



# «Трижды позитивный рак молочной железы: клинико-морфологические особенности»

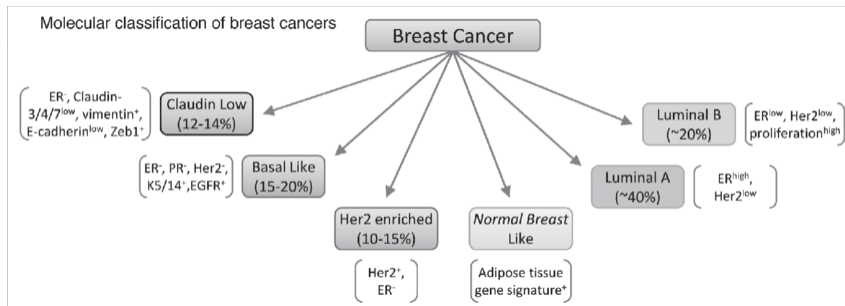
Урезкова М.М.

ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова

2021 год



## Актуальность



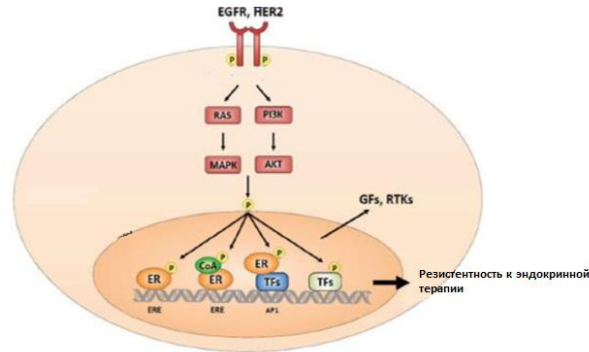
Некоторые исследователи в последнее время из группы Люминальных В выделяют трижды-позитивный подтип (ТПРМЖ), подразумевающий экспрессию как рецепторов к гормонам, так и гиперэкспрессию HER2. Впервые термин «трижды-позитивный» РМЖ был предложен P. Vici в обзоре «Triple positive breast cancer: A distinct subtype?». [1]

Исследования профилей экспрессии генов показали, что HER2+/ПГ+ и HER2+/ПГ- опухоли являются разными подтипами с различным прогнозом в отсутствие блокады HER2, что подтверждает различия в их клинических характеристиках и поведении.

[1] Patrizia Vici et al. Triple positive breast cancer: a distinct subtype? *Cancer Treat Rev.* 2015 Feb;41(2):69-76. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.12.005. PMID: 25554445 DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.12.005.



## Механизм перекрёстного взаимодействия между сигнальными путями ER и HER2



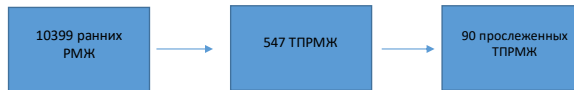
адаптация Montagna, Emilia & Colleoni, Marco. (2019). Hormonal treatment combined with targeted therapies in endocrine-responsive and HER2-positive metastatic breast cancer. Therapeutic Advances in Medical Oncology

Несмотря на наличие множественных мишеней для терапии (рецепторы эстрогенов и HER2), в исследованиях выживаемости показано, что ТПРМЖ имеет прогноз хуже, чем трижды-негативный [1]. Худший прогноз связан с двунаправленной перекрёстной связью (crosstalk) между путями сигналинга РЭ и HER2. Crosstalk обуславливает развитие резистентности к терапии у пациентов в группе трижды-позитивных опухолей [2].

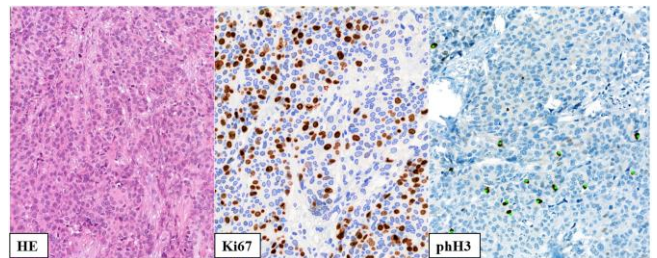
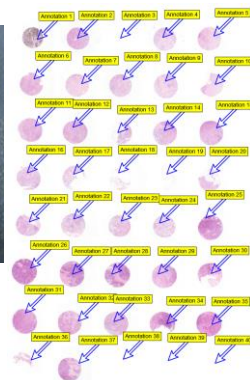
[1] Patrizia Vici et al. Triple positive\* early breast cancer: an observational multicenter retrospective analysis of outcome. Oncotarget. 2016 Apr 5;7(14):17932-44. doi: 10.18632/oncotarget.7480.  
 [2] M. De Laurentiis, G. Arpino, E. Massarelli, et al. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. Clin Cancer Res, 11 (2005), pp. 4741-4748



## Материал и методы



Гистологические мультиблоки (тканевые матрицы)



Подсчёт индекса Ki67 и количества pHH3+ клеток методом машинного анализа.

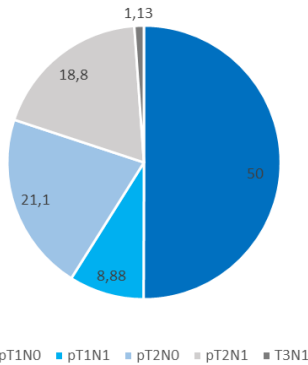


## Результаты

Возраст пациентов - в среднем **50,7** лет (от 23 до 81 года);  
**54,4%** - BCS, **45,6%** - ME;

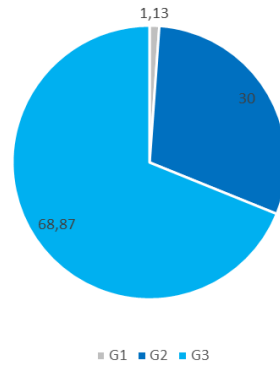


% пациентов, n=90



Распределение по стадиям

% пациентов, n=90



Распределение по степени гистологической злокачественности



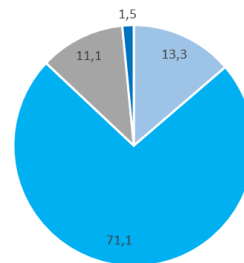
## NPI



NPI Groupings	NPI Score	% 10-years OS
Excellent prognostic group	≤2.40	96
Good prognostic group	2.42-3.40	93
Moderate prognostic group	3.42-5.40	
Moderate group 1	3.42-4.40	81
Moderate group 2	4.42-5.40	74
Poor prognostic group	≥5.42	
Poor group	5.42-6.40	50
Very poor group	≥6.50	38

Abbreviations: NPI = Nottingham Prognostic Index; OS = overall survival.

% пациентов, n=90

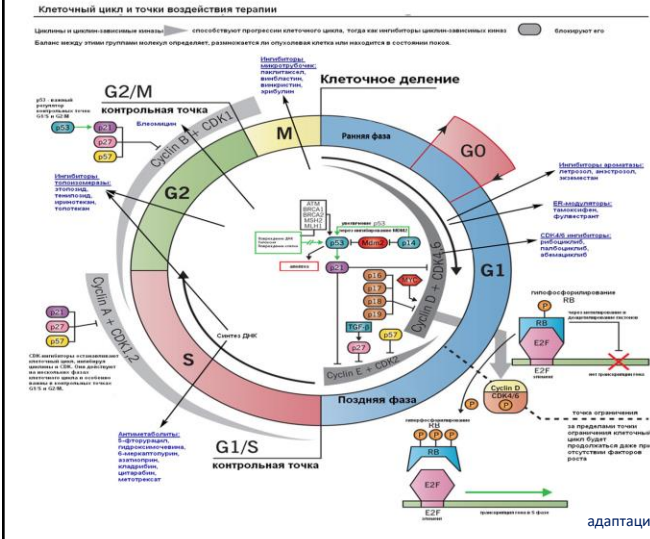


■ Хороший прогноз ■ Средний прогноз ■ Плохой прогноз ■ Очень плохой прогноз

Распределение по прогностическим группам



# Клеточный цикл

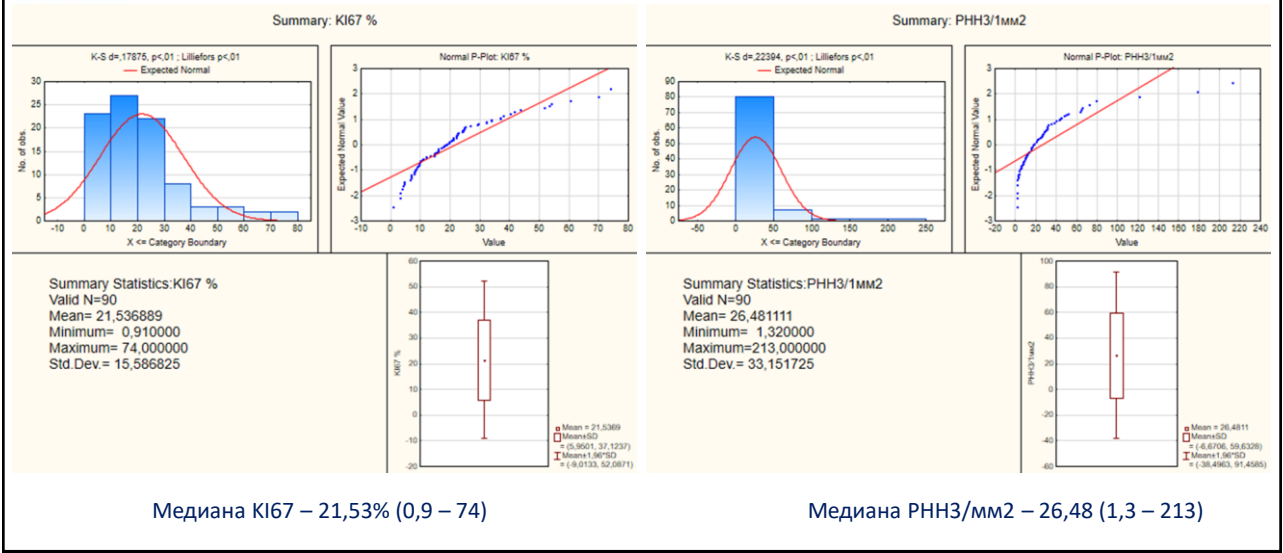


Были исследованы:

- KI67
- PNH3
- CyclinD1
- TOP2A
- CDK4/6
- Клеточная плотность опухоли
- Доля пролиферирующих опухолевых клеток в фазе митоза.



# KI67 и PNH3

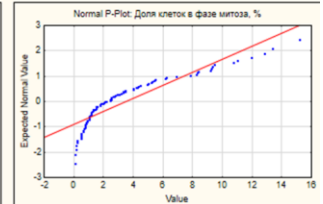
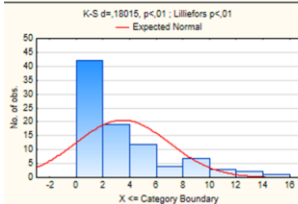
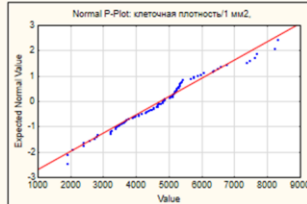
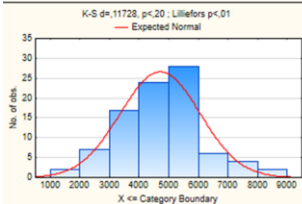




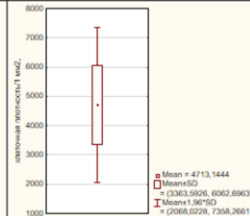
## Клеточная плотность опухоли и доля пролиферирующих клеток в фазе митоза

Summary: клеточная плотность/1 мм<sup>2</sup>,

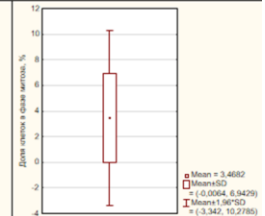
Summary: Доля клеток в фазе митоза, %



Summary Statistics:клеточная плотность/1 мм<sup>2</sup>,  
Valid N=90  
Mean=4713,14444  
Minimum=1876,000000  
Maximum=8310,000000  
Std.Dev.=1349,551865



Summary Statistics:Доля клеток в фазе митоза, %  
Valid N=90  
Mean= 3,468224  
Minimum= 0,062781  
Maximum= 15,176078  
Std.Dev.= 3,474627



Медиана клеточной плотности опухоли/мм<sup>2</sup> – 4713  
(1876 – 8310)

Медиана доли пролиферирующих клеток в фазе митоза –  
3,46% (0,06 – 15,17)



- **Циклин D1** - одна из основных регуляторных молекул клеточного цикла. Он принадлежит к семейству циклинов D-типа, которые регулируют прогрессирование клеточного цикла от фазы G1 к фазе S, регулируя активность циклин-зависимых киназ (CDK). Пороговое значение для Cyclin D1 – 40% [1].

В нашем исследовании **34%** пациентов имели CyclinD1-позитивные опухоли (n=47).

- Высокая экспрессия **TOP2A**, определяемая с помощью ИГХ, ассоциирована с высокой степенью гистологической злокачественности в РМЖ и высоким индексом Ki-67. TOP2A может служить дополнительным критерием, позволяющим отнести пациента с РМЖ в группу более неблагоприятного прогноза. Пороговое значение для TOP2A (ИГХ) – 30% [2].

В нашем исследовании **20,3%** пациентов имели TOP2A -позитивные опухоли.

[1] Mohammadzadeh F, Hani M, Ranaee M, Bagheri M. Role of cyclin D1 in breast carcinoma. J Res Med Sci. 2013;18(12):1021-1025.

[2] An X, Xu F, Luo R, Zheng Q, Lu J, Yang Y, Qin T, Yuan Z, Shi Y, Jiang W, Wang S. The prognostic significance of topoisomerase II alpha protein in early stage luminal breast cancer. BMC Cancer. 2018 Mar 27;18(1):331. doi: 10.1186/s12885-018-4170-7. PMID: 29587760; PMCID: PMC5870251.



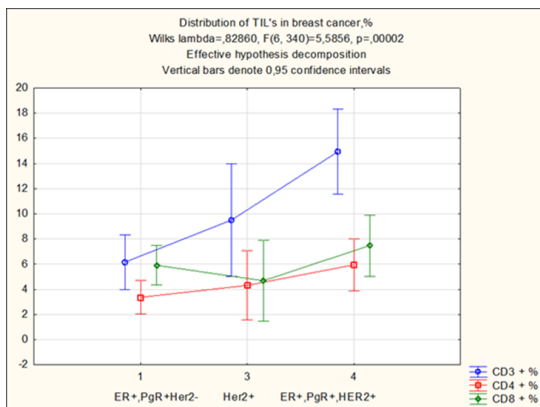
- Циклинзависимые киназы (CDK) 4 и 6** опосредуют переход из фазы G0/G1 в фазу S клеточного цикла. Они образуют комплекс с циклином D, способствуя фосфорилированию и, следовательно, инактивации подавляющего опухоль белка ретинобластомы (Rb). За счет ингибирования CDK4/6 Rb дефосфорилируется, что приводит к остановке клеточного цикла. Три из ингибиторов CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб) в настоящее время изучаются при различных типах опухолей. Сверхактивные в отношении клеток РМЖ, эти ингибиторы предлагают эффективный терапевтический подход против РМЖ [1].

**55,5%** пациентов из группы трижды-позитивных опухолей имели ИГХ экспрессию CDK4/6.

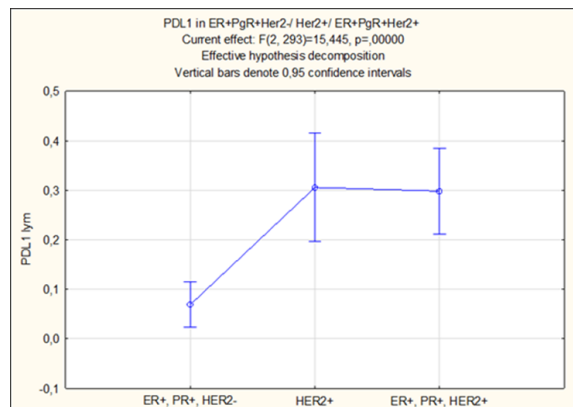
[1]Matutino, A.; Amaro, C.; Verma, S. CDK4/6 inhibitors in breast cancer: Beyond hormone receptor-positive HER2-negative disease. Ther. Adv. Med. Oncol. 2018, 10, 1758835918818346.



TIL's



В группе ТПРМЖ уровень CD3+ и CD8+ Т-лимфоцитов достоверно выше, чем в обеих группах сравнения (p=00002). Уровень CD4+ в ТПРМЖ выше, чем в Люминальных А, однако ниже, чем в HER2+ карциномах (p=0,00002). Однако общий уровень TIL's в группе ТПРМЖ выше, чем в двух остальных группах (p=0,0000).



Процент опухолей, имеющих PDL-1 экспрессию в опухоль-инфильтрирующих клетках в группе трижды-позитивных и HER2+ карцином оказался примерно одинаковым (29,8% и 30,5% соответственно), он был существенно выше, чем в группе Люминальных А карцином (6,8%) (p=0,0000).



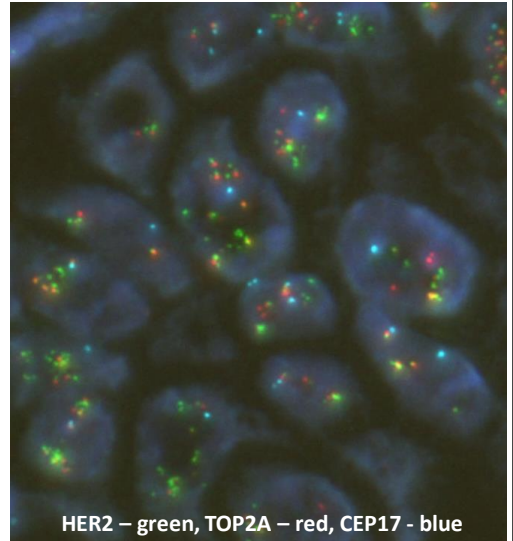
## FISH-исследование



Во всех случаях была выявлена амплификация гена HER2 (группа 1 (HER2/CEN17  $\geq 2$ , среднее количество сигналов HER2  $\geq 4$ ) – **89,7%**, группа 3 (HER2/CEN17  $< 2$ , среднее количество сигналов HER2  $\geq 6$ ) – **10,3%**, n=39).

Среднее количество сигналов HER2 в клетках составило **7,3**.

Ко-амплификация HER2 и TOP2A выявлена в **30,7%** случаев (n=39).



HER2 – green, TOP2A – red, CEP17 - blue



## Генетическое исследование



Путь PI3K представляет собой очень сложную внутриклеточную сеть, которая играет важную роль в росте и пролиферации клеток рака молочной железы и участвует в эндокринной резистентности в РЭ-положительных опухолях. [1]

По литературным данным мутация встречается в 28% ГР+/РМЖ и в 10% ТНРМЖ [2].

В нашей популяции мутация PIK3CA была выявлена в **21,5%** случаев (n=65). Самой часто встречающейся мутацией оказалась **H1047R**.

[1] Paplomata E, O'Regan R. The PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer: targets, trials and biomarkers. Ther Adv Med Oncol. 2014;6(4):154-166. doi:10.1177/1758834014530023

[2] Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. Annals of Oncology; Published online 24 January 2020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.11.006>



## Адьювантная терапия



Вид терапии	pT1b (n=8)	pT1c (n=43)	pT2 (n=33)	pT3 (n=1)
Таргетная	50%	53,4%	42,4%	100%
Гормональная	87,5%	74,4%	78,7%	-
Химиотерапия	50%	76,7%	66,6%	100%

В целом, комбинацию гормональной, таргетной и химиотерапии получили 29 пациенток (32,2%), комбинацию двух видов терапии – 23 пациентки (25,5%), один вид терапии получило 33 пациентки (36,6%), по 5 пациенткам нет данных.



## Выводы



- Наличие механизма crosstalk между сигнальными путями РЭ и HER2 обуславливает развитие резистентности к гормональной и анти-HER2 терапии.
- Группа ТПРМЖ обладает бОльшим пролиферативным потенциалом и уровнями TIL's, чем группа Люминального В РМЖ, из которой его выделили.
- По сравнению с другими подтипами РМЖ, где уровень мутации PIK3CA достигает 30%, в ТПРМЖ данная мутация встречается нечасто, что сужает терапевтические возможности в этой подгруппе.
- Группа ТПРМЖ представляет отдельный интерес для изучения в плане особенностей и неоднородности АТ, наличия нескольких точек приложения для различных терапевтических мишеней и, соответственно, сложности оценки прогноза.





**Спасибо за внимание!**