

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: рак молочной железы (тройной негативный), рак молочной железы (базальноподобный), химиотерапия, таргетная терапия.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТЯХ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОК С ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ASCO 2011)

Резюме. Проанализированы данные о молекулярно-биологических характеристиках тройного негативного подтипа рака молочной железы (РМЖ), результатах применяемого в настоящее время медикаментозного лечения больных и новых подходах к классической химиотерапии и таргетной терапии. Тройной негативный РМЖ — заболевание, в последнее десятилетие активно изучаемое и обсуждаемое в мировой литературе, которое характеризуется агрессивностью клинического течения и незначительным числом молекулярных мишеней, обеспечивающих стабильный ответ на лекарственное воздействие. Однако детальное изучение данного подтипа РМЖ и поиск на этой основе новых средств и схем медикаментозного лечения позволяют ожидать оптимизацию результатов последнего.

Значительное число молекулярно-биологических исследований, относящихся к прогнозированию течения рака молочной железы (РМЖ) и поиску факторов, прогнозирующих чувствительность опухоли к различным способам лечения, привело к созданию молекулярно-генетической классификации РМЖ, учитывающей корреляцию между отдельными молекулярными характеристиками и длительностью жизни больных [1]. Уже достаточно давно как неблагоприятный фактор прогноза РМЖ рассматривается гиперэкспрессия HER2/neu [2], разработаны препараты целенаправленного молекулярного действия, эффективно применяемые в разных режимах лечения больных с такими опухолями [3]. Прогностическое значение трижды негативного подтипа РМЖ (ER-/PR-/HER2/neu-), характеризующего отсутствием экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона) и рецепторов эпидермального фактора роста человека II типа, оценено относительно недавно: показано неблагоприятное течение опухолей, имеющих такие характеристики [4]. Вследствие отсутствия хорошо изученных молекулярных мишеней в опухолевых клетках (ОК) и, соответственно, ограничения возможностей таргетной терапии при опухолях этого подтипа, постулирована необходимость проведения цитотоксической химиотерапии (ХТ) с учетом молекулярного профиля ОК [5]. Тройной негативный РМЖ, частота которого составляет 10–24%, в последние годы является одним из наиболее изучаемых подтипов в связи с агрессивностью клинического течения и незначительным числом молекулярных мишеней, обеспечивающих стабильный ответ на медикаментозное воздействие.

Молекулярно-генетические особенности тройного негативного РМЖ. Классификация РМЖ, основанная на вариациях набора экспрессируемых генов и корреляции генетических характеристик ОК с отдаленными результатами лечения, была предложена в 2000 г. [6]. На материале сравнительного исследования образцов нормальной ткани молочной железы (МЖ), ее доброкачественных и злокачественных опухолей из 8102 исследованных генов были выбраны 427 с наибольшей вариабельностью экспрессии между различными подтипами опухолей. При изучении корреляции между выраженностью экспрессии 1753 генов с длительностью жизни пациенток оказалось, что влияние на последнюю имеют 264 гена [7]. На основании результатов многофакторного анализа все опухоли были разделены на 2 большие группы. **Первая включала 3 подгруппы**, ОК которых характеризовались низкой экспрессией (или ее отсутствием) рецепторов эстрогенов (ER-) и некоторых дополнительных транскрипционных факторов, экспрессируемых ER+ опухолями. **Подгруппа 1a** (базальноподобный подтип): ОК подобны базальному эпителию МЖ; характеризуются высокой экспрессией высокомолекулярных базальных цитокератинов (CK5/6, 14, 17), EGFR (HER1), p-кадгерина, CAV1 и CAV2, ламинина, протеина 7, связывающего жирные кислоты; определяется экспрессия генов, характерных для базальных/миоэпителиальных клеток; отсутствует экспрессия генов ER, PR, ERBB2. **Подгруппа 1b** (ERBB2+ подтип): опухоли с высокой экспрессией некоторых генов с локализацией 17q22.24, включая ERBB2 и GRB7. **Подгруппа 1c**: ОК подобны нормальным клеткам МЖ, имеют наиболее выраженную экспрессию многих

генов, характерных для жировой ткани и клеток других неэпителиальных тканей; демонстрируют также выраженную экспрессию генов базального эпителия и низкую экспрессию генов люминального эпителия.

Вторая группа характеризуется как опухоли ER+, ОК которых подобны люминальному эпителию; также делится на 3 подгруппы. **Подгруппа 2a** (люминальный подтип А): ОК демонстрируют гиперэкспрессию гена ER и эстроген-регулируемого гена LIV-1. **Подгруппа 2b** (люминальный подтип В): ОК имеют умеренную или низкую экспрессию генов, специфичных для люминального типа, включая кластер ER. **Подгруппа 2c** (люминальный подтип С): ОК имеют те же характеристики, что и клетки люминального подтипа В; отличаются от последних высокой экспрессией генов (координирующая функция которых неизвестна), имеющих сходные черты с генами, экспрессирующимися в базальноподобных опухолях подгруппы 1b (подтип ERBB2+).

Больные с опухолями подгрупп 1a (базальноподобный подтип) и 1b (подтип ERBB2+) имеют самую короткую длительность жизни. Люминальный подтип С (подгруппа 2c) характеризовался более низкой выживаемостью по сравнению с люминальными подтипами А и В [6, 7].

Микрочипирование ДНК ОК РМЖ, позволяющее дать полноценную молекулярно-генетическую характеристику опухоли, в настоящее время из-за сложности и дороговизны не может быть признано рутинным методом обследования; в клинической практике используется упрощенная классификация генетически различных подтипов РМЖ, основанная на результатах иммуногистохимического исследования опухолевого материала. Согласно этой классификации выделяют следующие варианты РМЖ, различающиеся по прогнозу и чувствительности к различным видам лекарственной терапии [6]: **люминальный А**: ER+ и/или PR+/HER2/neu-; **люминальный В**: ER+ и/или PR+/HER-2/neu+; **HER2/neu+**: ER-/PR-/HER2/neu+; **базальноподобный**: ER-/PR-/HER2/neu-.

При планировании лечения пациенток с местнораспространенным РМЖ большее значение могут иметь не прогностические факторы, а факторы, определяющие эффект того или иного лечения. В историческом аспекте весьма интересно исследование [8], авторы которого определяли в биопсийном материале профиль экспрессируемых генов и, соответственно, молекулярно-генетический подтип опухоли у 82 больных РМЖ, подлежащих неоадьювантной ХТ паклитакселом, а затем — флуороурацилом, доксорубицином и циклофосфамидом. После операции определяли степень морфологической регрессии опухоли вследствие неоадьювантного цитотоксического воздействия. Опухоли базального подтипа и подтипа ERBB2+ имели самую высокую частоту полных морфологических регрессий (ПМР) — по 45%; опухоли люминального типа —

6%; среди опухолей, ОК которых подобны нормальным клеткам, не выявлено ни одного случая ПМР. Ни один из 61 гена, ассоциированного с ПМР опухолей базального подтипа, не ассоциировался с ПМР опухолей подтипа ERBB2+, что свидетельствует о разных молекулярных механизмах чувствительности опухолей этих подгрупп к ХТ.

Молекулярно-генетический анализ РМЖ с тройным негативным фенотипом показал, что только 70% таких опухолей являются истинно базальноподобными, остальные 30% представляют собой другие биологически различные молекулярные подтипы [9]. Кроме базальноподобного рака, который по гистологическому строению обычно принадлежит к низкодифференцированному протоковому, тройным негативным фенотипом обладает ряд опухолей МЖ с более благоприятным прогнозом [10]. К ним относятся медулярный, метапластический, аденокистозный РМЖ и др. Выделен новый агрессивный молекулярно-генетический подтип трижды негативного РМЖ — **claudin-low** (ER-/PR-/HER2/neu-), что также подтверждает гетерогенность данной группы больных [11]. Опухоли этого подтипа характеризуются низким уровнем ERBB2, ESR1 и белков межклеточной адгезии (claudin 3, 4, 7 и E-кадгерин). Показано, что такая молекулярно-биологическая характеристика предполагает крайне низкий уровень доступности для лекарственного воздействия вследствие практического отсутствия мишеней [12].

Следует отметить также, что понятия «тройной негативный» и «базальноподобный» не являются тождественными [5, 13]. В основе агрессивного фенотипа базальноподобных опухолей лежит генотип, предполагающий происхождение ОК из наименее дифференцированных (возможно, стволовых) клеток. В клетках базальноподобного РМЖ экспрессированы многие гены, продукты которых обеспечивают типичные характеристики злокачественно трансформированных клеток (подавление апоптоза, высокий уровень неконтролируемой пролиферации и миграции, способность к инвазии), а экспрессия ER и ERBB2 — минимальна. Большинство базальноклеточных РМЖ обладают тройным негативным фенотипом, однако 5% этих опухолей экспрессируют ER и PR, а 6–12% — HER2/neu. И базальноподобный, и тройной негативный РМЖ часто относятся к протоковой аденокарциноме низкой степени дифференцировки (G3) с высоким митотическим индексом и метастатическим потенциалом; с наличием центрального некроза или фиброза и лимфоцитарной инфильтрации. Поиск надежных биомаркеров базальноподобного рака продолжается; в качестве таковых (помимо отсутствия экспрессии ER и HER-2/neu) были предложены EGFR, NGFR, c-KIT, p63, цитокератины CK5/6 и 8/18, виментин, ламинин, нестин, остеонектин, кавеоллин-1 [5, 10], однако единый диагностический стандарт пока не разработан [9].

Представленный на ASCO 2011 доклад [14] демонстрирует результаты продолжения поиска новых прогностических маркеров для тройного отрицательного РМЖ: анализировали уровень цитокератинов (CK5/6, 7, 14, 18, 19) и других маркеров (Ki-67, p53, p16, EGFR, c-KIT (CD117), BCL2, WT1, виментин). На основании полученных данных авторы подразделяют все случаи, первоначально отнесенные к тройному негативному РМЖ, на 4 подварианта: чистый базальный, базоломинальный, недифференцированный (незрелый) и люминальный. Эти подварианты значительно отличались по уровню пролиферативной активности (в среднем уровень Ki-67 для чистого базального РМЖ составил 80%, базоломинального — 45%, люминального — 30%, незрелого — 50%). Экспрессия p16, EGFR, и CD117 была повышена в ОК базального и незрелого подвариантов. Люминальный и базоломинальный фенотипы были связаны с более высокой дифференциацией опухоли и менее выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. Работа [15] посвящена изучению еще одного прогностического маркера для тройного негативного РМЖ — PI3K сигнального пути. Фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase) является одним из важнейших регуляторных белков, находящихся на пересечении различных сигнальных путей и контролирующих ключевые функции клетки. Выявленная у PI3K двойная ферментативная активность (липид- и протеинкиназная) и способность активировать целый ряд сигнальных белков (включая некоторые онкобелки) определяет ее принципиальное значение в регуляции таких фундаментальных процессов, как рост и выживаемость клеток, старение, опухолевая трансформация. Антиапоптотическое действие, увеличение выживаемости клеток и реорганизация актинового цитоскелета реализуются через PI3K/ PKB-путь: активацию протеинкиназы B (PKB) и PKB-зависимых ферментов (GSK-3, PLK). Участие PI3K в процессе опухолевой трансформации связано не только с ее самостоятельной онкогенной активностью, но и с активацией некоторых протонкогенов (*src*, *ras*, *gac* и др.), с образованием комплексов с рядом вирусных и клеточных онкобелков (*src*, *ras*, *gac*, *alb*, T-антиген), для реализации трансформирующего потенциала которых требуется обязательное присутствие PI3K. В целом в основе трансформирующего действия PI3K лежат комплексные изменения клеточных сигнальных путей, возникновение постоянного митогенного сигнала, частичный блок апоптоза, повышение выживаемости, реорганизация цитоскелета. Авторы предполагают также, что мутации *PI3K* негативно влияют на прогноз у пациенток с тройным негативным РМЖ [15].

В большинстве случаев базальноподобный рак носит спорадический характер, однако ряд особенностей этой формы РМЖ (низкая степень дифференцировки, отсутствие рецепторов ER, PR и HER2/

neu, лимфоцитарная инфильтрация опухолевой ткани, экспрессия EGFR, мутация *TP53*) весьма сходен с таковым при наследственной форме РМЖ, ассоциированной с мутацией *BRCA1* [16]. Это объясняется дефицитом белка *BRCA1* при базальноподобном РМЖ вследствие потери гетерозиготности, гипометилирования промотора гена или повышение уровня белка ID4 (негативного регулятора *BRCA1*) [17]. Дисфункция *BRCA1* приводит к нарушению репарации двунитевых разрывов ДНК, что обуславливает генетическую нестабильность ОК [18]. Нарушение репарации двунитевых разрывов ДНК направило поиск средств лекарственного воздействия при трижды негативном РМЖ к группам препаратов платины и PARP-ингибиторов, что будет более подробно рассмотрено ниже.

Лечение больных с тройным негативным и базальноподобным РМЖ. Неблагоприятное течение тройного негативного и базальноподобного вариантов РМЖ подчеркивает необходимость разработки эффективных методов системной терапии. Как уже отмечалось, в связи с отсутствием экспрессии ER, PR и HER2/neu (и в силу этого неэффективностью адресной гормонотерапии и анти-HER2-терапии) основным методом лечения таких больных является ХТ. В настоящее время не существует особых режимов, рекомендуемых для этой категории больных. Большинство исследований, на которых базируется представление о чувствительности рассматриваемых вариантов РМЖ к ХТ, являются ретроспективными, не обладают достаточной статистической мощностью, не имеют групп контроля и зачастую представляют противоречивые результаты [9]. Проводится поиск дополнительных прогностических маркеров чувствительности к отдельным группам цитостатиков. На ASCO 2011 предложено в качестве маркера потенциальной чувствительности к алкилирующим агентам дополнительно определять статус метилирования 0,6-метилгуанин-ДНКметилтрансферазы (MGMT). По предварительным данным, опухоли с тройным негативным фенотипом и «диким типом» *BRCA1* часто имеют системы прямой репарации ДНК; в таких образцах опухолевой ткани уровень метилирования ниже. Мутированный *BRCA1* часто имеет более высокий статус метилирования [19]. Выявлена корреляция между уровнем метилирования промотора *BRCA1* и отдаленными результатами лечения с применением стандартной антрациклин- и/или таксан-содержащей адъювантной ХТ у больных с тройным негативным РМЖ. Высокий уровень метилирования промотора *BRCA1* ассоциировался с худшей общей и безрецидивной выживаемостью и более высоким относительным риском смерти [20]. В качестве суррогатного прогностического маркера предложено использовать уровень Bcl-2. На основании полученных данных отмечено, что больные с тройным негативным РМЖ, которые получали ХТ по схеме CMF, по параметру Bcl-2 могут быть классифицированы на 2 группы: низкого риска (Bcl-2+) и высокого риска

(Vc1-2-) рецидива и смерти от основного заболевания. Неoadьювантная антрациклинсодержащая терапия является эффективной для лечения пациенток с тройным негативным РМЖ и низким уровнем Vc1-2 и позволяет достичь ПМР [21].

Значительное число более ранних исследований было посвящено различным режимам цитотоксического лекарственного лечения больных с базальноподобным и тройным негативным РМЖ. В исследованиях по предоперационной терапии показано, что базальноподобные опухоли высокочувствительны к ХТ. Однако, несмотря на первичную чувствительность к ХТ (более высокая, чем при других подтипах, частота ПМР), безрецидивная и общая выживаемость больных с базальноподобным и тройным негативным РМЖ была значительно хуже, чем при люминальных опухолях. В то же время было замечено, что при достижении ПМР выживаемость больных с тройным негативным РМЖ не отличалась от таковой в группе пациентов с другими подтипами. Наличие остаточной опухоли (особенно после проведения ХТ) значительно ухудшало прогноз [9, 22, 23]. Наиболее высокую частоту ПМР наблюдали при применении антрациклинов и таксанов [24, 25]. Продолжается изучение ответа тройных негативных опухолей на иные схемы неoadьювантной ХТ (3 курса FEC с последующими 3 курсами доцетаксела 100 мг/м²). Предварительные результаты продемонстрировали более высокую частоту ПМР в группе больных с тройным негативным РМЖ в сравнении с группой пациентов с гормонположительным РМЖ; оценка отдаленных результатов продолжается [26]. На ASCO 2011 сообщены весьма интересные результаты ретроспективного анализа общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) пациенток с РМЖ (в том числе и с тройным негативным фенотипом опухоли), которые в качестве адьювантной ХТ получали только режим CMF (циклофосфамид, метотрексат, флуороурацил) в сравнении с последовательным применением режима CMF и эпирубицина. Установлено, что результаты лечения больных, получавших CMF, значительно хуже, чем у тех, кто получал CMF и эпирубицин, в том случае, когда уровень Ki-67 был очень высок ($\geq 40\%$). 5-летняя БРВ составила соответственно 59% против 83% ($p = 0,041$), в подгруппе пациенток с тройным негативным РМЖ — 38% против 90% ($p = 0,044$). Авторы подчеркивают преимущества применения антрациклинов в адьювантном режиме для пациенток с тройным негативным РМЖ и высоким уровнем Ki-67 [27]. Однако авторы другого сообщения, представленного там же, на основании данных рандомизированного исследования утверждают, что включение антрациклинов в режимы адьювантной ХТ для больных с тройным негативным РМЖ не улучшает отдаленные результаты лечения [28]. Таким образом, вопрос о роли антрациклинов в этой подгруппе больных нельзя считать окончательно решенным.

С учетом высокого пролиферативного потенциала базальноподобных опухолей перспективным пред-

ставляется изучение интенсифицированных (главным образом за счет сокращения интервалов между курсами, то есть «уплотнения» дозы, dose-dense) режимов ХТ. Так, убедительные преимущества использования еженедельных введений паклитаксела в сравнении со стандартным режимом для группы больных РМЖ высокого риска продемонстрированы в исследовании [29]. При использовании еженедельных введений доксорубина в сочетании с ежедневным пероральным приемом циклофосфамида удалось достичь ПМР у 43% больных против 26% в группе пациентов, получавших стандартный режим AC [30]. Продемонстрирована эффективность (по показателям общей частоты ответа и выживаемости без прогрессирования) и удовлетворительный профиль токсичности метронной терапии доксорубином, циклофосфамидом и капецитабином при лечении больных с тройным негативным РМЖ [31]. Проведена сравнительная оценка эффективности dose-dense и метромной ХТ при тройном негативном РМЖ у пациенток-носителей мутации *BRCA* и без нее. У 15 (18%) пациенток выявлены мутации *BRCA* (у 12 — *BRCA1*, у 3 — *BRCA2*); 69 (82%) были либо отрицательными по параметру мутации *BRCA*, либо не были протестированы. Пациентки получали разные схемы ХТ, но могли быть объединены в подгруппы, получавших dose-dense или метромную терапию, и получавших стандартную ХТ. Установлено, что выживаемость пациенток не зависела от наличия или отсутствия мутации *BRCA*. Результаты лечения в подгруппе dose-dense и метромной терапии превосходили таковые у пациенток, получавших стандартную ХТ, независимо от статуса *BRCA* [32].

Общие молекулярно-биологические особенности тройного негативного и *BRCA1*-ассоциированного РМЖ предполагают возможность использования лечебных подходов, направленных на устранение поломки пути *BRCA1*. Например, известно, что при дефектах репарации ДНК, характерных для *BRCA1*-ассоциированного рака, более эффективны цитостатики, нарушающие синтез ДНК путем образования межнитевых сшивок, а именно производные платины. Неoadьювантная моно-ХТ цисплатином позволила достичь ПМР у 23% больных с тройными негативными опухолями РМЖ [33]. Авторы другого исследования сообщили о достижении ПМР у 9 из 10 (90%) больных с мутацией *BRCA1* при неoadьювантной ХТ цисплатином; лишь у 1 больной не выявлен тройной негативный фенотип РМЖ [34]. В исследовании [35] с участием больных местно-распространенным тройным негативным РМЖ частота общих ответов составила 86%, а ПМР — 40% при проведении 4 курсов предоперационной ХТ эпирубицином, цисплатином и флуороурацилом с последующим назначением 3 курсов лечения паклитакселом еженедельно. Однако исследования последних лет не позволяют сделать однозначный вывод о высокой эффективности препаратов платины у больных с тройным негативным

РМЖ; по данным различных авторов, частота ПМР при проведении неoadъювантной ХТ с применением цисплатина колеблется от 22 до 85%. В тоже время выявлен синергизм цисплатина с паклитакселом в отношении антрациклин-устойчивых опухолей. На ASCO 2011 представлены результаты изучения противоопухолевой активности сочетания цисплатина с паклитакселом и доксорубицином у больных с тройным негативным РМЖ [36]. В указанном исследовании основной задачей было оценить частоту ПМР при условии последовательного применения сочетания доксорубицина с цисплатином, затем — еженедельных инфузий паклитаксела с цисплатином; произведена также оценка профиля безопасности проведенного лечения и выживаемости без признаков заболевания. Установлено, что добавление цисплатина к доксорубицину и паклитакселу хорошо переносится (без какого-либо значительного повышения токсичности), однако число ПМР сходно с таковым при использовании ХТ-режимов, не включающих цисплатин, и составляет 34%. Представлены результаты исследования активности карбоплатина в сочетании с антрациклин- и таксансодержащей ХТ в неoadъювантном режиме, согласно которым активность такого сочетания противоопухолевых препаратов не превышает таковую при использовании стандартной схемы АС-Т [37]. Дальнейшим направлением исследований в области платиносодержащей ХТ при тройном негативном РМЖ является выделение подгруппы пациенток, чувствительных к цисплатину. В частности, в качестве дополнительных маркеров оценки ответа на такую ХТ изучают белки p63 и p73 [38].

Одним из наиболее перспективных классических химиотерапевтических агентов в последние годы считают иксабепилон (полусинтетический аналог эпотилона В). Эпотилоны — новый класс агентов, связывающихся с β -тубулином, что вызывает стабилизацию микротрубочек, «арест» клеточного цикла в G2/M-фазе с последующей гибелью клеток. Доклинические исследования позволили предположить активность иксабепилона в отношении как таксанчувствительных, так и резистентных к таксанам опухолей [39]. В настоящее время этот препарат рекомендован для применения в режиме монотерапии у больных РМЖ, резистентных к антрациклинам, таксанам и капецитабину, а в комбинации с капецитабином — для лечения больных с антрациклин- и таксанрезистентными опухолями МЖ. Сочетание иксабепилона (40 мг/м² поверхности тела каждые 3 нед) и капецитабина (2000 мг/м²) превосходило по эффективности монотерапию капецитабином (2500 мг/м²) у пациенток, леченных ранее антрациклинами и таксанами (всего в исследовании включено 752 пациентки, у 25% установлен тройной негативный РМЖ) [40]. У 187 пациенток с тройным негативным РМЖ применение указанного сочетания препаратов повысило частоту объективных ответов с 9 до 27%; выживаемость без про-

грессии (PFS) — с 2,1 до 4,1 мес. Улучшение показателей сопоставимо с таковым в когорте больных в целом, несмотря на трудности в лечении пациенток с тройным негативным РМЖ [41]. Применение монотерапии иксабепилоном в неoadъювантном режиме у пациенток с тройным негативным РМЖ [42, 43] приводило к ПМР в 26% случаев, что сопоставимо с результатами использования других ХТ-режимов. Применение препарата в комбинированных режимах терапии у больных тройным негативным РМЖ в среднем в более чем 2 раза повышало частоту объективных ответов (31% против 15%) и медиану PFS (4,2 мес против 1,7 мес) [5]. В целом иксабепилон является разумной альтернативой в лечении пациенток с тройным негативным РМЖ. Начато исследование, вызывающее интерес, по изучению безопасности и эффективности комбинации иксабепилона и еженедельного введения паклитаксела с последующим использованием режима АС. Профиль безопасности предложенной схемы оценен как допустимый; наблюдение больных с целью оценки ОВ и БРВ продолжается [44].

Изучают активность трабектедина у пациенток с метастазирующим РМЖ, принадлежащих к группам высокого риска по отдельным молекулярно-биологическим параметрам (тройной негативный РМЖ, HER2/neu+-РМЖ и РМЖ с мутированным *BRCA1/2*) [45]. У части пациенток проведен дополнительный анализ опухолевой ткани для оценки экспрессии РНК генов *XPG*, *ERCC1*, *BRCA1*, продукты которых участвуют в репарации двухнитевых разрывов (*BRCA1*) и эксцизионной репарации ДНК (*XPG*, *ERCC1*). Продукты генов группы *XP* (*Xeroderma pigmentosum*; описано 7 генов: *XPA-G*) входят в состав белковых комплексов, которые обладают разными активностями (в том числе хеликазной, эндонуклеазной, транскрипционной) и осуществляют последовательно распознавание, раскрытие, удаление поврежденного участка ДНК, застройку бреши по неповрежденной матрице и восстановление нормальной структуры. Продукты генов группы *ERCC* (excision repair cross complementing) комплиментарны белкам *XP*, участвуют в удалении аномальных участков ДНК (*NER* — nucleotide excision repair), распознавая и удаляя одиночные ошибочно спаренные нуклеотиды, а также петли длиной в 1–3 нуклеотида. Применение трабектедина позволило получить обнадеживающие результаты у пациенток, в опухолевой ткани которых выявлен высокий уровень экспрессии гена *XPG*: БРВ составила 3,7 мес против 1,6 мес при низкой экспрессии этого гена ($p = 0,0093$).

Тройной негативный РМЖ определяют как неэкспрессирующий ER, PR и HER2/neu, однако в рутинной практике не проводят тестирование экспрессии подтипа рецептора ER — ER β . В тех случаях, когда выявляется экспрессия ER β , адъювантная гормонотерапия тамоксифеном может оказать позитивное влияние на прогноз и в случаях тройного

негативного РМЖ, однако влияние этого параметра на отдаленные результаты лечения по данным исследования GeraTrio минимально [46]. Сходные результаты при пересмотре статуса ER получены и в исследовании [47].

Интересным направлением в развитии таргетной терапии при раннем РМЖ является изучение ингибиторов PARP (поли-ADP-рибозы полимеразы). Препараты этой группы применяют в лечении различных заболеваний, однако наиболее обнадеживающие результаты получены при изучении возможности их воздействия на течение опухолевых процессов. BRCA и PARP — протеины, участвующие в репарации повреждений ДНК. BRCA восстанавливают двунитевые разрывы ДНК, PARP — однонитевые. В тех случаях, когда BRCA не принимают участия в восстановлении ДНК, эту функцию в значительной мере принимает на себя PARP. В ОК с мутацией генов *BRCA1* и *BRCA2* BRCA-зависимые механизмы репарации ДНК не работают. Если предотвратить и PARP-восстановление препаратами-ингибиторами соответствующего сигнального пути, ОК лишается репарационного потенциала. Нормальные клетки, сохраняющие BRCA-зависимый путь репарации ДНК, могут восстанавливаться и «переживают» период PARP-ингибирования. В ОК в результате накопления повреждений ДНК происходит арест ее репликации, формируются разрывы двухцепочечной ДНК, что в итоге ведет к генетической нестабильности и гибели ОК. С учетом сходства на молекулярном уровне BRCA-ассоциированного и базальноподобного рака последний также может быть высокочувствительным к ингибиторам PARP, о чем свидетельствуют доклинические исследования [48]. Обнадеживающие результаты получены и в первых клинических исследованиях. В исследовании II фазы изучали активность одного из ингибиторов PARP (BSI-201 — инипариб) в комбинации с гемцитабином и карбоплатином у женщин с метастатическим трижды негативным РМЖ. По предварительным данным, добавление BSI-201 к ХТ привело к значительному улучшению контроля над болезнью (частота ответа — 52% против 12%), увеличению времени до прогрессирования (211 и 87 дней) и общей продолжительности жизни (254 и 169 дней) [49]. В настоящее время активно еще одно исследование II фазы, оценивающее эффект инипариба в сочетании с ингибитором топоизомеразы I — иринотеканом [50]. Продолжается исследование инипариба III фазы, окончательные результаты которого ожидаются в 2011 г. На ASCO 2011 представлены первые результаты исследования и других ингибиторов PARP. Так, целью работы [51] было изучение экспрессии PARP1 в опухолевом материале тройного негативного РМЖ и влияния ее ингибитора олапариба (olaparib) на пролиферативную активность *in vitro*. Результаты исследования предполагают, что PARP1 экспрессируется в большинстве случаев

РМЖ (как тройного негативного, так и иных подтипов); высокие уровни связаны с неблагоприятным прогнозом. Результаты исследований *in vitro* показывают, что олапариб может быть более эффективным для пациентов с тройным негативным РМЖ, нежели для больных других подгрупп. Изучают сочетание олапариба с цедиранибом (многоцелевым ингибитором киназы VEGFR-1/2/3). Предварительные результаты позволяют предположить потенциальную эффективность и достаточно высокий уровень безопасности такого сочетания препаратов для больных с тройным негативным РМЖ [52]. Сообщено также о предварительных результатах исследования неoadьювантного режима с применением только цисплатина против сочетания цисплатина с новым ингибитором PARP PF-01367338 у пациенток с остаточной опухолью с тройным негативным фенотипом после стандартной антрациклин- и/или таксансодержащей неoadьювантной ХТ [53].

По данным различных авторов, от 40 до 60% базальноподобных опухолей РМЖ характеризуются экспрессией EGFR и зависят от EGFR-сигнального пути, а в некоторых случаях имеет место амплификация гена *EGFR*. *In vitro* базальноподобные клеточные линии РМЖ оказались весьма чувствительными к ингибиторам EGFR [54]. Однако в клинических исследованиях анти-EGFR-агенты демонстрировали невысокую активность при этом варианте РМЖ. В частности, у ранее леченных больных метастатическим РМЖ с тройным негативным фенотипом эффективность цетуксимаба в монорежиме составила 6%, а комбинации цетуксимаба с карбоплатином — 18% [55]. В другом исследовании II фазы добавление цетуксимаба к комбинации иринотекана с карбоплатином повысило частоту объективных эффектов у больных тройным негативным РМЖ с 30 до 49%, БРВ и ОВ не отличалась от общей группы [56]. В исследованиях с клеточными линиями тройного негативного РМЖ добавление gefitiniba усиливало противоопухолевую активность карбоплатина и доцетаксела [57]. По данным исследований [58], часть случаев тройного негативного РМЖ имеют высокий уровень EGFR и зависят от EGFR-сигнального пути. Активация этого пути осуществляется посредством ряда лигандов (TGF α , EGF, HB-EGF), продукция которых катализируется протеазами ADAM10 и ADAM17. Целью данного исследования было проверить гипотезу, что ингибирование ADAM10/17 может дать новый подход к лечению пациенток с тройным негативным РМЖ. Способность к угнетению пролиферативной активности ОК двойного ингибитора ADAM10/17 — GW280264X исследовали на материале как тройного негативного, так и нетройного негативного РМЖ. Активная форма ADAM17 выявлена в 98% образцов первой подгруппы и в 95% — во второй подгруппе. Важно отметить, что значительно более высокие уровни этой протеазы определяли в ОК тройных негативных опухолей. Активная форма ADAM10 так-

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

же выявлена в большинстве (82%) тройных негативных образцов. Анализ данных позволил связать высокое содержание ADAM10 с неблагоприятным прогнозом у пациенток с базальноподобным РМЖ (большинство опухолей имели тройной негативный фенотип). Использование ADAM10/17 ингибитора GW280264X *in vitro* угнетало клеточную пролиферацию (от 36 до 89%), миграцию и инвазию. Авторы считают целесообразным дальнейшее исследование ингибиторов ADAM10 и ADAM17 для последующего внедрения в клиническую практику [58].

Еще одной потенциальной мишенью для противоопухолевого воздействия при тройном негативном РМЖ является мембранно-связанный цитокин TRAIL (другие названия Apo-2L, TL2) — недавно открытый член суперсемейства TNF (фактора некроза опухоли), подобно последнему индуцирующий апоптоз. Для TRAIL идентифицированы 5 рецепторов, 2 из них (DR4 и DR5) — трансмембранные белки, содержащие «домены смерти» (DD), к которым (после связывания рецептора с лигандом) привлекаются адаптерные белки, активирующие через домен DED (death effector domain) каспазный каскад; функция 2 других (DcR1 и DcR2) — закрепление TRAIL при связывании с рецепторами, «домен смерти» у этих рецепторов отсутствует. TRAIL может связывать также остеопротегерин (OPG) — растворимый рецептор, участвующий в процессах остеокластогенеза. Некоторые исследователи полагают, что физиологические функции TRAIL — поддержание иммунных механизмов, нормального клеточного развития. Имеются указания на то, что ОК экспрессируют гораздо больше рецепторов DR4 и DR5, чем нормальные клетки. Вместе с тем, прямой противоопухолевый эффект TRAIL и его влияние на противоопухолевые эффекты клеток, которые могут активироваться этим цитокином, окончательно не установлены. Тем не менее, TRAIL (или его агониты) достаточно привлекательны как противоопухолевые агенты, поскольку предклинические испытания рекомбинантного TRAIL (в том числе и на обезьянах) не выявили системной токсичности. Изучали ряд метастатических тройных негативных клеточных линий РМЖ человека, подвергая их воздействию агонистических МкАТ к DR4 (TRAIL-R1) или DR5 (TRAIL-R2): maratumumab или lexatumumab соответственно. Определено влияние названных МкАТ на жизнеспособность клеток, апоптоз и активацию каспазы-8. Lexatumumab был более эффективен, чем maratumumab в активации каспазы-8, вызывая апоптоз и ингибируя долгосрочное выживание метастатических клеток, экспрессирующих как TRAIL-R1, так и TRAIL-R2. Эпителлиальные клетки МЖ человека, трансформированные *in vitro* онкогеном *Ras*, были более чувствительны к lexatumumab, чем клетки, не подвергшиеся трансформации. В ортотопической модели тройного негативного РМЖ оба препарата ингибируют рост опухоли, но lexatumumab был несколько более

активен по отношению к ткани метастазов в лимфатических узлах и легких, чем maratumumab. Кроме того, lexatumumab был более эффективен и менее токсичен, чем доксорубин, в подавлении роста метастатических клеток, но доксорубин был более активен по отношению к клеткам первичной опухолевой массы. Таким образом, TRAIL-R2 могут быть эффективными мишенями терапевтической стратегии для метастатического РМЖ, в первую очередь с тройным негативным фенотипом [59].

В сообщении [60] содержится информация о планируемом исследовании, посвященном сочетанному применению альбуминсвязанного паклитаксела и tigatuzumab — нового МкАТ к DR5.

Продолжаются исследования антиангиогенных таргетных агентов в лечении тройного негативного РМЖ. Одним из первых исследований, показавших потенциальную эффективность бевацизумаба для лечения опухолей с тройным негативным фенотипом, было исследование E2100, дизайн которого предполагал сравнение эффективности монотерапии паклитакселом и паклитаксела в комбинации с бевацизумабом в первой линии терапии диссеминированного РМЖ. Параметры общего ответа на лечение и безрецидивная выживаемость были выше при применении комбинированного (с бевацизумабом) режима во всех подгруппах, но трансляционный анализ позволил выделить подгруппу больных с тройным негативным РМЖ как наиболее перспективную. Продолжительность жизни без прогрессирования в этой подгруппе при лечении паклитакселом в комбинации с бевацизумабом составила 10,6 мес по сравнению с 5,3 мес в подгруппе получавших лечение только паклитакселом [61]. В исследовании [62] бевацизумаб назначали в неoadьювантном режиме в комбинации с доцетакселом и капецитабином больным местнораспространенным HER2/neu- РМЖ. Частота ПМР составила 22% во всей группе и 67% — у больных тройным негативным РМЖ. В настоящее время изучают эффективность бевацизумаба в комбинации с различными цитостатиками (паклитаксел и карбоплатин) у больных ранним и распространенным базальноподобным РМЖ. Активны в настоящее время также несколько менее масштабных исследований бевацизумаба в лечении РМЖ подгруппы высокого риска, в том числе: исследование шести различных неoadьювантных ХТ режимов с/без адьювантным и неoadьювантным бевацизумабом; исследование эффективности адьювантной ХТ доксорубицином, циклофосфамидом и паклитакселом с/без бевацизумабом у больных с поражением лимфатических узлов или группы высокого риска без поражения лимфатических узлов; исследование ТС + бевацизумаб versus ТС/ТАС у больных с поражением лимфатических узлов или группы высокого риска без поражения лимфатических узлов при HER2/neu- РМЖ (Сайт NCI USA — <http://www.cancer.gov/search/ResultsClinicalTrials>).

В исследовании [63] на материале наблюдения большой популяции больных с тройным негатив-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ным РМЖ проведено сравнение активности сочетания бевацизумаба с антрациклин- и таксансодержащей ХТ в неoadьювантном режиме. Отмечено, что степень регрессии опухоли у пациенток основной группы выше, возможность проведения органосохраняющей операции достигнута в 75,2% случаев. Наблюдение больных продолжается. Трансляционный анализ результатов исследования RIBBON-2 [64] показал, что применение бевацизумаба в сочетании с ХТ у больных метастазирующим РМЖ с тройным отрицательным фенотипом позволяет во второй линии противоопухолевой терапии достичь значительно лучших показателей общего ответа на лечение и БРВ. Отмечена также тенденция к улучшению параметра ОВ в этой подгруппе пациенток.

На ASCO 2011 доложены результаты исследования I фазы сочетанного применения weekly- паклитаксела и tivozanib (Т; AV-951), который относится к классу малых молекул — ингибиторов тирозинкиназы в VEGFR-1, -2, -3. Препарат обладает высокой активностью и селективностью действия. Предварительные данные позволяют надеяться на улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения больных с тройным негативным РМЖ [65].

Изучаются возможности воздействия на рецептор с-KIT, который экспрессируется в 30% базальноподобных опухолей. В клинической практике широко применяются 2 препарата, блокирующих с-KIT: иматиниб и дазатиниб. Иматиниб не был предметом специальных исследований у пациенток с тройным негативным РМЖ. В доклинических исследованиях дазатиниб (двойной ингибитор, блокирующий с-KIT и SRC/abl-киназы) оказался высокоэффективным в отношении клеточных линий базальноподобного РМЖ [66]. Опубликованы результаты исследования II фазы по изучению активности дазатиниба у больных тройным негативным РМЖ, которая весьма скромна (<5% ответов) при применении в режиме монотерапии у предлеченных больных [67]. Исследования дазатиниба и других двойных ингибиторов (bosutinib и saracatinib) в монорежиме или в комбинации с ХТ, продолжаются, но, кроме одного испытания дазатиниба в режиме монотерапии (NCT00817531), они не являются специфичными для пациентов с тройным негативным РМЖ [68].

Получены данные о перспективах применения в лечении больных с тройным негативным РМЖ эверолимуса (RAD001) — ингибитор mTOR (серинтриониновой протеинкиназы, которая относится к ключевым белкам, контролирующим скорость трансляции) [69]. Торможение mTOR синергически повышает таксан-индуцированную цитотоксичность в клетках РМЖ (в том числе тройного негативного), *in vitro* и *in vivo*. В результате исследования продемонстрированы достаточная безопасность сочетания эверолимуса и паклитаксела и улучшение частоты общего ответа на лечение у больных с тройным негативным РМЖ.

Тройной негативный РМЖ не может считаться единым заболеванием. Этот подтип объединяет случаи РМЖ, лишенные традиционных мишеней противоопухолевого воздействия в связи с отсутствием экспрессии ER, PR и HER2/neu. Как правило, случаи тройного негативного РМЖ имеют более агрессивное течение и неблагоприятный прогноз. Множество молекулярно-биологических особенностей обуславливают полиморфизм возможных подходов к медикаментозному лечению, ни один из которых, к сожалению, не обеспечивает стабильного результата. Однако в последнее десятилетие активно разрабатываются новые терапевтические стратегии, основанные на выявлении потенциальных молекулярных мишеней для цитотоксического и таргетного воздействия, позволяющие индивидуализировать терапевтические алгоритмы и с надеждой смотреть в будущее.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Портной СМ.** Лечение местно-распространенного рака молочной железы. Рос научно-практ конф «Современные аспекты диагностики и лечения рака молочной железы». Томск, 24–25 сентября 2008. Сиб онкол ж 2008; (2 Приложение): 14–22.
2. **Chang JC, Hilsenbeck SG.** Prognostic and predictive markers. In: Diseases of the breast 3-d edition. Lippincott: Williams & Wilkins, 2004: 675–96.
3. **Пономарева О.В.** Трансляционные исследования и эволюция подходов к лечению больных раком молочной железы. Онкология 2010; **12** (4): 369–76.
4. **Azambuja E, Castro G Jr, Durbecq V, et al.** The triple negative profile dilemma and its clinical outcome in early breast cancer. 5th Europ breast cancer conf. Nice — France, 21–25 March 2006. Abstr book: A.293.
5. **Reis-Filho JS, Tutt ANJ.** Triple negative tumors: a critical review. Histopathology 2008; **52**: 108–18.
6. **Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al.** Molecular portraits of human breast tumors. Nature 2000; **406**: 747–52.
7. **Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al.** Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA 2001; **98**: 10869–74.
8. **Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al.** Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. Clin Cancer Res 2005; **11** (16): 5678–85.
9. **Тюляндин СА, Стенина МБ, Фролова МА.** Тройной негативный рак молочной железы. Практ онкол 2010; **11** (4): 247–52.
10. **Carey L, Winer E, Vialt G, et al.** Triple-negative breast cancer: disease entity or title of convenience? Nat Rev Clin Oncol 2010; **7** (12): 683–92.
11. **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**: 68.
12. **Voduc D, Cheang MCU, Prat A, et al.** The other triple-negative breast cancer: Immunohistochemical and clinicopathologic characterization of the Claudin-low subtype. ASCO Annual Meet, June 3–7, Chicago, IL, 2011: Post 1129.
13. **Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO.** Basal-like breast cancer: a critical review. J Clin Oncol 2008; **26** (15): 2568–81.
14. **Sinn H, Elsawaf Z, Bermejo JL, et al.** Basolumental and luminal phenotypes in triple-negative breast cancer: Immunohistochemical profiling and survival. ASCO Annual Meet, June 3–7, Chicago, IL, 2011. Gen Post Ses: Post 1098.

15. **Oliveira M, De Mattos-Arruda L, Sánchez-Ollé G, et al.** Prognostic implications of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway alterations in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). ASCO Annual Meet June 3–7, Chicago, IL, 2011. Gen Post Ses: Post 1081.
16. **Foulkes WD, Stefansson IM, Chappius PO, et al.** Germ-line BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; **95**: 1482–5.
17. **Turner NC, Reis-Filho JS, Russel AM, et al.** BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *Oncogene* 2007; **26**: 2126–32.
18. **Carey LA.** Targeted chemotherapy? Platinum in BRCA1-dysfunctional breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 361–3.
19. **Fumagalli C, Possanzini P, Biasi MO, et al.** 0,6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) promoter gene methylation in triple-negative breast cancer (TNBC). ASCO Annual Meet, June 3–7, Chicago, IL, 2011: Post 1058.
20. **Sharma P, Kimler BF, Park YA, et al.** Association of BRCA1 promoter methylation in triple-negative breast cancer (TNBC) with resistance to standard anthracycline-based adjuvant chemotherapy. ASCO Annual Meet, June 3–7, Chicago, IL, 2011: Post 1123.
21. **Abdel-Fatah TMA, Dickinson PD, Moseley P, et al.** Bcl2 as a surrogate prognostic and predictive marker in triple-negative breast cancer. ASCO Annual Meet June 3–7, Chicago, IL, 2011: Post 1024.
22. **Carey L, Dees E, Sawyer L, et al.** The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007; **13**: 2329–34.
23. **Liedtke C, Mazouni C, Hess K, et al.** Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; **2**: 1275–81.
24. **Smith I, Heys S, Hutcheon A, et al.** Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 1456–66.
25. **Hayes D, Thor A, Dressler L, et al.** HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2007; **357**: 1496–506.
26. **Cure H, Wang-Lopez Q, Mouret-Reynier M, et al.** Neoadjuvant chemotherapy (NACT) in hormone receptor-positive (HR+) or triple-negative (TN) operable breast cancer (BC): A randomized study comparing standard to response-adapted sequence. ASCO Annual Meet, June 3–7, Chicago, IL, 2011: Post 1133.
27. **Rocca A, Paradiso A, Sismondi P, et al.** Benefit from CMF with or without anthracyclines in relation to biologic profiles in early breast cancer. ASCO Annual Meet, June 3–7, Chicago, IL, 2011: Post 1031.
28. **Cheang MCU, Voduc D, Tu D, et al.** The responsiveness of intrinsic subtypes to adjuvant anthracyclines versus nonanthracyclines in NCIC.CTG MA.5 randomized trial. ASCO Annual Meet, June 3–7, Chicago, IL, 2011: Post 1032.
29. **Sparano J, Wang M, Martino S, et al.** Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; **358**: 1663–71.
30. **Ellis G, Green S, Russell C, et al.** SWOG 0012, a randomized phase III comparison of standard doxorubicin and cyclophosphamide followed by weekly paclitaxel vs weekly doxorubicin and daily oral cyclophosphamide plus G-CSF followed by weekly paclitaxel vs neoadjuvant therapy for inflammatory and locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 12.
31. **Skrypnikova M, Frolova M, Ignatova E, et al.** Primary systemic therapy with metronomic doxorubicin, cyclophosphamide, and capecitabine in locally advanced and metastatic triple-negative breast cancer. ASCO Annual Meet, June 3–7, Chicago, IL, 2011: Post 1110.
32. **Mehta RS, Liu C.** Clinical outcome of triple-negative breast cancer with BRCA mutation in the context of dose-dense and or metronomic chemotherapy. ASCO Annual Meet June 3–7, Chicago, IL, 2011: Post 1109.
33. **Garber J, Richardson A, Harris L, et al.** Neo-adjuvant cisplatin (CDDP) in triple-negative breast cancer (BC). 29th San Antonio Breast Cancer Symposium December 14–17 San Antonio, Texas, 2006: Post 3074.
34. **Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al.** Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2008; **115**: 359–63.
35. **Torrisi R, Balduzzi A, Ghisini R, et al.** Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; **62**: 667–72.
36. **Alvarado Miranda A, Lara Medina FU, Arce C, et al.** Phase II open, single-arm trial: Cisplatin combined with paclitaxel and doxorubicin in operable or locally advanced triple-negative breast cancer. ASCO Annual Meet, June 3–7, Chicago, IL, 2011 : Post 1135.
37. **Alba E, Chacon JI, Lluch A, 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. ASCO Annual Meet, June 3–7, Chicago, IL, 2011: Post 1015.
38. **Isakoff SJ, Goss PE, Mayer EL, et al.** TBCRC009: A multicenter phase II study of cisplatin or carboplatin for metastatic triple-negative breast cancer and evaluation of p63/p73 as a biomarker of response. ASCO Annual Meet, June 3–7, Chicago, IL, 2011: Post 1025.
39. **Lee FY, Borzilleri R, Fairchild CR, et al.** BMS-247550: a novel epothilone analog with a mode of action similar to paclitaxel but possessing superior antitumor efficacy. *Clin Cancer Res* 2001; **7**: 1429–37.
40. **Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al.** Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 5210–17.
41. **Rugo HS, Thomas ES, Lee RK, et al.** Combination therapy with the novel epothilone B analog, ixabepilone, plus capecitabine has efficacy in ER/PR/HER2-negative breast cancer resistant to anthracyclines and taxanes. *Breast Cancer Res Treat* 2007; **106** (suppl 1): S270. Abstr 6069.
42. **Roche H, Perez E, Llombart-Cussac A, et al.** Ixabepilone, an epothilone analog, is effective in ER-, PR-, HER2-negative (triple-negative) patients: data from neoadjuvant and metastatic breast cancer trials. *Ann Oncol* 2006; **17** (S9): 256P.
43. **Pivot X, Li R, Thomas S, et al.** Activity of ixabepilone in oestrogen receptor-negative and oestrogen receptor-progesterone Receptor-human epidermal growth factor receptor-2-negative breast cancer. *Eur J Cancer* 2009; **45**: 2940–6.
44. **Yardley DA, Hainsworth JD, Harwin WN, et al.** TITAN: Ixabepilone versus weekly paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide (AC) adjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (TNBC): Preliminary toxicity of a Sarah Cannon Research Institute phase III trial. ASCO Annual Meet, June 3–7, Chicago, IL, 2011: Post 1103.
45. **Tedesco KL, Blum JL, Goncalves A, et al.** Final results of a phase II trial of trabectedin (T) in triple-negative, HER2-positive, and BRCA1/2 germ-line-mutated metastatic breast cancer (MBC) patients (pts). ASCO Annual Meet, June 3–7, Chicago, IL, 2011: Post 1125.
46. **Heitz F, Sinn B, Loibl S, et al.** Effect of estrogen receptor beta expression (ERβe) in triple-negative breast cancer (TNBC) patients treated in the neoadjuvant GeparTrio trial. ASCO Annual Meet, June 3–7, Chicago, IL, 2011: Post 1069.
47. **Raghav KPS, Hernandez-Aya LF, Lei X, et al.** Impact of low estrogen- and progesterone-receptor expression on survival outcomes in breast cancers previously classified as triple-negative breast cancers. ASCO Annual Meet June 3–7, Chicago, IL, 2011: Post 1023.
48. **Farmer H, McCabe N, Lord C, et al.** Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005; **434**: 917–21.
49. **O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen J, et al.** Efficacy of BSI-201, a poly(ADP-ribose)polymerase-1 (PARP1) inhibitor,

in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): Results of a randomized phase II trial [abstract 3]. Proc Am Soc Clin Oncol 2009; 27: 18.

50. **Anders CK, Nanda R, Liu MC, et al.** TBCRC 018: Phase II study of iniparib plus chemotherapy to treat triple-negative breast cancer (TNBC) brain metastases (BM). ASCO Annual Meet, June 3–7, Chicago, IL, 2011: Post TPS127.

51. **Cotter MB, Pierce A, McGowan PM, et al.** PARP1 in triple-negative breast cancer: Expression and therapeutic potential. ASCO Annual Meet June 3–7, Chicago, IL, 2011: Post 1061.

52. **Liu J, Fleming GF, Tolaney SM, et al.** A phase I trial of the PARP inhibitor olaparib (AZD2281) in combination with the antiangiogenic cediranib (AZD2171) in recurrent ovarian or triple-negative breast cancer. ASCO Annual Meet, June 3–7, Chicago, IL, 2011: Post 5028.

53. **Malireddy SR, Perkins SM, Badve SS, et al.** PARP inhibition after preoperative chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer (TNBC) or known BRCA1/2 mutations: Hoosier Oncology Group BRE09-146. ASCO Annual Meet, June 3–7, Chicago, IL, 2011: Post TPS130.

54. **Siziopikou K, Cobleigh M.** The basal subtype of breast carcinomas may represent the group of breast tumors that could benefit from EGFR-targeted therapies. Breast 2007; 1: 104–7.

55. **Carey L, Rugo H, Marcom P, et al.** TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triple-negative (basal-like) breast cancer [abstract 1009]. J Clin Oncol 2008; 26: 15.

56. **O'Shaughnessy J, Weckstein D, Vukelja S, et al.** Preliminary results of a randomized phase II study of weekly irinotecan/carboplatin with or without cetuximab in patients with metastatic breast cancer [abstract 308]. Breast Cancer Res Treat 2007; 106: 32.

57. **Corkery B, Crown J, Clynes M, et al.** Epidermal growth factor receptor as a potential therapeutic target in triple-negative breast cancer. Ann Oncol 2009; 20 (5): 862–7.

58. **Mullooly M, McGowan PM, Sukor SU, et al.** ADAMs as new therapeutic targets for triple-negative breast cancer. ASCO Annual Meet, June 3–7, Chicago, IL, 2011: Post 1062.

59. **Malin D, Chen Feng, Schiller C, et al.** Enhanced Metastasis Suppression by Targeting TRAIL Receptor 2 in a Murine Model of Triple-Negative Breast Cancer. Clin Cancer Res 2011; 17 (15): 5005–15.

60. **Forero-Torres A, Lin NU, Liu MC, et al.** TBCRC 019: An open-label, randomized, phase II trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel with or without the anti-death receptor 5 (DR5) monoclonal antibody tigatuzumab in patients with metastatic, triple-negative (ER, PR, and HER2-negative) breast cancer. ASCO Annual Meet, June 3–7, Chicago, IL, 2011: Post TPS128.

61. **O'Shaughnessy J, Dieras V, Glaspy J, et al.** Comparison of subgroup analyses of PFS from three phase III studies of Avastin in combination with chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium, Dec, San Antonio, Texas, 2009: Post 207.

62. **Greil R, Moik M, Reitsamer R, et al.** Neoadjuvant bevacizumab, docetaxel and capecitabine combination therapy for HER2/neu-negative invasive breast cancer: efficacy and safety in a phase II pilot study. Europ J Surg Oncol 2009; 35 (10): 1048–54.

63. **Gerber B, Eidtmann H, Rezaei M, et al.** Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline-taxane-based chemotherapy in 686 triple-negative primary breast cancers: Secondary endpoint anal-

ysis of the GeparQuinto study (GBG 44). ASCO Annual Meet, June 3–7, Chicago, IL, 2011: Abstr 1006.

64. **Brufsky A, Valero V, Tiangco B, et al.** Impact of bevacizumab (BEV) on efficacy of second-line chemotherapy (CT) for triple-negative breast cancer (TNBC): Analysis of RIBBON-2. ASCO Annual Meet, June 3–7, Chicago, IL, 2011: Abstr 1010.

65. **Mayer EL, Scheulen ME, Beckman J, et al.** Combination of tivozanib (AV-951) with weekly paclitaxel for metastatic breast cancer: Results of a phase I study. ASCO Annual Meet June 3–7, Chicago, IL, 2011: Post 1092.

66. **Tryfonopoulos D, O'Donovan N, Corkery B, et al.** Activity of dasatinib with chemotherapy in triple-negative breast cancer cells. J Clin Oncol 2009; 27 (suppl): abstr e14605.

67. **Finn RS, Bengala C, Ibrahim N, et al.** Phase II trial of dasatinib in triple-negative breast cancer: results of study CA180059 [abstract]. San Antonio Breast Cancer Symposium December 12, San Antonio, Texas, 2008: Abstr. a3118.

68. **Carey L, Winer E, Viale G, et al.** Triple-negative Breast Cancer: Disease Entity or Title of Convenience? Nat Rev Clin Oncol 2010; 7 (12): 683–92.

69. **Gonzalez-Angulo AM, Green MC, Murray JL, 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). ASCO Annual Meet, June 3–7, Chicago, IL, 2011: Post 1016.

CURRENT CONCEPTS ABOUT POSSIBILITIES OF DRUG THERAPY OF PATIENTS WITH TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

O.V. Ponomarova

Summary. *The data about molecular-biological features of triple negative subtype breast cancer (BC), the results of the medicinal treatment of patients and new approaches to classic chemo- and target therapy are analyzed. Triple negative breast cancer is a disease, in the last decade actively studied and discussed in world literature, which is characterized by aggressiveness of clinical flow and insignificant number of molecular targets, providing a stable answer for medicinal influence. However detailed study of this subtype of BC and search on this basis of new facilities and charts of medicinal treatment allow to expect much optimizations of results of the last.*

Key Words: breast cancer (triple negative), breast cancer (basal like), chemotherapy, target therapy.

Адрес для переписки:

Пономарева О.В.

03022, Киев, ул. Васильковская, 45

Институт экспериментальной патологии,

онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого
НАН Украины