

Ирина Владимировна Поддубная¹, Дмитрий Аполлонович Карселадзе²

«ТРОЙНОЙ НЕГАТИВНЫЙ» РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ Чл.-корр. РАМН, профессор, д. м. н., заведующая кафедрой онкологии, ГОУ ДПО РМАПО (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

² Аспирант, кафедра онкологии, ГОУ ДПО РМАПО (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, кафедра онкологии ГОУ ДПО РМАПО, Карселадзе Дмитрий Аполлонович; e-mail: kuchiani@hotmail.com

Обзорная статья содержит опубликованные в последние годы данные литературы, касающиеся выделенной сравнительно недавно разновидности рака молочной железы, клетки которого не содержат не только рецепторов эстрогенов и прогестерона, но и амплифицированного гена *Her2/neu*. Анализируются работы, затрагивающие клинические особенности течения и терапии «тройного негативного» рака молочной железы, а также морфологию и молекулярно-генетические механизмы, предположительно ответственные за его морфогенез. Обсуждаются наиболее перспективные направления по дальнейшим исследованиям «тройного негативного» рака.

Ключевые слова: рак молочной железы, «тройной негативный» рак молочной железы, амплификация *Her2/neu* при раке молочной железы, рецепторы эстрогенов и прогестерона при раке молочной железы.

«Тройной негативный» рак молочной железы (ТНР) — опухоль, в которой не экспрессируются рецепторы стероидных половых гормонов (эстрогена и прогестерона) и отсутствует амплификация гена *Her2/neu*. Эта нозологическая единица выделена в последние годы, что во многом было обусловлено широким применением в клинике трастузумаба (Герцептина) — моноклонального антитела против экстрацеллюлярного сегмента рецептора *Her2/neu*, приводящего к остановке клеточного цикла в фазе G1 и снижению пролиферации. Формирование понятия ТНР началось в конце 90-х годов прошлого столетия в работах С. Pego, С. Sotiriou и др. и шло постепенно [1; 2].

Своеобразие этой разновидности рака молочной железы (РМЖ), послужившее основанием для интенсивных исследований, привело к переосмыслению ряда принципиально важных вопросов и изучению новых аспектов генеза РМЖ [3—5].

ТНР молочной железы составляет, по данным разных авторов, от 11 до 22% всех гистологических вариантов РМЖ [6—9]. Частота ТНР во многом зависит от того, каких пороговых значений экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ) придерживаются исследователи. До сих пор нет единого мнения о том, что считать эстроген-положительными опухолями — новообразования, в которых при иммуногистохимическом исследовании положительно окрашивается 10% [10; 11], 5% [3] или даже 1% [12] ядер, по-видимому, из-за отсутствия рационального обоснования пороговых значений частоты клеток,

дающих положительную иммуногистохимическую реакцию на РЭ.

ТНР встречается преимущественно у молодых больных и в период менопаузы; характерен для определенных этнических групп. Так, в США эта разновидность РМЖ встречается чаще у афроамериканок и женщин испанского происхождения. [13]. По данным G. Morris и соавт., частота ТНР у афроамериканок и белых больных составляет 20,8 и 10,4% соответственно [14]. Однако по целому ряду клинических параметров ТНР в других этнических группах за пределами США имеет свои особенности. Например, по данным китайских авторов, ТНР у женщин, проживающих на юге Китая, составляет около 25% всех РМЖ в этой стране, характеризуется выраженной семейностью поражения и неблагоприятным прогнозом [15]. В то же время W. Yin и соавт., исследовав популяцию больных ТНР в другой части Китая (Шанхай), пришли к выводу о более благоприятном, чем у пациентов из западных стран, прогнозе заболевания [16].

Существует попытка связать частоту ТНР с экологическими параметрами. По некоторым источникам, среди больных ТНР преобладают жители индустриально развитых областей и городов, однако убедительной и всесторонней эпидемиологической проверке эти сведения не подвергались и поэтому кажутся малообоснованными [17].

Безрезультатными оказались также попытки связать развитие ТНР с антропометрическими факторами. Проводя две серии исследований у больных РМЖ, в каждой из которых были больные ТНР, A. Phipps и соавт. лишь предположили слабо выраженную зависимость ТНР от избыточной массы тела [18; 19].

ТНР клинически характеризуется вовлечением больных моложе 40 лет, крупными опухолевыми узлами, высокими индексами микроскопических параметров пролиферативной активности, используемых для оценки злокачественности процесса [3], — средний индекс Ki67 составляет 46% (разброс от 10 до 90%) [20]. Выживаемость, как общая, так и 5-летняя, больных ТНР ниже, чем у больных с экспрессией РЭ и рецепторов прогестерона (РП) и амплификацией *Her2/neu* [15]. Удельный вес I стадии процесса в группе ТНР крайне низкий [21]. Общая продолжительность жизни больных ТНР с метастазами в головном мозге составила 26 мес против 49 мес у больных РМЖ других подгрупп также с развитием метастазов в головном мозге [9]. Аналогичные данные получили и другие авторы [22]. Одинаково трактуется в литературе вопрос о регионарных метастазах при ТНР. В. Van Calster и соавт. считают наличие метастазов в подмышечных лимфатических узлах убедительной более частой находкой у больных ТНР (56,2%), чем у больных с экспрессией РЭ и РП и амплификацией гена *Her2/neu* (35,7%) [23]. Такие же результаты публикуют и другие исследователи [15].

Некоторая специфика вырисовывается при анализе характера отдаленного метастазирования у больных ТНР. Если риск развития метастазов в легких и печени у больных ТНР выше, чем при других вариантах РМЖ (4,41 и 2,13 соответственно [15]), особенно в первый 5-летний период, то частота метастазов в костях у этих двух групп ничем не различается — относительный риск составляет 0,8 [6]. Особый интерес вызывает динамика развития метастазов за определенные интервалы времени наблюдения. Так, по некоторым данным, у больных с ТНР в 4 раза повышена вероятность развития отдаленных метастазов и смерти в первые 5 лет после постановки диагноза [6; 16]. При этом больные ТНР не отличаются от других больных по частоте локорегионарных рецидивов [24].

В литературе имеются данные о попытках найти патогномоничные признаки ТНР при использовании инструментальных способов диагностики РМЖ. W. Yang и соавт. проанализировали маммограммы 198 больных РМЖ в пременопаузе за 1999—2005 гг. [25]. Маммографическая плотность опухолей была одинаковой при всех вариантах опухолей, но у 38 больных ТНР опухоли реже содержали кальцификаты. Признаки ассоциированного неинвазивного внутрипротокового рака *in situ* гораздо реже выявлялись вокруг ТНР. Последний факт авторы расценивают как доказательство быстрых темпов канцерогенеза при ТНР с минимально выраженным развитием предраковых структур.

J. H. Chen и соавт. использовали магнитно-резонансную томографию (МРТ) для мониторингирования эффекта неoadъювантной химиотерапии РМЖ [26; 27]. Изучив одновременно с изображением МРТ степень лекарственного патоморфоза в послеоперационных препаратах опухолей, полученных у 29 больных, авторы пришли к выводу, что при динамических МРТ можно с большой достоверностью определять характер ответа опухоли на лечение, и рекомендуют использовать МРТ для контроля в процессе химиотерапии.

S. Basu и соавт. обследовали 88 больных РМЖ (из них 29 ТНР) с помощью позитронно-эмиссионной томографии с использованием ^{18}F -фтордезоксиглюкозы. Средние

уровни включения радиофармпрепарата были гораздо выше при ТНР, чем при других вариантах РМЖ. Более того, по данным этих же авторов, существует даже параллелизм между скоростью включения метки и степенью гистологической дифференцировки новообразованной ткани. Однако при этом они отмечают, что указанная закономерность более рельефно выявляется у больных со II стадией процесса предполагая, что большое значение при этом имеет размер опухоли [28].

Кажущаяся однозначность понятия ТНР была существенно поколеблена результатами анализа морфологии этой новой нозологической единицы.

Детальное изучение микроскопической структуры ТНР позволило выявить, что большинство опухолей имеет сходный фенотип. В частности, почти все ТНР — низкодифференцированный рак с выраженным полиморфизмом опухолевых клеток (низкой степени дифференцировки), с наличием в центральных отделах опухолевого узла рубцово-измененной стромы, обширных «географических» некрозов и густых инфильтратов из клеток лимфоидного ряда. Степень выраженности лимфоидной инфильтрации может иметь прогностическое значение [29; 30]. Поскольку в опухолях преобладали базальноклеточные структуры, первоначально ТНР обозначался как базальноклеточный (базалоидный) РМЖ. К тому же в 1987 г. S. Dairkee и соавт. описали РМЖ, морфоиммуногистохимические характеристики которого оказались общими с характеристиками базальных клеток нормальной молочной железы [31].

Дальнейший анализ морфоструктуры ТНР позволил выявить, что не все ТНР имеют базальный фенотип. В группе ТНР встречаются низкодифференцированный протоковый, дольковый рак, рак с так называемыми атипичными медуллярными структурами и ряд редких подвидов РМЖ. Базальный РМЖ в общих чертах обладает типичным иммунопрофилем. Эти опухоли дают положительную реакцию на цитокератины (СК) 5/6, СК14, СК17, виментин и Her1 [32].

Однако и этот иммунопрофиль оказался гетерогенным. Так называемый чистый вариант базального рака не экспрессирует S-100 и актин и обычно сочетается с раком *in situ* и гиперэкспрессией pBad. «Миоэпителиальный вариант» положительно реагирует на S-100 и актин, содержит более выраженные очаги некроза, экспрессирует виментин, С 117 и активированную каспазу-3 [20].

Это обстоятельство заставило пересмотреть точку зрения насчет идентичности ТНР и базалоидного РМЖ с привлечением не только традиционных гистологических параметров исследования, но и целого ряда современных методик, вплоть до молекулярно-генетических.

Прежде всего пришлось углубленно изучить клеточный состав нормальной молочной железы, особенно с позиций эмбриогенеза органа. Общеизвестно, что терминальные отделы железистых структур молочной железы состоят из двух слоев клеток. Внутренний слой представлен железистыми клетками, которые называются люминальными (выстилающими просвет), наружный образован миоэпителиальными клетками. Деление РМЖ по принципу эпителиальных и миоэпителиальных было очень распространено еще в 70-х годах прошлого столетия. Однако постепенно внимание исследователей стали

привлекать стволовые клетки, которые могут развиваться в сторону как миоэпителия, так и люминальных (железистых) клеток. Подобные клетки впоследствии были идентифицированы. Они экспрессируют кератины базального типа и не экспрессируют РЭ, отрицательны по Her2/neu, положительны по EGFR [33; 34]. Дальнейшая дифференцировка стволовых клеток в сторону железистых сопровождается изменением фенотипа CK5+, CK8/18– и ER– на фенотип CK5–, CK 8/18+ и ER+.

Определенную динамику претерпевают и 3 таких важных параметра, как потери на длинном плече 16-й хромосомы, амплификация гена *EGFR* и потеря гена *BRCA1* [35; 36]. При этом аномалии 16-й хромосомы ведут к формированию рака с экспрессией люминальных маркеров, а нарушения в функционировании генов *EGFR* и *BRCA1* — к запуску генетической программы по базальному типу.

Указанные особенности дали основание составить разные гистогенетические модели, устанавливающие связь между различными подгруппами инвазивного РМЖ и предшествующими стволовыми клетками. [1; 12]. В одной из моделей, например, выделяют 3 пути дифференцировки стволовой клетки в зависимости от типа генетических нарушений.

1. Амплификация *EGFR*, мутация *BRCA1* и *p53* запускают базальностволовую программу с возникновением миоэпителиального рака, метастатического рака, медулярного рака, ассоциированного с *BRCA1*.
2. Амплификация *Her2/neu* способствует развитию протокового рака базального типа, базолюминального рака и протокового рака III степени злокачественности.
3. Потери на длинном плече 16-й хромосомы предопределяют формирование протокового рака I–II степени злокачественности, тубулярного рака и долькового рака.

Интересная информация была получена при изучении микроскопических и иммуногистохимических особенностей фоновых процессов в тканях молочной железы, окружающих опухолевый узел. По данным D. Dabbs и соавт., базалоидный РМЖ имеет внутрипротоковый неинвазивный компонент, иммунопрофиль которого идентичен инвазивному ТНР [37]. Но при этом в окружающей ткани отсутствуют структуры атипической гиперплазии протоков, что авторы расценили как доказательство высоких темпов малигнизации эпителия молочной железы в этой группе больных. К подобному выводу пришли В. Вруан и соавт. на другом материале [38]. Они изучали образцы неинвазивного внутрипротокового рака и в 6% случаев нашли неинвазивный рак со структурными и с иммунофенотипическими характеристиками ТНР базального типа. Более того, J. Schneider и соавт. проанализировали микроскопические и иммуногистохимические особенности предопухолевых структур в ткани, окружающей небольшие опухоли молочной железы (pT1), и нашли несколько разновидностей иммунопрофиля этих структур, что дало основание предположить наличие специфического предрака для каждого варианта рака, в том числе ТНР [39]. В частности, они выявили стойкое сочетание следующих фенотипов: ЭР+, ПР+, Her2/neu– (люминальный тип А); ЭР+, ПР+, Her2/neu+

(люминальный тип В); ЭР–, ПР–, Her2/neu–, цитокератины 5/6+, Her1+ (базальный тип) с дополнительным подтипом, в котором Her2/neu+, и, наконец, неклассифицируемый тип, в котором все указанные маркеры отрицательные.

Началось накопление данных о функциональной морфологии опухолевых клеток ТНР. Наряду с РЭ и РП внимание исследователей привлекли рецепторы андрогенов. Выяснилось, что клетки неинвазивного, внутрипротокового и инвазивного компонентов рака у одной и той же больной различаются степенью экспрессии рецептора андрогенов. В частности, число ядер, дающих положительную иммуногистохимическую окраску на рецепторы андрогенов, почти в 2 раза больше в неинвазивных, чем в инвазивных структурах (93 и 55% соответственно). На основании этих данных авторы сделали предположение о том, что андрогены препятствуют трансформации очагов рака *in situ* в инвазивный рак. И эти данные получены именно при изучении очагов рака *in situ* высокой степени злокачественности, окружающих инвазивный рак базального типа с фенотипом ТНР [40].

Совсем недавно F. Novelli и соавт. исследовали содержание в клетках РМЖ β-РЭ и предположили возможность прогностического значения положительной реакции [41]. В частности, у больных ТНР с поражением регионарных лимфатических узлов экспрессия β-РЭ может свидетельствовать об агрессивном течении процесса.

Логичным было предположение о вовлечении рецепторов эпидермального фактора роста Her1 — представителя одного семейства рецепторов с Her2 в патогенез ТНР. По данным K. Siziopikou и соавт., клетки ТНР содержат рецепторы к эпидермальному фактору роста, и этот факт может быть положен в основу разработки перспектив лечения ТНР новыми препаратами целевого типа [42].

О возможном участии центральных гормональных механизмов в функционировании клеток ТНР высказались и F. Koster и соавт. [43]. При изучении экспрессии РНК, участвующей в синтезе рецепторов соматолиберина, они выявили аутокринную петлю, состоящую из указанного соматолиберина и его рецепторов в ТНР, и предположили возможные пути использования этого феномена также в целевой терапии этого вида РМЖ.

СК19 определяют в клетках ТНР в 79,5% случаев. Отсутствие СК19 оказалось прогностически неблагоприятным фактором, ассоциированным как с развитием местных рецидивов, так и с появлением отдаленных метастазов и низкой общей выживаемостью [44; 45].

Экспрессия Е-кадгерина, обычно резко выраженная в клетках долькового рака, значительно снижена в опухлях молочной железы с фенотипом ТНР [46].

В этой же группе базальноклеточного рака определяется положительная иммуногистохимическая реакция на оба типа caveолина (CAV1 и CAV2) — основного структурного белка caveол, сфинголипидных и богатых холестеринном инвагинаций плазматических мембран, осуществляющих передвижение везикул и передачу сигналов [47].

Прогностическая роль CAV2 при РМЖ нуждается в дальнейшем изучении.

В клетках базальноклеточного рака оказалось высоким содержание и другого белка — CD109, заякоренного на поверхности клетки с гликозилфосфатидилинозитолом — новым маркером миоэпителиального РМЖ, проявляющим сходство с отрицательным рецепторным статусом. При этом предположительно CD109 определяет способность клеток РМЖ инвазировать жировую ткань [48].

Повышенной оказалась экспрессия другого фактора — остеопонтина, считающегося определяющим агрессивность РМЖ. Остеопонтин — фосфорилированный гликопротеин типа хемокина. X. Wang и соавт. показали, что концентрация остеопонтина достоверно выше при ТНР, чем при других вариантах РМЖ, и связана со снижением общей выживаемости [49].

В этих опухолях в 13% случаев экспрессируются *p50* и *p65*, что свидетельствует о наличии активного ядерного фактора КВ.

Не обошли своим вниманием ТНР и молекулярные генетики. В разных лабораториях мира проведены детальные исследования как по хромосомным нарушениям, так и по экспрессии генов у многих больных.

Так, W. Nan и соавт. обнаружили у больных ТНР увеличение числа копий генов на следующих локусах хромосом: 9p24—q21, 10p15—p13, 12p13,13q31—q34,18q12,18q21—q23, 21q22.

Из указанных участков на хромосоме 9p24.1 был обнаружен ген *NFIB*, изменения в котором и его форма экспрессии расценены как специфичные для ТНР [50].

Ген *Her2/neu* локализован на 17-й хромосоме, а рядом расположен ген топоизомеразы *IIa* (*topo-IIa*). Теоретически существует серьезное основание предполагать, что изменения структуры каждого из этих генов не могут не влиять взаимно на их функцию. Данные V. Durbesq и соавт., полученные при исследовании гена *topo-IIa* у 29 больных РМЖ, свидетельствуют о том, что существуют самые разнообразные сочетания статуса этих генов у каждой больной [51]. Ввиду того что уровень высокой амплификации гена *topo-IIa* сохраняется в метастатических очагах РМЖ, сопоставление характеристик обоих генов позволит уточнить механизм прогрессии опухоли и послужить основанием для индивидуального прогноза.

Выяснилось, что больные ТНР являются носителями мутации гена *BRCA1* и редко гена *BRCA2* [24; 52—56]. Имеются отдельные попытки вскрыть механизмы, приводящие к такой ассоциации. Так, в эксперименте, вызывая путем рекомбинации инактивацию генов *BRCA1* и *BARD1* в эпителиальных клетках молочной железы, можно добиться возникновения РМЖ у мышей — носителей мутации указанных генов. Предполагается, что решающую роль в этом онкогенетическом процессе играют нарушения в формировании гетеродимеров белков генов *BRCA1* и *BARD1* [55].

Международная команда исследователей из Стэнфордского университета, возглавляемая Ch. Perou, провела тщательнейший анализ 8102 генов человека, изучила вариантные формы их экспрессии у больных РМЖ и пришла к выводу, что существует специфический профиль экспрессии генов, основанный на анализе микрочипов, который можно назвать молекулярным портретом

опухоли [1]. Клетки ТНР имеют вполне специфический молекулярный «портрет», количественно отражающий экспрессию генов веществ, используемых как маркеры при иммуногистохимическом исследовании опухолей этой подгруппы, — СК5 и СК17; ламинина, интегрин- β_4 и др.

Другая группа исследователей из Нидерландов во главе с В. Kreike продолжила это направление исследований и провела анализ профиля экспрессии генов 97 больных с ТНР [12].

Все типы ТНР были классифицированы как базалоидный рак. Иерархический кластерный анализ позволил выявить 5 четко очерченных подгрупп ТНР по профилю экспрессии генов. К ним относятся базалоидный, люминальный А, люминальный В, тип нормальной молочной железы и *Her2* + /*ER* — . Некоторые данные коррелируют с клиническими параметрами. Так, выживаемость больных без метастазов связана с повышенной экспрессией генов, регулируемых интерфероном, и генов иммуноглобулинов. Последняя особенность, по мнению авторов, обусловлена обильной лимфоидной инфильтрацией, характерной для этого варианта РМЖ. В связи с этим намечается интересная область исследований, поскольку в некоторых работах убедительно показана связь между лимфоидной инфильтрацией и отсутствием экспрессии РЭ [57—60].

Много интересных данных было получено при изучении метилирования генов в РМЖ. W. Feng и соавт. изучили aberrантное метилирование ДНК в 90 случаях пар РМЖ—нормальная молочная железа и связь этого процесса с экспрессией РЭ и РП [61]. Анализировали метилированный статус 12 генов-супрессоров: *ARHI*, *RASSF1A*, *HIN-1*, *RARbeta2*, *hMLH1*, *14-3-3 sigma*, *RIZ1*, *p16*, ген, кодирующий Е-кадгерин, *RIL*, *CDH13* и *NKD2*. Из этих генов 5 (*RIL*, *HIN-1*, *RASSF1A*, *CDH13* и *RARbeta2*) были очень часто метилированы в РМЖ (57, 49, 58, 44 и 17% соответственно). В нормальной молочной железе частота их метилирования варьировала от 0 до 4%. Оказалось, что у больных с положительной экспрессией РЭ и РП метилирована была группа генов *HIN-1/RASSF1A*, а метилирование панели генов *RIL*, *CDH13* сильно коррелировало с отсутствием экспрессии указанных рецепторов. В опухоли ТНР выявлялось метилирование именно последней группы генов *RIL*, *CDH13*.

Мутация *p53*, определяемая прямым секвенсом, была найдена в 9 (11%) случаях. У 7 больных отсутствовали признаки метилирования именно в группе базалоидного рака. Причем наличие и мутаций *p53*, и метилирования этого гена свидетельствует, по мнению авторов, о существовании двух различных механизмов инактивации генов-супрессоров в РМЖ [61].

Уже с самого раннего периода выделения ТНР как своеобразной самостоятельной нозологии начался детальный анализ ТНР с точки зрения особенностей лечения, в первую очередь с применением химиотерапии.

Общее впечатление у всех авторов было однозначным — результаты лечения ТНР оказались весьма неудовлетворительными [13]. Реальным казалось лечить ТНР традиционными цитотоксическими препаратами [62]. Последующий более детальный анализ материала показал, что такая однозначная трактовка материала не отра-

жает более сложных и подчас парадоксальных результатов химиотерапии у этих больных. Выяснилось, что как фенотип на уровне традиционных микроскопических особенностей структуры опухоли, так и иммунофенотип и молекулярный «портрет» ТНР дают основание для более дифференцированного подхода к планированию лечения.

L. Carey и соавт. проанализировали результаты лечения 107 больных РМЖ, из которых у 34 был базалоидный ТНР. Эти больные оказались более чувствительными к неоадьювантной химиотерапии препаратами антрациклинового ряда, чем пациенты с люминальным типом РМЖ. Однако общая выживаемость больных с ТНР оказалась ниже, чем в других подгруппах РМЖ [63].

Этот феномен авторы работы назвали парадоксом ТНР и объяснили тем, что неблагоприятное течение предопределено неполным патоморфозом опухоли в процессе терапии. Точно так же трактует результаты химиотерапии ТНР и другая группа исследователей из Южной Кореи, пользуясь тем же самым определением парадоксальности. Исследование проводилось у 145 больных РМЖ (из них 47 с ТНР), которые получали неоадьювантную терапию — доцетаксел и доксорубин каждые 3 нед, всего 3 цикла. После операции больные получали еще 3 подобных цикла в качестве адьювантной терапии. И в этой группе наблюдений у больных ТНР получен лучший непосредственный эффект (как рентгенологический, так и на уровне микроскопического патоморфоза) от неоадьювантной терапии, однако в целом период продолжительности жизни оказался гораздо более коротким [10].

Пути выхода в данной ситуации разные авторы видят по-разному. Одни считают необходимой разработку новых режимов химиотерапии с более активным применением производных платины. И в этом случае результаты лечения больных тоже неоднозначны. Так, в группе больных РМЖ с разными вариантами, получавших химиотерапию производными платины в режиме как неоадьювантной, так и адьювантной (на далеко зашедших стадиях), первичный ответ — лекарственный патоморфоз — был значительно более выраженным у больных ТНР, однако общая выживаемость у них была также значительно ниже [63; 64]. Того же самого мнения придерживаются С. Liedtke и соавт. [65]. В то же время применение этой схемы химиотерапии у больных на поздних стадиях обеспечивало лучшие результаты в группе ТНР [66].

Имеются единичные сообщения об успешной терапии ТНР и с применением сочетания капецитабина с доцетакселем, но делать какие-либо обобщения авторы считают преждевременным [67].

Другой подход к терапии ТНР — введение в схемы лечения высокодозной химиотерапии. О. Gluz и соавт., проанализировав результаты лечения 236 больных РМЖ, которые получали цитостатики в высоких дозах, выявили значительно больший эффект (5-летняя выживаемость и продолжительность жизни) в группе больных ТНР, а также у больных РМЖ III степени злокачественности [68].

Аналогичные результаты получили S. Rodenhuis и соавт., включив в схему лечения один ударный цикл вы-

сокодозной химиотерапии с циклофосфамидом (6 г/м²), тиюТЭФ (480 мг/м²) и карбоплатином (1600 мг/м²). Эффект от терапии был гораздо более выражен у больных ТНР [69].

U. De Giorgi и соавт., исходя из собственных наблюдений, а также анализа данных литературы в целом, склоняются в пользу применения высокодозной химиотерапии, однако предостерегают от чрезвычайного оптимизма, учитывая сравнительно небольшое число наблюдений [70].

Тем временем идут поиски более тонких механизмов, лежащих в основе возможной специфической чувствительности ТНР к тем или иным химиотерапевтическим препаратам. Так, M. Tanner и соавт. полагают, что опухоли с амплификацией *topo-IIa* более чувствительны к повышенным дозам эпирубина, хотя сама амплификация этого гена происходит редко у больных с ТНР [71].

Еще более углубленное исследование провели С. О. Leong и соавт. по изучению химиочувствительности РМЖ. Они выявили, что чувствительность к препаратам платины напрямую связана с активацией транскрипционного фактора p73. Для повышения активности p73 необходима коэкспрессия другого фактора p63. Последний, как доказано, играет значительную роль в морфогенезе молочной железы и обычно локализуется в клетках базального слоя железистых структур этого органа. Оказалось, что в ТНР оба транскрипционных фактора экспрессируются весьма сильно и обуславливают чувствительность к цисплатину *in vitro*. Указанное обстоятельство, по мнению авторов, может послужить не только теоретическим обоснованием для назначения препаратов платины больным ТНР молочной железы. Поскольку определение коэкспрессии обоих транскрипционных факторов методически вполне доступно, авторы предлагают использовать этот показатель как маркер клинической индивидуальной чувствительности к химиотерапии препаратами, содержащими платину [56]. Уже имеются данные об аналогичной значительной чувствительности к препаратам платины опухолей головы и шеи с высокой экспрессией p63 [72].

Чувствительность к препаратам платины находит теоретическое обоснование другого плана и в других работах, с другими концептуальными подходами. В частности, Р. Wouhman и соавт. указывают на то, что у больных ТНР имеются мутации *BRCA1*. Это означает, что в клетках ТНР существует дефект репарации разрывов ДНК. Производные платины и ингибиторы PARP специфически токсичны для клеток с указанными нарушениями репарации ДНК [73].

Пока данные о целевой терапии ТНР в литературе единичны, хотя ряд авторов видит выход из создавшейся ситуации именно в развитии методов лечения на молекулярной основе [74]. В основу этого подхода легли данные о том, что в ТНР высоко содержание *EGFR*, и это дает основание предположить возможность применения для лечения данной группы больных цетуксимаба. В работе D. Gholam и соавт. приводится описание случая успешной терапии распространенного ТНР молочной железы с кожными метастазами, клетки которого экспрессировали *EGFR* [75]. Правда, цетуксимаб в этом наблюдении применялся в комбинации с паклитакселем. Другим пер-

спективным примером целевой терапии при ТНР могут послужить данные исследований, проведенных пока *in vitro*, в которых показано, что в ТНР гиперэкспрессируется ген *src* [76]. Использование дасатиниба — активных маленьких молекул, ингибиторов *src*- и *abl*-киназ — подавляет рост опухолевых клеток [77].

По-видимому, это направление терапии ТНР будет успешно развиваться по мере того, как накапливаются данные о профилях экспрессии генов, позволяющих выбирать мишени для индивидуальной терапии [78].

Отдельной строкой следует выделить новое направление — эпигенетическую терапию РМЖ. Один из постулатов данного направления основывается на допущении, что деметилирование ряда важных регуляторных генов может привести к выраженному лечебному эффекту, тем более что такие вещества уже синтезированы [61; 77; 79].

Что касается лучевой терапии, то, насколько можно судить по ограниченному числу сообщений, ее введение в схемы лечения больных ТНР существенной роли не играет [80].

Определенным диссонансом в этом почти единодушном признании тройного отрицательного фенотипа прозвучала работа М. Brown и соавт., которые подвергли сомнению значение отрицательной реакции на амплификацию *Her2/neu* как компонента определенного фенотипа, показав, что ТНР мало чем отличаются по целому ряду клинических параметров от «двойных негативных раков», т. е. опухолей, в которых не экспрессируются только РЭ и РП [81]. Формально аргументация подобной точки зрения, особенно в прогностическом плане, вполне может быть обоснованной, однако идея о существовании ТНР является более продуктивной, поскольку породила целый ряд интересных гипотез и перспективных направлений.

Подвести итог основным данным литературы по ТНР на настоящем этапе знаний мы можем следующим образом.

ТНР, безусловно, является проблемой, заслуживающей особого и пристального внимания онкологов — клиницистов и представителей смежных, теоретических дисциплин. Вне всякого сомнения, с позиций традиционных нозологических представлений ТНР — гетерогенная группа, большая часть которой представлена базалоидным раком с определенными геномными нарушениями и иммунофенотипом. При планировании лечения этих больных приходится применять нестандартные для РМЖ схемы и режимы. Для рационализации терапии ТНР, безусловно, нужно будет обобщить большое число материала с тщательным анализом всех клинкоморфологических параметров, особенно характера выживаемости и метастазирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Molecular portraits of human breast tumours / Perou C. M., Sørlie T., Eisen M. B., van de Rijn M., Jeffrey S. S., Rees C. A., Pollack J. R., Ross D. T., Johnsen H., Akslen L. A., Fluge O., Pergamenschikov A., Williams C., Zhu S. X., Lønning P. E., Borresen-Dale A. L., Brown P. O., Botstein D. // *Nature*. — 2000. — Vol. 406, N 6797. — P. 747—752.
2. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study / Sotiriou C., Neo S. Y., McShane L. M., Korn E. L., Long P. M., Jazaeri A., Martiat P., Fox S. B.,

Harris A. L., Liu E. T. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2003. — Vol. 100, N 18. — P. 10 393—10 398.

3. 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 / Bauer K. R., Brown M., Cress R. D., Parise C. A., Caggiano V. // *Cancer*. — 2007. — Vol. 109, N 9. — P. 1721—1728.
4. Basal carcinoma of the breast revisited: an old entity with new interpretations / Korsching E., Jeffrey S. S., Meinerz W., Decker T., Boecker W., Buerger H. // *J. Clin. Pathol.* — 2008. — Vol. 61, N 5. — P. 553—560.
5. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma / Livasy C. A., Karaca G., Nanda R., Tretiakova M. S., Olopade O. I., Moore D. T., Perou C. M. // *Mod. Pathol.* — 2006. — Vol. 19. — P. 264—271.
6. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer / Dent R., Hanna W. M., Trudeau M., Rawlinson E., Sun P., Narod S. A. // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2008. — Vol. 115, N 2. — P. 423—428.
7. Nishimura R., Arima N. Is triple negative a prognostic factor in breast cancer? // *Breast Cancer*. — 2008. — Vol. 15, N 4. — P. 303—308.
8. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype / Cheang M. C., Voduc D., Bajdik C., Leung S., McKinney S., Chia S. K., Perou C. M., Nielsen T. O. // *Clin. Cancer Res.* — 2008. — Vol. 14, N 5. — P. 1368—1376.
9. Clinical outcomes after a diagnosis of brain metastases in patients with estrogen- and/or human epidermal growth factor receptor 2-positive versus triple-negative breast cancer / Hines S. L., Vallow L. A., Tan W. W., McNeil R. B., Perez E. A., Jain A. // *Ann. Oncol.* — 2008. — Vol. 19, N 9. — P. 1561—1565.
10. 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 / Keam B., Im S. A., Kim H. J., Oh D. Y., Kim J. H., Lee S. H., Chie E. K., Han W., Kim D. W., Moon W. K., Kim T. Y., Park I. A., Noh D. Y., Heo D. S., Ha S. W., Bang Y. J. // *BMC Cancer*. — 2007. — Vol. 1, N 7. — P. 203.
11. Does triple-negative phenotype accurately identify basal-like tumour? An immunohistochemical analysis based on 143 'triple-negative' breast cancers / Bidard F. C., Conforti R., Boulet T., Michiels S., Delaloge S., André F. // *Ann. Oncol.* — 2007. — Vol. 18, N 7. — P. 1285—1286.
12. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas / Kreike B., van Kouwenhove M., Horlings H., Weigelt B., Peterse H., Bartelink H., van de Vijver M. J. // *Breast Cancer Res.* — 2007. — Vol. 9, N 5. — P. 65.
13. Cleator S., Heller W., Coombes R. C. Triple-negative breast cancer: therapeutic options // *Lancet Oncol.* — 2007. — Vol. 8, N 3. — P. 235—244.
14. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database / Morris G. J., Naidu S., Topham A. K., Guiles F., Xu Y., McCue P., Schwartz G. F., Park P. K., Rosenberg A. L., Brill K., Mitchell E. P. // *Cancer*. — 2007. — Vol. 110, N 4. — P. 876—884.
15. Clinical Characteristics and Prognosis of Triple-negative Breast Cancer: A Report of 305 Cases / Yuan Z. Y., Wang S. S., Gao Y., Su Z. Y., Luo W. B., Guan Z. Z. // *Ai Zheng*. — 2008. — Vol. 27, N 6. — P. 561—565.
16. Clinicopathological features of the triple-negative tumors in Chinese breast cancer patients / Yin W. J., Lu J. S., Di G. H., Lin Y. P., Zhou L. H., Liu G. Y., Wu J., Shen K. W., Han Q. X., Shen Z. Z., Shao Z. M. // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2009. — Vol. 115, N 2 — P.325—333.
17. High prevalence of triple-negative tumors in an urban cancer center / Lund M. J., Butler E. N., Bumpers H. L., Okoli J., Rizzo M., Hatchett N., Green V. L., Brawley O. W., Oprea-Ilie G. M., Gabram S. G. // *Cancer*. — 2008. — Vol. 113, N 3. — P. 608—615.
18. Body size and risk of luminal, HER2-overexpressing, and triple-negative breast cancer in postmenopausal women / Phipps A. I., Malone K. E., Porter P. L., Daling J. R., Li C. I. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2008. — Vol. 17, N 8. — P. 2078—2086.
19. Reproductive and hormonal risk factors for postmenopausal luminal, HER-2-overexpressing, and triple-negative breast cancer / Phipps A. I., Malone K. E., Porter P. L., Daling J. R., Li C. I. // *Cancer*. — 2008. — Vol. 113, N 7. — P. 1521—1526.
20. Immunohistochemical heterogeneity of breast carcinomas negative for estrogen receptors, progesterone receptors and Her2/neu (basal-like breast carcinomas) / Lerma E., Peiro G., Ramón T., Fernandez S.,

Martinez D., Pons C., Muñoz F., Sabate J. M., Alonso C., Ojeda B., Prat J., Barnadas A. // *Mod. Pathol.* — 2007. — Vol. 20, N 11. — P. 1200—1207.

21. Recurrence and survival rates among early breast cancer cases with triple negative immunophenotype / Gerson R., Alban F., Villalobos A., Serano A. // *Gac. Med. Mex.* — 2008. — Vol. 144, N 1. — P. 27—34.

22. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases / Nam B. H., Kim S. Y., Han H. S., Kwon Y., Lee K. S., Kim T. H., Ro J. // *Breast Cancer Res.* — 2008. — Vol. 10, N 1. — R20.

23. Axillary lymph node status of operable breast cancers by combined steroid receptor and HER-2 status: triple positive tumours are more likely lymph node positive / Van Calster B., Vanden Bempt I., Drijkoningen M., Pochet N., Cheng J., Van Huffel S., Hendrickx W., Decock J., Huang H. J., Leunen K., Amant F., Berteloot P., Paridaens R., Wildiers H., Van Limbergen E., Weltens C., Timmerman D., Van Gorp T., Smeets A., Van den Bogaert E., Vergote I., Christiaens M. R., Neven P. // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2009. — Vol. 113, N 1. — P. 181—187.

24. Locoregional Relapse and Distant Metastasis in Conservatively Managed Triple Negative Early-Stage Breast Cancer / Haffty B. G., Yang Q., Reiss M., Kearney T., Higgins S. A., Weidhaas J., Harris L., Hait W., Toppmeyer D. // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24. — P. 5652—5657.

25. Mammographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in premenopausal women / Yang W. T., Dryden M., Broglio K., Gilcrease M., Dawood S., Dempsey P. J., Valero V., Hortobagyi G., Atchley D., Arun B. // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2007. — Vol. 111, N 3. — P. 405—410.

26. Triple-negative breast cancer: MRI features in 29 patients / Chen J. H., Agrawal G., Feig B., Baek H. M., Carpenter P. M., Mehta R. S., Nalcioglu O., Su M. Y. // *Ann. Oncol.* — 2007. — Vol. 18, N 12. — P. 2042—2043.

27. Magnetic resonance imaging in predicting pathological response of triple negative breast cancer following neoadjuvant chemotherapy / Chen J. H., Mehta R. S., Carpenter P. M., Nalcioglu O., Su M. Y. // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25, N 35. — P. 5667—5669.

28. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization / Basu S., Chen W., Tchou J., Mavi A., Cermik T., Czerniecki B., Schnall M., Alavi A. // *Cancer.* — 2008. — Vol. 112, N 5. — P. 995—1000.

29. Intratumoral hypoxia resulting in the presence of a fibrotic focus is an independent predictor of early distant relapse in lymph node-negative breast cancer patients / Colpaert C., Vermeulen P., van Beest P., Goovaerts G., Weyler J., Van Dam P., Dirix L., Van Marck E. // *Histopathology.* — 2001. — Vol. 39. — P. 416—425.

30. Myoepithelial differentiation in high-grade invasive ductal carcinomas with large central acellular zones / Tsuda H., Takarabe T., Hasegawa T., Murata T., Hirohashi S. // *Hum. Pathol.* — 1999. — Vol. 30. — P. 1134—1139.

31. Dairkee S. H., Puett L., Hackett A. J. Expression of basal and luminal epithelium-specific keratins in normal, benign, and malignant breast tissue // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1988. — Vol. 80, N 9. — P. 691—695.

32. Screening for basal marker expression is necessary for decision of therapeutic strategy for triple-negative breast cancer / Sasa M., Bando Y., Takahashi M., Hirose T., Nagao T. // *J. Surg. Oncol.* — 2008. — Vol. 97, N 1. — P. 30—34.

33. Pechoux C., Gudjonsson T., Ronnov-Jessen L. Human mammary luminal epithelial cells contain progenitors to myoepithelial cells // *Dev. Biol.* — 1999. — Vol. 206. — P. 88—99.

34. Generation of a functional mammary gland from a single stem cell / Shackleton M., Vaillant F., Simpson K. J., Stingl J., Smyth G. K., Asselin-Labat M. L., Wu L., Lindeman G. J., Visvader J. E. // *Nature.* — 2006. — Vol. 439, N 7072. — P. 84—88.

35. Wennmalm K., Wahlestedt C., Larsson O. // *Genome Biol.* — 2005. — Vol. 6, N 13. — P. 109.

36. Turner N., Tutt A., Ashworth A. Hallmarks of "BCRAness" in sporadic cancers // *Nat. Res. Cancer.* — 2004. — Vol. 4. — P. 814—881.

37. Basal phenotype of ductal carcinoma in situ: recognition and immunohistologic profile / Dabbs D. J., Chivukula M., Carter G., Bhargava R. // *Mod. Pathol.* — 2006. — Vol. 19, N 11. — P. 1506—1511.

38. Bryan B. B., Schnitt S. J., Collins L. C. Ductal carcinoma in situ with basal-like phenotype: a possible precursor to invasive basal-like breast cancer // *Mod. Pathol.* — 2006. — Vol. 19, N 5. — P. 617—621.

39. Molecular subgroups of small (pT1) breast carcinomas belonging exclusively to the ductal infiltrating variety / Schneider J., Tejerina A., Pe-

rea C., Lucas R., Sánchez J. // *Cancer Genomics Proteomics.* — 2007. — Vol. 4, N 6. — P. 399—402.

40. Lack of expression of androgen receptor may play a critical role in transformation from in situ to invasive basal subtype of high-grade ductal carcinoma of the breast / Hanley K., Wang J., Bourne P., Yang Q., Gao A. C., Lyman G., Tang P. // *Hum. Pathol.* — 2008. — Vol. 39, N 3. — P. 386—392.

41. A divergent role for estrogen receptor beta in node-positive and node-negative breast cancer classified according to molecular subtypes: an observational prospective study / Novelli F., Milella M., Melucci E., Di Benedetto A., Sperduti I., Perrone-Donnorso R., Perracchio L., Venturo I., Nistico C., Fabi A., Buglioni S., Natali P. G., Mottolese M. // *Breast Cancer Res.* — 2008. — Vol. 10, N 5. — R74.

42. Siziopikou K. P., Cobleigh M. The basal subtypes of breast carcinomas may represent the group of breast tumors that could benefit from EGFR-targeted therapies // *Breast.* — 2007. — Vol. 16, N 1. — P. 104—107.

43. Triple-negative breast cancers express receptors for growth hormone-releasing hormone (GHRH) and respond to GHRH antagonists with growth inhibition / Köster L., Engel J. B., Schally A. V., Hönig A., Schröer A., Seitz S., Hohla F., Ortmann O., Diedrich K., Buchholz S. // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2009. — Vol. 116, N 2. — P. 273—279.

44. Prognostic Value of Triple-Negative Phenotype at the Time of Locally Recurrent, Conservatively Treated Breast Cancer / Parikh R. R., Housman D., Yang Q., Toppmeyer D., Wilson L. D., Haffty B. G. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2008. — Vol. 72, N 4. — P. 1056—1063.

45. Outcomes in young women with breast cancer of triple-negative phenotype: the prognostic significance of CK19 expression / Parikh R. R., Yang Q., Higgins S. A., Haffty B. G. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2008. — Vol. 70, N 1. — P. 35—42.

46. Reduction of E-cadherin expression is associated with non-lobular breast carcinomas of basal-like and triple negative phenotype / Mahler-Araujo B., Savage K., Parry S., Reis-Filho J. S. // *J. Clin. Pathol.* — 2008. — Vol. 61, N 5. — P. 615—620.

47. Caveolin 1 and Caveolin 2 are associated with breast cancer basal-like and triple-negative immunophenotype / Elsheikh S. E., Green A. R., Rakha E. A., Samaka R. M., Ammar A. A., Powe D., Reis-Filho J. S., Ellis I. O. // *Br. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 99, N 2. — P. 327—334.

48. CD109 expression in basal-like breast carcinoma / Hasegawa M., Moritani S., Murakumo Y., Sato T., Hagiwara S., Suzuki C., Mii S., Jijiwa M., Enomoto A., Asai N., Ichihara S., Takahashi M. // *Pathol. Int.* — 2008. — Vol. 58, N 5. — P. 288—294.

49. Increased expression of osteopontin in patients with triple-negative breast cancer / Wang X., Chao L., Ma G., Chen L., Tian B., Zang Y., Sun J. // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2008. — Vol. 38, N 6. — P. 438—446.

50. DNA copy number alterations and expression of relevant genes in triple-negative breast cancer / Han W., Jung E. M., Cho J., Lee J. W., Hwang K. T., Yang S. J., Kang J. J., Bae J. Y., Jeon Y. K., Park I. A., Nicollau M., Jeffrey S. S., Noh D. Y. // *Genes Chromosomes Cancer.* — 2008. — Vol. 47, N 6. — P. 90—99.

51. Comparison of topoisomerase-IIalpha gene status between primary breast cancer and corresponding distant metastatic sites / Durbecq V., Di Leo A., Cardoso F., Rouas G., Leroy J. Y., Piccart M., Larsimont D. // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2003. — Vol. 77, N 3. — P. 199—204.

52. Kobayashi S. Basal-like subtype of breast cancer: a review of its unique characteristics and their clinical significance // *Breast Cancer.* — 2008. — Vol. 15, N 2. — P. 153—158.

53. Prognostic markers in triple-negative breast cancer / Rakha E. A., El-Sayed M. E., Green A. R., Lee A. H., Robertson J. F., Ellis I. O. // *Cancer.* — 2007. — Vol. 109, N 1. — P. 25—32.

54. Reis-Filho J. S., Tutt A. N. Triple negative tumours: a critical review // *Histopathology.* — 2008. — Vol. 52, N 1. — P. 108—118.

55. The basal-like mammary carcinomas induced by Brca1 or Bard1 inactivation implicate the BRCA1/BARD1 heterodimer in tumor suppression / Shakra R., Szabolcs M., McCarthy E., Ospina E., Basso K., Nandula S., Murty V., Baer R., Ludwig T. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — Vol. 105, N 19. — P. 7040—7045.

56. The p63/p73 network mediates chemosensitivity to cisplatin in a biologically defined subset of primary breast cancers / Leong C. O., Vidovic N., DeYoung M. P., Sgroi D., Ellis L. W. // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117, N 5. — P. 1370—1380.

57. How basal are triple-negative breast cancers? / Bertucci F., Finetti P., Cervera N., Esterni B., Hermitte F., Viens P., Birnbaum D. // *Int. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 123, N 1. — P. 236—240.

58. Hurlimann J., Saraga P. Mononuclear cells infiltrating human mammary carcinomas // *Int. J. Cancer.* — 1985. — Vol. 35, N 6. — P. 753—762.
59. Naukkarinen A., Syrjänen K. J. Quantitative immunohistochemical analysis of mononuclear infiltrates in breast carcinomas — correlation with tumour differentiation // *J. Pathol.* — 1990. — Vol. 160. — P. 217—222.
60. Estrogen receptor-negative breast carcinomas: a review of morphology and immunophenotypical analysis / Putti T. C., El-Rehim D. M., Rakha E. A., Paish C. E., Lee A. H., Pinder S. E., Ellis I. O. // *Mod. Pathol.* — 2005. — Vol. 18. — P. 26—35.
61. Correlation between CpG methylation profiles and hormone receptor status in breast cancers / Feng W., Shen L., Wen S., Rosen D. G., Jelinek J., Hu X., Huan S., Huang M., Liu J., Sahin A. A., Hunt K. K., Bast R. C. Jr., Shen Y., Issa J. P., Yu Y. // *Breast Cancer Res.* — 2007. — Vol. 9, N 4. — P. 57.
62. Conlin A. K., Seidman A. D. Beyond cytotoxic chemotherapy for the first-line treatment of HER2-negative, hormone-insensitive metastatic breast cancer: current status and future opportunities // *Clin. Breast Cancer.* — 2008. — Vol. 8, N 3. — P. 215—233.
63. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes / Carey L. A., Dees E. C., Sawyer L., Gatti L., Moore D. T., Collichio F., Ollila D. W., Sartor C. I., Graham M. L., Perou C. M. // *Clin. Cancer Res.* — 2007. — Vol. 13, N 8. — P. 2329—2334.
64. 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 / Torrisi R., Balduzzi A., Ghisini R., Rocca A., Bottiglieri L., Giovanardi F., Veronesi P., Luini A., Orlando L., Viale G., Goldhirsch A., Colleoni M. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 62, N 4. — P. 667—672.
65. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer / Liedtke C., Mazouni C., Hess K. R., André F., Tordai A., Mejia J. A., Symmans W. F., Gonzalez-Angulo A. M., Hennessey B., Green M., Cristofanilli M., Hortobagyi G. N., Pusztai L. // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26, N 8. — P. 1275—1281.
66. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer / Sirohi B., Arnedos M., Popat S., Ashley S., Nerurkar A., Walsh G., Johnson S., Smith I. // *Ann. Oncol.* — 2008. — Vol. 19, N 11. — P. 1847—1852.
67. A case of triple negative recurrent breast cancer successfully treated with capecitabine + docetaxel combination chemotherapy / Hachisuka Y., Kamei Y., Umeoka T., Kimura M., Uomoto M., Hatano H., Johira H., Yunoki S., Kawata N., Watanabe R., Ohmori K., Miyata N. // *Gan. To Kagaku Ryoho.* — 2008. — Vol. 35, N 3. — P. 475—478.
68. West German Study Group. Triple-negative high-risk breast cancer derives particular benefit from dose intensification of adjuvant chemotherapy: results of WSG AM-01 trial / Gluz O., Nitz U. A., Harbeck N., Ting E., Kates R., Herr A., Lindemann W., Jackisch C., Berdel W. E., Kirchner H., Metzner B., Werner F., Schütt G., Frick M., Poremba C., Diallo-Danebrock R., Mohrmann S. // *Ann. Oncol.* — 2008. — Vol. 19, N 5. — P. 861—870.
69. Netherlands Working Party on Autologous Transplantation in Solid Tumours / Rodenhuis S., Bontenbal M., van Hoesel Q. G., Smit W. M., Nooij M. A., Voest E. E., van der Wall E., Hupperets P., van Tinteren H., Peterse J. L., van de Vijver M. J., de Vries E. G. // *Ann. Oncol.* — 2006. — Vol. 17, N 4. — P. 588—596.
70. High-dose chemotherapy for triple negative breast cancer / De Giorgi U., Rosti G., Frassinetti L., Kopf B., Giovannini N., Zumaglini F., Marangolo M. // *Ann. Oncol.* — 2007. — Vol. 18, N 1. — P. 202—203.
71. Topoisomerase II alpha gene amplification predicts favorable treatment response to tailored and dose-escalated anthracycline-based adjuvant chemotherapy in HER-2/neu-amplified breast cancer / Tanner M., Isola J., Wiklund T., Erikstein B., Kellokumpu-Lehtinen P., Malmström P., Wilking N., Nilsson J., Bergh J.: Scandinavian Breast Group Trial // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24, N 16. — P. 2428—2436.
72. Zangen R., Ratovitski E., Sidransky D. DeltaNp63alpha levels correlate with clinical tumor response to cisplatin // *Cell Cycle.* — 2005. — Vol. 4, N 10. — P. 1313—1315.
73. Bouwman P., Jonkers J. Mouse models for BRCA1 associated tumorigenesis: from fundamental insights to preclinical utility // *Cell Cycle.* — 2008. — Vol. 7, N 17. — P. 2647—2653.
74. Shiu K. K., Tan D. S., Reis-Filho J. S. Development of therapeutic approaches to 'triple negative' phenotype breast cancer // *Expert Opin. Ther. Targets.* — 2008. — Vol. 12, N 9. — P. 1123—1137.
75. Combined paclitaxel and cetuximab achieved a major response on the skin metastases of a patient with epidermal growth factor receptor-positive, estrogen receptor-negative, progesterone receptor-negative and human epidermal growth factor receptor-2-negative (triple-negative) breast cancer / Gholam D., Chebib A., Hauteville D., Bralet M. P., Jamin C. // *Anticancer Drugs.* — 2007. — Vol. 18, N 7. — P. 835—837.
76. Dasatinib, an orally active small molecule inhibitor of both the src and abl kinases, selectively inhibits growth of basal-type/"triple-negative" breast cancer cell lines growing in vitro / Finn R. S., Dering J., Ginther C., Wilson C. A., Glaspy P., Tchekmedyan N., Slamon D. J. // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2007. — Vol. 105, N 3. — P. 319—326.
77. Identification of candidate molecular markers predicting sensitivity in solid tumors to dasatinib: rationale for patient selection / Huang F., Reeves K., Han K., Fairchild C., Platero S., Wong T. W., Lee F., Shaw P., Clark E. // *Cancer Res.* — 2007. — Vol. 67. — P. 2226—2238.
78. Kang S. P., Martel M., Harris L. N. Triple negative breast cancer: current understanding of biology and treatment options // *Curr. Opin. Obstet Gynecol.* — 2008. — Vol. 20, N 1. — P. 40—46.
79. Genetic and epigenetic alterations in breast cancer: what are the perspectives for clinical practice? / Fucito A., Lucchetti C., Giordano A., Romano G. // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 2008. — Vol. 40, N 4. — P. 565—575.
80. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group / Kyndi M., Sørensen F. B., Knudsen H., Overgaard M., Nielsen H. M., Overgaard J. // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26, N 9. — P. 1419—1426.
81. 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 / Brown M., Tsodikov A., Bauer K. R., Parise C. A., Caggiano V. // *Cancer.* — 2008. — Vol. 112, N 4. — P. 737—747.

Поступила 02.02.2009

Irina Vladimirovna Poddubnaya¹, Dmitriy Apollonovich Karseladze²

TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER. AN OVERVIEW

¹ Associate Member of RAMS, Professor, Head, Chair of Oncology, RMAPE (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

² Postgraduate Student, Chair of Oncology, RMAPE (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

Address for correspondence: Karseladze Dmitriy Apollonovich, Chair of Oncology, RMAPE, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation; e-mail: kuchiani@hotmail.com

This overview analyzes recent publications on estrogen and progesterone receptor negative, *Her2/neu*-negative breast cancer that was quite recently identified as a new entity. The analyzed papers addressed clinical features of the course, morphology and molecular genetic mechanisms presumably responsible for disease morphogenesis. The overview discusses most promising fields of further study of triple negative breast cancer.

Key words: breast cancer, triple negative breast cancer, *Her2/neu* amplification in breast cancer, estrogen and progesterone receptors in breast cancer.
