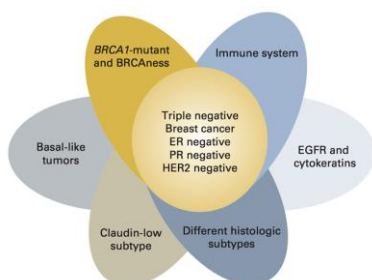


## Трижды-негативный рак молочной железы – гетерогенная группа. Современные терапевтические перспективы на развивающемся молекулярном ландшафте

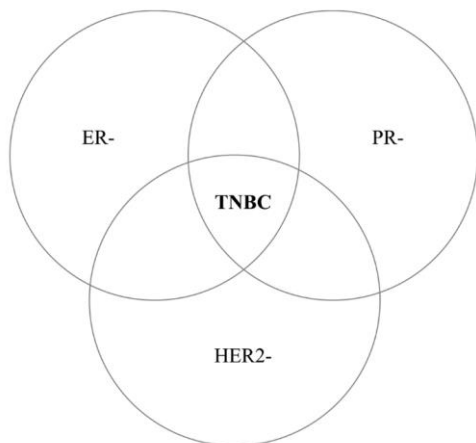


*Вторушин С.В.*

## Эссенциальные признаки ТНРМЖ

- иммунофенотип ER-/PR-/Her2-neu -
- 15-20% от всех карцином молочной железы
- молодой возраст (50% больных моложе 50 лет)
- агрессивное течение
- высокий метастатический потенциал
- высокий риск рецидива (пиковый характер)
- неблагоприятный клинический исход
- высокая степень морфологической, генетической, метаболической и иммунной гетерогенности
- «парадокс ТНРМЖ»

## “A disease defined by negatives is no one disease!”



Andrew Tutt, MD, Professor, Head of the Division of Breast Cancer Research

**ICR** The Institute of  
Cancer Research

3

## Молекулярная классификация ТНРМЖ

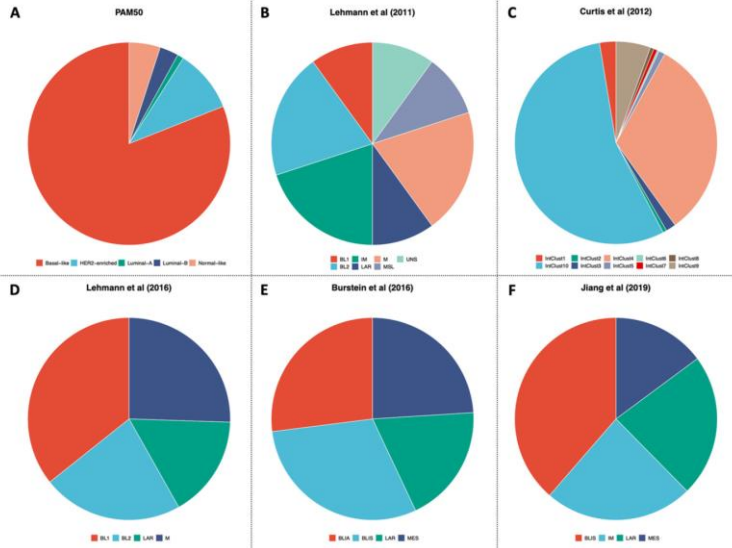
- **Lehman et al (2011)** провели анализ генной экспрессии более 500 ТНРМЖ и выделили 7 уникальных подтипов:
  - Базальноподобный 1 (BL1)
  - Базальноподобный 2 (BL2)
  - Иммуномодуляторный (IM)
  - Мезенхимальный (M)
  - Мезенхимально-стволоподобный (MSL)
  - Люминальный/андрогенрецепторный (LAR)
  - Нестабильный (UNS)
- **Burstein et al (2015)** на основании анализа 200 ДНК и РНК больных ТНРМЖ выделили 4 подтипа:
  - Люминальный андрогенрецепторный (LAR)
  - Мезенхимальный (M)
  - Базальноподобный иммуносупрессированный (BLIS)
  - Базальноподобный иммуноактивированный (BLIA)

4

Классификация Lehman	Классификация Burstein	TNBC type4
Базальноподобный 1 (BL1)	Базальноподобный иммуноактивированный (BLIA)	Базальноподобный 1 (BL1)
Базальноподобный 2 (BL2)	Базальноподобный иммуносупрессированный (BLIS)	Базальноподобный 2 (BL2)
Люминальный андроген-рецепторный (LAR)	Люминальный андроген-рецепторный (LAR)	Люминальный андроген-рецепторный (LAR)
Мезенхимальный (M)	Мезенхимальный (M)	Мезенхимальный (M)
Мезенхимальноподобный (MSL)		
Иммуномодуляторный (IM)		
Нестабильный (UNS)		

## ТНРМЖ в исследованиях



Triple-negative breast cancer molecular subtypes across studies. Transcriptomic-based and gene expression-based subtypes of triple-negative breast cancer (TNBC) according to PAM50<sup>28</sup> (a) and defined by Lehmann et al.<sup>20,22</sup> (b and d), Curtis et al.<sup>24</sup> (c), Burstein et al.<sup>23</sup> (e), and Jiang et al.<sup>25</sup> (f). BLIA basal-like immune-activated, BLIS basal-like immunosuppressed, BL1 basal-like 1, BL2 basal-like 2, IM immunomodulatory, IntCust integrative clusters, LAR luminal androgen receptor, M mesenchymal, MES mesenchymal, MSL mesenchymal stem-like, UNS unstable. Figures were generated by reanalysis of publicly available studies and open-source platforms (cBioPortal <https://www.cbioportal.org>).

## Базальноподобные субтипы

- 75-80% всех случаев тройного негативного РМЖ

### Базальноподобный тип 1 или иммуноактивированный тип

- высокие показатели индекса Ki67
- высокая частота повреждений ДНК и генов, регулирующих клеточный цикл, в частности мутации *TP53*
- высокая амплификация *MYC*, *CDK6* или *CCNE1*, мутаций в *BRCA2*, *PTEN*, *MDM2*, *RB1*
- наибольшая частота полного ответа на неоадъювантную химиотерапию

7

## Базальноподобные субтипы

### Базальноподобный тип 2 или иммуносупрессивный тип

- ассоциирован с повышенными показателями активности метаболических путей и сигнальных факторов роста
- снижение количества В- и Т- клеток, НК клеток как в цитокиновом, так и в иммунном пути ответа
- худший прогноз

8

## Мезенхимальный субтип

- наличие механизмов, лежащих в основе ЭМП
- низкая экспрессия клаудина
- преобладание генов, ассоциированных с явлениями ангиогенеза и клеточной стволовости
- преобладание метапластических карцином
- часто дискогезивное строение с диффузным разобщением изолированных структур и клеток в строме
- высокая экспрессия PD-L1
- тропизм метастазов к легким
- наличие в опухолевой строме M2 макрофагов, регуляторных Т-клеток и низкое содержание CD8+ Т-клеток
- Клетки claudin-low опухолей молочной железы, отличаются наличием «мезенхимальных» признаков (повышенная экспрессия CD44, виментина, N-cadherin, низкая степень дифференцировки)

9

## LAR субтип (luminal androgen receptor subtype)

- резко выраженная экспрессия рецепторов андрогенов (AR)
- опухоли проявляют люминальный паттерн в экспрессии генов (высокая экспрессия *FOXA1*, *GATA3*, *SPDEF*, *XBP1*)
- выявлены мутации в *PIK3CA* (55%), *KMT2C* (19%) и *CDH1* (13%)
- LAR субтип ассоциирован с более пожилым возрастом пациенток
- характерно наличие апокриновой дифференцировки
- низкие значения индекса Ki67
- отсутствие экспрессии AR - quadruple-negative breast cancer (QNBC)

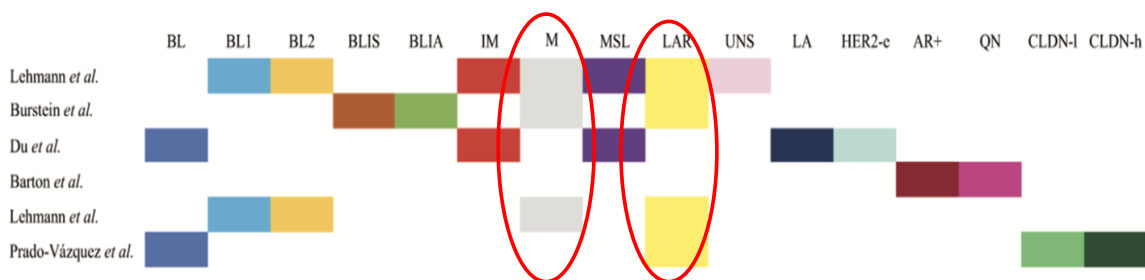
10

## LAR субтип (luminal androgen receptor subtype)

- наибольшая частота метастатического поражения региональных лимфоузлов
- тропизм к метастатическому поражению костей
- наибольшая устойчивость новообразования к неoadъювантной химиотерапии с использованием антрациклинов и/или таксанов
- частота pCR опухоли составляет чуть более 14%
- высокая чувствительность к антиандрогенным препаратам (бикалутамиду и энзалутамиду)
- LAR-клеточные линии имеют практически сопоставимую с ER-положительной MCF7 клеточной линией высокую чувствительность к CDK4/6 ингибиторам
- чувствительны к двойному ингибированию PI3K и mTOR

11

## Сходства и различия в молекулярных классификациях ТНРМЖ

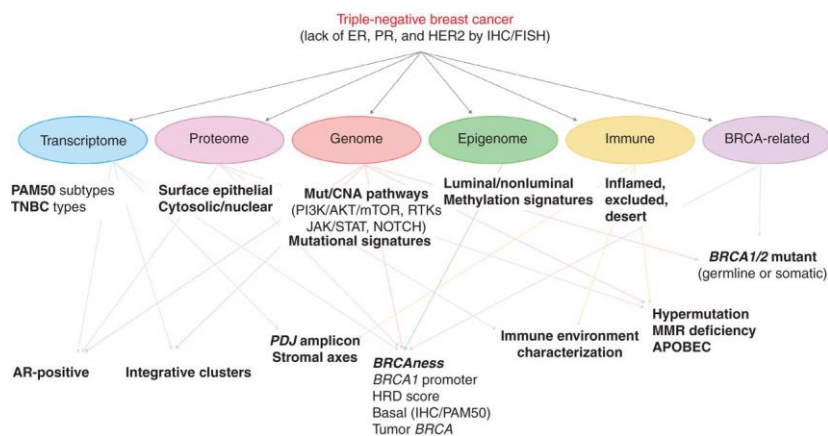


BLIS: Basal-like immune suppressed. BLIA: Basal-like immune-activated. IM: Immunomodulatory. M: Mesenchymal. MSL: Mesenchymal stem-like. LAR: Luminal androgen receptor. UNS: Unstable. LA: Luminal/apocrine. HER2-e: HER2-enriched. AR+: Androgen receptor positive. QN: Quadruple-negative breast cancer. CLDN-l: Claudin-low. CLDN-h: Claudin-high.

Garpis N, Damaskos C, Garpis A, et al. Molecular Classification and Future Therapeutic Challenges of Triple-negative Breast Cancer. *In Vivo*. 2020;34(4):1715-1727. doi:10.21873/invivo.11965

12

## Взаимодействия в молекулярной классификации ТНРМЖ



Ana C. Garrido-Castro et al. Cancer Discov 2019;9:176-198

AACR American Association  
for Cancer Research

CANCER DISCOVERY

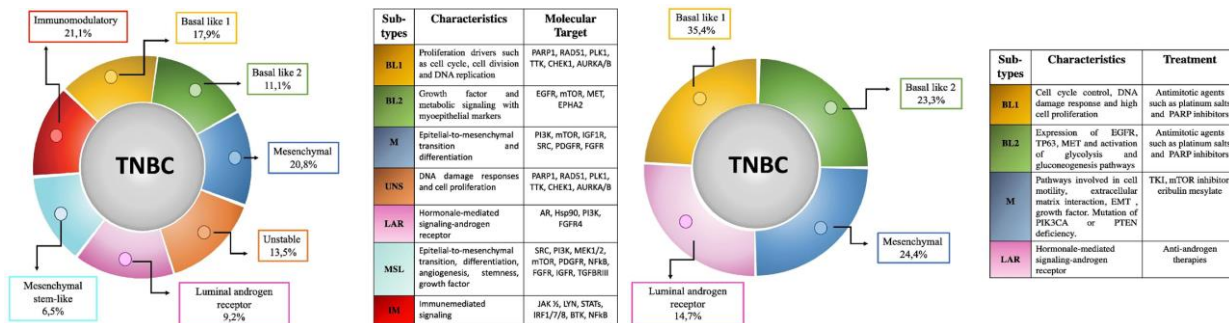
13

## Гетерогенность ТНРМЖ - нерешенная загадка

- Исследования подчеркивают неотъемлемые проблемы, связанные с определением ТНРМЖ, поскольку они не четко отражают молекулярную сущность.
- Что является очевидным, так это то, что люминальные (ER+ или AR+) и нелюминальные (базальные и мезенхимальные) опухоли имеют очень разные эволюционные пути, обусловленные гистогенезом и различиями в эпигенетических процессах.
- **Метастатический ТНРМЖ демонстрирует большую биологическую гетерогенность и генетическую сложность по сравнению с ранней стадией.**

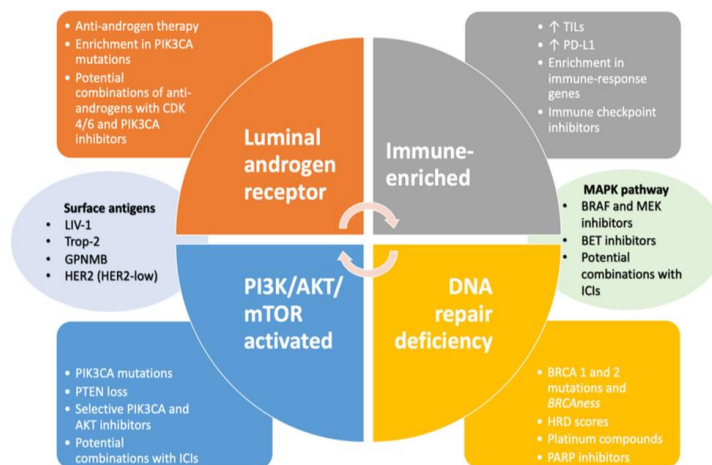
14

## Терапевтические подходы при ТНРМЖ



L. Gerrata, D. Basile, G. Buono, S. De Placido, M. Giuliano, S. Minichillo, A. Coinu, F. Martorana, I. De Santo, L. Del Mastro, M. De Laurentis, F. Puglisi, G. Arpino, Androgen receptor in triple negative breast cancer: A potential target for the targetless subtype, Cancer Treatment Reviews, Volume 68, 2018, Pages 102-110, <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.06.005>.

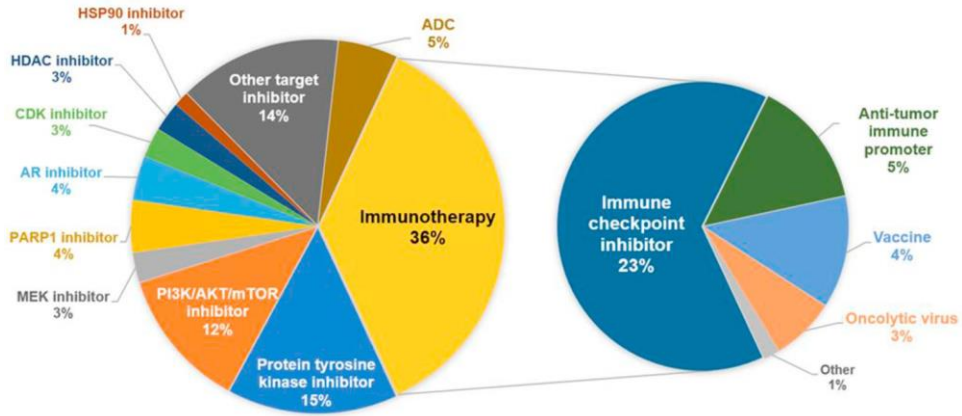
## Терапевтические подходы при ТНРМЖ



Marra, A., Trapani, D., Viale, G. *et al.* Practical classification of triple-negative breast cancer: intratumoral heterogeneity, mechanisms of drug resistance, and novel therapies. *npj Breast Cancer* 6, 54 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41523-020-00197-2>

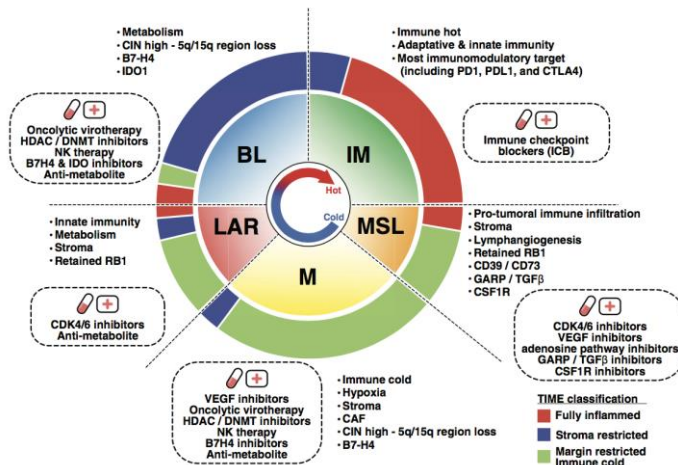


# Ландшафт клинических исследований ТНРМЖ



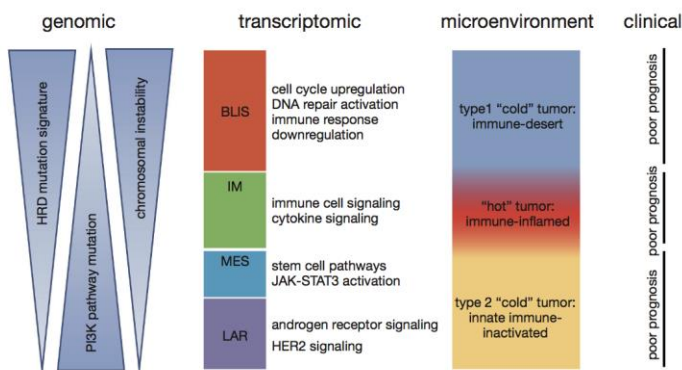
Xupeng Bai, Jie Ni, Julia Beretov, Peter Graham, Yong Li, **Triple-negative breast cancer therapeutic resistance: Where is the Achilles' heel?** Cancer Letters, Volume 497, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.10.016>.

# На пути к прецизионной иммунотерапии ТНРМЖ



Bareche Y, Buissert L, Guosso T, Girard E, Venet D, Dupont F, Desmedt C, Larsimont D, Park M, Rothé F, Stagg J, Sotiriou C. Unraveling Triple-Negative Breast Cancer Tumor Microenvironment Heterogeneity: Towards an Optimized Treatment Approach. J Natl Cancer Inst. 2020 Jul 1;112(7):708-719. doi: 10.1093/jnci/djz208. PMID: 31665482; PMCID: PMC7357326.

## Ассоциация транскриптомных подтипов ТНРМЖ с другими характеристиками опухоли

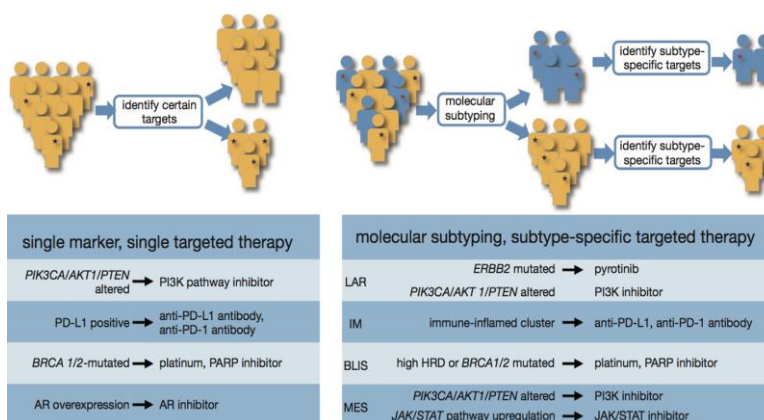


Zhao S, Zuo WJ, Shao ZM, Jiang YZ. Molecular subtypes and precision treatment of triple-negative breast cancer. *Ann Transl Med.* 2020;8(7):499. doi:10.21037/atm.2020.03.194

19

## Трансформация парадигмы лечения ТНРМЖ

- Молекулярный подтип ТНРМЖ позволяет идентифицировать молекулярно-гомогенные группы с обогащением определенных геномных изменений.
- Клинические исследования конкретных подтипов могут быть эффективным методом разработки лекарств.
- По мере накопления данных клинических испытаний парадигма лечения в контексте транскриптомного подтипа может быть окончательно разработана и адаптирована для пациентов с ТНРМЖ.



Zhao S, Zuo WJ, Shao ZM, Jiang YZ. Molecular subtypes and precision treatment of triple-negative breast cancer. *Ann Transl Med.* 2020;8(7):499. doi:10.21037/atm.2020.03.194

20

## Морфологическая гетерогенность ТНРМЖ Гистопатология все еще важна?

- Не все базальные карциномы и в целом ТНРМЖ обладают одинаковыми гистопатологическими характеристиками и одинаковыми прогностическими особенностями.
- Рассмотрение всех ТНРМЖ как агрессивных новообразований не совсем правильное, поскольку групповая дефиниция ТНРМЖ включает в себя карциномы low и high grade.

21

## Разнообразный спектр морфологии ТНРМЖ

### Low grade:

- аденоидно-кистозная карцинома
- секреторная карцинома
- фиброматозо-подобная карцинома
- аденосквамозная карцинома низкой степени злокачественности
- карцинома из высоких клеток с обратной полярностью

### High grade:

- инвазивная протоковая карцинома, NOS
- плоскоклеточная карцинома
- веретено-клеточная карцинома
- метапластическая карцинома
- карцинома с гетерологичными элементами
- карцинома с медуллярными признаками
- **Большинство (88%) - инвазивная протоковая карцинома NOS (grade 3)**

22

Histologic Type	Main genetic features/Therapeutic targets
Adenoid-Cystic Carcinoma	MTB/MYBL1 activation
Secretory Carcinoma	ETV6-NTRK3
Other salivary gland-like tumors (adenomyoepithelioma, polymorphous carcinoma, mucoepidermoid carcinoma)	- PIK3CA (adenomyoepithelioma) - PRKD gene rearrangement (polymorphous carcinoma) - MAML2 rearrangements (mucoepidermoid carcinoma)
Low-Grade Adenosquamous Metaplastic Breast Carcinoma	PIK3CA mutations, lack of TP53 mutations
Solid Papillary Carcinoma with Reverse Polarity (solid papillary breast carcinoma resembling the tall cell variant of papillary thyroid neoplasms)	IDH2 R172 and PIK3CA hotspot mutations
Invasive ductal carcinoma NOS	BRCA1, TP53
Metaplastic Carcinoma	TP53 mutations, PI3K and WNT pathways, MSL and claudin-low genetic similarities, epithelial-to-mesenchymal transition markers
Apocrine Carcinoma	AR expression (LAR subtype), PIK3CA pathway mutations
Medullary carcinoma	Correlation with IM intrinsic molecular subtype

Filippo Borri, Annarita Granaglia, **Pathology of triple negative breast cancer**, Seminars in Cancer Biology, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.06.005>.

23

## Значение клинико-патологических характеристик ТНРМЖ

- Balkenhol MCA, Vreuls W, Wauters CAP, Mol SJJ, van der Laak JAWM, Bult P. **Histological subtypes in triple negative breast cancer are associated with specific information on survival.** Ann Diagn Pathol. 2020 Jun;46:151490. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151490. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32179443.
- Naoko Honma, Hideaki Ogata, Akimitsu Yamada, Yoko Matsuda, Keiichi Kontani, Mika Miyashita, Tomio Arai, Eiichi Sasaki, Kazutoshi Shibuya, Tetuo Mikami, Masataka Sawaki, **Clinicopathological characteristics and prognostic marker of triple-negative breast cancer in older women**, Human Pathology, Volume 111, 2021.

24

## Заключение:

- ТНРМЖ - это гетерогенное заболевание, которое включает в себя различные гистологические и молекулярные подтипы с разными исходами.
- На данный момент молекулярная классификация должна использоваться в качестве дополнения к гистопатологической оценке, а не ее замены.
- Традиционная оценка гистологических переменных при надлежащем выполнении обеспечивает простой, недорогой и высокоточный метод оценки биологических характеристик опухоли и прогноза пациента.
- Не все ТНРМЖ имеют плохой прогноз, и поэтому стратификация риска необходима для адаптации, эскалации/деэскалации терапии.
- Каждый подтип определяется конкретными транскриптомными и генетическими изменениями, которые потенциально могут быть таргетированы.
- Более точное определение «иммунограммы» ТНРМЖ необходимо для правильного отбора пациентов для лечения на основе иммунотерапии и, одновременно, для реализации инновационных стратегий повышения иммуногенности.

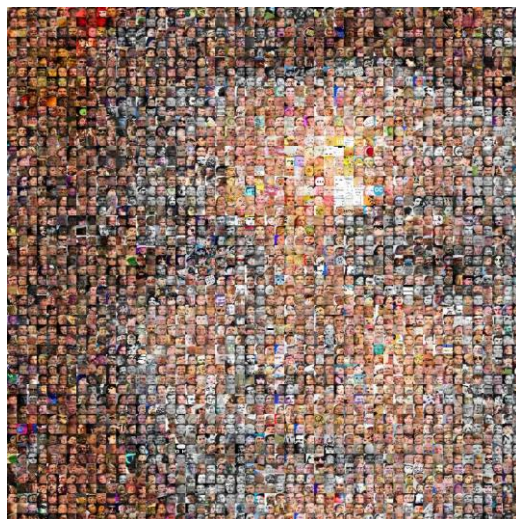
25

## Заключение:

- ТНРМЖ является исключительно рабочим термином, учитывая выраженную гистопатологическую, транскриптомную и геномную гетерогенность, которая охватывает эту подгруппу РМЖ.
- Применение технологий multi-omics и биокомпьютерных алгоритмов, а также новых дизайнов клинических исследований настоятельно необходимы для расширения терапевтического арсенала против ТНРМЖ и формирования пути к индивидуализированному противоопухолевому лечению.

26

**Спасибо за внимание!**



**“Стратегия тысячи лиц”**