

# A TRIPLA-NEGATÍV EMLŐKARCINÓMA – IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Rubovszky Gábor, Udvarhelyi Nóra, Horváth Zsolt, Láng István, Kásler Miklós

Országos Onkológiai Intézet, Budapest

Az emlő karcinómája az egyik leggyakoribb női daganat. Ezek között a mintegy 15%-ban előforduló, sem ösztrogénreceptort, sem progeszteronreceptort nem expresszáló és HER2-pozitivitást sem mutató eseteket háromszorosan vagy tripla-negatív karcinómáknak (triple-negative breast cancer, TNBC) nevezzük. A betegség kedvezőtlen kórfolyása, valamint elfogadott célzott kezelés hiánya az elmúlt években intenzív kutatás tárgyává tette e betegségcsoportot. A jelen tanulmányban a PubMed-ben 2007. januártól 2009. júniusig publikált közlemények között az emlődaganat és tripla-negatív kulcsszavakon túl, az epidemiológia, patológia, génprofil, prediktív, prognosztikus, terápia és összefoglaló kulcsszavakkal kikeresett közleményeket és a kapcsolódó releváns publikációk eredményeit foglaltuk össze. A TNBC esetén ismert tény, hogy fiatalabb életkorban jelentkezik és gyakoribb a szegényebb fekete vagy hispano-amerikai nőknél, az viszont újdonság, hogy kialakulásában szerepet játszhatnak hormonális tényezők és az elhízás is. A TNBC nem egységes betegség, mert mind hisztomorfológiailag, mind immunhisztokémiai vizsgálatokkal további alcsoportok különíthetők el. A tripla-negatív tumorerkek között gyakrabban észlelhető örökletes BRCA1-mutáció vagy szerzett mutáció nélküli BRCA-diszfunkció. A nagyfokú hasonlóság miatt a korábbi években a tripla-negatív daganatokat sokan azonosították a génexpressziós profil alapján meghatározható ún. bazális-szerű tumorokkal, de ez a megfeleltetés ma már nem állja meg a helyét. Több nagy tanulmány igazolta, hogy a tripla-negativitás önmagában kedvezőtlen prognosztikus faktor, bár ismert, hogy a TNBC esetek kb. 10%-a kedvező prognózisú. Elfogadott célzott kezelés hiányában a szisztémás kezelés tekintetében csak a kemoterápia az, ami jelenleg rendelkezésre áll. A kísérleti fázisban lévő célzottan ható vegyületek közül a PARP1-inhibitorok érdemelnek különös figyelmet, mely vegyületek a DNS-javító apparátus hibás működését használják ki. Magyar Onkológia 54: 325–335, 2010

**Kulcsszavak:** tripla-negatív, emlőkarcinóma, epidemiológia, prognózis, terápia

Breast cancer is one of the most common malignancies in women. Approximately 15% of cases belong to the triple-negative breast cancer (TNBC) group, in which no estrogen/progesterone receptors, or HER2 expression is detected. The unfavorable prognosis of this group of patients, as well as the lack of effective targeted therapy makes TNBC the subject of intensive research. In the present study, we searched PubMed for publications from January 2007 to June 2009 with the following key-words in addition to „breast cancer” and „triple negative”: „epidemiology” or „gene-profile” or „predictive” or „prognostic” or „therapy” or „review”. A total of 513 publications were identified. Relevant references were also reviewed. Beyond the well-known facts that TNBC affects younger patients, and is more common among Afro- or Hispano-Americans with lower socioeconomic status, hormonal environment and obesity emerged as potential etiologic factors. TNBC is not a homogenous disease. It can be further subclassified based on histomorphologic features and immunohistochemistry. Hereditary BRCA1 mutations as well as acquired BRCA1 disfunction are described to be common in TNBC. Previously, many investigators considered TNBC to be identical to a subgroup called basal-like breast cancer defined by gene expression micro-array technology, but in the light of more recent findings, this view is no longer accepted by most investigators. Several large studies provide evidence that triple negativity, per se, is an independent adverse prognostic factor, in spite of the fact that approximately 10% of TNBC patients have a good prognosis. The therapy of choice for TNBC is systemic chemotherapy. Promising novel targeted chemotherapeutic agents include PARP1 inhibitors, a new group of compounds exploiting the defective DNA repair machinery. Rubovszky G, Udvarhelyi N, Horváth Z, Láng I, Kásler M. Triple negative breast carcinoma – review of current literature. Hungarian Oncology 54: 325–335, 2010

**Keywords:** triple-negative, breast carcinoma, epidemiology, prognosis, therapy

Közlésre érkezett:  
2010. január 6.

Elfogadva:  
2010. szeptember 28.

Levelezési cím:

Dr. Rubovszky Gábor  
Országos Onkológiai  
Intézet  
1122 Budapest  
Ráth György u. 7–9.  
Telefon: (06-1) 224 8600  
Fax: (06-1) 224-8620  
E-mail: garub@oncol.hu

## BEVEZETÉS

Az emlődaganat kezelésében jelentős fejlődés tapasztalható az elmúlt évtizedekben, ami a növekvő incidencia mellett a mortalitás csökkenéséhez (vagy legalábbis stagnálásához) vezetett (18). Nagy előrelépést jelentett annak felismerése is, hogy az emlő hámeredetű rosszindulatú daganata nem egységes betegség, hanem jól definiált csoportokra osztható. A csoportosítás célja, hogy prediktív és prognosztikus információkhoz jussunk. A klinikai jellemzők mellett (életkor, menopauzális státusz) a különböző patológiai vizsgálatok szolgáltatják a legtöbb érdemi információt. A klasszikus hisztopatológiai feldolgozáson túl az immunhisztokémiai (IHC) és egyes molekuláris patológiai vizsgálatok (pl. fluoreszcens *in situ* hibridizáció, FISH) is a mindennapi rutinvizsgálatok közé tartoznak. A korszerű gén-chip technológia tette lehetővé akár több ezer gén párhuzamos vizsgálatát. Az emlőrák génexpressziós profiljának (gene expression profile, GEP) elemzése azután az emlődaganatok egy újfajta felosztásához vezetett. Bár az emlőtumorok genetikai alapú csoportosítása nagy jelentőségű, költséges volta miatt a gyakorlatban nem hozzáférhető. Épp ezért történtek és történnek vizsgálatok a mindennapokban elérhető, többnyire IHC vizsgálatokkal annak érdekében, hogy a gén-alapú csoportosítást minél jobban reprodukálni lehessen ezen egyszerűbb módszerekkel.

A betegség stádiumán túl legelfogadottabb szövettani prediktív és prognosztikai jellemzők a differenciáltság szintje (grade), az ösztrogénreceptor- (ER), progesteronreceptor- (PR) és HER2-státusz. A hormonreceptorok vagy a HER2 esetében rendelkezésre áll jól megalapozott célzott terápia, ám olyan daganat esetében, ahol egyik receptor sem expresszálódik (triple-negatív vagy triple-negative breast cancer, TNBC) – amellet, hogy egyike a legrosszabb prognózisú betegcsoportnak –, nincs elfogadott célzott kezelés. A TNBC külön alcsoportot képez, ugyanakkor korántsem homogén, éppen ezért jelenleg is intenzív kutatás tárgyát képezi.

## MÓDSZER

A PubMed-ben [www.ncbi.nlm.nih.gov] 2007. januártól 2009. júniusig „triple-negative” és „breast cancer”, valamint „epidemiology” vagy „pathology” vagy „gene-profile” vagy „predictive” vagy „prognostic” vagy „therapy” vagy „review” kulcsszavakra kerestünk, majd a talált cikkeket elemeztük. Első lépésben a keresőprogram által kiadott, de témába nem vágó citátumokat szűrtük ki az absztrakt tartalma alapján. Második lépésben az eredeti közleményeket a témájuk és az eredmények alapján csoportosítottuk. Harmadik lépésben, ahol ellentmondásos eredmény született vagy az elemszám nagyobb volt kétszáznál, illetve az összefoglaló közleményeket is, *in extenso* tanulmányoztuk. A kutatás célja az volt, hogy összefoglalja az eddig megszerzett ismereteket a TNBC betegcsoportban.

## EREDMÉNYEK

A különböző kulcsszavakkal történt keresés során 513 publikációt találtunk (epidemiológia: 70, patológia: 184, genetika: 112, prediktív: 58, prognosztikus: 75, terápia: 151, összefoglaló: 47). Az összefoglaló megírásakor a kutatott időszak előtt megjelent, az elsődlegesen elemzett közleményekben citátumként szereplő és alapvető információkat hordozó tanulmányokat is figyelembe vettük.

## Epidemiológia

A TNBC az összes emlőkarcinóma 10–17%-a (17, 41, 51, 60, 70, 72). A TNBC arányát befolyásolja a receptor-negativitás definíciója és a HER2-státusz meghatározásának módja. A hormonreceptor-státusz (ER, PR) megítéléséhez egyes vizsgálók az 5%-os határt használják (1, 66), mások csak a 10%-os festődéstől veszik pozitívnak (6, 60) vagy épp ellenkezőleg, 0% a küszöbérték (1). Az 1–9% pozitivitás megítélése nem egységes, valószínűleg

1. táblázat. Epidemiológiai jellemzők invazív emlőkarcinómás kaliforniai nőknél (szignifikánsan eltérő adatok kiemelése) (4)

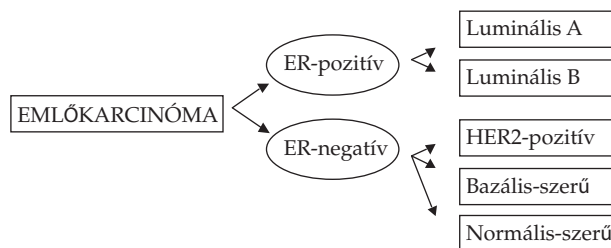
|              | Tripla-negatív<br>N = 6370<br>n (% a TNBC-n belül) | Egyéb emlőkarcinóma<br>N = 44 704<br>n (% a nem-TNBC-n belül) | P       |
|--------------|--|---|---------|
| 40 év alatt  | 778 (12,2%)  | 2 534 (5,7%)  | < 0,001 |
| 50 év alatt  | 2331 (36,8%)                                       | 10 893 (24,4%)  | < 0,001 |
| 60 év felett | 2349 (36,8%)                                       | 22 396 (50,1%)  | < 0,001 |
| Rassz        |  |   |         |
| fekete       | 636 (10%)  | 1 951 (4,4%)  | < 0,001 |
| hispano      | 1187 (18,6%)                                       | 5 714 (12,8%)   | < 0,001 |
| SES          |  |   |         |
| alacsony     | 2010 (31,5%)                                       | 11 045 (24,7%)  | < 0,001 |
| magas        | 2015 (47,3%)                                       | 24 690 (55,2%)  | < 0,001 |

SES – szocio-ökonómiai státusz

prognosztikailag köztes helyet foglal el (60). A metodikai bizonytalanságok ellenére elfogadott, hogy a TNBC aránya kb. 15% az invazív emlőrákok között. A TNBC gyakrabban jelentkezik fiatal korban (< 50 év) (4, 72) és premenopauzában (1). Átlagosan 4–6 évvel korábban jelentkezik, mint a nem tripla-negatív daganatok. Az afro-amerikaiak és hispano-amerikaiak között gyakoribb-nak találták (4, 8, 15): amerikai tanulmányokban (51074, illetve 496 beteg adatait elemezve) afro-amerikaiak között a TNBC előfordulása 24–26% (4, 15), és érdekes megfigyelése az egyik tanulmánynak, hogy a kor szerinti előfordulás két csúcshoz, az első csúcs 35 év alatt, a második 51 és 65 év között jelentkezett (80). Ilyen megfigyelés európai rassznál nem történt. Jellemzően a TNBC gyakrabban jelentkezik intervallum-daganatként a szűrésenként végzett mammográfiák közti időszakban, ami e daganatok gyorsan progrediáló jellegével magyarázható. Az amerikai tanulmányok szerint a TNBC-s betegek között több volt az alacsony szocio-gazdasági környezetben élő, ami – a vizsgálok szerint – hozzájárulhatott a rossz túlélési eredményekhez (1. táblázat). Egyes tanulmányokban különös módon TNBC-s betegeknél a hormonális hatásoknak (orális fogamzásgátlók, szoptatás) és a túlsúlynak a szerepét is kimutatták (1, 48, 66, 89), mely megfigyelések egyrészt azért érdemelnek figyelmet, mert a TNBC hormonreceptor-negatív, azaz „elvileg” érzéketlen az ösztrogénszerű hatásokra, másrészt azért, mert az elhízás mára már népbetegségnek számít.

#### Genetikai háttér

A nagyfokú diverzitást mutató emlődaganatok klasszikus csoportosítása hisztomorfológiai jellemzők alapján történik. A kezelés megtevezéséhez mára elengedhetlenné váltak az immunhisztokémiai vizsgálatok, ezek alapján használunk egy terápia-központú, funkcionális csoportosítást is (pl. ER-pozitív vagy -negatív, HER2-pozitív vagy -negatív). Az emlőkarcinómák beosztását jelentősen átalakították a gén-chip technológiával végzett GEP (gene expression profile) vizsgálatok. A Stanford munkacsoport közleménye egy transzkripciós szintű, új klasszifikációt honosított meg (81). A GEP vizsgálatok során a legnagyobb különbség a hormonreceptor-pozitív és -negatív betegségek között volt, így az emlőkarcinómákat alapvetően két nagy csoportra osztották fel: az ösztrogénreceptor-pozitív (ER+, luminális) és -negatív (ER-) csoportra. Az ER+ csoporton belül később megkülönböztettek egy alacsony proliferációs jellemzőkkel rendelkező luminális A és egy gyorsabban proliferáló luminális B alcsoportot. A luminális B betegségek dedifferenciáltabbak, található köztük HER2-pozitív daganat is. Az ER- betegségeket további három csoportra osztották: daganatok HER2-amplifikációra jellemző génekkel (HER2-pozitív), a normális bazális/mioepiteliális emlősejtekhez hasonló génexpresszióval (bazális-szerű) és végül olyan daganatok, ahol mind a hormonreceptor, mind a HER2-amplifikáció, mind a



1. ábra. Az emlődaganatok GEP vizsgálatok alapján történő csoportosítása. A génexpressziós profil (GEP) vizsgálatok alapján az emlőkarcinómák új beosztása született meg.

Az alapvető megkülönböztetést az ösztrogénreceptorhoz (ER) kötött gének fokozott expressziója (luminális típus) vagy hiánya adja. Az ER-negatív daganatokat HER2-pozitív, bazális-szerű és normális emlőstromasejthez hasonló génexpressziós profil alapján csoportosították tovább

bazális-szerű expressziós profil hiányzik (normális emlőstromasejthez hasonló, „normális-szerű”) (1. ábra). Fontos megjegyezni, hogy a GEP vizsgálatok során több munkacsoport is igazolta az újfajta beosztás prognosztikai jelentőségét. A viszonylag kis mintákon (n=78–412) végzett vizsgálatokban a bazális fenotípus 15–32%-ban fordult elő (európai rassznál a 15% a reálisabb érték), prognózisuk a HER2-pozitív csoporttal együtt a legrosszabb volt. Várható módon a luminális A csoport rendelkezett a legjobb prognózissal, míg a luminális B és a normális emlőhöz hasonló csoport a prognózis szempontjából köztes helyet foglalt el (12, 29, 38, 49, 65, 81, 83).

A jelenlegi elképzelés szerint az emlőkarcinómák összejtje a progenitorsejt, mely jellemzően citokeratin 5 (CK5) pozitív. Ezek a sejtek érésük során CK5-negatív mirigysejteké vagy SMA-pozitív mioepiteliális sejteké fejlődnek. Az egyes fejlődési stádiumokból kialakult daganatok a diszplázia, in situ karcinóma, karcinóma utat „járják” végig és típusuk a kiindulási sejttől függ (ti. progenitor, korai glanduláris, érett glanduláris sejt) (10). A lineáris tumorgenezis elméletét támasztja alá, hogy a bazális karcinómákat kísérő DCIS az invazív daganattal azonos immunhisztokémiai profillal rendelkezik (9, 23). A teória szerint tehát a bazális karcinómák a CK5-pozitív progenitorsejtekből alakulnak ki.

A bazális-szerű karcinómák génszintű vizsgálata során a proliferációban és differenciációban, valamint a p21-jelűtban és G1-S ellenőrzési-pontban (checkpoint) részt vevő gének fokozott expresszióját észlelték (82). Hisztológiai és immunhisztokémiai vizsgálatokkal jellemző volt a dedifferenciált jelleg, a bazális citokeratinok (CK5/6, CK14, CK17) és EGFR expressziója és a már említett hormonreceptor- és HER2-negativitás. A bazális jelleg és a tripla-negativitás között olyan nagy átfedést találtak, hogy egy időben azonosnak vették a GEP vizsgálatok bazális-szerű csoportját és az immunhisztokémiai tripla-negatív daganatokat, ez a megfeleltetés azonban már nem elfogadott (pl. a fenti beosztásból is látható, hogy a GEP szerint normális-szerű karcinómák is típusosan a tripla-negatív csoportba tartoznak). Fehérjeexpresszió szintjén IHC vizsgálatokkal lehetett pontos-

sabban meghatározni a TNBC-k között a bazális típust, illetve jelleget (ld. később, immunhisztokémia).

Genetikai vizsgálatok összefüggést találtak a tripla-negativitás előfordulása és a BRCA-mutáció hordozása között. A BRCA1-asszociált daganatok közel 60–90%-a tripla-negatív (2, 20), míg BRCA2-mutáció esetén ez az arány alig több, mint 20%. Amellett, hogy a BRCA1-pozitív betegek között gyakori a TNBC, a TNBC csoporton belül is nagyobb valószínűséggel fordult elő BRCA1-mutáció. A két betegcsoport patológiai és klinikai megjelenésében is sok a hasonlóság, ami felvetette a patogenetikai kapcsolatukat. Ugyan a TNBC-k csak kisebb hányada hordoz öröklött BRCA1-mutációt (herediter), a sporadikus esetekben pedig nagyon ritkán fordul elő szomatikus mutáció, mégis gyakran észlelték a BRCA1 lókusznál a heterozigótaság elvesztését (LOH) és a BRCA1 mRNS-szint csökkenését (88). Ennek következménye lehet, hogy a betegcsoportban jellemző a DNS-javításban szerepet játszó BRCA fehérje diszfunkciója. A BRCA-diszfunkció további magyarázataként a BRCA gén promóter régiójának hipermetilációját észlelték több esetben – főleg medulláris és metaplasztikus karcinómáknál –, mely eltérés a transzkripciót gátolja (90). A BRCA-diszfunkció gyakoribb – epigenetikai – magyarázata lehet olyan, a BRCA1 fehérjeexpressziót gátló molekulák túlprodukcója, mint a HMGA1 (high-motility group protein of the A type 1) vagy az ID4 elnevezésű (inhibition of differentiation 4), mely utóbbi egy kisebb vizsgálat szerint 9-szer magasabb koncentrációban fordult elő tripla-negatív daganatokban (44, 53). A TNBC és BRCA1 közötti összefüggést felhasználva a BRCA1 „szűrés” is pontosítható. Ez főleg olyankor érdekes, amikor nem nyerhető családi anamnézis, például kevés a rokon vagy ismeretlen a sorsuk. A tripla-negativitás mellett egy tanulmány szerint a fiatal életkor, a Ki-67-pozitivitás (> 24%) és EGFR-pozitivitás indokolhatja BRCA1-vizsgálat végzését (ld. később az immunhisztokémiai eredményeket) (22, 93).

#### Hiszto- és immunhisztopatológia

A tripla-negatív (és hasonlóan a bazális-szerű) tumorok morfológiailag nagyrészt másként nem specifikált inva-

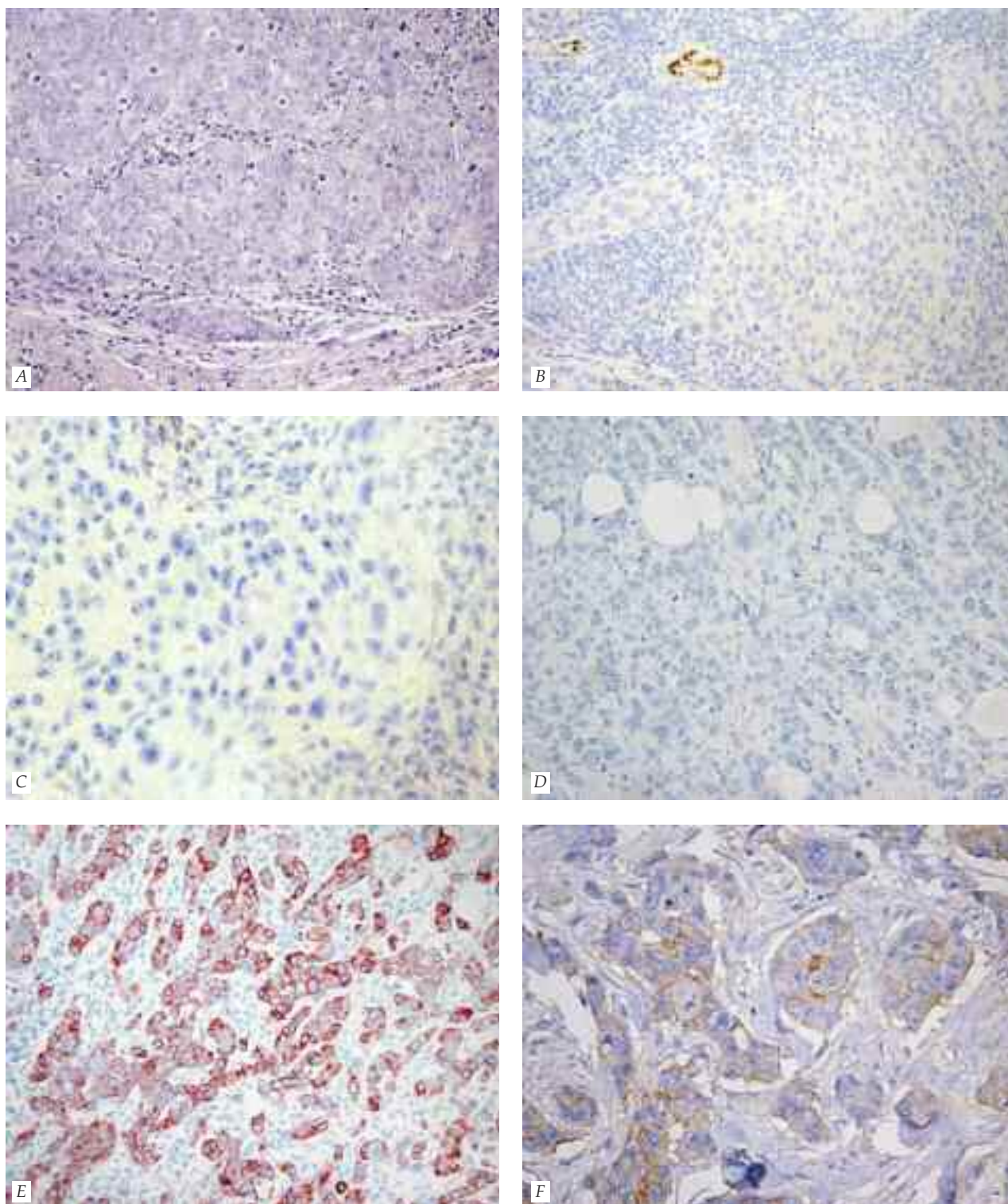
zív duktális karcinómák (> 80%), melyekre jellemző a magas hisztológiai grade, a kifejezett nukleáris atípiá, a magas mitotikus aktivitás, az agresszív növekedés, a kifejezett limfocitás stromareakció és a centrális nekrozis. Ezek a jellemzők azonban más dedifferenciált invazív duktális karcinómákra is igazak lehetnek (56, 70).

Lobuláris vagy kevert duktális és lobuláris karcinóma e csoportban nagyon ritka. Más, de jellemző szövettani típus a medulláris és a metaplasztikus karcinóma, melynek túlnyomó hányada egyben bazális típusú (69). A tripla-negatív tumorok között előfordulnak ritka, kifejezetten jól differenciált, jó prognózisú betegségek is (< 10%): így adenoid cisztikus karcinóma, jól differenciált adenosquamosus/squamosus/orsósejtes karcinóma, acinussejtes karcinóma, szekretoros (juvenilis) karcinóma (27, 56). A tripla-negatív karcinómák tehát hisztológiaiailag egy nagyobb dedifferenciált és egy jóval kisebb jól differenciált és egyben jó prognózisú csoportba sorolhatók. Az összehasonlító tanulmányokban azonban a TN karcinómákat mint egységes betegcsoportot teszik vizsgálat tárgyává.

Bauer és munkacsoportja kaliforniai vizsgálata szerint, ahol 51 000 beteg adatait elemezték, a TNBC jellemzőit hasonlították össze a többi karcinomatípussal. Megállapították, hogy a tripla-negatív betegség kiterjedtebb volt, ami a szignifikánsan nagyobb átlagos tumorméretben nyilvánult meg. A nyirokcsomóstátusz tekintetében szignifikáns különbséget nem észleltek. A tripla-negatív daganatokat jellemzően kevésbé differenciáltnak találták (2. táblázat) (4). Hasonló megfigyelésre jutottak más tripla-negatív tumorokat a nem tripla-negatív tumorokkal összehasonlító munkacsoportok is (1, 60, 70). Árnyaltabb képet adnak azok a vizsgálatok, ahol az ER- és HER2-státusz alapján négy alcsoportot különítettek el: ER/PR+ /HER2-, ER/PR+ /HER2+, ER/PR-/HER2+, ER/PR-/HER2-. Ilyen Onitilo és munkatársai tanulmánya, ahol a tripla-negatív daganatok a fenti klinikai jellemzőkben (életkor, primer tumor nagysága, szövettani típus, differenciáltság) legnagyobb hasonlóságot az ER/PR- / HER2+ csoporttal mutattak. A fő különbség a nyirokcsomó-érintettségben adódott, tundiillik a HER2+ daganatok nagyobb valószínűséggel adtak nyirokcsomóáttétet, míg a tripla-negatív daga-

2. táblázat. Invazív emlőkarcinóma jellemzői kaliforniai nőknél ismert receptorstátusszal (4)

|                  | Tripla-negatív<br>N = 6370<br>n (% a TNBC-n belül) | Egyéb emlőkarcinóma<br>N = 44 704<br>n (% a nem-TNBC-n belül) | p       |
|------------------|--|---|---------|
| Tumor átlagméret | 22 mm  | 17 mm   | < 0,001 |
| Stádium          |  |   | < 0,001 |
| I                | 2088 (32,8%)                                       | 20 439 (45,7%)  |         |
| III-IV           | 2033 (63,3%)                                       | 22 370 (50%)  |         |
| Tumor grade      |  |   | < 0,001 |
| 1                | 195 (3,1%)   | 10 091 (22,6%)  |         |
| 2                | 1003 (15,7%)                                       | 18 786 (42%)  |         |
| 3                | 4859 (76,3%)                                       | 12 598 (28,3%)  |         |



2. ábra. Tripla-negatív emlőtumor jellemző immunhisztokémiai eredményei: A) hematoxilin-eozin-festés (immunhisztokémiai festés nélkül), B) ER-negatív, C) PR-negatív, D) HER2-negatív, E) CK5-pozitív, F) EGFR-pozitív

natoknál axilláris áttét az ER-pozitív (tehát luminális) tumoroknál észlelt gyakorisággal fordult elő (15, 63).

Az IHC vizsgálatok során kimutatták, hogy a tripla-negatív betegségeknek az egyéb (nem TN) karcinómákhoz képest szignifikánsan gyakrabban ad pozitív reakciót a p53, a Ki-67, az EGFR és a bazális citokeratinok (2. ábra), viszont ritkábban expresszálódik az androgénreceptor (AR). E jellemzők mind prognosztikai jelentős-

séggel bírhatnak (60, 70), valamint esetenként terápiás célpontot is jelenthetnek (3. táblázat).

Az EGFR- és az AR-státusz külön figyelmet érdemel, mert ezeknek már a közeljövőben terápiás jelentősége lehet. Az IHC teszt küszöbértékétől függően a TNBC betegségek akár kétharmada is EGFR-pozitív lehet (14–71%), míg az EGFR-mutáció – ami például tüdődagana- toknál gyakori – itt nagyon ritka. Génamplifikációt, ami

3. táblázat. A TNBC és nem-TNBC közötti főbb patológiai tulajdonságok, ha tripla-negatív csak olyan daganat lehet, ahol az IHC vizsgálat során az ösztrogén- és progesteronreceptor egyáltalán nem kimutatható, azaz a küszöbérték 1% (66). Amennyiben a vizsgálok más küszöbértéket választanak, a további eredmények is változhatnak (ha ER/PR esetén a küszöbérték 5%, ill. 10%, a rosszul differenciált tumorok aránya 76,5%, ill. 80,%) (8,45)

|                          | Tripla-negatív | Nem tripla-negatív |
|--------------------------|----------------|--------------------|
| Grade III                | 91,5%          | 41%                |
| Nyirokcsomó-pozitív      | 36,6%          | 37%                |
| p53-pozitív (mutáns)     | 56%            | 22%                |
| Ki-67* $\geq$ 20%        | 83%            | 55%                |
| $\geq$ 50%               | 55,7%          | 10,1%              |
| EGFR-pozitív             | 37%            | 15%                |
| CK5/6- vagy CK14-pozitív | 56%            | 11,5%              |
| AR-pozitív               | 13%            | 73%                |

\*A Ki-67-re vonatkozó adatok olyan vizsgálatból származnak, ahol az ER/PR-küszöbértéket – amikor már pozitív – 10%-ban határozták meg (60)

az EGFR-t célzó terápiák hatékonyságának előrejelzője lehet, a tripla-negatív daganatok ötödénél észleltek, míg az ER-pozitív betegségekben ez alig 2% (44, 84). Az AR-expresszió korrelál a differenciáltsággal és az ER-pozitivitással (jó prognózisú betegségekben gyakoribb), ugyanakkor a TNBC esetén is sokszor megjelenik (13–43%) (61, 70). Egy amerikai vizsgálatban dedifferenciált (high-grade) invazív duktális karcinómákat vizsgálva az ER-negatív daganatok között 40% volt AR-pozitív (37).

Említést érdemel a receptor-független endocitózisban résztvevő caveolin-1 fehérje is, mely, ha a stromában nem expresszálódik, rossz prognózist jelezhet (94). Ugyancsak található arra utaló adat, hogy a p53-pozitivitás kedvezőtlen prognózist jelez TNBC-s betegeknel és talán kemoterápia szempontjából prediktív szerepe is lehet ebben a betegcsoportban (p53-pozitivitás esetén nem szignifikánsan gyakoribb pCR neoadjuváns FAC-kezelés hatására) (7, 16).

Korábban említésre került, hogy a bazális jellegnek prognosztikus jelentősége lehet, valamint a bazális-szerű és a tripla-negatív csoport között nagy az átfedés, de nem teljes. Megfigyelték, hogy a GEP szerint bazális-szerű daganatoknál immunhisztokémiával gyakran adnak pozitív reakciót a magas molekulásúlyú (bazális) citokeratinok (CK5/6, CK14, CK17), az EGFR, a c-kit, vimentin, caveo-

lin-1, alphaB-crystallin, p53, Ki-67 (4. táblázat). Az immunhisztokémiai jellemzők segítségével pontosabban körülírható a bazális jelleg, de sajnos így sem teljes biztonsággal, melyre az alábbi megfigyelések mutatnak rá:

- a GEP segítségével meghatározott bazális típusnál 5–45%-ban kimutatható ER-expresszió, 14%-ban HER2-expresszió, ugyanakkor ezen daganatok 19%-ban sem bazális citokeratint, sem EGFR-t nem expresszálnak (69),
- a nem TNBC tumorok 7,3%-a (85), a TNBC 56–84%-a expresszál bazális markert (CK5/6, CK14, CK17, EGFR).

A legelfogadottabb IHC módszer bazális jelleg kimutatására a Nielsen és munkatársai által végzett frappáns vizsgálat nyomán az általa javasolt kritérium: tripla-negativitás (ER és PR 0%, HER2-negatív) és CK5/6 ( $>$  0%) és/vagy EGFR-pozitivitás ( $>$  0%). A módszer szenzitivitása 76% (tehát a bazális típus 24%-át nem észleli), specificitása 100% (58). További vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy a nem tripla-negatív, de IHC bazális marker-pozitív daganatok melyik prognosztikai csoportba kerüljenek. Mindenesetre, ha tripla-negatív tumornál bazális marker pozitivitást is észleltek, az rossz prognózist jelzett és gyakrabban fordult elő a BRCA1-jelűt zavara is (69, 70).

4. táblázat. A bazális típus immunhisztokémiai jellemzői GEP (58) és IHC (45) vizsgálatok alapján. Az idézett IHC vizsgálatban 10%-nál kevesebb sejt nukleáris festődését már ER/PR-negatívnak vették, a bazális jelleg meghatározását Nielsen ajánlása alapján (58) végezték (ER/PR- és HER2-negatív, CK5 és/vagy EGFR akár 1%-ban pozitív)

|                   | GEP vizsgálattal bazális-szerű tu. | IHC-val bazális-szerű tumor | IHC-val nem bazális-szerű tumor |
|-------------------|------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Összes mintaszám  | 21–63                              | 114                         | 662                             |
| Ösztrogénreceptor | 14%                                | 0%                          | 50,1%                           |
| HER2              | 0%                                 | 0%                          | 29%                             |
| CK5/6             | 62%                                | 67,5%                       | 3,1%                            |
| c-kit             | 29%                                | 19,3%                       | 1,2%                            |
| EGFR              | 57%                                | 45,6%                       | 4,4%                            |
| p53 protein       | 51%                                | 58,5%                       | 23,9%                           |

A „bazális” megnevezéssel kapcsolatban fokozott figyelmet kell fordítani a bazális jelleg meghatározásának módszerére. A GEP bazális, az IHC bazális és a TNBC bár sok közös jellemzővel rendelkezik, mégsem ugyanaz. Minden ezzel a témával foglalkozó tanulmány értékelésekor figyelembe kell venni, hogy abban milyen módszerrel határozták meg a bazális jelleget. Sok vizsgáló egyetért abban, hogy az IHC módszer pontosságát metodikai nehézségek és bizonytalanságok is gyengítik (mi legyen a küszöbérték IHC vizsgálatnál, melyik legyen a standardnak elfogadható IHC vizsgálat). A jelenlegi vélemény az, hogy IHC módszerrel nem lehet biztonsággal azonosítani a bazális-szerű tumorokat, mégis használatuk fontos lehet elsősorban a prognózis becsléséhez (3, 15, 17, 53, 59, 68, 70, 86, 96). A bazális-szerű emlőkarcinóma és a TNBC között fennálló nagyfokú átfedés indokolja, hogy hangsúlyozzuk, jelen tanulmányunkban a TNBC-rel foglalkoztunk, annál is inkább, mert ennek a betegcsoportnak a definiálása lehetséges leginkább a mindennapi gyakorlatban.

#### *A tripla-negativitás prognosztikai jelentősége*

Általánosan elfogadott és számos vizsgálattal alátámasztott, hogy a TNBC – mint csoport – rossz prognózisú betegség. Kifejezetten tripla-negatív daganatokat vizsgáló tanulmányukban Rakha munkacsoportja 1944 minta, ebből 286 (16,3%) TNBC prognosztikai elemzését végezte. Itt a TNBC-s betegek túlélését nagyság, grade és Nottingham Prognostic Index (NPI) szerint válogatott, nem tripla-negatív esetekhez viszonyították. A tripla-negatív jelleg prognosztikai jelentőséggel bírt, igaz csak a kemoterápiában nem részesült betegek között. A tripla-negatív betegségek között a tumor nagysága, a nyirokcsomóstátusz, az androgénreceptor-státusz és a bazális IHC pozitivitás volt a prognózisra szignifikáns hatással (70). Egy japán munkacsoport 1552 mintát, egy kínai munkacsoport pedig 1132 mintát vizsgálva egybehangzóan a tripla-negativitást rossz prognosztikai jellemzőnek találta (52, 60). Megjegyzendő, hogy a tumor nagysága és a nyirokcsomóstátusz volt az, ami konzekvensen és szignifikánsan befolyásolja a prognózist a különböző tanulmányokban (15, 51). Fontos megfigyelés továbbá, hogy a tripla-negatív jelleg prognózisra kifejtett negatív hatása a műtét utáni 3–5 évben érvényesül, míg a többi – nem tripla-negatív – csoportban a relapszus veszélye 5 év után is jelentős (27). A jelenség azzal is összefüggésbe hozható, hogy a TNBC csoportra jellemző a zsigeri áttét formájában jelentkező relapszus, mely az első öt évben gyakrabban fordul elő (26, 72). Lokális recidíva gyakoriságában szignifikáns különbséget nem észleltek (31, 36, 79), és így emlőmegtartó műtét ugyanúgy végezhető. Amikor azonban lokális recidíva jelenik meg, az a tripla-negatív tumor esetén sokszor infiltráló jellegű (27, 63).

A tripla-negatív csoport azonban nem egységes, a prognózis szempontjából sem. A TNBC tumorok között géneexpressziós vizsgálatokkal elkülöníthető volt két jó

prognózisú csoport is: az egyiknél a komplement- és immunválasz-út aktiválódik, a másiknál szteroidreceptorral (ösztrogén és androgén) kapcsolatos gének (69). A prognózis megítélésében még figyelmet érdemel egy kisebb holland tanulmány, mely szerint a nekrozis hiánya és a kifejezett limfociták infiltráció szignifikánsan jobb prognózist jeleznek (46).

#### *Terápia*

A TNBC esetén sem hagyományos endokrin, sem HER2-ellenes kezeléstől nem várhatunk klinikai eredményt. Emiatt előtérbe kerül a kemoterápia, melyre a tripla-negatív daganat amúgy is fokozottan érzékeny, valamint új, célzott terápiás lehetőségek is körvonalazódnak.

A jellemző BRCA1-diszfunkció következtében sérül a homológ rekombináció a kettős spirál másolásakor, hibák keletkeznek (double-strand break). Genetikai instabilitás alakul ki, ami ezen sejtekben ugyan nem idézi elő a sejtciklus leállítását vagy az apoptózist, de fokozottan érzékennyé teszi azokat külső DNS-károsító hatásokra. Ez a DNS-javító rendszer zavara miatti fokozott vulnerabilitás a DNS-t károsító citotoxikus szerekkel és az egyszálú DNS-törések (single-strand break) javítórendszerét gátló, ún. poli(ADP-ribóz) polimeráz (PARP) inhibitorokkal szemben is megmutatkozik.

#### *Kemoterápia*

A TNBC fokozott kemoterápia-érzékenységet több – köztük neoadjuváns – vizsgálat kimutatta (21). Metaanalízisekből ismert, hogy az ER-negatív betegségek esetében az adjuváns kemoterápia a relapszus kockázatát nagyobb mértékben csökkenti, mint ER-pozitív daganatoknál (5). Ugyancsak ismert, hogy a neoadjuváns kezelés során elért eredmény, patológiai komplett remisszió (pCR) kialakulása vagy hiánya a túlélést szignifikánsan befolyásolja (43). A nem tripla-negatív tumorokhoz képest magasabb arányú pCR alakult ki TNBC esetén (22–60%), és ez érvényesült a csak antraciklint, valamint a taxánt is tartalmazó, még kifejezettebb remissziót előidéző kezelések esetén is (13, 24, 30, 35, 51, 75, 87). A pCR-ba került beteg túlélési esélye azonos volt a TNBC-s és a nem TNBC-s betegek között, viszont az egész TNBC-s betegcsoportot nézve (különösen ahol nem alakult ki a pCR) a túlélést lényegesen rövidebbnek észlelték (13, 51). A legmagasabb arányú pCR eredményeket a dózis-denz (3 hét helyett 2 heti vagy heti ciklus G-CSF-támogatással) terápiákkal érték el, ahol konkomittálva vagy szekvenciálisan adtak antraciklint és taxánt, esetleg platinaszármazékot is (54, 58).

Az adjuváns kemoterápia esetén is fokozottan kemoterápia-szenzitívnek találták a TNBC betegséget (56), ami azt is jelenti, hogy ebben a betegcsoportban indokolt az intenzívebb kemoterápiák alkalmazása. A dózis-denz kemoterápia sok országban már elfogadott (ld. 3.

5. táblázat. Új terápiás lehetőségek a TNBC kezelésében

| Molekuláris célpont | Vizsgált vegyület  |
|---------------------|--|
| EGFR                | anti-EGFR antitest: cetuximab, panitumumab<br>EGFR tirozinkináz-gátló: erlotinib |
| c-kit               | többszörös tirozinkináz-inhibitor: imatinib, sunitinib                           |
| Src                 | többszörös tirozinkináz-inhibitor: dasatinib                                     |
| mTOR                | mTOR-inhibitor: everolimus   |
| Chk1                | Chk1-inhibitor: UCN-01   |
| IGF-IR/IR           | IGF-IR/IR-inhibitor: BMS536924   |
| PARP1               | olaparib, BSI-201  |
| Neovaszkularizáció  | bevacizumab, sunitinib, EndoTAG-1  |

generációs kemoterápiák), míg a nagy dózisz kemoterápia létjogosultságához további vizsgálatok szükségesek (25, 33, 57).

A DNS-t károsító citotoxikus szerek három csoportja használatos az emlőkarcinóma kezelésében: az alkiláló ágensek, a topoizomeráz-I- és -II-gátlók és a platinavegyületek. Preklinikai adatok szerint fiziológiás esetben a BRCA1 fehérje szerepe a DNS-hiba javítása és az apoptózis gátlása, míg a mikrotubulusokat célzó taxán- és vinca-vegyületek esetében éppen a BRCA1 volna szükséges az apoptózis kiváltásához (42). A preklinikai adatokból az következne, hogy a TNBC fokozottan érzékeny a DNS-t károsító vegyületekre, míg viszonylag rezisztens a taxán- és vincaalkaloid-terápiára (55). A klinikai eredmények nem ezt a feltételezést igazolták: a taxánok a tripla-negatív daganatokban is hatékonyak (51). Csak a BRCA1-mutációt hordozó daganatoknál valószínű ilyen relatív rezisztencia a taxánokkal szemben (95). Más kutatók úgy gondolják (mely az előbbi állításnak nem mond ellent), hogy a taxánok elsősorban a nem bazális jellegű TNBC betegségek (véltetően működő BRCA1!) kezelésében hatékonyak (11).

A TNBC kemoterápiájában a platinavegyületek renszanszát éljük. Neoadjuváns fázis II vizsgálatban TNBC-s betegeknek ciszplatin-monoterápiával is magas arányban alakult ki patológiai komplett remisszió (22–23%, n = 22) (32), míg BRCA1-pozitív betegek körében a ciszplatin kimagaslóan hatékonyan találták (pCR: 72%, n = 25) (34). Ugyancsak hatékonyan bizonyultak a platina-tartalmú kombinációk is (pCR: 40–62%) (30, 87). Metasztatikus betegségnél azonban nem mindig sikerült reprodukálni a fokozott platinaérzékenységet (78, 92). Talán segíthet majd kiválogatni a platinaérzékeny betegeket, azaz a platina-kezelés szempontjából prediktív lehet az ERCC1 (excision repair cross-complementation group 1) immunhisztokémiai meghatározása (77).

Mint feljebb említettük, a TNBC-s betegcsoporton belül a kemoszenzitivitás nem egységes. Emiatt hasznos volna előre tudni, egy adott betegségben melyik készítményt alkalmazhatjuk sikerrel. Erre vonatkozó elfogadott prediktív módszer nem áll rendelkezésre, bár történtek bizonyos megfigyelések. Ilyen például az, hogy a TNBC kb. harmadában megfigyelhető MAPK- (mito-

gén-aktivált proteinkináz) overexpresszió antraciklin-rezisztenciával társult (28). Másik példa az anti-apoptotikus tulajdonságú alphaB-crystallin fehérje, mely gyakrabban expresszálódik ER-negatív tumorokban és ilyenkor is relatív kemorezisztenciát észlelhetünk (40). A kemoszenzitivitás kutatásának másik vonala a rezisztenciáért felelős fehérjék kimutatása (IHC: P-glikoprotein, glutation-S-transzferáz, metallothioneinek), ami talán a jövőben a kemoterápiát egyénre tervezhetőbbé teheti (18). Annyi mindenesetre megállapítható – és ezt a vizsgálatok eléggé konzekvensen mutatják –, hogy a TNBC státusz mellett a magas (nukleáris) grade jelezheti előre a daganat kemoterápia-érzékenységet (51), míg a klasszikus immunhisztokémiai vizsgálatok (p53, bcl-2, Ki-67) nem bizonyultak prediktív értékűnek (44). A proliferáció jelentőségét mutatja, hogy a genetikai vizsgálatok során a proliferáció-asszociált gének expressziója jellemző az egyébként kemoterápiára érzékenyebb luminális B, a bazális és a HER2-pozitív csoportra, ill. a prognosztikus célú, borsos áron elérhető molekuláris genetikai tesztek is részben proliferáció-asszociált géneket vizsgálnak (19, 74). Egy nagy metaanalízis alapján az ABCB1 (P-glikoprotein), TOP2A, erbB2 és bcl-2 túlprodukción/amplifikáción vizsgálata segíthet a kezelés megtervezésében (76), de a TNBC-s betegek körében céltotán még nem végeztek e molekulákkal vizsgálatokat.

#### Új terápiás utak

Jelenleg az egyik legígéretesebb terápiás megközelítés a poli(ADP-ribozil) polimerizáció (PARP) gátlása. A BRCA1-diszfunkció esetén inszufficiens a homológ rekombináció, a kettős DNS-szál sérüléseinek javítása. A másik javítási mechanizmushoz, az egyszálú DNS-javításhoz a PARP enzim szükséges, ennek gátlásával a DNS-hibák felhalmozódnak, a sejt elpusztul. Több PARP1-inhibitorral (olaparib, BSI-201) történtek pozitív eredményű fázis II vizsgálatok, ahol az eredmények fokozhatóak voltak a P-glikoprotein-gátló (azaz a gyógyszer-effluxot gátló) tariquidar adásával (42, 64, 73). A hatásmechanizmusnak megfelelően BRCA-hordozó betegekben végzett fázis II vizsgálatban az olaparib kiemelkedően hatékonyan bizonyult (RR: 38%) (91).

A TNBC körében tapasztalt magasabb EGFR-expresszió és -génamplifikáció adja az alapját az EGFR-t célzó terápiák alkalmazásának (88). A cetuximabnak kemoterápiához történő hozzáadása több vizsgálatban is javította a terápia hatékonyságát (RR 6%-ról 18%-ra, ill. 30%-ról 49%-ra nőtt) (14, 62).

Az újabb kemoterápiás szerek közül az ixabepilonról bizonyosodott be, hogy TNBC-ben súlyosan előkezelt betegekben is hatékony (67). Továbbá abraxane-nal (albuminhoz kötött paclitaxel), irinotecannal és trabectedinnel is folynak vizsgálatok (47).

Az ún. célzott kezelések között az src (egy nem-receptor tirozinkináz onkogén) jelutat gátló dasatinib, az mTOR-gátló everolimus és az angiogenezis-gátló beva-



cizumab, sunitinib, valamint a vaszkuláris sérülést okozó EndoTAG-1 készítményekkel vannak biztató korai eredmények.

Áltípustól függetlenül kimutatható az emlődaganatban az inzulin-szerű növekedési faktor-I receptor (IGF-IR) és az inzulinreceptor (IR) (42–64%). Jelenléte kedvezőtlen prognózisra utal, ugyanakkor terápiás célpont lehet (5. táblázat) (50). Talán az IR-expresszióval függ össze, hogy preklinikai vizsgálatokban az antidiabetikum merckformin TNBC sejtek esetében daganatellenes potenciált mutatott.

## ÖSSZEFOGLALÁS

Az emlődaganat kezelésében is az elérendő cél az „egyévre szabott” kezelés. A háromszorosan (ER/PR/HER2) negatív daganatok esetében egyelőre igazán célzott kezeléssel nem beszélhetünk, hiszen endokrin vagy HER2 receptort célzó kezelés nem adható. Az elmúlt években a figyelem előtérébe került ez a betegcsoport.

A rendelkezésre álló információk alapján a TNBC, sőt a bazális jellegű daganatok között is van egy kifejezetten jó prognózisú csoport, mely hisztomorfológiai jellemzők alapján ismerhető fel. Ez a tény arra hívja fel a figyelmet, hogy a klasszikus patológiai feldolgozásból nyert információk (szöveti típus, grade) elengedhetetlenek a terápia megtervezésében. A jövőben várhatóan a hisztomorfológia, majd az immunhisztokémiai vizsgálatok után a genetikai vizsgálatok segítenek majd a prognózis és az adott kezelésre vonatkozó hatékonyság előrejelzésében. A mindennapi gyakorlatban kevés kivételtől eltekintve a TNBC daganatokat a rossz prognózisú betegségek közé kell, hogy soroljuk és megfelelően hatékony kemoterápiát kell alkalmaznunk. A genetikai sajátosságok adhatnak magyarázatot arra, hogy a legkorszerűbb molekuláris célpontú gyógyszerek között (ld. PARP1-gátlók) vannak olyanok, melyek különösen hatékonyak mutatkoznak ebben a betegcsoportban.

## IRODALOM

1. Aksoy S, Dizdar O, Altundag K, et al. Demographic, clinical and pathological characteristics of Turkish triple-negative breast cancer patients: single center experience. *Ann Oncol* 18:1904–1906, 2007
2. Atchley DP, Albarracín CT, Lopez A, et al. Clinical and pathological characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 26:4282–4288, 2008
3. Banerjee S, Reis-Filho JS, Ashley S, et al. Basal-like breast carcinomas: Clinical outcome and response to chemotherapy. *J Clin Pathol* 59:729–735, 2006
4. Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population based study from the California Cancer Registry. *Cancer* 109:1721–1728, 2007
5. Berry DA, Cirincione C, Winer EP. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 295:1658–1667, 2006

6. Bidard FC, Conforti R, André F, et al. Does triple-negative phenotype accurately identify basal-like tumor? An immunohistochemical analysis based on 143 'triple-negative' breast cancers. *Ann Oncol* 18:1285–1286, 2007
7. Bidard FC, Mathieu MC, Chollet P, et al. p53 status and efficacy of primary anthracyclines/alkylating agent-based regimen according to breast cancer molecular classes. *Ann Oncol* 19:1261–1265, 2008
8. Brown M, Tsodikov A, Bauer KR. The role of human epidermal growth factor receptor 2 in the survival of women with estrogen and progesterone receptor-negative, invasive breast cancer: the California Cancer Registry, 1999–2004. *Cancer* 112:737–747, 2008
9. Bryan BB, Schnitt SJ, Collins LC. Ductal carcinoma in situ with basal-like phenotype: a possible precursor to invasive basal-like breast cancer. *Mod Pathol* 19:617–621, 2006
10. Bürger H, Kersting C, Hungermann D, et al. The significance of „normal tissue” in the development of breast cancer: new concepts of early carcinogenesis. *Pathologie* 27:319–325, 2006
11. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al. Response to neo-adjuvant chemotherapy in women with BRCA1-positive breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 108:289–296, 2008
12. Calza S, Hall P, Auer G, et al. Intrinsic molecular signature of breast cancer in a population-based cohort of 412 patients. *Breast Cancer Res* 8: R34, 2006
13. Carey LA, Dees EC, Perou CM, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 13:2329–2334, 2007
14. Carey LA, Mayer E, Marcom PK, et al. TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab in metastatic triple negative (basal-like) breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 106(Suppl 1): S32 (Abstr. 307), 2007
15. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 295:2492–502, 2008
16. Chae BJ, Bae JS, Lee A, et al. p53 as a specific prognostic factor in triple-negative breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 39:217–224, 2009
17. Cheang MC, Voduc D, Nielsen TO, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res* 14:1368–1376, 2008
18. Chekhun VF, Zhylchuk VE, Lukyanova NY, et al. Expression of drug resistance proteins in triple-receptor-negative tumors as the basis of individualized therapy of breast cancer patients. *Exp Oncol* 31:123–124, 2009
19. Chiuri VE, Leo G, Lurossio V. Clinical and therapeutic perspectives of gene expression profiling for breast cancer. *Ann Oncol* 18(Suppl 6):58–62, 2007
20. Cleator S, Heller W, Coomber RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 8:235–244, 2007
21. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, et al. Expression of ER, PgR, HER1, HER2, and response: a study of preoperative chemotherapy. *Ann Oncol* 19:465–472, 2008
22. Collins LC, Martyniak AJ, Kandel MJ, et al. Basal cytokeratin and epidermal growth factor receptor expression are not predictive of BRCA1 mutation status in women with triple-negative breast cancer. *Am J Surg Pathol* 33:1093–1097, 2009
23. Dabbs DJ, Chivukula M, Carter G, et al. Basal phenotype of ductal carcinoma in situ: recognition and immunohistologic profile. *Mod Pathol* 19:1506–1511, 2006
24. Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo AM. Triple receptor-negative breast cancer: the effect of race on response to primary systemic treatment and survival outcomes. *J Clin Oncol* 27:220–226, 2009
25. De Giorgi U, Rosti G, Frassinetti L, et al. High-dose chemotherapy for triple negative breast cancer. *Ann Oncol* 18:202–203, 2007
26. Dent R, Hanna WM, Trudeau M, et al. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 115:423–428, 2008
27. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 13:4429–4434, 2007
28. Eralp Y, Derin D, Ozluk Y, et al. MAPK overexpression is associated with anthracycline resistance and increased risk for recurrence

- in patients with triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 19:669–674, 2008
29. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among gene-expression based predictors for breast cancer. *N Eng J Med* 355:560–569, 2006
  30. Frasci G, Comella P, Rinaldo M, et al. Preoperative weekly cisplatin-epirubicin-paclitaxel with G-CSF support in triple-negative large operable breast cancer. *Ann Oncol* 20:1185–1192, 2009
  31. Freedman GM, Anderson PR, Li T, et al. Locoregional recurrence of triple-negative breast cancer after breast-conserving surgery and radiation. *Cancer* 115:946–951, 2009
  32. Garber JE, Richardson A, Harris LN, et al. Neo-adjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1000: S149 (Abstr. 3074), 2006
  33. Gluz O, Nitz UA, Harbeck N, et al. Triple-negative high-risk breast cancer derives particular benefit from dose intensification of adjuvant chemotherapy: results of WSG AM-01 trial. *Ann Oncol* 19:861–870, 2008
  34. Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, et al. Neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *J Clin Oncol* 27(Suppl):15s (Abstr. 502), 2009
  35. Guarneri V, Broglio K, Gonzalez-Angulo AM, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 24:1037–1044, 2006
  36. Halft BG, Yang Q, Toppmeyer D, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 24:5652, 2006
  37. Hanley K, Wang J, Bourne P, et al. Lack of expression of androgen receptor may play a clinical role in transformation from in situ to invasive basal subtype of high-grade ductal carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 39:386–392, 2008
  38. Hu Z, Fan C, Oh DS, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *MBC Genomics* 7:96, 2006
  39. Ihemelander CU, Leffall LD Jr, Dewitty RL, et al. Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: age-specific prevalence and survival. *J Surg Res* 143:109–118, 2007
  40. Ivanov O, Chen F, Wiley EL, et al. AlphaB-crystallin is a novel predictor of resistance to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 111:411–417, 2008
  41. Iwase H, Kurebayashi J, Tsuda H, et al. Clinicopathological analysis of triple negative breast cancer using surveillance data from the Registration Committee of the Japanese Breast Cancer Society. *Breast Cancer* 17:118–124, 2010
  42. Jaspers J, Rottenberg S, Jonkers J. Therapeutic options for triple-negative breast cancers with defective homologous recombination. *Biochim Biophys Acta* 1796:266–280, 2009
  43. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol* 18:1927–1934, 2007
  44. Keam B, Im SA, Kim HJ, et al. Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: paradoxical features of the triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 7:203, 2007
  45. Kim MJ, Ro JY, Ahn SH, et al. Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. *Hum Pathol* 37:1217–1226, 2006
  46. Kreike B, van Kouwenhove M, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 9: R65, 2007
  47. Kurebayashi J. Possible treatment strategies for triple-negative breast cancer on the basis of molecular characteristics. *Breast Cancer* 16:275–280, 2009
  48. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res* 11: R31, 2009
  49. Langerod A, Zhao H, Borgan O, et al. TP53 mutation status and gene expression profiles are powerful prognostic markers of breast cancer. *Breast Cancer Res* 9: R30, 2007
  50. Law JH, Habibi G, Hu K, et al. Phosphorylated insulin-like growth factor-I/insulin receptor is present in all breast cancer subtypes and is related to poor survival. *Cancer Res* 68:10238–10246, 2008
  51. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 26:1275–1281, 2008
  52. Liu ZB, Liu GY, Yang WT, et al. Triple-negative breast cancer types exhibit a distinct poor clinical characteristic in lymph node-negative Chinese patients. *Oncol Rep* 20:987–994, 2008
  53. Liu ZB, Wu J, Ping B, et al. Basal cytokeratin expression in relation to immunohistochemical and clinical characterization in breast cancer patients with triple negative phenotype. *Tumori* 95:53–62, 2009
  54. Mehta RS. Dose-dense and/or metronomic schedules of specific chemotherapies consolidate the chemosensitivity of triple-negative breast cancer: a step toward reversing triple-negative paradox. *J Clin Oncol* 26:3286–3288, 2008
  55. Miyoshi Y, Murase K, Oh K. Basal-like subtype and BRCA1 dysfunction in breast cancer. *Int J Clin Oncol* 13:395–400, 2008
  56. Moirand F. Is „basal-like“ carcinoma of the breast a distinct clinicopathological entity? A critical review with cautionary notes. *Pathobiology* 75:119–131, 2008
  57. Nahleh Z. Neoadjuvant chemotherapy for „triple negative“ breast cancer: a review of current practice and future outlook. *Med Oncol* 27:531–539, 2010
  58. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 10:5367–5374, 2004
  59. Nieto Y, Shpall EJ. High-dose chemotherapy for high-risk primary and metastatic breast cancer: is another look warranted? *Curr Opin Oncol* 21:150–157, 2009
  60. Nishimura R, Arima N. Is triple negative a prognostic factor in breast cancer? *Breast Cancer* 15:303–308, 2008
  61. O'Shaughnessy J, Weckstein DJ, Vukelja SJ, et al. Preliminary results of a randomized phase II study of weekly irinotecan/carboplatin with or without cetuximab in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 106(Suppl 1): S32 (Abstr. 308), 2007
  62. Ogawa Y, Hai E, Matsumoto K, et al. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int J Clin Oncol* 13:431–435, 2008
  63. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, et al. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res* 7:4–13, 2009
  64. Pal SK, Mortimer J. Triple-negative breast cancer: Novel therapies and new directions. *Maturitas* 63:269–274, 2009
  65. Perreard L, Fan C, Quackenbush JF, et al. Classification and risk stratification of invasive breast carcinomas using a real-time quantitative RT-PCR assay. *Breast Cancer Res* 8: R23, 2006
  66. Phipps AI, Malone KE, Porter PL, et al. Body size and risk of luminal, HER2-overexpressing, and triple-negative breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17:2078–2086, 2008
  67. Pivot XB, Li RK, Thomas ES, et al. Activity of ixabepilone in oestrogen receptor-negative and oestrogen receptor-progesterone receptor-human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 45:2940–2946, 2009
  68. Potemski P, Kusinska R, Watala C, et al. Prognostic relevance of basal cytokeratin expression in operable breast cancer. *Oncology* 69:478–485, 2005
  69. Rakha EA, Ellis IO. Triple-negative/basal-like breast cancer: review. *Pathology* 41:40–47, 2009
  70. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 109:25–32, 2007
  71. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: A critical review. *J Clin Oncol* 26:2568–2581, 2008
  72. Reis-Filho JS, Tutt ANJ. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology* 52:108–118, 2008

73. Rottenberg S, Jaspers JE, Kersbergen A, et al. High sensitivity of BRCA1-deficient mammary tumors to PARP inhibitor AZD228 alone and in combination with platinum drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:17079–17084, 2008
74. Rouzier R, Perou CM, Pusztai L, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 11:5678–5685, 2005
75. Sanchez-Munoz A, Garcia-Tapiador AM, Martinez-Ortega E, et al. Tumour molecular subtyping according to hormone receptors and HER2 status defines different pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Clin Trans Oncol* 10:646–653, 2008
76. Sekine I, Shimizu C, Nishio K, et al. A literature review of molecular markers predictive of clinical response of cytotoxic chemotherapy in patients with breast cancer. *Int J Clin Oncol* 14:112–119, 2009
77. Sidoni A, Cartaginosa F, Crinó L, et al. ERCC1 expression in triple negative breast carcinoma: the paradox revisited. *Breast Cancer Res Treat* 111:569–570, 2008
78. Sirohi B, Arnedos M, Popat S, et al. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 19:1847–1852, 2008
79. Soerjomataram I, Louwman MWJ, Ribot JG et al. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 107:309–330, 2008
80. Solin LJ, Hwang WT, Vapiwala N. Outcome after breast conservation treatment with radiation for women with triple-negative early-stage invasive breast carcinoma. *Clin Breast Cancer* 2:96–100, 2009
81. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implication. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:10869–10874, 2001
82. Sorlie T, Wang Y, Xiao C, et al. Distinct molecular mechanisms underlying clinically relevant subtypes of breast cancer: gene expression analysis across three different platforms. *BMC Genomics* 7:127, 2006
83. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:10393–10398, 2003
84. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Ann Oncol* 20:628–635, 2009
85. Tan DS, Marchio C, Jones RL, et al. Triple negative breast cancer: molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracycline-treated patients. *Breast Cancer Res Treat* 111:27–44, 2008
86. Tischkowitz M, Brunet JS, Begin LR, et al. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 7:134, 2007
87. Torrisi R, Balduzzi A, Ghisini R, et al. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol* 62:667–672, 2008
88. Toyama T, Yamashita H, Kondo N, et al. Frequently increased epidermal growth factor receptor (EGFR) copy numbers and decreased BRCA1 mRNA expression in Japanese triple-negative breast cancers. *BMC Cancer* 8:309, 2008
89. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control* 20:1071–1082, 2009
90. Turner NC, Reis-Filho JS, Russell AM, et al. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *Oncogene* 26:2126–2132, 2007
91. Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib in BRCA-deficient advanced breast cancer. *J Clin Oncol (ASCO meeting abstracts)* 27: CRA501, 2009
92. Uhm JE, Park YH, Im YH, et al. Treatment outcomes and clinicopathologic characteristics of triple-negative breast cancer patients who received platinum-containing chemotherapy. *Int J Cancer* 124:1457–1462, 2009
93. van der Groep P, Bouter A, van der Zanden R, et al. Distinction between hereditary and sporadic breast cancer on the basis of clinicopathological data. *J Clin Pathol* 59:611–617, 2006
94. Witkiewicz AK, Dasgupta A, Sotgia F, et al. An absence of stromal caveolin-1 expression predicts early tumor recurrence and poor clinical outcome in human breast cancers. *Am J Pathol* 174:1996–1999, 2009
95. Wysocki PJ, Korski K, Lamperska K et al. Primary resistance to docetaxel-based chemotherapy in metastatic breast cancer patients correlates with a high frequency of BRCA1 mutations. *Med Sci Monit* 14: SC7–10, 2008
96. Yamamoto Y, Ibusuki M, Nakano M et al. Clinical significance of basal-like subtype in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer* 16:260–267, 2009