

ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Исимбаева А.А.¹, Набока М.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Набока Максим Владимирович, ассистент кафедры онкологии, лучевой терапии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644013, г. Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1, osmaoncology@gmail.com

Резюме

В обзоре освещается проблема трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) как самого агрессивно протекающего, гетерогенного и самого изучаемого подтипа опухолей молочной железы. Представлены последние данные о молекулярных характеристиках ТНРМЖ, его микроокружении и их прогностическом значении. Проведен анализ существующих классификаций ТНРМЖ с оценкой их применения в клинической практике. В обзоре также уделяется внимание имеющимся терапевтическим опциям, обсуждаются возможности таргетного воздействия на ключевые молекулярные механизмы канцерогенеза. Представлена информация о недавно достигнутых успехах в клинических испытаниях новых терапевтических агентов.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы, химиотерапия, микроокружение опухоли, ингибиторы PARP, таргетная терапия.

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее изученных видов опухолей, но вместе с тем он отличается своей высокой молекулярно-биологической гетерогенностью. РМЖ занимает лидирующие позиции среди онкологических заболеваний у женщин. Ежегодно регистрируются около 1,4 млн новых случаев РМЖ, таким образом, по частоте возникновения он уступает только раку легкого (1,6 млн случаев в год). Ежедневно в мире регистрируется 3836 новых случаев РМЖ (то есть 2,7 случая каждую минуту!) и 1255 человек умирают от этой патологии. В нашей стране около 30 % впервые выявленных случаев приходится на долю III и IV стадий заболевания. Для сравнения: в США метастатическую болезнь на момент установления диагноза имеют около 6 % пациентов [4]. Пятилетняя выживаемость в группе пациентов с впервые диагностированным РМЖ на III-IV стадиях составляет 21 % [13]. По данным национального института рака (NCI) США, в 2020 году зарегистрировано 276480 новых случаев РМЖ, а количество смертей составило 42170. Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) составляет около 15-20 % всех случаев РМЖ и является прогностически наименее благоприятным его подтипом. ТНРМЖ – наиболее изучаемый подтип РМЖ в последние годы. При данном фенотипе опухоли отсутствует либо отмечается крайне низкая экспрессия (менее 1 %) рецепторов эстрогенов (РЭ), прогестерона (РП) и рецептора 2 человеческого эпидермального фактора роста (HER2neu), что определяет трудности подбора таргетной терапии [1]. ТНРМЖ ассоциируется с дебютом в более молодом возрасте и со склонностью к крайне агрессивному течению, что связано с его высоким потенциалом к раннему метастазированию и рецидивированию [2]. ТНРМЖ чаще диагностируется у женщин моложе 50 лет, в отличие от других подтипов РМЖ, которые возникают в основном у лиц в возрасте 60 лет и старше.

Наиболее частым является метастазирование в головной мозг и легкие. Общая продолжительность жизни пациентов с ТНРМЖ и метастатическим поражением головного мозга ниже по сравнению с больными другими подтипами РМЖ и метастазами в головном мозге (26 и 49 месяцев соответственно) [9,11]. Риск метастазирования в легкие и печень у пациентов с ТНРМЖ выше, чем при других вариантах РМЖ (4,41 и 2,13 соответственно) [3]. Рецидив заболевания развивается, как правило, в течение первых трех лет после лечения [30].

Гистологические особенности ТНРМЖ. По гистологическим характеристикам большая часть ТНРМЖ относится к 3-й степени злокачественности (Grade 3), характеризующейся низкой дифференцировкой клеток, составляющих опухолевую массу [17]. Преобладание в опухоли базальноклеточных структур первоначально неверно трактовалось учеными, и ТНРМЖ приравнивали к базальноклеточному РМЖ. Однако при дальнейшем изучении морфологической структуры опухоли, стало понятным, что около 21 % ТНРМЖ не являются базальноподобными, и 31% базальноподобных опухолей не относятся к ТНРМЖ. Так, среди трижды отрицательных опухолей молочной железы встречаются низкодифференцированная протоковая карцинома, дольковый рак, рак с атипичными медуллярными структурами и ряд редких подвидов РМЖ [3].

Молекулярно-генетические характеристики ТНРМЖ.

Геномные, транскриптомные, протеомные и эпигеномные характеристики опухолевых клеток, а также новые знания о микроокружении опухоли, расширили представления о ТНРМЖ. ТНРМЖ – это гетерогенная группа опухолей, в которых мутационная нагрузка представлена в различных количествах и соотношениях (таблица 1) [27, 35].

Таблица 1. Прогностические биомаркеры при ТНРМЖ

Молекулярные биомаркеры	% экспрессии/мутации при ТНРМЖ	Основная функция	Прогностическое значение
Ген TP53	75-80 %	Апоптоз	Низкая экспрессия генов, связанная с миссенс-мутациями TP53 коррелирует с худшим прогнозом
Ki-67	45-53 %	Клеточная пролиферация	Высокий индекс и повышенная экспрессия коррелируют с низкой безрецидивной выживаемостью (БРВ) и общей выживаемостью (ОВ)
c-KIT	50 %	Клеточная трансформация и дифференцировка	Предиктор низкой выживаемости
VEGF	32-62 %	Ангиогенез	Высокие значения ассоциируются с прогрессированием заболевания и ранним метастазированием
Сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/АКТ/mTOR	25 %	Клеточная пролиферация	Возможная мишень для таргетной терапии
PTEN	25 %	Онкосупрессор, регулирует путь PI3K/АКТ/mTOR	Мутация или потеря приводит к активации PI3K/АКТ/mTOR
Белок PD-L1	15-30 %	Уклонение опухоли от иммунного надзора	Высокая экспрессия коррелирует с эффективностью ингибиторов контрольных точек
EGFR	13-78 %	Клеточный рост	Повышенная экспрессия ассоциируется с низкой БРВ
Гены BRCA1 и BRCA2	14-20 %	Репарация двухцепочечных разрывов ДНК	Коррелирует с высокой БРВ
AR (рецептор андрогена)	10-55 %	Клеточная пролиферация и дифференцировка	Повышенная экспрессия ассоциируется с высокой БРВ и химиорезистентностью
Сигнальный путь Notch	10 %	Клеточная пролиферация и дифференцировка	Возможная мишень для таргетной терапии
MYC	10 %	Пролиферация, дифференцировка и выживаемость клеток	Гиперэкспрессия коррелирует с агрессивным течением

Около 70% диагностированных случаев РМЖ с BRCA1 мутацией являются трижды отрицательными. Мутация в гене BRCA в 30-40 % случаев ассоциируется с дефицитом гомологичной рекомбинации ДНК (HRD), что обуславливает нарушение процессов репарации ДНК. Это явление также называется BRCAness и положительный HRD-статус связан с высоким ответом на терапию ДНК-повреждающими агентами [10]. Известно, что до 12 % ТНРМЖ несут низкую мутационную нагрузку и не содержат мутаций в из-

вестных генах-драйверах, что дополнительно подчеркивает гетерогенность мутационного ландшафта ТНРМЖ [34]. Некоторые ученые считают, что ТНРМЖ – это искусственно созданная группа опухолей, не имеющих ничего общего, кроме отсутствия трех основных терапевтических мишеней. К данному моменту в попытках как-то упорядочить эту гетерогенность создано несколько классификаторов ТНРМЖ. В 2011 году Lehmann и соавторы провели анализ генной экспрессии более 500 тройных негативных опухолей и выделили 7 уникальных подтипов ТНРМЖ:

базальноподобный подтип 1 (BL 1), базальноподобный подтип 2 (BL 2), иммуномодуляторный подтип (IM), мезенхимальный подтип (M), мезенхимальный STEM-like подтип (MSL), люминальный AR (androgen receptor) подтип (LAR), неклассифицируемый подтип (UNS). Данная классификация отражает молекулярные различия подтипов ТНРМЖ [12].

Базальноподобный подтип (50-75 % диагностируемых случаев ТНРМЖ) характеризуется высоким индексом Ki67, повышенной экспрессией EGFR, c-Kit, мутациями в генах TP53, BRCA. Клетки данного подтипа способны экспрессировать цитокератины 5, 6 и 17, что характерно для базального эпителия кожи и дыхательных путей [9]. Интересно, что подтипы BL1 и BL2 гетерогенны по своим характеристикам, и это подтверждает неоднородность исходного базальноподобного подтипа. При подтипе BL1 наиболее часто встречается высокий коэффициент амплификации MYC и делеции в PTEN и RB1. Подтип BL2 характеризуется высокой экспрессией факторов роста [39].

При подтипе IM отмечается высокая экспрессия генов, отвечающих за обработку и презентацию антигенов, цитокиновую сигнализацию (JAK / STAT, TNF, и NFkB) и иммунную сигнализацию (путь TN1/TN2, путь NK-клеток, сигнальный путь В-клеточного рецептора). Ингибирование иммунологических «контрольных точек» является перспективным и изучаемым направлением терапии данного подтипа [16].

В мезенхимальноподобных подтипах M и MSL обнаруживаются схожие профили экспрессии генов, ассоциированных с клеточной подвижностью (Rho-зависимый путь), дифференцировкой (Wnt-путь, ALK-путь) и эпителиально-мезенхимальным переходом (EMT) клеток. Подтип MSL отличается выраженной экспрессией генов, связанных с ангиогенезом (VEGFR2), активацией сигнального пути Notch и низкой экспрессией клаудина [36].

Клетки люминального/андрогенрецепторного (LAR) подтипа (около 16 % случаев ТНРМЖ) демонстрирует повышенную экспрессию рецептора андрогенов. Опухоли LAR обогащены мутациями в PIK3CA (55 %) и AKT1 (3 %) [16]. Подтип LAR ассоциируется с лучшим прогнозом, плохой чувствительностью к химиотерапии и более низкой частотой полных патологических регрессий (pCR) после неoadъювантного лечения. По результатам исследования S. Loibl и соавторов в андроген-положительных опухолях частота pCR составляла 12,8 % по сравнению с 25,4 % в андроген-отрицательных опухолях ($P < 0,0001$). Клинические данные свидетельствуют о роли антиандрогенных препаратов (бикалутамид, энзалутамид), предлагая интересную альтернативу химиотерапии при данном подтипе ТНРМЖ [26].

В ретроспективном анализе пациентов с ТНРМЖ, получавших неoadъювантную химиотерапию, деление на данные семь подтипов показало прогностическую значимость в отношении частоты pCR. Максимальные показатели ответа достигаются у пациентов с BL1 и минимальные значения отмечаются при подтипах BL2, LAR и M. Однако в отношении показателей выживаемости польза данной классификации не доказана [22].

В 2015 году Burstein et al. пересмотрели данную классификацию и выделили четыре основных подтипа ТНРМЖ: люминальный андроген-рецепторный (LAR), мезенхимальный (MES), базальноподобный иммуносупрессированный (BLIS), базальноподобный иммуноактивированный (BLIA). Данные подтипы значительно различаются не только по прогнозу и ответу на химиотерапию, но и по начальным проявлениям и срокам рецидивирования. Подтип BLIS характеризуется наихудшим прогнозом, а BLIA – наилучшим по беспрогрессивной ($p=0,042$ и $0,041$, соответственно) и безрецидивной ($p=0,039$ и $0,029$ соответственно) выживаемости [33]. Поражение регионарных лимфоузлов и метастазирование в кости чаще встречается при LAR

подтипе, а метастазирование в легкие характерно для подтипа MES. Подобно классификации с семью подтипами, ответ на неоадьювантную химиотерапию (схемы на основе платины и таксана) достоверно различается в зависимости от подтипа ($P = 0,027$), причем самые высокие и самые низкие уровни pCR зарегистрированы в BL1A (65,6 %) и LAR (21,4 %) соответственно [22].

Главное ограничение классификаторов, созданных на основе исследования всей опухолевой массы, заключается в неспособности различить опухолевые и стромальные клетки, следовательно, выделить достоверно клинически различимые подтипы. Таким образом, в широкое применение должны войти методы, с помощью которых не составит труда найти различия между опухолью и ее микроокружением [38].

Высокая частота встречаемости ТНРМЖ среди женщин репродуктивного возраста, его агрессивное течение и молекулярно-биологическая гетерогенность подчеркивают необходимость изучения этих опухолей с целью совершенствования вариантов лечения данной группы пациентов. На сегодняшний день терапевтические опции в отношении ТНРМЖ ограничены. Химиотерапия (ХТ) до недавнего времени являлась основным и единственным вариантом лечения. Активно ведутся поиски мишеней для таргетных препаратов, существующие целевые агенты проходят доклинические и клинические испытания [19]. Одним из многообещающих направлений является изучение микроокружения опухоли, например, иммунными клетками [5].

Пациенты с ранними стадиями заболевания имеют хорошие показатели выживаемости на фоне ХТ, однако медиана ОВ у пациентов с развившейся метастатической болезнью на фоне существующих вариантов терапии составляет от 14 до 18 месяцев [3].

Химиотерапия

Основная цель химиотерапии – достижение полной патоморфологической регрессии. По результатам исследования

ЕСОС 1199, был определен «стандартный» режим нео-/адьювантной ХТ, содержащий препараты антрациклинового ряда и таксаны. Причем, как выяснилось, назначение паклитаксела по схеме один раз в три недели увеличивает безрецидивную выживаемость [28]. На фоне данной схемы при анализе 12 исследований ($N=11955$), pCR составила 33,6 %. Мета-анализ восьми рандомизированных исследований показал, что применение дозо-уплотненных режимов приводит к снижению риска смерти на 20 %, а у больных в премепаузе на 35 %. Мета-анализ EBC2G 26 рандомизированных нео-/адьювантных исследований ($N=37298$) показал, что дозо-уплотненные режимы снижают риск рецидива на 16 % [15]. Немецкое рандомизированное исследование IIb фазы GeparSixto показало, что добавление карбоплатина к ХТ таксанами и антрациклинами увеличивает pCR с 37 % до 53 % ($p=0,005$). Важно, что наилучшим образом на добавление карбоплатина реагирует BL1 подтип – pCR=80 %. В то время как наиболее химиорезистентным является LAR подтип – pCR=14,3 % [14].

Иммунотерапия

В литературе появляется все больше данных о значимости опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL) в прогнозе заболевания и корреляции их с ответом на ингибиторы контрольных точек при ТНРМЖ [29, 37].

Повышенная экспрессия маркеров уклонения опухоли от иммунного надзора (лиганда белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-L1) при ТНРМЖ стало причиной клинических испытаний ингибиторов иммунных контрольных точек в монотерапии и в сочетании с химиотерапией у данных пациентов [8]. В исследовании IMpassion031 у пациенток с ранним ТНРМЖ проводили сравнение неоадьювантной терапии наб-паклитакселом и АС (доксорубин+циклофосфамид) с или без добавления ингибитора PD-L1 – атезолизумаба. По результатам частота полных патоморфологических

регрессий в группе атезолизумаба составила 57,6 %, а в группе, не получавшей его, - 41,1 % [20]. На ASCO 2019 были представлены результаты исследования III фазы IMpassion130, в котором в качестве первой линии терапии пациентам с метастатическим ТНРМЖ назначался атезолизумаб и наб-паклитаксел или плацебо и наб-паклитаксел. Медиана ОВ у пациентов с PD-L1-положительным статусом на фоне терапии атезолизумабом в сочетании с наб-паклитакселем составила 25 месяцев, а в группе, получавшей плацебо и наб-паклитаксел, – 18 месяцев. На конгрессе ESMO 2020 отметили, что этих данных пока недостаточно для изменения клинических рекомендаций, но за 2-3 года ситуация может измениться [24].

Возможности таргетной терапии

Как уже было сказано, большинство соматических мутаций при ТНРМЖ возникают в генах-супрессорах опухоли (TP53, RB1 и PTEN), на которые до сих пор нет успешных таргетных терапевтических агентов.

Известно, что опухоль богата кровеносными сосудами благодаря неоангиогенезу, и ТНРМЖ не является исключением. Этот факт подвигнул ученых на исследование эффективности ингибитора эндотелиального фактора роста (VEGF) бевацизумаба у пациентов с ТНРМЖ. В исследовании GeparQuinto, проведенном В. Gerber, Н. Eidtmann, М. Rezaи и их соавторами пациентки были разделены на две группы, одна из которых получала бевацизумаб в комбинации с антрациклин- и таксансодержащей химиотерапией в качестве неoadъювантного лечения, другая – только ХТ. Частота pCR в группе бевацизумаба составила 39,3 % против 27,9 % в группе ХТ [21]. В исследовании E2100 часть пациенток с метастатическим ТНРМЖ в качестве первой линии терапии получала паклитаксел, другая часть – паклитаксел в комбинации с бевацизумабом. Продолжительность жизни до прогрессирования в группе комбинированной терапии составила

10,6 месяцев, против 5,3 месяцев в группе монотерапии паклитакселем [31].

Интересным направлением в развитии таргетной терапии при раннем метастатическом ТНРМЖ является изучение ингибиторов поли-(АДФ-рибоза) полимеразы (PARP). PARP1 выполняет функцию «сенсора» разрывов ДНК и экспрессируется в большинстве случаев РМЖ, в том числе и при ТНРМЖ, и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Имеются сообщения об успешном применении низкомолекулярного активного ингибитора PARP – велипариба. В рандомизированном исследовании III фазы BrighTNess сравнивалась эффективность добавления велипариба к паклитакселу и карбоплатину у 634 пациенток с ТНРМЖ. Полная патоморфологическая регрессия была выше в группе паклитаксела, карбоплатина и велипариба (53 %) по сравнению с группой, получавшей только паклитаксел (31 %) [6].

Онкогенные повреждения в пути PI3K/AKT менее распространены, но тем не менее они описаны при базальноподобном и LAR подтипах ТНРМЖ. В силу того, что клеточные линии ТНРМЖ, обогащенные андрогеновыми рецепторами, часто имеют мутации PI3KCA, это делает их чувствительными к ингибиторам PI3K/mTOR. Предполагается, что перекрестное взаимодействие между этими двумя путями способствует росту раковых клеток. Valerie N. Barton и ее соавторы провели исследование на ксенотрансплантатах LAR и продемонстрировали возможность комбинации антиандрогена бикалутамида с ингибиторами PI3K при наличии данной мутации [7]. Во II фазе рандомизированного клинического исследования LOTUS пациентам с метастатическим ТНРМЖ в качестве препарата первой линии назначался высоко-селективный ингибитор АКТ ипатасертиб в комбинации с паклитакселем. По предварительным результатам у пациентов с наличием активирующих мутаций PIK3CA/AKT1 и потерей PTEN в группе ипатасертиба медиана ВВП составила 9

месяцев, а в группе плацебо – 4,9 месяцев [18].

Наличие амплификации MYC в 40 % базальноподобных опухолей предполагает, что ингибирование MEK может стать привлекательной стратегией в этой популяции. В рандомизированном исследовании COLET в качестве первой линии терапии метастатического ТНРМЖ оценивался ингибитор MEK1/2 кобиметиниб в сочетании с паклитакселом [25]. Данная комбинация показала умеренное, но недостаточно статистически значимое увеличение ВВП по сравнению с плацебо+паклитаксел. Оценка ингибитора MEK1/2 селуметиниба в комбинации с ингибитором mTOR1/2 вистусетибом в I фазе исследования (NTO2583542) показало стабилизацию заболевания в течение 16 недель [16].

Мезенхимальные подтипы, особенно MSL, могут оказаться чувствительными к ингибиторам гамма-секретазы, которые блокируют путь Notch, участвующий в поддержании пула и дифференцировке стволовых клеток. По результатам первой фазы клинического исследования, которое проводили М.А. Locatelli и соавторы, ингибитор гамма-секретазы PF03084014 в сочетании с доцетакселом у пациентов с распространенным ТНРМЖ вызывал частичный эффект в 16 % случаев и стабилизацию заболевания в 36 % случаев [23].

Настоящий прорыв произвело исследование III фазы ACSENT, в которое включали пациенток с метастатическим ТНРМЖ, получавших ранее минимум две линии системной терапии. Сравнение эффективности проводили между препаратом сацитумаб говитекан и химиотерапией на выбор (эрибулином, капецитабином, гемцитабином или винорелбином). Сацитумаб говитекан представляет собой конъюгат моноклонального антитела, состоящий из трех компонентов. Первым компонентом является гуманизированное моноклональное антитело hRS7 против опухолеассоциированного трансдуктора кальциевого сиг-

нала 2 (TSTD2, Троп-2), экспрессируемого в более чем 90 % случаев ТНРМЖ. Троп-2 участвует в регуляции межклеточной адгезии и ассоциируется с агрессивностью опухоли и ранним метастазированием. Вторым компонентом является 7-этил-10-гидроксикамптотецин (SN-38), представляющий собой активный метаболит химиотерапевтического агента иринотекана. Связующим звеном hRS7 и SN-38 и третьим компонентом является гидролизуемый линкер L2. По результатам исследования ACSENT частота pCR в группе сацитумаба говитекана составила 35 %, а в группе ХТ – 5 %. Медиана беспрогрессивной выживаемости (ВВП) составила 5,6 месяцев в группе сацитумаба говитекана против 1,7 месяцев в группе ХТ. Медиана ОВ в группе сацитумаба говитекана составила 12,1 месяц против 6,7 месяцев в группе ХТ. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило этот препарат для лечения ТНРМЖ в апреле 2020 года [32]. Сложно переоценить важность и актуальность проблемы трижды негативного рака молочной железы. Агрессивный фенотип, несовершенство классификаций, неоднородность выделяемых подтипов, отсутствие известных точек приложения для таргетных препаратов определяют трудности индивидуального подхода и подбора прецизионной терапии. Таким образом, создание в будущем улучшенных классификаций ТНРМЖ, которые бы основывались на эпигенетических профилях и количественных показателях внутриопухолевой гетерогенности, приведет к более совершенному выделению клинически значимых подтипов. Дебют в молодом репродуктивном возрасте, низкие показатели выживаемости и тенденция к негативному исходу заостряют внимание на поисках новых линий терапии ТНРМЖ. Рассмотренные в обзоре данные о гетерогенности этих опухолей, имеющих в них молекулярных перестройках, иммунологическом микроокружении являются основой для персонализированного подхода и назначения

пациентам с ТНРМЖ оптимальных схем терапии, подобранных с учетом знаний о существующих подтипах, что в итоге

позволит улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Манихас А.Г., Бабешкин Р.Н. Современный взгляд на проблему трижды негативного и базальноподобного рака молочной железы. Онкология 2014; 2: 78-80.
2. Орлова Р.В. и соавт. Оценка возможности противоопухолевой терапии трижды негативного рака молочной железы. Клиническая больница 2012; 1: 110-118.
3. Поддубная И.В., Карсладзе Д.А. «Тройной негативный рак» молочной железы. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009; 3: 12-20.
4. Переводчикова Н.И. и соавт. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина; 2018. с. 241.
5. Харитоновна А.А., Смирнова И.А., Киселева М.В. Современные подходы в лечении трижды негативного рака молочной железы. Исследования и практика в медицине 2020; 1(7): 55-65.
6. Sibylle Loibl et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 4: 497-509.
7. Valerie N. Barton et al. Androgen Receptor Biology in Triple Negative Breast Cancer: a Case for Classification as AR+ or Quadruple Negative Disease. Horm. Cancer 2015; 6: 206-213.
8. Schmid P. et al. Atezolizumab in metastatic TNBC (mTNBC): Long-term clinical outcomes and biomarker analyses. Cancer Res. 2017; 77: 2986-2994.
9. Cheang M.C. et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. Clin. Cancer Res. 2008; 14: 1368-1376.
10. Tutt A. et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nature Medicine 2018; 5: 628-637.
11. Hines S.L. et al. Clinical outcomes after a diagnosis of brain metastases in patients with estrogen and/or human epidermal growth factor receptor 2-positive versus triple-negative breast cancer. Ann. Oncol. 2008; 9: 1561-1565.
12. Masuda H. et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. Clin. Cancer Res. 2013; 19: 5533-5540.
13. Cardoso F. et al. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann. Oncol. 2019; 30: 1194-1220.
14. Hahnen E. et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2017; 10: 1378-1385.
15. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 2019; 393: 1440-1452.
16. Garrido-Castro Ana C. et al. Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment. Cancer. Discov. 2019; 2: 176-198.
17. Colpaert C. et al. Intratumoral hypoxia resulting in the presence of a fibrotic focus is an independent predictor of early distant relapse in lymph node-negative breast cancer patients. Histopathology 2001; 39: 416-425.
18. Kim Sung-Bae et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017; 18: 1360-1972.
19. Denkert A. et al. Molecular alterations in triple-negative breast cancer – the road to new treatment strategies. Lancet 2017; 389: 2430-2442.
20. Mittendorf Elizabeth A. [et al.] Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMPas-sion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2020; 396: 1090-1100.
21. Gerber B. et al. Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline-taxane-based chemotherapy in 678 triple-negative primary breast cancers; results from the geparquinto study (GBG 44). Ann. Oncol. 2013; 12: 2978-2984.
22. Echavarria I. et al. Pathological response in a triple-negative breast cancer cohort treated with neoadjuvant carboplatin and docetaxel according to Lehmann's refined classification. Clin. Cancer Res. 2018; 24: 1845-1852.
23. Locatelli M.A. et al. Phase I study of the gamma secretase inhibitor PF-03084014 in combination with docetaxel in patients with advanced triple-negative breast cancer. Oncotarget. 2017; 2: 2320-2328.

24. Adams S. et al. Phase Ib trial of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 1009-1015.
25. Brufsky A. et al. Phase II COLET study: tezolizumab + cobimetinib + paclitaxel (P)/nab-paclitaxel (nP) as first-line (1L) treatment (tx) for patients (pts) with locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNB). *Journal of clinical Oncology* 2019; 37: 1013-1015.
26. Lehmann B.D. et al. PIK3CA mutations in androgen receptor-positive triple negative breast cancer confer sensitivity to the combination of PI3K and androgen receptor inhibitors. *Breast Cancer Res.* 2014; 16: 406-411.
27. Prat A., Perou Charles M. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol. Oncol.* 2011; 1: 5-23.
28. Adams S. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199 *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 2959-2966.
29. Dieci M.V. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Ann. Oncol.* 2014; 25: 608-611.
30. Chang-Qing Y. et al. Recent treatment progress of triple negative breast cancer. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2020; 151: 40-53.
31. Brufsky A.M. et al. RIBBON-2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Bevacizumab in Combination with Chemotherapy for Second-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *JCO* 2011; 32: 4286-4293.
32. Bardia A. et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2019; 8: 741-751.
33. Smirnova O.V., Borisov V.I., Guens G.P. The evolution of knowledge of triple-negative breast cancer: from biology to novel drug treatment. *Malignant Tumours* 2017; 1: 5-17.
34. Shah S.P. et al. The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers. *Nature* 2012; 486: 395-399.
35. Silva J.L. et al. Triple negative breast cancer: A thorough review of biomarkers. *Crit. Rev. in Oncol. Hematol.* 2020; 145: 225-318.
36. Bianchini G. et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2016; 13: 674-690.
37. Denkert C. et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 105-113.
38. Karaayvaz M. et al. Unravelling subclonal heterogeneity and aggressive disease states in TNBC through single-cell RNA-seq. *Nat. Commun.* 2018; 9: 3588.
39. Bareche Y. et al. Unravelling triple-negative breast cancer molecular heterogeneity using an integrative multiomic analysis. *Ann. Oncol.* 2018; 29: 895-902.