

ТРИЧІ-НЕГАТИВНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПРОГНОСТИЧНІ ФАКТОРИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА АНАЛІЗ ВЛАСНИХ ДАНИХ)

Захарцева Л.М., Яновицька М.О., Голобородько О.К., Шатрова К.М.

*Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця,
Київський міський клінічний онкологічний центр,*

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шурика, Київ, Україна,

ORCID ID: 0000-0001-6838-9970, ORCID ID: 0000-0002-5919-081X, ORCID ID: 0000-0001-6106-8162,

ORCID ID: 0000-0002-4829-7267, e-mail: lmzakhartseva@gmail.com, m.yanovytskaya@gmail.com

Резюме. Група тричі-негативних карцином молочної залози, що не мають рецепторів до естрогену, прогестерону та ампліфікації HER2/neu, становить приблизно 10-15% від усіх карцином молочної залози і має найгірші показники виживаності. Ця група є гетерогенною за своїми морфологічними та молекулярними характеристиками, тому виділення підгруп тричі-негативних карцином за додатковими молекулярно-біологічними характеристиками є необхідним. Це дозволить індивідуалізувати лікування та знайти додаткові прогностичні фактори.

Було проведено багато спроб класифікації тричі-негативних карцином різними групами дослідників. Єдиної класифікації на сьогодні не створено. Проте завдяки генетичним дослідженням було виділено базальноподібний підтип, люмінальний андроген-позитивний варіант, які можуть давати додаткову інформацію щодо прогнозу або лікування. Можливим і доцільним також є визначення цих підгруп за допомогою сурогатних імуністохімічних панелей.

Тричі-негативні карциноми молочної залози часто асоційовані з порушенням експресії білка BRCA-1, діагностика якого також дає нові опції для лікування. Серед інших прогностичних факторів, що вивчаються, можна зазначити PD-L1 (дані щодо нього залишаються суперечливими), топоізомеразу *P*а. (TOP2A), роль якої доведена у встановленні чутливості до неoad'ювантної терапії, та ген-супресор пухлин p53, мутація якого корелює з нижчими показниками загальної та безрецидивної виживаності. Подальші дослідження для класифікації підгрупи тричі-негативних карцином з метою індивідуалізації лікування необхідні.

Ключові слова: тричі-негативний рак молочної залози, базальноподібний рак молочної залози, BRCA-1 мутація, прогностичні фактори раку молочної залози.

Вступ. Показники захворюваності на рак молочної залози (РМЗ) найвищі серед усіх онкологічних захворювань жінок. Щороку у світі понад 1,6 мільйона жінок захворюють на РМЗ і більше ніж 500 тис. з них помирають від цієї пухлини [1]. Прогрес у лікуванні РМЗ пов'язують із верифікацією пухлини не тільки на гістологічному, а й на молекулярно-біологічному рівні.

Із тих пір, як була опублікована робота Пероу та ін. про класифікацію раку молочної залози (РМЗ) за допомогою профілювання експресії генів [2], відбувся значний прорив у його лікуванні. Було виділено 5 підгруп РМЗ: люмінальний А, люмінальний В, з ампліфікацією HER2/neu, базальноподібний та підтип, подібний до норми (normal breast like) [3]. Гормонотерапія люмінальних підтипів РМЗ (що мають рецептори до естрогену та прогестерону) та цільова анти-HER2 терапія для РМЗ з ампліфікацією HER2/neu дала змогу значно покращити показники виживаності для цих груп пацієнтів. Але для карцином, які не мають рецепторів до естрогену та прогестерону та ампліфікації HER2/neu (так звані тричі-

негативні) майже єдиною опцією на сьогодні залишається застосування хімотерапії, протоколи якої не завжди чітко прописані [4].

Ця група становить приблизно 10-15% від усіх карцином молочної залози і має найгірші показники виживаності, що залишаються практично на сталому рівні протягом останніх десятиріч. За даними Київського міського клінічного онкологічного центру (КМКОЦ), питома частка тричі-негативних карцином протягом 2008-2017 рр. склала 11,7%. Загальна 5-річна виживаність пацієнтів із цією патологією, що проходили лікування на базі КМКОЦ протягом 2008-2013 рр., склала 69,6%, що на 10% нижче, ніж у хворих на рак люмінального А та В підгруп.

Пошук нових стратегій у цьому напрямку зумовлює необхідність глибокого розуміння тричі-негативних карцином. Ця група є гетерогенною за своїми морфологічними та молекулярними характеристиками [5,6,7,8]. Виділення підгруп тричі-негативних карцином за додатковими молекулярно-біологічними характеристиками дозволить індивідуалізувати лікування цих пацієнтів та знайти додаткові прогностичні фактори.

Claudin-low та молекулярний апокриновий підтип РМЗ. Подальші генетичні дослідження тричі-негативного РМЗ виділили claudin-low варіант та молекулярний апокриновий варіант. Claudin-low підтип характеризується низькою експресією генів, що кодують синтез білків сімейства клаудину, які є молекулами міжклітинної адгезії і беруть участь (разом з E-кадгеріном) в тісних міжклітинних взаємодіях. Морфологічно ці пухлини найчастіше мають метапластичне та медулярне диференціювання. Проте статистично достовірних відмінностей щодо прогнозу цих пухлин у порівнянні з іншими тричі-негативними виявлено не було [9]. Молекулярний апокриновий підтип характеризується наявністю андрогенових рецепторів та апокриновим диференціюванням пухлин, цей варіант асоційований з ранніми рецидивами. Проте цей підтип може бути як тричі-негативним, так і з ампліфікацією HER2/neu [7]. Необхідно зазначити, що цей варіант можна діагностувати і за допомогою імуністохімічного методу. В останньому виданні класифікації пухлин молочної залози BOO3 також виділено карциному молочної залози з апокриновим диференціюванням (яка є тричі-негативною), що асоційована з експресією андрогену [10].

Тричі-негативні та базальноподібні карциноми молочної залози. Підгрупа базальноподібного РМЗ часто ототожнюється з тричі-негативними пухлинами. Основна різниця між цими поняттями, перш за все, полягає у методі діагностики, оскільки базальноподібний РМЗ визначається за допомогою профілювання експресії генів, а тричі-негативний рак – за допомогою імуністохімічного методу [11]. Проте ототожнювати ці поняття не слід. Дослідження показали, що приблизно 70-80% тричі-негативних пухлин є базальноподібними (за гене-

тичним профілюванням вони відносяться до так званих normal-breast like, claudin-low, апокринових пухлин), в той час, як за різними даними 15-45% базальноподібних карцином не є тричі-негативними [12,13].

Тричі-негативні пухлини, які вважаються базальноподібними, мають тенденцію до більш низького диференціювання, частіше виникають у пацієнок молодшого віку (до 40 років), мають нижчі показники 10-річної загальної виживаності та асоційовані з ранніми рецидивами [14]. Проте деякі автори свідчать на користь того, що питома частка базальноподібних пухлин мають більш сприятливий прогноз, ніж прийнято вважати (зокрема, такі морфологічні підтипи як секреторна, аденоїдно-кістозна карциноми молочної залози) [15]. У цьому випадку особливий морфологічний підтип буде мати більшу прогностичну цінність, ніж визначення базальноподібного підтипу.

Оскільки для проведення профілювання експресії генів необхідно мати свіжий або заморожений зразок тканини, що не пройшов через гістологічну проводку (а в багатьох випадках це важко забезпечити), і цей аналіз є коштовним, на сьогодні існує декілька сурогатних імуногістохімічних панелей для визначення підтипів тричі-негативного раку, в тому числі базальноподібного підваріанту РМЗ [16].

Один із варіантів визначення базальноподібного підтипу передбачає позитивну реакцію з CK5/6 або EGFR за наявності тричі-негативного статусу, при цьому будь-яка реакція з цими маркерами вважається позитивним результатом. Інший передбачає позитивну реакцію з CK14 та 34bE12 (включає CK1,4,10,14) та EGFR. Деякі автори також рекомендують визначати 1 базальний цитокератин, EGFR або c-Kit (CD117). Проте єдиної загальноприйнятої панелі до сих пір не розроблено [17].

Спроби класифікації тричі-негативного РМЗ за допомогою профілювання експресії генів. З метою розробки більш поглибленої класифікації тричі-негативних карцином було проведено декілька досліджень. Найбільшою була вибірка у дослідженні, проведеному у 2011 р. Lehmann та ін. [18] на матеріалі 587 пухлин, де було визначено за допомогою геномного аналізу наступні підвиди тричі-негативного РМЗ: базальноподібний 1 типу, базальноподібний 2 типу, мезенхімальний варіант, мезенхімальний стовбуровоподібний варіант, варіант з імунною відповіддю та люмінальний андроген-позитивний підтип. Окрім самої класифікації, було проведено преклінічні дослідження *in vitro*, де було експериментально підтверджено, що окремі таргетні препарати можуть бути ефективні для різних підгруп тричі-негативного РМЗ.

У 2015 році була зроблена ще одна спроба субкласифікувати тричі-негативний РМЗ. Burstein та інші на 198 зразках виділили такі 4 підваріанти пухлин, як люмінальний андроген-позитивний, мезенхімальний, базальноподібний з імуносупресією та базальноподібний з активацією імунної системи. У цій роботі, на відміну від попередньої, було проведено аналіз прогностичного значення цих підгруп та виявлено, що базальноподібний з імуносупресією має найгірші показники виживаності, а базальноподібний з активацією імунної системи, відповідно, найкращі [5].

Науковці з Франції провели власне дослідження із використанням профілювання експресії генів для визначення підгруп тричі-негативного РМЗ на матеріалі 194 зразків пухлин [19]. Вони виділили 3 підгрупи, зокрема люмінальний андроген-позитивний підваріант (єдиний, що повністю збігається з попередніми дослідженнями), базальноподібний з низькою імунною відповіддю та великою кількістю М2-подібних макрофагів та базальноподібний з високою імунною відповіддю та низькою кількістю М2-макрофагів. Пацієнтки з останньої підгру-

пи статистично достовірно мали кращі показники виживаності.

Не дивлячись на певні розбіжності між генетичними дослідженнями для виділення підгруп тричі-негативного РМЗ, можна побачити, що частково дані збігаються. По-перше, абсолютно очевидним є необхідність виділення люмінального андроген-позитивного варіанту, який надає можливість застосування гормонотерапії. По-друге, у всіх класифікаціях виділяють базальноподібний варіант пухлин, вже зазначений вище. По-третє, варіанти з активацією імунної системи (високою імунною відповіддю) відрізняються кращим прогнозом. Проте для цих варіантів із активацією імунної системи характерні певні генетичні особливості пухлинних клітин, і це не пов'язано з кількістю лімфоїдної інфільтрації у мікрооточенні пухлин [18]. Тому встановити приналежність до цього підтипу на основі морфологічних характеристик неможливо. Проте, доведено, що лімфоїдна інфільтрація в мікрооточенні пухлин сама по собі є також прогностичним фактором для тричі-негативного РМЗ [20].

BRCA-1 мутація. Тричі-негативні карциноми молочної залози часто асоційовані з порушенням експресії білка BRCA-1, який відіграє значну роль в процесі життєдіяльності клітин, таких як контроль клітинного циклу, транскрипція, відновлення зруйнованого ДНК, убіквітинація білків [21]. Експресія білка BRCA-1 може бути порушена не тільки в спадкових, а і в спорадичних РМЗ. Встановлено, що карциноми молочної залози з мутацією BRCA-1 краще відповідають на неoad'ювантну хімотерапію, але мають гірші показники виживаності [23,24], а також асоційовані з підвищенням ризиком розвитку метастазів у головний мозок [22]. Дослідження встановили, що група BRCA-1-асоційованих пухлин може отримати більше переваг від хімотерапії з платиновими агентами [25] та інгібіторами ПАПІ [14,26]. Проте особливо актуальною діагностика мутації BRCA-1 стала у світі того, що нещодавно для карцином молочної залози з BRCA-1 мутацією було затверджено один з так званих ПАПІ-інгібіторів (олапаріб), що дає нові опції для лікування [27].

Блок PD-L1. Дані щодо прогностичного значення експресії протеїну PD-L1 у хворих на рак молочної залози залишаються суперечливими. За результатами досліджень декількох мета-аналізів [28,29], експресія PD-L1 асоціюється з метастазами у регіональні лімфатичні вузли, низьким ступенем диференціювання пухлини, відсутністю рецепторів до естрогену та тричі-негативним статусом пухлини. Тому PD-L1 може бути вагомим прогностичним маркером для тричі-негативного раку молочної залози, а також може бути корисним для клініцистів із метою вибору відповідної імунної терапії.

Інші прогностичні фактори. Ще одним прогностичним фактором, асоційованим з тричі-негативним статусом, є фермент топоізомераза II α (TOP2A). Доведена його роль у встановленні чутливості до неoad'ювантної терапії, тому доцільним є дослідження цього білка лише на початку лікування. Кореляції показників виживаності та експресії TOP II α не виявлено [30]. Серед інших прогностичних факторів необхідно зазначити ген-супресор пухлин p53, мутація якого корелює з нижчими показниками загальної та безрецидивної виживаності, а також нижчим ступенем диференціювання тричі-негативних пухлин [31].

Висновки. 1. Тричі-негативний рак молочної залози – гетерогенна група пухлин на молекулярному рівні, що потребує індивідуалізації лікування та пошуку нових прогностичних факторів.

2. Єдиної класифікації тричі-негативного РМЗ на основі профілювання експресії генів не розроблено.

3. Для індивідуалізації лікування та прогнозування захворювання можна рекомендувати визначення

базальноподібного підтипу тричі-негативного РМЗ, наявності BRCA-1 мутації, рецепторів андрогену, білка PD-L1, ферменту TOP2A та мутації p53. Використання імуногістохімічного методу діагностики є доцільним.

4. Подальші дослідження в цій області необхідні.

References:

- Ghoncheh M., Pournamdar Z., Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(S3):43-6. Article 9, Volume 17, S3, June 2016, P. 43-46.
- Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R., Aas T., Geisler S., Johnsen H., [et al.] Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2001. – Vol.98. – P.10869–74. doi: 10.1073/pnas.191367098.
- Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B [et al.] / Molecular portraits of human breast tumours. // *Nature.* – 2000. – Vol. 406(6797): P.747-752.
- Katz H., Alsharedi M. / Immunotherapy in triple-negative breast cancer. // *Med Oncol.* – 2017.-Vol.35(1):13. doi: 10.1007/s12032-017-1071-6.
- Burstein M.D., Tsimelzon A., Poage G.M., [et.al.] / Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. // *Clin. Cancer Res.* – 2015. – Vol.21(7). – P.1688-98.
- Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. // *Oncologist.* 2016 Sep; 21(9): 1050–1062.
- Molecular Classification of Triple-Negative Breast Cancer. / Sung G.A., Seung J.K., Cheungyeul K., Joon J. // *J Breast Cancer.* – 2016 Sep; 19(3). – P.223–230.
- Predictive Biomarker Profiling of > 6000 Breast Cancer Patients Shows Heterogeneity in TNBC, With Treatment Implications. Gatalica Z., Winkler J., SemirVranic S. [et al.] // *Clinical Breast Cancer* 2015. – Vol. 15, Issue 6. – P. 473-481.
- Prat A., Parker J.S., Karginova O., Fan C., Livasy C., Herschkowitz J.I., [et al.] / Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. // *Breast Cancer Res.* – 2010.-12(5): R68. doi: 10.1186/bcr2635.
- WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th Edition, Volume 4 / Edited by Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P.H., van de Vijver M.J. // 2012. – P. 125.
- Jézéquel P., Loussouarn D., Guérin-Charbonnel C., Campion L., [et al.] / Gene-expression molecular subtyping of triple-negative breast cancer tumours: importance of immune response. // *Breast Cancer Res.* – 2015. – 17:43. doi: 10.1186/s13058-015-0550-y.
- Prat A., Perou C.M. / Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. // *Mol Oncol.* – 2011. – Vol.5. – P.5–23. doi: 10.1016/j.molonc.2010.11.003.
- Foulkes W.D., Smith I.E., Reis-Filho J.S. / Triple-negative breast cancer. // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 363. – P.1938–1948.
- Papadimitriou M., Mountzios G., Papadimitriou CA. / The role of PARP inhibition in triple-negative breast cancer: Unraveling the wide spectrum of synthetic lethality. // *Cancer Treat.Rev.*-2018.-Vol.67.-P.34-44. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.04.010.
- Badve S., Dabbs D.J., Schnitt S.J., [et al.] / Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. // *Mod Pathol.*-2011.-Vol.24(2). – P.157-167. doi: 10.1038/modpathol.2010.200. Epub 2010 Nov 12.
- Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., [et al.] / Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. // *Ann Oncol.* – 2013.-Vol.24(9). – P.2206-2223. doi: 10.1093/annonc/mdt303. Epub 2013 Aug 4.
- Diagnostic Pathology: Breast, 2nd Edition. / Lester S., Hicks D. // Elsevier. – 2016. – P. 324-326.
- Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X., [et al.] / Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. // *J. Clin. Investig.* – 2011. –Vol.121(7). – P.2750–2767. doi:10.1172/JCI45014
- Jézéquel P., Loussouarn D., Guérin-Charbonnel C., Campion L., [et al.] / Gene-expression molecular subtyping of triple-negative breast cancer tumours: importance of immune response. // *Breast Cancer Res.* – 2015. – 17:43. doi: 10.1186/s13058-015-0550-y.
- Denkert C., Minckwitz G., Darb-Esfahani S., Lederer B., Heppner B.I., [et al.] / Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. // *Lancet Oncol.* – 2018. – Vol.19. – P. 40–50.
- Кропельницький В.А., Захарцева Л.М., Чешук В.Е. / Структура и функция белка BRCA1. Роль в процессах репарации ДНК. // *Онкология*, 2014. – №4. – С.244-246.
- Zavitsanos P.J., Wazer D.E., Hepel J.T., Wang Y., Singh K., Leonard K.L. / BRCA1 Mutations Associated with Increased Risk of Brain Metastases in Breast Cancer: A 1: 2 Matched-pair Analysis. // *Am. J. Clin. Oncol.*-2018 May 18. doi: 10.1097/COC.0000000000000466.
- Zhu Y., Wu J., Zhang C.,[et al.] / BRCA mutations and survival in breast cancer: an updated systematic review and meta-analysis.// *Oncotarget.* 2016 Oct 25; 7(43): 70113–70127. Published online 2016 Sep 21. doi: 10.18632/oncotarget.12158
- Schmidt M.K., van den Broek A.J., Tollenaar R.A., Smit V.T., Breast Cancer Survival of BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers in a Hospital-Based Cohort of Young Women. // *J Natl Cancer Inst.n* 2017 Aug 1;109(8). doi: 10.1093/jnci/djw329.
- Gerratana L., Fanotto V., Pelizzari G., Agostinetti E., Puglisi F. / Do platinum salts fit all triple negative breast cancers? // *Cancer Treat Rev.* – 2016. –48:34-41. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.06.004. Epub 2016 Jun 11.
- Stover D., Bell C.F., Tolane S.M. / Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy Considerations for Triple-Negative Breast Cancer. // *Amer. J. Hematol. Oncol.* – 2016. – VOL. 12, NO. 3.
- Zimmer A.S., Gillard M., Lipkowitz S., Lee J.M. / Update on PARP Inhibitors in Breast Cancer. // *Curr. Treat. Options Oncol.* – 2018. – Apr 11;19(5):21. doi: 10.1007/s11864-018-0540-2.
- Zhang M., Sun H., Zhao S. [et al.] / Expression of PD-L1 and prognosis in breast cancer: a meta-analysis. // *Oncotarget.* – 2017. – Vol.8(19). – P.31347-31354. doi: 10.18632/oncotarget.15532.
- Kim H.M., Lee J., Koo J.S. / Clinicopathological and prognostic significance of programmed death ligand-1 expression in breast cancer: a meta-analysis. // *BMC Cancer.* – 2017. – 17(1):690. doi: 10.1186/s12885-017-3670-1.
- Triple-negative breast cancer exhibits a favorable response to neoadjuvant chemotherapy independent of the expression of topoisomerase II α . Hiroko N., Ken U., Makiko K., [et al.] // *Mol and Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 4. – P.383-389.
- Yunbao P., Yufen Y., Guoshi L., Yongchang W. P53 and Ki-67 as prognostic markers in triple-negative breast cancer patients. // *PLoS One.* 2017; 12(2): e0172324. doi: 10.1371/journal.pone.0172324

УДК 616-006.6

ТРИЖДЫ-ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ ДАННЫХ)Захарцева Л.М., Яновицкая М.А.,
Голобородко О.К., Шатрова К.М.

*Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца,
Киевский городской клинический онкологический центр,
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шурика, Киев, Украина,
ORCID ID: 0000-0001-6838-9970, ORCID ID: 0000-0002-5919-081X, ORCID ID: 0000-0001-6106-8162, ORCID ID: 0000-0002-4829-7267,
e-mail: lmzakhartseva@gmail.com,
m.yanovytskaya@gmail.com*

Резюме. Группа трижды-отрицательных карцином молочной железы, не имеющих рецепторов к эстрогену, прогестерону и амплификации HER2 \ neu, составляет примерно 10-15% от всех карцином молочной железы и имеет худшие показатели выживаемости. Эта группа является гетерогенной по своим морфологическим и молекулярным характеристикам, поэтому выделение подгрупп трижды-отрицательных карцином по дополнительным молекулярно-биологическими характеристиками необходимо. Это позволит индивидуализировать лечение и найти дополнительные прогностические факторы.

Было проведено много попыток классификации трижды-отрицательных карцином различными группами исследователей. Единой классификации на сегодняшний день не создано. Однако благодаря генетическим исследованиям было выделено базальноподобный подтип карцином, люминальный андроген-позитивный вариант, которые могут давать дополнительную информацию относительно прогноза или лечения. Возможно и целесообразно также определение этих подгрупп с помощью суррогатных иммуногистохимических панелей.

Трижды-отрицательные карциномы молочной железы часто ассоциированы с нарушением экспрессии белка BRCA-1, диагностика которой также дает новые опции для лечения. Среди других прогностических факторов, которые изучаются, можно отметить PD-L1 (данные относительно него остаются противоречивыми), топоизомеразу II α (TOP2A), роль которой доказана в установлении чувствительности к неoadъювантной терапии, и ген-супрессор опухолей p53, мутация которого коррелирует с низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости. Дальнейшие исследования для классификации трижды-отрицательных карцином с целью индивидуализации лечения необходимы.

UDC 616-006.6

TRIPLE-NEGATIVE BREAST CARCINOMA: MOLECULAR AND GENETIC CHARACTERISTICS AND PROGNOSTIC FACTORS (LITERATURE REVIEW AND OWN DATA ANALYSIS)L.M. Zakhartseva, M.O. Yanovytska,
O.K. Goloborodko, K.M. Shatrova

*National Medical Bogomolets University,
Kiev City Clinical Oncology Center,
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine, ORCID ID: 0000-0001-6838-9970, ORCID ID: 0000-0002-5919-081X, ORCID ID: 0000-0001-6106-8162, ORCID ID: 0000-0002-4829-7267, e-mail: lmzakhartseva@gmail.com, m.yanovytskaya@gmail.com*

Abstract. Since the work of Perou about the classification of breast cancer by gene expression profiling has been published, a significant breakthrough in its treatment became evident. Five subgroups of breast cancer were identified: luminal A, luminal B, with amplification of HER2, basal like and normal breast like. Hormonal therapy of luminal subunits of breast cancer (which have oestrogen and progesterone receptors) and target anti-HER2 therapy for breast cancer with HER2 amplification significantly improved survival rates for these groups of patients. However, almost the only option for triple-negative carcinomas, which do not have receptors for oestrogen and progesterone and amplification of HER2, is the use of chemotherapy protocols, which are not always clearly defined.

This group includes 10-15% of all breast carcinomas and has the worst survival rates remaining on constant level over the past decades. According to the data of Kyiv City Clinical Oncology Centre, the percentage of triple-negative carcinomas during 2008-2017 was 11.7%. Overall 5-year survival of these patients (who was treated during 2008-2013 years) is 69.6%.

The group of triple-negative carcinomas is heterogeneous in terms of its morphological and molecular characteristics. That is why additional classification of triple-negative carcinoma by additional molecular-biological characteristics is necessary. This will allow individualizing the treatment and finding additional prognostic factors.

Many attempts were made to classify triple-negative carcinomas. Unified classification has not been created today. However, due to genetic studies, the basal like and luminal androgen-positive variant, which may provide additional information on prognosis or treatment, has been identified. It is also possible and expedient to define these subgroups with the help of surrogate immunohistochemical panels. One of the variants to establish basal like subtype is positive reaction with CK5 / 6 or EGFR in the presence of triple-negative status. In addition, Claudine-low variant was genetically determined, though no influence on prognosis is found for that group of tumors.

Triple-negative breast carcinomas are often associated with a breakage of BRCA-1 protein expression, diagnostics of which also provides new treatment options. It has been found that breast carcinomas with "BRCA-ness" are more responsive to neoadjuvant chemotherapy but have worse survival rates and are associated with an increased risk of developing metastases in the brain.

Among other prognostic factors, which are explored, PD-L1, topoisomerase II α (TOP2A) and the tumor suppressor gene p53 should be mentioned. Data about influence of PD-L1 on treatment and prognosis is controversial. TOP2A can help in identifying sensitivity to neoadjuvant therapy, whereas p53 mutation is correlated with lower overall and non-recurrent survival rates. Further studies of triple-negative breast carcinomas are necessary for the purpose of the treatment individualization.

Keywords: triple-negative breast cancer, basal like breast cancer, BRCA-1 mutation, breast cancer prognostic factors.

Стаття надійшла до редакції 22.06.2018 р.