

---

---

## **ОПТИМИЗИРАНЕ НА ЦИТОТОКСИЧНА ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ТРОЙНОНЕГАТИВЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА**

---

---

**д-р Красимир Койнов**

Отделение по медицинска онкология, МБАЛ *Сердика* – София



# ОПТИМИЗИРАНЕ НА ЦИТОТОКСИЧНА ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ТРОЙНОНЕГАТИВЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

---

*д-р Красимир Койнов*

Отделение по медицинска онкология, МБАЛ Сердика – София

## ОБЗОР

*Метастатичният тройненегативен карцином на гърда (ТНКГ) е голямо предизвикателство в медицинската онкология, поради липсата на адекватно ефективно лечение. В настоящия обзор са разгледани молекулярните и клинични характеристики на ТНКГ, съвременните възможности на химиотерапията, както и настоящото развитие на таргетните терапии в тази насока. Оптимизирането на цитотоксичната терапия при метастатичния ТНКГ изисква още по-задълбочено изучаване на комплексната биологична същност на тази болест, както и провеждането на редица клинични проучвания с цел създаване на нови терапевтични възможности. Развитието на генетиката, молекуларната биология и лекарственото лечение в бъдеще ще осигурят условия за по-ефективно лечение на тази прогнозично неблагоприятна група пациенти.*

## Увод

Тройненегативният карцином на гърда (ТНКГ) представлява високо агресивен и метастазиращ тип на карцином на гърда (КГ) и се характериза с липса на експресия на естрогенни рецептори (ER), прогестеронови рецептори (PgR) и липса на свръхекспресия на рецептора на човешкия епидермален растежен фактор 2 (HER-2).<sup>1</sup> Съставлява около 15-20% от всички случаи на КГ и е с особено висока честота при жени от афроамерикански произход.<sup>2-5</sup> Хистологично 77-90% от ТНКГ е със степен на диференциация G3 при поставяне на диагнозата<sup>6-9</sup>, а възрастта на повечето пациенти е под 50 години.<sup>10-13</sup> Тройненегативният карцином на

гърда се свързва с лоша прогноза, обусловена от по-високата честота на ранни рецидиви и далечни метастази в мозък и бели дробове в сравнение с другите подтипове на КГ.<sup>8, 12</sup> Неблагоприятният изход на болестта се обяснява отчасти с наличие на агресивни патологични фактори, включващи по-висока степен на диференциация и митотичен индекс.<sup>4</sup>

## Молекулярни и клинични характеристики на тройненегативен карцином на гърда

Карциномът на гърда представлява хетерогенна група, която може да се разде-

Таблица 1. Субкласификация на карцином на гърда.<sup>1, 19</sup>

Класове	ER	PgR	HER-2	G	Прогноза
Луминален А	(+)	(+)	(-)	Ниска	Добра
Луминален В	(+/-)	(+/-)	(-)	Среден/висок	Междинна
HER-2-свръхекспресиращ	(-)	(-)	(+)	Висока	Лоша
Базалоиден	(-)	(-)	(-)	Висока	Лоша

ли в четири групи (Табл. 1) в зависимост от молекулярен профил и генната експресия: луминален A, луминален B, HER-2-свръхекспресиращ и базалоиден.<sup>13, 14</sup>

Тройнонегативният карцином на гърда е подтип на КГ, който съвместява много от характеристиките и маркерите на базалоидния подтип, включително експресия на базални цитокератини 5/6, 14 и 17, както и EGFR и виментин.<sup>14</sup> Въпреки че 60-80% от ТНКГ се определя като базалоиден, той също представлява хетерогенна група с различия по отношение на хистология, молекулярен профил и лечебен отговор.<sup>14</sup> Допълнително се подразделя на шест подгрупи в зависимост от ПГЕ: базалноклетъчен 1, базалноклетъчен 2, имуномодулаторен, мезенхимален, мезенхимален стволовоподобен и луминален андроген-рецепторен.<sup>14</sup> Тройнонегативният карцином на гърда също така е свързан с BRCA-обусловенния КГ, въпреки че честотата на BRCA-мутации варира от 16% до 42%.<sup>16, 17</sup>

Лошата прогноза при пациенти с ТНКГ се дължи отчасти на висока честота на рецидиви и метастази в първите пет години<sup>18, 19</sup>, както и на липса на таргетни терапии.<sup>20, 21</sup> Болестта не се повлиява от анти-HER-2 лечение или ендокринна терапия<sup>22</sup> и пациентите разчитат предимно на химиотерапия, базирана на антрациклини, комбинирани с cyclophosphamide и последвани от docetaxel или на комбинация от docetaxel, doxorubicin и cyclophosphamide.<sup>21</sup> Химиотерапията остава основно лечение

при пациенти с ТНКГ. Липсват научни доказателства, които препоръчват използване или изключване на определени химиотерапевтични агенти. Въпреки хипотезата, че ТНКГ трябва да отговоря добре на химиотерапия поради липса на HER-2-свръхекспресия, пациентите имат по-лоша обща преживяемост в сравнение с тези с HER-2-положителни тумори.<sup>23</sup> Парадоксален е фактът, че независимо от химиосензитивността си, туморът има бързо развитие на рецидиви и метастази, определящи лоша прогноза. Честотата на петгодишната преживяемост на пациенти с метастатичен ТНКГ е под 30%.<sup>24</sup> Пациентите с ТНКГ се повлияват по-добре от неоадювантна химиотерапия спрямо другите подтипове<sup>24</sup>, но при липса на добър отговор е налице висок риск от рецидив на болестта в първите две години и по-лоша обща преживяемост (тригодишна преживяемост – 68% срещу 94% за отговорили).<sup>3, 4, 26, 27</sup>

Създаването и въвеждането в клиничната практика на специфични и по-ефективни таргетни терапии за пациенти с ТНКГ продължава да бъде важно клинично предизвикателство. Посредством молекулярнопатологични и генетични анализи в ТНКГ са идентифицирани множество молекулярни маркери, които могат да послужат като потенциални таргети за специфични терапии. Групата на тези молекулярни маркери включва рецептори на растежни фактори, протеин-кинази, ДНК-репараторни ензими и тумор-супресорни гени.

Честотата на *BRCA1/2*-герминативни и соматични мутации при неселектирани пациенти с ТНКГ е 20%,<sup>17</sup> докато в селектирана популация честотата им се движи от 11% до 39%.<sup>17, 28-30</sup> Тъй като *BRCA1/2* са важни регулатори на ДНК-репарацията и поддържането на геномна стабилност<sup>31, 32</sup>, предполага се, че ТНКГ може да бъде особено чувствителен към агенти, които причиняват нарушения на ДНК. Такива са платина-съдържащи съединения, които предизвикват синтетичен леталитет на клетки с дефектна репарация чрез инхибиране на пътищата на поли (АДФ-рибоза) полимераза (PARP1/2).<sup>33, 34</sup>

### Химиотерапевтични избори при метастатичен тройнонегативен карцином

Няколко клинични проучвания изследват ДНК-увреждащи агенти, като платина-базирани режими и PARP-инхибитори в лечението на пациенти с ТНКГ. Във фаза II рандомизирано клинично проучване добавяне на *cisplatin* към метрономен *methotrexate* и *cyclophosphamide* води до подобреие на средното време до прогресия (с 6 месеца) и на общата преживяемост (с 4 месеца) като втора линия лечение при пациенти с метастатичен ТНКГ.<sup>35</sup> Друго фаза II рандомизирано клинично проучване демонстрира подобреие на обективен отговор (17% срещу 6%) с добавяне на *carboplatin* към монотерапия с *cetuximab* при претретирани пациенти с авансирал ТНКГ.<sup>36</sup>

В неоадювантен план с добавяне на платинови агенти към антрациклинови и/или таксанови режими във фаза II клинични проучвания се постигат обещаващи резултати с отчитане на пълна патологична ремисия (пПР) в 30% до 62% от пациентите.<sup>37-41</sup> Резултати от приложение на комбинация от седмична *cisplatin* и седмичен антрацилин и *paclitaxel* показват честота

на пПР в 62% и петгодишна преживяемост без болест сътв. 76% и 89%.<sup>38</sup> Въпреки обещаващите резултати с платинови съединения, в проучване GEICAM добавянето на *carboplatin* към антрацилин-таксановото лечение не подобрява честотата на пПР или на органосъхраняващите операции при пациенти с базалоиден тип.<sup>37</sup> Различните резултати на платина-базирана терапия може да се обясни с по-слаб ефект на *carboplatin* спрямо *cisplatin*, с хетерогенност на ТНКГ или с липса на ефективност на платиновите съединения при ТНКГ.

Фаза I и II клинични проучвания с PARP-инхибитори *olaparib* и *veliparib* демонстрират обещаваща активност при напреднал КГ от всяка към подтип, но свързан с *BRCA*-мутации.<sup>42-44</sup> Наблюдаван е обективен отговор *olaparib* в 54% при малък брой болни (13 пациента) с *BRCA*-мутации-свързан ТНКГ<sup>43</sup>, докато при липса на *BRCA*-мутации (15 пациента) приложението на *olaparib* отчита нулев обективен отговор.<sup>45</sup> Резултатите от фаза II рандомизирано клинично проучване с *iniparib*, комбиниран с *gemcitabine* и *carboplatin*, при лечение на пациенти с ТНКГ показва 41% редукция на риск от прогресия (средна преживяемост без прогресия – 3.6 срещу 5.9 месеца,  $p = 0.01$ ) и 43% редукция на риск от смърт (средна обща преживяемост – 7.7 срещу 12.3 месеца,  $p = 0.01$ ), с минимално увеличение на токсичността.<sup>31</sup> Проведено в последствие фаза III рандомизирано клинично проучване със същата комбинация неочаквано не потвърди тези резултати.<sup>36</sup> Следователно, въпреки доказаната активност на PARP-инхибиторите при КГ, свързан с *BRCA*-мутации, при неселектирани популации с ТНКГ те не демонстрират достоверна полза както самостоятелно<sup>43</sup>, така и в комбинация със стандартна химиотерапия.<sup>46-51</sup> Въз основа на тези данни може да се направи извод, че понастоящем клиничната полза от прило-

жение на *PARP*-инхибиторите е несигурна. Текущите в момента клинични проучвания вероятно ще дадат отговор и по-точна преценка на ефективността на *iniparib*, комбиниран с *gemcitabine* и *carboplatin* в лечението на напреднал КГ (NCT01045304), както и комбиниран с *PF-01367338* при адювантна (NCT01204125) и неоадювантна терапия (NCT01074970).

## Таргетна терапия при метастатичен тройнонегативен карцином

Таргетни агенти, прилагани при ТНКГ, блокират функцията на ключови сигнални пътища, които регулират туморната макросреда, растежа, преживяемостта и метастазирането. Тези пътища включват VEGF-медирирана ангиогенеза, EGFR-медирирана диференциация и mTOR-медирирана пролиферация.

Вътретуморната експресия на VEGF е сигнificantно по-висока при ТНКГ в сравнение с други подтипове<sup>52</sup>, което прави таргетирането на този път биологично обосновано. Три клинични проучвания за първа линия терапия при метастазирана болест изследват добавяне на *bevacizumab* (моноклонално антитяло срещу VEGF) към химиотерапия. Проучване E2100 установява, че добавяне на *bevacizumab* към *paclitaxel* редуцира риска от прогресия с 51% и удвоава преживяемостта без прогресия (5.3 срещу 10.6 месеца)<sup>53</sup>; тези резултати са потвърдени и в проучване AVADO (47%)<sup>53</sup> с комбиниране на *bevacizumab* с *docetaxel*. Същевременно обаче, в проучване RiBBOOn-1 не се установява ясна полза от добавяне на *bevacizumab* към химиотерапия.<sup>53</sup> Мета-анализ на тези три проучвания за първа линия при метастазиран ТНКГ (621 пациента) показва, че добавянето на *bevacizumab* към химиотерапия редуцира риска от прогресия с 35% спрямо

самостоятелна химиотерапия (HR –0.65) и отчита полза за средна преживяемост без болест от 2.7 месеца ( $p < 0.0001$ ).<sup>54</sup> Подобни резултати се наблюдават и при втора линия на лечение. Анализ на подгрупа с ТНКГ (159 пациента) във фаза III клинично проучване RiBBOOn-2<sup>55</sup> демонстрира редукция на рисък от прогресия с 51% и удвояване на преживяемост без прогресия при пациенти на комбинирано лечение с *bevacizumab* спрямо самостоятелна химиотерапия (2.7 срещу 6.0 месеца,  $p = 0.0006$ ); отчита се и тенденция за подобряване на общата преживяемост (средно 17.9 срещу 12.6 месеца,  $p = 0.534$ ). Рискът от приложение на *bevacizumab* при напредната болест включва четирикратно увеличение на честотата на застойна сърдечна недостатъчност,<sup>56</sup> повишена честота на артериална хипертония, протеинурия, невротоксичност, фебрилна неутропения и кървене.<sup>57</sup>

Две клинични проучвания оценяват приложението на *bevacizumab* в неоадювантна терапия, като включват и анализ на подгрупи с ТНКГ. Проучвания GeparQuinto и NSABP-B40 комбинират *bevacizumab* с неоадювантна антрациклин-таксанова химиотерапия при HER-2-негативни пациенти и демонстрират общо подобрение на честотата на пПР за пациенти, получаващи *bevacizumab*, спрямо самостоятелна химиотерапия (GeparQuinto – 18.4% срещу 14.9%,  $p = 0.04$ ; NSABP-B40 – 34.5% срещу 28.4%,  $p = 0.027$ ).<sup>58, 59</sup> Подгрупов анализ на пациенти с ТНКГ (663 пациента) в проучване GeparQuinto показва достоверно подобрение на честотата на пПР (39.3% срещу 27.9%,  $p = 0.003$ ) в полза на пациенти, получаващи *bevacizumab*, спрямо самостоятелна химиотерапия<sup>58</sup>, докато в проучване NSABP-B40 данните не показват сигнificantност (51.3% срещу 47.3%,  $p = 0.44$ ).<sup>59</sup>

Проучени са два VEGF-тиrozин-киназни инхибитора за лечение на пациенти с ТНКГ. Начално фаза II и последващи ран-

домизирани клинични проучвания показват ниска активност на самостоятелно приложение на *sunitinib*<sup>69-62</sup> и сигнификантна токсичност за комбинацията на *sunitinib* с химиотерапия,<sup>64-66</sup> включително увеличен брой на смъртни случаи.<sup>60</sup> *Sorafenib* демонстрира скромна активност при самостоятелно приложение,<sup>66, 67</sup> въпреки че резултатите от три фаза II В рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания показват подобреие на общите резултати за комбинация на *sorafenib* с химиотерапия на първа и втора линия при метастазиран ГГ.<sup>68-70</sup> Предварителен субгрупов анализ на пациенти с ТНКГ в проучване SOLTI-0701 показва подобреие на средна преживяемост без прогресия с почти 2 месеца в групата с добавяне на *sorafenib* към *capecitabine* (2.5 срещу 4.3 месеца, HR 0.596)<sup>71</sup>, докато в проучване AC01B07 резултатите демонстрират само тенденция към подобреие на този показател.<sup>69</sup> Комбинациите със *sorafenib* са свързани с по-висока честота на странични явления степен 3/4, като синдром ръка-крак, стоматит и умора.<sup>69-71</sup>

Рецепторът EGFR представлява потенциален молекулярен таргет за лечение на пациенти с ТНКГ поради честа имунохистохимична експресия (27-57%).<sup>3, 72-74</sup> Налице са данни от рандомизирани проучвания с прилагане на EGFR-инхибитори, включващи моноклонално антитяло *cetuximab* и тирозин-киназни инхибитори *erlotinib* и *lapatinib*. Най-голямото проучване с *cetuximab* (BALI-1) изследва добавяне на *cetuximab* към *cisplatin* като първа и втора линия лечение на пациенти с ТНКГ (173 пациенти).<sup>75</sup> Резултатите показват достоверно подобреие на средната преживяемост без прогресия с комбинация, включваща *cetuximab*, спрямо самостоятелна *cisplatin*, но без подобряване на обективен отговор и обща преживяемост. Добавяне на *cetuximab* към *irinotecan* и *carboplatin* като първа и

втора линия лечение в проучване USOR-04-070 води до подобреие на честота на обективен отговор при пациенти с ТНКГ (30% срещу 49%).<sup>76</sup> Липса обаче подобреие на преживяемостта без прогресия и обща преживяемост при пациенти с ТНКГ, а комбинацията с *cetuximab* причинява по-висока честота на диария степен 3/4 в сравнение със самостоятелна химиотерапия (11% срещу 25%). Трето клинично проучване добавя *carboplatin* към *cetuximab* при претретирани пациенти с ТНКГ (102 пациента) и постига обективен отговор от 17% и удължаване на преживяемостта без прогресия (2 срещу 8 месеца).<sup>77</sup>

Рандомизирано фаза II проучване оценява комбинацията на *erlotinib* с *carboplatin* и *docetaxel* като неоадювантна терапия при пациенти с ТНКГ и демонстрира скромна активност (пПР – 40%).<sup>78</sup> Ретроспективни данни от две фаза II рандомизирани клинични проучвания показват скромна активност за *gefitinib* (82 пациента), комбиниран със стандартна неоадювантна химиотерапия, и липса на ефект от *lapatinib* (131 пациента), комбиниран с *paclitaxel*, при пациенти с напреднал ТНКГ.<sup>2, 78</sup>

Ролята на EGFR-инхибитори в лечение на ТНКГ е все още в областта на проучвания, като натрупаните досега данни са непоследователни. Провеждащи се проспективни клинични проучвания с EGFR-инхибитори [комбинация на *cetuximab* с *ixabepilone* в ранен (NCT01097642) и напреднал стадий (NCT00633464)] ще определят по-добре мястото и ролята на тези агенти в лечението на ТНКГ.

Предклинични данни предполагат, че свръхрегулиран mTOR или аберантни PI3K/Akt пътища създават чувствителност към mTOR-инхибитори като *everolimus*.<sup>80, 81</sup> Въпреки че началните резултати от клинични проучвания с *everolimus* и *paclitaxel* са обнадеждаващи<sup>82, 83</sup>, едно фаза II рандомизи-

рано неоадювантно клинично изпитване при пациенти с базалоиден ТНКГ (50 пациента), изследващо добавяне на *everolimus* към стандартна химиотерапия, не показва достоверно подобрение на честотата на пПР.<sup>84</sup> Провеждащи се проучвания ще определят ролята на *everolimus* за неоадювантна терапия (NCT 00930930), ще оценят и други mTOR-инхибитори (*temsirolimus* и двойни mTOR/PI3K-инхибитори, като *NVP-BEZ 235*) при напреднала болест (NCT 01272141, NCT 01111825, NCT 01337765).

Проучвания за търсене на ефективни терапии при пациенти с ТНКГ продължават в различни насоки и нива. Изпитват се редица нови препарати, като инхибитори на *Src* (*dasatinib*, *saracatinib*), HDAC-инхибитори (*etinostat*, *vorinostat*), Hsp90-инхибитори (*genetespib*), MET-инхибитори (*onartuzumab*, *foretinib*), MEK-инхибитори (*GSK1120212*), CDK-инхибитори (*danaciclib*), FNS-kit-инхибитори (*PLX3397*), Wnt-инхибитори (*LGK974*), aurora kinase-инхибитори (*ENMD2076*), апоптозни инхибитори (*LCL161*), ангиогенезни инхибитори [*cediranib* (+*olaparib*), *IMC18F1*, *ramucirumab*, *foretinib*, *sorafinib*], антиандрогени (*bicalutamide*, *enzalutamide*), ваксини и др.<sup>85</sup>

Търсенето на нови терапевтични таргети се усложнява от изключително голяма комплексност на тази болест, която се демонстрира чрез пълния геном на базалноклетъчен КГ. На ниво генна експресия групата на ТНКГ се състои от отделни подтипове с напълно различна биологична характеристика. Необходимо е всички те да бъдат задълбочено анализирани на генетично, епигенетично и протеомно ниво.

## Заключение

По настоящем се провеждат десетки клинични проучвания, фокусирани върху ТНКГ. От съществено значение при при-

лагане на таргетна терапия са подтиповете на ТНКГ. Въпреки това, повечето клинични проучвания се провеждат върху неселектирани пациенти и не са структурирани върху определени предиктивни маркери или хипотези. Ако при този голям брой клинични проучвания не се постигне "пробив" в лечението на ТНКГ, би трябвало да се преосмисли изследователският подход към тази хетерогенна група на КГ. Развитието на т.нар. подходи с начален геномен анализ (genome-first approaches)<sup>86</sup>, при който пациентите се стратифицират от самото начало и проспективно се включват в клинични проучвания, чийто дизайн отговоря на терапевтични хипотези, създадени въз основа на анализ на индивидуални туморни профили, е може би най-логичният път за търсене на нови и по-ефективни лечебни стратегии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fornier M, Fumoleau, P. The paradox of triple negative breast cancer: Novel approaches to treatment. *Breast J* 2012; 18: 41-51
2. Rakha EA, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007; 109: 25-32
3. Carey LA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. *JAMA* 2006; 295: 2492-2502
4. Dent R, et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4429-4434
5. Cleator S, et al. Triple-negative breast cancer: Therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007; 8: 235-244
6. Rakha EA, et al. Basal-like breast cancer: A critical review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2568-2581
7. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumors: A critical review. *Histopathology* 2008; 52: 5846-5853
8. Sorlie T, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10869-10874
9. Sorlie T, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent geneexpression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8418-8423

## ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ТРОЙНОНЕГАТИВЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

10. Thike AA, et al. Triple-negative breast cancer: Clinicopathological characteristics and relationship with basal-like breast cancer. *Mod Pathol* 2010; 23: 123-133
11. Banerjee S, et al. Basal-Like breast carcinomas: Clinical outcome and response to chemotherapy. *J Clin Pathol* 2006; 59: 729-735
12. Dent R, et al. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115 (2): 423-428
13. Banerji S, et al. Sequence analysis of mutations and translocations across breast cancer subtypes. *Nature* 2012; 486: 405-409
14. Rakha EA, Ellis IO. Triple-negative/basal-like breast cancer: Review. *Pathol* 2009; 41: 40-47
15. Perou CM, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-752
16. Atchley DP, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4282-4288
17. Gonzalez-Angulo AM, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1082-1089
18. Oakman C, et al. Management of triple negative breast cancer. *Breast* 2010; 19: 312-321
19. Hudis CA, Gianni L. Triple-negative breast cancer: An unmet medical need. *Oncologist* 2011; 16: 1-11
20. Gril B, et al. Effect of lapatinib on the outgrowth of metastatic breast cancer cells to the brain. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1092-1103
21. Chitnis MM, et al. The type 1 insulin-like growth factor receptor pathway. *Mol Path* 2008; 14: 6364-6370
22. Jones SE, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 24: 5381-5387
23. Lehmann BD, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011; 121: 2750-2767
24. Liedtke C, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1275-1281
25. Haffty BG, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5652-5657
26. Bauer KR, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population based study from the California Cancer Registry. *Cancer* 2007; 109: 1721-1728
27. Millikan RC, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109: 123-139
28. Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *Oncologist* 2011; 16 (Suppl 1): 61-70
29. Dowsett M, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the arimidex, tamoxifen, alone or in combination trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1059-1065
30. Comen E, et al. Relative contributions of BRCA1 and BRCA2 mutations to “triple-negative” breast cancer in Ashkenazi women. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129: 185-190
31. O'Shaughnessy J, et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 205-214
32. Thompson LH, Schild D. Homologous recombinational repair of DNA ensures mammalian chromosome stability. *Mutat Res* 2001; 477: 131-153
33. Dantzer F, et al. Base excision repair is impaired in mammalian cells lacking Poly(ADP-ribose) polymerase-1. *Biochemistry (Mosc)* 2000; 39: 7559-7569
34. Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 2001; 411: 366-374
35. Bhattacharyya GS, et al. Single institute phase II study of weekly cisplatin and metronomic dosing of cyclophosphamide and methotrexate in second line metastatic breast cancer triple-negative. *Eur J Cancer* 2009; 7: 18 (Abstr 41LBA, presented data—ECCO 15-ESMO 34 2009)
36. Carey LA, et al. TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triple-negative (basal-like) breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: (Abstr 1009, presented data – ASCO Annual Meeting 2008)
37. Alba E, et al. Chemotherapy (CT) with or without carboplatin as neoadjuvant treatment in patients with basal-like breast cancer: GEICAM 2006-03-A multicenter, randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2011; 29: (Abstr 1015, presented data – ASCO Annual Meeting 2011)
38. Frasci G, et al. Preoperative weekly cisplatin–epirubicin–paclitaxel with G-CSF support in triple-negative large operable breast cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 1185-1192

39. Torrisi R, et al. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62: 667-672
40. Chen XS, et al. Weekly paclitaxel plus carboplatin is an effective nonanthracycline-containing regimen as neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21: 961-967
41. Miranda AA, et al. Phase II open, single-arm trial: cisplatin combined with paclitaxel and doxorubicin in operable or locally advanced triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: (Abstr 1135, presented data – ASCO Annual Meeting 2011)
42. Fong PC, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009; 361: 123-134
43. Tutt A, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010; 376: 235-244
44. Isakoff SJ, et al. A phase II trial of the PARP inhibitor veliparib (ABT888) and temozolomide for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: (Abstr 1019, presented data – ASCO Annual Meeting 2010)
45. Gelmon KA, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 852-861
46. O'Shaughnessy J, 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: (Abstr 1007, presented data – ASCO Annual Meeting 2011)
47. Dent RA, et al. Safety and efficacy of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD2281) in combination with paclitaxel for the first- or second-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer: results from the safety cohort of a phase I/II multicenter trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: (Abstr 1018, presented data – ASCO Annual Meeting 2010)
48. Rajan A, et al. A phase I combination study of AZD2281 and cisplatin plus gemcitabine in adults with solid tumors. *Ann Oncol* 2009; 20: (Abstr G04, presented data – 7th International Symposium on Targeted Anticancer Therapies)
49. Giaccone G, et al. A phase I combination study of olaparib (AZD2281; KU-0059436) and cisplatin (C) plus gemcitabine (G) in adults with solid tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28: (Abstr 3027, presented data – ASCO Annual Meeting 2010)
50. Tan AR, et al. Preliminary results of a phase I trial of ABT- 888, a poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, in combination with cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2010; 28: (Abstr 3000, presented data – ASCO Annual Meeting 2010)
51. Kummar S, et al. A phase I study of ABT-888 (A) in combination with metronomic cyclophosphamide (C) in adults with refractory solid tumors and lymphomas. *J Clin Oncol* 2010; 28: (Abstr 2605)
52. Linderholm BK, 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: 1639-1646
53. O'Shaughnessy J, et al. Comparison of subgroup analyses of PFS from three phase III studies of bevacizumab in combination with chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Res* 2009; 69: (Abstr 207, presented data – SABCS 2009)
54. O'Shaughnessy J, et al. Meta-analysis of patients with triple-negative breast cancer (TNBC) from three randomized trials of first-line bevacizumab (BV) and chemotherapy treatment for metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Res* 2010; 70: (Abstr P6-12-03, presented data – SABCS 2010)
55. Brufsky A, et al. Impact of bevacizumab (BEV) on efficacy of second-line chemotherapy (CT) for triple negative breast cancer (TNBC): analysis of RIBBON-2. *J Clin Oncol* 2011; 29: (Abstr 1010, presented data – ASCO Annual Meeting 2011)
56. Choueiri TK, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol* 2011; 29: 632-638
57. Cuppone F, et al. Magnitude of risks and benefits of the addition of bevacizumab (BEVA) to chemotherapy (CT) for patients (pts) with advanced breast cancer (ABC): metaregression analysis of randomized trials (RCT). *J Clin Oncol* 2010; 28: (Abstr 1045, presented data – ASCO Annual Meeting 2010)
58. von Minckwitz G, et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 299-309
59. Bear HD, et al. The effect on pCR of bevacizumab and/or antimetabolites added to standard neoadjuvant chemotherapy: NSABP protocol B-40. *J Clin Oncol* 2011; 29: (Abstr LBA 1005, presented data – ASCO Annual Meeting 2011)

## ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ТРОЙНОНЕГАТИВЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

60. Curigliano G, et al. A randomized phase II study of sunitinib vs. standard of care for patients with previously treated advanced triple-negative breast cancer. *Cancer Res* 2010; 70: (Abstr P6-12-02, presented data – SABCS 2010)
61. Wildiers H, et al. Multicenter phase II randomized trial evaluating antiangiogenic therapy with sunitinib as consolidation after objective response to taxane chemotherapy in women with HER2-negative metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123: 463-469
62. Burstein HJ, et al. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1810-1816
63. Mayer EL, et al. SABRE-B: an evaluation of paclitaxel and bevacizumab with or without sunitinib as first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21: 2370-2376
64. Crown J, et al. Phase III trial of sunitinib (SU) in combination with capecitabine (C) versus C in previously treated advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2010; 28: (Abstr LBA1011, presented data – ASCO Annual Meeting 2010)
65. Bergh J, et al. Sunitinib (SU) in combination with docetaxel (D) versus D alone for the first-line treatment of advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2010; 28: (Abstr LBA1010, presented data – ASCO Annual Meeting 2010)
66. Moreno-Aspitia A, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with metastatic breast cancer previously exposed to anthracyclines or taxanes: North Central Cancer Treatment Group and Mayo Clinic Trial N0336. *J Clin Oncol* 2009; 27: 11-15
67. Bianchi G, et al. Phase II multicenter, uncontrolled trial of sorafenib in patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs* 2009; 20: 616-624
68. Gomez P, et al. Overall survival data from SOLTI-0701: a multinational, double-blind, placebo-controlled, randomized phase 2b study evaluating the oral combination of sorafenib and capecitabine in patients with locally advanced or metastatic HER2-negative breast cancer. *Cancer Res* 2010; 70: (Abstr P2-16-01, presented data – SABCS 2010)
69. Hudis C, et al. Sorafenib (SOR) plus chemotherapy (CRx) for patients (pts) with advanced (adv) breast cancer (BC) previously treated with bevacizumab (BEV). *J Clin Oncol* 2011; 29: (Abstr 1009, presented data – ASCO Annual Meeting 2011)
70. Bondarade S, et al. Sorafenib in combination with paclitaxel as a first-line therapy in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: overall survival results from a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2b trial. *Cancer Res* 2010; 70: (Abstr P2-16-03, presented data – SABCS 2010)
71. Baselga J, et al. SOLTI-0701: a multinational double-blind, randomized phase 2b study evaluating the efficacy and safety of sorafenib compared to placebo when administered in combination with capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer (BC). *Cancer Res* 2009; 69: (Abstr 45, presented data – SABCS 2009)
72. Kreike B, et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 2007; 9: R65
73. Tan DSP, et al. Triple negative breast cancer: molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracycline-treated patients. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111: 27-44
74. Viale G, et al. Invasive ductal carcinoma of the breast with the “triple-negative” phenotype: prognostic implications of EGFR immunoreactivity. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116: 317-328
75. Baselga J, et al. Cetuximab + cisplatin in estrogen receptor-negative, progesterone receptor-negative, HER2-negative (triplenegative) metastatic breast cancer: results of the randomized phase II BALI-1 trial. *Cancer Res* 2010; 70: (Abstr PD01-01, presented data – SABCS 2010)
76. O’Shaughnessy J, et al. Preliminary results of a randomized phase II study of weekly irinotecan/carboplatin with or without cetuximab in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106: S32 (Abstr 308, presented data – SABCS 2007)
77. Carey LA, et al. TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triple-negative (basal-like) breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: (Abstr 1009, presented data – ASCO Annual Meeting 2008)
78. Sharma P, et al. Results of a phase II study of neoadjuvant platinum/taxane based chemotherapy and erlotinib for triple negative breast cancer. *Cancer Res* 2010; 70: (Abstr P1-11-07, presented data – SABCS 2010)
79. Finn RS, 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: 3908-3915
80. Noh WC, et al. Determinants of rapamycin sensitivity in breast cancer cells. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1013-1023

- 
- 81. Yu K, et al. mTOR, a novel target in breast cancer: the effect of CCI-779, an mTOR inhibitor, in preclinical models of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8: 249-258
  - 82. Mayer I, et al. A phase Ib trial of RAD001, an mTOR inhibitor, with weekly cisplatin and paclitaxel in patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2009; 69: (Abstr 3093, presented data – SABCS 2009)
  - 83. Andre F, et al. Phase I study of everolimus plus weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with metastatic breast cancer pretreated with trastuzumab. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5110-5115
  - 84. Gonzalez-Angulo AM, et al. Open label, randomized clinical trial of standard neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel followed by FEC (T-FEC) versus the combination of paclitaxel and RAD001 followed by FEC (TR-FEC) in women with triple receptor-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2011; 29: (Abstr 1016, presented data – ASCO Annual Meeting 2011)
  - 85. Таушанова М, и съавт. Биологична и молекулярна характеристика, диагностика и лечение на тройно негативния карцином на млечната жлеза. *Studia Oncologica* 2013; 1: 62-92
  - 86. Parvin F, et al. Molecular Basis of Triple Negative Breast Cancer and Implications for Therapy. *Int J Breast Cancer* 2012; Article ID 217185, p. 7