

Triple negativní karcinom prsu

Triple Negative Breast Cancer

Navrátil J.¹, Fabian P.², Palácová M.¹, Petráková K.¹, Vyzula R.¹, Svoboda M.^{1,3,4}

¹Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

²Oddělení onkologické patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

³Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴Lékařská fakulta, MU, Brno

Souhrn

Východiska: Karcinomem prsu každoročně onemocní v České republice okolo 6 500 žen, z toho skoro 1 000 žen právě triple negativním (trojitě negativním) subtypem. Triple negativní karcinom prsu charakterizuje chybění exprese α -estrogenových, progesteronových a HER2 receptorů. V převážné většině se jedná o nízké diferencované karcinomy, většina patří do basal-like podskupiny definované původně pomocí DNA čipů. Klinicky se vyznačují vyšší agresivitou, častějším vznikem lokálních recidiv a orgánových metastáz. Častěji se vyskytují u mladších žen a bývají spjaty s výskytem dědičných forem karcinomu prsu způsobeným patogenní mutací v *BRCA1* genu, vzácněji i *BRCA2*. **Cíl:** Cílem tohoto přehledového článku je podat ucelené informace o současných poznatcích o triple negativním karcinomu prsu. Práce shrnuje informace o epidemiologii a etiopatogenezi tohoto onemocnění, popisuje rizikové faktory jak pro sporadickou, tak i hereditární formu triple negativního karcinomu prsu, řeší histopatologickou a molekulární klasifikaci triple negativního karcinomu prsu a uvedené charakteristiky dává do souvislosti s léčbou a predikcí vývoje onemocnění. Článek se rovněž zabývá novými protinádorovými léky testovanými u triple negativního karcinomu prsu. **Závěr:** Triple negativní karcinom prsu představuje heterogenní skupinu onemocnění se stále omezenými léčebnými možnostmi. Klíčem k dalšímu posunu v terapii je detailní poznání jeho klinické a molekulární rozmanitosti a identifikace prediktivních biomarkerů. Další zlepšení výsledků terapie triple negativního karcinomu prsu nelze očekávat dříve, než bude nalezena cílená terapie tohoto onemocnění.

Klíčová slova

karcinom prsu – triple negativní karcinom prsu – *BRCA* mutace – chemoterapie – basal-like

Summary

Background: In the Czech Republic, around 6,500 women get breast cancer each year; out of this number, nearly 1,000 women are triple negative subtype. Triple negative breast cancer is characterized by lack of expression of α -estrogen, progesterone, and HER2 receptors. Vast majority of these cases are low-differentiated carcinomas, majority belonging to the basal-like subgroup defined originally by DNA chips. Clinically, they are characterized by greater aggressiveness, frequent rate of local recurrence and organ metastases. They are more common in younger women and are associated with the occurrence of hereditary forms of breast cancer caused by pathogenic mutations in the *BRCA1* gene and in rare cases also *BRCA2*. **Aim:** The objective of this review is to provide comprehensive information about current knowledge of triple negative breast cancer. This paper summarizes information about epidemiology and etiopathogenesis of this disease, describes risk factors for both sporadic and hereditary forms of triple negative breast cancer, addresses histopathologic and molecular classification of triple negative breast cancer, and these characteristics associates with treatment and prediction of disease development. The article also addresses new anticancer drugs tested for triple negative breast cancer. **Conclusion:** Triple negative breast cancer is a heterogeneous group of diseases with limited therapeutic options. The key to further shift in therapy is detailed knowledge of its clinical and molecular diversity and identification of predictive biomarkers. Further improvement of therapy results of triple negative breast cancer cannot be expected before targeted therapy of this disease is found.

Key words

breast cancer – triple negative breast cancer – *BRCA* mutation – chemotherapy – basal-like

Tato práce byla podpořena grantem MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805) a č. NT/14599-32013.

This work was supported by grant MH CZ – RVO (MMCI, 00209805) and No. NT/14599-32013.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče
a Oddělení epidemiologie
a genetiky nádorů
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: msvoboda@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 26. 11. 2015

Přijato/Accepted: 3. 12. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015405>

Úvod

Triple negativní typ karcinomu prsu (triple negative breast cancer – TNBC) charakterizuje chybění exprese α -estrogenových, progesteronových a HER2 receptorů. Jejich podíl mezi karcinomy prsu je přibližně 15 % (10–20 %) a vyskytují se spíše v mladším věku. Histologicky se jedná o níže diferencované karcinomy, většina patří do basal-like podskupiny. Klinicky se vyznačují zejména vyšší agresivitou, častějším vznikem lokálních recidiv a orgánových metastáz. Tento typ nádoru prsu se často vyskytuje u dědičných forem nádoru prsu (a ovarií) s nálezem patogenních mutací v *BRCA1* genu. TNBC neodpovídají obecně na léčbu cílenou na buněčné receptory, a přestože jsou z hlediska své odpovědi na chemoterapii obecně považovány za chemosenzitivní nádory, v tomto směru jsou mezi nimi patrné značné rozdíly. Na straně jedné u nich pozorujeme častý výskyt patologických kompletních remisí po neoadjuvantní chemoterapii, na straně druhé nejsou výjimkou případy spojené s primární a sekundární chemorezistencí. I proto se současně hledají prediktory léčebné odpovědi a nové možnosti cílené protinádorové léčby. Cílem tohoto přehledového článku je podat aktuální komplexní informace o TNBC.

Epidemiologie

Incidence karcinomu prsu v ČR je stále na vzestupu, za posledních 20 let vzrostla téměř dvojnásobně. V roce 2012 činila 128,1 na 100 000 žen (přibližně cca 6 850 případů), mortalita byla 34,4 případů na 100 000 žen (přibližně cca 1 840 případů). Vrchol incidence se pohybuje kolem 65. roku věku. U nemocných mladších 35 let jsou diagnostikovány přibližně 2 % nově vzniklých karcinomů prsu a stoupá počet žen, u kterých byl karcinom prsu zjištěn v časném klinickém stadiu. V roce 2012 bylo v I. klinickém stadiu diagnostikováno 45 % pacientek, v II. klinickém stadiu 33 %, ve III. klinickém stadiu 12 % a ve IV. klinickém stadiu 7 % [1]. Zastoupení TNBC se v naší populaci žen s karcinomem prsu pohybuje okolo 15 % s maximem výskytu v cca 55 letech. Podíl pacientek mladších 35 let činí u tohoto

onemocnění až 10 % [2]. Z toho plyne, že ročně tímto subtypem onemocní téměř 1 000 žen, z toho 100 mladších 35 let. Incidence se může lišit v závislosti na oblasti a etniku. Nejvyšší, více než 30% incidence je popisována u afroamerických žen, naopak nižší je u asijských žen [3,4]. Z hlediska klinických stadií jsou TNBC diagnostikovány častěji v pokročilejších stadiích oproti celkové populaci nemocných. Z našeho vlastního souboru 400 pacientek vyplývá, že přibližně 29 % je diagnostikováno v I., 43 % ve II., 25 % ve III. a 2 % ve IV. klinickém stadiu.

Karcinomy prsu vznikají i u mužů. V ČR je tato diagnóza stanovena u přibližně 40 pacientů (incidence 0,88 případů na 100 000 mužů) [1]. Ve srovnání s ženami jsou zjištěny častěji v pozdějším věku (medián 68 let) a v pokročilejších stadiích. Stejně tak se na jejich vzniku ve větší míře podílí mutace v *BRCA* genech (*BRCA2* > *BRCA1*). Přibližně 85 % (70–90 %) nádorů prsu u mužů exprimuje estrogenové receptory a 80 % (70–85 %) progesteronový receptor, naopak exprese HER2 receptoru je nižší (2–11 %) ve srovnání se stavem u těchto nádorů u žen. Incidence TNBC u mužů je rovněž nižší, než je tomu u žen. V závislosti na zdroji se udává mezi 1 a 12 % [5,6]. V naší 10leté kohortě nebyl diagnostikován žádný.

Diagnostika TNBC

TNBC jsou agresivní, rychle rostoucí tumory, které nemusí mít přítomné mikrokalifikace ani typické cípaté zobrazení v mamografickém obraze. Na straně druhé TNBC nemají žádný specifický radiologický obraz a jejich diagnostika se proto obecně neliší od ostatních typů karcinomů prsu. Se stejnou efektivitou se zde uplatňují mamografie, UZ i MRI prsou. Výjimkou je medulární karcinom prsu, který se na mamografii často zobrazuje jako ovoidní ložisko s různým stupněm nerovnosti okrajů, bez známek kalifikací a častěji má zvětšené lymfatické uzliny, které mohou být pouze reaktivní. Protože se jedná o rychle rostoucí onemocnění vyskytující se častěji u mladších žen, jejich záchyt v rámci celoplošného screeningového programu není tak častý. Speciální screeningové pro-

gramy pro rizikové pacienty mají proto zobrazovací metody zařazené v častějších intervalech (až 6 měsíců).

Rizikové faktory

Celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu se v populaci českých žen pohybuje okolo 6–7 %, u TNBC činí přibližně 1 % [7]. Nejvýznamnějším faktorem je přítomnost *BRCA* mutace. I pro TNBC platí, že nejvýznamnějším rizikovým faktorem je nosičství *BRCA* mutace, zvláště *BRCA1*. I z tohoto důvodu by všechny pacientky s TNBC diagnostikované do 60 let věku měly být odeslány ke klinickému genetikovi za účelem vyšetření mutace v *BRCA* genech. U starších pacientek platí indikační kritéria v závislosti na rodinné anamnéze. K dalším známým rizikovým faktorům pro vznik TNBC patří rasová příslušnost (Afroameričanky) a expozice ionizujícímu záření, včetně diagnostické mamografie provedené do 30 let věku u nosiček *BRCA* mutace [8,9].

Byla zkoumána i otázka vlivu počtu porodů a kojení na prevenci vzniku TNBC. Ženy, které nikdy nekojily a/nebo nerodily, měly až dvojnásobné riziko vzniku TNBC ve srovnání s ženami, které kojily déle než 12 měsíců. Současně vyšší počet porodů s velmi krátkou dobou kojení riziko TNBC zvyšují. Obecně však protektivní vliv kojení převažoval nad rizikovým faktorem počtu porodů, včetně pacientek s přítomnou *BRCA1* mutací, nikoliv *BRCA2*. Riziko z užívání hormonální antikoncepce bylo zhodnoceno rozsáhlými studii a bylo zjištěno, že hormonální antikoncepce nemá významný vliv na vznik TNBC, podobně jako věk v době menarche a menopauzy. Dále bylo prokázáno, že riziko TNBC snižuje pravidelná fyzická aktivita a udržování normální hmotnosti [10–12].

Klasifikace karcinomů prsu

Stávající histologické rozdělení karcinomů prsu vychází z WHO klasifikace, která definuje 18 různých podtypů [13]. Na základě morfologie a imunohistochemických a genetických vyšetření je pro klinickou praxi definováno pět základních podskupin (tab. 1) [14]. Toto zjednodušené členění plně nekorresponduje s původní molekulární klasifikací

Tab. 1. Charakteristika molekulárních podtypů karcinomu prsu a jejich vztah k jednotlivým histologickým typům.

Molekulární typ – IHC	Molekulární typ – dle genové exprese	ER, PR, HER2	Molekulární markery	Proliferace	Histologické podtypy
luminální typ A luminální typ B luminální typ HER2 pozitivní	luminální (původně „luminal-like A, B, C“)	ER+ (-)* PR+/- HER2- (+)*		nízká/vysoká	apokrinní IDC osteoplastický lobulární mikropapilární mucinozní neuroendokrinní pleiomorfní lobulární tubulární
HER2 pozitivní neluminální	HER2 pozitivní (původně ERBB2 subtype)	ER- PR- HER2+	CK5/6+/- EGFR+/-	vysoká	apokrinní lobulární mikropapilární pleiomorfní lobulární
TNBC	bazálního typu („basal-like“)	ER- PR- HER2-	CK5/6+ EGFR+	vysoká	adenoidně cystický z acinárních buněk medulární metaplastický pleiomorfní lobulární sekretorický
	typu normální prsní žlázy („normal breast-like“)	ER- (+)* PR(+) HER2-	CK5/6- EGFR-	vysoká	medulární metaplastický
	molekulárně apokrinní („molecular apocrine“)	ER- PR- HER2- (+)*	AR+ CK5/6+/- EGFR+/-	vysoká	apokrinní pleiomorfní lobulární
	s nízkou expresí kladinu („claudin-low“)	ER- PR- HER2-	CLDN a CDH1 nízké/- CK5/6+/- EGFR+/-	vysoká	metaplastický medulární (?)
	interferonem regulovaný („interferon-regulated“)	ER- (+)* PR- HER2-	STAT1	vysoká	medulární (?)

AR – androgení receptor, CDH1 – E-cadherin, CLDN – claudin, CK – cytokeratin, EGFR – epidermal growth factor receptor, ER – estrogenový receptor, IDC – invazivní duktální karcinom, PR – progesteronový receptor, STAT1 – signal transducer and activator of transcription 1, - negativní, + pozitivní, +/- příležitostně pozitivní, -/+ vzácně pozitivní

Upraveno dle [29]. * Uvedené molekulární podtypy se mohou vyskytovat i u jiných než triple negativních karcinomů prsu.

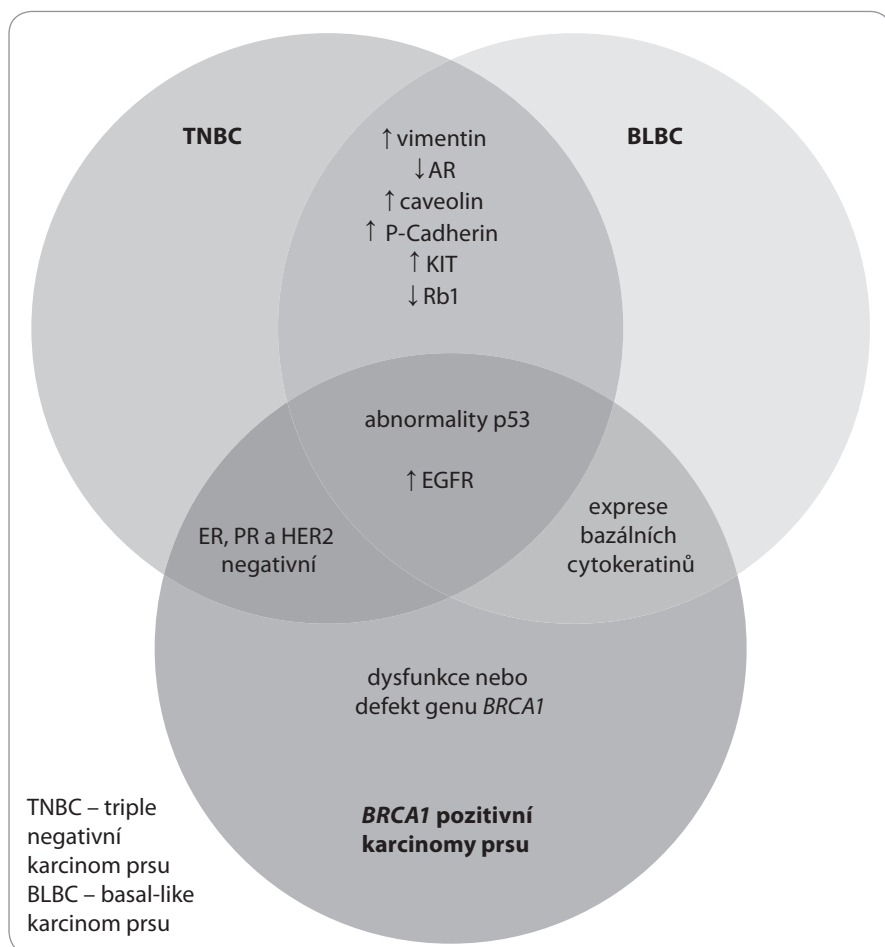
nádorů prsu definovanou pomocí profilů genové exprese. TNBC tak z histologického, molekulárního i klinického pohledu stále tvoří značně heterogenní skupinu nádorů. Z histologických podtypů sem patří invazivní duktální karcinom blíže nespecifikovaný, medulární, lobulární, nediferencovaný, metaplastický, apokrinní, kribriiformní, adenoidně cystický, komedonový a další. Největší část, až 80 % TNBC, představuje tzv. basal-like typ exprimující biomarkery di-

ferenciace směrem k bazálním buňkám a myoepiteliím (cytokeratiny 5/6, 14 a 17) a receptoru pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR) [15,16].

K dalším biomarkerům charakterizujícím TNBC patří vimentin (součást filament), c/kit (tyrozin kinázový receptor pro růstový faktor), caveoliny (proteiny účastníci se regulace signálních drah v buňce včetně proliferace kmenových buněk apod.), androgenový recep-

tor a další molekuly [17]. Basal-like tumory mají mnoho společných znaků i s *BRCA1* mutovanými karcinomy prsu, zvláště vysoký grade, ER- α , PR a HER2 negativitu, vysokou frekvenci mutace p53, mají i podobný genový profil [18].

Vedle basal-like TNBC tvoří zbývající podskupinu TNBC bez exprese bazálních cytokeratinů a EGFR. Patří sem tzv. normal-like karcinomy, karcinomy podobné normální prsní žláze, které nemají vysoký podíl stromálních a zdra-



Obr. 1. Schematické znázornění podskupin karcinomu prsu a jejich vzájemné překrytí v expresi sledovaných znaků. Upraveno podle [26].

vých buněk a neexprimují žádný z výše uvedených markerů. Dále je to podskupina tzv. claudin-low karcinomů, které mají nízkou expresi claudin genů [19]. Tvoří asi 5 % všech karcinomů prsu a vykazují některé vlastnosti kmenových buněk. Claudin geny kódují stejnojmenné proteiny, které jsou zapojené do procesu soudržnosti buněk. Takovým proteinem je i E-cadherin, který u těchto tumorů nebývá přítomen. Nečetnou podskupinu pak tvoří tzv. interferon-rich tumory s lepší prognózou než samotný TNBC [20,21].

V rámci molekulární klasifikace TNBC existuje několik možných schémat. Na základě analýzy genové exprese Lehmann et al vyčlenili z TNBC šest subtypů:

- Vysoce proliferující basal-like (BL1, BL2) – exprimující proliferační geny a geny signalizace DNA poškození.
- Imunomodulační (IM) – exprimující geny imunitní signalizace.

- Mezenchymální a mesenchymal stem-like (M, MSL) – exprimující geny epitel-mezenchymální tranzice související s buněčnou motilitou, mezibuněčnou interakcí a řadu genů pro růstové faktory [22].
- A konečně lumenální typ – exprimující androgenový receptor (LAR), který má často apokrinní morfologické rysy a je nejlépe diferencovaným subtypem [23–25].

BRCA geny

Incidence zárodečných a somatických mutací *BRCA1,2* genů v populaci žen s karcinomem prsu je přibližně 2 %, u TNBC však dosahuje až 20 % [28–30]. Tyto mutace se dědí autozomálně dominantně s vysokou penetrancí. Kumulativní riziko pro vznik karcinomu prsu u *BRCA1,2* mutovaných žen se pohybuje okolo 85 % do věku 70 let. Riziko vzniku druhostranného karcinomu

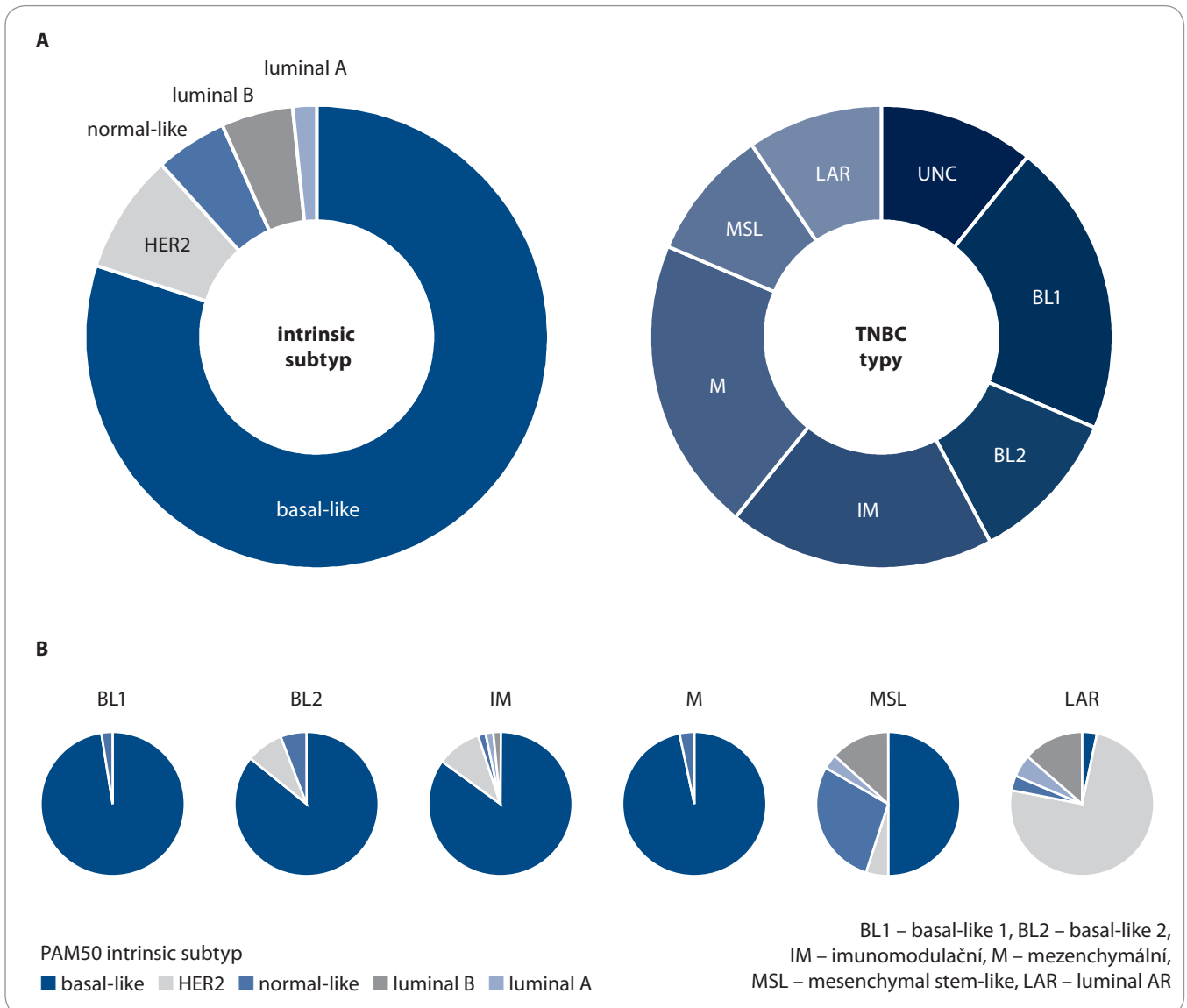
prsu u žen s *BRCA1* mutací je 4,5krát a u *BRCA2* 3,4krát vyšší než u pacientek bez této mutace. Karcinom prsu ale není jediný typ nádoru, který má přímou souvislost s *BRCA* mutacemi. Z dalších je to především karcinom ovarií, jehož celoživotní riziko je při mutaci *BRCA1* až 60 % a až 20 % u mutace *BRCA2* [31].

BRCA1 a *BRCA2* nejsou spolu nijak příbuzné geny. Gen *BRCA1* se nachází na 17. chromozomu (17q21) a gen *BRCA2* na 13. chromozomu (13q12-13). Každý z obou genů kóduje protein, který se podílí na stabilitě genomu. Tyto proteiny jsou součástí komplexů řídících homologní rekombinaci a reparační procesy indukované DNA poškozením, účastní se aktivace transkripce, remodelace chromatinu a regulace buněčného cyklu [32,33]. Z patogenních mutací, které oba geny postihují, se nejčastěji jedná o delece a duplikace. *BRCA1* mutace hraje roli ve vývoji lumenální progenitorové buňky, a karcinomy prsu u pacientek s *BRCA1* mutací jsou tak ve většině případů špatně diferencované invazivní duktální či medulární typy TNBC. Až 70 % z *BRCA1* mutovaných karcinomů prsu má právě negativní hormonální receptory a méně než 5 % exprimuje HER2, většina jich spadá do basal-like podskupiny [34,35]. Atchley et al ukázali na souboru 491 pacientek, že pacientky s *BRCA1* mutací mají tendenci být imunofenotypicky TNBC, zatímco pacientky s *BRCA2* mutací mají sklon k expresi estrogenového receptoru [36]. Také Lackhani et al prokázali, že karcinomy prsu s mutací *BRCA1* exprimují daleko častěji bazální markery než karcinomy prsu bez mutace *BRCA*. Přítomnost CK14, CK5/6 a negativita estrogenového receptoru jsou tak signifikantním prediktorem přítomnosti *BRCA1* mutace. V kontrastu s tímto zjištěním ale nebyla prokázána asociace exprese těchto bazálních cytokeratinů s karcinomy prsu s mutací v *BRCA2* genu [37]. Přežití pacientek s *BRCA1* mutací je obecně srovnatelné s pacientkami se stejným typem karcinomu prsu bez této mutace [38].

Systémová léčba

Chemoterapie

Chemoterapie patří k základním modalitám protinádorové léčby pacientek



Obr. 2. Jednotlivé podtypy karcinomu prsu dle časového vývoje vzniku nádorové buňky ve vztahu k fyziologickému vývoji buněk prsní žlázy. Upraveno podle [27].

s TNBC. Její relativní systémová efektivita vyplývá z vysoké proliferace nádorových buněk TNBC. K neúčinnějším režimům patří ty, založené na antracyclinech a taxanech. V poslední době se ukazuje, že malá podskupina pacientek má onemocnění citlivé i na platinové deriváty [39–41].

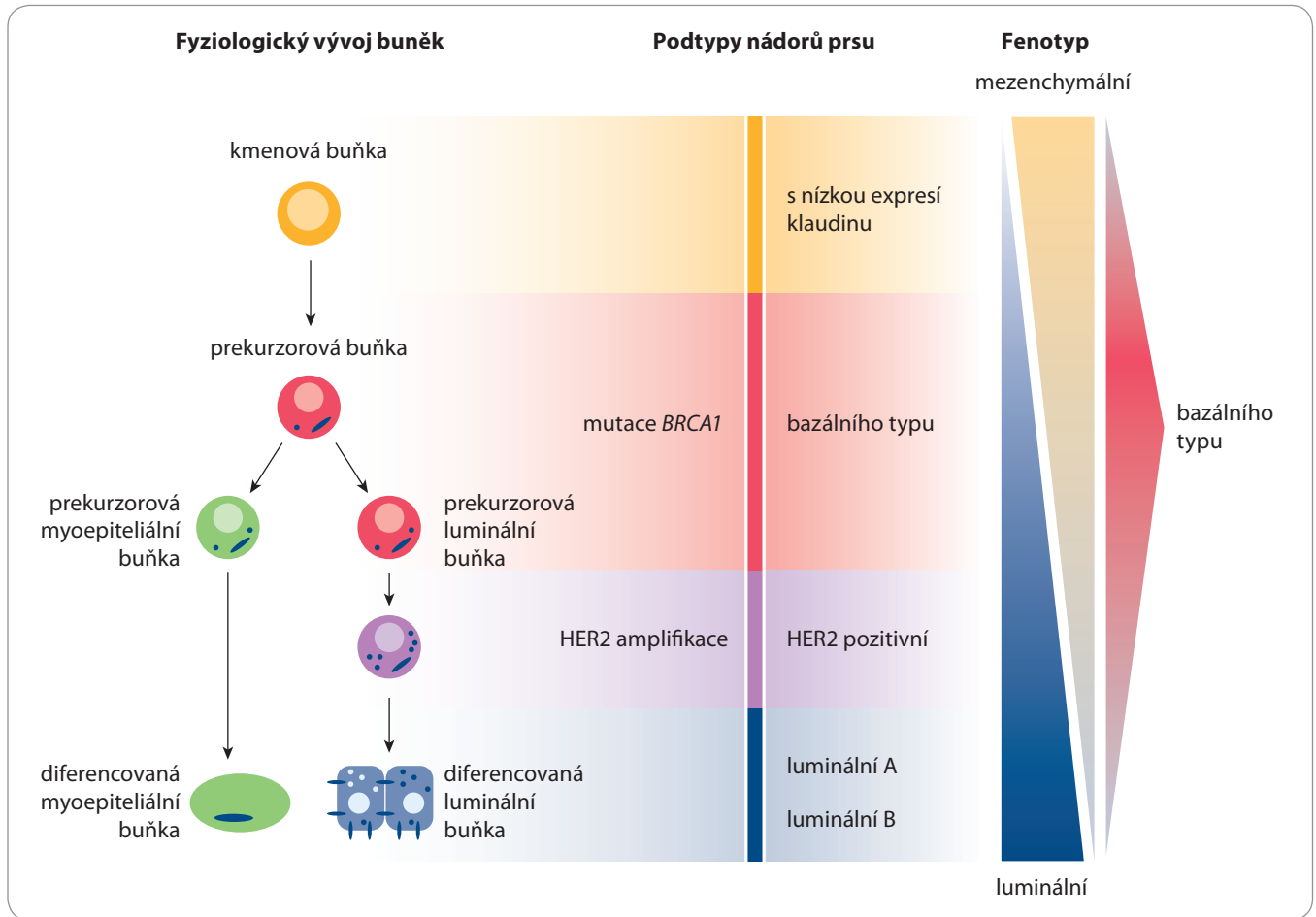
Neoadjuvantní chemoterapie

Neoadjuvantní přístup je preferovaným postupem u pacientek s klinicky pokročilým onemocněním, kdy je současně cílem provedení konzervativního operačního zákroku nebo jsou postiženy regionální lymfatické uzliny. Standardním

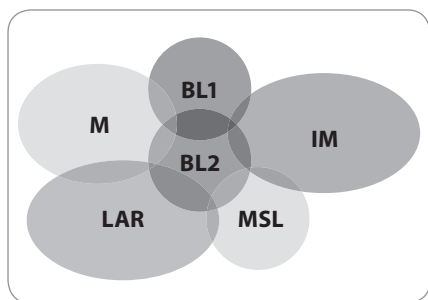
režimem v neoadjuvanci se stala kombinace antracyklinu a alkylační látky se souběžně nebo sekvenčně podávanými taxany (např. režimy TAC, AC-T). Pacientky s TNBC léčené neoadjuvantní chemoterapií dosahují výrazně vyššího procenta patologické kompletní remise (pCR, definované jako ypT0 ypN0) než pacientky non-TNBC, což je spojeno s výrazně lepším přežíváním [42]. Pokud pacientky dosáhnou pCR, mají shodné přežívání jako non-TNBC. Na druhou stranu pacientky s TNBC, které nedosáhnou pCR, mají významně horší prognózu než non-TNBC se stejnou odpovědí k neoadjuvanci. Riziko návratu choroby

a úmrtí je pro pacientky s TNBC nejvyšší v prvních třech letech od diagnózy a poté se již vyrovnává pacientkám non-TNBC [43,44].

BRCA mutované buňky mají defekt v reparačních mechanismech opravy DNA pomocí homologní rekombinace, což má za následek senzitivitu k cytostatikům, která způsobují zlomy v DNA (platinové deriváty, antracykliny) [45]. Kumulace těchto poškození a nemožnost jejich oprav vede následně k dvouvázkovému zlomu DNA molekuly, což navodí apoptózu buňky. Řada autorů pozorovala vysokou účinnost platinových derivátů v neoadjuvanci [46]. Čet-



Obr. 3. Rozdělení karcinomů prsu podle „intrinsic subtype“ a rozdělení TNBC dle molekulárních charakteristik. Upraveno podle [23].



Obr. 4. Molekulární heterogenita TNBC. Upraveno podle [23].

BL1 – basal-like 1, BL2 – basal-like 2, IM – imunomodulační, LAR – luminal AR, M – mezenchymální, MSL – mesenchymal stem-like

nost pCR u pacientek s TNBC s mutací *BRCA1* dosahuje až 80 %. Jedním z faktorů spojených s dobrou odpovědí na cisplatinu je nízký věk a právě metylace promotoru genu *BRCA1* (tj. navázání jednonukleotidových zbytků na cytosin molekuly DNA v místě promotoru *BRCA1* genu a tím ovlivnění genové exprese). Leong

pak prokázal i určitou efektivitu hodnocení p63 jako biomarkeru predikujícího senzitivitu k platině [47].

Byrski et al zkoumali skupinu 102 pacientek s mutací *BRCA1*, které podstoupily neoadjuvantní chemoterapii. Četnost pCR byla úzce spjata se zvoleným režimem: 7 % CMF (cyklofosfamid, metotrexát a fluorouracil), 8 % AT (doxorubicin, paklitaxel), 22 % AC/FAC (doxorubicin, cyklofosfamid/fluorouracil) a 83 % u pacientek léčených cisplatinou [48]. Podobných výsledků dosáhl i Gronwald ve studii II. fáze na 25 pacientkách s karcinomem prsu s mutací *BRCA1*, kterým podával v neoadjuvanci cisplatinu v třítydenním intervalu s četností pCR 72 % [49]. Zatím poslední zveřejněnou velkou studií byla studie II. fáze GeparSixto, která hodnotila v neoadjuvanci přidání karboplatiny ke standardním režimům s taxany a antracykliny. Účastnilo se jí 595 pacientek s TNBC i HER2 pozitivní

ním karcinomem prsu a benefit z přidání karboplatiny v počtu pCR měly především pacientky s TNBC (58,7 %). Navzdory slibným výsledkům není všeobecné použití platinového derivátu v neoadjuvanci doporučeno. Stále chybí důkazy o dlouhodobém benefitu, zvláště o vlivu na celkové přežití (overall survival – OS).

Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie je standardem v léčbě karcinomu prsu a má svůj nezastupitelný význam i u časných stadií TNBC, a to už při velikosti tumoru > 5 mm. Pacientky, které podstoupily adjuvantní chemoterapii po operaci, měly výrazně lepší OS ve srovnání s pacientkami, které podstoupily jen operaci. Standardním je opět kombinace antracyklinu, taxanu a alkylační látky. Většina dat pochází z retrospektivních analýz klinických studií. Rutinní použití platinových derivátů v adjuvanci není opět standardně doporučeno [50–52].

I přesto, že z experimentálních modelů vycházely pochybnosti o účinnosti taxanů na buňky TNBC, až metaanalýza 12 studií s více než 20 000 pacientkami ukázala, že adjuvantní chemoterapie na bázi docetaxelu prodlužuje dobu bez zámeke onemocnění (disease-free survival – DFS) i OS v porovnání s režimem bez taxanu, a to včetně pacientek s TNBC. Tyto výsledky byly bez závislosti na stavu postižení lymfatických uzlin [53].

Obdobně studie GEICAM 9805 potvrdila, že režim TAC (docetaxel, doxorubicin a cyklofosfamid) je efektivnější jak v OS, tak i DFS než režim FAC (fluorouracil, doxorubicin a cyklofosfamid) v adjuvantním podání u pacientek bez postižení spádových lymfatických uzlin, zvláště u pacientek vysoce rizikových a u TNBC [54]. Obdobných výsledků dosáhl Hudg u TNBC pacientek s postižením lymfatických uzlin [55].

Hayes et al zkoumali sekvenční přidání paklitaxelu ke standardnímu režimu čtyřikrát AC (doxorubicin a cyklofosfamid) a potvrdili, že přidání paklitaxelu vedlo k prodloužení DFS, zvláště u TNBC [56].

Zkoušeny byly v adjuvanci i vysoko-dávkované či intenzifikované režimy. Zmíňme např. studii Citrona et al, kteří zkoušeli intenzifikované (dose-dense) podání doxorubicinu, docetaxelu a cyklofosfamid (A-C-T) oproti standardnímu AC-T v dvou- či třítydenním podání. Nebyl pozorován rozdíl mezi sekvenčním a paralelním podáním v ovlivnění DFS i OS a jen mírně lepší výsledky intenzifikovaných režimů (čtyřletý DFS 82 vs. 75 %) byly vykoupeny velikou toxicitou [57].

Paliativní chemoterapie

Užití platinových derivátů v paliativní chemoterapii zvyšuje odpověď na léčbu u pacientek s TNBC v 1. i 2. linii léčby. O vlivu platinových derivátů na prodloužení PFS a OS jsou zatím nejednotná data, ale obecně se zdá, že jejich použití by mohlo být opodstatněné, zvláště pak u pacientek s *BRCA* mutací [58].

Novým preparátem v léčbě pacientek s diseminovaným karcinomem prsu je eribulin (Halaven), který ve studii III. fáze Embrace významně prodloužil medián OS zvláště u pacientek s TNBC (12,9 vs. 8,2 měsíce). Eribulin byl podáván oproti

léčbě dle volby lékaře u pacientek předléčených taxany a antracykliny ve 3. a další linii léčby [59].

Dosud není přesně znám prediktivní faktor účinku neo- či adjuvantní chemoterapie. Bouchalová et al zkoumali vztah mutace *BRCA* a proteinu BCL2 ve vztahu k riziku relapsu u TNBC léčeného adjuvantní chemoterapií založenou na antracyklinech. Na souboru 187 pacientek prokázali, že pacientky s vysokou expresí proteinu BCL2 v kombinaci s nemutovaným genem *BRCA1* měly nejhorší DFS. Tyto pacientky měly i trend k nejhoršímu OS, zatímco nízká exprese BCL2 a mutace v *BRCA1* genu předpovídaly nejlepší přežití bez relapsu u pacientek léčených adjuvantní terapií založenou na antracyklinech. Expese BCL2 v kombinaci s mutačním stavem *BRCA1* genu by tak mohla usnadnit rozhodování o adjuvantní terapii. Některá data také naznačují, že pacientky s basal-like TNBC mají lepší odpověď na neoadjuvantní chemoterapii s docetaxelem a s platinou než s doxorubicinem [60].

Proliferační index Ki-67 byl dalším sledovaným parametrem ve vztahu k predikci účinku chemoterapie a zjistilo se, že pacientky s TNBC s vysokou proliferací aktivitou nádorových buněk dosahují vyššího procenta pCR po neoadjuvantní chemoterapii. Navzdory tomuto zjištění je vysoká proliferací aktivita negativním prognostickým faktorem ve vztahu k DFS i OS [61].

Cílená léčba

Bevacizumab (Avastin®)

TNBC mají výrazně vyšší intratumorální hladinu VEGF než non-TNBC, a proto byly vkládány naděje do bevacizumabu – anti-VEGF-A protilátky [62]. Otázkou přidání bevacizumabu k neoadjuvantní chemoterapii se zabývali v rozsáhlé studii III. fáze NSABP B-40 Bear et al. Na základě protokolu studie bylo více než 1 200 pacientek rozčleněno do třech ramen dle typu chemoterapie (1. docetaxel → AC, 2. docetaxel/kapecitabin → AC, 3. docetaxel/gemcitabin → AC), každé z ramen dále obsahovalo podskupinu s nebo bez bevacizumabu v dávce 15 mg/kg à 3 týdny, který byl případně podáván po celou dobu neoadjuvantní léčby. Kombinace cytostatik následo-

vaná čtyřmi cykly doxorubicinu s cyklofosfamidem nezvýšila pCR, a naopak výrazně zvýšila toxicitu léčby. Přidání bevacizumabu vedlo ke statisticky signifikantnímu zvýšení počtu pCR v primárním tumoru (z 28,2 na 34,5 %; $p = 0,02$), ale nikoli v uzlinách (23 vs. 27,6 %; $p = 0,08$). Efekt přidání bevacizumabu byl statisticky významný jen u pacientek s pozitivní expresí estrogenových a progesteronových receptorů (16,8 vs. 11,1 %; $p = 0,03$). Pacientky léčené kombinací s bevacizumabem měly vyšší procento nežádoucích účinků léčby, včetně snížení ejekční frakce levé komory [63].

Statisticky významného zvýšení počtu pCR ale dosáhli Sikov et al ve studii II. fáze CALGB 40603 se 443 pacientkami s TNBC II. a III. klinického stadia. Pacientky byly léčené paklitaxelem jedenkrát týdně po dobu 12 týdnů následovaným intenzifikovaným (dose-dense) doxorubicinem s cyklofosfamidem (AC), nebo tímto režimem s přidáním bevacizumabu (10 mg/kg à 2 týdny, 6×), nebo karboplatinou (AUC 6 à 3 týdny, 4×), nebo přidáním bevacizumabu i karboplatiny. I přes prokázaný efekt bevacizumabu na pCR autoři nepodporučili jeho standardní zařazení do neoadjuvantní léčby pacientek s TNBC, neboť zvyšoval toxicitu léčby a neprodloužil DFS ani OS [64].

Gunter von Minckwitz z německé pracovní skupiny zkoumal ve studii GeparQuinto efektivitu přidání bevacizumabu ke standardní chemoterapii na četnost pCR. U 663 pacientek s TNBC došlo po přidání bevacizumabu v dávce 15 mg/kg à 3 týdny k signifikantnímu zvýšení pCR: EC-TA (epirubicin, cyklofosfamid – docetaxel, bevacizumab) 39,3 vs. 27,9 % EC-T (epirubicin, cyklofosfamid – docetaxel); $p = 0,003$. Opět i u této studie bylo přidání bevacizumabu spojeno s vyšší toxicitou a dosud se neodrazilo v zvýšení počtu pCR na OS [65].

Studie III. fáze BEATRICE zkoumala vliv přidání bevacizumabu ke standardní adjuvantní chemoterapii zvolené zkoušejícím u 2 500 žen s TNBC. V subanalýze nebyl prokázán efekt bevacizumabu (v ekvivalentní dávce 5 mg/kg týdně) na DFS ani OS [66]. Z dalších studií III. fáze zkoumajících efektivitu bevacizumabu u pacientek s diseminovaných TNBC nutno zmínit E2100, AVADO

a RIBBON-1 a -2. Navzdory prodloužení PFS a četnosti odpovědí ale nebylo nikdy dosaženo prodloužení OS. Ve studii E2100 vedlo přidání bevacizumabu (v dávce 10 mg/kg à 2 týdny) k paklitaxelu v týdenním podání u pacientek s TNBC k prodloužení PFS v rameni s bevacizumabem (8,8 vs. 4,6 měsíce), OS však bylo v obou ramenech stejné [67].

Obdobně tomu bylo ve studii AVADO zahrnující 167 pacientek s metastatickým TNBC. Autoři pozorovali pozitivní dopad přidání bevacizumabu v dávce 15 mg/kg, nikoli 7,5 mg/kg, k třítydennímu podávání docetaxelu na prodloužení PFS (HR 0,68 pro bevacizumab), ale nikoli na prodloužení OS. Obdobně ani poslední dvě studie RIBBON-1 a -2 neprokázaly efekt prodloužení OS po přidání bevacizumabu (v ekvivalentní dávce 5 mg/kg týdně) k chemoterapii založené na kapecitabinu, taxanech nebo antracyclinech v 1. nebo 2. linii paliativní léčby. Také Miles et al v rozsáhlé metaanalýze studií AVADO, E2100 a RIBON-1 neprokázali signifikantní vliv bevacizumabu na OS ve skupině 621 pacientek s TNBC. Potvrdili pouze zlepšení PFS (HR 0,63, medián PFS 8,1 vs. 5,4 měsíce) a vyšší počet pacientek odpovídajících na léčbu v ramenech s bevacizumabem (42 vs. 23 %) [68–70].

Sunitinib (Sutent®)

Sunitinib patří do rodiny tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) zasahujících zejména do signální dráhy pro destičkový růstový faktor a vaskulární endotelový růstový faktor. Curigliano et al zkoumali využití sunitinibu u pacientek s TNBC předléčených antracykliny a taxany. Zjistili, že monoterapie sunitinibem není efektivnější v porovnání s chemoterapií dle volby zkoušejícího lékaře, medián OS 9,4 vs. 10,5 měsíce pro chemoterapii s mírou odpovědi 3 % pro sunitinib a 7 % pro chemoterapii [71].

mTOR inhibitory

Další skupinou zkoušených cílených léků byly mTOR inhibitory. Na základě výzkumu víme, že u TNBC bývá zvýšená aktivace PI3K/mTOR a MEK signální dráhy. Randomizovaná studie II. fáze u 50 pacientek s TNBC hodnotila při-

dání everolimu (Afinitor®) ke standardní neoadjuvantní chemoterapii: čtyřikrát T-FEC vs. RT-FEC. Přidání mTOR statisticky nesignifikantně zvýšilo pCR za cenu vyšší toxicity léčby [72]. Ani druhá studie II. fáze od Singha, zaměřená na pacientky s metastatickým TNBC, neprokázala přesvědčivý benefit přidání everolimu ke karboplatině [73]. Studie s dalšími mTOR a MEK inhibitory právě probíhají.

anti-EGFR terapie

Na základě imunohistochemického vyšetření víme, že TNBC exprimují EGFR receptor v 27–57 %. Rozsáhlá studie BALI-1 prospektivně hodnotila přidání cetuximabu k cisplatině v léčbě 1. a 2. linie u 173 pacientek s TNBC. Bylo prokázáno statisticky signifikantní prodloužení PFS v porovnání se samotnou cisplatinou (3,7 vs. 1,5 měsíce), ale v OS nebyl zjištěn rozdíl. Studii je také vyčítán nižší výkonnostní stav u pacientek v kontrolním rameni [74]. Kromě monoklonálních protilátek byl testován i lapatinib, selektivní duální inhibitor tyrozinkináz receptorů EGFR a HER2. Přidání lapatinibu k paklitaxelu v 1. linii u 131 pacientek s metastatickým TNBC nepřineslo žádný léčebný benefit [75]. Z dalších anti-EGFR léků je ve studii I. fáze NCT01650506 zkoumána kombinace erlotinibu (Tarceva®) a metforminu u TNBC, první výsledky lze očekávat nejdříve v roce 2016.

PARP inhibitory

Slibnou skupinou léků v terapii pacientek s TNBC s *BRCA* mutací jsou PARP inhibitory (poly ADP-ribose polymerase). PARP (1 a 2) a *BRCA* proteiny představují efektorovou složku dvou na sobě nezávislých systémů oprav zlomů v poškozené DNA. U *BRCA* nemutovaných karcinomů prsu se na opravách DNA účastní oba systémy, v případě *BRCA* mutovaných karcinomů prsu pouze PARP. Inhibice PARP 1 a 2 vede k výraznému omezení oprav jednořetězcových zlomů DNA, indukovaných např. chemoterapií, a vzhledem k současné nefunkčnosti *BRCA* proteinů dochází k dvouřetězcovým zlomům v DNA a k apoptóze buňky. PARP inhibitory prokázaly dobrou účinnost v léčbě karcinomů prsu a ovaria nosiček

BRCA mutace. Mezi jejich zástupce patří iniparib, olaparib a veriparib. Ve studii II. fáze u 123 pacientek s metastatickým TNBC vedlo přidání iniparibu do kombinace k chemoterapii CBDCA/gemzar k signifikantnímu prodloužení PFS i OS s dobrou tolerancí a minimální toxicitou (6,9 vs. 3,3 měsíce PFS; 9,2 vs. 5,7 měsíce OS). Ve studii III. fáze se podařilo potvrdit tyto výsledky jen pro PFS (5,1 vs. 4,1 měsíce), nikoli pro OS (11,8 vs. 11,1 měsíce). Důvodem selhání studie může být heterogenita souboru pacientek s TNBC, ale i to, že iniparib není podle *in vitro* studií čistým PARP inhibitorem [76]. Olaparib a veliparib dosahují slibných výsledků u *BRCA1/2* mutovaných TNBC pacientek. Veliparib prokázal účinnost ve studii I. fáze s metronomicky podávaným cyklofosfamidem a nyní je zkoušen ve studiích II. a III. fáze s kombinací cytostatik, včetně neoadjuvance. Olaparib byl zkoušen ve studii II. fáze u předléčených pacientek s karcinomem prsu s prokázanou mutací *BRCA*, celková odpověď byla 41 % ve skupině pacientek s dávkou 400 mg dvakrát denně a mediánem PFS 5,7. Očekávány jsou výsledky studií III. fáze [77].

Androgenový receptor

Část TNBC exprimuje androgenový receptor (20–60 %) [78]. Poslední poznatky naznačují, že by mohl hrát roli v patogenезi a sloužit i jako cílová léčebná struktura. Palácová et al prokázali na souboru 186 pacientek s TNBC, že exprese AR (cut-off 10 %) je asociována s non-basal-like fenotypem TNBC ($p = 0,0006$) a zároveň je pozitivním prognostickým ukazatelem ve vztahu k OS [79]. Studie II. fáze s ER/PR negativními a androgen pozitivními pacientkami s metastatickým karcinomem prsu léčených šest měsíců bicalutamidem prokázala klinický benefit (CR, PR a SD déle než šest měsíců u 19 % pacientek) [80]. Na výsledky dalších studií si musíme ale ještě počkat, např. enzalutamid je právě v klinickém hodnocení.

Další léky

Zkoušeny jsou i další léky, např. Skor et al zjistili, že *in vitro* mifepriston (antagonista glukokortikoidního receptoru) v kombinaci s paklitaxelem a dexame-

thazonem zvyšuje cytotoxické účinky chemoterapie u TNBC. Ve studiích I. fáze je zkoušen seliciclib – selektivní inhibitor CDK2, CDK7 a CDK9. Hlavní mechanismus inhibice CKD je defosforylace Rb a zastavení buněčného cyklu v končinu restrikce G1/S s následnou apoptózou buňky. Dále to jsou např. PI3K a MEK inhibitory, inhibitory HSP-90 či aurora kinázy a další.

Závěr

TNBC představují heterogenní skupinu onemocnění. Obecně se jedná o nádory s agresivním chováním s častějším výskytem u mladších žen. Ačkoli současná cytostatická léčba pacientek s časným stadiem TNBC dává vysokou šanci na vyléčení a významně snižuje riziko recidivy u regionálně pokročilého onemocnění, prognóza pacientek se vzdálenými metastázemi je stále značně nepříznivá. Nejúčinnější režimy jsou založeny na kombinaci antracyklinu, alkylační látky a taxanů. Velkým přínosem v léčbě TNBC se jeví platinové deriváty a eribulin. Platinové deriváty dosahují pozitivních výsledků co do míry indukce patologických kompletních remisí u *BRCA* mutovaných pacientek při neoadjuvantním podání. Nicméně pro nedostatek dat o jejich vlivu na parametry přežití jsou v současnosti volbou omezenou buď na klinické studie, nebo na léčbu metastatického onemocnění. Brzy však budou k dispozici informace i o jejich vlivu na přežití. To v případě eribulinu již bylo prokázáno při jeho podání ve 3. linii paliativní chemoterapie.

Z cílené léčby se zdají být nadějná zejména PARP inhibitory pro pacientky s *BRCA* mutací, v očekávání jsou další výsledky studií III. fáze. Z ostatních cílených léčiv pouze bevacizumab prokázal výraznější prodloužení doby do dalšího progresu. V testování jsou léčiva na bázi hormonoterapie pro nádory s expresí androgenového receptoru a velká očekávání se vkládají do nových možností imunoterapie, a to zejména do inhibitorů kontrolních bodů imunitních reakcí (immune checkpoints inhibitors). Klíčem k dalšímu posunu v terapii TNBC je nicméně bližší poznání jeho genetické i klinické rozmanitosti a identifikace cílových struktur vhodných pro cílenou

Tab. 2. Přehled vybraných možností systémové léčby metastatického karcinomu prsu.

Vybrané možnosti systémové léčby metastatického karcinomu prsu	PFS	OS
platinové deriváty	+	(+)
bevacizumab (anti-VEGF)	+	–
sunitinib (TKI)	–	–
everolimus (mTOR inhibitory)	–	–
cetuximab (anti-EGFR)	+	–
PARP inhibitory	+	(+)
imunoterapie (anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1)	?	?

PFS – přežití bez progresu, OS – celkové přežití

(+) benefit lze předpokládat, ale zatím nebyl prokázán a čeká se na výsledky probíhajících studií, + prokázán pozitivní vliv na sledovaný parametr, – bez vlivu na sledovaný parametr, ? dosud

léčbu, jakož i biomarkerů predikce její odpovědi.

Literatura

1. Úzis.cz [internetová stránka]. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Národní onkologický registr. UZIS ČR 2010–2014 [citováno 1. září 2015]. Dostupné z: www.uzis.cz/registry-nzis/nor.
2. Svoboda M, Navrátil J, Fabián P. Triple-negativní karcinomu prsu: analýza souboru pacientek diagnostikovaných a/nebo léčených v Masarykově onkologickém ústavu v letech 2004 až 2009. *Klin Onkol* 2012; 25(3): 188–198. doi: 10.14735/amko2012188.
3. Dietze EC, Sistrunk C, Carboni MG et al. Triple-negative breast cancer in African-American women: disparities versus biology. *Nat Rev Cancer* 2015; 15(4): 248–254. doi: 10.1038/nrc3896.
4. Kurian AW, Fish K, Shema SJ et al. Lifetime risks of specific breast cancer subtypes among women in four racial/ethnic groups. *Breast Cancer Res* 2010; 12(6): R99. doi: 10.1186/bcr2780.
5. Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist* 2005; 10(7): 471–479.
6. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU et al. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004; 101(1): 51–57.
7. Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Ann Oncol* 2005; 16 (Suppl 6): vi7–vi12.
8. Amirikia KC, Mills P, Bush J et al. Higher population-based incidence rates of triple-negative breast cancer among young African-American women: implications for breast cancer screening recommendations. *Cancer* 2011; 117(12): 2747–2753. doi: 10.1002/cncr.25862.
9. Pijpe A, Andrieu N, Easton DF et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of *BRCA1/2* mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ* 2012; 345: e5660. doi: 10.1136/bmj.e5660.
10. Shinde SS, Forman MR, Kuerer HM et al. Higher parity and shorter breastfeeding duration: association with triple-negative phenotype of breast cancer. *Cancer* 2010; 16(21): 4933–4943. doi: 10.1002/cncr.25443.

11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347(9017): 1713–1727.

12. Jernström H, Lerman C, Ghadirian P et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of *BRCA1* and *BRCA2*. *Lancet* 1999; 354(9193): 1846–1850.

13. Who.int [homepage on the Internet]. World Health Organization. Classification of Tumours of the Breast; 2012 [cited 2014 Oct 10]. Available from: <http://www.who.int/>.

14. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2206–2223. doi: 10.1093/annonc/mdt303.

15. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod Pathol* 2011; 24(2): 157–167. doi: 10.1038/modpathol.2010.200.

16. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(16): 5367–5674.

17. Cheang M, Voduc D, Bajdik C et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res* 2008; 14(5): 1368–1376. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1658.

18. Elsheikh SE, Green AR, Rakha EA et al. Caveolin 1 and Caveolin 2 are associated with breast cancer basal-like and triple-negative immunophenotype. *Br J Cancer* 2008; 99(2): 327–334. doi: 10.1038/sj.bjc.6604463.

19. Gautam KM, Xiangshan Z, Hamid B et al. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biol Ther* 2010; 10(10): 955–960.

20. Prat A, Parker JS, Karginova O et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010; 12(5): R68. doi: 10.1186/bcr2635.

21. Perou C. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *Oncologist* 2010; 15 (Suppl 5): 39–48. doi: 10.1634/theoncologist.2010-S5-39.
22. Gelmon K, Dent R, Mackey JR et al. Targeting triple-negative breast cancer: optimising therapeutic outcomes. *Ann Oncol* 2012; 23(9): 2223–2234. doi: 10.1093/annonc/mds067.
23. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011; 121(7): 2750–2767. doi: 10.1172/JCI45014.
24. Mackay A, Weigelt B, Grigoriadis A et al. Microarray-based class discovery for molecular classification of breast cancer: analysis of interobserver agreement. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(8): 662–673. doi: 10.1093/jnci/djr071.
25. Pistelli M, Caramanti M, Biscotti T et al. Androgen receptor expression in early triple-negative breast cancer: clinical significance and prognostic associations. *Cancers (Basel)* 2014; 6(3): 1351–1362. doi: 10.3390/cancers6031351.
26. Prat A, Perou C. Mammary development meets cancer genomics. *Nat Med* 2009; 15(8): 842–844. doi: 10.1038/nm0809-842.
27. Mayer I, Abramson V, Lehmann B et al. New strategies for triple negative breast cancer—deciphering the heterogeneity. *Clin Cancer Res* 2014; 20(4): 782–790. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0583.
28. Robertson L, Hanson H, Seal S et al. BRCA1 testing should be offered to individuals with triple-negative breast cancer diagnosed below 50 years. *Br J Cancer* 2012; 106(6): 1234–1238. doi: 10.1038/bjc.2012.31.
29. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? *Mol Oncol* 2010; 4(3): 192–208. doi: 10.1016/j.molonc.2010.04.004.
30. Navrátil J, Svoboda M, Navrátilová M et al. Výskyt zárodečných mutací BRCA1 a BRCA2 genu v konsekutivní kohortě pacientek s triple-negativním karcinomem prsu léčených v MOÚ. In: Sborník abstrakt. XXXVIII. brněnských onkologických dnů a XXVIII. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky. Brno, 24.–25. dubna, 2014, s. 51.
31. Plevová P, Novotný J, Petrůvková K et al. Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S8–S11. doi: 10.14735/amko2009S8.
32. Linkos.cz [internetová stránka]. Foretová L, Macháčková E. Zásady testování BRCA1/2 genů. [citováno 15. září 2014]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/cinnostskupiny-1/zasady-testovani-BRCA1-2-genu/>.
33. Bartoňková H, Foretová L, Helmichová E et al. Doporučené zásady péče o nemocné s nádory prsu a vaječníků u zdravé osoby se zárodečnými mutacemi genů BRCA1 nebo BRCA2. *Klin Onkol* 2003; 16(1): 28–34.
34. Welch PL, Owens KN, King MC. Insights into the functions of BRCA1 and BRCA2. *Trends Genet* 2000; 16(2): 69–74.
35. Bertucci F, Finetti P, Birnbaum D. Basal breast cancer: a complex and deadly molecular subtype. *Curr Mol Med* 2012; 12(1): 96–110.
36. Atchley DP, Albarracín CT, Lopez A et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(26): 4282–4288. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6231.
37. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005; 11(14): 5175–5180.
38. Lee LJ, Alexander B, Schnitt SJ et al. Clinical outcome of triple negative breast cancer in BRCA1 mutation carriers and noncarriers. *Cancer* 2011; 117(14): 3093–3100. doi: 10.1002/cncr.25911.
39. Rocca A, Viale G, Gelber RD et al. Pathologic complete remission rate after cisplatin-based primary chemotherapy in breast cancer: correlation with p63 expression. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61(6): 965–971.
40. Minami CA, Chung DU, Chang HR. Management options in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer (Auckl)* 2011; 5: 175–199. doi: 10.4137/BCBCR.56562.
41. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13(1): 4429–4434.
42. von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125(1): 145–156. doi: 10.1007/s10549-010-1228-x.
43. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR et al. Response to neo-adjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(8): 1275–1281. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4147.
44. 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* 2008; 26(19): 3286–3288. doi: 10.1200/JCO.2008.17.1116.
45. Foulkes W, Smith I, Reis-Filho S. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(20): 1938–1948. doi: 10.1056/NEJMra1001389.
46. Silver D, Richardson A, Eklund A et al. Efficacy of neo-adjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(7): 1145–1153. doi: 10.1200/JCO.2009.22.4725.
47. Leong CO, Vidnovic N, DeYoung MP et al. The p63/p73 network mediates chemosensitivity to cisplatin in a biologically defined subset of primary breast cancers. *J Clin Invest* 2007; 117(5): 1370–1380.
48. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28(3): 375–379. doi: 10.1200/JCO.2008.20.7019.
49. Gronwald J, Byrski T, Huzarski T et al. Neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2009; 27 (Suppl 15): abstr. S02.
50. Joensuu H, Gligorov J. Adjuvant treatments for triple-negative breast cancers. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 6): vi40–vi44.
51. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood M. T1N0 triple negative breast cancer: risk of recurrence and adjuvant chemotherapy. *Breast J* 2009; 15(5): doi: 10.1111/j.15244741.2009.00789.x.
52. Wang J, Shi M, Ling R et al. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: a prospective randomized controlled multi-center trial. *Radiother Oncol* 2001; 100(2): 200–204. doi: 10.1016/j.radonc.2011.07.007.
53. Laporte S, Jones S, Chapelle C et al. Consistency of effect of docetaxel-containing adjuvant chemotherapy in patients with early stage breast cancer independent of nodal status: meta-analysis of 12 randomized clinical trials. *Cancer Res* 2009; 69 (Suppl 1): abstr. 605.
54. Martin M, Segui MA, Anton A et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(23): 2200–2210. doi: 10.1056/NEJMoa0910320.
55. Hugh J, Hanson J, Cheang MC et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(8): 1168–1176. doi: 10.1200/JCO.2008.18.1024.
56. Hayes DF, Thor AD, Dressler LG et al. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(15): 1496–1506.
57. Citron ML, Berry DA, Cirincione C et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21(8): 1431–1439.
58. Staudacher L, Cottu PH, Dieras V et al. Platinum-based chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer: the Institut Curie experience. *Ann Oncol* 2011; 22(4): 848–856. doi: 10.1093/annonc/mdq461.
59. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomized study. *Lancet* 2011; 377(9769): 914–923. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60070-6.
60. Bouchalova K, Svoboda M, Kharaihvili G et al. BRCA-mutation status combined with BCL2 protein in prediction of relapse in triple-negative breast cancer (TNBC) treated with adjuvant anthracycline-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl 5): abstr. 1132.
61. Mrklic I, Capkun V, Pogorelic Z et al. Prognostic value of Ki-67 proliferating index in triple negative breast carcinomas. *Pathol Res Pract* 2013; 209(5): 296–301. doi: 10.1016/j.prp.2013.02.012.
62. Linderholm BK, Hellborg H, Johansson U et al. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2009; 20(10): 1639–1646. doi: 10.1093/annonc/mdp062.
63. Bear HD, Tang G, Rastogi P et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(4): 310–320. doi: 10.1056/NEJMoa1111097.
64. Sikov WM, Berry DA, Perou CM et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33(1): 13–21. doi: 10.1200/JCO.2014.57.0572.
65. von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(4): 299–309. doi: 10.1056/NEJMoa1111065.
66. Cameron D, Brown J, Dent R. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(10): 933–942. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70335-8.
67. Miller K, Wang M, Gralow J et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(26): 2666–2676.
68. Miles DW, Chan A, Dirix LY et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(20): 3239–3247. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6457.
69. Miles D, Dieras V, Cortés J et al. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2,447 patients. *Ann Oncol* 2013; 24(11): 2773–2780. doi: 10.1093/annonc/mdt276.
70. O'Shaughnessy J, Brufsky AM. RiBBON 1 and RiBBON 2: phase III trials of bevacizumab with standard chemotherapy for metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8(4): 370–373. doi: 10.3816/CBC.2008.n.045.
71. Curigliano G, Pivot X, Cortés J et al. Randomized phase II study of sunitinib versus standard of care for patients with previously treated advanced triple-negative breast cancer. *Breast* 2013; 22(5): 650–656. doi: 10.1016/j.breast.2013.07.037.
72. Gonzalez-Angulo AM, Akcakanat A, Liu S et al. Open-label randomized clinical trial of standard neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel followed by FEC versus the combination of paclitaxel and everolimus followed by FEC in women with triple receptor-negative breast cancer.

cer. *Ann Oncol* 2014; 25(6): 1122–1127. doi: 10.1093/annonc/mdu124.

73. Singh J, Novik Y, Stein S et al. Phase 2 trial of everolimus and carboplatin combination in patients with triple negative metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res* 2014, 16(2): R32. doi: 10.1186/bcr3634.

74. Baselga J, Stemmer S, Pego A et al. Cetuximab + cisplatin in estrogen receptor-negative, progesterone receptor-negative, HER2-negative (triple-negative) metastatic breast cancer: results of the randomized phase II BALI-1 trial. *Cancer Res* 2010; 70: abstr. PD01-01.

75. Finn RS, Press MF, Dering J et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and epidermal growth factor receptor expression

and benefit from lapatinib in a randomized trial of paclitaxel with lapatinib or placebo as first-line treatment in HER2-negative or unknown metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(24): 3908–3915. doi: 10.1200/JCO.2008.18.1925.

76. O'Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA et al. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl): abstr. 1007.

77. 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* 2009; 27 (Suppl 18): CRA501.

78. McGhan LJ, McCullough AE, Protheroe CA et al. Androgen receptor-positive triple negative breast cancer:

a unique breast cancer subtype. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(2): 361–367. doi: 10.1245/s10434-013-3260-7.

79. Palácová M, Navrátil J, Fabian P et al. Expres androgenového receptoru (AR) a estrogenového receptoru beta (ER-beta) u triple negativního karcinomu prsu a jejich klinický význam. In: Sborník abstrakt. XXXVIII. brněnských onkologických dnů a XXVIII. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky. Brno, 24.–25. dubna, 2014, s. 136.

80. Gucalp A, Tolaney S, Isakoff SJ et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19(19): 5505–5512. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3327.