

ОСНОВА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ ФЕНОТИПОМ

М.К. Ибрагимова, М.М. Цыганов, Н.В. Литвяков

Научно-исследовательский институт онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр российской академии наук», г. Томск, Россия

Аннотация

Имеющиеся знания о генетической неоднородности самого агрессивного молекулярного подтипа рака молочной железы (РМЖ) – трижды негативного (ТН) – привели к многообещающим открытиям в лекарственном лечении, включая использование при этих опухолях ДНК-повреждающих агентов (препараты платины и PARP-ингибиторы), а также применение иммунотерапии в настоящее время.

Наибольшее значение имеет возможность назначать пациентам с ТН РМЖ оптимальные схемы лекарственного лечения, основанные на знаниях о молекулярно-генетических особенностях данного подтипа РМЖ, что в итоге позволит достичь высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости. Таким образом, идентификация молекулярно-генетического фенотипа карцином молочной железы является важным прогностическим фактором заболевания и позволяет персонализировать лечение больных.

Целью настоящей работы явилось представление нового подхода в молекулярно-генетической классификации ТН РМЖ с прогнозированием исхода больных.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы, мутации генов, амплификации генов стволовости, неоадьювантная химиотерапия, выживаемость, прогноз

За последнее десятилетие были предприняты значительные усилия для классификации ТН РМЖ по отдельным клиническим и молекулярным субтипам, основой для которых послужили геномные, транскриптомные, протеомные, эпигеномные и иммунологические подходы. Полученные данные подтвердили многоплановую (транскриптомную и геномную) гетерогенность этого подтипа, а лечение на основе выявленных биомаркеров, а также иммунотерапия на основе ингибиторов контрольных точек иммунного ответа показали ограниченные и противоречивые результаты.

В свою очередь, самой известной классификацией субтипов ТН РМЖ является экспрессионная классификация, предложенная Brian D. Lehmann и коллегами. После 2 пересмотра, выделены четыре стабильных транскрипционных подтипа (BL1, BL2, M и LAR), которые значительно различаются не только по прогнозу и ответу на химиотерапию, но также по начальным проявлениям и характеру рецидивов.

Однако, в современной онкологической практике до настоящего времени не представлено классификации, имеющей прогностическую значимость. Более того, на сегодняшний день отсутствует «мутационная (tumor mutation) классификация» ТН РМЖ.

Материалы и методы. В работе использованы данные 3-х баз – TCGA, Metabric и МСК. По данным базы TCGA частота мутаций оценивалась у 171 пациентки с ТН РМЖ. В качестве группы контроля использовались данные по частотам мутаций от 774 больных РМЖ других молекулярных подтипов (не-ТН РМЖ). Для дополнительного анализа также использовалась база данных Metabric с включением 270 пациентов с ТН РМЖ.

Результаты. При определении соматических мутаций, которые наиболее распространены при ТН РМЖ по сравнению с не-ТН РМЖ, по базе данных TCGA, и определении частоты генных мутаций по базе данных Metabric, было показано, что 13 генов были общими для ТН РМЖ и не-ТН РМЖ (*HMCN1*, *RYR2*, *FLG*, *SPTA1*, *USH2A*, *TTN*, *SYNE1*,

ABCA13, KMT2C, ZFHX4, TP53, RYR1, MUC16). При этом, 24 гена оказались уникальными для ТН РМЖ (*PLXNA2, ASNSD1, F5, FLG2, ZNF687, CACNA1B, TG, DYNC2H1, FAT3, RNF213, DNAH17, HYDIN, ABCA9, AHNAK, USP32, SALL1, PCNT, BRCA1, NOL6, DNAH5, LAMA1, VWF, TNRC18, MXRA5*) с частотой мутаций более 5%.

При сравнении только соматических мутаций ТН РМЖ по базам данных TCGA и Metabric, определено пересечение по 4 генам: *DNAH5, TG, AHNAK, BRCA1*.

Далее была проанализирована выживаемость больных ТН РМЖ в зависимости от мутационного статуса. Из баз TCGA, Metabric и МСК выделили всех пациентов с ТН фенотипом и определили две группы: 1 группа - только с мутацией *PIK3CA*, 2 группа - с одиночными или множественными мутациями 4 общих генов *DNAH5, TG, AHNAK, BRCA1* без мутаций *PIK3CA*. Показано, что в группе с наличием мутаций данных 4 генов медиана общей выживаемости (ОВ) превышает аналогичную у пациенток с мутацией *PIK3CA* более, чем в 2 раза. Медиана безрецидивной выживаемости (БВ) в группе с мутацией *PIK3CA* составила 67 мес., а в группе с 4 мутациями – не достигнута.

На следующем этапе из базы данных Metabric выбрали пациентов с ТН РМЖ и по наличию амплификаций основных генов стволовости разделили их на 2 группы: группа 1 - с 2 и более амплификациями генов стволовости (ГС), группа 2 - с 0-1 амплификацией ГС. Было определено, что для пациентов с отсутствием неoadъювантной химиотерапии (НХТ) в группе с 0-1 амплификацией ГС медиана ОВ составила 211 месяцев, а в группе с 2 и более амплификациями медиана ОВ снизилась более, чем в 2 раза. Для пациентов с НХТ в группе с 0-1 амплификацией ГС медиана ОВ составила 112 месяцев, а в группе с 2 и более амплификациями медиана ОВ выросла в 1,75 раза (рис. 1).

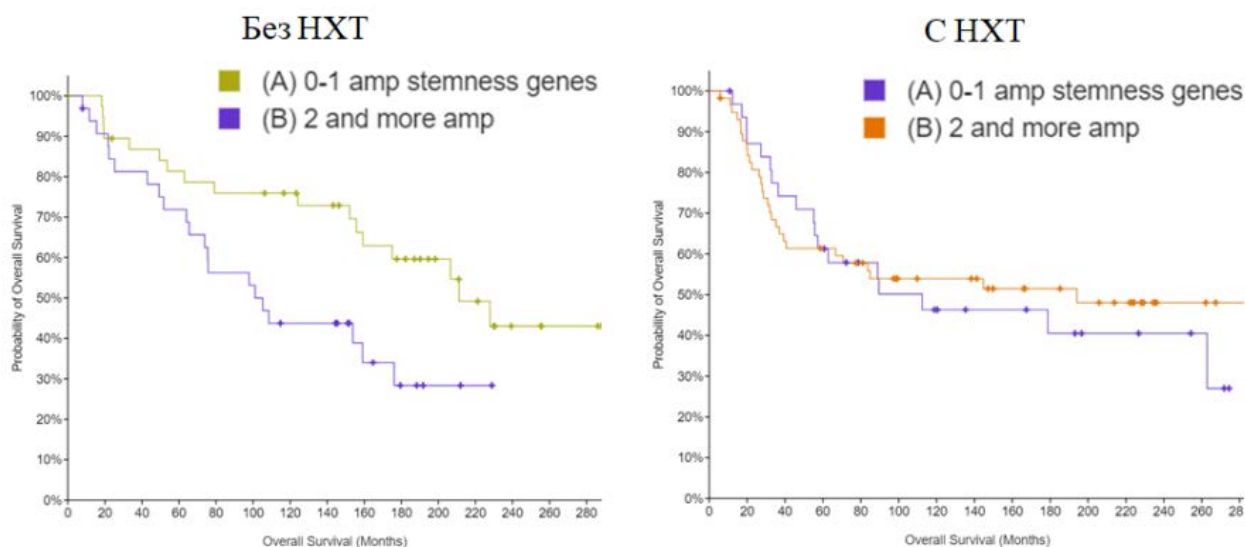


Рис. 1. Общая выживаемость пациенток групп 1 (2 и более амплификаций генов стволовости) и группы 2 (0-1 амплификации генов стволовости) в зависимости от наличия/отсутствия неoadъювантной химиотерапии.

Выводы. В результате проведения настоящего исследования была показана высокая прогностическая значимость определения наличия представленных мутаций генов *DNAH5, TG, AHNAK, BRCA1* в отношении ОВ и БВ для пациенток с ТН РМЖ.

Более того, было показано, что наиболее благоприятный исход определен для пациентов с наличием 0-1 амплификации ГС, которым не проводилась НХТ. Высокие показатели ОВ зарегистрированы в группе больных с наличием 2 и более амплификаций ГС, которым проводилась НХТ.

Полученные данные могут быть использованы в качестве классификации ТН РМЖ на основе амплификаций генов стволовости для определения целесообразности назначения НХТ, а также на основе мутаций для прогнозирования исхода пациентов и определение тактики лечения в адьювантном режиме.

Источник финансирования: *Работа поддержана грантом РФФ 22-25-00499.*

THE BASIS OF MOLECULAR GENETIC CLASSIFICATION OF BREAST TUMORS WITH A TRIPLE NEGATIVE PHENOTYPE

M.K. Ibragimova, M.M. Tsyganov, N.V. Litviakov

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Annotation

Current knowledge of the genetic heterogeneity of the most aggressive molecular subtype of breast cancer (BC) - triple negative (TN) - has led to promising discoveries in drug treatment, including the use of DNA-damaging agents (platinum drugs and PARP inhibitors) in these tumors, as well as current use of immunotherapy.

Of greatest importance is the ability to prescribe optimal drug treatment regimens to patients with TN in breast cancer, based on knowledge of the molecular genetic characteristics of this subtype of breast cancer, which will ultimately allow achieving high rates of overall and relapse-free survival. Thus, the identification of the molecular genetic phenotype of breast carcinomas is an important prognostic factor of the disease and makes it possible to personalize the treatment of patients.

The purpose of this work was to present a new approach to the molecular genetic classification of TN in breast cancer with predicting the outcome of patients.

Keywords: triple-negative breast cancer, gene mutations, amplification of stemness genes, neoadjuvant chemotherapy, survival, prognosis