

*НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова
Минздрава России
(Санкт-Петербург,
Россия)*

БИОЛОГИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.Н. Имянитов

BIOLOGY OF BREAST CANCER

Е.Н. Имянитов

*Профессор, доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАН,
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России,
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д.68.
Тел.: 8 (812) 439-95-55,
E-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru.*

E.N. Imyanitov

*Professor, Doctor of Medicine,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,
N.N. Petrov Research Institute of Oncology,
197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya St., 68.
Phone: 8 (812) 439-95-55,
E-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru.*

В обзоре обсуждается прогресс в изучении фундаментальных аспектов патогенеза рака молочной железы (РМЖ). Комментируются биологические предпосылки, ограничивающие клиническую эффективность мероприятий по ранней диагностике РМЖ. Анализируются работы, посвященные изучению механизмов метастазирования данного заболевания. Перечисляются успехи в области совершенствования эндокринной терапии карцином молочной железы. Уделяется внимание разработке новых подходов к лечению РМЖ. Отражаются результаты недавних исследований в области генетики рака.

Ключевые слова: патогенез рака молочной железы, метастазирование рака молочной железы, терапия рака молочной железы, наследственный рак молочной железы.

This review discusses the progress in the studies on fundamental aspects of breast cancer (BC) development. Biological rationale underlying limited efficacy of early detection of BC is commented. Studies on mechanisms of BC metastasis are presented. Advances in endocrine therapy for BC are described. Novel approaches to BC treatment are illustrated. Recent breast cancer genetic studies are outlined.

Keywords: pathogenesis of breast cancer, metastasis of breast cancer, breast cancer therapy, hereditary breast cancer.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) в настоящее время – самое частое заболевание у женщин. Ежегодно в мире выявляется более 1,7 миллиона случаев данного заболевания [1]. Необходимо четко осознавать, что существует несколько патогенетических разновидностей РМЖ, которые принципиально отличаются друг от друга по эпидемиологии, факторам риска, биологическому поведению, ответу на лечение и прогнозу.

Наиболее частой категорией карцином молочной железы, доминирующей во всех статистических сводках, стал ER/PgR-позитивный РМЖ. Высокая частота опухолей, продуцирующих рецепторы эстрогенов и прогестерона, объясняется присущим современной цивилизации «экзотическим стилем жизни». В это понятие входят такие факторы, как контроль рождаемости, и ожирение. Отсутствие регулярных беременностей и лактаций в репродуктивном возрасте создает непривычный контекст для функционирования молочной железы, нарушающий физиологические циклы колебаний уровня стероидных гормонов и обновления клеток. А склонность людей к избыточному питанию в условиях неограниченного доступа к продуктам привела к тому, что ожирение превратилось в одно из наиболее значимых заболеваний современности [2]. Жировая ткань является значимым источником циркулирующих эстрогенов, особенно после менопаузы. Риск возникновения ER/PgR-позитивных опухолей увеличивается с возрастом пациенток; ER+/PgR+ раки молочной железы характеризуются чувствительностью к эндокринной терапии и зачастую демонстрируют достаточно вялое течение.

Факторы риска других разновидностей рака молочной железы, например, трижды негативного РМЖ или HER2-ассоциированных опухолей, изучены в значительно меньшей степени. Например, ориентировочно 20% ER/PgR-негативного РМЖ приходится на женщин, являющихся носительницами мутаций в гене BRCA1. В отличие от «обычного» ER+/PgR+ РМЖ, характерного, в первую очередь, для пожилых малорожавших женщин с избыточным отложением жировой ткани, BRCA1-ассоциированные раки зачастую проявляются в относительно молодом возрасте, в меньшей степени связаны с особенностями стиля жизни и характеризуются склонностью к агрессивному течению.

Существование биологически различных разновидностей РМЖ напрямую сказывается на результатах эффективности скрининга и лечения данного заболевания. Идея ранней диагностики РМЖ изначально базировалась на «парадигме Холстеда» (William S. Hallsted), который полагал, что на момент формирования первичной опухоли РМЖ является сугубо локальным процессом и распространяется на другие органы только на поздних стадиях прогрессирования болезни [3]. К тому же большинство основополагающих принципов современной онкологии зиждется на представлении о безусловно фатальном течении онкологических патологий при отсутствии радикального лечения.

Повсеместное внедрение скрининга некоторых видов рака позволяет задуматься о целом ряде нюансов. Например, использование ранней диагностики привело к более чем двукратному увеличению зарегистрированной заболеваемости РМЖ в США (со 112 случаев на 100 тысяч человек в 1976 г. до 234 слу-

чаев на 100 тысяч человек в 2008 г.). При этом частота РМЖ, обнаруженных на поздних стадиях, т.е. при вовлечении лимфатических узлов и/или отдаленных метастазов уже на момент диагноза, снизилась за это же время крайне незначительно – со 102 до 94 случаев в год. Это означает, что лишь 8 из дополнительно выявленных 122 случаев имеют потенциал к распространению процесса за анатомические пределы органа, а примерно одна треть из диагностированных в ходе скрининга случаев РМЖ не представляет серьезной опасности для жизни пациенток [4]. Сходные по своей сути тенденции отмечаются и тогда, когда акцент смещен от наличия метастазов к размеру опухоли: программы ранней диагностики значительно увеличивают частоту выявления маленьких опухолей, но несильно отражаются на снижении абсолютного числа женщин, у которых большой размер новообразования отмечается уже на момент диагноза [5]. Многие свидетельствуют о том, что на размере опухоли сказывается не столько протяженность временного интервала от момента начала злокачественной трансформации, сколько агрессивность биологических характеристик РМЖ [6].

Интересно, что в рамках рандомизированных исследований применение маммографии в качестве метода скрининга РМЖ не приводит к заметному увеличению показателей общей продолжительности жизни пациенток [7]; следует оговориться, что женщины, включенные в контрольные группы подобных исследований, как правило, хорошо информированы о ранних проявлениях РМЖ и выполняют все рекомендации врачей по самообследованию молочных желез и посещению профилактических осмотров [8].

Еще один интересный аспект данной проблемы – сопоставление показателей заболеваемости раком молочной железы и раком простаты [9]. Например, внедрение скрининга РМЖ практически не отразилось на частоте вновь зарегистрированных случаев метастатического РМЖ – этот показатель оставался стабильным с 1975 по 2010 гг. В то же время внедрение PSA-скрининга привело к примерно 3-кратному снижению заболеваемости метастатическим раком простаты с 1990 по 2010 гг. Это означает, что многие карциномы предстательной железы, выявленные на ранних стадиях и подвергшиеся соответствующему лечению, могли бы стать метастатическими раками при отсутствии скрининга. Напротив, ранние и метастатические формы РМЖ могут являться разными заболеваниями! Скрининг выявляет преимущественно те карциномы молочной железы, которые не имеют тенденции к метастатическому распространению и остаются на ранней стадии в течение многих лет. Напротив, метастатические раки, которые действительно представляют опасность для жизни пациенток, зачастую характеризуются распространением процесса уже до появления видимых признаков онкологического заболевания!

Несомненным с точки зрения эпидемиологии является лишь феноменальное улучшение отдаленных результатов лечения РМЖ. Смертность от РМЖ с 1990 по 2014 гг. в США упала на целых 34% – беспрецедентная динамика за период, охватывающий всего лишь четверть века. Этот колоссальный прогресс связывают с появлением тамоксифена и других препаратов для лечения гормон-чувствительного РМЖ, внедрением трастузумаба и иных антагонистов рецептора HER2, появлением тестирования генов наследственного рака BRCA1 и BRCA2, совершенствованием химиотерапии и т.д., и т.п. [8]. К сожалению, столь очевидный прогресс не затрагивает страны с ограниченными ресурсами, которые не имеют полного доступа ко всем разновидностям системного лечения РМЖ [10].

Роль холестерина в патогенезе рака молочной железы

Ожирение – хорошо известный фактор риска РМЖ. Как было отмечено выше, жировая ткань экспрессирует высокий уровень ароматазы и представляется основным источником эстрогенов у постменопаузальных женщин. Влияние ожирения на риск РМЖ можно объяснить и механизмом выработки жировыми клетками инсулиноподобных факторов роста. Определенная роль в этих процессах отводится продукции воспалительных цитокинов.

Nelson et al. обратили внимание на то, что ожирению зачастую сопутствует гиперхолестеринемия. Они обнаружили, что метаболит холестерина, 27-гидроксихолестерин, образующийся при участии фермента CYP27A1, обладает эстроген-подобным действием – он способен взаимодействовать с рецептором эстрогенов и стимулировать пролиферацию клеток рака молочной железы [11]. Более того, 27-гидроксихолестерин может стимулировать ещё один рецептор – LXR (Liver X receptor), принимающий участие в метастазировании клеток РМЖ. CYP27A1 экспрессируется в опухолях молочной железы, причем уровень этого фермента повышается с увеличением степени злокачественности карцином. Все это доказывает, что CYP27A1 является перспективной мишенью для химиопрофилактики и лекарственной терапии рака молочной железы [12, 13].

Механизмы метастазирования рака молочной железы

Главной причиной неблагоприятных исходов онкологических заболеваний является метастазирование. Оно включает в себя множество компонентов: открепление опухолевых клеток от первичного очага, проникновение этих клеток сквозь сосудистую стенку (интравасацию), способность злокачественных клонов сохранять жизнеспособность в кровотоке и

лимфотоке, выход из сосудистого русла (экстравазация), инициацию метастатических отсеков в органах и тканях и, наконец, способность к формированию видимых опухолевых очагов в непривычном органном контексте. Изучение молекулярных основ этого процесса выявляет такие нюансы, которые не укладываются в традиционные представления о механизмах метастазирования.

Мониторинг приобретения опухолью способности к метастазированию зачастую сводится к анализу различных свойств опухолевых клеток. Современные технологии биологических экспериментов позволяют обнаружить новые аспекты формирования метастазов, например, продемонстрировать роль факторов организма в этом процессе. После того, как в опухолях мышей был инактивирован ген IRF7 (interferon regulatory factor 7) – один из участников интерферон-ассоциированных защитных систем клетки, – у них увеличилась частота метастазов в кости. Напротив, применение в подобных случаях интерферона снижает частоту костных метастазов. Эксперименты подтвердили, что ключевую роль в защите организма от метастазирования играет именно иммунная система. Так, протективный эффект интерферона и активации гена IRF7 наблюдается только у мышей с нормальным образованием NK- и CD8+ Т-лимфоцитов. Высокий уровень экспрессии IRF7-индуцированных генов в РМЖ коррелирует с длительностью периода, разделяющего момент операции и образование костных метастазов. Более того, метастатические очаги характеризуются снижением уровня экспрессии IRF7 по сравнению с первичной опухолью [14].

В то время как CD8+ Т-лимфоциты защищают организм от метастазов, некоторые компоненты иммунных и воспалительных реакций могут провоцировать диссеминацию опухолевого процесса. В частности, повышенное содержание нейтрофилов в периферической крови связано с увеличенным риском метастазирования РМЖ и других онкологических заболеваний [15]. Нейтропения, наблюдаемая в ходе адьювантной терапии РМЖ, сопряжена с достоверно меньшим риском рецидива [16]; необходимо подчеркнуть, что этот эффект может объясняться не только прямым воздействием цитостатиков на нейтрофилы, но и отражать правильный индивидуальный подбор дозы препарата у пациенток с выраженной гематологической токсичностью.

Роль нейтрофилов в провокации метастазирования подтверждается экспериментами на мышах. Например, интерлейкин-1βта – цитокин, продуцируемый карциномами молочной железы, – обладает способностью индуцировать экспрессию интерлейкина-17 в гамма-дельта Т-лимфоцитах. Это приводит к мобилизации нейтрофилов. Примечательно, что данный процесс опосредуется выработкой G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) – фактора, применяемого в терапии онкологических заболева-

ний для компенсации цитотоксических эффектов химиопрепаратов на кроветворную систему. В свою очередь, нейтрофилы угнетают функционирование CD8+ Т-лимфоцитов, что и приводит к всплеску метастазирования. Нужно подчеркнуть, что первичные опухоли молочной железы и их метастазы регулируются разными биологическими процессами – в частности, деплеция нейтрофилов препятствует росту метастатических очагов, но не отражается на состоянии исходной карциномы [17]. Эти данные представляют несомненный интерес. Например, удаление первичной опухоли потенциально может ликвидировать источник биологических веществ, стимулирующих метастазы. Помимо этого, избирательное воздействие на сигнальные молекулы и клетки, регулирующие содержание и функциональные характеристики нейтрофилов, имеет шансы оказаться перспективным направлением адьювантной терапии РМЖ.

Способность нейтрофилов стимулировать образование метастазов может, по крайней мере отчасти, объясняться продукцией лейкотриенов – производных жирных кислот, регулирующих процессы воспаления. В экспериментах на мышах фармакологическое ингибирование фермента Alox5 (arachidonate 5-lipoxygenase), которое достигается использованием препарата зилеутон (zileuton, ZYFLO), обычно применяемого для лечения бронхиальной астмы, – предотвращает метастатическое распространение РМЖ в лёгкие [18].

Интересно, что циркуляция опухолевых клеток в периферической крови, являющаяся условием гематогенного метастазирования, подразумевает персистенцию в кровотоке не столько отдельных клеток, сколько клеточных кластеров. По-видимому, клетки внутри кластеров характеризуются определенным распределением функций, позволяющим этим кластерам выжить в необычном биологическом окружении и внедриться в здоровые ткани. Примечательно, что образование кластеров связано не со случайной агрегацией отдельных опухолевых клеток в кровотоке, а с хорошо отрегулированным отделением групп клеток от первичной опухоли. За формирование кластеров отвечает белок плакоглобин. Именно кластеры, а не отдельные циркулирующие опухолевые клетки, характеризуются высокой способностью образовывать метастазы и неразрывно связаны с агрессивным течением заболевания [19].

Следует также подчеркнуть, что циркулирующие клетки РМЖ, у которых есть способность формировать метастатические очаги, могут заметно отличаться по своим экспрессионным профилям от клеток, извлеченных из зрелых метастазов. В частности, на ранних этапах формирования метастатических поражений эти клетки экспрессируют гены, связанные с эпителиально-мезенхимальным переходом, поддержанием жизнеспособности, dormantным фенотипом и характеристиками стволовых клеток (stemness).

В этой же мышинной модели клетки из зрелых метастатических очагов демонстрируют экспрессионный портрет, присущий люминальному подтипу РМЖ [20]. Следовательно, изучение молекулярных особенностей клеток, наблюдаемых на ранних стадиях зарождения метастазов, может оказаться перспективным с точки зрения предотвращения рецидивов РМЖ.

Как было сказано выше, вся система представлений о своевременной диагностике РМЖ основывается на том, что метастазирование трансформированных клеток начинается после образования первичной опухоли [21]. Однако результаты эпидемиологических исследований заставляют усомниться в этой догме [4–6, 9]. Эксперименты на мышах подтверждают, что во многих случаях образование метастазов происходит до формирования первичного опухолевого очага, причем спектр генетических событий в метастатических клетках может заметно отличаться от соответствующих характеристик исходной карциномы. Например, воздействие прогестерона преимущественно стимулирует миграцию клеток на ранних этапах образования HER2-ассоциированных опухолей. Напротив, клетки зрелых первичных карцином молочной железы в присутствии прогестерона склонны ускорять свою пролиферацию. Подобный переход от миграционного к пролиферативному фенотипу связывают с увеличением плотности клеток и микроРНК-опосредованной регуляцией сигнальных каскадов [22]. Примечательно, что склонные к метастазированию субпопуляции опухолевых клеток обнаруживаются на самых ранних этапах злокачественной трансформации, задолго до формирования видимого первичного очага [23]. Сам факт раннего отсева метастатических клонов свидетельствует о том, что анализ молекулярных профилей хирургически удаленных новообразований может оказаться недостаточно информативным с точки зрения изучения основ метастазирования: судя по всему, метастатические популяции опухолевых клеток содержат генетические повреждения, которые не детектируются в исходной опухолевой массе.

Интересным компонентом процесса метастазирования может быть т.н. васкулярная мимикрия. При ней клетки РМЖ дифференцируются в структуры, напоминающие эндотелий! – именно таким образом злокачественные опухоли могут обеспечивать свою потребность в васкуляризации. Эта способность опосредуется секретруемыми белками Serpine2 and Sipi, которые являются ингибиторами протеаз и могут выполнять антикоагулянтную функцию. Примечательно, что назначение экспериментальным мышам хорошо известного антикоагулянта – варфарина, – также способствует стимуляции некоторых процессов, связанных с метастазированием (в частности, проникновению опухолевых клеток в сосудистое русло). Анализ опухолей у пациенток с метастазами РМЖ в лёгкие выявил повышенную экспрессию Serpine2 and Sipi [24].

Эндокринная терапия карцином молочной железы

У значительной части карцином молочной железы нет полного набора компонентов злокачественного фенотипа – в отличие от «истинных раков», они не полностью утратили зависимость от внешних регуляторных воздействий, в частности, от стимуляции эстрогенами. Поэтому эндокринная терапия составляет основу лечения ER/PgR-позитивного РМЖ. Но в лечении данной категории опухолей имеется целый ряд проблем принципиального характера. Во-первых, примерно треть РМЖ, экспрессирующих перечисленные рецепторы, не отвечает на эндокринную терапию. Это имеет колоссальное негативное значение с учетом того, что ER/PgR-позитивный РМЖ у подавляющего большинства женщин диагностируется на операбельных стадиях – после оперативного вмешательства больные получают эндокринную терапию в течение как минимум 5 лет, а проконтролировать ее эффективность невозможно. Во-вторых, длительность эффекта тамоксифена и/или ингибиторов ароматазы, как правило, составляет меньше года. Изучение механизмов первичной и вторичной резистентности к эндокринной терапии имеет огромную научную и практическую значимость.

Рецептор прогестерона долго рассматривался исключительно в качестве компонента сигнального каскада эстрогенов. Клинические испытания, в которых были задействованы пациентки с РМЖ, ориентировались преимущественно на статус ER; некоторые специалисты даже предлагали полностью отказаться от анализа уровня экспрессии рецептора прогестерона, полагая, что он имеет весьма сомнительную клиническую значимость [25]. Тем не менее, клинические данные убедительно свидетельствуют о том, что опухоли с фенотипом ER+/PgR- ведут себя агрессивнее, нежели раки молочной железы, которые экспрессируют оба рецептора; это утверждение справедливо как для естественного течения заболевания, так и для его реакции на эндокринную терапию. Недавняя работа Mohammed et al. [26] выявила абсолютно неожиданный аспект биологической роли рецептора прогестерона: оказалось, что данный белок может обладать супрессорными функциями по отношению к эпителию молочной железы. Соответственно, примерно каждая пятая опухоль молочной железы характеризуется делецией гена PgR, и именно эти карциномы протекают неблагоприятно. Более того, применение прогестерона в экспериментах на клеточных культурах сопровождалось угнетением пролиферативной активности РМЖ. Это наблюдение, несомненно, открывает новые перспективы для поиска путей увеличения эффективности эндокринной терапии рака молочной железы.

Гормональная чувствительность и резистентность опухолей может быть связана с явлением, которое

называется альтернативным сплайсингом. Суть его в том, что каждый ген состоит из нескольких кодирующих участков (экзонов) и некодирующих фрагментов ДНК (интронов). И биологическое разнообразие молекул во многом обусловлено тем, что при транскрипции генов в зрелую матричную РНК могут включаться не все экзоны, а только часть кодирующих фрагментов гена. Альтернативный сплайсинг рецептора андрогенов играет решающую роль в формировании резистентности рака предстательной железы к эндокринной терапии [27]. Сходные закономерности характерны и для РМЖ: вероятно, определенная часть ER/PgR-позитивных опухолей не может отвечать на лечение антагонистами эстрогенов, т.к. трансформированные клетки экспрессируют функционально неполноценную изоформу ER [28].

Новые сведения о механизмах первичной резистентности РМЖ к эндокринной терапии были получены благодаря полногеномным исследованиям. Ellis et al. проанализировали спектр мутаций в опухолях, подвергавшихся неoadъювантной терапии ингибиторами ароматазы [29]. Интерпретация результатов этих наблюдений осложнилась низкой частотой мутационных событий при ER/PgR-позитивном РМЖ. Тем не менее, ряд хорошо известных генов продемонстрировал связь со степенью эффективности эндокринной терапии. Например, опухоли, содержащие мутации в гене GATA3, характеризовались достоверным снижением пролиферативной активности под влиянием ингибиторов ароматазы. Напротив, мутации в гене TP53 были ассоциированы с низкой эффективностью эндокринной терапии.

Анализ опухолей, полученных от пациенток с развившейся резистентностью к ингибиторам ароматазы, выявил приобретенные мутации в рецепторе эстрогенов [30-32]. В норме ER активируется только при взаимодействии с эстрогенами. Соответственно, назначение ингибиторов ароматазы, приводящее к резкому снижению уровня циркулирующих эстрогенов, приводит к угасанию ER-опосредованного сигнального каскада. В случае селекции опухолевых клеток, содержащих мутацию в гене ER, данный рецептор становится активным независимо от поступающих сигналов извне. Примечательно, что такой мутированный рецептор сохраняет возможность взаимодействия с тамоксифеном и фулвестрантом, поэтому смена типа эндокринной терапии может сопровождаться клиническим эффектом. Ре-биопсия метастатических очагов, полученных от пациенток с ER/PgR-позитивным РМЖ, часто оказывается проблематичной, т.к. во многих случаях гормон-чувствительные РМЖ характеризуются диссеминацией преимущественно в костные ткани. В этой ситуации анализ мутаций ER в циркулирующей ДНК может выступать в роли суррогатного теста [33]. Клинические исследования, выполненные с применением подобной «жидкой биопсии», подтверждают, что у паци-

енток с приобретенной мутацией ER смена одного ингибитора ароматазы на другой не останавливает прогрессию опухолевого процесса, в то время как назначение фулвестранта зачастую приводит к заметному лечебному эффекту [34]. Помимо ДНК плазмы, «жидкая биопсия» может предусматривать анализ циркулирующих опухолевых клеток [35].

Недавно был описан альтернативный механизм приобретения устойчивости РМЖ к ингибиторам ароматазы. Этот механизм также отличается исключительной элегантностью и заключается в амплификации гена CYP19A1, кодирующего ароматазу. В результате опухоль сама начинает продуцировать эстрогены, которые связываются с ER и стимулируют опухолевый рост. Этот способ приобретения резистентности к терапии характерен примерно для каждой пятой пациентки, получавшей длительное лечение ингибиторами ароматазы [36].

Новые подходы к терапии рака молочной железы

Терапия ER-/PgR-/HER2- («трижды-негативного») рака молочной железы весьма затруднительна, т.к. для данной разновидности РМЖ ограничен спектр потенциальных молекулярных мишеней. Lee et al. [37] обнаружили интересную закономерность: если клеточную культуру РМЖ подвергать воздействию ингибитора EGFR – эрлотиниба, – то через считанные часы эти клетки становятся гиперчувствительными к воздействию доксорубина. Существенно, что одновременное применение двух упомянутых препаратов не приводит к подобному эффекту. Данный феномен объясняется тем, что угнетение сигнального каскада EGFR вынуждает клетку адаптироваться к новым условиям. В результате происходит перестройка регуляторных цепей, ассоциированных с ответом клеток на повреждение ДНК и запуском программы апоптоза. Таким образом, подавление EGFR сенситизирует клетки к терапии ДНК-повреждающими агентами [37, 38].

Целый ряд фактов указывает на роль ионов меди в регуляции ранних стадий метастазирования. Медь, будучи достаточно активным с биологической точки зрения металлом, входит в состав многих ферментов [39]. Считается, что медь-опосредованные сигнальные каскады способны провоцировать заселение потенциальных сайтов метастазирования клетками костного мозга и обеспечивать подготовку метастатической ниши. По-видимому, ионы меди могут также участвовать в стимуляции опухолевого ангиогенеза. Помимо этого, медь участвует в передаче сигналов, инициированных мутантным белком BRAF. Препараты, связывающие медь, широко применяются в ветеринарии и используются у человека для лечения болезни Вильсона-Коновалова. Chan et al. [40] опубликовали результаты клинического испытания хелатора меди – тетраиомолибдата, – в качестве средства для сниже-

ния риска рецидивов РМЖ. В данном исследовании участвовали пациентки, подвергшиеся радикальной или условно-радикальной операции. Период приёма препарата составлял 2 года, а его доза подбиралась с помощью мониторинга концентрации церулоплазмينا в периферической крови. Безрецидивная 2-летняя выживаемость у женщин с трижды-негативным РМЖ составила 90% для стадий II-III и 50% для стадии IV.

Наследственный рак молочной железы

Важнейшим событием последнего десятилетия стало появление т.н. секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS), позволяющего одновременно анализировать десятки генов и даже полный геном. Один из самых популярных способов применения NGS в рутинной клинической диагностике – это анализ генов, связанных с предрасположенностью к раку молочной железы. В настоящее время на коммерческой основе производится около двадцати подобных тест-систем, каждая из которых позволяет выполнять одновременный анализ нескольких десятков генов наследственного рака. Подобный подход интуитивно кажется привлекательным, однако клиническая целесообразность мультигенного тестирования остается дискуссионной. В частности, если в отношении тестирования «классических» генов наследственного РМЖ, BRCA1 и BRCA2, выработаны достаточно четкие медицинские рекомендации, то относительно «новых» генов предрасположенности к РМЖ (CHEK2, NBS1, BLM и др.) изучены гораздо хуже. Надо ли рекомендовать профилактическую мастэктомию женщинам, которые являются носительницами мутации в гене CHEK2? Целесообразно ли настаивать на постоянном наблюдении за состоянием молочных желез девушкам, у которых выявлен дефект в гене NBS1, связанный с относительно небольшим увеличением риска РМЖ? Если да, то с какого возраста нужно задумываться о подобных вмешательствах? На все эти вопросы пока нет убедительных ответов. Ситуация усугубляется тем, что для разных стран и народностей характерны разные паттерны наследственных мутаций – это значительно затрудняет проведение клинических исследований в глобальном масштабе. В целом, специалисты по генетике рака рекомендуют с осторожностью относиться к мультигенным ДНК-тестам [32, 41–45].

Чрезвычайно интересным направлением является поиск новых подходов к лечению наследственного рака. BRCA1/2-ассоциированные опухоли характеризуются специфической особенностью молекулярного портрета: их развитие практически всегда подразумевает соматическую утрату оставшегося аллеля соответствующего гена. Таким образом, если нормальные клетки, принадлежащие носительницам мутаций в генах BRCA1/2, сохраняют процессы

репарации ДНК практически интактными, трансформированные клетки неспособны восстанавливать целостность генома после двунитевых повреждений ДНК и избирательно чувствительны к некоторым цитостатическим препаратам и ингибиторам фермента PARP [46]. Очень хороший эффект от лечения BRCA1-ассоциированного РМЖ достигается при применении цисплатина [47]. Недавно опубликованы результаты клинического испытания, в котором BRCA1/2-мутированные пациентки с РМЖ проходили лечение PARP-ингибитором – олапарибом; это исследование зарегистрировало несомненную активность олапариба в отношении данной категории карцином молочной железы [48].

К сожалению, лечебный эффект даже патогенетически обоснованной терапии, в частности, применения препаратов платины или антагонистов PARP, ограничен. По-видимому, быстрая селекция резистентных клонов объясняется тем, что соматическая утрата нормального аллеля гена BRCA1 не является первым событием в процессе формирования опухоли: действительно, BRCA1-ассоциированные карциномы

изначально содержат небольшую фракцию клеток, которые сохранили функцию этого гена [49, 50]. Соответственно, применение стандартных схем цитостатической и таргетной терапии для лечения наследственных РМЖ заведомо обречено на неудачу, если преследовать цель полного устранения опухолевых очагов. В этом контексте большой интерес представляют случаи излечения от метастатических форм данного заболевания после применения высокодозной терапии у пациенток с BRCA1/2-ассоциированным РМЖ [51]. Другим перспективным направлением лечения наследственного РМЖ является иммунотерапия. Опухоли у носительниц мутаций в генах BRCA1/2, а также некоторые спорадические РМЖ, отличаются повышенным уровнем геномной нестабильности [46, 52]. Следовательно, подобные карциномы накапливают повышенное количество антигенов и вынуждены вырабатывать иммуносупрессорные молекулы для обеспечения своего роста. Назначение терапевтических антител, устраняющих периопухолевую иммуносупрессию, может сопровождаться заметным клиническим эффектом [53].

Список литературы

1. Woolston C. Breast cancer // *Nature*. – 2015. – Vol. 527. – № 7578. – S101.
2. Greaves M. Cancer causation: the Darwinian downside of past success? // *Lancet Oncology*. – 2002. – Vol. 3. – № 4. – P. 244–251.
3. Fisher B. The evolution of paradigms for the management of breast cancer: a personal perspective // *Cancer Research*. – 1992. – Vol. 52. – № 9. – P. 2371–2383.
4. Bleyer A, Welch H.G. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence // *The New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 367. – № 21. – P. 1998–2005.
5. Welch H.G., Prorok P.C., O'Malley A.J., Kramer B.S. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness // *The New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375. – № 15. – P. 1438–1447.
6. Lannin D.R., Wang S. Are Small Breast Cancers Good because They Are Small or Small because They Are Good? // *The New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 376. – № 23. – P. 2286–2291.
7. Miller A.B., Wall C., Baines C.J. et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial // *British Medical Journal*. – Vol. 348. – g366.
8. Anderson B.O. Breast cancer-thinking globally // *Science*. – Vol. 343. – № 6178. – P. 1403.
9. Welch H.G., Gorski D.H., Albertsen P.C. Trends in Metastatic Breast and Prostate Cancer-Lessons in Cancer Dynamics // *The New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 373. – № 18. – P. 1685–1687.
10. Servick K. Breast cancer. Breast cancer: a world of differences // *Science*. – 2014. – Vol. 343. – № 6178. – P. 1452–1453.
11. Nelson E.R., Wardell S.E., Jasper J.S. et al. 27-Hydroxycholesterol links hypercholesterolemia and breast cancer pathophysiology // *Science*. – 2013. – Vol. 342. – № 6162. – P. 1094–1098.
12. Kaiser J. Cancer. Cholesterol forges link between obesity and breast cancer // *Science*. – 2013. – Vol. 342. – № 6162. – P. 1028.
13. Warner M., Gustafsson J.A. On estrogen, cholesterol metabolism, and breast cancer // *The New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 370. – № 6. – P. 572–573.
14. Bidwell B.N., Slaney C.Y., Withana N.P. et al. Silencing of Irf7 pathways in breast cancer cells promotes bone metastasis through immune escape // *Nature Medicine*. – 2012. – Vol. 18. – № 8. – P. 1224–1231.
15. Nob H., Eomm M., Han A. Usefulness of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in predicting disease-specific survival in breast cancer patients // *Journal of Breast Cancer*. – 2013. – Vol. 16. – № 1. – P. 55–59.

16. Han Y, Yu Z, Wen S. *et al.* Prognostic value of chemotherapy-induced neutropenia in early-stage breast cancer // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2012. – Vol. 131. – № 2. – P. 483–490.
17. Coffelt S.B., Kersten K., Doornbeek C.W. *et al.* IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis // *Nature*. – 2015. – Vol. 522. – № 7556. – P. 345–348.
18. Wculek S.K., Malanchi I. Neutrophils support lung colonization of metastasis-initiating breast cancer cells // *Nature*. – 2015. – Vol. 528. – № 7582. – P. 413–417.
19. Aceto N., Bardia A., Miyamoto D.T. *et al.* Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis // *Cell*. – 2014. – Vol. 158. – № 5. – P. 1110–1122.
20. Lawson D.A., Bbakta N.R., Kessenbrock K. *et al.* Single-cell analysis reveals a stem-cell program in human metastatic breast cancer cells // *Nature*. – 2015. – Vol. 526. – № 7571. – P. 131–135.
21. Schwartz R.S., Erban J.K. Timing of Metastasis in Breast Cancer // *The New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 376. – № 25. – P. 2486–2488.
22. Hosseini H., Obradović M.M., Hoffmann M. *et al.* Early dissemination seeds metastasis in breast cancer // *Nature*. – 2016 (in press).
23. Harper K.L., Sosa M.S., Entenberg D. *et al.* Mechanism of early dissemination and metastasis in Her2 (+) mammary cancer // *Nature*. – 2016 (in press).
24. Wagenblast E., Soto M., Gutiérrez-Ángel S. *et al.* A model of breast cancer heterogeneity reveals vascular mimicry as a driver of metastasis // *Nature*. – 2015. – Vol. 520. – № 7547. – P. 358–362.
25. Olivetto I.A., Truong P.T., Speers C.H. *et al.* Time to stop progesterone receptor testing in breast cancer management // *Journal of Clinical Oncology*. – 2004. – Vol. 22. – № 9. – P. 1769–1770.
26. Mohammed H., Russell I.A., Stark R. *et al.* Progesterone receptor modulates ER α action in breast cancer // *Nature*. – 2015. – Vol. 523. – № 7560. – P. 313–317.
27. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H. *et al.* AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer // *The New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 371. – № 11. – P. 1028–1038.
28. Groenendijk F.H., Zwart W., Floore A. *et al.* Estrogen receptor splice variants as a potential source of false-positive estrogen receptor status in breast cancer diagnostics // *Breast Cancer Res Treat*. – 2013. – Vol. 140. – № 3. – P. 475–484.
29. Ellis M.J., Ding L., Shen D. *et al.* Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition // *Nature*. – 2012. – Vol. 486. – № 7403. – P. 353–360.
30. Oesterreich S., Davidson N.E. The search for ESR1 mutations in breast cancer // *Nature Genetics*. – 2013. – Vol. 45. – № 12. – P. 1415–1416.
31. Robinson D.R., Wu Y.M., Vats P. *et al.* Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer // *Nature Genetics*. – 2013. – Vol. 45. – № 12. – P. 1446–1451.
32. Toy W., Shen Y., Won H. *et al.* ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer // *Nature Genetics*. – 2013. – Vol. 45. – № 12. – P. 1439–1445.
33. Schiavon G., Hrebien S., Garcia-Murillas I. *et al.* Analysis of ESR1 mutation in circulating tumor DNA demonstrates evolution during therapy for metastatic breast cancer // *Science Translational Medicine*. – 2015. – Vol. 7. – № 313. – P. 313ra182.
34. Fribbens C., O'Leary B., Kilburn L. *et al.* Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34. – № 25. – P. 2961–2968.
35. Yu M., Bardia A., Aceto N. *et al.* Cancer therapy. Ex vivo culture of circulating breast tumor cells for individualized testing of drug susceptibility // *Science*. – 2014. – Vol. 345. – № 6193. – P. 216–220.
36. Magnani L., Frige G., Gadaleta R.M. *et al.* Acquired CYP19A1 amplification is an early specific mechanism of aromatase inhibitor resistance in ER α metastatic breast cancer // *Nature Genetics*. – 2017. – Vol. 49. – № 3. – P. 444–450.
37. Lee M.J., Ye A.S., Gardino A.K. *et al.* Sequential application of anticancer drugs enhances cell death by rewiring apoptotic signaling networks // *Cell*. – 2012. – Vol. 149. – № 4. – P. 780–794.
38. Erler J.T., Lindig R. Network medicine strikes a blow against breast cancer // *Cell*. – 2012. – Vol. 149. – № 4. – P. 731–733.
39. Garber K. Targeting copper to treat breast cancer // *Science*. – 2015. – Vol. 349. – № 6244. – P. 128–129.
40. Chan N., Willis A., Kornhauser N. *et al.* Influencing the Tumor Microenvironment: A Phase II Study of Copper Depletion Using Tetrathiomolybdate in Patients with Breast Cancer at High Risk for Recurrence and in Preclinical Models of Lung Metastases // *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. – 2017. – Vol. 23. – № 3. – P. 666–676.
41. Couch F.J., Shimelis H., Hu C. *et al.* Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer // *JAMA Oncology*. – 2017 (in press).
42. Easton D.F., Pharoah P.D., Antoniou A.C. *et al.* Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk // *The New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372. – № 23. – P. 2243–2257.
43. Kean S. Breast cancer. The «other» breast cancer genes // *Science*. – 2014. – Vol. 28. – № 343. – P. 1457–1459.
44. Sokolenko A., Imyanitov E. Multigene testing for breast cancer risk assessment: an illusion of added clinical value // *Chinese Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 6. – № 2. – P. 15.
45. Thompson E.R., Rowley S.M., Li N. *et al.* Panel Testing for Familial Breast Cancer: Calibrating the Tension Between Research and Clinical Care // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34. – № 13. – P. 1455–1459.

46. Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers // *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. – 2016. – Vol. 14. – № 1. – P. 17.
47. Moiseyenko V.M., Dolmatov G.D., Moiseyenko F.V. et al. High efficacy of cisplatin neoadjuvant therapy in a prospective series of patients carrying BRCA1 germ-line mutation // *Medical Oncology*. – 2015. – Vol. 32. – № 4. – P. 89.
48. Robson M., Im S.A., Senkus E. et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation // *The New England Journal of Medicine*. – 2017. – P. 377. – № 6. – P. 523–533.
49. Martins F.C., De S., Almendro V. et al. Evolutionary pathways in BRCA1-associated breast tumors // *Cancer Discovery*. – 2012. – Vol. 2. – № 6. – P. 503–511.
50. Sokolenko A.P., Savonevich E.L., Ivantsov A.O. et al. Rapid selection of BRCA1-proficient tumor cells during neoadjuvant therapy for ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers // *Cancer Letters*. – 2017. – Vol. 397. – P. 127–132.
51. Boudin L., Gonçalves A., Sabatier R. et al. Highly favorable outcome in BRCA-mutated metastatic breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplantation*. – 2017. – Vol. 52. – № 3. – P. 498.
52. Wang Y., Waters J., Leung M.L. et al. Clonal evolution in breast cancer revealed by single nucleus genome sequencing // *Nature*. – 2014. – Vol. 512. – № 7513. – P. 155–160.
53. Nolan E., Savas P., Policheni A.N. et al. Combined immune checkpoint blockade as a therapeutic strategy for BRCA1-mutated breast cancer // *Science Translational Medicine*. – 2017 (in press).
54. Tung N., Lin N.U., Kidd J. et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34. – № 13. – P. 1460–1468.

References

1. Woolston C. Breast cancer. *Nature*. 2015 Nov 19; 527(7578): S101. doi: 10.1038/527S101a.
2. Greaves M. Cancer causation: the Darwinian downside of past success? *Lancet Oncol*. 2002 Apr; 3(4): 244-51.
3. Fisher B. The evolution of paradigms for the management of breast cancer: a personal perspective. *Cancer Res*. 1992 May 1; 52(9): 2371-83.
4. Bleyer A, Welch H.G. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med*. 2012 Nov 22; 367(21): 1998-2005. doi: 10.1056/NEJMoa1206809.
5. Welch H.G., Prorok P.C., O'Malley A.J., Kramer B.S. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13; 375(15): 1438-1447. doi: 10.1056/NEJMoa1600249.
6. Lannin D.R., Wang S. Are Small Breast Cancers Good because They Are Small or Small because They Are Good? *N Engl J Med*. 2017 Jun 8; 376(23): 2286-91.
7. Miller A.B., Wall C., Baines C.J., Sun P., To T., Narod S.A. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ*. 2014 Feb 11; 348: g366. doi: 10.1136/bmj.g366.
8. Anderson B.O. Breast cancer--thinking globally. *Science*. 2014 Mar 28; 343(6178): 1403. doi: 10.1126/science.1253344.
9. Welch H.G., Gorski D.H., Albertsen P.C. Trends in Metastatic Breast and Prostate Cancer--Lessons in Cancer Dynamics. *N Engl J Med*. 2015 Oct 29; 373(18): 1685-7. doi: 10.1056/NEJMp1510443.
10. Servick K. Breast cancer. Breast cancer: a world of differences. *Science*. 2014 Mar 28; 343(6178): 1452-3. doi: 10.1126/science.343.6178.1452.
11. Nelson E.R., Wardell S.E., Jasper J.S., Park S., Suchindran S., Howe M.K., Carver N.J., Pillai R.V., Sullivan P.M., Sondhi V., Umetani M., Geradts J., McDonnell D.P. 27-Hydroxycholesterol links hypercholesterolemia and breast cancer pathophysiology. *Science*. 2013 Nov 29; 342(6162): 1094-8. doi: 10.1126/science.1241908.
12. Kaiser J. Cancer. Cholesterol forges link between obesity and breast cancer. *Science*. 2013 Nov 29; 342(6162): 1028. doi: 10.1126/science.342.6162.1028.
13. Warner M., Gustafsson J.A. On estrogen, cholesterol metabolism, and breast cancer. *N Engl J Med*. 2014 Feb 6; 370(6): 572-3. doi: 10.1056/NEJMcibr1315176.
14. Bidwell B.N., Slaney C.Y., Withana N.P., Forster S., Cao Y., Loi S., Andrews D., Mikeska T., Mangan N.E., Samarajiwa S.A., de Weerd N.A., Gould J., Argani P., Möller A., Smyth M.J., Anderson R.L., Hertzog P.J., Parker B.S. Silencing of Irf7 pathways in breast cancer cells promotes bone metastasis through immune escape. *Nat Med*. 2012 Aug; 18(8): 1224-31. doi: 10.1038/nm.2830. Epub 2012 Jul 22.
15. Nob H., Eomm M., Han A. Usefulness of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in predicting disease-specific survival in breast cancer patients. *J Breast Cancer*. 2013 Mar; 16(1): 55-9. doi: 10.4048/jbc.2013.16.1.55. Epub 2013 Mar 31.
16. Han Y., Yu Z., Wen S., Zhang B., Cao X., Wang X. Prognostic value of chemotherapy-induced neutropenia in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jan; 131(2): 483-90. doi: 10.1007/s10549-011-1799-1. Epub 2011 Oct 5.
17. Coffelt S.B., Kersten K., Doornebal C.W., Weiden J., Vrijland K., Hau C.S., Verstegen N.J.M., Ciampicotti M., Hawinkels L.J.A.C., Jonkers J., de Visser K.E. IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis. *Nature*. 2015 Jun 18; 522(7556): 345-348.
18. Wculek S.K., Malanchi I. Neutrophils support lung colonization of metastasis-initiating breast cancer cells. *Nature*. 2015 Dec 17; 528(7582): 413-7. doi: 10.1038/nature16140. Epub 2015 Dec 9.

19. Aceto N., Bardia A., Miyamoto D.T., Donaldson M.C., Wittner B.S., Spencer J.A., Yu M., Pely A., Engstrom A., Zhu H., Brannigan B.W., Kapur R., Stott S.L., Shioda T., Ramaswamy S., Ting D.T., Lin C.P., Toner M., Haber D.A., Mabeswaran S. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. *Cell*. 2014 Aug 28; 158(5): 1110-22. doi: 10.1016/j.cell.2014.07.013.
20. Lawson D.A., Bhakta N.R., Kessenbrock K., Prummel K.D., Yu Y., Takai K., Zhou A., Eyob H., Balakrishnan S., Wang C.Y., Yaswen P., Goga A., Werb Z. Single-cell analysis reveals a stem-cell program in human metastatic breast cancer cells. *Nature*. 2015 Oct 1; 526(7571): 131-5. doi: 10.1038/nature15260. Epub 2015 Sep 23.
21. Schwartz R.S., Erban J.K. Timing of Metastasis in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jun 22; 376(25): 2486-2488. doi: 10.1056/NEJMcibr1701388.
22. Hosseini H., Obradović M.M., Hoffmann M., Harper K.L., Sosa M.S., Werner-Klein M., Nanduri L.K., Werno C., Ebrl C., Maneck M., Patwary N., Haunschild G., Gužvić M., Reimelt C., Grauwogl M., Eichner N., Weber F., Hartkopf A.D., Taran F.A., Brucker S.Y., Febm T., Rack B., Buchholz S., Spang R., Meister G., Aguirre-Ghiso J.A., Klein C.A. Early dissemination seeds metastasis in breast cancer. *Nature*. 2016 (in press). doi: 10.1038/nature20785. [Epub ahead of print].
23. Harper K.L., Sosa M.S., Entenberg D., Hosseini H., Cheung J.F., Nobre R., Avivar-Valderas A., Nagi C., Girmius N., Davis R.J., Farias E.F., Condeelis J., Klein C.A., Aguirre-Ghiso J.A. Mechanism of early dissemination and metastasis in Her2 (+) mammary cancer. *Nature*. 2016 (in press). doi: 10.1038/nature20609. [Epub ahead of print].
24. Wagenblast E., Soto M., Gutiérrez-Angel S., Hartl C.A., Gable A.L., Maceli A.R., Erard N., Williams A.M., Kim S.Y., Dickopf S., Harrell J.C., Smith A.D., Perou C.M., Wilkinson J.E., Hannon G.J., Knott S.R. A model of breast cancer heterogeneity reveals vascular mimicry as a driver of metastasis. *Nature*. 2015 Apr 16; 520(7547): 358-62. doi: 10.1038/nature14403. Epub 2015 Apr 8.
25. Olivotto I.A., Truong P.T., Speers C.H., Bernstein V., Allan S.J., Kelly S.J., Lesperance M.L. Time to stop progesterone receptor testing in breast cancer management. *J Clin Oncol*. 2004 May 1; 22(9): 1769-70. doi: 10.1200/JCO.2004.99.251.
26. Mohammed H., Russell I.A., Stark R., Rueda O.M., Hickey T.E., Tarulli G.A., Serandour A.A., Birrell S.N., Bruna A., Saadi A., Menon S., Hadfield J., Pugh M., Raj G.V., Brown G.D., D'Santos C., Robinson J.L., Silva G., Launchbury R., Perou C.M., Stingl J., Caldas C., Tilley W.D., Carroll J.S. Progesterone receptor modulates ER α action in breast cancer. *Nature*. 2015 Jul 16; 523(7560): 313-7. doi: 10.1038/nature14583. Epub 2015 Jul 8.
27. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H., Luber B., Nakazawa M., Roeser J.C., Chen Y., Mohammad T.A., Chen Y., Fedor H.L., Lotan T.L., Zheng Q., De Marzo A.M., Isaacs J.T., Isaacs W.B., Nadal R., Paller C.J., Denmeade S.R., Carducci M.A., Eisenberger M.A., Luo J. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11; 371(11): 1028-38. doi: 10.1056/NEJMoa1315815. Epub 2014 Sep 3.
28. Groenendijk F.H., Zwart W., Floore A., Akbari S., Bernards R. Estrogen receptor splice variants as a potential source of false-positive estrogen receptor status in breast cancer diagnostics. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Aug; 140(3): 475-84. doi: 10.1007/s10549-013-2648-1. Epub 2013 Aug 4.
29. Ellis M.J., Ding L., Shen D., Luo J., Suman V.J., Wallis J.W., Van Tine B.A., Hoog J., Goiffon R.J., Goldstein T.C., Ng S., Lin L., Crowder R., Snider J., Ballman K., Weber J., Chen K., Koboldt D.C., Kandoth C., Schierding W.S., McMichael J.F., Miller C.A., Lu C., Harris C.C., McLellan M.D., Wendl M.C., DeSchryver K., Allred D.C., Esserman L., Unzeitig G., Margenthaler J., Babiera G.V., Marcom P.K., Guenther J.M., Leitch M., Hunt K., Olson J., Tao Y., Maher C.A., Fulton L.L., Fulton R.S., Harrison M., Oberkfell B., Du F., Demeter R., Vickery T.L., Elbammali A., Piwnica-Worms H., McDonald S., Watson M., Dooling D.J., Ota D., Chang L.W., Bose R., Ley T.J., Piwnica-Worms D., Stuart J.M., Wilson R.K., Mardis E.R. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. *Nature*. 2012 Jun 10; 486(7403): 353-60. doi: 10.1038/nature11143.
30. Oesterreich S., Davidson N.E. The search for ESR1 mutations in breast cancer. *Nat Genet*. 2013 Dec; 45(12): 1415-6. doi: 10.1038/ng.2831.
31. Robinson D.R., Wu Y.M., Vats P., Su F., Lonigro R.J., Cao X., Kalyana-Sundaram S., Wang R., Ning Y., Hodges L., Gursky A., Siddiqui J., Tomlins S.A., Roychowdhury S., Pienta K.J., Kim S.Y., Roberts J.S., Rae J.M., Van Poznak C.H., Hayes D.F., Chugh R., Kunju L.P., Talpaz M., Schott A.F., Chinaiyan A.M. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. *Nat Genet*. 2013 Dec; 45(12): 1446-51. doi: 10.1038/ng.2823. Epub 2013 Nov 3.
32. Toy W., Shen Y., Won H., Green B., Sakr R.A., Will M., Li Z., Gala K., Fanning S., King T.A., Hudis C., Chen D., Taran T., Hortobagyi G., Greene G., Berger M., Baselga J., Chandarlapaty S. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet*. 2013 Dec; 45(12): 1439-45. doi: 10.1038/ng.2822. Epub 2013 Nov 3.
33. Schiavon G., Hrebien S., Garcia-Murillas I., Cutts R.J., Pearson A., Tarazona N., Fenwick K., Kozarewa I., Lopez-Knowles E., Ribas R., Nerurkar A., Osin P., Chandarlapaty S., Martin L.A., Dowsett M., Smith I.E., Turner N.C. Analysis of ESR1 mutation in circulating tumor DNA demonstrates evolution during therapy for metastatic breast cancer. *Sci Transl Med*. 2015 Nov 11; 7(313): 313ra182. doi: 10.1126/scitranslmed.aac7551.
34. Fribbens C., O'Leary B., Kilburn L., Hrebien S., Garcia-Murillas I., Beaney M., Cristofanilli M., Andre F., Loi S., Loibl S., Jiang J., Bartlett C.H., Koehler M., Dowsett M., Bliss J.M., Johnston S.R., Turner N.C. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 1; 34(25): 2961-8. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3061. Epub 2016 Jun 6.
35. Yu M., Bardia A., Aceto N., Bersani F., Madden M.W., Donaldson M.C., Desai R., Zhu H., Comaills V., Zheng Z., Wittner B.S., Stojanov P., Brachtel E., Sgroi D., Kapur R., Shioda T., Ting D.T., Ramaswamy S., Getz G., Iafrate A.J., Benes C., Toner M., Mabeswaran S., Haber D.A. Cancer therapy. Ex vivo culture of circulating breast tumor cells for individualized testing of drug susceptibility. *Science*. 2014 Jul 11; 345(6193): 216-20. doi: 10.1126/science.1253533.

36. Magnani L., Frige G., Gadaleta R.M., Corleone G., Fabris S., Kempe M.H., Versbure P.J., Barozzi I., Virillo V., Hong S.P., Perone Y., Saini M., Trumpp A., Viale G., Neri A., Ali S., Colleoni M.A., Pruneri G., Minucci S. Acquired CYP19A1 amplification is an early specific mechanism of aromatase inhibitor resistance in ER α metastatic breast cancer. *Nat Genet.* 2017 Mar; 49(3): 444-450. doi: 10.1038/ng.3773. Epub 2017 Jan 23.

37. Lee M.J., Ye A.S., Gardino A.K., Heijink A.M., Sorger P.K., MacBeath G., Yaffe M.B. Sequential application of anticancer drugs enhances cell death by rewiring apoptotic signaling networks. *Cell.* 2012 May 11; 149(4): 780-94. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.031.

38. Erler J.T., Lindig R. Network medicine strikes a blow against breast cancer. *Cell.* 2012 May 11; 149(4): 731-3. doi: 10.1016/j.cell.2012.04.014.

39. Garber K. Targeting copper to treat breast cancer. *Science.* 2015 Jul 10; 349(6244): 128-9. doi: 10.1126/science.349.6244.128.

40. Chan N., Willis A., Kornhauser N., Ward M.M., Lee S.B., Nackos E., Seo B.R., Chuang E., Cigler T., Moore A., Donovan D., Vallee Cobham M., Fitzpatrick V., Schneider S., Wiener A., Guillaume-Abraham J., Aljom E., Zerkowicz R., Warren J.D., Lane M.E., Fischbach C., Mittal V., Vabdat L. Influencing the Tumor Microenvironment: A Phase II Study of Copper Depletion Using Tetrathiomolybdate in Patients with Breast Cancer at High Risk for Recurrence and in Preclinical Models of Lung Metastases. *Clin Cancer Res.* 2017 Feb 1; 23(3): 666-676. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1326. Epub 2016 Oct 21.

41. Couch F.J., Shmelis H., Hu C., Hart S.N., Polley E.C., Na J., Hallberg E., Moore R., Thomas A., Lilyquist J., Feng B., McFarland R., Pesaran T., Huether R., LaDuca H., Chao E.C., Goldgar D.E., Dolinsky J.S. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2017 (in press). doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0424. [Epub ahead of print].

42. Easton D.F., Pharoah P.D., Antoniou A.C., Tischkowitz M., Tavitgian S.V., Nathanson K.L., Devilee P., Meindl A., Couch F.J., Southey M., Goldgar D.E., Evans D.G., Chenevix-Trench G., Rahman N., Robson M., Domchek S.M., Foulkes W.D. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med.* 2015 Jun 4; 372(23): 2243-57. doi: 10.1056/NEJMSr1501341. Epub 2015 May 27.

43. Kean S. Breast cancer. The "other" breast cancer genes. *Science.* 2014 Mar 28; 343(6178): 1457-9. doi: 10.1126/science.343.6178.1457.

44. Sokolenko A., Imyanitov E. Multigene testing for breast cancer risk assessment: an illusion of added clinical value. *Chin Clin Oncol.* 2017 Apr; 6(2): 15. doi: 10.21037/cco.2017.03.02.

45. Thompson E.R., Rowley S.M., Li N., McNerny S., Devereux L., Wong-Brown M.W., Trainer A.H., Mitchell G., Scott R.J., James P.A., Campbell I.G. Panel Testing for Familial Breast Cancer: Calibrating the Tension Between Research and Clinical Care. *J Clin Oncol.* 2016 May 1; 34(13): 1455-9. doi: 10.1200/JCO.2015.63.7454. Epub 2016 Jan 19.

46. Iyelveva A.G., Imyanitov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract.* 2016 Aug 23; 14(1): 17. doi: 10.1186/s13053-016-0057-2. eCollection 2016.

47. Moiseyenko V.M., Dolmatov G.D., Moiseyenko F.V., Ivantsov A.O., Volkov N.M., Chubenko V.A., Abduloeva N.Kb., Bogdanov A.A., Sokolenko A.P., Imyanitov E.N. High efficacy of cisplatin neoadjuvant therapy in a prospective series of patients carrying BRCA1 germ-line mutation. *Med Oncol.* 2015 Apr; 32(4): 89.

48. Robson M., Im S.A., Senkus E., Xu B., Domchek S.M., Masuda N., Delaloge S., Li W., Tung N., Armstrong A., Wu W., Goessl C., Runswick S., Conte P. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017 Aug 10; 377(6): 523-533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450. Epub 2017 Jun 4.

49. Martins F.C., De S., Almendro V., Gönen M., Park S.Y., Blum J.L., Herlihy W., Ethington G., Schnitt S.J., Tung N., Garber J.E., Fette K., Michor F., Polyak K. Evolutionary pathways in BRCA1-associated breast tumors. *Cancer Discov.* 2012 Jun; 2(6): 503-11. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0325. Epub 2012 Apr 10.

50. Sokolenko A.P., Savonevich E.L., Ivantsov A.O., Raskin G.A., Kuligina E.S., Gorodnova T.V., Preobrazhenskaya E.V., Klesbchov M.A., Tiurin V.I., Mukhina M.S., Kotiv K.B., Shulga A.V., Kuznetsov S.G., Berlev I.V., Imyanitov E.N. Rapid selection of BRCA1-proficient tumor cells during neoadjuvant therapy for ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers. *Cancer Lett.* 2017 Jul 1; 397: 127-132. doi: 10.1016/j.canlet.2017.03.036. Epub 2017 Apr 1.

51. Boudin L., Gonçalves A., Sabatier R., Moretta J., Sfumato P., Asseeva P., Livon D., Bertucci F., Extra J.M., Tarpin C., Houvenaeghel G., Lambaudie E., Tallet A., Resbeut M., Sobol H., Charafe-Jauffret E., Calmels B., Lemarie C., Bober J.M., Viens P., Eisinger F., Chabannon C. Highly favorable outcome in BRCA-mutated metastatic breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2017 Mar; 52(3): 498. doi: 10.1038/bmt.2016.291. Epub 2017 Jan 16.

52. Wang Y., Waters J., Leung M.L., Unrub A., Rob W., Shi X., Chen K., Scheet P., Vattathil S., Liang H., Multani A., Zhang H., Zhao R., Michor F., Meric-Bernstam F., Navin N.E. Clonal evolution in breast cancer revealed by single nucleus genome sequencing. *Nature.* 2014 Aug 14; 512(7513): 155-60. doi: 10.1038/nature13600. Epub 2014 Jul 30.

53. Nolan E., Savas P., Policheni A.N., Darcy P.K., Vaillant F., Mintoff C.P., Dushyantben S., Mansour M., Pang J.B., Fox S.B., Kathleen Cunningham Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer (kConFab), Perou C.M., Visvader J.E., Gray D.H.D., Loi S., Lindeman G.J. Combined immune checkpoint blockade as a therapeutic strategy for BRCA1-mutated breast cancer. *Sci Transl Med.* 2017 (in press).

54. Tung N., Lin N.U., Kidd J., Allen B.A., Singh N., Wenstrup R.J., Hartman A.R., Winer E.P., Garber J.E. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 May 1; 34(13): 1460-8.