer (TNBC) will enable the evaluation of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy (NACT) and define optimum approaches for the prognosis of the disease course in TNBC patients.

**The aim** of the study was to examine the correlation between the expression of the epidermal growth factor receptor (EGFR), its gene's polymorphic variants and the neoadjuvant chemotherapy (NACT) efficacy in triple-negative breast cancer (TNBC) patients.

**Materials and methods.** The study included 70 patients with triple-negative breast cancer, who had received 2-4 cycles of FAC and CAX regimens. The efficacy of the neoadjuvant chemotherapy was assessed according to the RECIST scale. The EGFR expression level in tumors before and after the NACT was evaluated with the help of immunohistochemistry. Genotypes for *EGFR* (rs2227983 and rs1468727) were detected by a real-time PCR.

**Results.** It was found that NCT significantly decreases the EGFR expression level in the tumor ( $p = 0.000$ ). The research associates the objective clinical response as well as the pathological complete response with the low EGFR expression level ( $p = 0.007$  and  $p = 0.000$  respectively). Patients carrying the *EGFRCC* mutant genotype of rs1468727 did not achieve a pathological complete response ( $p = 0.042$ ). In addition, patients with *EGFRCC* mutant genotype are more likely to have tumors with a high EGFR expression compared to *EGFRTT* wild-type genotype patients ( $p = 0.047$ ).

**Conclusion.** The EGFR expression level in tumor tissue and the polymorphic variants of its gene in the rs1468727 locus can be considered as potential molecular markers with predictive significance in relation to the NACT efficacy in triple-negative breast cancer patients.

**Key words:** triple-negative breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, epidermal growth factor receptor (EGFR); gene polymorphisms.

**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 research was conducted under financial support from the Russian Science Foundation (RSF), Grant No. 19-75-30016 “New strategy for the prediction and prevention of distant metastasis based on the detection of circulating metastasis-initiating and niche-forming cells and their specific targets”.

**Conformity with the principles of ethics.** All patients signed an informed consent to participate in the study. The research was carried out according to the principles of voluntariness and confidentiality in compliance with the “Fundamentals of the Legislation of the Russian Federation on the Protection of Public Health (Decree of the President of the Russian Federation of December 24, 1993 No. 2288) based on the permission of the local committee on biomedical ethics of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center.

**For citation:** Babyshkina N.N., Dronova T.A., Zambalova E.A., Zavyalova M.V., Slonimskaya E.M., Cherdyntseva N.V. The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) in the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer patients. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (1): 13–20. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-13-20>.

## ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости раком молочной железы тройной негативный подтип занимает особое место, поскольку характеризуется агрессивным течением и имеет неблагоприятный прогноз в отношении выживаемости [1–3]. Наиболее существенной характеристикой тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) является отсутствие мишеней воздействия для проведения гормонотерапии и таргетной терапии герцептином, что существенно затрудняет лечение данного заболевания. На сегодняшний день противоопухолевая системная терапия является одним из основных этапов комплексного лечения тройного негативного рака молочной железы. При использовании неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) цитостатические препараты способствуют уменьшению размера опухоли, что позволяет выполнять органосохраняющие операции и максимально сохранить здоровые ткани молочной железы. Однако полный патоморфологический ответ опухоли наблюдается лишь у 12–30% больных [4, 5]. Таким образом, поиск дополнительных прогностических маркеров чувствительности и резистентности к различным группам цитостатиков, позволяющих индивидуализировать терапевтические подходы у больных тройным негативным подтипом, остается актуальной задачей.

Одним из активно изучаемых в последние годы молекулярных маркеров является рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), трансмембранный гликопротеин, вовлеченный в регуляцию процессов клеточного роста и злокачественной трансформации. Считается общепризнанным тот факт, что амплификация и (или) гиперэкспрессия EGFR ведут к развитию резистентности к эндокринной терапии в эстроген-зависимых опухо-

лях [6, 7]. В своих недавних исследованиях мы продемонстрировали высокий уровень экспрессии EGFR в опухоли у больных, резистентных к терапии тамоксифеном, и показали его прогностическую значимость [8]. В эстроген-независимых опухолях гиперэкспрессия EGFR в большей степени является результатом увеличения числа копий гена из-за полисомии, нежели за счет активирующих мутаций или амплификации EGFR и, как правило, ассоциирована с прогрессированием заболевания и низкими показателями выживаемости больных [9, 10]. Стоит отметить, что прогностическому значению экспрессии EGFR у больных ТНРМЖ посвящено большое число исследований [11–14], однако вклад функционально значимых полиморфных сайтов гена *EGFR* в сопоставлении с уровнем экспрессии его белкового продукта в механизмы резистентности к неoadъювантной химиотерапии остается в настоящее время недостаточно изученным.

Цель исследования – изучить взаимосвязь экспрессии EGFR и функционально значимых полиморфных вариантов его гена с эффективностью неoadъювантной химиотерапии у больных тройным негативным раком молочной железы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 70 пациенток в возрасте 28–69 лет с верифицированным диагнозом ТНРМЖ, находившихся на лечении в отделении общей онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2007 по 2013 г. Все больные получали в неoadъювантном режиме 2–4 курса полихимиотерапии по схеме FAC (5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-е сут, адриамицин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-е сут, циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-е сут, внутривенно;

интервал между курсами 21 сут), или САХ (циклофосфан 100 мг/м<sup>2</sup> внутримышечно в течение 14 сут, адриамицин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-е и 8-е сут, кселода 1 000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза/сут, *per os*, в течение 14 сут; интервал между курсами 21 сут) с последующим проведением хирургического лечения (в объеме радикальной резекции, секторальной резекции с аксиллярной лимфаденэктомии или радикальной мастэктомии). По показаниям в адъювантном режиме были проведены курсы полихимиотерапии (FAC) и лучевой терапии.

Оценка эффективности НАХТ осуществлялась по шкале RECIST. Объективный клинический ответ определялся по сумме полных и частичных регрессий опухоли молочной железы, наличие стабилизации и прогрессирования заболевания рассматривалось как отсутствие эффективности лечения. Выраженность лекарственного патоморфоза в ткани молочной железы и регионарных лимфатических узлах оценивалась по классификации, предложенной Е.Ф. Лушниковым (1977) [15]. Диагноз «полная морфологическая регрессия» устанавливался при отсутствии опухолевых элементов как в ткани молочной железы, так и в исследуемых лимфатических узлах. Срок наблюдения за больными составил 12–80 мес.

С целью изучения полиморфных вариантов гена *EGFR* проводилось выделение ДНК из образцов периферической крови с помощью наборов QIAamp DNA Mini Kit (50) (Qiagen). Качественная и количественная оценка ДНК проведена на спектрофотометре NanoDrop-1000 (NanoDrop, США). Полиморфные варианты гена *EGFR* в локусах rs2227983 и rs1468727 изучены с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени по технологии TaqMan.

Последовательность праймеров и проб подбирали при помощи программы OligoAnalysisVector NTI с использованием генетического банка данных ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)). Реакционная смесь для полимеразной цепной реакции объемом 15 мкл включала 100 нг геномной ДНК; 0,5–1,5 мкл специфической пары праймеров и проб с концентрацией 1 о.е./мл; 200 мкМ каждого дезоксинуклеотидтрифосфата; 1,2–2,0 мкл буфера (60 мМ Tris-HCl (pH 8,5 при 25 °C), 1,5 мМ MgCl<sub>2</sub>; 25 мМ KCl; 10 мМ 2-меркаптоэтанол; 0,1% Тритон X-100) и 0,5–1,0 ед. Taq ДНК-полимеразы (компания «Медиген», г. Новосибирск). Программа амплификации включала предварительную денатурацию при 95 °C в течение 2 мин, с последующими 40 циклами при 95 °C (10 с), отжига при специфической температуре для каждой пары праймеров (30 с) на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США).

Уровень экспрессии EGFR в опухоли до и после проведения НАХТ изучен на парафиновых срезах с помощью иммуногистохимического метода. Применялись антитела к EGFR (клон SP9, рабочее разведение 1 : 100) фирмы Novus Biologicals (США). Результаты иммуногистохимических реакций оценивали полуколичественно, в зависимости от доли (%) положительно окрашенных клеток и интенсивности их окрашивания, по меньшей мере, в 10 областях каждого среза при увеличении 400. Интенсивность окрашивания была оценена по шкале от 0 до 3, при этом значение 0 определялось как отрицательное окрашивание, 1+ – как слабое окрашивание, 2+ – как умеренное окрашивание и 3+ – сильное окрашивание. Срезы с умеренной (2+) или сильной (3+) цитоплазматической и (или) мембранной окраской в более чем 10% клеток считали EGFR-позитивными, срезы с отрицательным окрашиванием (0) или слабой (1+) экспрессией в менее чем 10% клеток – EGFR-негативными.

Для анализа полученных данных использована программа SPSS 21.0 (IBM SPSS Statistics, США). Распределение генотипов исследуемых генов было проверено на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Для сравнения частот встречаемости аллелей и генотипов гена *EGFR*, оценки их взаимосвязи с уровнем экспрессии EGFR, а также анализа взаимосвязи уровня экспрессии EGFR с эффективностью НАХТ был использован двусторонний критерий Фишера. Если количество наблюдений в таблице сопряженности было больше 5, то в расчет принимали  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для анализа изменений уровня экспрессии EGFR в опухоли мы оценили содержание клеток с негативной и позитивной экспрессией в биопсийных образцах до неoadъювантной химиотерапии и в послеоперационных образцах после лечения. Выявлено, что показатели экспрессии EGFR в процессе проведения НАХТ значительно изменялись. Так, число клеток с позитивной экспрессией EGFR снижалось с 85,7 до 44,8%; количество EGFR-негативных клеток, напротив, увеличивалось с 14,3 до 55,2% ( $p = 0,000$ ; рис. 1). Поскольку установлено, что применение НАХТ приводит к снижению уровня экспрессии EGFR, мы проанализировали, насколько такие экспрессионные особенности связаны с ответом опухоли на терапию. Выявлено, что высокая частота как

объективного клинического, так и полного патоморфологического ответа опухоли наблюдалась

у больных с низким уровнем экспрессии EGFR ( $p = 0,007$  и  $p = 0,000$  соответственно, рис. 2).

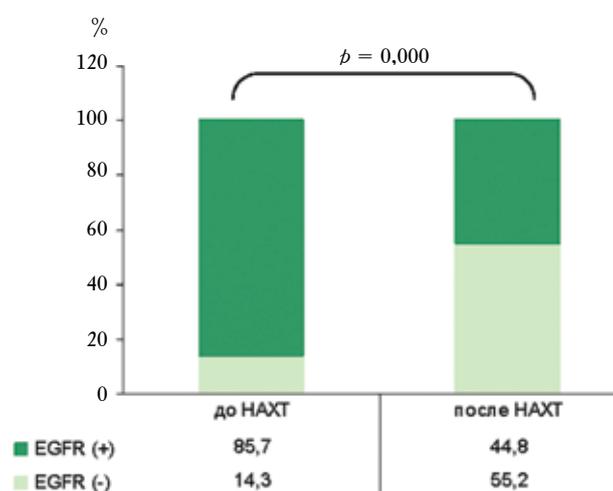


Рис. 1. Уровень экспрессии EGFR в опухоли до и после проведения неoadъювантной химиотерапии

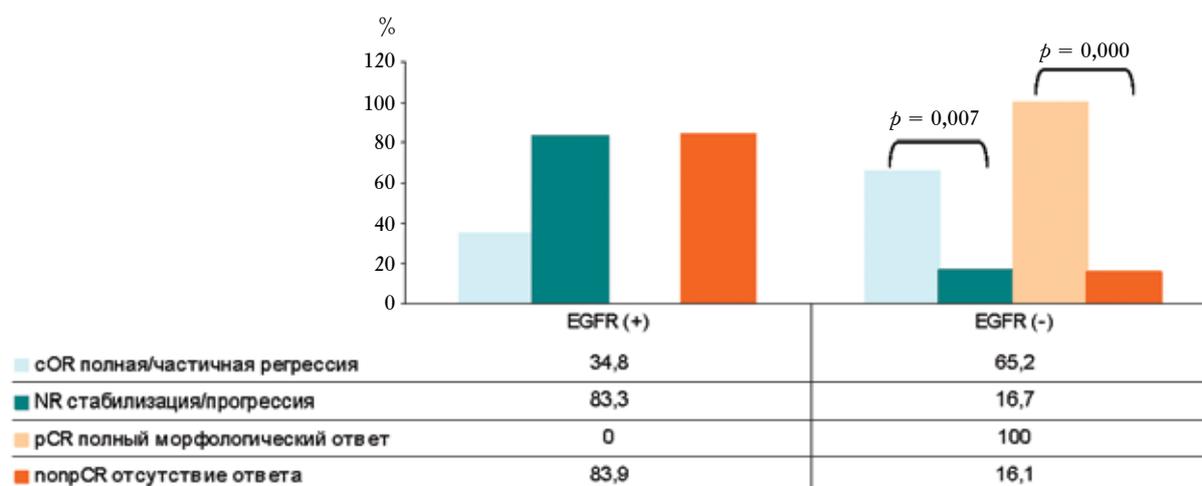


Рис. 2. Связь уровня экспрессии EGFR в опухоли с эффективностью неoadъювантной химиотерапией

Далее в образцах периферической крови пациентов с тройным негативным раком молочной железы изучены полиморфные варианты гена *EGFR* в двух локусах rs1468727 и rs2227983 для оценки их возможной вовлеченности в реализацию механизмов чувствительности и резистентности опухоли к неoadъювантной химиотерапии. При анализе объективного клинического ответа выявлено, что частота встречаемости мутантного генотипа EGFRCC в локусе rs1468727 у пациентов со стабилизацией и (или) прогрессированием заболевания более чем в два раза превосходила таковую у больных с полной и (или) частичной регрессией, однако без статистических различий ( $p = 0,114$ , таблица). Изучение полных морфо-

логических регрессий позволило получить значимую ассоциацию данного мутантного варианта с неэффективным ответом опухоли ( $p = 0,042$ , табл. 1).

Мы проанализировали связь исследуемых полиморфных вариантов *EGFR* с уровнем экспрессии кодируемого им белка. Установлено, что носители мутантных генотипов EGFRCC локуса rs1468727 чаще имели позитивную экспрессию EGFR в опухоли до проведения НАХТ по сравнению с носителями диких вариантов гена *EGFR* ( $p = 0,047$ , рис. 3). После проведения НАХТ позитивная экспрессия EGFR в опухоли регистрировалась у всех пациентов (100%), имеющих мутации в данном полиморфном локусе ( $p = 0,038$ , рис. 3).

Таблица

Связь полиморфизмов гена <i>EGFR</i> с эффективностью НАХТ								
Генотип/ аллель	Объективный клинический ответ, <i>n</i> (%)				Полный патоморфологический ответ, <i>n</i> (%)			
	полная/ частичная	стабилизация/ прогрессирование	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	полный ответ	отсутствие ответа	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
<i>EGFR</i> (rs1468727)								
TT	25 (54,4)	7 (46,7)	1,00		12 (54,5)	20 (51,3)	1,00	
TC	17 (36,9)	5 (33,3)	1,00		10 (45,5)	12 (30,8)	1,00	
CC	4 (8,7)	3 (20,0)	0,38 (0,06–2,54)	0,348	0 (0,0)	7 (17,9)	1,22 (1,05–1,44)	0,042 <sup>1</sup>
T	67 (72,8)	19 (63,3)	1,00		34 (77,3)	52 (66,7)	1,00	
C	25 (27,2)	11 (36,7)	0,64 (0,25–1,69)	0,322	10 (22,7)	26 (33,3)	0,59 (0,23–1,48)	0,217
<i>EGFR</i> (rs2227983)								
GG	25 (54,4)	7 (46,7)	1,00		12 (54,5)	20 (51,3)	1,00	
GA	19 (41,3)	6 (40,0)	1,00		10 (45,5)	15 (38,5)	1,00	
AA	2 (4,3)	2 (13,3)	0,30 (0,03–3,34)	0,251	0 (0,0)	4 (10,2)	1,11 (1,00–1,24)	0,287
G	69 (75,0)	20 (66,6)	1,00		34 (77,3)	55 (70,6)	1,00	
A	23 (25,0)	10 (33,4)	0,67 (0,25–1,79)	0,372	10 (22,7)	23 (29,4)	0,70 (0,27–1,79)	0,420

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал. <sup>1</sup> различия показателей между группами «полный ответ» и «отсутствие ответа».

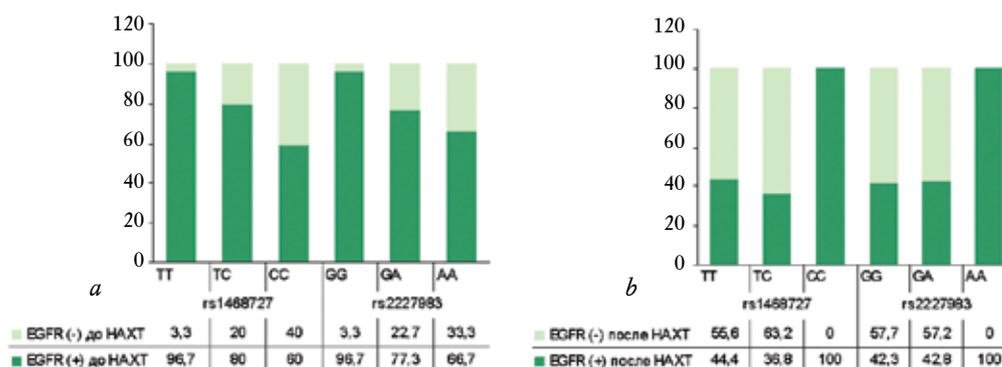


Рис. 3. Связь уровня экспрессии EGFR в опухоли до (a) и после (b) неoadъювантной химиотерапии с полиморфизмами гена *EGFR*

## ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования мы показали значимое снижение уровня экспрессии EGFR в опухоли в процессе НАХТ, которое ассоциировано с объективным клиническим и полным патоморфологическим ответом опухоли. Полученные нами данные находят подтверждение в литературных источниках. Известно, что использование стандартных комбинаций алкилирующих агентов и таксанов при местнораспространенном или метастатическом раке молочной железы приводит к снижению изначально высокого уровня экспрессии EGFR, что имеет прогностическую значимость [16]. Кроме того, уровень экспрессии EGFR рассматривается в настоящее время в качестве потенциального предиктивного маркера ответа на НАХТ у больных ТНРМЖ [17].

Отсутствие эффективного ответа на предоперационную химиотерапию у больных ТНРМЖ в нашем исследовании связано с носительством мутантных генотипов *EGFR* локуса rs1468727. Известно, что полиморфный вариант rs1468727 затрагивает интронную область гена *EGFR* и напрямую не изменяет аминокислотную последовательность белка. Однако мутации внутри интронов могут оказывать существенное влияние на уровень процессов транскрипции и стабильность РНК. Предполагается, что мутантный вариант *EGFR*CC локуса rs1468727 связан с увеличением активности рецептора, его экспрессии или стабильности, что ведет к активации *EGFR*-опосредованных сигналов и значительному увеличению пролиферативного потенциала опухоли [18]. Эта гипотеза находит подтверждение в наших исследованиях, поскольку мутантный гено-

тип *EGFRCC* связан с отсутствием ответа опухоли на НАХТ. Важно, что у 60% пациентов с данной мутацией опухоли характеризуются положительной экспрессией *EGFR*. Высокий уровень экспрессии *EGFR* может способствовать активации большого числа внутриклеточных мессенджеров, в том числе PI3K/Akt, Ras/MAPK, STAT, что приводит к стимуляции пролиферативных процессов и увеличению инвазивного потенциала опухоли, способствующих неэффективному лечению. Следует отметить, что исследованный нами полиморфизм гена *EGFR* практически не описан в литературе, продемонстрирована лишь связь мутации rs1468727 с прогнозом глиом [19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность НАХТ у больных ТНРМЖ сопряжена с генотипическими и фенотипическими особенностями *EGFR*. Механизмы неэффективности неoadъювантной химиотерапии могут быть обусловлены мутацией *EGFR* в локусе rs1468727, приводящей к высокой экспрессионной активности рецептора, что обуславливает реализацию *EGFR*-опосредованных сигнальных каскадов, обеспечивающих пролиферативный потенциал опухоли. Снижение уровня экспрессии *EGFR* в опухолевой ткани после проведения НАХТ и полиморфные варианты гена *EGFR* rs1468727 могут рассматриваться в качестве потенциальных молекулярных критериев, ассоциированных с эффективностью неoadъювантной химиотерапии у больных ТНРМЖ.

## ЛИТЕРАТУРА

- De Ruijter T.C., Veeck J., de Hoon J.P., van Engeland M., Tjan-Heijnen V.C. Characteristics of triple-negative breast cancer. *Clin. Oncol.* 2011; 137 (2): 183–192. DOI: 10.1007/s00432-010-0957-x.
- Wahba H.A., El-Hadaad H.A. Current approaches in treatment of triple-negative breast cancer. *Cancer Biol. Med.* 2015; 12 (2): 106–116. DOI: 10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0030.
- Oualla K., El-Zawahry H.M., Arun B., Reuben J.M., Woodward W.A., Gamal El-Din H., Lim B., Mellas N., Ueno N.T., Fouad T.M. Novel therapeutic strategies in the treatment of triple-negative breast cancer. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2017; 9 (7): 493–511. DOI: 10.1177/1758834017711380.
- Voduc K.D., Cheang M.C., Tyldesley S., Gelmon K., Nielsen T.O., Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *Journal of Clinical Oncology.* 2010; 28 (10): 1684–1691. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.9284.
- Cortazar P., Zhang L., Untch M., Mehta K., Costantino J.P., Wolmark N., Bonnefoi H., Cameron D., Gianni L., Valagussa P., Swain S.M., Prowell T., Loibl S., Wickerham D.L., Bogaerts J., Baselga J., Perou C., Blumenthal G., Blohmer J., Mamounas E.P., Bergh J., Semiglazov V., Justice R., Eidtmann H., Paik S., Piccart M., Sridhara R., Fasching P.A., Slaets L., Tang S., Gerber B., Geyer C.E. Jr., Pazdur R., Ditsch N., Rastogi P., Eiermann W., von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014; 384 (9938): 164–172. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
- Osborne C.K., Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Ann. Rev. Med.* 2011; 62: 233–247. DOI: 10.1146/annurev-med-070909-182917.
- Chong K., Subramanian A., Sharma A., Mokbel K. Measuring IGF-1, ER- $\alpha$  and EGFR expression can predict tamoxifen-resistance in ER-positive breast cancer. *Anti-cancer Res.* 2011; 31 (1):23–32.
- Дронова Т.А., Бабышкина Н.Н., Завьялова М.В., Паталяк С.В., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В., Кжышковска Ю.Г. Взаимосвязь компонентов EGFR/PI3K/AKT-сигнального пути с эффективностью терапии тамоксифеном у больных эстрогензависимым раком молочной железы. *Успехи молекулярной онкологии.* 2018; 5 (3): 40–50. DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-3-40-50.
- Tischkowitz M., Brunet J.S., Begin L.R., Huntsman D.G., Cheang M.C., Akslen L.A., Nielsen T.O., Foulkes W.D. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer.* 2007; 7: 134. DOI: 10.1186/1471-2407-7-134.
- Park H.S., Jang M.H., Kim E.J., Kim H.J., Lee H.J., Kim Y.J., Kim J.H., Kang E., Kim S.W., Kim I.A., Park S.Y. High EGFR gene copy number predicts poor outcome in triple-negative breast cancer. *Mod. Pathol.* 2014; 27 (9): 1212–1222. DOI: 10.1038/modpathol.2013.251.
- Zhang M., Zhang X., Zhao S., Wang Y., Di W., Zhao G., Yang M., Zhang Q. Prognostic value of survivin and EGFR protein expression in triple-negative breast cancer (TNBC) patients. *Target Oncol.* 2014; 9 (4): 349–357. DOI: 10.1007/s11523-013-0300-y.
- Yue Y., Astvatsaturyan K., Cui X., Zhang X., Fraass B., Bose S. Stratification of prognosis of triple-negative breast cancer patients using combinatorial biomarkers. *PLoS One.* 2016; 11 (3): e0149661. DOI: 10.1371/journal.pone.0149661.
- Abdelrahman A.E., Rashed H.E., Abdelgawad M., Abdelhamid M. Prognostic impact of EGFR and cytokeratin 5/6 immunohistochemical expression in triple-negative breast cancer. *Ann. Diagn. Pathol.* 2017; 28: 43–53. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2017.01.009.
- Foidart P., Yip C., Radermacher J., Blacher S., Lienard M., Montero-Ruiz L., Maquoi E., Montaudon E., Château-Joubert S., Collignon J., Coibion M., Jossa V., Marangoni E., Noël A., Sounni N.E., Jerusalem G. Expression of MT4-MMP, EGFR, and RB in triple-negative breast cancer strongly sensitizes tumors to erlotinib

- and palbociclib combination therapy. *Clin. Cancer Res.* 2019; 25 (6): 1838–1850. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1880.
15. Лушников Е.Ф. Лучевой патоморфоз опухолей человека. М.: Медицина, 1977: 327.
16. Van Reesema L.L.S., Zheleva V., Winston J.S., Jansen R.J., O'Connor C.F., Isbell A.J., Bian M., Qin R., Bassett P.T., Hinson V.J., Dorsch K.A., Kirby B.W., van Sciver R.E., Tang-Tan A.M., Harden E.A., Chang D.Z., Allen C.A., Perry R.R., Hoefler R.A., Tang A.H. S1AH and EGFR, two RAS pathway biomarkers, are highly prognostic in locally advanced and metastatic breast cancer. *EBioMedicine.* 2016; 11: 183–198. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.08.014.
17. Tang Y., Zhu L., Li Y., Ji J., Li J., Yuan F., Wang D., Chen W., Huang O., Chen X., Wu J., Shen K., Loo W.T., Chow L.W. Overexpression of epithelial growth factor receptor (EGFR) predicts better response to neo-adjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer. *J. Transl. Med.* 2012; 10 (1): S4. DOI: 10.1186/1479-5876-10-S1-S4.
18. Li B., Zhao W., Li J., Yan M., Xie Z., Zhu Y., Chen C., Jin T. Effect of epidermal growth factor receptor gene polymorphisms on prognosis glioma patients. *Oncotarget.* 2016; 7(39): 63054–63064. DOI: 10.18632/oncotarget.10666.
19. Wang X., Zhang H., Wang D., Li X. Association of genetic polymorphisms of EGFR with glioma in a Chinese population. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2015; 19 (1): 59–62. DOI:10.1089/gtmb.2014.0228.

## Вклад авторов

Бабышкина Н.Н. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Дронова Т.А. – анализ и интерпретация данных. Замбалова Е.А. – анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме рукописи. Завьялова М.В. – анализ и интерпретация данных. Слонимская Е.М. – разработка концепции и дизайна. Чердынцова Н.В. – разработка концепции и дизайна.

## Сведения об авторах

Бабышкина Наталия Николаевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-0562-3878.

Дронова Татьяна Анатольевна, аспирант, лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-3009-2404.

Замбалова Елена Анатольевна, аспирант, НИ ТГУ; мл. науч. сотрудник, лаборатория биохимии опухолей, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-3698-8455.

Завьялова Марина Викторовна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-9429-9813.

Слонимская Елена Михайловна, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением общей онкологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-4382-5697.

Чердынцова Надежда Викторовна, д-р биол. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-1526-9013.

✉ Бабышкина Наталия Николаевна, e-mail: nbabyshkina@mail.ru.

Поступила в редакцию 19.03.2019

Подписана в печать 25.12.2019