

Российский
онкологический научный
центр им. Н.Н. Блохина
РАМН, Москва

ТРОЙНОЙ НЕГАТИВНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.А. Тюляндин, М.Б. Стенина, М.А. Фролова

Общая тенденция в развитии лекарственной терапии опухолей на современном этапе – это стремление к максимально возможной индивидуализации.

Микрочипирование ДНК опухолевых клеток рака молочной железы (РМЖ) позволило выделить несколько генетически различных форм этого заболевания. Данная молекулярно-генетическая классификация стала активно использоваться в клинике с целью индивидуализации лечебных подходов и изучения новых методов лечения. Согласно молекулярно-генетической классификации выделяются следующие варианты РМЖ, различающиеся по прогнозу и чувствительности к различным видам лекарственной терапии [21]:

- люминальный А: ER(+) и/или PgR(+)/HER-2/neu(-);
- люминальный В: ER(+)/ и/или PgR(+)/HER-2/neu(+);
- HER-2/neu(+): ER(-)/PgR(-)/HER-2/neu(+);
- базальноподобный: ER(-)/PgR(-)/HER-2/neu(-)

Базальноподобный РМЖ или, как его упрощенно называют, РМЖ с тройным негативным фенотипом («тройной негативный») выделяют в связи с агрессивным течением и отсутствием в большинстве случаев привычных для этого заболевания терапевтических мишеней – рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PgR) и HER-2/neu [24]. Частота тройного негативного фенотипа составляет 10-24%. Формально тройным негативным фенотипом, кроме базальноподобного рака, который по гистологическому строению в большинстве случаев принадлежит к низкодифференцированному протоковому раку, обладает ряд редких опухолей молочной железы с более благоприятным прогнозом [5]. К ним относятся медулярный, метапластический, аденокистозный рак и другие. Молекулярно-генетический анализ свидетельствует о том, что только 70% опухолей молочных желез с тройным негативным фенотипом являются истинно базальноподобными, в то время как остальные 30% представляют собой другие биологически различные молекулярные подтипы. Выделение нового молекулярно-генетического подтипа – клаудин-подобного рака (claudin-like), – также обладающего тройным негативным фенотипом, подтверждает гетерогенность данной группы больных [23].

Взаимоотношение базальноподобного и тройного негативного РМЖ

Гистогенетически базальноподобный РМЖ связан с базальным эпителием, который в ткани здоровой молочной железы составляет наружный, прилежащий к базальной мембране слой, выстилающий протоки и дольки. Это морфологически и иммунофенотипически гетерогенная популяция, имеющая черты эпителиальных и гладкомышечных клеток, что нашло отражение в их названии – миоэпителиальные. Для этих клеток, помимо прочих маркеров, характерна экспрессия высокомолекулярных базальных цитокератинов (CK5/6, CK14, CK17), EGFR (HER1), p-кадхерина, CAV1 и CAV2. В клетках базальноподобного РМЖ также определяется экспрессия генов, характерных для базальных/миоэпителиальных клеток. Многие продукты этих генов выполняют структурную роль, участвуют в пролиферации клеток, угнетении апоптоза, миграции и/или инвазии, т.е. в процессах, свойственных раку [9]. Вместе с тем экспрессия ER, ER-зависимых и других генов, характерных для люминальных эпителиальных клеток нормальной ткани молочной железы, а также генов ампликона HER-2 в базальноподобных опухолях минимальна. Таким образом, в основе агрессивного фенотипа базальноподобных опухолей лежит соответствующий генотип, свидетельствующий о

происхождении из наименее дифференцированных (возможно даже, стволовых) клеток.

Большинство базальноклеточных раков обладают тройным негативным фенотипом, однако, 5% этих опухолей экспрессируют ER и PgR, а 6-12% HER-2/neu. Базальноподобный рак имеет и другие сходства с тройным негативным фенотипом. И те и другие, как правило, относятся к протоковой аденокарциноме с высокой метастатической активностью, низкой степенью дифференцировки (степень 3), высоким митотическим потенциалом, наличием центрального некроза или фиброза и лимфоцитарной инфильтрации [9, 24].

Тройной негативный рак и BRCA-сигнальный путь

Некоторые из ранее перечисленных свойств базальноклеточного рака, включая отсутствие рецепторов стероидных гормонов и HER-2, низкую степень дифференцировки, лимфоцитарную инфильтрацию опухолевой ткани, мутацию TP53, экспрессию EGFR, характерны для наследственного РМЖ, ассоциированного с мутацией BRCA1 [12]. Наличие базальноподобного рака у больной моложе 50 лет повышает шанс обнаружения мутации BRCA1 в 10 раз. Несмотря на то, что в большинстве случаев базальноподобный рак носит спорадический характер, сходство молекулярно-генетических особенностей может свидетельствовать об общности патогенеза этих двух вариантов заболевания. Действительно, при базальноподобном РМЖ отмечается дефицит продукции гена BRCA1 вследствие потери гетерозиготности, гипометилирования промотера гена или продукции белка ID₁, негативного регулятора гена BRCA1 [31]. Дисфункция BRCA1 приводит к нарушению репарации ДНК, в частности, дефектам починки двухцепочечных разрывов ДНК, что обуславливает генетическую нестабильность опухолевых клеток, в том числе, высокую частоту дупликаций и делеций ДНК преимущественно низкого уровня [4].

Диагностика базальноподобного РМЖ

В настоящее время диагностировать базальноподобный РМЖ можно с помощью микрочипирования генома. Однако этот метод еще долгое время будет недоступен в рутинной практике. В клинической практике сегодня доступно определение тройного негативного фенотипа. Однако следует иметь в виду, что, с одной стороны, базальноподобный РМЖ не всегда характеризуется отсутствием ER, PgR и HER-2/neu, а с другой стороны, не всякий рак с тройным негативным фенотипом является базальноподобным. Прибавим сюда известную частоту ложноотрицательных заключений при определении рецепторного статуса с помощью иммуногистохимического метода, и станет очевидным, что тройной негативный фенотип – это лишь суррогатный маркер, не обладающий высокой точностью, который в идеале не должен использоваться для определения базальноподобного варианта в клинических исследованиях. Между тем, имен-

но такой подход применяется пока в большинстве проводящихся в настоящее время научных изысканий. Поиск надежных биомаркеров базальноподобного рака продолжается. В качестве основных характеристик, помимо отсутствия экспрессии ER и HER-2/neu, предлагаются EGFR, CK5/6, CK8/18, виментин, ламинин, с-KIT, p63, нестин, остеонектин, кавеолин-1, NGFR [5, 24], однако единый диагностический стандарт пока не разработан.

Клинические особенности базальноподобного РМЖ

Базальноподобный вариант РМЖ составляет 15-20% всех случаев РМЖ и чаще встречается среди лиц молодого возраста. Гистологически в большинстве случаев он представлен протоковым вариантом, реже – смешанным тубулярным, метапластическим или медулярным. Характерны низкая степень дифференцировки, выраженный клеточный полиморфизм, высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, отсутствие образования микротрубочек, высокий митотический индекс, большое количество клеток в состоянии апоптоза, скудное содержание стромы, центральные или угревидные некрозы, четкие границы инвазии. Отличительной особенностью базальноподобных опухолей является также высокая пролиферативная активность и связанная с этим большая скорость роста, чем объясняется неэффективность маммографического скрининга: базальноподобные опухоли успевают развиваться в промежутке между ежегодными плановыми маммографиями [9, 24].

Несмотря на отсутствие стандартного метода определения базальноподобных опухолей и обусловленные этим различия в их процентном содержании в различных исследованиях, большинство авторов сообщают о крайне неблагоприятном прогнозе. Базальноподобный рак отличаются агрессивное течение, раннее появление метастазов в регионарных лимфоузлах и внутренних органах и, как следствие, “высокая смертность, причем при раннем раке это справедливо для всей популяции больных – как с наличием, так и отсутствием метастазов в регионарных лимфоузлах. Базальноподобные опухоли имеют и особенности метастазирования: чаще в процесс вовлекаются головной мозг и легкие, реже – кости и печень, что может свидетельствовать о специфических механизмах диссеминации. В то же время органосохраняющие операции не сопровождаются большей частотой местных рецидивов, что, с одной стороны, объясняется четкими границами инвазии, а с другой стороны, диктует необходимость поиска более действенных методов системной терапии, поскольку расширение объема хирургического вмешательства вряд ли может привести в данном случае к улучшению результатов лечения [9].

Лечение больных тройным негативным и базальноподобным РМЖ

Неблагоприятное течение тройного негативного и базальноподобного вариантов РМЖ подчеркивает необходимость разработки эффективных методов системной

терапии. В связи с отсутствием экспрессии ER, PgR и HER-2/neu и в силу этого неэффективностью адресной гормонотерапии и анти-HER-2 терапии основным методом лечения таких больных является химиотерапия. В настоящее время не существует особых режимов, рекомендуемых для этой категории больных. Большинство исследований, на которых базируется представление о чувствительности данной опухоли к химиопрепаратам, являются ретроспективными, не обладают достаточной статистической мощностью, не имеют групп контроля и зачастую представляют противоречивые результаты.

В исследованиях по предоперационной терапии было показано, что базальноподобные опухоли высоко чувствительны к химиотерапии. В исследовании Carey L.A. et al. при использовании режима AC (доксорубин, циклофосфан) в качестве предоперационной терапии у 107 больных полный морфологический регресс достигнут у 36% больных с HER2(+)/ER(-) подтипом, у 27% больных с базальноподобными опухолями и лишь у 7% больных с люминальными опухолями. Однако, несмотря на первичную чувствительность к химиотерапии, выживаемость больных с базальноподобными опухолями была значительно хуже, чем при люминальных опухолях. Особенно высокий риск рецидива имели больные с остаточной после химиотерапии опухолью [2]. Сходные результаты были получены в исследовании Liedtke C. et al. Ретроспективный анализ включал 1118 больных с I–III стадиями РМЖ, получавших предоперационную химиотерапию. Полный морфологический регресс чаще наблюдался при тройном негативном фенотипе, чем при других подтипах (22 и 11% соответственно). Несмотря на это, безрецидивная и общая выживаемость больных с тройным негативным фенотипом была статистически значительно хуже, чем при других подтипах. Однако было замечено, что при достижении полного морфологического регресса выживаемость больных с тройным негативным фенотипом не отличалась от таковой в группе больных с другими подтипами. Наличие же остаточной опухоли значительно ухудшало прогноз по сравнению с небазальноподобными вариантами [16].

Наиболее высокая частота полных морфологических регрессов наблюдалась при назначении антрациклинов и таксанов [29]. Так, при проведении четырех курсов химиотерапии по схеме FAC (5-фторурацил, доксорубин, циклофосфамид) и после 12 еженедельных введений паклитаксела полные морфологические регрессы достигались с одинаковой частотой (45%) при базальноподобных и HER-2-позитивных опухолях. При люминальном подтипе частота полных регрессов составила всего 6% [25]. В другом исследовании по предоперационной химиотерапии с включением антрациклинов и таксанов при местно-распространенном раке молочной железы наибольшая частота полных патоморфологических регрессов также отмечалась у больных с базальноподобными опухолями при сравнении с HER-2-позитивными и гормонозависимыми (58,3, 32 и 5,4% соответственно). Интересно, что безрецидивная выживаемость между тремя группами при этом не различалась [15].

С учетом высокого пролиферативного потенциала базальноподобных опухолей перспективным представляется изучение интенсифицированных (главным образом за счет сокращения интервалов между курсами, т. е. «уплотнения» дозы) режимов химиотерапии. В качестве примера можно привести опыт использования в адьювантной терапии еженедельного введения паклитаксела, позволившего на 40% снизить риск рецидива на протяжении 5 лет наблюдения у больных с отрицательными по ER/PgR (в том числе с тройными отрицательными) опухолями; аналогичный показатель для больных с гормонозависимыми опухолями составил всего 20% [28]. В другом исследовании оценивалась эффективность адьювантной химиотерапии доксорубицином, циклофосфаном и паклитакселом в стандартном режиме (каждые 3 недели) в сравнении с дозоинтенсивным (каждые 2 недели) режимом у больных с отрицательными ER, включая тройной негативный фенотип. 5-летняя безрецидивная и общая выживаемости больных, получавших дозоинтенсивный режим, составили 70 и 75% соответственно, в то время как при использовании стандартного режима аналогичные показатели равнялись 63 и 68% [6]. В рамках исследования III фазы при использовании еженедельных введений доксорубина в сочетании с постоянным пероральным приемом циклофосфана удалось достичь полных морфологических регрессов у 43% больных в сравнении с 26% больных, получавших стандартный режим AC [8].

Биологическое сходство базальноподобного и BRCA1-ассоциированного РМЖ дают основание использовать аналогичные лечебные подходы, в частности направленные на 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. Так, предоперационная терапия цисплатином в монорежиме позволила достичь полных морфологических регрессов у 23% больных с тройными негативными опухолями [13]. Byrski T. et al. сообщают о достижении полных морфологических регрессов у 9 из 10 больных с мутацией BRCA1 при неoadьювантной химиотерапии цисплатином. У всех, кроме одной больной, опухоли имели тройной негативный фенотип [1]. В исследовании Torrisi R. с участием больных местно-распространенным РМЖ с тройным негативным фенотипом частота общих ответов составила 86%, а полных морфологических регрессов – 40% при проведении четырех курсов предоперационной химиотерапии эпирубицином, цисплатином и 5-фторурацилом с последующим назначением трех курсов лечения паклитакселом еженедельно [30]. Имеются данные об эффективности цисплатина и у диссеминированных больных. Так, среди 106 больных метастатическим РМЖ (34% – с тройным негативным фенотипом) при лечении производными платины частота объективных эффектов составила 39%, при этом контроль болезни был достигнут у 67% больных с тройными негативными опухолями

и другими фенотипами [32]. В настоящее время проводится исследование III фазы, сравнивающее эффективность карбоплатина и доцетаксела у больных местно-распространенным и метастатическим РМЖ с тройным негативным фенотипом.

Эпитилоны представляют новый класс агентов, связывающихся с в-тубулином, что вызывает стабилизацию микротрубочек и арест клеточного цикла в G_2/M фазе. Иксабепилон, полусинтетический аналог эпитилона В, в настоящее время рекомендован в монорегиме для лечения больных РМЖ, резистентных к антрациклинам, таксанам и капецитабину, а в комбинации с капецитабином – для лечения антрациклин- и таксан-резистентных опухолей. В исследовании III фазы изучалась эффективность капецитабина с иксабепилоном в сравнении с капецитабином в монорегиме. В подгруппе больных тройным негативным РМЖ комбинированный режим продемонстрировал более высокую частоту объективных эффектов (31% и 15%) и медиану продолжительности жизни без прогрессирования (4,2 и 1,7 месяцев) [24]. Назначение иксабепилона предоперационно позволило у 26% больных с тройным негативным фенотипом получить морфологически подтвержденную полную регрессию опухоли [22]. Следствием столь обнадеживающих результатов стало проведение рандомизированного исследования, в котором больные РМЖ с тройным негативным фенотипом получают 3 курса лечения комбинацией CEF (циклофосфамид, эпирубицин, 5-фторурацил), а затем 3 курса химиотерапии доцетакселом или иксабепилоном.

Новым классом препаратов, активных при дефектах репарации ДНК, опосредованных дисфункцией BRCA1, являются ингибиторы PARP, поли(ADP-рибоза)полимеразы. PARP активирует восстановление разрывов цепи ДНК, предотвращая таким образом повреждение ДНК в опухолевых клетках, и является возможной терапевтической мишенью при BRCA-ассоциированном РМЖ. Ингибирование PARP предотвращает активацию ферментов репарации ДНК и приводит к нарушению восстановления разрывов цепи ДНК. В результате накопления таких разрывов происходит арест репликации ДНК и формируются разрывы двухцепочечной ДНК, что в итоге ведет к генетической нестабильности и гибели опухолевой клетки. Учитывая сходство на молекулярном уровне BRCA-ассоциированного и базальноподобного рака, последний также может быть высоко чувствительным к ингибиторам PARP, о чем свидетельствуют доклинические исследования [10]. Обнадеживающие результаты получены и в первых клинических исследованиях. Так в исследовании II фазы изучалась активность одного из ингибиторов PARP (BSI-201) в комбинации с гемцитabiном и карбоплатином у больных тройным негативным РМЖ. По предварительным данным, добавление BSI-201 к химиотерапии привело к значительному улучшению контроля над болезнью (52 и 12%) и увеличению времени до прогрессирования (211 и 87 дней) и общей продолжительности жизни (254 и 169 дней) [19].

Отсутствие терапевтических мишеней (ER, PgR и HER-2/neu) для традиционно использующихся при лечении

РМЖ препаратов (средства эндокринотерапии, анти-HER-2 препараты) заставляет искать другие «таргетные» подходы при базальноподобных опухолях. В частности, более 60% базальноподобных опухолей характеризуются экспрессией EGFR, а в некоторых случаях имеет место амплификация гена EGFR. *In vitro* базальноподобные клеточные линии рака молочной железы оказались более чувствительными к ингибиторам EGFR [27]. 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 монорегиме составила 6%, а комбинации цетуксимаба с карбоплатином – 18% [3]. 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%. Безрецидивная и общая выживаемость не отличалась от общей группы [18]. В исследованиях с клеточными линиями тройного негативного РМЖ добавление гефитиниба усиливало противоопухолевую активность карбоплатина и доцетаксела [7].

Другой рецептор фактора роста – с-KIT, который экспрессирован в 30% базальноподобных опухолей, при некоторых формах рака успешно блокировался иматинибом [24]. Однако иматиниб не был эффективен у больных раком молочной железы, правда экспрессия с-KIT наблюдалась только в одном случае [17]. Дазатиниб также блокирует с-KIT наряду с SRC и bsl киназами. В доклинических исследованиях дазатиниб оказался высоко эффективным в отношении клеточных линий базальноподобного РМЖ [11]. Ожидаются результаты исследования II фазы по изучению активности этого препарата у больных тройным негативным РМЖ.

Другим направлением таргетной терапии при базальноподобном РМЖ может быть использование антиангиогенных механизмов. В исследовании E2100 сравнивалась эффективность паклитаксела в монотерапии и паклитаксела в комбинации с бевацизумабом в первой линии терапии диссеминированного РМЖ. Общим итогом этой работы была демонстрация более высокой эффективности комбинированного (с бевацизумабом) режима. При подгрупповом анализе оказалось, что снижение риска прогрессирования было наиболее выраженным в группах с ER(+)/PgR(+) и ER(-)/PgR(-). Учитывая, что около 90% больных, включенных в исследование, не имели гиперэкспрессии HER-2/neu, группу больных с обоими отрицательными гормональными рецепторами можно рассматривать как группу с тройным негативным раком. В этой когорте больных продолжительность жизни без прогрессирования при лечении паклитакселом в комбинации с бевацизумабом составила 10,6 месяцев по сравнению с 5,3 месяцев при назначении паклитаксела в монорегиме [20]. В исследовании Greil R. et al. бевацизумаб назначался предоперационно в комбинации с доцетакселом и капецитабином у больных местно-распространенным HER-2 негативным РМЖ. Частота полных мор-

фологических регрессов составила 22% во всей группе и 67% – у больных тройным негативным раком [14]. В настоящее время изучается эффективность бевацизумаба в комбинации с различными цитостатиками, такими как паклитаксел и карбоплатин, у больных ранним и распространенным базальноподобным РМЖ.

Заключение

Общая тенденция в развитии лекарственной терапии опухолей на современном этапе – это стремление к максимально возможной индивидуализации. Выделение ба-

зальноподобного варианта РМЖ железы имеет в своей основе не только клинические признаки более агрессивной болезни, но и ряд морфологических и молекулярно-генетических особенностей. С практической точки зрения это пока не нашло отражения в каких-либо специфических подходах к лечению, кроме очевидной целесообразности назначения таким больным эндокринной и анти-HER-2-терапии. В то же время представленный в нашей статье обзор проводящихся в настоящее время клинических исследований позволяет надеяться на появление в ближайшее время подобных рекомендаций.

Список литературы

1. 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. – Vol.115. – P.359-363.
2. Carey L, Dees E, Sawyer L. et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes // *Clin. Cancer. Res.* – 2007. – Vol.13. – P.2329-2334.
3. 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. – Vol.26. – P.15.
4. Carey L.A. Targeted chemotherapy? Platinum in BRCA1-dysfunctional breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.28. – P.361-363.
5. Carey L, Winer E, Viall G, Cameron D, Gianni L. Triple-negative breast cancer: disease entity or title of convenience? // *Nature Review Clinical Oncology*, advance online publication 28 September 2010.
6. Citron ML, Berry DA, Cirincione C. et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of intergroup Trial C9741 // *Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P.1431-1439.
7. 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. – Vol.20(5). – P.862-867.
8. 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. – Vol.24. – P.12.
9. Emad A, Rakha, Jorge S, Reis-Filho et al. Basal-Like Breast Cancer: A Critical Review // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol.26. – P.2568-2581.
10. Farmer H, McCabe N, Lord C. et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy // *Nature.* – 2005. – Vol.434. – P.917-921.
11. Finn R, Dering J, Gimber C. et al. Dasatinib, an orally active small molecule inhibitor of both the src and abl kinases, selectively inhibits growth of basal-type/triple-negative breast cancer cell lines growing in vitro // *Breast. Cancer. Res. Treat.* – 2007. – Vol.105. – P.319-326.
12. Foulkes W. D., Stefansson I.M., Chappius P.O. et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer // *J. Natl Cancer Inst.* – 2003. – Vol.95. – P.1482-1485.
13. Garber J, Richardson A, Harris L. et al. Neo-adjuvant cisplatin (CDDP) in triple-negative breast cancer (BC). // Presented at the 29th San Antonio Breast Cancer Symposium; December 14–17. – 2006; San Antonio, Texas. Poster 3074.
14. 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. – Vol.35 (10). – P.1048-1054.
15. Hayes D, Thor A, Dressler L. et al. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol.357. – P.1496-1506.
16. 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. – Vol.26. – P.1275-1281.
17. Modi S, Seidman A, Dickler M. et al. A phase II trial of imatinib mesylate monotherapy in patients with metastatic breast cancer // *Breast. Cancer. Res. Treat.* – 2005. – Vol.90. – P.157-163.
18. 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. – Vol.106. – P.32.
19. 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. – Vol.27. – P.18.

20. 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 [poster 207] // SABCS, Dec. – 2009.
21. Perou C.M. et al. Molecular portraits of human breast tumors // Nature. – 2000. – Vol.406. – P.747-752.
22. Pivrot 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 // Europ. J. Cancer. – 2009. – Vol.45. – P.2940-2946.
23. Prat A., Parker J.S., Karginova O. et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer // Breast. Cancer. Research. – 2010. – Vol.12. – P.68.
24. Reis-Filho J.S. & Tutt A.N.J. Triple negative tumors: a critical review // Histopathology. – 2008. – Vol.52. – P.108-118.
25. Rouzier R., Perou C., Symmans W. et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy // Clin. Cancer. Res. – 2005. – Vol.11. – P.5678-5685.
26. Rugo H.S., Thomas E.S., Lee R.K. 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. Research. – 2007. – Vol.106. – P.6096.
27. 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. – Vol.1. – P.104-107.
28. Sparano J., Wang M., Martino S. et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol.358. – P.1663-1671.
29. Smith I., Heys S., Hutcheon A. et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol.20. – P.1456-1466.
30. 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. – Vol.62. – P.667-672.
31. Turner N. C., Reis-Filho J.S., Russel A.M. et al. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer // Oncogene. – 2007. – Vol.26. – P.2126-2132.
32. Yi S., Uhm J., Cho E. et al. Clinical outcomes of metastatic breast cancer patients with triple-negative phenotype who received platinum-containing chemotherapy [abstract 1008] // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2008. – Vol.26. – P.15.