



AKTUALNE POGLĄDY

Potrójnie receptorowo ujemny rak piersi

William D. Foulkes, MB, BS, PhD, Ian E. Smith, MD, Jorge S. Reis-Filho, MD, PhD

N Engl J Med 2010, 363: 1938-1948.

Analiza doniesień zgromadzonych w bazie PUBMED wykazała, że termin potrójnie receptorowo ujemny rak piersi zastosowano po raz pierwszy w 2006 r. Od tamtej pory posłużono się nim w ponad 600 doniesieniach.¹ Tak duża liczba świadczy o coraz większej uwadze, jaką poświęcają tej postaci nowotworu onkolodzy, patomorfolodzy, genetycy, a także same chore na potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi, które stanowią około 12-17% wszystkich kobiet z rakiem piersi (definicje tego i innych określeń przedstawiono w słowniczku). W grupie chorych na potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi rokowanie jest dość niekorzystne. Nie można u nich zastosować hormonoterapii ani leczenia, dla którego punktem uchwytu jest receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (human epidermal growth factor receptor, HER2).

Morfologicznie postacią raka piersi najbardziej odpowiadającą rakowi potrójnie receptorowo ujemnemu jest rak typu basal-like (synonimy ang.: basal-type, basal-epithelial phenotype, basal breast cancer, basaloid breast cancer). Ten molekularny podtyp raka piersi cechuje się profilem ekspresji genów zbliżonym do profilu ekspresji w komórkach warstwy podstawnej w prawidłowej tkance piersi.² Markery oceniane metodami immunohistochemicznymi są uważane za wyznacznik tego podtypu. Liczne nazwy tej postaci raka piersi świadczą o niepewności co do jej rzeczywistego charakteru.

POTRÓJNIE RECEPTOROWO UJEMNE RAKI PIERSI A RAKI TYPU BASAL-LIKE

Mianem potrójnie receptorowo ujemnych określa się raki piersi pozbawione ekspresji receptorów estrogenowych (estrogen receptor, ER), progesteronowych (progesterone receptor, PR) i HER2. Rak piersi typu basal-like jest jedną z 5 podgrup tego nowotworu, wyróżnionych na podstawie wyników analiz badań profilów ekspresji genów za pomocą mikromacierzy.² Podgrupa ta cechuje się brakiem ekspresji lub słabą ekspresją ER, brakiem nadmiernej ekspresji HER2 oraz ekspresją genów na ogół ulegających ekspresji w komórkach podstawnych (basal-like) lub mioepitelialnych w prawidłowym (fizjologicznym) gruczole (ryc. 1).^{2,3} Wiele raków spełnia wymagania definicji zarówno raka potrójnie receptorowo ujemnego, jak i raka typu basal-like.

Uznanie znaczenia raków typu basal-like wyprzedziło badania ekspresji genów o kilka lat.^{4,5} Określenia tego nie stosowano jednak powszechnie do czasu opublikowania wyników tych badań. Do dziś nie przyjęto jednolitej, zaakceptowanej przez międzynarodowe środowisko definicji nowotworów z tej grupy.³ Ponieważ większość raków typu basal-like to jednocześnie raki potrójnie receptorowo ujemne, a większość raków potrójnie receptorowo ujemnych (około 80%) to także raki typu basal-like,⁶ oba wymienione rodzaje raka uznano za ten sam typ nowotworu.^{7,8} Dane pocho-

Dr Foulkes,
Program in Cancer Genetics,
Research Institute of the McGill
University Health Centre
i Lady Davis Institute
of the Jewish General Hospital,
Montreal, Kanada.

Dr Smith,
McGill University,
Montreal, Kanada
i Breast Unit,
Royal Marsden Hospital
and Institute of Cancer Research,
Londyn, Wielka Brytania.

Dr Reis-Filho,
Breakthrough Breast Cancer
Research Centre,
Institute of Cancer Research,
Londyn, Wielka Brytania.

Adres do korespondencji:
Dr Foulkes,
Program in Cancer Genetics,
Departments of Oncology
and Human Genetics,
Gerald Bronfman Centre
for Clinical Research in Oncology,
McGill University,
546 Pine Ave. W.,
Montreal, QC H2W 1S6,
Canada;
e-mail: william.foulkes@mcgill.ca.

SŁOWNICZEK

- Rak piersi typu basal-like:** Podtyp raka piersi określony na podstawie analizy wyników ekspresji genów w mikromacierzy. Tworzy go heterogenna grupa nowotworów cechujących się brakiem lub słabą ekspresją receptorów estrogenowych, rzadkim występowaniem nadmiernej ekspresji HER2 oraz ekspresją genów wykrywanych zwykle w komórkach mięśniowo-nabłonkowych ludzkiego gruczołu piersiowego.
- Rak piersi związany z BRCA1:** Rak piersi występujący u nosicieli mutacji linii zarodkowej w genie podatności na raka piersi *BRCA1*. Nowotwory te zwykle utraciły heterozygotyczność allelu typu prawidłowego i mają fenotyp potrójnie receptorowo ujemny lub typu basal-like.
- Podtypy raka piersi:** Metoda klasyfikacji raków piersi na podstawie podobieństwa w profilach ekspresji genów, określonych za pomocą analizy hierarchii grup na podstawie tzw. listy wewnętrznych genów (tj. listy genów, między którymi różnice są większe podczas porównywania materiału pochodzącego z odrębnych nowotworów niż podczas porównywania kolejnych próbek pochodzących z tego samego nowotworu). Klasyfikacja ta nie jest ostateczna i prawdopodobnie będzie modyfikowana.
- Przemiana nabłonkowo-mezenchymalna.** Utrata cech komórek nabłonka i nabycie cech komórek mezenchymalnych. Proces dobrze udokumentowany w embriogenezie, gojeniu ran i odnowie tkanek, a także w modelach nowotworów. Definicje opisujące to zjawisko w nowotworach budzą kontrowersje, udowodniono jednak jego występowanie w niektórych nowotworach u ludzi.
- Receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2):** Członek rodziny receptorów związanych z błoną komórkową o aktywności kinazy tyrozynowej (HER1-4). Amplifikacja genu *HER2* występuje w 15-20% raków piersi. Receptor HER2 ulegający nadmiernej ekspresji może być punktem uchwytu leczenia humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, trastuzumabem.
- Rak rdzeniasty piersi:** Rzadki podtyp stanowiący mniej niż 1% inwazyjnych raków piersi. Na ogół przyjmuje formę dobrze odgraniczzonego guza. Typowe cechy histologiczne raka rdzeniastego to jego budowa warstwowa utworzona przez źle zróżnicowane komórki, skąpe podścielisko, wyraźna granica (wydaje się on wciskać w tkankę prawidłową) oraz znaczne naciekanie przez limfocyty. Rokowanie jest zwykle dobre.
- Metaplastyczny rak piersi:** Ogólny termin, który określa grupę raków piersi złożonych z mieszaniny z raka gruczołowego z przewagą obszarów z komórek wrzecionowatych, płaskonabłonkowych lub złośliwych komórek o zróżnicowaniu mezenchymalnym.
- Histologiczny typ raka piersi:** Nowotwór z cechami histologicznymi odpowiadającymi jednemu z 17 histopatologicznych typów raka piersi sklasyfikowanych przez World Health Organization jako odrębne jednostki na podstawie budowy ponad 90% swego obszaru.
- Potrójnie receptorowo ujemny rak piersi:** Nowotwór pozbawiony ekspresji receptorów estrogenowych (ER), progesteronowych (PR) i HER2. Niektórzy uznają za nie nowotwory, w których ER i PR występują w mniej niż 1% komórek, inni, gdy ekspresję tych receptorów stwierdza się w mniej niż 10% komórek. Definicje nowotworów HER2 ujemnych są różne. Dwie najczęściej stosowane to: nowotwory ocenione na podstawie badania immunohistochemicznego na 0/1+ lub na 0/1+ albo 2+, w których metodą hybrydyzacji *in situ* nie wykazano powielenia genu *HER2*.
- Nienadzorowana analiza hierarchii grup:** Termin statystyczny z dziedziny uczenia maszyn, odnoszący się do programu komputerowego wyszukującego podobieństwa i różnice w obserwacjach. W procesie nienadzorowanego uczenia nie podejmuje się prób zwrócenia analizy w jakimkolwiek określonym kierunku. Grupowanie jest odmianą nienadzorowanego uczenia, w którym obserwacje są zbierane w podgrupy, w których obserwacje w obrębie jednej podgrupy są do siebie bardziej podobne niż do obserwacji z innych podgrup. Grupowanie określa się mianem hierarchicznego, gdy w obrębie wcześniej ustanowionych zestawień odkrywa się nowe zestawienia. Taka hierarchia na ogół ma strukturę dendrogramu.
- Inaktywacja chromosomu X:** Podczas embriogenezy samic ssaków dochodzi do represji jednego z dwóch chromosomów X w celu kompensacji jego obecności. W wyniku tego losowego procesu w każdym jądrze występuje nieaktywny chromosom B, zwany ciałem Barra. Wszystkie samice ssaków są zatem mozaikowe, ponieważ w niektórych komórkach dochodzi do ekspresji chromosomu X pochodzącego od matki, a w innych od ojca.

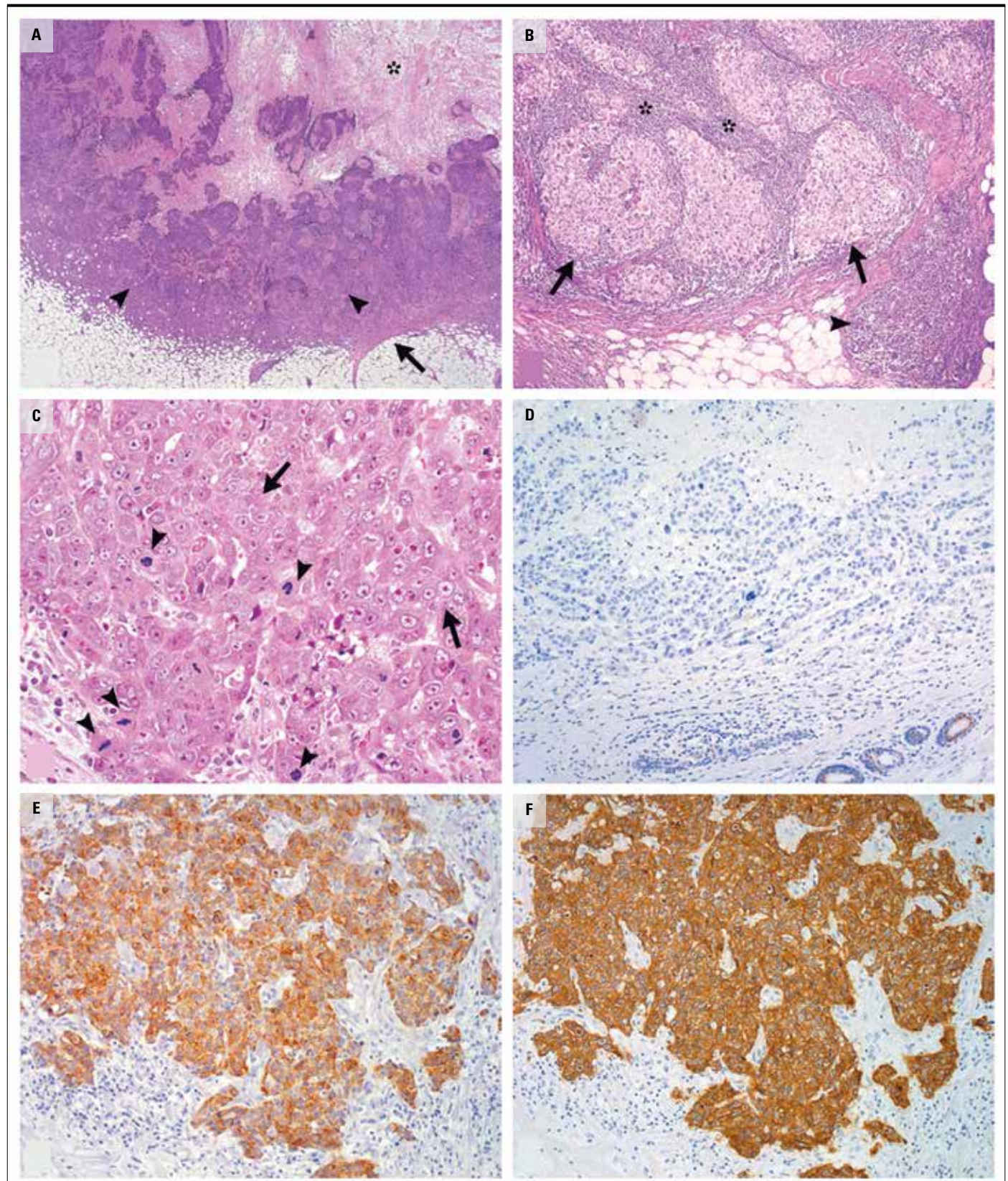
dzące z badań klinicznych, w których wykorzystywano mikromacierz i metody immunohistochemiczne, świadczą jednak, że wcale tak nie jest (tab. 1).

Grupę raków potrójnie receptorowo ujemnych tworzą również inne podtypy molekularne raka piersi. Są to tzw. guzy o małej zawartości klaudyny, opisywane jako raki obfitujące w komórki o właściwościach zbliżonych do komórek macierzystych i wykazujące cechy komórek nabłonkowych przechodzących w komórki mezenchymalne, ponadto podgrupa guzów o dużej zawartości interferonu, rokująca znacznie lepiej niż inne potrójnie receptorowo ujemne raki, a także podgrupa guzów zbudowanych z komórek przypominających prawidłowe komórki piersi, mogących być artefaktami (być może podtyp ten opisano po zbadaniu próbek zawierających nieproporcjonalnie duży odsetek komórek podścieliska i komórek prawidłowych).^{6,7} Analiza immunohistochemiczna wykazała, że 18-40% raków typu basal-like nie wykazuje w badaniach immunohistochemicz-

nych cech genotypowych raka potrójnie receptorowo ujemnego.⁹ W 20% raków typu basal-like stwierdzono ekspresję ER lub nadmierną ekspresję HER2. Na poziomie genetycznym raki potrójnie receptorowo ujemne i raki typu basal-like są wyraźnie heterogenne. Udowodniono amplifikacje wielu regionów genomu, ale częstość występowania każdej z nich jest niewielka.¹⁰

Raki potrójnie receptorowo ujemne i raki typu basal-like stanowią około 15% wszystkich inwazyjnych nowotworów piersi i zwykle wykazują wysoki stopień histologicznej złośliwości.^{3,11} Oba typy raka piersi, potrójnie receptorowo ujemny i typu basal-like, występują częściej u młodych kobiet rasy czarnej i Latynosów niż u młodych kobiet z innych grup etnicznych. Mutacja genu *BRCA1* jest silnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na raka piersi. Ponad 75% raków piersi u nosicieli mutacji *BRCA1* cechuje fenotyp raka potrójnie receptorowo ujemnego, raka typu basal-like lub obu.^{3,11}

RYCINA 1



RYCINA 1. (na poprzedniej stronie)

Cechy histologiczne i immunohistochemiczne raków piersi potrójnie receptorowo ujemnego i typu basal-like.

Guzy potrójnie receptorowo ujemne (części A-D) na ogół charakteryzują się wyraźnie zaznaczonymi granicami (brzeg zmiany nowotworowej wydaje się „wpychać” do normalnej tkanki) (część A, strzałka; barwienie hematoksyliną i eozyną) oraz obszarami martwicy w części centralnej (część A, gwiazdka). Komórki nowotworowe są ułożone w zwarte płaszczyny (grot strzałki) lub skupiska (część B, strzałki; barwienie hematoksyliną i eozyną). Niekiedy jest widoczny wyraźny naciek z limfocytów na obrzeżach i w obrębie zmiany (część B, grot strzałki), komórki nowotworowe są nietypowe i pleomorficzne (część C, strzałki; barwienie hematoksyliną i eozyną). W dużym powiększeniu są widoczne liczne komórki w trakcie mitozy (część C grot strzałek). Brak zarówno receptorów estrogenowych (część D, u góry, z prawidłowymi zrazikami i przewodami zawierającymi komórki z receptorem estrogenowym widoczne w prawym dolnym rogu, barwienie immunohistochemiczne, przeciwciałem anti-receptor estrogenowy, chromogenem, 3,3'-diaminobenzodyną; kontrbarwienie, hematoksylina), jak i receptorów progesteronowych oraz ekspresji HER2 przemawiają za rozpoznaniem potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi. Raki piersi typu basal-like charakteryzują się tym samym potrójnie receptorowo ujemnym fenotypem oraz ekspresją cytokeratyny 5 (część E; barwienie immunohistochemiczne; przeciwciałem przeciwko cytokeratynie 5; chromogenem, 3,3'-diaminobenzodyną; kontrbarwienie, hematoksylina), EGFR (część F, barwienie immunohistochemiczne; przeciwciałem przeciw EGFR; chromogenem, 3,3'-diaminobenzodyną; kontrbarwienie, hematoksylina) lub zarówno cytokeratyny 5 i EGFR.

W porównaniu z kobietami, które nie chorują na raka, u chorych na raka typu basal-like miesiączka pojawia się wcześniej,^{13,14} w okresie przed menopauzą wskaźnik masy ich ciała jest większy,^{13,14} kobiety częściej rodziły¹³ i krócej karmiły piersią.¹³ Czynniki ryzyka rozwoju potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi i raka piersi typu basal-like mogą się różnić od czynników sprzyjających zachorowaniu na nowotwór piersi innego typu. Na przykład w przeciwieństwie do ryzyka rozwoju częściej występującego typu raka o niskim stopniu złośliwości z ekspresją ER, cechującego się większym zróżnicowaniem (raka typu luminal A), ryzyko powstania raka typu basal-like rośnie wraz z liczbą porodów oraz zwiększaniem się wartości stosunku obwodu talii do obwodu bioder.¹³ Wydaje się zatem, że na większą częstość występowania raka potrójnie receptorowo ujemnego i raka typu basal-like u kobiet rasy czarnej i Latynosek wpływają łącznie złożone czynniki genetyczne i społeczne.

Określenie właściwy fenotyp raka typu basal-like (core basal type)^{15,16} wprowadzono w celu opisanie ważnego z klinicznego punktu widzenia podtypu raka piersi, tj. raka potrójnie receptorowo ujemnego, ale także cechującego się ekspresją cytokeratyny 5, receptora naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR) lub obu (ryc. 1). Ponieważ rokowanie chorych na raka o właściwym (core ba-

sal like) fenotypie raka typu basal-like jest gorsze od rokowania chorych na nowotwory pozbawione ekspresji wymienionych markerów,¹⁶ termin ten może być ważny w praktyce klinicznej.

KOMÓRKOWE POCHODZENIE RAKÓW PIERSI TYPU BASAL-LIKE

Odpowiedź na pytanie, czy w prawidłowej piersi występuje swoista i możliwa do określenia komórka, z której wywodzi się rak piersi typu basal-like, budzi kontrowersje. Pewne cechy fenotypowe tego nowotworu są zgodne z cechami komórek macierzystych gruczołu piersiowego. Mimo tych podobieństw uzyskano mocne dowody na to, że rak typu basal-like wywodzi się z grupy komórek prekursorowych przewodów gruczołu.^{17,18} Dlatego jedno z możliwych wyjaśnień określenia rak piersi typu basal-like, oznaczające jego pochodzenie z prawidłowych komórek podstawnych gruczołu piersiowego,¹⁹ wydaje się niewłaściwe. Zwolennicy hipotezy istnienia komórek macierzystych raka piersi twierdzą, że macierzyste komórki nowotworowe ostatecznie odpowiadają za utrzymywanie się populacji komórek złośliwych, zdolnych do tworzenia przerzutów.²⁰ Komórki raków piersi potrójnie receptorowo ujemnych i typu basal-like prezentują zestaw markerów powierzchniowych podobny do obserwowanego w komórkach macierzystych raka piersi. Cechują się one fenotypem CD44+CD24- (przy czym ekspresja CD44 jest nasiloną, a stopień ekspresji CD24 mały lub poniżej możliwości wykrycia) i ekspresją dehydrogenazy aldehydu 1 (aldehyde dehydrogenase 1, ALDH1A1).²¹ Choć populacja komórek z ekspresją tych markerów jest wzbogaconą o komórki ze zdolnością do nowotworzenia, nie każda komórka nowotworowa o takim profilu wykazuje cechy nowotworowych komórek macierzystych.

Komórki macierzyste nowotworu nie muszą się wywodzić z komórek macierzystych danej tkanki. Mogą powstawać ze zróżnicowanych komórek nowotworowych, które nabyły zdolność do samoodnowy.²² Warto zauważyć, że komórki raka piersi, które uległy przemianom z nabłonkowych w mezenchymalne, wykazują cechy odróżniające je od komórek macierzystych raka piersi.²³ (Taka przemiana z komórek nabłonkowych w mezenchymalne jest naturalnym procesem zachodzącym podczas rozwoju zarodkowego, w procesach gojenia rany i odnowy tkanek. Można ją uznać za zasadniczy krok w nabywaniu zdolności do tworzenia przerzutów nowotworowych). Raki piersi typu basal-like często cechują się profilami ekspresji genów zgodnymi z profilami komórek ulegających przemianom nabłonkowo-mezenchymalnej.²⁴ Nie wiadomo zatem, czy wszystkie raki typu basal-like obfitują w komórki macierzyste nowotworu lub zawierają wyjątkowo dużo komórek ulegających przemianom z nabłonkowych w mezenchymalne.

TABELA 1

Główne cechy raków piersi: potrójnie receptorowo ujemnego, typu basal-like i związanego z mutacjami w *BRCA1* w porównaniu z innymi podtypami raka piersi*

Cechy charakterystyczne	Podtyp raka piersi			
	Potrójnie receptorowo ujemny [†]	Basal-like [‡]	Związany z <i>BRCA1</i> [§]	Pozostałe podtypy
Cechy morfologiczne				
Typ histologiczny	Najczęściej występuje rak przewodowy nieokreślonego typu; występują także specjalne typy raka piersi	Najczęściej występuje rak przewodowy nieokreślonego typu; występują także specjalne typy raka piersi	Najczęściej występuje rak przewodowy nieokreślonego typu	Różne
Stopień zróżnicowania histologicznego	Najczęściej 3, czasem 2	Najczęściej 3	Najczęściej 3	Różne
Rdzeniasty lub nietypowy rdzeniasty	Czasem	Czasem	W jednej ósmej przypadków	Bardzo rzadko
Cechy metaplastyczne	Czasem	Czasem	Opisano rzadkie przypadki	Bardzo rzadko
Ekspresja potwierdzona w badaniach immunohistochemicznych				
Receptor estrogenowy	Ujemne (z definicji)	Na ogół ujemne	Na ogół ujemne	Na ogół dodatnie
Receptor progesteronowy	Ujemne (z definicji)	Prawie zawsze ujemne	Na ogół ujemne	Na ogół dodatnie
HER2	Ujemne (z definicji)	Na ogół ujemne	Na ogół ujemne	Na ogół ujemne
EGFR	Często dodatnie	Na ogół dodatnie [¶]	Na ogół dodatnie	Na ogół ujemne
CK5 lub CK17	Często dodatnie	Prawie zawsze dodatnie [¶]	Na ogół dodatnie	Na ogół ujemne
Cyklina E	Na ogół dodatnie	Na ogół dodatnie	Na ogół dodatnie	Na ogół ujemne
Cechy molekularne				
Mutacje <i>TP53</i>	Czasem obecne, często prowadzą do powstania skróconej cząsteczki białka	Czasem obecne, często prowadzą do powstania skróconej cząsteczki białka	Prawie zawsze obecne, prawie zawsze prowadzą do powstania skróconej cząsteczki białka	Rzadko obecne, rzadko prowadzą do powstania skróconej cząsteczki białka
Stopień aneuploidii	Zwykle wysoki	Wysoki	Bardzo wysoki	Zmienny
Profil ekspresji genów	Często podobny do profilu ekspresji komórek podstawnych i niekiedy z niską ekspresją kładyny	Podstawny, z definicji	Zwykle podstawny	Inny niż podstawny, z definicji
Rokowanie				
Rokowanie w pierwszych 5 latach od rozpoznania	Pośrednie	Ogólnie złe	Ogólnie złe	Ogólnie dobre
Odległy nawrót 10 lat od rozpoznania	Rzadko	Bardzo rzadko	Rzadko, ale duże ryzyko kolejnych raków pierwotnych	Bardzo zmienne
Opcje terapeutyczne				
Terapia hormonalna	Nie	Nie	Na ogół nie	Na ogół tak
Trastuzumab	Nie	Nie	Na ogół nie	Na ogół nie
Chemioterapia	Tak; brak jednoznacznego wspólnego stanowiska, ale preferowane schematy zawierające dokсорubicynę lub taksoid	Tak; brak wspólnego stanowiska dotyczącego schematu leczenia	Tak; duże prawdopodobieństwo skuteczności leków uszkadzających DNA	Zwykle tak; korzyści mogą być ograniczone u chorych z rakami z ekspresją ER
Inne leki, które mogą być skuteczne	Leki przeciwwangiogenne, pochodne platyny, inhibitory PARP	Leki przeciwwangiogenne, pochodne platyny, inhibitory PARP	Inhibitory PARP, leki przeciwwangiogenne, pochodne platyny	Wiele typów leków, w zależności od profilu guza

*CK – cytokeratyna, EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu, HER2 – receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu, PARP – polimeraza poli(ADP-rybozy), *TP53* – gen kodujący białko nowotworowe p53.

[†]Raki określa się jako potrójnie receptorowo ujemne na podstawie wyników badań immunohistochemicznych (brak barwienia w kierunku receptorów estrogenowego, progesteronowego i HER2).

[‡]Raki definiowane jako nowotwory typu basal-like na podstawie analizy profilu ekspresji genów, choć definicja ta budzi kontrowersje m.in. z tego powodu termin ten nie został przyjęty w rutynowej praktyce klinicznej. Na przykład laboratoria wykorzystują różne cytokeratyny i wartości progowe do określenia, czy w danym nowotworze występuje ekspresja określonego markera.

[§]Raki definiowane są jako związane z *BRCA1*, jeśli potwierdzono obecność mutacji genu *BRCA1* w komórkach linii zarodkowej.

[¶]Aby spełnić warunki definicji immunohistochemicznej dla fenotypu basal-like w guzie musi zachodzić ekspresja EGFR lub CK5 i musi on być potrójnie receptorowo ujemny.

MUTACJE *BRCA1* W RAKACH PIERSI POTRÓJNIE RECEPTOROWO UJEMNYCH I TYPU BASAL-LIKE

Istnieje związek między szlakiem przemian *BRCA1* a rakami typu basal-like. Znakomita większość nowotworów rozwijających się u kobiet będących nosicielkami mutacji zarodkowej genu *BRCA1*, zwłaszcza jeżeli do rozpoznania doszło przed ukończeniem 50 lat, wykazuje cechy podobne do obserwowanych w niedziedzicznych rakach typu basal-like, a ich fenotyp często przypomina fenotyp raka typu basal-like, o czym świadczą wyniki badań immunohistochemicznych^{25,26} i analiz ekspresji genów przeprowadzone z użyciem mikromacierzy.¹⁹

Wykazane w badaniach immunohistochemicznych podobieństwa między nowotworami związanymi z mutacjami *BRCA1* a rakami typu basal-like wybiegają poza ekspresję cytokeratyn o dużej masie cząsteczkowej (czyli podstawnych), w tym cytokeratyn 5, 14 i 17, aż po ekspresję genów wpływających na przebieg cyklu komórkowego. Zarówno raki piersi typu basal-like, jak i raki występujące u nosicielek dziedzicznych mutacji w genie *BRCA1*, rzadko zawierają powielone kopie genu dla cykliny D1 (*CCND1*). W obu typach nowotworów występuje niewielka ekspresja p27 i większe stężenia białka 2 związanego z kinazą fazy S (*SKP2*), cykliny E, fascyny, kaweoliny 1 i 2, osteonektyny oraz kaspazy 3 niż w niedziedzicznych rakach piersi lub nowotworach związanych z mutacją genu *BRCA2*.^{27,28} W jednym z badań cechą wspólną dla raka typu basal-like i raka związanego z mutacją *BRCA1* okazało się zaburzenie utrzymania prawidłowej inaktywacji chromosomu X,²⁹ co wskazuje, że modyfikacja chromatyny może być kluczem do podobieństw między rakami związanymi z mutacjami *BRCA1* a niedziedzicznymi rakami piersi typu basal-like. W innych badaniach podgrupa raków piersi typu basal-like z niewielką ekspresją *BRCA1* charakteryzowała się znaczącą ekspresją *ID4* (4 inhibitor wiązania DNA), związku hamującego aktywność genu *BRCA1*.^{28,30} (Kluczowe cechy raków potrójnie receptorowo ujemnych, typu basal-like i związanych z mutacją *BRCA1* przedstawiono w tabeli 1).

Mimo braku w rakach piersi somatycznych mutacji *BRCA1*, w niedziedzicznych rakach typu basal-like może dochodzić do zaburzenia szlaku sygnałowego przemian białka *BRCA1*.²⁸ Stężenia białka *BRCA1* określone metodami immunohistochemicznymi mogą być mniejsze w rakach o stopniu złośliwości 3, które nie wykazują ekspresji ER lub PGR i mających fenotyp raka potrójnie receptorowo ujemnego niż w innych typach raka.³¹ W tym zjawisku mogą pośredniczyć mechanizmy epigenetyczne. Rzeczywiście potwierdzono metylację promotora genu *BRCA1* w ponad połowie wszystkich rdzeniastych³² i metaplastycznych²⁸ raków piersi, a więc nowotworów występujących stosunkowo rzadko.³³ W inwazyjnym źle zróżnicowanym raku przewodowym piersi metylacja promotora *BRCA1* zachodzi stosunkowo rzadko, niezależnie od tego, czy są to raki typu basal-like.^{28,34} Podsumowując, rola inaktywacji *BRCA1* w nie-

dziedzicznych rakach piersi typu basal-like pozostaje nieznana i budzi kontrowersje.

W komórkach nabłonka gruczołu piersiowego myszy pozbawionych ekspresji *BRCA1* i białka supresorowego nowotworów TP53 rozwijają się nowotwory wykazujące jednocześnie cechy raka potrójnie ujemnego i raka typu basal-like. Są one bardzo podobne do raków rozwijających się u kobiet będących nosicielkami mutacji genu *BRCA1*.¹⁸ Sugeruje to sprzyjającą rolę białka *BRCA1* w przemianie niezróżnicowanych komórek gruczołu piersiowego w komórki bardziej dojrzałe.³⁵ Na podstawie tych danych i wyników uzyskanych w badaniach przeprowadzonych wśród ludzi wydaje się jednak, że punktem uchwytu takiego działania są komórki z ekspresją markerów przewodowych (luminal) lub komórki z jednoczesną ekspresją markerów przewodowych (luminal) i podstawnych (tj. prekursorów komórek przewodowych).^{17,18,36}

W praktyce klinicznej fenotyp potrójnie receptorowo ujemny lub typu basal-like wskazuje na możliwość występowania dziedzicznej mutacji genu *BRCA1*.^{25,26} Biorąc pod uwagę znamienne nakładanie się cech między rakami potrójnie receptorowo ujemnymi a rakami typu basal-like, dodatkowa przydatność testu oznaczającego ekspresję cytokeratyn i innych markerów związanych z fenotypem podstawnym w określaniu braku bądź występowania mutacji *BRCA1* pozostaje jednak niejasna.^{25,37} W miarę starzenia się nosicielek mutacji *BRCA1* częściej powstają u nich raki z ekspresją ER.³⁸ Nie wiadomo jednak, czy tendencja ta odzwierciedla występowanie raków niedziedzicznych u starszych nosicielek mutacji, czy zmianę roli *BRCA1* w komórkach piersi w miarę starzenia się kobiet.^{30,39}

PRZEBIEG NATURALNY

Raki potrójnie receptorowo ujemne^{15,40,41} i raki typu basal-like osiągają zwykle większe rozmiary niż inne rodzaje raka piersi. Na ogół są źle zróżnicowanymi inwazyjnymi rakami przewodowymi nieokreślonego typu.¹⁶ Różnice dotyczące stanu węzłów chłonnych są mniej wyraźne, ale w dużym badaniu wykazano, że prawdopodobieństwo tworzenia przerzutów w węzłach chłonnych przez raka piersi typu basal-like jest większe w porównaniu z obserwowanym w innych nowotworach piersi.¹⁶ Zarówno raki potrójnie receptorowo ujemne, jak i raki typu basal-like cechuje niezwykle słaba korelacja między wielkością guza pierwotnego a prawdopodobieństwem przeżycia.^{40,43} Gwałtowny szybki wzrost i częste występowanie u kobiet młodych mogą utrudniać ich wykrywanie na podstawie mammografii. W badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym w ramach narodowego programu mammograficznych badań przesiewowych nowotwory te często rozpoznawano jako interwałowe raki piersi.⁴⁴ W przeciwieństwie do raków z dodatnim odczynem w kierunku ER i PR oraz pozbawionych HER2, mogą one wykazywać swoiste cechy

w badaniu MR, takie jak nasilenie sygnału z obrzeża oraz bardzo silny sygnał wnętrza guza w obrazach T2-zależnych.⁴⁵ Raki piersi z właściwym (core) fenotypem basal-like, odmiennie niż raki potrójnie receptorowo ujemne, mogą częściej niż raki posiadające ER tworzyć nawroty miejscowe.⁴⁶ Ponadto, zarówno raki potrójnie receptorowo ujemne, jak i raki typu basal-like częściej niż inne nowotwory piersi tworzą przerzuty do narządów trzewnych, zwłaszcza płuc i mózgu, natomiast rzadko występują ich przerzuty do kości (ryc. 2).⁴⁷⁻⁴⁹

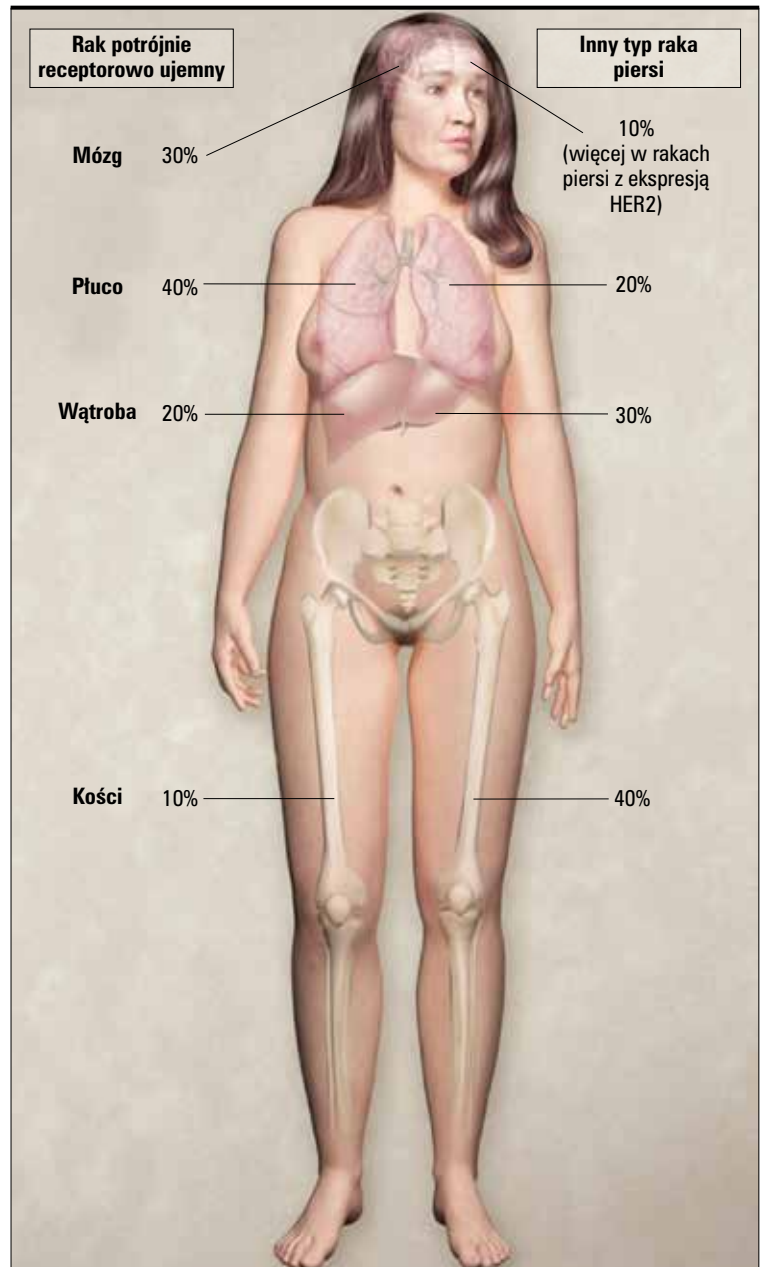
Wyniki wielu badań wykazały, że raki potrójnie receptorowo ujemne i raki typu basal-like to grupa nowotworów źle rokujących. Również raki piersi z nadmierną ekspresją HER2 do czasu wprowadzenia ukierunkowanego przeciwciała monoklonalnego rokowały źle. Nie opracowano dotąd leków o działaniu biologicznym, które można byłoby wykorzystać u chorych na raki potrójnie receptorowo ujemne lub typu basal-like.

Krzywe przeżycia chorych na raka piersi potrójnie receptorowo ujemnego lub typu basal-like różnią się od obserwowanych w przypadku chorych na inne typy nowotworów piersi. Krzywa przeżycia gwałtownie opada w ciągu 3-5 lat od ustalenia rozpoznania, ale po upływie tego czasu rzadko powstają przerzuty odległe (ryc. 3).^{15,16,40,49} Po 10 latach bardziej prawdopodobne jest pojawienie się przerzutów w przypadku chorych na raka posiadającego ER niż u chorych na raka pozbawionego tych receptorów.¹⁶ Tak więc mimo większej agresywności raków potrójnie receptorowo ujemnych i typu basal-like, są one potencjalnie uleczalne z uwagi na swą różnorodność.

LECZENIE

Chore na potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi nie odnoszą korzyści z leczenia hormonalnego ani podawania trastuzumabu. Główną metodą leczenia systemowego jest obecnie chemioterapia, chociaż obserwowane wyniki jej stosowania u chorych na raka potrójnie receptorowo ujemnego są zwykle gorsze w porównaniu z osiąganymi u chorych na inne podtypy raka piersi.^{49,50} Zjawisko to odzwierciedla niekorzystne rokowanie obserwowane w tej podgrupie. Niemniej jednak chemioterapia okazuje się skuteczniejsza u chorych na potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi niż u chorych na częściej występującego raka piersi z dodatnią ekspresją ER (przynajmniej wśród chorych bez przerzutów w węzłach chłonnych).⁴¹ Podobną względną korzyść przynosi leczenie taksoidami. Badania dotyczące stosowania chemioterapii przed operacją sugerują jej dużą skuteczność w niewielkiej grupie chorych na potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi, u których obserwowano całkowitą odpowiedź patologiczną. Natomiast odległe wyniki leczenia stwierdzone u większości chorych, u których po chemioterapii występują przetrwałe ogniska nowotworu, są relatywnie złe (tab. 2).⁴⁹ Spo-

RYCINA 2



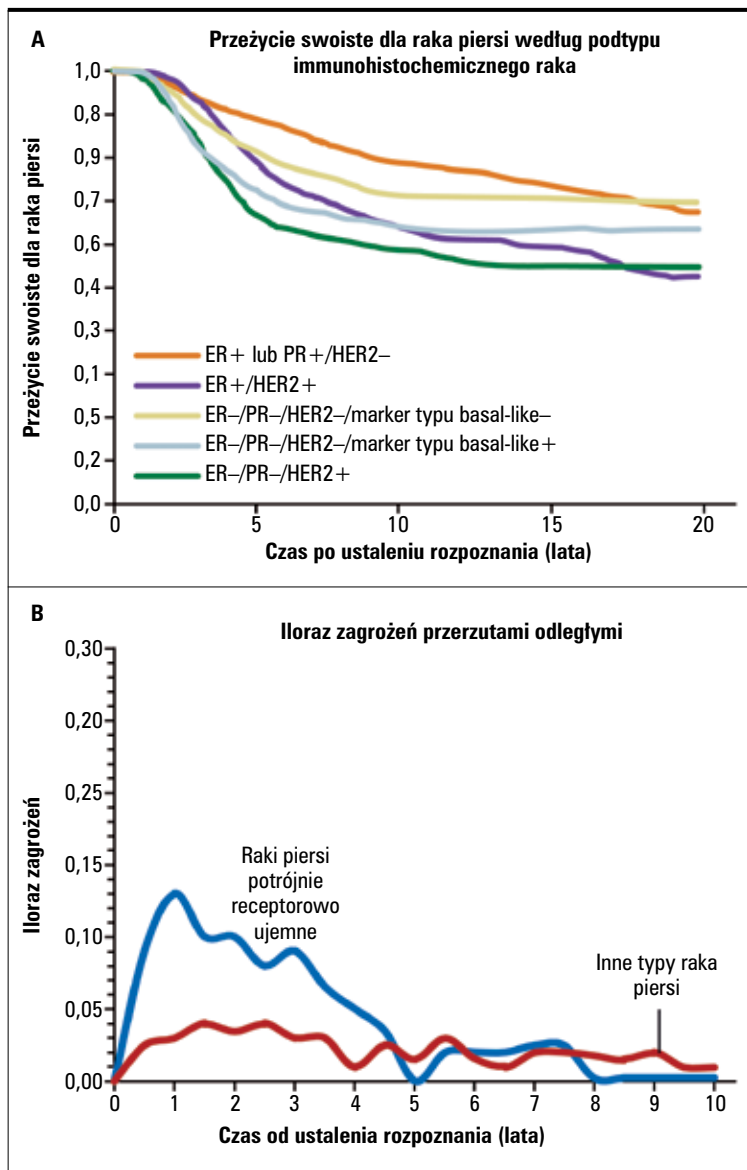
Lokalizacja odległych przerzutów raka potrójnie receptorowo ujemnego w porównaniu z innymi typami raka piersi.

Przedstawiono przybliżone wartości odsetków pierwszych przerzutów odległych w przebiegu raka piersi. Dane z Dent i wsp.,⁴⁷ Rodríguez-Pinilla i wsp.,⁴⁸ oraz Liedtke i wsp.⁴⁹

strzeżenia te sugerują, że w pewnej podgrupie potrójnie receptorowo ujemny rak piersi jest wyjątkowo wrażliwy na chemioterapię, ale u większości chorych korzystny wpływ chemioterapii wydaje się wątpliwy.

Obecnie żadnego ze standardowych schematów chemioterapii nie uznaje się za optymalny dla potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi, dlatego leczenie opiera

RYCINA 3

**Przeżycie po rozpoznaniu raka piersi.**

Część A. Odsetek przeżycia w grupie 3744 kobiet według podtypu nowotworu określonego w badaniu immunohistochemicznym.¹⁶ Wśród kobiet z guzami ER+ lub PR+ i HER2-, inaczej rakiem przewodowym typu A (2625 chorych), wykazano stałe opadanie krzywej przeżycia w miarę upływu czasu. W grupie kobiet z guzami ER+ i HER2+, inaczej rakiem przewodowym typu B (222 chore), obserwowano gwałtowniejsze i dłuższe opadanie krzywej przeżycia niż u chorych na raka przewodowego typu A. W grupie kobiet z guzami ER-, PR- i HER2+ (258 chorych) wykazano jednolicie złe rokowanie (ponieważ chorych tych nie leczono trastuzumabem, ich przeżycie było gorsze niż w jakiegokolwiek grupie chorych badanych obecnie). Wśród 639 chorych na potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi wyróżniono dwie grupy: chore z ekspresją markerów basal-like (cytokeratyny 5 lub EGFR, fenotyp basal-like; 336 chorych), u których wynik leczenia był zły, oraz chore bez ekspresji tych markerów (303 chore), których 20-letnie przeżycie nie różniło się od obserwowanego u chorych na raka przewodowego typu A. (U 302 chorych nie określono podtypu immunohistochemicznego raka). Część B. Iloraz zagrożeń przerzutami odległymi w potrójnie receptorowo ujemnym raku piersi lub raku piersi innego typu.⁴⁰ Dane z Cheang i wsp.,¹⁶ (część A) i Dent i wsp.⁴⁰ (część B).

się na takich samych zasadach, jak u chorych na inne podtypy raka piersi. Wyniki analiz retrospektywnych sugerują, że dodanie docetakselu lub paklitakselu do adiuwantowych schematów zawierających antracykliny może przynosić większą korzyść u chorych na raka pozbawionego ekspresji ER i HER2 niż u chorych na częściej występujące raki posiadające ER dodatnie i pozbawione HER2.^{51,52} Metaanaliza badań porównujących leczenie cyklofosfamidem, metotreksatem i fluorouracyłem z aktywnością schematów opartych na antracyklinach sugeruje większą skuteczność programów z antracyklinami wobec raka potrójnie receptorowo ujemnego,⁵³ chociaż analiza retrospektywna przeprowadzona w jednym z badań sugeruje przeciwstawne wyniki w przypadku raka typu basal-like.⁵⁴ Autorzy prowadzonych obecnie badań klinicznych oceniają przydatność cisplatyny i karboplatyny w leczeniu chorych na potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi. Opierają się oni na założeniu, że zaburzenia czynności BRCA1 i szlaku jego przemian są skutkiem swoistego defektu naprawy DNA, co uwrażliwia komórki nowotworu na działanie tych leków, jak to wykazano w modelach zwierzęcych. Wyniki wstępne sugerują, że u chorych na raka piersi z mutacjami genu *BRCA1*,⁵⁵ a być może również u chorych na raka potrójnie receptorowo ujemnego,⁵⁶ neoadiuwantowe podawanie cisplatyny umożliwi uzyskanie dużego odsetka całkowitych odpowiedzi patologicznych. Zachęcające są też wyniki stosowania w tej grupie chorych nowych leków cytotoksycznych, takich jak icksabepilon.⁵⁷

Trwają badania dotyczące wykorzystania leków o ukierunkowanym działaniu u chorych na potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi. Dodanie inhibitora angiogenezy, bewacyzumabu, do paklitakselu w ramach pierwszej linii leczenia u chorych na przerzutowego raka piersi pozbawionego ekspresji ER i PR (praktycznie u wszystkich nie stwierdzano również ekspresji HER2) skutkowało pewną poprawą wyników. U chorych otrzymujących bewacyzumab i paklitaksel w porównaniu do leczonych wyłącznie paklitaksem wydłużył się czas przeżycia bez progresji (iloraz zagrożeń odpowiednio 0,53 i 0,60).⁵⁸ Obecnie oceniana jest skuteczność bewacyzumabu w ramach adiuwantowego leczenia chorych na potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi. Nadekspresja EGFR jest u chorych na raka potrójnie receptorowo ujemnego częstsza niż u chorych na raki piersi innego typu. Z tego powodu podjęto badanie oceniające skuteczność cetuksymabu, przeciwciała monoklonalnego ukierunkowanego przeciw EGFR, w tej grupie chorych.⁵⁹ Trzeba jednak dodać, że w rakach piersi potrójnie receptorowo ujemnych i typu basal-like często występują nieprawidłowości *PTEN*,⁶⁰ genu kodującego homolog fosfatasy i tensyny, którym zwykle towarzyszy oporność na leczenie ukierunkowane przeciw EGFR. Najbardziej intrygującym punktem uchwytu działania leków u chorych na potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi jest obecnie enzym polimeraza poli(ADP-rybozy) (poly[adenosine diphosphate-ribose], PARP), uczestniczący w naprawie DNA.

TABELA 2

Odsetek przeżyć całkowitych po chemioterapii neoadiuwantowej u kobiet z potrójnie receptorowo ujemnym rakiem piersi i z innymi typami raków piersi			
Zmienne	Potrójnie receptorowo ujemny rak piersi (n=225)	Inny typ raka piersi (n=863)	p
	% kobiet		
Całkowita odpowiedź patologiczna*	22	11	0,03
3-letnie przeżycie całkowite przy całkowitej odpowiedzi patologicznej	94	98	0,24
3-letnie przeżycie całkowite z niecałkowitą odpowiedzią patologiczną	68	88	0,001

*Całkowitą patologiczną odpowiedź ustalano na podstawie wyniku badania tkanki gruczołu piersiowego usuniętej podczas operacji radykalnej. Dane z Liedtke i wsp.⁴⁹

Niedawno przedstawiono zachęcające wyniki wstępnych badań, świadczące o aktywności inhibitorów PARP u chorych na nowotwory powstające pod wpływem mutacji *BRCA*⁶¹ oraz na sporadyczne potrójnie receptorowo ujemne raki piersi. Jednym z takich inhibitorów jest iniparib (znany również jako BSI-201), wykorzystany obecnie w randomizowanym badaniu II fazy przeprowadzonym z udziałem chorych na potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi (ClinicalTrials.gov numer NCT00540358). Dodanie inhibitora do schematu chemioterapii złożonego z gemcytabiny i karboplatyny skutkowało znamiennej poprawą odsetka regresji nowotworu (48 vs 16%, $p=0,002$) i wydłużeniem mediany czasu przeżycia bez progresji (6,9 vs 3,3 miesiąca, iloraz zagrożeń 0,34, $p < 0,001$) oraz mediany czasu przeżycia całkowitego (9,2 vs 5,7 miesiąca, iloraz zagrożeń 0,35, $p < 0,001$).⁶² Uaktualniona analiza wykazała, że mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 12,2 w porównaniu do 7,2 miesiąca (iloraz zagrożeń 0,5, $p=0,005$).⁶³ Również zastosowanie po nieskutecznej chemioterapii innego inhibitora PARP, podawanego doustnie olaparibu, powodowało regresję nowotworu u 41% nosicielek mutacji *BRCA1*, z których u większości występowały potrójnie receptorowo ujemne raki piersi.⁶⁴ W obu przypadkach osiągniętym korzyściom terapeutycznym towarzyszyły minimalne działania niepożądane. Inhibitory PARP i inne leki o działaniu ukierunkowanym są obecnie głównym przedmiotem badań klinicznych dotyczących leczenia chorych na potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi.

PODSUMOWANIE

Przebieg kliniczny raków piersi potrójnie receptorowo ujemnych i typu basal-like jest wybitnie agresywny. Mniejsza część tych nowotworów jest bardzo wrażliwa na chemioterapię, co wiąże się z korzystnym rokowaniem w takiej sytuacji, jeśli nawet stosowano konwencjonalne schematy chemioterapii. Ponadto w niektórych rakach potrójnie receptorowo ujemnych i typu basal-like występują zaburzenia szlaku przemian *BRCA1*, co uwrażliwia je na działanie pochodnych platyny i inhibitorów enzymu PARP, ukierunkowanych wybiórczo przeciw ko-

mórkom pozbawionym możliwości prawidłowej naprawy DNA przez homologiczną rekombinację. Wydaje się bardzo prawdopodobne, że raki piersi każdego z omawianych typów nie są odrębnymi schorzeniami, lecz raczej stanowią łącznie grupę różnych chorób. Należy zatem podjąć badania, mające na celu wyjaśnienie molekularnego podłoża występującej różnorodności, a następnie wyłonienie czynników wyróżniających ważne z terapeutycznego punktu widzenia cechy raków piersi potrójnie receptorowo ujemnych i typu basal-like.

Ustalenie rozpoznania raka potrójnie receptorowo ujemnego poważnie wpływa na wybór metody leczenia systemowego. Ponieważ nie przyjęto dotąd obowiązującej powszechnie definicji raka piersi typu basal-like, trudno się dziwić, że jego rozpoznanie nie decyduje o wyborze leczenia, zwłaszcza, że część z tych nowotworów wykazuje ekspresję ER lub nadmierną ekspresję HER2. Można utrzymywać, że zamiast wykrywania podgrup molekularnych raka potrójnie receptorowo ujemnego, o określonych cechach i rokowaniu (np. rak typu basal-like lub z niewielką ekspresją kładyny), cenniejsze byłoby określanie chorych na raki potrójnie receptorowo ujemne potencjalnie odpowiadających na określone leki (lub ich skojarzenia) oraz na leczenie o ukierunkowanym działaniu. Posługiwanie się określeniami rak potrójnie receptorowo ujemny lub rak typu basal-like ma charakter raczej operacyjny niż diagnostyczny i z czasem prawdopodobnie zostanie zastąpione inną, bardziej swoistą terminologią.

Badanie otrzymało granty z fundacji Susan G. Komen for the Cure (dr Foulkes) i Breakthrough Breast Cancer (dr Reis-Filho).

Formularze dotyczące konfliktów interesów dostarczone przez autorów są dostępne wraz z pełnym tekstem niniejszego artykułu na stronie NEJM.org.

Autorzy Dziękują Virginii Manning za pomoc w opracowaniu wcześniejszej wersji ryciny 2 oraz Britcie Weigelt za pomoc w opracowaniu wcześniejszej wersji manuskryptu.

From The New England Journal of Medicine 2010; 363: 1938-1948. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2010, 2011 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

PIŚMIENNICTWO

- 1 Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol* 2005;23:7350-60.
- 2 Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-52.
- 3 Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol* 2008;26:2568-81.
- 4 Dairkee SH, Mayall BH, Smith HS, Hackett AJ. Monoclonal marker that predicts early recurrence of breast cancer. *Lancet* 1987;1:514.
- 5 Malzahn K, Mitze M, Thoenes M, Moll R. Biological and prognostic significance of stratified epithelial cytokeratins in infiltrating ductal breast carcinomas. *Virchows Arch* 1998;433:119-29.
- 6 Weigelt B, Baehner FL, Reis-Filho JS. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *J Pathol* 2010;220:263-80.
- 7 Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:790-800.
- 8 Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 2007;9:R65.
- 9 Bertucci F, Finetti P, Cervera N, et al. How basal are triple-negative breast cancers? *Int J Cancer* 2008;123:236-40.
- 10 Turner N, Lambros MB, Horlings HM, et al. Integrative molecular profiling of triple negative breast cancers identifies amplicon drivers and potential therapeutic targets. *Oncogene* 2010;29:2013-23.
- 11 Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology* 2008;52:108-18.
- 12 Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California Cancer Registry. *Cancer* 2007;109:1721-8.
- 13 Millikan RC, Newman B, Tse CK, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:123-39.
- 14 Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, et al. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:439-43.
- 15 Tischkowitz M, Brunet JS, Bégin LR, et al. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 2007;7:134.
- 16 Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res* 2008;14:1368-76.
- 17 Lim E, Vaillant F, Wu D, et al. Aberrant luminal progenitors as the candidate target population for basal tumor development in BRCA1 mutation carriers. *Nat Med* 2009;15:907-13.
- 18 Molyneux G, Geyer FC, Magnay FA, et al. BRCA1 basal-like breast cancers originate from luminal epithelial progenitors and not from basal stem cells. *Cell Stem Cell* 2010;7:403-17.
- 19 Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:8418-23.
- 20 Wicha MS, Liu S, Dontu G. Cancer stem cells: an old idea — a paradigm shift. *Cancer Res* 2006;66:1883-90.
- 21 Morrison BJ, Schmidt CW, Lakhani SR, Reynolds BA, Lopez JA. Breast cancer stem cells: implications for therapy of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2008;10:210.
- 22 Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer* 2008;8:755-68.
- 23 Mani SA, Guo W, Liao MJ, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008;133:704-15.
- 24 Sarrió D, Rodríguez-Pinilla SM, Hardisson D, Cano A, Moreno-Bueno G, Palacios J. Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer relates to the basal-like phenotype. *Cancer Res* 2008;68:989-97.
- 25 Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1482-5.
- 26 Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005;11:5175-80.
- 27 Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer* 2004;4:814-9.
- 28 Turner NC, Reis-Filho JS, Russell AM, et al. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *Oncogene* 2007;26:2126-32.
- 29 Richardson AL, Wang ZC, De Nicolo A, et al. X chromosomal abnormalities in basal-like human breast cancer. *Cancer Cell* 2006;9:121-32.
- 30 Manié E, Vincent-Salomon A, Lehmann-Che J, et al. High frequency of TP53 mutation in BRCA1 and sporadic basal-like carcinomas but not in BRCA1 luminal breast tumors. *Cancer Res* 2009;69:663-71.
- 31 Abd El-Rehim DM, Ball G, Pinder SE, et al. High-throughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large well-characterised series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analyses. *Int J Cancer* 2005;116:340-50.
- 32 Esteller M, Silva JM, Dominguez G, et al. Promoter hypermethylation and BRCA1 inactivation in sporadic breast and ovarian tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:564-9.
- 33 Weigelt B, Reis-Filho JS. Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy? *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6:718-30.
- 34 Matros E, Wang ZC, Lodeiro G, Miron A, Iglehart JD, Richardson AL. BRCA1 promoter methylation in sporadic breast tumors: relationship to gene expression profiles. *Breast Cancer Res Treat* 2005;91:179-86.
- 35 Foulkes WD. BRCA1 functions as a breast stem cell regulator. *J Med Genet* 2004;41:1-5.
- 36 Gorski JJ, James CR, Quinn JE, et al. BRCA1 transcriptionally regulates genes associated with the basal-like phenotype in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122:721-31.
- 37 Collins LC, Martyniak A, Kandel MJ, et al. Basal cytokeratin and epidermal growth factor receptor expression are not predictive of BRCA1 mutation status in women with triple-negative breast cancers. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1093-7.
- 38 Foulkes WD, Metcalfe K, Sun P, et al. Estrogen receptor status in BRCA1- and BRCA2-related breast cancer: the influence of age, grade, and histological type. *Clin Cancer Res* 2004;10:2029-34.
- 39 Tung N, Wang Y, Collins LC, et al. Estrogen receptor positive breast cancers in BRCA1 mutation carriers: clinical risk factors and pathologic features. *Breast Cancer Res* 2010;12:R12.
- 40 Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13:4429-34.
- 41 Colleoni M, Cole BF, Viale G et al. Classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy is more effective in triple-negative, node-negative breast cancer: results from two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2966-73.
- 42 Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE, et al. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *J Pathol* 2004;203:661-71.
- 43 Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, Green AR, Ellis IO. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:199-204.
- 44 Collett K, Stefansson IM, Eide J, et al. A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1108-12.
- 45 Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathologic findings. *Radiology* 2009;250:638-47.
- 46 Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010;28:1684-91.
- 47 Dent R, Hanna WM, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:423-8.
- 48 Rodríguez-Pinilla SM, Sarrió D, Honrado E, et al. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006;12:1533-9.
- 49 Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1275-81.
- 50 Tan DS, Marchío C, Jones RL, et al. Triple negative breast cancer: molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracycline-treated patients. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:27-44.
- 51 Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, et al. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1496-506.
- 52 Ellis P, Barrett-Lee P, Johnson L, et al. Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): an open-label, phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1681-92.
- 53 Di Leo A, Isola J, Piette F, et al. A meta-analysis of phase III trials evaluating the predictive value of HER2 and topoisomerase alpha in early breast cancer patients treated with CMF or anthracycline-based adjuvant therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:Suppl:24s. abstract.
- 54 Cheang M, Chia SK, Tu D, et al. Anthracycline in basal breast cancer: the NCIC-CTG trial MA5 comparing adjuvant CMF to CEF. *J Clin Oncol* 2009;27:Suppl:15s. abstract.

55 Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:359-63.

56 Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1145-53.

57 Baselga J, Zambetti M, Llombart-Cussac A, et al. Phase II genomics study of ixabepilone as neoadjuvant treatment for breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:526-34.

58 Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-76.

59 Carey LA, Rugo HS, Markom PK, et al. TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triple-negative (basal-like) breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:Suppl:15s. abstract.

60 Marty B, Maire V, Gravier E, et al. Frequent PTEN genomic alterations and activated phosphatidylinositol 3-kinase pathway in basal-like breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2008;10:R101.

61 Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361:123-34.

62 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. *J Clin Oncol* 2009;27:Suppl:15s. abstract.

63 O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen J, et al. Final results of a randomized phase II study demonstrating efficacy and safety of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). *Cancer Res* 2009;69:Suppl:24s. abstract.

64 Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. 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;376:235-44.

KOMENTARZ



Prof. dr hab. n. med.
Maciej Krzakowski
Klinika Nowotworów Płuca
i Klatki Piersiowej,
Centrum Onkologii
– Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Warszawa

Zastosowanie nowoczesnych metod diagnostyki pozwoliło wyodrębnić kilka typów raka piersi, które różnią się pod względem charakterystyki genetycznej i ekspresji białek oraz markerów proliferacji. Jeden z wspomnianych typów (basal-like) stanowi około 15% wszystkich raków piersi i u większości chorych (70-80%) charakteryzuje się brakiem ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych (estrogenowego – ER i progesteronowego – PgR) oraz amplifikacji genu *HER2* lub/i ekspresji odpowiedniego białka receptorowego (*HER2*), a także wysokim wskaźnikiem proliferacji i ekspresją kilku białek (np. cytokeratyny 5/6) oraz mutacjami w genach *BRCA1* i *TP53*.^{1,2}

Raki piersi, których komórki nie wykazują ekspresji ER, PgR ani *HER2*, są określane mianem potrójnie ujemnych. Histologicznie są najczęściej rakami przewodowymi o wysokim stopniu złośliwości i mają zwykle agresywny przebieg naturalny z częstym występowaniem przerzutów (zwłaszcza w płucach i mózgu). Dotychczas nie ustalono optymalnego postępowania u chorych na raka potrójnie ujemnego, ale wyniki dotychczasowych analiz, głównie retrospektywnych, wskazują na przydatność taksoidów³ oraz pochodnych platyny u chorych z mutacjami w genie *BRCA1*.^{4,5} Wyniki badań nad wykorzystaniem leków ukierunkowanych molekularnie (przede wszystkim antyangiogennych) są sprzeczne – korzyści uzyskanych ze stosowania bevacizumabu łącznie z paklitaksellem nie potwierdzono w badaniach, w których wykorzystywano docetaksel.⁶ U chorych na raka potrójnie ujemnego z mutacją w genie *BRCA1* uzyskano obiecujące wyniki w badaniach, podczas których podawano inhibitory PARP (polyadenosine diphosphate-ribose polymerase).⁷ Wszystkie dostępne dane wskazują, że na potrójnie ujemnego raka piersi składa się zróżnicowana grupa nowotworów. Istnieje pilna potrzeba pro-

wadzenia dalszych badań, mających na celu wyłonienie genetycznych i molekularnych biomarkerów, świadczących o korzyściach płynących z dotychczasowych oraz nowych metod leczenia farmakologicznego.

Autorzy omawianego artykułu szczegółowo przedstawiają charakterystykę genetyczną i molekularną potrójnie ujemnych raków piersi, która może mieć znaczenie w określeniu najlepszego sposobu postępowania. Zrozumienie wspomnianych badań klinicznych (w tym niepowodzeń obserwowanych w niektórych podgrupach chorych). Wbrew pozorom, wstępne określenie czynników predykcyjnych jest najczęściej bardziej opłacalne z punktu widzenia nauki i praktyki klinicznej niż retrospektywne analizy prowadzone w celu identyfikacji podgrup chorych, mających największą szansę na odniesienie korzyści z leczenia. Niestety, zalecana chronologia rozwoju metod leczenia farmakologicznego często nie jest stosowana, co sprawia, że optymalne wykorzystanie nowych leków budzi kontrowersje.

Zachęcam do uważnej lektury artykułu, który jest wzorcem rzetelnej interpretacji teoretycznej wiedzy na temat raka piersi.

PIŚMIENNICTWO

- 1 Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-752.
- 2 Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol* 2005;23:7350-7360.
- 3 Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007;8:235-244.
- 4 Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:359-363.
- 5 Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1145-1153.
- 6 Chan A, Miles DW, Pivrot X. Bevacizumab in combination with taxanes for the first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21:2305-2315.
- 7 Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. 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;376:235-244.