



Trojno negativni rak dojk

Triple negative breast cancer

Tanja Tašner Rajtmajer,¹ Darja Arko,^{1,2} Iztok Takač,^{1,2} Monika Sobočan¹

Izvleček

Trojno negativni rak dojk (TNRD) predstavlja 10–20 % vseh primerov raka dojk. Zanj je značilno, da estrogenski receptorji, progesteronski receptorji in receptor HER2 niso izraženi. Kadar je tumor negativen tudi za androgene receptorje, govorimo o četverno negativnem raku dojk. TNRD se v številnih lastnostih razlikuje od ostalih tipov raka dojk. Incidenca je višja pri Afroameričankah in mlajših ženskah. Histološko gre večinoma za invazivne duktalne karcinome, ki so v večjem deležu slabo diferencirani. Pogosteje pride do sistemskega razsoja bolezni kot pa do lokalnega recidiva. Pogosteje kot ostale vrste raka dojk zaseva v visceralne organe. Slabše je celokupno preživetje, čas do ponovitve bolezni pa je krajši. Edino učinkovito standardno sistemsko zdravljenje je kemoterapija. Med novejšimi zdravili za zdravljenje TNRD kažejo svojo učinkovitost zaviralci PARP in imunoterapija, vendar le pri določenih podtipih TNRD. Številne klinične raziskave na tem področju že potekajo.

Abstract

Triple negative breast cancer (TNBC) represents 10–20% of all breast cancer types and is characterized by the lack of expression of oestrogen receptors, progesterone receptors and HER2 receptor. If the tumour is negative also for androgen receptors, it is called quadruple negative breast cancer. TNBC differs in many ways from other types of breast cancer. The incidence is higher in Afro-Americans and younger women. Histologically, tumours are mainly high-grade invasive ductal carcinomas. Systemic spread is more common than local recurrence, and there are more visceral metastases. Compared to other types of breast cancer, time to disease recurrence is shorter and overall survival is worse. The only effective standard systemic treatment is chemotherapy. PARP inhibitors and immunotherapy show promising results in some subtypes of TNBC. Several clinical trials are still ongoing.

¹ Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

² Medicinska fakulteta Maribor, Univerza v Mariboru, Maribor, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Tanja Tašner Rajtmajer, e: tanja.tasner@gmail.com

Ključne besede: epidemiologija; razvrščanje; klinični potek; zdravljenje

Key words: epidemiology; classification; clinical course; treatment

Prispelo / Received: 22. 11. 2019 | **Sprejeto / Accepted:** 23. 6. 2021

Citirajte kot/Cite as: Tašner Rajtmajer T, Arko D, Takač I, Sobočan M. Trojno negativni rak dojk. Zdrav Vestn. 2022;91(1–2):61–8. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3011>



Avtorske pravice (c) 2022 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

1 Uvod

Rak dojk je (razen nemelanomskega kožnega raka) po podatkih Registra raka Republike Slovenije za leto 2016 v Sloveniji daleč najpogostejši rak pri ženskah (1). V letu 2016 je v Sloveniji za rakom dojk na novo zbolelo 1.386 žensk. Torej je incidenca 133,2 na 100.000 žensk (1).

Del izmed vrst raka dojk je trojno negativni rak dojk (TNRD). Gre za heterogeno skupino primerov raka, za katere je značilno, da estrogenski receptorji, progesteronski receptorji in humani receptorji epidermalnega rastnega faktorja tipa 2 (*angl.* human epidermal growth factor receptor 2, HER2) niso izraženi. TNRD ima agresivnejši potek in slabše preživetje (2).

2 Epidemiologija in etiologija

TNRD predstavlja 10–20 % vseh primerov raka dojk (3-8). Incidenca bolezni je višja pri Afroameričankah in pri mlajših ženskah (8,9). Analize podatkov Kalifornijskega registra raka, zbranih med letoma 1988 in 2006, so pokazale, da je TNRD pogostejši pri Afroameričankah v primerjavi z drugimi rasami v vseh starostnih skupinah. Iz analiz je razvidno tudi, da se s starostjo večja predvsem incidenca drugih tipov raka dojk, medtem ko je incidenca TNRD ves čas pod 50 primerov na 100.000 žensk. Plato v incidenci TNRD se pojavi po 60. letu starosti (10). V večji raziskavi, v kateri so iskali povezavo med reproduktivnimi dejavniki in TNRD, in je zajemala 2.658 bolnic z rakom dojk (od tega 554 s TNRD) in 2.448 kontrol so ugotovili, da dojenje zmanjšuje tveganje za TNRD; starost ob menarhi, starost ob prvem porodu in rodnost pa niso bili povezani s tveganjem za TNRD (11). Za razliko od ostalih tipov raka dojk TNRD ni povezan s starostjo ob menopavzi, z menopavznim statusom in s tipom menopavze. Prav tako naj s TNRD ne bi bila povezana uporaba eksogenih hormonov – oralna kontracepcija in hormonsko nadomestno zdravljenje. Pozitivna družinska anamneza poveča tveganje za vse tipe raka dojk (9). Kontroverzna pa ostaja povezava med TNRD in debelostjo. Metaanaliza, ki jo je leta 2013 objavila Pierobonova s sodelavci, je pokazala, da imajo debele ženske (indeks telesne mase – ITM > 30) za 20 % večje tveganje za TNRD v primerjavi z ženskami z ITM < 30 (12). V drugi raziskavi so ugotovili, da je 50 % žensk s TNRD debelih, medtem ko je bil ta delež pri drugih tipih raka dojk nižji in znaša 36 % (13). Kasneje objavljena raziskava iz leta 2015, ki je zajemala Afroameričanke, tega ni potrdila. So pa ugotovili, da je bil višji ITM (> 35)

pri ženskah po menopavzi povezan z nižjim tveganjem za TNRD, pri mlajših ženskah pa ITM ni bil povezan s pojavnostjo TNRD v primerjavi z ostalimi tipi raka dojk (14).

Zaradi agresivnega poteka bolezni je TNRD, kljub manjšemu deležu med tipi raka dojk, odgovoren za velik del smrti, ki so povezane s to boleznijo (8). Retrospektivna raziskava, ki jo je objavila Dent s sodelavci, je pokazala, da so bile ženske s TNRD ob diagnozi mlajše, imele so večje tveganje za ponovitev bolezni z oddaljenimi zasevki in za smrt znotraj 5 let od postavitve diagnoze, vendar ne kasneje. Prav tako je bila velikost tumorja pri bolnicah s TNRD v primerjavi s tumorji ostalih tipov raka dojk ob postavitvi diagnoze večja (5).

BRCA 1 in BRCA 2 sta tumorska supresorska gena, ki sodelujeta pri popravljanju poškodb DNK. Mutacije teh genov povečajo možnost za razvoj raka dojk. Leta 2018 je bila objavljena metaanaliza, ki je preučevala povezavo med statusom BRCA in TNRD. Pokazala je, da je TNRD bolj pogost pri bolnicah z mutacijo BRCA 1 v primerjavi z nosilkami mutacije BRCA 2 in pri tistih brez mutacije (15). Med nosilkami mutacije BRCA 1, ki zbolijo za rakom dojk, gre v 70 % za TNRD (16). Mutacija BRCA 1 in BRCA 2 se pri raku dojke pojavljata v 3,4 % (17), pri TNRD pa v obsegu do 37 % (18,19).

3 Lastnosti, histološke preiskave in razvrščanje TNRD

Tako kot velja za vse tipe raka dojk, je tudi velika večina (približno 95 %) TNRD histološko invazivnih duktalnih karcinomov. Drugi histološki tipi so še medularni karcinom, lobularni karcinom, metaplastični karcinom in ostali redkejši tipi (2,20,21).

Diagnosticiranje TNBC temelji na določanju statusa hormonskih receptorjev (HR) in receptorja za HER2 na vzorcih debeloigelnih biopsij ali na vzorcih odstranjenih tumorjev. Določanje estrogenskih (ER) in progesteronskih receptorjev (PR) pri raku dojke je imunohistokemično. HR in status HER2 določamo v akreditiranih laboratorijih v skladu s priporočili Ameriškega združenja za internistično onkologijo (*angl.* American Society of Clinical Oncology, ASCO) in Ameriškega združenja patologov (*angl.* College of American Pathologists, CAP), ki določajo natančne protokole za pripravo tkiva in oceno vzorcev (22,23). Pomembno je, da je čas od prevzema tkiva do fiksacije čim krajši (6–72 ur), da so rezine odvzete na 5 mm. Laboratorij mora imeti natančno

zabeležen čas obdelave vzorcev, imeti pa mora tudi notranjo in zunanjo kontrolo kakovosti. Kadar so v vzorcih tkiva raka dojke prisotni receptorji na jedru tumorskih celic v 1–100 %, se izvid opredeli kot hormonsko pozitiven tumor. Delež pozitivnih celic more biti naveden v patohistološkem izvidu. Uspešnost hormonske terapije je sorazmerna z deležem hormonsko pozitivnih celic, zato v primeru, ko so receptorji prisotni le v 1–10 % celic, govorimo o nizko pozitivnih tumorjih. Zlasti v takšnih primerih je pomemben nadzor kakovosti, saj so podatki o učinkovitosti hormonskega zdravljenja v takih primerih omejeni. Tumor je hormonsko neodvisen, kadar so hormonski receptorji prisotni v manj kot 1 % celic (22,24). Pomembno je, da odstotek zrcali število pozitivnih celic v celotnem vzorcu, ne pa le področja z največjo izraženostjo (24).

Gen HER2 kodira receptor za rastni faktor in je pomnožen pri okoli 15 % raka dojke (25). Status HER2 določamo imunohistokemično in ali s fluorescenčno hibridizacijo *in situ* (FISH). Kadar je tumor imunohistokemično negativen ali ima šibko membransko imunohistokemično reakcijo in praviloma normalno število genov HER2, govorimo o HER2 negativnem tumorju (23,25). Imunohistokemijsko razvrstimo tumorje glede na delež obarvanih celic v štiri skupine: negativna reakcija (0), šibko pozitivna reakcija (1+), zmerno pozitivna (2+) in pozitivna (3+) reakcija. Kadar je reakcija 0 ali 1+ je tumor HER2 negativen, kadar je 3+ je pozitiven. V primeru 2+ je sklepanje o pomnožitvi gena nezanesljivo, zato je potrebno opraviti še hibridizacijo *in situ* (23).

Čeprav diagnozo postavimo imunohistokemično na podlagi odsotnosti receptorjev, ima TNRD tudi določene tipične histološke značilnosti. Znotraj tumorja so pogosta področja nekroz in proliferacije vezivnega tkiva, prisotna je infiltracija limfocitov, ki je izrazitejša tudi v tkivu okoli tumorja (20,21). Prav limfociti, ki infiltrirajo tumorsko tkivo (*angl.* tumour infiltrating lymphocytes, TIL), postajajo vse bolj pomemben prognostični označevalec. Prisotnost številnih TIL je pri TNRD povezana z boljšim odzivom na adjuvantno in neoadjuvantno kemoterapijo ter podaljšanim preživetjem in časom do ponovitve bolezni (24). TNRD so v višjem deležu slabo diferencirani v primerjavi z drugimi tipi raka dojke in so večinoma bazalnega tipa (*angl.* basal-like) (17).

Na podlagi ekspresije genov lahko razdelimo TNRD v 4 podtipe: bazalnemu podobni (*angl.* basal-like) 1 in 2 (razlikujeta se v imunskem odzivu), mezenhimski in luminalno androgeni. Posamezni podtipi so različno občutljivi na kemoterapijo, prav tako pa se razlikujejo tudi po preživetju. Na podlagi analize profilov DNK in RNK delimo TNRD v 4 podtipe: luminalno androgeni,

mezenhimski, bazalnemu podoben imunosuprimirani podtip (*angl.* basal-like immunosuppressed) in bazalnemu podoben imunsko aktiviran (*angl.* basal-like immune-activated). Vsak podtip ima določene specifične potencialne tarče za zdravljenje (npr. androgeni receptor pri luminalno androgenem podtipu) in različno prognozo (npr. bazalnemu podoben imunsko aktivirani tip ima boljšo prognozo od imunosuprimiranega) (24).

Za TNRD, pri katerem so odsotni tudi androgeni receptorji (AR), se v literaturi uporablja izraz četverno negativen rak dojke (*angl.* quadruple negative breast cancer, QNBC). Takih je 10–50 % vseh TNRD (26,27).

Vpliv AR na prognozo TNRD ni povsem jasen, čeprav večina podatkov kaže, da je prisotnost AR povezana z boljšo prognozo bolezni. Delež popolnih patoloških odgovorov pri neoadjuvantni kemoterapiji je sicer nižji pri TNRD, ki imajo izražene AR, vendar je pri njih čas do ponovitve bolezni daljši, boljše pa je tudi skupno preživetje (27). V okviru kliničnih raziskav AR preučujejo kot možno tarčo za zdravljenje z antiandrogenimi zdravili (bikalutamid, enzalutamid) in z zaviralci encima citokrom P450 17 α -hidroksilaza/17,20-liaza (CYP17), kot je abirateron acetat (28), vendar jasnih zaključkov, ki bi vplivali na klinično prakso, še ni.

4 Klinične značilnosti in slikovne preiskave

Zaradi hitrejše rasti TNRD – v primerjavi z ostalimi tipi raka dojke – ta tip raka pogosteje odkrijemo klinično kot med mamografskim slikanjem v okviru presejalnega programa (8). To je povezano tudi z dejstvom, da za TNRD večinoma zbolevalo mlajše ženske, ki jih presejalni programi za zgodnje odkrivanje raka dojke še ne zajemajo.

Na mamografskem posnetku je TNRD viden kot tumorska masa, običajno brez značilnih kalcinacij (20). Več raziskav je primerjalo značilnosti TNRD in ostalih tipov raka dojke glede na vrsto slikovnih preiskav. Raziskava, ki jo je objavil Kim s sodelavci leta 2013, je pokazala, da se TNRD na mamografskem posnetku vidi kot hiperdenzna tumorska masa (89 %), ovalne (69 %) ali okrogle (29 %) oblike, z nejasnimi (43 %) ali omejenimi (32 %) robovi (29). Pri ostalih tipih raka dojke so robovi pogosto nepravilnih oblik, spikulirani, prisotne so kalcinacije (20). Po podatkih, ki jih je leta 2008 objavil Yang s sodelavci, so bile kalcinacije pri TNRD prisotne pri 15 % tumorjev, pri drugih tipih raka dojke pa v več kot 60 % (30,31).

Ultrazvočno se TNRD vidi kot hipodenzna struktura brez mikrokalcinacij (20). Po podatkih iz prej omenjene

Kimove raziskave je bil TNRD hipoehogena struktura (82 %) , nepravilne (69 %) ali ovalne (29 %) oblike, z omejenimi (18 %) ali nejasnimi (18 %) robovi. Značilna je bila tudi vodoravna postavitev tumorja (69 %) (29). V literaturi kot eno od značilnosti malignega tumorja dojč opisujejo tudi posteriorno akustično senco. Toda mnenja o tem so deljena. Ponekod so ugotavljali, da je pri TNRD prisotna le v 5 % (31), po drugih podatkih pa tudi do 40 % (20). Ultrazvočna preiskava je posebej pomembna pri ženskah mlajših od 35 let, in pri razjasnjevanju vidnih nepravilnosti v mamografsko nepreglednem tkivu (32). Dodatno lahko za slikovne preiskave uporabimo tudi magnetnoresonančno slikanje (MRI) (20).

Diagnozo TNRD postavimo na podlagi histološke preiskave primarnega tumorja, čeprav lahko stopnjo izraženosti HR in status HER2 določimo tudi v vzorcih tankoigelnih biopsij s citološko preiskavo. Toda takšen način je primeren samo pri diagnosticiranju zasevkov (32).

5 Zasevanje in preživetje

V načinu ponovitev bolezní se TNRD razlikuje od preostalih tipov raka dojč. Tveganje za pojav oddaljenih zasevkov je pri TNRD največje po približno treh do petih letih in nato hitro pade; za razliko od drugih tipov raka dojč, pri katerih ni očitnega upada pri tveganju za ponovitev bolezní (5,8,33). Pogosteje gre za sistemski razsoj bolezní kot za lokalni recidiv (20). Ob pojavu oddaljenih zasevkov je redko prisoten lokalni recidiv. Prav tako na podlagi lokalnega recidiva pri TNRD ne moremo sklepati o pojavu oddaljenih zasevkov (5). Povprečen čas do ponovitve bolezní je pri TNRD za 1,2 leti krajši kot pri ostalih tipih raka dojč (34). Po podatkih slovenske raziskave, ki jo je leta 2011 objavila Ovčariček s sodelavci in prikazuje 269 bolnic s TNRD, ki so se med marcem 2000 in decembrom 2006 zdravile na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, so prevladovale sistemske ponovitve bolezní v 92 %, medtem ko so bile izključno lokalne ponovitve bolezní redke in so se pojavile v 2 % (33).

TNRD v primerjavi z drugimi tipi raka dojč pogosteje zaseva v visceralne organe (11,33). Rezultati raziskave, ki jo je objavila Dent s sodelavci, so pokazali, da so se kostni zasevki v okviru petih let od postavitve diagnoze pri TNRD in drugih tipih raka dojč pojavili približno enako pogosto, medtem ko so se pri TNRD zasevki v visceralne organe pojavili štirikrat pogosteje (35). Raziskava Tsenga s sodelavci iz leta 2013 je pokazala, da je bilo prvo mesto razsoja pri TNRD v 22,9 % v kosteh, v 20 % v pljučih, v 13,7 % v jetrih, v 8,8 % v plevri in v 6,8 % v možganih. 18 % bolnic je imelo ob ugotovitvi

razsejane bolezní zasevke na več mestih (36).

Povprečno preživetje od ugotovitve ponovitve bolezní je bilo po podatkih raziskave Dentove s sodelavci 9 mesecev (5). Po podatkih retrospektivne raziskave, ki jo je leta 2009 objavil Kassam s sodelavci in je zajemala 111 bolnic z razsejanim TNRD, je povprečno preživetje znašalo 13,3 mesecev (37).

Agresivne lastnosti TNRD (višja stopnja diferenciacije, večja velikost tumorja ob diagnozi, višja ekspresija Ki-67) so najverjetneje glavni razlog za slabše celokupno preživetje in krajši čas do ponovitve bolezní. Večje tveganje za ponovitev bolezní pri TNRD se z leti zmanjšuje in je po petih letih skoraj enako, kot je pri ostalih tipih raka dojč (34).

V prej omenjeni slovenski raziskavi je 5-letno preživetje vseh bolnic s TNRD znašalo 74,5 %, od tega je bilo 68,2 % bolnic v tem obdobju brez bolezní (33). Podobno je pokazala tudi večja raziskava, ki jo je objavil James s sodelavci leta 2018 in je zajemala 1.390 bolnic s TNRD. 5-letno preživetje je znašalo 72 % in 10-letno 61 %, če upoštevamo, da ob diagnozi ni bilo oddaljenih zasevkov. V tej raziskavi so ugotovili tudi, da je bilo brez progressa bolezní po 5 letih 69,8 % bolnic ter po 10 letih 60,9 % bolnic (38). Iz manjše retrospektivne raziskave, ki jo je leta 2018 objavil Gonçalves s sodelavci in je zajemala 447 bolnic z rakom dojč, je razvidno, da je 5-letno preživetje in obdobje brez bolezní znašalo 62,1 % in 57,5 % pri TNRD v primerjavi z 80,8 % in 75,3 % pri drugih tipih raka dojč (39).

6 Sistemsko zdravljenje

6.1 Standardno zdravljenje

Zaradi odsotnosti hormonskih receptorjev in receptorjev za HER2 je edino učinkovito standardno sistemsko zdravljenje s citostatiki. V dopolnilnih shemah se uporabljajo antraciklini in taksani. Nekaj raziskav je pokazalo, da so pri zdravljenju TNRD pri bolnicah z mutacijo BRCA v neoadjuvantnih shemah učinkoviti derivati platine. Trdnih dokazov, ki bi podpirali uporabo derivatov platine v dopolnilnem zdravljenju vseh TNRD, za zdaj ni (40-42). Po priporočilih Evropskega združenja za internistično onkologijo (*angl.* European Society for Medical Oncology, ESMO) derivatov platine rutinsko ne uporabljamo, so pa primerni za izbrane mlade bolnice, nosilke mutacije BRCA 1 in BRCA 2 z večjimi tumorji (43,44). Pri TNRD stadija II in III evropske in slovenske smernice priporočajo neoadjuvantno kemoterapijo (43,45). Kot je pokazala nedavno predstavljena metaanaliza, je kompleten patološki odgovor po

neoadjuvantni kemoterapiji, zlasti pri TNRD, povezan z značilno daljšim obdobjem do ponovitve bolezni in daljšim preživetjem. Pri bolnicah s TNRD, pri katerih so z neoadjuvantno kemoterapijo dosegli patološko popolni odgovor, je bilo 5-letno preživetje 90-odstotno, pri tistih, pri katerih je bil po neoadjuvantni kemoterapiji prisoten ostanek bolezni, pa le 57-odstotno (46). Pri bolnicah, pri katerih z neoadjuvantno kemoterapijo z antraciklini in taksani ne dosežemo kompletnega patološkega odgovora, je smiselno dodati še dopolnilno zdravljenje s kapecitabinom. Prospektivna raziskava CREATE-X je pokazala, da je bil čas do ponovitve bolezni značilno daljši pri bolnicah, ki so prejele kapecitabin (69,8 %) v primerjavi s kontrolno skupino (51,6 %). Prav tako je bilo boljše skupno preživetje (80,8 % proti 70,3 %) (47). Po drugi strani pa podatki raziskave CIBOMA/GEICAM, objavljeni konec leta 2018, niso potrdili dobrobiti kapecitabina po neoadjuvantnem zdravljenju za vse TNRD. Značilno boljši rezultati časa do ponovitve bolezni in skupnega preživetja so se pokazali samo za podskupino nebazalnemu podobnega TNRD (48).

Zdravljenje razsejanega TNRD je odvisno od različnih dejavnikov, predvsem od lokalizacije zasevkov, predhodnega zdravljenja in splošnega stanja bolnice. Izbira citostatika je zato individualna. Glede na to, da TNRD največkrat zaseva v visceralne organe in praviloma poteka agresivno, je marsikdaj tudi pri takšni bolezni smiselno uporabljati kombinacije citostatikov namesto monoterapije (42).

6.2 Zdravljenje bolnic z mutacijo BRCA 1 in BRCA 2 z zaviralci PARP

Zaviralci PARP so zdravila, ki zavirajo encim poliadenozin-difosfat-riboza polimerazo (PARP). Tumorske celice z mutacijo BRCA 1 in BRCA 2 potrebujejo PARP za popravilo napak, ki nastanejo med delitvijo na enojni verigi. Zdrave celice takšne napake odpravijo z drugimi mehanizmi, zato zaviralci PARP na njih nimajo bistvenega učinka.

V klinični raziskavi OlympiAD so primerjali učinkovitost standardne monokemoterapije in zaviralca PARP olapariba pri bolnicah z mutacijo BRCA 1 ali BRCA 2 z razsejanim rakom dojke. V skupini, ki je prejela olaparib, je bilo 45,3 % bolnic s TNRD. Odgovor na zdravljenje je bil boljši pri bolnicah, ki so prejemale olaparib (59,9 %), v primerjavi z bolnicami s standardno kemoterapijo (28,8 %), prav tako je bil daljši čas do progressa bolezni (7,0 mesecev proti 4,2 meseca) (49). Na podlagi te raziskave je v ZDA Agencija za hrano in zdravila (*angl.* Food and Drug Administration, FDA) odobrila zdravilo

olaparib za zdravljenje napredovalega, HER2-negativnega raka dojke pri nosilkah mutacij BRCA 1 in BRCA 2 v začetku leta 2018, Evropska agencija za zdravila (*angl.* European Medicines Agency, EMA) pa dobro leto dni kasneje.

Največja raziskava na področju zdravljenja razsejanega raka dojke z zaviralci PARP je raziskava EMBRACA, v kateri so ocenjevali učinkovitost talazopariba. Pri bolnicah s talazoparibom je bil čas do progressa bolezni statistično značilno daljši, kot je bil v skupini, ki je prejela standardno kemoterapijo (8,6 proti 5,6 mesecev). Med tistimi, ki so prejele talazoparib, je imela polovica bolnic (49,8 %) TNRD (50). Najnovejši rezultati te raziskave, objavljeni pomladi 2020 na srečanju Ameriškega združenja za raziskave raka (*angl.* American Association for Cancer Research, AACR), pa so pokazali, da v celokupnem preživetju ni bilo razlik med skupino, ki je prejela talazoparib in kontrolno skupino (51).

Trenutno še preučujejo učinkovitost novih zaviralcev PARP, kot so veliparib in rukaparib.

6.3 Imunoterapija

V zadnjih letih se vse več govori o pomenu imunskega sistema pri poteku TNRD. Med novejšimi zdravili, ki so pokazala učinkovitost v kliničnih raziskavah, je monoklonsko protitelo atezolizumab, ki deluje na protein PD-L1 (*angl.* programmed cell death ligand 1). PD-L1 se veže na protein PD-1 (*angl.* programmed cell death protein 1), ki je na limfocitih T in s tem zavre imunski odgovor. Povečana izraženost PD-L1 na nekaterih tumorskih celicah zagotovi, da se tumorske celice izogonej imunskemu odgovoru (52,53).

Klinična raziskava IMpassion 130 je primerjala učinkovitost atezolizumaba v kombinaciji s citostatikom nab-paklitaksel in nab-paklitaksel s placebom pri bolnicah z razsejanim TNRD, ki pred tem niso bile zdravljene s sistemskimi zdravili. Po dobrem letu sledenja je bil srednji čas do progressa bolezni daljši pri skupini, ki je prejela atezolizumab (7,2 proti 5,5 mesecev), še nekoliko večja razlika pa je bila pri podskupini PD-L1 pozitivnih tumorjev (7,5 proti 5,0 mesecev), pri kateri so zabeležili tudi značilno daljše preživetje (25,0 mesecev proti 15,5 mesecev) (54). Rezultati daljšega opazovanja potrjujejo dobrobit samo pri skupini bolnic s PD-L1 pozitivnimi tumorji, zato je v ZDA agencija FDA marca 2019 odobrila atezolizumab v kombinaciji s citostatikom nab-paklitaksel za zdravljenje napredovalih oblik TNRD pri bolnicah s pozitivnim proteinom PD-L1. V Evropi to zdravilo za zdravljenje raka dojke za zdaj še ni odobreno.

6.4 Potencialne nove možnosti sistemskega zdravljenja

Napori raziskovalcev so usmerjeni v iskanje novih tarč, značilnih za TNRD, ki bi bile lahko mesto za delovanje zdravil. Preučujejo celično signalno pot PI3K-Akt-mTOR, signalno pot MAPK, epidermalni rastni faktor (EGFR), žilni endotelni faktor (VEGF), androgene receptorje, proteaze in drugo (44,55). Raziskave na tem področju so v glavnem še v zgodnjih fazah. Pot do uporabe tovrstnih novih zdravil v klinični praksi bo zato še dolga.

7 Zaključek

TNRD je znan kot agresivnejši med tipi raka dojke – tisti, ki prizadene mlajše ženske, ima slabšo prognozo

in zaenkrat še nima uveljavljenega tarčnega zdravljenja. Kljub temu se je znanje o tem tipu raka močno razširilo. Jasno je, da gre za heterogeno bolezen z več podtipi, od katerih ima vsak svoje genetske in molekularne značilnosti, s tem pa potencial za novo tarčno zdravljenje.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Zahvala

Raziskovalni projekt (Identifikacija molekularnih bioznačevalcev za napoved kliničnega poteka in zasevanja pri pacientkah s trojno negativnim rakom dojke, št. J3-9272) je sofinancirala Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije iz državnega proračuna.

Literatura

- Rak v Sloveniji 2016. Ljubljana: Onkološki inštitut, Epidemiologija raka in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2019.
- Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Trojni negativni rak dojke: izzivi in priložnosti heterogene bolezni. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(11):674-90. DOI: [10.1038/nrclinonc.2016.66](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.66) PMID: 27184417
- Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(2):247-69. DOI: [10.1007/s00404-015-3859-y](https://doi.org/10.1007/s00404-015-3859-y) PMID: 26341644
- Morris GJ, Naidu S, Topham AK, Guiles F, Xu Y, McCue P, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*. 2007;110(4):876-84. DOI: [10.1002/cncr.22836](https://doi.org/10.1002/cncr.22836) PMID: 17620276
- Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15 Pt 1):4429-34. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-06-3045](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3045) PMID: 17671126
- Kohler BA, Sherman RL, Howlander N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(6). DOI: [10.1093/jnci/djv048](https://doi.org/10.1093/jnci/djv048) PMID: 25825511
- Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer*. 2007;109(1):25-32. DOI: [10.1002/cncr.22381](https://doi.org/10.1002/cncr.22381) PMID: 17146782
- Podo F, Buydens LM, Degani H, Hilhorst R, Klipp E, Gribbestad IS, et al.; FEMME Consortium. Triple-negative breast cancer: present challenges and new perspectives. *Mol Oncol*. 2010;4(3):209-29. DOI: [10.1016/j.molonc.2010.04.006](https://doi.org/10.1016/j.molonc.2010.04.006) PMID: 20537966
- Gierach GL, Burke A, Anderson WF. Epidemiology of triple negative breast cancers. *Breast Dis*. 2010;32(1-2):5-24. DOI: [10.3233/BD-2010-0319](https://doi.org/10.3233/BD-2010-0319) PMID: 21965309
- Amirikia KC, Mills P, Bush J, Newman LA. Higher population-based incidence rates of triple-negative breast cancer among young African-American women : implications for breast cancer screening recommendations. *Cancer*. 2011;117(12):2747-53. DOI: [10.1002/cncr.25862](https://doi.org/10.1002/cncr.25862) PMID: 21656753
- Ma H, Ursin G, Xu X, Lee E, Togawa K, Duan L, et al. Reproductive factors and the risk of triple-negative breast cancer in white women and African-American women: a pooled analysis. *Breast Cancer Res*. 2017;19(1):6. DOI: [10.1186/s13058-016-0799-9](https://doi.org/10.1186/s13058-016-0799-9) PMID: 28086982
- Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(1):307-14. DOI: [10.1007/s10549-012-2339-3](https://doi.org/10.1007/s10549-012-2339-3) PMID: 23179600
- Vona-Davis L, Rose DP, Hazard H, Howard-McNatt M, Adkins F, Partin J, et al. Triple-negative breast cancer and obesity in a rural Appalachian population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(12):3319-24. DOI: [10.1158/1055-9965.EPI-08-0544](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0544) PMID: 19064545
- Bandera EV, Chandran U, Hong CC, Troester MA, Bethea TN, Adams-Campbell LL, et al. Obesity, body fat distribution, and risk of breast cancer subtypes in African American women participating in the AMBER Consortium. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;150(3):655-66. DOI: [10.1007/s10549-015-3353-z](https://doi.org/10.1007/s10549-015-3353-z) PMID: 25809092
- Chen H, Wu J, Zhang Z, Tang Y, Li X, Liu S, et al. Association Between BRCA Status and Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. 2018;9:909. DOI: [10.3389/fphar.2018.00909](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00909) PMID: 30186165
- Stevens KN, Vachon CM, Couch FJ. Genetic susceptibility to triple-negative breast cancer. *Cancer Res*. 2013;73(7):2025-30. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-12-1699](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-1699) PMID: 23536562
- Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, Olopade OI, Huo D. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):e4975. DOI: [10.1097/MD.0000000000004975](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004975) PMID: 27749552
- Geredeli C, Yasar N, Sakin A. Germline Mutations in BRCA1 and BRCA2 in Breast Cancer Patients with High Genetic Risk in Turkish Population. *Int J Breast Cancer*. 2019;2019:9645147. DOI: [10.1155/2019/9645147](https://doi.org/10.1155/2019/9645147) PMID: 30713775
- Pogoda K, Niwińska A, Sarnowska E, Nowakowska D, Jagiełło-Gruszfeld A, Siedlecki J, et al. Effects of BRCA Germline Mutations on Triple-Negative Breast Cancer Prognosis. *J Oncol*. 2020;2020:8545643. DOI: [10.1155/2020/8545643](https://doi.org/10.1155/2020/8545643) PMID: 32322271
- Schmadeka R, Harmon BE, Singh M. Triple-negative breast carcinoma: current and emerging concepts. *Am J Clin Pathol*. 2014;141(4):462-77. DOI: [10.1309/AJCPQN8GZ8SILKGN](https://doi.org/10.1309/AJCPQN8GZ8SILKGN) PMID: 24619745

21. Elsayaf Z, Sinn HP. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical and Histological Correlations. *Breast Care (Basel)*. 2011;6(4):273-8. DOI: [10.1159/000331643](https://doi.org/10.1159/000331643) PMID: 22135625
22. Allison KH, Hammond ME, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(12):1346-66. DOI: [10.1200/JCO.19.02309](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02309) PMID: 31928404
23. Wolff AC, Hammond ME, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JM, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2105-22. DOI: [10.1200/JCO.2018.77.8738](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.8738) PMID: 29846122
24. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019. pp. 82-101, 268-74.
25. Gazić B, Kloboves Prevodnik V. Histopatološke in citopatološke značilnosti raka dojke. In: Takač I. Ginekološka onkologija. Maribor: Univerzitetna založba univerze; 2020. pp. 789-800.
26. Gerrata L, Basile D, Buono G, De Placido S, Giuliano M, Minichillo S, et al. Androgen receptor in triple negative breast cancer: A potential target for the targetless subtype. *Cancer Treat Rev*. 2018;68:102-10. DOI: [10.1016/j.ctrv.2018.06.005](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.06.005) PMID: 29940524
27. Bhatara S, Klimov S, Mittal K, Krishnamurti U, Li X, Oprea-Illies G, et al. Prognostic role of androgen receptor in triple negative breast cancer: A multi-institutional study. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7):995. DOI: [10.3390/cancers11070995](https://doi.org/10.3390/cancers11070995)
28. Mina A, Yoder R, Sharma P. Targeting the androgen receptor in triple-negative breast cancer: current perspectives. *OncoTargets Ther*. 2017;10:4675-85. DOI: [10.2147/OTT.S126051](https://doi.org/10.2147/OTT.S126051) PMID: 29033586
29. Kim MY, Choi N. Mammographic and ultrasonographic features of triple-negative breast cancer: a comparison with other breast cancer subtypes. *Acta Radiol*. 2013;54(8):889-94. DOI: [10.1177/0284185113488580](https://doi.org/10.1177/0284185113488580) PMID: 23761558
30. Yang WT, Dryden M, Broglio K, Gilcrease M, Dawood S, Dempsey PJ, et al. Mammographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in young premenopausal women. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111(3):405-10. DOI: [10.1007/s10549-007-9810-6](https://doi.org/10.1007/s10549-007-9810-6) PMID: 18026834
31. Ko ES, Lee BH, Kim HA, Noh WC, Kim MS, Lee SA. Triple-negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings. *Eur Radiol*. 2010;20(5):1111-7. DOI: [10.1007/s00330-009-1656-3](https://doi.org/10.1007/s00330-009-1656-3) PMID: 19898850
32. Žgajnar J, Marinko T, Šeruga B. Rak dojke. In: Strojjan P, Hočevar M. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2018. pp. 889-94.
33. Ovčariček T, Frkovic SG, Matos E, Možina B, Borštnar S. Triple negative breast cancer - prognostic factors and survival. *Radiol Oncol*. 2011;45(1):46-52. DOI: [10.2478/v10019-010-0054-4](https://doi.org/10.2478/v10019-010-0054-4) PMID: 22933934
34. de Ruijter TC, Veeck J, de Hoon JP, van Engeland M, Tjan-Heijnen VC. Characteristics of triple-negative breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137(2):183-92. DOI: [10.1007/s00432-010-0957-x](https://doi.org/10.1007/s00432-010-0957-x) PMID: 21069385
35. 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(2):423-8. DOI: [10.1007/s10549-008-0086-2](https://doi.org/10.1007/s10549-008-0086-2) PMID: 18543098
36. Tseng LM, Hsu NC, Chen SC, Lu YS, Lin CH, Chang DY, et al. Distant metastasis in triple-negative breast cancer. *Neoplasma*. 2013;60(3):290-4. DOI: [10.4149/neo_2013_038](https://doi.org/10.4149/neo_2013_038) PMID: 23373998
37. Kassam F, Enright K, Dent R, Dranitsaris G, Myers J, Flynn C, et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design. *Clin Breast Cancer*. 2009;9(1):29-33. DOI: [10.3816/CBC.2009.n.005](https://doi.org/10.3816/CBC.2009.n.005) PMID: 19299237
38. James M, Dixit A, Robinson B, Frampton C, Davey V. Outcomes for Patients with Non-metastatic Triple-negative Breast Cancer in New Zealand. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019;31(1):17-24. DOI: [10.1016/j.clon.2018.09.006](https://doi.org/10.1016/j.clon.2018.09.006) PMID: 30274766
39. Gonçalves H, Guerra MR, Duarte Cintra JR, Fayer VA, Brum IV, Bustamante Teixeira MT. Survival Study of Triple-Negative and Non-Triple-Negative Breast Cancer in a Brazilian Cohort. *Clin Med Insights Oncol*. 2018;12:1179554918790563. DOI: [10.1177/1179554918790563](https://doi.org/10.1177/1179554918790563) PMID: 30083066
40. Caramelo O, Silva C, Caramelo F, Frutuoso C, Almeida-Santos T. The effect of neoadjuvant platinum-based chemotherapy in BRCA mutated triple negative breast cancers -systematic review and meta-analysis. *Hered Cancer Clin Pract*. 2019;17(1):11. DOI: [10.1186/s13053-019-0111-y](https://doi.org/10.1186/s13053-019-0111-y) PMID: 30962858
41. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Pondé NF, La Valle G, Del Mastro L, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1497-508. DOI: [10.1093/annonc/mdy127](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy127) PMID: 29873695
42. Lebert JM, Lester R, Powell E, Seal M, McCarthy J. Advances in the systemic treatment of triple-negative breast cancer. *Curr Oncol*. 2018;25(11):S142-50. DOI: [10.3747/co.25.3954](https://doi.org/10.3747/co.25.3954) PMID: 29910657
43. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al.; ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1674. DOI: [10.1093/annonc/mdz189](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz189) PMID: 31236598
44. Park JH, Ahn JH, Kim SB. How shall we treat early triple-negative breast cancer (TNBC): from the current standard to upcoming immunomolecular strategies. *ESMO Open*. 2018;3:e000357. DOI: [10.1136/esmoopen-2018-000357](https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000357) PMID: 29765774
45. Perhavec A. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojke. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2018 [cited 2019 Sep 23]. Available from: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Smernice/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2018.pdf.
46. Kahl KL. Association between pCR and neoadjuvant chemo shows improved breast cancer outcomes. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2018 Dec 6th; San Antonio: OncLive; 2018 [cited 2019 Sep 23]. Available from: <https://www.onclive.com/view/association-between-pcr-and-neoadjuvant-chemo-shows-improved-breast-cancer-outcomes>.
47. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147-59. DOI: [10.1056/NEJMoa1612645](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645) PMID: 28564564
48. Goodman A. Role of Adjuvant Capecitabine in Triple-Negative Breast Cancer. Huntington: Harborside; 2019 [cited 2019 Sep 3]. Available from: <https://www.ascopost.com/issues/january-25-2019/role-of-adjuvant-capecitabine-in-triple-negative-breast-cancer/>.
49. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523-33. DOI: [10.1056/NEJMoa1706450](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450) PMID: 28578601
50. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753-63. DOI: [10.1056/NEJMoa1802905](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802905) PMID: 30110579
51. Gavidia M. Phase 3 EMBRACA Findings Suggest No Overall Survival Benefit With Talazoparib in Advanced BRCA-Mutated Breast Cancer. *AJMC American Journal of Managed Care*. 2020;26. [cited 2020 Sep 3]. Available from: <https://www.ajmc.com/view/phase-3-embraca-findings-suggest-no-overall-survival-benefit-with-talazoparib-in-advanced-brcamutated-breast-cancer>.
52. Wei R, Guo L, Wang Q, Miao J, Kwok HF, Lin Y. Targeting PD-L1 protein: translation, modification and transport. *Curr Protein Pept Sci*. 2019;20(1):82-91. DOI: [10.2174/1389203719666180928105632](https://doi.org/10.2174/1389203719666180928105632) PMID: 30264678

53. Udall M, Rizzo M, Kenny J, Doherty J, Dahm S, Robbins P, et al. PD-L1 diagnostic tests: a systematic literature review of scoring algorithms and test-validation metrics. *Diagn Pathol.* 2018;13(1):12. DOI: [10.1186/s13000-018-0689-9](https://doi.org/10.1186/s13000-018-0689-9) PMID: [29426340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29426340/)
54. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al.; IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advance triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108-21. DOI: [10.1056/NEJMoa1809615](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615) PMID: [30345906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30345906/)
55. Khan MA, Jain VK, Rizwanullah M, Ahmad J, Jain K. PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors in triple-negative breast cancer: a review on drug discovery and future challenges. *Drug Discov Today.* 2019;24(11):2181-91. DOI: [10.1016/j.drudis.2019.09.001](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.09.001) PMID: [31520748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31520748/)