

## Potrójnie ujemny rak piersi — diagnostyka i leczenie

Monika Ryś-Bednarska<sup>1</sup>, Hanna Romanowicz<sup>2</sup>

Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC — *triple negative breast cancer*) stanowi około 15–20% wszystkich przypadków tej choroby i charakteryzuje się niekorzystnym przebiegiem klinicznym oraz złym rokowaniem. Terminem tym określa się podtyp raka piersi, który wykazuje brak receptorów steroidowych — estrogenowego i progesteronowego — oraz nadekspresji receptora ludzkiego czynnika naskórkowego typu 2 — HER-2. Obecność receptorów ocenia się na podstawie badań immunohistochemicznych (IHC) oraz — w wybranych przypadkach — z wykorzystaniem metod biologii molekularnej — fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH). Leczenie chirurgiczne stanowi podstawową część wielodyscyplinarnego postępowania w przypadku miejscowego zaawansowania choroby, a rozpoznanie potrójnie ujemnego raka piersi nie stanowi samo w sobie przeciwwskazania do leczenia oszczędzającego piersi. Pacjentki z rozpoznaniem TNBC nie odnoszą korzyści ze stosowanych obecnie celowanych metod leczenia, a w obliczu braku określonych celów dla nowych, ukierunkowanych form terapii chemioterapia konwencjonalna w tej podgrupie nowotworów nadal pozostaje standardem postępowania. Mimo agresywnego przebiegu klinicznego potrójnie ujemny rak piersi odpowiada na leczenie chemiczne i odsetek odpowiedzi jest wysoki. Badania w zakresie terapii ukierunkowanych molekularnie znajdują się na różnych etapach prób klinicznych, a ich wyniki wydają się zachęcające.

### Diagnosics and treatment options in Triple-Negative Breast Cancer

Triple-negative breast cancer (TNBC) refers to about 15–20% of all breast cancer cases. It is characterised by the worst clinical outcome and poor prognosis. TNBC is defined by the lack of expression of estrogen, progesterone and HER-2 receptors. Hormone receptor assays and HER2 testing is taken by immunohistochemistry examination or fluorescence in-situ hybridization (FISH). Surgery remains the most frequently used mode of primary therapy and breast conservation have the same outcomes as mastectomy. Patients with TNBC do not benefit from available receptor-targeted therapy. Due to an absence of defined clinical targets, conventional chemotherapy remains the standard treatment. Despite its worse clinical outcome TNBC when compared with other breast cancer subtypes often exhibits superior sensitivity to chemotherapy. Many targeted therapeutic agents show promise in early stage studies, but their clinical performance has yet to be definitively proven.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2012; 62, 6: 450–454

**Słowa kluczowe:** potrójnie ujemny rak piersi, receptory steroidowe, receptor ludzkiego czynnika naskórkowego typu 2, chemioterapia

**Key words:** triple-negative breast cancer, steroid receptors, human epidermal receptor-2, chemotherapy

### Wprowadzenie

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Raki piersi stanowią bardzo heterogenną grupę nowotworów, różniących się od siebie zarówno cechami biologicznymi, przebiegiem klinicznym,

rokowaniem, jak i odpowiedzią na leczenie. Rozróżnienie podtypów tego nowotworu jest bardzo istotne dla podjęcia właściwych decyzji terapeutycznych i zastosowania odpowiednich metod leczenia. Na podstawie badań ekspresji genów określono zasadnicze podtypy molekularne

<sup>1</sup> Klinika Chemioterapii Nowotworów, WSS im. M. Kopernika w Łodzi

<sup>2</sup> Zakład Patomorfologii Klinicznej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

raka piersi. Opracowano także zalecenia dotyczące leczenia systemowego w poszczególnych podgrupach (tab. I) [1]. Oznaczenia receptora estrogenowego — ER (*estrogen receptor*), progesteronowego — PgR (*progesteron receptor*), receptora ludzkiego czynnika naskórkowego typu 2 — HER-2 (*human epidermal receptor-2*) oraz indeksu proliferacji Ki-67 stanowią kliniczną alternatywę dla często niedostępnych i kosztownych badań molekularnych. Podział na podstawie wyżej wymienionych badań immunohistochemicznych odpowiada w przybliżeniu podtypom określonym przez badania ekspresji wybranych genów. Nie jest z nim tożsamy, ale stanowi wystarczające narzędzie dla podejmowania decyzji terapeutycznych.

Termin raka potrójnie ujemnego — TNBC (*triple-negative breast cancer*) — określa podtyp raka piersi, który charakteryzuje się brakiem receptorów steroidowych — estrogenowego i progesteronowego — oraz nadekspresji HER-2 i w około 80% pokrywa się z typem bazalnym wg klasyfikacji molekularnej. Podtyp potrójnie ujemny (TNBC) odsetkowo stanowi około 15–20% wszystkich przypadków raka piersi, częściej występuje u młodych kobiet i charakteryzuje się odmiennymi cechami biologicznymi, niekorzystnym przebiegiem klinicznym i złym rokowaniem. Według Atchley i wsp. występuje w 57% przypadków raka piersi stwierdzonych u nosicieli mutacji *BRCA1* [2].

Próbując zdefiniować jednorodną grupę chorych z TNBC, Eiermann i wsp. zaproponowali, aby potrójnie ujemny status guza oznaczony po leczeniu neoadiuwantowym, a różny od pierwotnego, nie był kwalifikowany jako TNBC. Natomiast nawrót choroby pod postacią potrójnie ujemnych przerzutów, mimo że pierwotny guz miał status dodatni, powinien być traktowany jako potrójnie ujemny. Wg tego autora także rzadko występujące podtypy histologiczne TNBC, takie jak rak apokrynowy, gruczołowotorbielowaty czy niskozróżnicowany metaplastyczny, powinny być wyłączone z grupy TNBC [3].

Histologicznie w podgrupie TNBC najczęściej występuje przewodowy rak naciekający o niespecyficznym utkaniu, a podtypy specjalne, takie jak rak metaplastyczny, rdzeniasty i gruczołowo-torbielowaty są w podgrupie TNBC wyjątkowo częste, natomiast rzadko występują w pozostałych przypadkach raka piersi [4].

W aspekcie klasyfikacji histologicznej w heterogennej grupie TNBC można wyróżnić podtypy o względnie dobrym rokowaniu, jak rak apokrynowy i metaplastyczny niskiego stopnia, z rokowaniem pośrednim — rdzeniasty, i te o wyjątkowo niekorzystnych czynnikach ryzyka, jak rak metaplastyczny wysokozróżnicowany [5].

## Ocena receptorów

Ocena ekspresji receptorów steroidowych i stanu HER-2 należy do rutynowych elementów badania histopatologicznego w przypadku naciekającego raka piersi.

**Tabela I.** Molekularne podtypy raka piersi i zalecenia dotyczące leczenia systemowego wg wytycznych konferencji St Gallen 2011

Molekularny podtyp raka piersi	Definicja kliniczno-patologiczna	Rodzaj terapii
Luminalny A	Luminalny A ER i/lub PgR dodatni HER2 ujemny Ki-67 < 14%	Hormonoterapia
Luminalny B	Luminalny B, HER2 ujemny ER i/lub PgR dodatni HER2 ujemny Ki-67 > 14%	Hormonoterapia ± chemioterapia
Nadekspresja Erb-B2	Luminalny B, HER2 dodatni ER i/lub PgR dodatni HER2 dodatni Ki-67 każdy	Chemioterapia + leczenie anty-HER2 + hormonoterapia
Typ bazalno-podobny ( <i>basal-like</i> )	HER2 dodatni, Nieluminalny ER i/lub PgR ujemny HER2 dodatni	Chemioterapia + leczenie anty-HER2
	Potrójnie ujemny (przewodowy) ER i/lub PgR ujemny HER2 ujemny	Chemioterapia

Obecność tych receptorów ocenia się na podstawie badań immunohistochemicznych (IHC) oraz, w wybranych przypadkach, z wykorzystaniem uznanej metody biologii molekularnej — fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* — FISH (*fluorescent in situ hybridization*).

## Receptory steroidowe

Ocena receptorów steroidowych powinna być wykonana na materiale uzyskanym z pierwotnego guza przed rozpoczęciem leczenia chemicznego, ponieważ uszkodzenie komórek powstałe w wyniku zastosowanego leczenia systemowego może znacznie utrudniać interpretację barwienia. Oznaczenie we wtórnych zmianach nowotworowych, np. przerzutach, jest zalecane w przypadkach, kiedy może to mieć implikacje terapeutyczne. Ocena receptorów steroidowych możliwa jest na podstawie badania materiału otrzymanego każdą z dostępnych metod zarówno na materiale pooperacyjnym, jak i z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej [6]. Określenia stanu receptorów ER i PgR jako dodatni lub ujemny dokonuje się na podstawie oceny wybarwionych jąder komórkowych w komponencie naciekającego raka piersi. Zalecaną metodą oceny ekspresji receptorów ER i PgR jest tzw. wskaźnik Allreda. Ostateczny wynik uzyskuje się, sumując wartość stopnia odsetka wybarwionych jąder komórkowych w 6-stopniowej skali PS (*proportion score*), (tab. II) i stopnia intensywności wybarwienia w skali 4-stop-

**Tabela II.** Skala Allreda — ocena odsetkowa wybarwienia jąder komórkowych

PS	Odsetek wybarwionych jąder komórkowych
PS 0	0%
PS 1	> 0–1%
PS 2	> 1–10%
PS 3	> 10–33%
PS 4	> 33–66%
PS 5	> 66–100%

**Tabela III.** Skala Allreda — ocena intensywności wybarwienia jąder komórkowych

IS	Stopień intensywności wybarwienia jąder komórkowych
IS 0	brak
IS 1	słaby
IS 2	średni
IS 3	silny

niowej IS (*intensity score*); (tab. III). Za hormonowrażliwe uznaje się guzy wykazujące  $\geq 1\%$  próg dla dodatniego stanu receptorów steroidowych [7–9].

### HER-2

W przeciwieństwie do oceny receptorów steroidowych badanie HER-2 na materiale cytologicznym ma mniejszą wartość, ponieważ reakcja barwna, na podstawie której dokonuje się interpretacji wyniku, zachodzi w błonie komórkowej, która łatwo ulega uszkodzeniu. W ocenie stanu HER-2 stosuje się 4-stopniową skalę, w której wynik 0 i 1+ oznacza stan ujemny, 3+ dodatni. W przypadkach granicznych, tj. 2+, zalecana jest ocena liczby kopii genu *HER2* metodą FISH. Wynik badania wyraża się najczęściej jako stosunek liczby kopii genu *HER2* do liczby kopii chromosomu 17. Wynik  $< 1,8$  oznacza brak amplifikacji; 1,8–2,2 — amplifikację wątpliwą, co wymaga powtórzenia badania, a wartość  $> 2,2$  potwierdza obecność amplifikacji, tj. dodatni stan HER-2 (tab. IV). W około 15–20% przypadków naciekającego raka piersi stwierdza się niejednoznaczny stan HER-2 na podstawie badań IHC. W tej grupie badanie FISH wykazuje amplifikację w ok. 10–15% przypadków [10].

### Leczenie TNBC

W ostatnich latach coraz częściej stawiano tezę, że TNBC stanowi oddzielny, heterogenny podtyp raka piersi powstały w mechanizmie odmiennych szlaków onkogeny i charakteryzuje się różnym rokowaniem, zależnym od szeregu czynników klinicznych, patologicznych i genetycznych. Mimo agresywnego przebiegu klinicznego potrójnie ujemny rak piersi odpowiada na leczenie chemiczne

**Tabela IV.** Amplifikacja genu *HER2*

Wynik	Amplifikacja genu <i>HER2</i>	Stan HER2
$< 1,8$	nieobecna	ujemny
1,8–2,2	wątpliwa	graniczny
$> 2,2$	obecna	dodatni

i odsetek odpowiedzi jest wysoki. Jednak nawroty choroby są bardzo częste, a brak celowanego leczenia sprawia, że podtyp ten z klinicznego punktu widzenia charakteryzuje wyjątkowo niekorzystne rokowanie. Chore z TNBC nie odnoszą korzyści z leczenia hormonalnego ani leczenia trastuzumabem, postępowanie obejmuje typowe zasady leczenia chirurgicznego, a chemioterapia pozostaje jedyną opcją leczenia systemowego. Do tej pory w podgrupie TNBC nie zaproponowano jednolitych zasad postępowania.

### Chirurgia

W przypadku raka piersi podstawową część wielodyscyplinarnego postępowania stanowi leczenie chirurgiczne. Barbieri i wsp., analizując dane 387 chorych z rozpoznaniem raka piersi po oszczędzającym leczeniu chirurgicznym i uzupełniającej radioterapii, z chemioterapią lub bez chemioterapii i/lub hormonoterapii, dowiedli braku różnic w zakresie czasu 5-letniego przeżycia wolnego od wznowy miejscowej w podgrupach TNBC i non-TNBC ( $p = 0,49$ ). Autorzy ci wykazali natomiast skrócenie czasu 5-letniego całkowitego przeżycia w podgrupie TNBC w porównaniu z non-TNBC ( $p = 0,039$ ) [11]. Także Adkins i wsp. na podstawie analizy danych 1325 chorych z TNBC stwierdzili, że leczenie oszczędzające pierś — w porównaniu z mastektomią — nie wpływa na wzrost odsetka wznów lokoregionalnych (26 vs 30%), a rozpoznanie potrójnie ujemnego raka piersi nie stanowi samo w sobie przeciwwskazania do leczenia oszczędzającego pierś [12].

### Chemioterapia

Biorąc pod uwagę brak znanego punktu uchwytu dla leczenia celowanego, chemioterapia pozostaje nadal standardem postępowania w przypadku potrójnie ujemnego raka piersi. W porównaniu z pozostałymi podtypami raka piersi TNBC charakteryzuje się przynajmniej taką samą, a często nawet większą chemiowrażliwością.

Neoadiuwantowa chemioterapia w przypadku TNBC jest zalecana ze względu na większe prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej patologicznej odpowiedzi — pCR (*pathologic complete response*) niż w non-TNBC. Dowiedli tego m. in. Wu i wsp. na podstawie badań z zastosowaniem chemioterapii wstępnej ze skojarzeniem taksanów i antracyklin w podgrupach TNBC i non-TNBC ( $p = 0,019$ ) [13]. Inni autorzy udowodnili, że dla chorych z podgrupy TNBC, które nie uzyskały pCR w wyniku zastosowanego leczenia neoadiuwantowego, rokowanie jest bardziej niekorzystne niż

dla chorych z grupy non-TNBC, które również nie uzyskały pCR [14]. Może to pozwolić na wcześniejszą zmianę nieskutecznego schematu terapii. Według Nahleh i wsp. dodanie taksanów do schematu opartego na antracyklinach w ramach chemioterapii neoadiuwantowej, może przynieść większą korzyść w podgrupie TNBC [15]. Badania kliniczne nad chemioterapią z zastosowaniem związków platyny są obecnie w toku. Dotychczasowe doniesienia sugerują jednak, że ich podanie w ramach chemioterapii wstępnej nie pozwala na uzyskanie pCR u wyższego odsetka chorych niż po zastosowaniu innych leków cytostatyčných [16]. Nie jest to zgodne z doniesieniami o wysokim odsetku pCR obserwowanym po leczeniu cisplatyną u chorych z mutacją *BRCA1* [17].

Wobec braku alternatywnych metod leczenia przesłanki dla stosowania chemioterapii uzupełniającej w TNBC są takie same jak w innych przypadkach raka piersi. Brak jest jednoznacznych wytycznych co do schematu chemioterapii dla TNBC. Ze względu na wysoką ogólną skuteczność antracyklin w leczeniu raka piersi schematy oparte na tej grupie cytostatyków znajdują najszersze zastosowanie w terapii TNBC. Według Di Leo A i wsp. są one bardziej skuteczne niż cyklofosfamid, 5-fluorouracyl i metotreksat [18]. Dołączenie do schematu lekowego taksanów znajduje uzasadnienie w randomizowanych badaniach [19], jednak z pracy Skarlosa i wsp. wykonanej na grupie 298 chorych, z których 12% stanowiły pacjentki z TNBC, wynika, że nie odnotowano u nich korzyści z dodania paclitaxelu do schematu opartego na antracyklinach [20]. Członkowie Panelu Ekspertów 12. Międzynarodowej Konferencji Raka Piersi w St. Gallen 2011 także zalecają stosowanie antracyklin i taksoidów oraz leku alkilującego, nie znajdują jednak uzasadnienia dla rutynowego podawania cisplatyny lub karboplatyny. Połowa uczestników Panelu opowiedziała się również za rozważeniem zastosowania wysokodawkowej chemioterapii [1, 21].

Pomimo że dotychczas prowadzone badania kliniczne nie wykazały różnic w zakresie czasu przeżycia pomiędzy chorymi leczonymi chemioterapią neoadiuwantową i adiuwantową, doniesienia Fisher i wsp. potwierdzają korzyść w zakresie wydłużenia czasu przeżycia u chorych leczonych neoadiuwantową chemioterapią, u których uzyskano pCR, w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią adiuwantową [22].

### **Terapia celowana**

Pomimo skuteczności chemioterapii w TNBC udowodniono, że jest to heterogenna grupa nowotworów, która wymaga dalszych badań, w tym molekularnych, co być może pozwoli na zastosowanie celowanego leczenia. Duża liczba nowych leków ukierunkowanych molekularnie wskazuje na potrzebę dokładnej analizy mutacji każdego guza i identyfikacji jednorodnych grup chorych w celu wyboru leków hamujących odpowiednie szlaki komórkowe. Badania inhibitorów PARP1 [polimeraza poli(ADP-rybozy)] znajdują się na różnych etapach prób klinicznych, a ich wyniki

wydają się zachęcające. Mechanizm działania tej grupy leków opiera się na zahamowaniu systemu enzymatycznego PARP w komórkach guza z uszkodzonym mechanizmem naprawy homologicznej rekombinacji DNA, co doprowadza do śmierci komórek [23]. Do tej grupy leków zalicza się olaparib, iniparib i veliparib. Szczególną skuteczność inhibitorów PARP wykazano u nosicieli mutacji *BRCA1* i *BRCA2*, u których zastosowany w monoterapii olaparib doprowadził do znaczącej remisji guza. W innych przypadkach TNBC nie dowiedziono jednak wysokiego odsetka odpowiedzi na monoterapię inhibitorem PARP [24]. Dotychczas nie wyjaśniono, czy monoterapia z zastosowaniem inhibitorów PARP jest skuteczna w przypadkach raka piersi nie wykazującego mutacji *BRCA*. W tej grupie chorych prowadzone są badania nad skutecznością skojarzenia leków z grupy inhibitorów PARP z lekami cytotoksycznymi uszkadzającymi DNA.

Niepewne są wyniki badań nad zastosowaniem bewacyzumabu (anty-VEGF) w przypadku uogólnionego raka piersi. Wykazały one zwiększoną wrażliwość TNBC na leki antyangiogenne, jednak nie potwierdzono korzystnego wpływu tych leków na czas całkowitego przeżycia [25]. Skojarzenie bewacyzumabu z lekami chemicznymi wykazało w podgrupie TNBC wydłużenie czasu wolnego od progresji [26, 27], jednak ponownie żadne z prowadzonych badań nie zakładało całkowitego czasu przeżycia jako punktu końcowego [28]. W efekcie tych badań Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków — FDA (*Food and Drug Administration*) — w 2010 r. zmieniła decyzję na temat zasadności przyspieszonej rejestracji bewacyzumabu w leczeniu raka piersi. Cetuksymab (anty-EGFR) w monoterapii wykazuje niską aktywność w przypadku uogólnionego, potrójnie ujemnego raka piersi, jednak połączenie tego leku z solami platyny wydaje się obiecujące. W randomizowanym badaniu II fazy Baselga i wsp. wykazali dwukrotnie wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie w ramieniu z cetuksymabem w porównaniu do cisplatyny w monoterapii, jednak brak jest nadal danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia [29]. Członkowie Panelu Ekspertów 12. Międzynarodowej Konferencji Raka Piersi w St. Gallen 2011 zdecydowanie sprzeciwiają się zastosowaniu uzupełniających terapii antyangiogennych, uzasadniając, że prowadzone są dalsze badania kliniczne.

Badania kliniczne są prowadzone także w grupie inhibitorów kinazy tyrozynowej. Jednak do chwili obecnej, na podstawie badań II fazy prowadzonych u chorych z przerzutowym TNBC będących po leczeniu antracyklinami i/lub taksanami, wyniki dotyczące terapii dasatinibem i sunitinibem nie wykazały korzyści w zakresie parametrów klinicznych [30, 31].

Wstępne wyniki licznie prowadzonych badań klinicznych z lekami ukierunkowanymi molekularnie są zachęcające, jednak na ostateczne wnioski, szczególnie kliniczne, należy poczekać. Nie ma natomiast wątpliwości, że konieczne są dalsze badania, w tym szczególnie molekularne, identyfikujące

jące podgrupy chorych z rozpoznaniem TNBC odnoszących korzyści z określonego rodzaju terapii.

**Dr n. med. Hanna Romanowicz**

Zakład Patomorfologii Klinicznej  
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki  
ul. Rzgowska 281/289, 93–338 Łódź  
e-mail: rysmonika@yahoo.com

Otrzymano: 30 marca 2012 r.

Przyjęto do druku: 18 maja 2012 r.

## Piśmiennictwo

1. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS i wsp. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736–1747.
2. Atchley D, Albarracín C, Lopez A i wsp. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4282–4288.
3. Eiermann W, Bergh J, Cardoso F i wsp. Triple negative breast cancer: Proposals for a pragmatic definition and implications for patient management and trial design. *Breast* 2012; 21: 20–26.
4. Livasy CA, Karaca G, Nanda R i wsp. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006; 19: 264–271.
5. Irshad S, Ellis P, Tutt A. Molecular heterogeneity of triple-negative breast cancer and its clinical implications. *Curr Opin Oncol* 2011; 23: 566–577.
6. Van Diest PJ, Weger DR, Lindholm J i wsp. Reproducibility of subjective immunoscore of steroid receptors in breast cancer. *Anal Quant Cytol Histol* 1996; 18: 351–354.
7. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD i wsp. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319–1329.
8. Ogawa Y, Moriya T, Kato Y i wsp. Immunohistochemical assessment for estrogen receptor and progesterone receptor status in breast cancer: analysis for a cut-off point as the predictor for endocrine therapy. *Breast Cancer* 2004; 11: 267–275.
9. Diaz L, Sneath N. Estrogen receptor analysis for breast cancer. Current issues and keys to increasing testing accuracy. *Adv Anat Pathol* 2005; 12: 10–19.
10. Dowsett M, Procter M, McCaskill-Stevens i wsp. Disease-free survival according to degree of HER2 amplification for patients treated with adjuvant chemotherapy with or without 1 year of trastuzumab: the HERA Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2962–2969.
11. Barbieri V, Sanpaolo P, Genovesi D. Prognostic impact of triple negative phenotype in conservatively treated breast cancer. *Breast J* 2011; 17: 377–382.
12. Adkins FC, Gonzalez-Angulo AM, Lei X i wsp. Triple-negative breast cancer is not a contraindication for breast conservation. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3164–3173.
13. Wu J, Li S, Jia W i wsp. Response and prognosis of taxanes and anthracyclines neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 1505–1510.
14. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR i wsp. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1275–1281.
15. Nahleh Z. Neoadjuvant chemotherapy for 'triple negative' breast cancer: a review of current practice and future outlook. *Med Oncol* 2010; 27: 531–539.
16. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC i wsp. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1145–1153.
17. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T i wsp. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 375–379.
18. Di Leo A, Isola J, Piette F i wsp. A meta-analysis of phase III trials evaluating the predictive value of HER2 and topoisomerase II alpha in early breast cancer patients treated with CMF or anthracycline-based adjuvant therapy. [abstract 705] *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107 (suppl): 24.
19. Hugh J, Hanson J, Cheang MC i wsp. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1168–1176.
20. Skarlos P, Christodoulou C, Kalogeris KT i wsp. Triple-negative phenotype is of adverse prognostic value in patients treated with dose-dense sequential adjuvant chemotherapy: a translational research analysis in the context of a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) randomized phase III trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 533–546.
21. Citron ML, Berry DA, Cirincione C i wsp. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431–149.
22. Fisher CS, Ma CX, Gillanders WE i wsp. Neoadjuvant chemotherapy is associated with improved survival compared with adjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer only after complete pathologic response. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 253–258.
23. Tutt A, Robson M, Garber JE i wsp. 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: 234–244.
24. Tutt A. PARP inhibitors-walking them through to adjuvant. *Breast* 2011; 20 (Suppl 1): S1 (Abstr S01).
25. Burstein HJ. Bevacizumab for advanced breast cancer: all tied up with a RIBBON? *J Clin Oncol* 2011; 29: 1232–1235.
26. Miles DW, Chan A, Dirix LY i wsp. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3238–3247.
27. Robert NG, Dieras V, Glaspy J i wsp. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2009; 27 abstract 1005.
28. Greenberg S, Rugo HS. Triple-negative breast cancer: role for antiangiogenic agents. *Cancer Journal* 2010; 16: 33–38.
29. Baselga J, Gomez P, Awada A i wsp. The addition of cetuximab to cisplatin increases overall response rate (ORR) and progression free survival (PFS) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): results of a randomized phase II study (BALI-1). *Ann Oncol* 2010; 21 (suppl8) abstract 2740.
30. Brower V. Search for new treatments intensifies for triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1536–1537.
31. Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS i wsp. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and taxane. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1810–1816.