

Ирина Владимировна Поддубная¹, Дмитрий Аполлонович Карселадзе²

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРОЙНОГО НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, заведующая, кафедра онкологии РМАПО
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

²Аспирант, кафедра онкологии РМАПО (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, кафедра онкологии РМАПО,
Карселадзе Дмитрий Аполлонович; e-mail: kuchiani@hotmail.com

Тройной негативный рак молочной железы — опухоль, клетки которой не содержат рецепторов эстрогенов и прогестерона, а также амплифицированного гена *Her2/neu*. Анализ клинических особенностей 88 случаев тройного негативного рака молочной железы показал, что этот вариант рака молочной железы встречается преимущественно у лиц возрасте 41—50 лет. В 10% случаев это двусторонние опухоли, развивающиеся преимущественно метастхронно. При этом тройной негативный фенотип не обязательно проявляется в обеих опухолях. Чаше указанный фенотип характерен для контралатеральных новообразований, возникших порой спустя 10—16 лет после первых опухолей. Тройной негативный рак молочной железы сопровождается выраженной семейной полинеоплазией. При этом случаи рака яичников у членов семьи и родственников крайне редки. Тройной негативный рак молочной железы характеризуется ранней диссеминацией, склонностью к обширным отдаленным метастазам. Около 20% больных умирают в первые 3 года наблюдения. Традиционно применяемые методы терапии дают кратковременный, нестойкий эффект, что обуславливает необходимость использования для лечения этого контингента больных новых схем и лекарственных средств.

Ключевые слова: рак молочной железы, тройной негативный рак молочной железы, базалоидный рак молочной железы.

Рак молочной железы (РМЖ) — одна из самых распространенных злокачественных опухолей у женщин [1]. Сложности, с которыми встречаются онкологи при планировании лечения больных РМЖ, связаны во многом с чрезвычайным многообразием клинических вариантов болезни, затрудняющим установление индивидуального прогноза и выбор метода терапии. Одна из причин указанного разнообразия кроется в гетерогенности самой микроскопической структуры РМЖ. Даже официально принятая гистологическая классификация новообразований этого органа характеризуется обилием вариантов, степеней клеточной дифференцировки и интенсивности клеточной пролиферации [2].

Изучение рецепторного статуса клеток РМЖ давно позволило выявить существование двух основных групп опухолей этого органа — эстрогенположительных и эстрогенотрицательных, а внедрение иммуногистохимических методов диагностики позволило превратить определение рецепторов как эстрогенов, так и прогестерона в повседневную, практически доступную процедуру. Вскоре методический арсенал изучения РМЖ был расширен с включением иммуногистохимического

изучения экспрессии гена *Her2/neu* и FISH-реакции для установления статуса его амплификации. Последняя характеристика оказалась обязательной для определения показаний к назначению герцептина — моноклонального антитела, связывающего продукт гена *Her2/neu* на клеточной мембране опухолевых клеток.

В конце 90-х гг. XX века в литературе появились сообщения о том, что РМЖ, клетки которого не экспрессируют рецепторы эстрогенов и прогестерона, а также содержат неамплифицированный ген *Her2/neu*, обладает четкими клиническими особенностями, и это позволило выделить новый вариант РМЖ — так называемый тройной негативный рак [3; 4].

За истекший период число исследований, посвященных тройному негативному РМЖ (ТНРМЖ), интенсивно возрастало, что привело к формированию целого направления в трактовке разных параметров опухолей молочной железы, ставящего под сомнение исключительно морфологическую классификацию этих новообразований, и к разработке новых подходов в терапии РМЖ [5—7]. При этом мнения разных авторов по целому ряду вопросов, связанных с основными клинкоморфологическими характеристиками ТНРМЖ, подчас диаметрально расходятся. Например, до сих пор нет единого мнения о том, является ТНРМЖ так называемым

базальноклеточным (базалоидным) раком этого органа или принадлежит к более широкой группе, представленной разными гистологическими вариантами [8—10].

По-видимому, отсутствие единого мнения по многим спорным вопросам, касающимся нозологической специфичности ТНРМЖ, вызвано пока еще недостаточным числом клинических работ, результаты которых можно было бы оформить в виде концептуально единого подхода к трактовке этой разновидности РМЖ. С этих позиций чрезвычайно важно накопление данных по ретроспективному анализу клинко-морфологических особенностей ТНРМЖ в разных клиниках.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной работе мы проанализировали некоторые клинические особенности 88 больных ТНРМЖ, лечившихся в клиниках РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН за период 1996—2008 гг.

Основанием для отнесения пациентов в группу ТНРМЖ служили результаты исследования рецепторного статуса и экспрессии продукта гена *Her2/neu* с помощью иммуногистохимических методик, а в случае необходимости — с привлечением методики флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH-реакции). Все 3 параметра должны были быть отрицательными. В небольшом числе наблюдений у больных первичный рецепторный статус в 90-х гг. XX века устанавливался с помощью биохимических методов исследования. У включенных в исследование больных заново определяли статус рецепторов и гена *Her2/neu* с помощью иммуногистохимических окрасок по сохранившимся парафиновым блокам. Для учета результатов иммуногистохимических реакций на эстрогены применяли методику Allred, которая предусматривает количественную характеристику 2 параметров — числа положительно окрашенных ядер и интенсивности окраски [11].

Продолжительность жизни оценивали с первого дня начала лечения до последнего дня наблюдения или смерти.

Отдаленные результаты лечения оценивали по критерию выживаемости использовали интервальный метод построения таблиц дожития, рекомендованный для применения Международным противораковым союзом (UICC). Для сравнения таблиц выживаемости использовали тесты Вилкоксона (Бреслоу) и Манталя—Кокса. Достоверность выявленных различий рассчитывали по критерию Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Для оценки выживаемости использовали моментный метод построения таблиц дожития Каплана—Майера (1958) [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст больных ТНРМЖ колебался от 28 до 83 лет: 30 (34,1%) больных были в возрасте 41—50 лет, 3 (3,4%) — в возрасте 21—30 лет, 13 (14,8%) — в возрасте 31—40 лет, 23 (26,1%) — в возрасте 51—60 лет, 16 (18,1%) — в возрасте 61—70 лет, 2 (2,%) — в возрасте 71—80 лет и одна пациентка (1,1%) была старше 81 года.

В состоянии естественной менопаузы находились 34 женщины; у 2 менопауза наступила после хирургичес-

кого вмешательства по поводу гинекологических заболеваний доброкачественного характера (миома матки, кисты яичников), за 10—12 лет до появления клинической картины РМЖ.

Период между наступлением менопаузы и обращением к врачу по поводу РМЖ колебался от 4 мес до 34 лет. Мы не обнаружили случаев патологической менопаузы — слишком ранней или слишком поздней. Таким образом, нет основания считать, что длительность репродуктивного периода каким-либо образом была связана с возникновением ТНРМЖ. Только у 2 пациенток можно было отметить естественную раннюю менопаузу в возрасте 31 года и 34 лет. Малоспецифичными нам кажутся и данные акушерского анамнеза этих больных, хотя по некоторым разделам (например, о кормлении грудью детей) сведения несколько разрозненны и малоинформативны. Только у 2 больных в анамнезе отмечен лактационный мастит.

Мы не отметили тенденцию к патологическим менархе. У большинства больных менархе составило 13—14 лет. Самые ранние менструации были у пациенток в 12 лет, самые поздние — в 15 лет.

Первичным бесплодием страдала одна больная. У остальных женщин в анамнезе имелись беременности, часть которых прерывалась медицинским абортom. Максимальное число беременностей 12, 14 и 16 (соответственно число абортов 10, 10 и 12). У одной больной выявлено сочетание ТНРМЖ и беременности 31 нед. Выполнено родоразрешение путем кесарева сечения с последующей химиотерапией и операцией спустя 2 мес. Врожденная патология у детей, по имеющимся сведениям, отсутствовала.

В анамнезе многих больных ТНРМЖ отмечены расстройства, косвенно свидетельствующие об определенном гормональном дисбалансе, в целом мало отличающиеся по частоте от таковых при других вариантах РМЖ. В частности, у 5 больных диагностирована миома матки, причем одна пациентка 82 лет наблюдалась в течение 35 лет по поводу медленно растущей миомы, достигшей значительных размеров и удаленной в возрасте 52 лет. Отмечены случаи эндометриоза, кисты яичников. У 2 больных имелась патология щитовидной железы: у пациентки 69 лет гипотиреоз на фоне длительно протекающего (25 лет) хронического тиреоидита и узловой зоб у другой больной, по поводу которого она в течение 4 лет получала L-тироксин.

Определенным нарушением дисгормонального типа следует, по-видимому, считать ожирение II степени у одной больной.

Из других заболеваний отметим по одному наблюдению фибролипому мягких тканей бедра, фибромы анальной области, удаленной за 5 лет до выявления РМЖ, фиброаденомы, удаленной 26 лет назад из той же молочной железы, активного туберкулеза и тревожно-депрессивного синдрома.

Сочетание опухолевой патологии, по нашим данным, при ТНРМЖ нечасто — 2 (2,2%) случая: метакронное развитие ТНРМЖ после излеченного рака сигмовидной кишки и синхронно диагностированные редко встречающийся и агрессивно протекающий бронхоальвеолярный рак легкого и ТНРМЖ.

В противоположность этому анализ наследственности с точки зрения онкологических заболеваний позволил выявить выраженную склонность к полинеоплазии — 36 злокачественных новообразований у родителей и родственников больных ТНРМЖ.

Случаи семейного РМЖ отмечались у 11 (12,5%) женщин. У 3 пациенток РМЖ болели матери, причем у одной пациентки мать страдала двусторонним РМЖ. У 2 пациенток РМЖ был документирован у бабушек с материнской стороны, причем в одном случае выявлен РМЖ в трех поколениях по женской линии. В 3 случаях РМЖ отмечен у родных сестер матери, еще в 3 — у родных сестер отца.

Бабушки 2 пациенток по материнской линии имели в анамнезе рак шейки матки. У родственников больных ТНРМЖ наблюдалась разнообразная онкологическая патология. По женской линии одинаково часто выявляли опухоли репродуктивной системы — 9 (36 %) наблюдений (рак эндометрия — у 4, у одной больной синхронно с РМЖ, рак шейки матки — у 2, рак яичников и рак вульвы — у 3) и желудочно-кишечного тракта — 9 (36 %) случаев (рак желудка — у 3, пищевода — у 2, поджелудочной железы, сигмовидной кишки, печени, легкого — у 4). По мужской линии выявлены 8 (32%) случаев неоплазий различных локализаций: рак гортани (2), предстательной железы (2), легкого (2), толстой кишки и пищевода (2).

У одной пациентки 43 лет у сына диагностирован лейкоз.

Первичная диагностика ТНРМЖ проходила без сложностей. Клиническая картина при ТНРМЖ мало чем отличалась от обычной картины РМЖ, заставляющей больную обратиться к врачу: 85% больных сами обнаруживали узел в железе, некоторые отмечали быстрый рост образования.

На маммограмме обычно визуализировались узлы разнообразной формы, чаще с неровными краями, в отдельных наблюдениях с «дорожкой» к соску. Микрокальцинаты встречались сравнительно редко — менее 8% случаев.

В единичных наблюдениях определить характер процесса при маммографии не удавалось. У одной больной предполагалось наличие фибролипомы, у другой обнаружена выраженная гиперплазия долек в сочетании с беременностью (31 нед).

По данным УЗИ опухоли имели вид гипозоногенных структур с повышенной васкуляризацией, с кистами разного размера, с тяжами по переднему контуру.

В 50% случаев для первичной верификации диагноза применяли тонкоигольную пункцию с последующим цитологическим исследованием материала. В 33 (37,5%) случаях диагноз РМЖ был поставлен по результатам первой пункции, в 2 (2,27%) наблюдениях — после повторной пункции. В 2 (2,27%) случаях высказано только подозрение на наличие рака, еще в 2 (2,27%) ответ был неопределенный и в одном случае (1,13%) оказался ложноотрицательным. Другой ложноотрицательный ответ был получен при исследовании выделений из соска, однако следует уточнить, что у данной пациентки источником выделений из соска были кистозные структуры, примыкающие к солидному компоненту опухоли, и по существу не могли содержать опухолевые клетки.

В 11 (12,5%) случаях первичная верификация ТНРМЖ производилась по данным трепанобиопсии, что позволило во всех случаях не только окончательно установить диагноз РМЖ, но и провести дополнительное иммуногистохимическое исследование материала с установлением тройного негативного характера новообразования. Поступило в клинику уже с верифицированным диагнозом РМЖ после тех или иных терапевтических мероприятий 11 (12,5%) больных.

Анализ клинических проявлений позволяет констатировать, что в 58 случаях опухоль была левосторонней, в 30 — правосторонней. Сочетанное двустороннее поражение в нашем исследовании мы наблюдали только у 2 больных. Метахронный рак в молочных железах выявили у 9 больных. Период с момента поражения контралатеральной молочной железы составил 2, 2, 3, 4, 7, 8, 10, 10 и 19 лет (в среднем 7 лет). Следует отметить, что по рецепторному статусу и по экспрессии гена *Her2/neu* опухоли у одной и той же больной различались. У 4 больных в обеих молочных железах опухоли были тройными негативными, у 5 первая опухоль была тройной негативной, при этом клетки опухоли с противоположной стороны были рецепторположительными, но не экспрессировали *Her2/neu*.

У 2 больных отмечена мультицентричная форма роста рака, у 13 болезнь проявлялась клиническими симптомами отечно-инфильтративной формы, у 5 пациенток выявлен распад с изъязвлением опухоли.

При окончательном определении стадии опухоли, проведенном после хирургического вмешательства, явно преобладали T2N0M0 (IIa стадия) — у 19 (21,6%) больных, T1N0M0 (I стадия) — у 18 (20,4%), T2N1M0 (IIb стадия) — у 10 (11,3%), T4N2M0 (IIIb стадия) — у 8 (9,1%), T4N3M0 (IIIc стадия) — у 7 (7,9%). Все остальные стадии были представлены единичными случаями.

После первичной верификации диагноза в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН 18 больных получили курсы предоперационной терапии: химиотерапию по схеме САФ (циклофосфамид, доксорубин, 5-фторурацил); одна из них дополнительно прошла курс лучевой терапии на область молочной железы в суммарной очаговой дозе 38 Гр.

Объем хирургического вмешательства был различным и определялся стадией и клиническими проявлениями заболевания: 58 пациенткам произведена радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц, 24 — радикальная резекция с последующей адъювантной терапией. Только одной больной 83 лет по возрастным показаниям выполнена простая секторальная резекция, 5 пациенткам — санационная мастэктомия.

Адъювантную терапию после радикальной резекции осуществляли комбинированным методом: сочетание лучевой терапии на область молочной железы и региональных зон в дозе 40—50 Гр и химиотерапии: в основном САФ (4—6 курсов). Только у одной больной лечение ограничилось лучевой терапией в дозе 56 Гр.

Ввиду отсутствия крупных обобщающих исследований с анализом эффективности лечения больных с ТНРМЖ, объясняемого лишь недавним выделением этой формы РМЖ, пациенткам назначали стандартное лечение в соответствии с распространенностью процесса. Радикальные мастэктомии были дополнены лекарственной терапией у 43 (81,4%) больных, в основном схемами,

содержащими антрациклины. Другие варианты химиотерапии использовались реже: таксаны — у 14% женщин, цисплатин, капецитабин, СМФ (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил) — менее чем у 5%. Лучевая терапия была заключающим этапом комплексного лечения у 8 (18,6%) больных.

При анализе нашего материала обращает внимание низкая частота развития локальных рецидивов при этой разновидности РМЖ. Мы отметили только 2 (2,27%) местных рецидива. Они возникли в послеоперационном рубце через 2 и 2,5 года у больных, перенесших радикальную резекцию, с последующей адекватной адъювантной терапией.

У больной 68 лет рецидивная опухоль достигала диаметра 1 см. У другой, 44 лет — рецидивирование протекало с некоторым своеобразием: первый рецидивный узел в рубце достигал 2 см и был хирургически удален. Через 3 года после его хирургического удаления возник другой узел у границы верхних квадрантов размером 3 см, что обусловило необходимость выполнения мастэктомии. Своеобразие заключалось в том, что микроскопическое строение одной рецидивной опухоли соответствовало протоковому инвазивному раку, другой — инвазивному дольковому раку.

За период наблюдения диссеминация процесса с различной локализацией отдаленных метастазов развивалась у 24 (27,3%) больных ТНРМЖ, отдаленные метастазы развивались также у 24 (27,3%). Это были больные разных возрастных групп ($2/3$ — в возрасте 51—70 лет).

Развитие отдаленных метастазов не зависело от объема предшествующей терапии. Только одна больная в этой группе перенесла радикальную резекцию молочной железы, остальные подверглись мастэктомии. Однако следует подчеркнуть, что наиболее часто генерализация возникала при исходно распространенном процессе: T4N1—3 — в 50%, T2—3N1—3 — в 33,3% случаев. Период между появлением отдаленных метастазов и первых клинических признаков и лечением больных варьировал в широком диапазоне: ранняя генерализация (в течение первого года) выявлена у 14 (58,3%) больных, генерализация в течение 2 лет после лечения — у 3, через 3 года после начала терапии — у 7. Локализация метастазов была разной: кости скелета (у 5 больных), головной мозг (у 4, причем множественные), печень (у 5, у одной с развитием асцита), легкие (у 4); у одной больной выявлены внутрижелезистые метастазы, у другой — в надпочечниках и средостенные лимфатические узлы; указанные локализации обычно сочетались. У одной пациентки на вскрытии была обнаружена редкая локализация метастазов — в забрюшинных вегетативных ганглиях.

Тактика лечения больных с отдаленными метастазами различалась и зависела от локализации очагов: пациентки получали курсы химиотерапии по разным схемам. При поражении головного мозга 2 больным наряду с химиотерапией проводили лучевую терапию на область метастазов в суммарной общей дозе 30 Гр, а третья больная перенесла нейрохирургическое вмешательство — удаление метастатического очага.

Обобщенные данные по общей выживаемости больных ТНРМЖ отражены на рисунке. Трехлетний период переживают 74,8% больных.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании анализа нашего материала вырисовывается ряд черт ТНРМЖ, заслуживающих внимания. Часть полученных данных полностью совпадает с таковыми мировой научной литературы, некоторые же с ними не согласуются.

В нашем исследовании мы не отметили тенденции к преобладанию среди больных ТНРМЖ молодых и женщин в пременопаузе [13]; $1/3$ наших пациенток были в постменопаузе, и распределение больных по возрасту имело сравнительно равномерный характер.

Обращает внимание высокая частота семейных случаев онкологических заболеваний при ТНРМЖ, в том числе РМЖ. Следует отметить, что при этом число случаев рака яичников было небольшим (одно наблюдение), а опухолевые поражения желудочно-кишечного тракта РМЖ явно преобладали.

Нередки были среди наблюдаемых больных и случаи двустороннего поражения молочных желез — 10% метакронное поражение контралатеральной молочной железы. Особо следует подчеркнуть важнейшее, на наш взгляд, обстоятельство — рецепторный статус опухолевых клеток и степень экспрессии гена *Her2/neu* у одних и тех же больных не совпадали в опухолях разных молочных желез. Встречались самые разнообразные сочетания указанных параметров, свидетельствующие о том, что тройная негативность — не результат каких-либо герминативных геномных нарушений, она возникает на более поздней стадии развития организма.

ТНРМЖ, по нашим данным, не имеет тенденции к частому локо-регионарному рецидивированию. Частота местных рецидивов не превышает 3%. В то же время опухоли этой группы склонны быстро, в ранние сроки болезни, давать обширные отдаленные гематогенные метастазы (58,3%, в том числе в головном мозге). При сравнении полученных нами данных по выживаемости больных

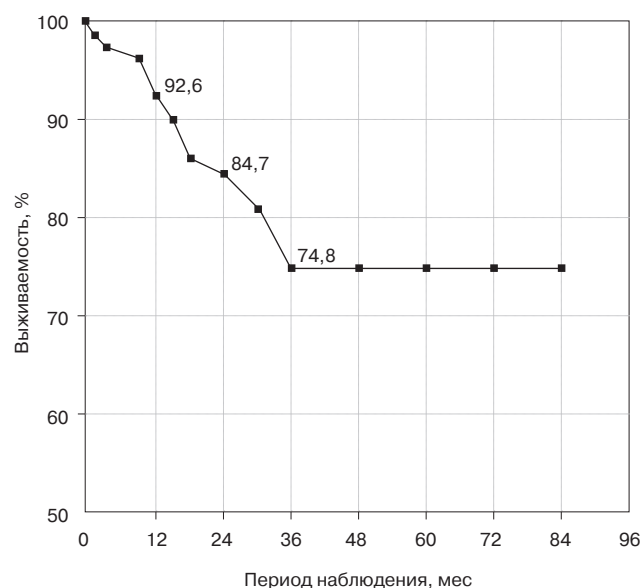


Рисунок. Общая выживаемость больных ТНРМЖ.

ТНRMЖ с данными мировой литературы подтверждено мнение о том, что как общая, так и безрецидивная выживаемость при ТНRMЖ гораздо ниже, чем у больных RMЖ с иным сочетанием экспрессии стероидных половых гормонов и числа копий гена *Her2/neu* [14–16]. Результаты нашего исследования получены на основании ретроспективного анализа материала. Очень многие больные начинали лечение в других учреждениях, поэтому строго распределять больных по результатам терапии сложно. Можно лишь отметить определенные тенденции. В целом традиционно принятые схемы лечения RMЖ часто дают положительный непосредственный результат в виде хорошо выраженного лекарственного патоморфоза, но, несмотря на это, процесс генерализуется в ранние сроки.

Указанное обстоятельство заставляет прислушаться к мнению авторов, проанализировавших большое число наблюдений и призывающих к расширению терапевтического арсенала для лечения ТНRMЖ [17–19].

Для рационального обоснования новых подходов к лечению ТНRMЖ, безусловно, необходимо не только проанализировать большее число наблюдений, но и провести более детальный анализ и сопоставление клинических особенностей процесса с целым рядом морфологических и генетических параметров опухолевых клеток ТНRMЖ. Это будет представлено нами в последующих публикациях.

ВЫВОДЫ

1. У ряда больных RMЖ не экспрессируются рецепторы стероидных половых гормонов и отсутствуют признаки амплификации гена *Her2/neu*. Эти больные составляют группу так называемого ТНRMЖ.

2. Больные ТНRMЖ имеют более отягощенный семейный онкологический анамнез как по материнской, так и по отцовской линии. В семьях, члены которых болеют онкологическими заболеваниями, встречается много случаев семейного RMЖ, но рак яичников в этой популяции выявляется редко.

3. В группе ТНRMЖ около 10% больных имеют двусторонние RMЖ, чаще метастазные. Чаще тройной негативный фенотип выявляется во вторых опухолях, развивающихся порой через 10, а то и через 16 лет после удаления первого новообразования.

4. ТНRMЖ характеризуется склонностью к раннему обширному метастазированию, с частым вовлечением головного мозга и низкой продолжительностью жизни по сравнению с другими вариантами RMЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2004 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2006. — Т. 17, № 3. — С. 45.
2. Tavassoli F. A., Devilee D. Pathology and genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. — IARC Press: Lyon, 2003. — P. 10—103.
3. 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 / Bauer K. R., Brown M., Cress R. D., Parise C. A., Caggiano V. // Cancer. — 2007. — Vol. 109, N 9. — P. 1721—1728.

4. Nishimura R., Arima N. Is triple negative a prognostic factor in breast cancer? // Breast Cancer. — 2008. — Vol. 15, N 4. — P. 303—308.
5. Molecular portraits of human breast tumours / Perou C. M., Sørlie T., Eisen M. B., van de Rijn M., Jeffrey S. S., Rees C. A., Pollack J. R., Ross D. T., Johnsen H., Akslen L. A., Fluge O., Pergamenschikov A., Williams C., Zhu S. X., Lønning P. E., Børresen-Dale A. L., Brown P. O., Botstein D. // Nature. — 2000. — Vol. 406, N 6797. — P. 747—752.
6. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study / Sotiriou C., Neo S. Y., McShane L. M., Korn E. L., Long P. M., Jazaeri A., Martiat P., Fox S. B., Harris A. L., Liu E. T. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. — 2003. — Vol. 100, N 18. — P. 10 393—10 398.
7. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas / Kreike B., van Kouwenhove M., Horlings H., Weigelt B., Peterse H., Bartelink H., van de Vijver M. J. // Breast Cancer. — 2007. — Vol. 9, N 5. — P. 65.
8. Does triple-negative phenotype accurately identify basal-like tumour? An immunohistochemical analysis based on 143 'triple-negative' breast cancers / Bidard F. C., Conforti R., Boulet T., Michiels S., Delaloge S., André F. // Ann. Oncol. — 2007. — Vol. 18, N 7. — P. 1285—1286.
9. Immunohistochemical heterogeneity of breast carcinomas negative for estrogen receptors, progesterone receptors and Her2/neu (basal-like breast carcinomas) / Lerma E., Peiro G., Ramón T., Fernandez S., Martinez D., Pons C., Muñoz F., Sabate J. M., Alonso C., Ojeda B., Prat J., Barnadas A. // Mod. Pathol. — 2007. — Vol. 20, N 11. — P. 1200—1207.
10. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype / Cheang M. C., Voduc D., Bajdik C., Leung S., McKinney S., Chia S. K., Perou C. M., Nielsen T. O. // Clin. Cancer Res. — 2008. — Vol. 14, N 5. — P. 1368—1376.
11. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis / Allred D. C., Harvey J. M., Berardo M., Clark G. M. // Mod. Pathol. — 1998. — Vol. 11, N 2. — P. 155—168.
12. Kaplan E. L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // J. Am. Stat. Assoc. — 1958. — Vol. 53. — P. 457—481.
13. Clinical Characteristics and Prognosis of Triple-negative Breast Cancer: A Report of 305 Cases / Yuan Z. Y., Wang S. S., Gao Y., Su Z. Y., Luo W. B., Guan Z. Z. // Ai Zheng. — 2008. — Vol. 27, N 6. — P. 561—565.
14. Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: paradoxical / Keam B., Im S. A., Kim H. J., Oh D. Y., Kim J. H., Lee S. H., Chie E. K., Han W., Kim D. W., Moon W. K., Kim T. Y., Park I. A., Noh D. Y., Heo D. S., Ha S. W., Bang Y. // BMC Cancer. — 2007. — Vol. 7. — P. 203.
15. Prognostic markers in triple-negative breast cancer / Rakha E. A., El-Sayed M. E., Green A. R., Lee A. H., Robertson J. F., Ellis I. O. // Cancer. — 2007. — Vol. 109, N 1. — P. 25—32.
16. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer / Dent R., Hanna W. M., Trudeau M., Rawlinson E., Sun P., Narod S. A. // Breast Cancer Res. Treat. — 2009. — Vol. 115, N 2. — P. 423—428.
17. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer / Liedtke C., Mazouni C., Hess K. R., André F., Tordai A. // BMC Cancer. — 2007. — Vol. 7. — P. 203.
18. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer / Sirohi B., Arnedos M., Popat S., Ashley S., Nerurkar A., Walsh G., Johnson S., Smith I. // Ann. Oncol. — 2008. — Vol. 19, N 11. — P. 1847—1852.
19. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel / Torrisi R., Balduzzi A., Ghisini R., Rocca A., Bottiglieri L., Giovanardi F., Veronesi P., Luini A., Orlando L., Viale G., Goldhirsch A., Colleoni M. // Cancer Chemother. Pharmacol. — 2008. — Vol. 4. — P. 667—672.

Поступила 02.11.2009

Irina Vladimirovna Poddubnaya¹, Dmitry Apollonovich Karseladze²

CLINICAL CHARACTERISTICS OF TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

¹ MD, Associated Member of RAMS, Professor, Head, Chair of Oncology, RMAPE
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

² Postgraduate Student, Chair of Oncology, RMAPE
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

Address for correspondence: Karseladze Dmitry Apollonovich, Chair of Oncology, RMAPE,
24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation; e-mail: kuchiani@hotmail.com

Triple negative breast cancer does not express estrogen or progesterone receptors and has no amplification of *HER2/neu*. Analysis of clinical characteristics of 88 cases with triple negative breast cancer has demonstrated that this cancer type is mainly encountered in women aged 41 to 50 years. The tumors are bilateral and generally metachronous in 10% of cases. The triple negative phenotype is not always found in both tumors. It is more frequent in contralateral lesions, sometimes occurring at 10 to 16 years after first cancer. Triple negative breast cancer is associated with marked familial polyneoplasia, though ovarian cancer in family members and relatives is rare. Triple negative breast cancer is characterized by early metastasis with vast distant metastatic involvement. About 20% of patients do not survive 3 years. Standard therapies provide but short-term, non-sustained response, and it is therefore important to develop new therapy schedules and agents for the patient category in question.

Key words: breast cancer, triple negative breast cancer, basal-like breast cancer.
