

Νεότερα δεδομένα στη διαχείριση του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού (TNBC)

Ελένη Γεωργακάκου¹, Γεώργιος Τσαγκάνης², Δημήτριος Παπαγεωργίου³

Update on the management of triple negative breast cancer (TNBC)

Abstract at the end of the article

¹Νοσηλεύτρια Π.Ε

²Νοσηλεύτης Π.Ε, MSc (c), Ευρωκλινική Αθηνών

³Επίκουρος Καθηγητής Παθολογικής Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

Υποβλήθηκε: 23/05/2023
Επανυποβλήθηκε: 20/11/2023
Εγκρίθηκε: 17/01/2024

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Δημήτριος Παπαγεωργίου
τηλ.: (+30) 6972 903 879, 211-72 08 242
email: dimpara75@yahoo.gr

Εισαγωγή: Ο τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού (TNBC) αντιστοιχεί περίπου στο 15%-20% όλων των καρκινωμάτων και σχετίζεται: (α) με υψηλό κίνδυνο υποτροπής, (β) μικρή επιβίωση ελεύθερης νόσου και (γ) φτωχή πρόγνωση. Η θεραπεία του είναι ιδιαίτερως πολύπλοκη λόγω της βιολογικής και κλινικής του ετερογένειας.

Σκοπός: Η παρουσίαση των σύγχρονων θεραπευτικών επιλογών, για την αντιμετώπιση του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού.

Υλικό και Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση για τη διετία 2021 – 2023, στη βάση δεδομένων PubMed, Scopus, Science Direct και Google Scholar, θέτοντας συγκεκριμένα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.

Αποτελέσματα: Αρκετές θεραπευτικές ουσίες προτείνονται σύμφωνα με τη βιβλιογραφία για τη θεραπεία του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού. Σημαντική θέση κατέχουν από πλευράς χημειοθεραπείας η καπεσιταμίνη, η καρβοπλατίνη και οι ταξάνες και από πλευράς βιολογικής θεραπείας η ανοσοθεραπεία.

Συμπεράσματα: Τα επόμενα χρόνια μέσω της πλήρους κατανόησης του μηχανισμού ανάπτυξης αλλά και εξέλιξης του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού, αναμένεται να υπάρξουν επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση και τη θεραπεία του. Αυτό απαιτεί διεπιστημονική συνεργασία και υποστήριξη, ώστε τελικά οι ασθενείς να λαμβάνουν κατάλληλη, ενδεδειγμένη, ασφαλή και στοχευμένη αγωγή.

Λέξεις-ερευρηρίου: Διαχείριση νόσου, θεραπεία, τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού.

Εισαγωγή

Ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη κατά σειρά αιτία θανάτου παγκοσμίως, με περίπου 10 εκατομμύρια θανάτους να καταγράφονται μέσα στο 2020. Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τη συνηθέστερη κακοήθεια στις γυναίκες, με τον αριθμό των νέων κρουσμάτων το 2020

να αγγίζει τα 2,3 εκατομμύρια.¹ Ο αυξημένος αριθμός ασθενών με καρκίνο του μαστού, δημιουργεί προβλήματα κοινωνικά και οικονομικά καθώς αποτελεί τον τρίτο κατά σειρά σε κόστος καρκίνο, με τη δαπάνη το 2020 να φτάνει τα 88 δισεκατομμύρια δολάρια.²

Ο καρκίνος του μαστού ποικίλει σε σχέση με τη μορ-

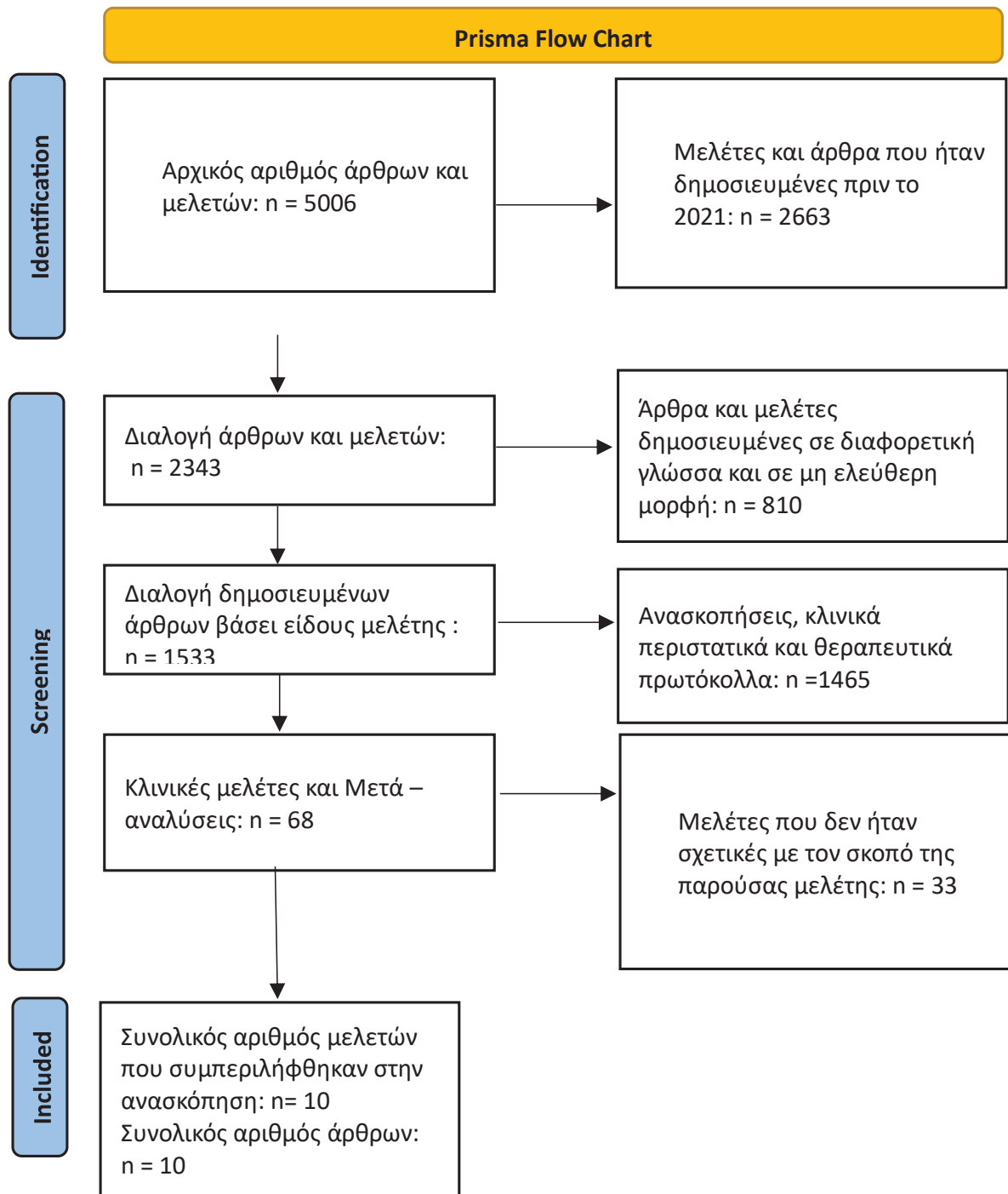


Figure 1. PRISMA Flow Chart 1

φολογία, το μοριακό φαινότυπο, τη θεραπευτική ανταπόκριση, τις πιθανότητες υποτροπής και τη συνολική επιβίωση, με την τελευταία να διαφέρει και να σχετίζεται με το στάδιο της διάγνωσης.³ Η 5ετής επιβίωση για όσες διαγνώστηκαν κατά τη διάρκεια των ετών 2012-2018 ήταν: (α) > 99% για ασθενείς σταδίου I, (β) 93% για ασθενείς σταδίου II, (γ) 75% για ασθενείς σταδίου III και (δ) 29% για ασθενείς σταδίου IV.⁴

Η μοριακή ταξινόμηση η οποία σχετίζεται με την ανάπτυξη των στοχευμένων θεραπειών, οδήγησε σε μια θεαματική αύξηση της επιβίωσης.⁵ Η ανοσοϊστοχημική ανάλυση των όγκων του μαστού αποτελεί την ενδεδειγμένη μέθοδο η οποία χρησιμοποιείται προκειμένου να τους κατατάξει, εκτός άλλων, με βάση το επίπεδο έκφρασης των πρωτεϊνών (ορμονικών υποδοχέων) στη κυτταρική επιφάνεια και την υπερέκφραση του γονιδίου του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER-2).⁶ Έτσι δημιουργήθηκαν 5 υποτύποι οι οποίοι είναι: (i) Υποδοχέας προγεστερόνης (PR)-θετικός, υποδοχέας οιστρογόνου (ER)-θετικός και (Her2)-αρνητικός (Luminal A), (ii) Υποδοχέας προγεστερόνης (PR)-θετικός, υποδοχέας οιστρογόνου (ER)-θετικός, και (Her2)-αρνητικός ή θετικός (Luminal B). Στους Luminal B καρκίνους του μαστού έχουμε θετικότητα σε έναν από τους ορμονικούς υποδοχείς: είτε οιστρογονικούς, είτε προγεστερονικούς. (iii) HER2-θετικοί καρκίνοι του μαστού, με θετικούς ή αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς. (iv) **ER-αρνητικός, PR-αρνητικός και Her2-αρνητικός (βασικός ή τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού. TNBC).**⁷

Στον τριπλά αρνητικό καρκίνο (TNBC) αντιστοιχεί περίπου το 15%-20% όλων των καρκινωμάτων του μαστού.⁸ Σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο υποτροπής, μικρή επιβίωση ελεύθερης νόσου και γενικά φτωχή πρόγνωση.⁹ Παράλληλα χαρακτηρίζεται από βιολογική και κλινική ετερογένεια καθιστώντας τη θεραπεία μια εξαιρετικά πολύπλοκη υπόθεση.¹⁰

Η ανάγκη σαφούς ιστοπαθολογικής εικόνας του όγκου αποτελεί προτεραιότητα, προκειμένου να υπάρξει ορθή λήψη κλινικών αποφάσεων σχετικά με τη διαχείριση και τη φροντίδα αυτών των ασθενών. Η παγκόσμια έρευνα πάνω στον καρκίνο, οδηγεί σε συνεχείς τροποποιήσεις των θεραπευτικών σχημάτων και πρωτοκόλλων.

Σκοπός

Στην παρούσα συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση γίνεται παρουσίαση των σύγχρονων διαθέσιμων κατευθυντήριων θεραπευτικών επιλογών καθώς και των αποτελεσμάτων κλινικών μελετών, για την αντιμετώπιση του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού.

Μεθοδολογία

Πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση στη βάση δεδομένων PubMed, Scopus, Science Direct και Google Scholar. Για την αναζήτηση της βιβλιογραφίας ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού μελετών. Τα άρθρα και οι μελέτες θα έπρεπε να: (α) ήταν δημοσιευμένα κατά το χρονικό διάστημα 2021 – 2023, (β) αφορούσαν ενήλικο πληθυσμό, (γ) συμπεριλάμβαναν ανθρώπινο και μόνο πληθυσμό, (δ) ήταν δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα, (ε) υπήρχαν διαθέσιμα σε ελεύθερη μορφή, (στ) διεκπεραίωσαν τον σκοπό της παρούσας μελέτης και (ζ) να αποτελούσαν πρωτογενή πηγή άντλησης δεδομένων.

Για την πραγματοποίηση της ανασκόπησης έγινε χρήση και εφαρμογή των συντελεστών Boole AND / OR / NOT (KAI / OXI / Η) και ακολουθήθηκε η συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας βάσει του διαγράμματος Prisma (Prisma Flow Chart) όπως παρουσιάζεται παρακάτω. Για την αναζήτηση της βιβλιογραφίας χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις κλειδιά: disease management (διαχείριση νόσου), treatment / therapy (θεραπεία), triple negative breast cancer (τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού) στον τίτλο και την περίληψη των άρθρων.

Αποτελέσματα

Συνολικά 8 κλινικές μελέτες και 2 μετά – αναλύσεις οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση. Τα δεδομένα αφορούσαν το όνομα του πρώτου συγγραφέα, τον τίτλο του άρθρου, το έτος δημοσίευσης, το είδος της μελέτης που περιγράφεται (το μέγεθος του δείγματος, την παρέμβαση, το αποτέλεσμα), το είδος της θεραπείας για τον τύπο του καρκίνου και τα αποτελέσματα τα οποία παρατίθενται συγκεντρωτικά στον Πίνακα 1.

Στις μελέτες των Weiss et al, φάνηκε πως οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λεμφαδενικό καθαρισμό (με εξαίρεση των διηθημένων λεμφαδένων), παρουσίασαν καλύτερη ανταπόκριση λαμβάνοντας παράλληλα χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία.^{11,12} Επιπλέον, στη μελέτη των Martin et al, η χορήγηση χημειοθεραπείας με βάση την καπεσινταμπίνη σε ασθενείς με λεμφαδενική διασπορά προσέφερε αύξηση της επιβίωσης ελεύθερης νόσου.¹³

Σημαντικά οφέλη ως προς τη συνολική επιβίωση και την περίοδο ελεύθερης νόσου παρουσίασαν εξίσου 3 μελέτες στις οποίες η θεραπεία βασιζόταν στη χορήγηση χημειοθεραπείας.^{13,14,15} Στη μελέτη των Martin et al, ο συνδυασμός ντοσεταξέλης με καρβοπλατίνη, σε ασθενείς με ή χωρίς κληρονομούμενες μεταλλάξεις, εμφάνι-

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ - SYSTEMATIC REVIEW

Νεότερα δεδομένα στη διαχείριση του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού (TNBC)

Πίνακας 1. Παρουσίαση αποτελεσμάτων μελετών				
ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΛΥΘΟΣΜΟΣ	ΜΕΘΟΔΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Weiss et al, 2021. ¹¹	Κλινική Μελέτη	759 ενήλικοι ασθενείς διαγνωσμένοι με καρκίνο μαστού σταδίου II – III θετικό HER -2 και TNBC	Οι ασθενείς που συμμετείχαν έπρεπε να μπορούσαν: 1) να λάβουν Χημειοθεραπεία μαζί με Ανοσοθεραπεία, 2) να είχαν χειρουργικά εξαιρέσιμο όγκο να 3) ήταν ελεύθεροι φλεγμονής οφειλόμενης στον TNBC και 4) να υπήρχε δυνατότητα αφαίρεσης λεμφαδένων	Οι ασθενείς με πλήρη λεμφαδενική και παθολογοανατομική ανταπόκριση και με σταδιοποίηση παρουσίασαν την καλύτερη ανταπόκριση και αύξηση της συνολικής επιβίωσης
Weiss et al, 2021. ¹²	Κλινική Μελέτη	759 ενήλικοι ασθενείς διαγνωσμένοι με καρκίνο μαστού σταδίου II – III θετικό HER -2 και TNBC	Οι ασθενείς που συμμετείχαν έπρεπε να μπορούσαν να υποβληθούν σε 1) συνδυαστική θεραπεία ΧΜΘ και Ανοσοθεραπεία, 2) να είχαν εγχειρήσιμο όγκο να 3) ήταν ελεύθεροι φλεγμονής οφειλόμενης στον TNBC και 4) να υπήρχε δυνατότητα εκτομής λεμφαδένων	Οι ασθενείς που είχαν σταδιοποίηση N0 προ θεραπείας παρουσίασαν καλύτερη ανταπόκριση
Martin et al, 2021. ¹³	Αναδρομική μελέτη	Γυναίκες διαγνωσμένες με καρκίνο μαστού σταδίου II και III	Οι ασθενείς έλαβαν νέο – επικουρική χημειοθεραπεία με ντοσεταξέλη, ντοξορουμπικίνη, καρβοπλατίνη ή συνδυασμό των ανωτέρω για 6 κύκλους πριν από το χειρουργείο.	Μεγαλύτερη αντικαρκινική δράση με υψηλότερη ευαισθησία παρατηρήθηκε με τον συνδυασμό ντοσεταξέλης με καρβοπλατίνη σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο ντοξορουμπικίνη. Υψηλή ευαισθησία παρατηρήθηκε και σε ασθενείς που έφεραν μεταλλάξεις στα γονίδια gBRCA και gPALB2 και έλαβαν ως μονοθεραπεία καρβοπλατίνη. Επίσης, ασθενείς που δεν έφεραν κληρονομικές μεταλλάξεις παρουσίασαν υψηλότερη ευαισθησία στο συνδυασμό ντοξορουμπικίνης και καρβοπλατίνης.
Huo, 2021. ¹⁴	Μετά - Ανάλυση	9 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με συνολικό δείγμα 3842 ασθενείς με TNBC	Διερευνήθηκε η επίδραση της χημειοθεραπείας βασισμένη στην καπεσιταμπίνη τόσο ως νεοεπικουρική όσο και ως επικουρική θεραπεία στην συνολική επιβίωση, στην επιβίωση ελεύθερης νόσου και στην εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 3 ή μεγαλύτερου.	Η επιλογή σχήματος χημειοθεραπείας με βάση τη καπεσιταμπίνη για τον TNBC στη νέο – επικουρική ή επικουρική θεραπεία, επιφέρει σημαντική αύξηση της συνολικής επιβίωσης των ασθενών και της περιόδου ελεύθερης νόσου. Ωστόσο, η χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας βασισμένη στην καπεσιταμπίνη σε ασθενείς που έχουν λεμφαδενική διασπορά, συνέβαλλε στην αύξηση των ποσοστών ελεύθερης νόσου επιβίωσης

Schmid, 2018. ¹⁵	Τυχαιοποιημένη μελέτη	902 ασθενείς με μη θεραπεύσιμο TNBC	Η ομάδα παρέμβασης έλαβε συνδυαστική θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη και πακλιταξέλη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν πλασίμπο και πακλιταξέλη	Ο συνδυασμός ατεζολιζουμάμπης και πακλιταξέλης αυξάνει την περίοδο ελεύθερης νόσου και ειδικότερα σε ασθενείς που έχουν θετική έκφραση του PD – L1 υποδοχέα.
Kim, 2017. ¹⁶	Μετά – Ανάλυση	6 μελέτες με συνολικά 7877 περιστατικά με καρκίνο του μαστού.	Διερευνήθηκε η προγνωστική και κλινοπαθολογική επίδραση της έκφρασης του PD – L1 υποδοχέα.	Ασθενείς που παρουσίαζαν υψηλότερη έκφραση του PD – L1 συσχετίστηκαν με αρνητική έκφραση των υποδοχέων των οιστρογόνων (-ER) και της προγεστερόνης (-PR) καθώς και του HER2 αυξητικού παράγοντα. Η θετική έκφραση του PD – L1 υποδοχέα συσχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης νόσου, αλλά όχι με την συνολική επιβίωση.
Cabioglu, 2021. ¹⁷	Αναδρομική Μελέτη	61 ασθενείς με TNBC και τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού.	Η πλειοψηφία των ασθενών υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνη και ταξάνη και μαστεκτομή με μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό.	Οι ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία και είχαν υπερέκφραση CTL – 4 παρουσίασαν καλύτερη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία σε αντίθεση με αυτούς που είχαν θετική έκφραση της πρωτεΐνης TIM – 3. Έκφραση των CTL – 4 συνδέθηκε επίσης με καλύτερη πρόγνωση.
Yuan, 2019. ¹⁸	Αναδρομική Μελέτη	57 γυναίκες ασθενείς με TNBC που δεν έλαβαν χημειοθεραπεία πριν από τη χειρουργική επέμβαση και με ηλικία 31 -69 έτη.	Εφαρμόστηκε η μέθοδος της ανοσοϊστοχημείας για τον προσδιορισμό των CD47, κατχερίνων και του αυξητικού παράγοντα TGF – β	Ο CD47 δείκτης παρουσίασε υπερέκφραση στον TNBC και συνδέθηκε με υψηλότερη TNM σταδιοποίηση, αυξημένο κίνδυνο για απομακρυσμένες μεταστάσεις λόγω της μείωσης της E – κατχερίνης και ταυτόχρονη αύξηση της N – κατχερίνης. Επίσης, η έκφραση του CD47 συνδέθηκε με χαμηλότερα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης
Xiao et al, 2019. ¹⁹	Αναδρομική Μελέτη	386 γυναίκες ασθενείς που 1)υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή του όγκου ή μαστεκτομή, 2) είχαν επιβεβαιωμένο TNBC, 3) υπήρχε διαθέσιμο υλικό βιοψίας, 4) δεν είχαν διηθητικό καρκίνωμα μαστού και 5) δεν είχαν μεταστατική νόσο τη στιγμή της διάγνωσης.	Πραγματοποιήθηκε εκτενής ανάλυση και καταγραφή της 1)ετερογένειας και της προγνωστικής σημασίας του μικροπεριβάλλοντος στον TNBC και 2) των πιθανών μηχανισμών ανοσοδιαφυγής.	(α) στο μικροπεριβάλλον των ασθενών με απουσία των T – κυττάρων και παρουσία μόνο καρκινικών κυττάρων, παρατηρήθηκε αδυναμία ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. (β) η έκφραση του MYC αποτελεί εμπόδιο στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. (γ) το μικροπεριβάλλον στο οποίο εντοπίστηκε χημειοταξία, αδρανοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και χαμηλό αντιγονικό φορτίο, συνδέθηκε με ανοσοδιαφυγή. (δ) μεταλλάξεις στο μονοπάτι PI3K – AKT συνδέθηκαν

				εξίσου με την απόκτηση ικανότητα ανοσοδιαφυγής. (ε) παρατηρήθηκε πως στο μικροπεριβάλλον του όγκου ασθενών υπήρχε μεγάλη ανοσοδιέγερση με υψηλότερη έκφραση κυτοκινών.
Ortolan, 2021. ²⁰	Αναδρομική Μελέτη	42 ενήλικοι ασθενείς με TNBC, ελεύθεροι μεταστατικής νόσου που πρόκειται να λάβουν ή είχαν λάβει νέο – επικουρική χημειοθεραπεία	Πραγματοποιήθηκε γενετική ανάλυση από το πλάσμα των ασθενών για τον προσδιορισμό κυκλοφορόντος DNA (ctDNA) και των κυκλοφορόντων καρκινικών κυττάρων (CTCs)	Η παρουσία ctDNA συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής και χαμηλότερο διάστημα (2 έτη) ελεύθερης νόσου-

σε ισχυρή αντικαρκινική δράση, με υψηλή ευαισθησία. Ωστόσο, υψηλή ευαισθησία προέκυψε και σε ασθενείς με μεταλλάξεις στα γονίδια gBRACA και gPALB2, οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με καρβοπλατίνη.¹³

Σημαντικά οφέλη στη συνολική επιβίωση των ασθενών και στα ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης νόσου, προέκυψαν από τη χορήγηση νέο-επικουρικής και επικουρικής χημειοθεραπείας με βάση την καπεσιταμπίνη. Παρόμοια θετικά αποτελέσματα ως προς τη συνολική επιβίωση των ασθενών και τα ποσοστά ελεύθερης νόσου εμφανίζονται από τη χορήγηση χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με ατεζολιζουμάμπη σε ασθενείς οι οποίοι είχαν έκφραση του υποδοχέα PD – L 1 υποδοχέα.^{13,14,15}

Αντιθέτως, μέσα από τη μελέτη των Kim et al, έγινε γνωστό πως η έκφραση του PD -L1 υποδοχέα στον TNBC σχετίζεται με ταυτόχρονη αρνητική έκφραση των -ER, -PR και του HER2, προσφέροντας στους ασθενείς αυτούς χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης νόσου, χωρίς να επηρεάζεται όμως η συνολική επιβίωση.¹⁶ Αναφορικά με τα σημεία ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος, σημαντικά οφέλη στην πορεία της νόσου παρουσίασαν και οι Cabiloglu et al στη μελέτη τους, σύμφωνα με την οποία οι ασθενείς που είχαν υπερέκφραση του CTL – 4 παρουσίαζαν καλύτερη ανταπόκριση και ποσοστά επιβίωσης.¹⁷

Σημαντική θέση στη σύγχρονη αντιμετώπιση του TNBC φαίνεται να παίζει το μικροπεριβάλλον του όγκου, όπως αυτό φάνηκε από τις μελέτες των Yuan et al και των Xiao et al. Ανασταλτικοί παράγοντες στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι των καρκινικών κυττάρων φάνηκε να αποτελεί η απουσία T – λεμφοκυττάρων και η θετική έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα MYC.^{18,19} Η χημειοταξία στο μικροπεριβάλλον του όγκου και οι μεταλλάξεις σε ενδοκυττάρια μονοπάτια όπως αυτό του PI3K – AKT, μπορούν να συμβάλουν στην

ανοσοδιαφυγή των καρκινικών κυττάρων.¹⁹ Οι Yaun et al στη μελέτη τους, παρατήρησαν την υπερέκφραση των CD47 στο μικροπεριβάλλον του όγκου συσχετίζοντας το με υψηλότερο κίνδυνο για απομακρυσμένες μεταστάσεις και χαμηλότερα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης εξαιτίας της υπερέκφρασης της N – κατχερίνης. Η υπερέκφραση των CD47 συσχετίζεται σημαντικά με το προχωρημένο στάδιο (TNM) της νόσου, τη λεμφαδενική διασπορά και την υποτροπή.¹⁸

Τέλος, η μελέτη των Ortolan et al, εστίασε στην απομόνωση ελεύθερου DNA καρκινικών κυττάρων (ctDNA) στο πλάσμα των ασθενών. Η ανεύρεση ctDNA συνδέθηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής και προόδου νόσου καθώς και με χαμηλότερα ποσοστά διετούς πρόγνωσης ελεύθερης νόσου.¹⁹

Συζήτηση

Συνολικά 10 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση οι οποίες αφορούσαν τη διερεύνηση και την επίδραση των νέων και σύγχρονων θεραπειών σε ασθενείς με TNBC. Η πλειοψηφία των μελετών εστίασε στην αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας ως προς τη συνολική επιβίωση και την επιβίωση ελεύθερης νόσου, (α) με βάση την καπεσιταμπίνη και (β) τον συνδυασμό ντοσεταξέλης με καρβοπλατίνη.^{13,14,15} Το πιθανό όφελος από τη χορήγηση χημειοθεραπείας φάνηκε να επηρεάζεται από την παρουσία ή όχι λεμφαδενικής διήθησης και διασποράς και από τη συν- χορήγηση χημειοθεραπείας με πακλιταξέλη και αναστολείς των PD – L1 υποδοχέων,^{13,15} με την έκφραση των PD – L1 υποδοχέων να σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης. Η ενεργοποίηση συγκεκριμένων πρωτεϊνών στο μικροπεριβάλλον του όγκου όπως αυτή των CD47, συνδέθηκε με χαμηλότερα ποσοστά συνολικής επιβίωσης και επιβίωσης ελεύθερης νόσου. Η θετική έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα MYC, η θετική μετάλλαξη της N – κατχερίνης, η ανεύρε-

ση ctDNA η απουσία T – λεμφοκυττάρων και η χημειοταξία του όγκου συνδέθηκαν αρνητικά με την πρόγνωση των ασθενών και αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της νόσου.^{16,18,19,20}

Χημειοθεραπεία

Έως σήμερα ο FDA έχει εγκρίνει ένα μεγάλο αριθμό χημειοθεραπευτικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση του TNBC.²¹ Ανάλογα με το μηχανισμό δράσης τους, στα θεραπευτικά πρωτόκολλα έχουν συμπεριληφθεί: (α) παράγοντες που προκαλούν βλάβη στο DNA (Σισπλατίνη, Καρβοπλατίνη, Κυκλοφωσφαμίδη, κ.α.), (β) αναστολείς της σύνθεσης του DNA (Γεμισταβίνη, Φθοριοουρακίλη κ.α.), (γ) αναστολείς της τοποϊσομεράσης (Δοξορουβικίνη, Επιδουβικίνη κ.α.) και (δ) αναστολείς των μικροσωληνίσκων (Ταξάνη, Βινορελβίνη, Εριβουλίνη κ.α.). Σημαντική κατηγορία φαρμάκων αποτελούν οι ταξάνες (docetaxel και paclitaxel) οι οποίες αποτελούν τη βάση της πρώτης γραμμής θεραπείας για τον πρώιμο TNBC.²¹ Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί το γεγονός πως στα σχήματα νέο - επικουρικής χημειοθεραπείας που συμπεριλαμβάνουν ανθρακυκλίνες, ταξάνες και καρβοπλατίνη δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμα το ποσοστό συμβολής του κάθε παράγοντα ξεχωριστά στην αντικαρκινική δράση.²² Αυτό οδηγεί στον προβληματισμό για το ποιος συνδυασμός χημειοθεραπευτικών φαρμάκων θα μπορούσε να ήταν ο καταλληλότερος που θα προσφέρει το βέλτιστο θεραπευτικό όφελος στους ασθενείς.

Πρόσφατη μετα-ανάλυση των Huo et al., ερεύνησε την αποτελεσματικότητα της καπεσιταβίνης στη θεραπεία του TNBC.¹⁴ Η προσθήκη της στη χημειοθεραπεία φαίνεται ότι επέφερε πλήρη ύφεση του όγκου (Pathologic Complete Responser – pCR). Δεν βρέθηκε όμως στατιστικά σημαντική μεταβολή όταν προστέθηκε στη νέο – επικουρική χημειοθεραπεία.¹⁴ Μελέτες, έχουν αποσαφηνίσει την άμεση σχέση ανάμεσα στο pCR και τη νέο – επικουρική χημειοθεραπεία, αφού η βελτίωση του pCR μετά τη λήψη νέο – επικουρικής χημειοθεραπείας, μπορεί να αυξήσει σημαντικά το ποσοστό επιβίωσης ελεύθερης νόσου.²³

Η καπεσιταμίνη αποτελεί έναν διαχρονικά χρήσιμο αντί νεοπλασματικό παράγοντα για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Μπορεί να αποτελεί μία νέα προσθήκη στη σύγχρονη αντιμετώπιση και θεραπεία του TNBC, όμως ο ρόλος της και η σημασία της στα θεραπευτικά πρωτόκολλα για τον καρκίνο του μαστού είναι ήδη γνωστά. Πολλές μελέτες έχουν αναδείξει τη σπουδαιότητα και τα ποικίλα οφέλη από τη χορήγηση της σε συνδυασμό με ορμονοθεραπεία ή στοχεύουσα θερα-

πεία σε ασθενείς με θετική έκφραση -ER. – PR και HER -2 υποδοχέων.^{24,25,26,27}

Στη μελέτη των Weiss et al, φάνηκε πως η δυνατότητα αφαίρεσης διηθημένων λεμφαδένων σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία και την ανοσοθεραπεία προσέφερε στους ασθενείς καλύτερα ποσοστά επιβίωσης και μεγαλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία.^{11,12} Αύξηση της pCR στον TNBC με καλύτερα και υψηλότερα ποσοστά συνολικής επιβίωσης φαίνεται ότι επιτυγχάνεται με τη χορήγηση θεραπείας η οποία μπορεί να περιέχει συνδυασμούς ή μονοθεραπεία με πακλιταξέλη, καρβοπλατίνη, λαπαντινίμη, μπεβασιζουμάμη και τραστοζουμάμη.^{28,29}

Ανοσοθεραπεία και Βιοδείκτες

Στη σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση του TNBC σημαντική θέση κατέχει τόσο η ανοσοθεραπεία όσο οι βιοδείκτες και το μικροπεριβάλλον του όγκου. Ο TNBC παρουσιάζει μεγαλύτερη ανοσογονικότητα σε σχέση με άλλους υποτύπους του καρκίνου του μαστού και έχει μοναδικά βιολογικά χαρακτηριστικά. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει την αξία της ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με TNBC.³⁰ Ο TNBC αποτελεί έναν τύπο καρκίνου με ευρεία ετερογένεια η οποία οφείλεται κυρίως στο μικρο-περιβάλλον του όγκου, το οποίο σχετίζεται με τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, την επιθετική ικανότητα, τη μετάσταση και την αντίσταση στα υπάρχοντα φάρμακα.³¹

Στην έρευνα των Kim et al, ασθενείς οι οποίοι είχαν θετική έκφραση των PD – 1 / PD – L 1, παρουσίαζαν ταυτόχρονα αρνητική έκφραση – ER, - PR και HER – 2 υποδοχέων, γεγονός το οποίο συνδεόταν με χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης νόσου, χωρίς όμως να επηρεάζονται τα ποσοστά συνολικής επιβίωσης.¹⁶ Ωστόσο, ο συνδυασμός χημειοθεραπείας με ατεζολιζουμάμη ή πεμπρολιζουμάμη έχει πάρει έγκριση και χρησιμοποιείται σε ασθενείς με θετική έκφραση PDL – 1 / PD -1 υποδοχέων σε μεταστατικό TNBC.¹⁵ Ένας ακόμα δείκτης που εκφράζεται εξίσου στον TNBC είναι ο Tumor Infiltrated Lymphocytes (TILs). Οι Zhang et al., στην έρευνα τους εστίασαν στην παρακολούθηση των δεικτών TILs (Tumor Infiltrated Lymphocytes), PD-L1 (Programmed Death Ligand Protein). Μέσα από τη μελέτη τους προέκυψε πως η υψηλή έκφραση TILs στον TNBC, συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο για υποτροπή.³² Ο δείκτης TILs έχει προταθεί να οριστεί ως το μοριακό σημείο ελέγχου της ανοσοποιητικής απόκρισης, αφού φαίνεται ότι μπορεί να προβλέψει σε κάποιο βαθμό τις απομακρυσμένες υποτροπές της νόσου.³²

Επιπλέον, στις μελέτες των Yuan et al και των Xiao et al μελετήθηκε η σημαντικότητα και η επίδραση του μικροπεριβάλλοντος του όγκου στον TNBC.^{18,19} Φαίνεται πως ο αριθμός των συγκεντρωμένων T – λεμφοκυττάρων στο μικροπεριβάλλον του όγκου μπορεί να επηρεάσει είτε αρνητικά είτε θετικά την πρόγνωση των ασθενών. Μεγάλη σημασία στο μικροπεριβάλλον φαίνεται να αποκτά και η παρουσία συγκεκριμένων μεταλλάξεων σε μεταγραφικούς παράγοντες όπως είναι η πρωτεΐνη MYC, και το μονοπάτι PI3K – AKT.¹⁹ Παράλληλα, η αδρανοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, η χημειοταξία και το χαμηλό αντιγονικό φορτίο αποτελούν παράγοντες που ευνοούν σημαντικά την ανάπτυξη της ικανότητας των καρκινικών κυττάρων να ανοσοδιαφεύγουν. Αντιθέτως, η παρουσία και η έκφραση συγκεκριμένων κυτοκινών και χημειοκινών όπως οι CCL4, CXCL9 και CXCL10 επάγουν την ανοσοδιέγερση προσελκύοντας δενδριτικά κύτταρα και CD8⁺ T – λεμφοκύτταρα.¹⁹

Σε ενίσχυση των παραπάνω ευρημάτων έρχονται τα αποτελέσματα της μελέτης των Cabioğlu et al που διεξήγαγαν έρευνα σε ασθενείς με TNBC σταδίου II-III μετά από νέο – επικουρική χημειοθεραπεία.¹⁷ Εξετάστηκαν ανοσολογικοί βιοδείκτες και τα ευρήματά έδειξαν ότι ο TIM-3 (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3) και ο LAG-3 (Lymphocyte-activation gene 3), υπερεκφράστηκαν στον TNBC μετά από τη νέο – επικουρική χημειοθεραπεία.¹⁷ Εξίσου υπερέκφραση καταγράφηκε και στην πρωτεΐνη CTLA-4, και στους PD-1, και PD-L1 υποδοχείς.³³

Επιπροσθέτως, ο βιοδείκτης που φαίνεται να εκφράζεται στον TNBC είναι ο CD47.¹⁸ Στην έρευνα των Yuan et al η έκφραση του CD47 συνδέθηκε με πτωχότερη πρόγνωση, καταγράφοντας χαμηλότερα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης και υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη μεταστάσεων. Τα ίδια αποτελέσματα παρουσιάζονται και σε άλλες έρευνες, όπως αυτή των Majeti et al, τονίζοντας πως η παρουσία CD47 έχει ανασταλτική δράση για το ανοσοποιητικό σύστημα. Η ανασταλτική αυτή δράση του σε συνδυασμό με την υπερέκφραση του, στον TNBC

έχει συνδεθεί με φτωχή πρόγνωση.³⁴ Όμως, στη μελέτη των Cao et al, που μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα και η δράση της καμψιταξέλης, φάνηκε πως η καμψιταξέλη λειτούργησε ως σηματοδοτικό μόριο για την επαγωγή του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, μέσα από την κατασταλτική δράση που άσκησε στο CD47.³⁵

Οι E. Ortolan et al. παρουσίασαν τα αποτελέσματα μίας αναδρομικής μελέτης ασθενών με TNBC οι οποίοι έλαβαν νέο – επικουρική χημειοθεραπεία με σκοπό τη διερεύνηση της σημασίας του κυκλοφορούντος καρκινικού DNA (ctDNA) και των κυκλοφορόντων καρκινικών κυττάρων (CTCs) στη πρόγνωση και τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου.²⁰ Το ctDNA αποτελεί ένα χρήσιμο και αξιόπιστο κλινικό βοήθημα, καθώς η ανίχνευση του σε ασθενείς μετά τη νέο – επικουρική χημειοθεραπεία ταυτίστηκε με υποτροπή και πρόοδο νόσου.²⁰ Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συμφωνούν με τα αποτελέσματα άλλων μελετών όπως αυτές των Murrilas et al και των Radovich et al οι οποίες επιβεβαιώνουν πως η παρουσία ctDNA αυξάνει τον κίνδυνο για επανεμφάνιση της νόσου ακόμα και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.^{36,37}

Συμπεράσματα

Η ανακάλυψη στοχευμένης θεραπείας έναντι του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού αποτελεί ένα διαχρονικό στόχο της επιστημονικής κοινότητας. Οι νέες θεραπευτικές ουσίες που δοκιμάζονται, στοχεύουν τόσο στο μικροπεριβάλλον του όγκου, όσο και σε συγκεκριμένους υποδοχείς. Ωστόσο, είτε συνδυαστικά, είτε μεμονωμένα, η χορήγηση νέο- επικουρικής χημειοθεραπείας φαίνεται να συμβάλει θετικά στην έκβαση της νόσου. Παράλληλα οι αναλύσεις των βιοδεικτών και η χορήγηση της ανοσοθεραπείας, προσφέρουν επιπλέον θεραπευτικές επιλογές, οι οποίες σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία και τη χημειοθεραπεία βελτιώνουν τα ποσοστά της συνολικής επιβίωσης και την επιβίωση ελεύθερης νόσου.

ABSTRACT

Update on the management of triple negative breast cancer (TNBC)Eleni Georgakakou¹, Georgios Tsaganis², Dimitrios Papageorgiou³¹Nurse P.E.²Nurse, MSc (c), Athens Euroclinic³Associate Professor of Pathological Nursing, University of Peloponnese

Introduction: Triple negative breast cancer (TNBC) corresponds to about 15% -20% of all carcinomas and is associated with a high risk of relapse, decreased disease-free survival and poor prognosis. TNBC is characterized by a biological and clinical heterogeneity, making it an extremely complex affair.

Aim: to present modern therapeutic options to treat TNBC.

Material and Method: Systematic review was carried out for a two years period, 2021 - 2023, in the PubMed, Scopus, Science Direct and Google Scholar database, setting specific criteria for integration and exclusion.

Results: Several therapeutic substances such as Capecitabine, carboplatin and Taxanes are suggested for the treatment of triple negative breast cancer. Among the new therapies that have been approved for the management of TNBC, immunotherapy shows great potential.

Conclusions: In the coming years through the complete understanding of the development mechanism and the evolution of triple negative breast cancer, there are expected to be newer and up-to-date guidelines for its management and treatment. This requires interdisciplinary cooperation and support so that patients eventually receive appropriate, safe and targeted treatments.

Key words: Disease Management, Treatment, Triple Negative Breast Cancer

✉ **Corresponding Author:** Dimitrios Papageorgiou, tel.: (+30) 6972 903 879, 211-72 08 242
email: dimpapa75@yahoo.gr.

Βιβλιογραφία

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021, 71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Mohammadpour S, Soleimanpour S, Javan-Noughabi J, Gallehzan NA, Aboutorabi A, Jahangiri R, et al. A systematic literature review on indirect costs of women with breast cancer. *Cost Eff Resour Alloc [Internet]* 2022, 20(1):68. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12962-022-00408-6>
- Kalinowski L, Saunus JM, McCart Reed AE, Lakhani SR. Breast Cancer Heterogeneity in Primary and Metastatic Disease. *Adv Exp Med Biol* 2019, 1152:75–104. DOI: 10.1007/978-3-030-20301-6_6
- Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, et al. Breast Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022, 72(6):524–41. DOI: 10.3322/caac.21754
- Polyak K. Heterogeneity in breast cancer. Vol. 121, *The Journal of clinical investigation*. United States, 2011; p. 3786–8. DOI: 10.1172/JCI60534
- Yeh IT, Mies C. Application of Immunohistochemistry to Breast Lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2008, 132(3):349–58. DOI: 10.5858/2008-132-349-AOITBL
- Manjunath M, Choudhary B. Triple-negative breast cancer: A run-through of features, classification and current therapies (Review). *Oncol Lett* 2021, 22(1):512. DOI: 10.3892/ol.2021.12773
- Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment. *Cancer Discov* 2019, 9(2):176–98. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-1177
- Denkert C, Liedtke C, Tutt A, von Minckwitz G. Molecular alterations in triple-negative breast cancer—the road to new treatment strategies. *Lancet* 2017, 389(10087):2430–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32454-0
- 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 an Off J Am Assoc Cancer Res* 2007, 13(15 Pt 1):4429–34. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3045
- Weiss A, Campbell J, Ballman K V., Sikov WM, Carey LA, Hwang ES, et al. Factors Associated with Nodal Pathologic Complete Response Among Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: Results of CALGB 40601 (HER2+) and 40603 (Triple-Negative) (Alliance). *Ann Surg Oncol* 2021, 28(11):5960–71. DOI: 10.1245/s10434-021-09897-w
- Weiss A, Campbell J, Ballman K V., Sikov WM, Carey LA, Hwang ES, et al. ASO Visual Abstract: Factors Associated with Nodal Pathologic Complete Response Among Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant

- Chemotherapy: Results of CALGB 40601 (HER2+) and 40603 (Triple-Negative) (Alliance). *Ann Surg Oncol* 2021;28(11):436–7. DOI: 10.1245/s10434-021-09897-w
13. Martin M, Ramos-Medina R, Bernat R, García-Saenz JA, del Monte-Millan M, Alvarez E, et al. Activity of docetaxel, carboplatin, and doxorubicin in patient-derived triple-negative breast cancer xenografts. *Sci Rep* 2021, 11(1):1–12. DOI: doi.org/10.1038/s41598-021-85962-4
 14. Huo X, Li J, Zhao F, Ren D, Ahmad R, Yuan X, et al. The role of capecitabine-based neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in early-stage triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2021, 21(1):1–11. DOI: https://doi.org/10.1186/s12885-021-07791-y
 15. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018, 379(22):2108–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1809615
 16. Kim HM, Lee J, Koo JS. Clinicopathological and prognostic significance of programmed death ligand-1 expression in breast cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2017, 17(1):690. DOI: 10.1186/s12885-017-3670-1
 17. Cabioglu N, Onder S, Oner G, Karatay H, Tukenmez M, Muslumanoglu M, et al. TIM3 expression on TILs is associated with poor response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2021, 21(1):1–13. doi: 10.1186/s12885-021-08054-6
 18. Yuan J, Shi X, Chen C, He H, Liu L, Wu J, et al. High expression of CD47 in triple negative breast cancer is associated with epithelial-mesenchymal transition and poor prognosis. *Oncol Lett* 2019. 18(3): 3249-3255. DOI: 10.3892/ol.2019.10618
 19. Xiao Y, Ma D, Zhao S, Suo C, Shi J, Xue M-Z, et al. Multi-Omics Profiling Reveals Distinct Microenvironment Characterization and Suggests Immune Escape Mechanisms of Triple-Negative Breast Cancer. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res* 2019, 25(16):5002–14. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3524
 20. Ortolan E, Appierto V, Silvestri M, Miceli R, Veneroni S, Folli S, et al. Blood-based genomics of triple-negative breast cancer progression in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *ESMO Open* 2021, 6(2):1–10. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100086
 21. Pattarawat P, Hunt JT, Poloway J, Archibald CJ, Wang HCR. A triple combination gemcitabine + romidepsin + cisplatin to effectively control triple-negative breast cancer tumor development, recurrence, and metastasis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2021, 88(3):415–25. DOI: 10.1007/s00280-021-04298-y
 22. Von Minckwitz G, Martin M. Neoadjuvant treatments for triple-negative breast cancer (TNBC). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2012, 6:vi35-9. DOI: 10.1093/annonc/mds193
 23. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014, 384(9938):164–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8
 24. Goldvaser H, Barnes TA, Šeruga B, Cescon DW, Ocaña A, Ribnikar D, et al. Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2018, 110(1):31–39. doi: 10.1093/jnci/djx141
 25. Bartlett J, Sgroi DC, Treuner K, Zhang Y, Ahmed I, Piper T, et al. Breast Cancer index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the adjuvant Tamoxifen—to offer more?(aTTom) trial. *Ann Oncol* 2019, 30(11):1776–1783. doi: 10.1093/annonc/mdz289.
 26. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013, 381(9869):805–816. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1.
 27. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Knauer M, Moik M, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian breast and colorectal Cancer study group trial 12. *Ann Oncol* 2014, 26(2):313–320. doi: 10.1093/annonc/mdu544
 28. Carey LA, Berry DA, Cirincione CT, et al. Molecular Heterogeneity and Response to Neoadjuvant Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Targeting in CALGB 40601, a Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Trastuzumab With or Without Lapatinib. *J Clin Oncol* 2016, 34(6):542–549. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.1268
 29. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015, 33(1):13–21. doi: 10.1200/JCO.2014.57.0572
 30. Stovgaard ES, Nielsen D, Hogdall E, Balslev E. Triple negative breast cancer – prognostic role of immune-related factors: a systematic review. *Acta Oncol* 2018, 57(1):74–82. DOI: 10.1080/0284186X.2017.1400180
 31. Deepak KGK, Vempati R, Nagaraju GP, Dasari VR, S. N, Rao DN, et al. Tumor microenvironment: Challenges and opportunities in targeting metastasis of triple negative breast cancer. *Pharmacol Res* 2020, 153:104683. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104683
 32. Zhang J, Tian Q, Zhang M, Wang H, Wu L, Yang J. Immune-related biomarkers in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer* 2021, 28(4):792–805. DOI: 10.1007/

- s12282-021-01247-8
33. Han G, Chen G, Shen B, Li Y. Tim-3: An Activation Marker and Activation Limiter of Innate Immune Cells. *Front Immunol* 2013, 4:449. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00449
34. Majeti R, Chao MP, Alizadeh AA, Pang WW, Jaiswal S, Gibbs KD, et al. CD47 Is an Adverse Prognostic Factor and Therapeutic Antibody Target on Human Acute Myeloid Leukemia Stem Cells. *Cell* 2009, 138(2):286–99. DOI: 10.1016/j.cell.2009.05.045
35. Cao X, Li B, Chen J, Dang J, Chen S, Gunes EG, et al. Effect of cabazitaxel on macrophages improves CD47 targeted immunotherapy for triple negative breast cancer. *J Immunother Cancer* 2021, 9(3):1–15. DOI: 10.1136/jitc-2020-002022
36. Radovich M, Jiang G, Hancock BA, Chitambar C, Nanda R, Falkson C et al. Association of Circulating Tumor DNA and Circulating Tumor Cells After Neoadjuvant Chemotherapy With Disease Recurrence in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA Onc* 2020, 6(9): 1-6. DOI: <https://doi.org/10.1001%2Fjamaoncol.2020.2295>
37. Murillas IG, Schiavon G, Weigelt B, Charlotte NG, Hrebien S, Cutts RJ et al. Mutation tracking in circulating tumor DNA predicts relapse in early breast cancer. *Science Translational Medicine* 2015, 7(302): 302. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab0021>