

Perspektivní léčebné postupy u triple negativního karcinomu prsu

Josef Dvořák¹, Drahomíra Kordíková¹, Katarína Lajbl Večeřová¹, Igor Richter², Jana Hornová¹, Aneta Rozsypalová¹, Eva Spisarová¹, Ludmila Boublíková¹, Jitka Abrahámová¹

¹Onkologická klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

²Oddělení klinické onkologie, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Triple negativní karcinomy představují histologicky, molekulárně biologicky a imunologicky heterogenní skupinu karcinomů prsu, jejichž společným znakem je, že neexprimují α -estrogenové, progesteronové a HER2 receptory. Cílem tohoto přehledového článku je podat aktuální informace o perspektivních léčebných postupech u triple negativního karcinomu prsu.

Klíčová slova: triple negativní karcinom prsu, platinové deriváty, olaparib, bevacizumab, eribulin, pembrolizumab.

Promising treatment options of triple negative breast cancer

Triple negative breast cancer constitutes a histologically, molecularly and immunologically heterogeneous group of diseases, characterized by lack of α -estrogen, progesteron receptors and HER2 expression. This review presents recent studies of promising treatment options of triple negative breast cancer.

Key words: triple negative breast carcinoma, platinum derivatives, olaparib, bevacizumab, eribulin, pembrolizumab.

Úvod

Triple negativní karcinomy (*triple negative breast cancer – TNBC*) představují histologicky, molekulárně biologicky a imunologicky heterogenní skupinu karcinomů prsu, jejichž společným znakem je, že neexprimují α -estrogenové (ER), progesteronové (PR) a HER2 receptory (1). Beta-estrogenové receptory TNBC exprimovat mohou. Dle vyšetření genové exprese přibližně 70–90% triple negativních karcinomů představují bazální (*basal-like*) karcinomy, které exprimují biomarkery diferenciace směrem k bazálním buňkám a myoepiteliím, s podobnými charakteristikami jako u buněk v procesu epitelomesenchymální tranzice. Velká heterogenita této skupiny karcinomů prsu kontrastuje s homogenitou jejich současné terminologie – TNBC.

V polské retrospektivní studii z celkového počtu 426 pacientek s TNBC mělo 82% pacientek karcinom duktální, 5% lobulární, 4% metaplastický, 2,3% medulární, 1,6% apokrinní, 0,9% neuro-

endokrinní, 0,5% kribriformní a 0,5% mucinózní (2). V obdobné retrospektivní studii Masarykova onkologického ústavu v Brně z 335 hodnocených pacientek s TNBC, mělo 77% pacientek karcinom invazivní duktální, 10,2% medulární, 3,6% nediferencovaný, 3,6% metaplastický, 1,8% invazivní lobulární, 0,5% apokrinní a 3,3% další typy (3).

Triple negativní karcinomy prsu tvoří 11–23% všech karcinomů prsu, jsou častější u mladších žen, černošek a hispánek. Častěji bývají spjaty s výskytem dědičných forem karcinomu prsu způsobených mutací v genu *BRCA1*, vzácněji *BRCA2*. Zatímco incidence zárodečných a somatických mutací genů *BRCA1* a *BRCA2* v populaci žen s karcinomem prsu je přibližně 2%, tak u TNBC dosahuje až 20% (4).

Klinicky se vyznačují vyšší agresivitou, častějším vznikem lokálních recidiv a orgánových metastáz. Rychlý růst a častý výskyt v mladém věku zhoršují možnosti mamografické diagnostiky.

Často se objevují jako intervalové karcinomy. Rozdíl je i v cílových strukturách metastatického rozsevu, který u TNBC častěji postihuje viscerální orgány a mozek, výjimečně kosti (5, 6).

Nejvyšší riziko návratu choroby a úmrtí je pro pacientky s TNBC v prvních třech letech od diagnózy a poté se již vyrovnává pacientkám s non-TNBC (7) (obrázek 1). Naopak vzdálená diseminace po deseti a více letech je méně pravděpodobná u TNBC než u karcinomů prsu s expresí α -estrogenových receptorů.

Léčba

Základní strategií léčby TNBC zůstává multidisciplinární přístup. V léčbě TNBC se uplatňuje chirurgie, radioterapie, chemoterapie a cílená léčba. Standardním režimem v neoadjuvanci i adjuvanci je kombinace antracyklinu a alkylační látky souběžně nebo sekvenčně s taxany (např. režim AC-T nebo TAC).

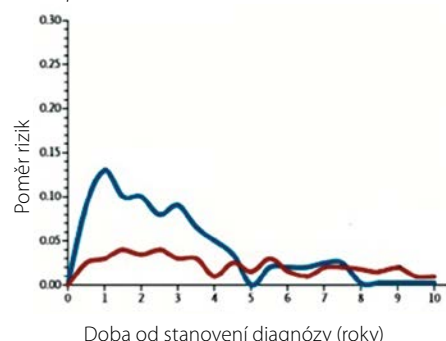
Tab. 1. Randomizované klinické studie fáze II, které hodnotily význam neoadjuvantní chemoterapie s karboplatinou v léčbě TNBC

| Název klinické studie | Počet pacientek | Schéma NCHT | Typ karcinomu | Počet pCR pT0 | Počet pCR pT0 pN0 | Číslo citace |
|-----------------------|-----------------|-------------------|----------------------|---------------|-------------------|--------------|
| GEICAM | 94 | EC-D | Bazální (basal-like) | 30 % | 30 % | (10) |
| | | EC-D + Carbo | | 35 % | 30 % | |
| GeparSixto | 315 | PM/Bev | TNBC | - | 37 % | (8) |
| | | PM + Carbo/Bev | | - | 53 % | |
| CALGB 40603 | 443 | T-AC(Bev) | TNBC | 46 % | 41 % | (11) |
| | | T/Carbo-AC(Bev) | | 60 % | 54 % | |
| ADAPT-TN | 130 | Nab-P/týdně Gem | TNBC | - | 25 % | (12) |
| | | Nab-P/týdně Carbo | | - | 49 % | |

V různých studiích jejich autoři definují pCR jako pT0 nebo pT0 pN0.

Tučně vytištěné počty pCR jsou statisticky signifikantní.

NCHT – neoadjuvantní chemoterapie; pCR – patologická kompletní odpověď; Carbo – Karboplatina; Bev – Bevacizumab; Nab-P – Nab-paklitaxel; Gem – Gemcitabin; EC-D – Epirubicin/Cyklofosfamid – Docetaxel; PM – Paklitaxel/Nepeglylovaný liposomální doxorubicin; T-AC – Paklitaxel – Doxorubicin/Cyklofosfamid

Obr. 1. Poměr rizik pro vzdálenou recidivu karcinomu prsu

Modrá křivka – TNBC; Červená křivka – non-TNBC; (upraveno podle Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2010; 363(20): 1938–1948)

Pacientky s TNBC léčené neoadjuvantní chemoterapií dosahují výrazně vyššího procenta patologických kompletních odpovědí (pCR) než pacientky s non-TNBC. Pokud pacientky s TNBC dosáhnou pCR, mají shodné přežívání jako pacientky s non-TNBC. Pokud však pacientky s TNBC nedosáhnou pCR, mají významně horší prognózu než pacientky s non-TNBC (4, 8).

Dosažení pCR po neoadjuvantní chemoterapii je spojeno s delším přežitím bez progresu (PFS) a celkovým přežitím. Predikce PFS a celkového přežití podle pCR je však limitována tím, že 15–20 % pacientek, které po neoadjuvanci dosáhnou pCR, do 5 let zrelabuje nebo zemře. Naopak 50 % pacientek, které nedosáhnou pCR, nezrelabuje ani nezemře na onkologické onemocnění (9).

Chemoterapie s platinovými deriváty

Deriváty platiny a chemoterapie poškozující DNA mají slibné výsledky u nádorů spojených s mutacemi genů *BRCA*, ale jejich význam je

nejasný u sporadických TNBC (6). Ve třech klinických studiích ze čtyř, neoadjuvantní chemoterapie s karboplatinou signifikantně zvýšila počet pCR u TNBC (tabulka 1). Ve studii s nejmenším počtem pacientek (GEICAM) rozdíl ve prospěch přidání karboplatiny nebyl statisticky významný (10).

Olaparib

U pacientek s mutacemi genů *BRCA* jsou testovány inhibitory enzymů PARP (poly [ADP-ribose] polymerázy), které se podílejí na opravě poškozené DNA. PARP a *BRCA* proteiny představují efektorovou složku dvou na sobě nezávislých systémů oprav zlomů v poškozené DNA. Inhibice enzymů PARP u nádorových buněk s mutacemi genů *BRCA* vede k výraznému potlačení schopnosti opravy DNA. Olaparib je perorální inhibitor enzymů PARP-1, PARP-2 a PARP-3.

Na plenárním zasedání ASCO 2017 byly prezentovány první výsledky otevřené randomizované multicentrické klinické studie fáze III (OlympiAD), do které bylo zařazeno 302 pacientek s metastatickým HER2 negativním karcinomem prsu (včetně podskupiny TNBC) a zárodečnou mutací genu *BRCA1* nebo *BRCA2*, po předchozí léčbě 0–2 režimy paliativní chemoterapie. Dvěstěpět pacientek bylo léčeno olaparibem 300 mg perorálně 2x denně, 91 pacientek dostávalo léčbu aktivním komparátorem (kapecitabin, vinorelbin nebo eribulin) dle výběru ošetřujícího lékaře *treatment of physician's choice (TPC)* a 6 pacientek dle výběru ošetřujícího lékaře nebylo léčeno. Doba přežití bez progresu (PFS) byla statisticky významně delší u pacientek léčených olaparibem 7 měsíců v porovnání s pacientkami léčenými TPC 4,2 měsíce. Poměr rizik (HR) činil 0,57. Také doba do druhé progresu byla signi-

fikantně delší ve skupině léčené olaparibem – poměr rizik (HR) byl 0,83. Počet objektivních odpovědí byl vyšší ve skupině pacientek léčených olaparibem 59,9% než u pacientek léčených TPC 28,8 %. Zatím nebylo dosaženo dostatečně dlouhé doby poléčebného sledování k hodnocení celkového přežití. Toxicita stupně ≥ 3 byla nižší při léčbě olaparibem 36,6 % než při léčbě TPC 50,5 %. Bezpečnostní profil olaparibu byl v tomto hodnocení konzistentní s předchozími studiemi s olaparibem. Studie OlympiAD je první studie fáze III, která u metastatického karcinomu prsu prokázala benefit léčby PARP inhibitorem v porovnání s léčbou aktivním komparátorem (14).

K 15. 6. 2017 probíhá dalších 16 klinických studií, které hodnotí olaparib v léčbě TNBC (13). V současné době olaparib nemá dle Souhrnu údajů o přípravku (SPC) indikaci pro léčbu karcinomu prsu.

Bevacizumab

Bevacizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální IgG1 protilátka proti vasculárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF). Bevacizumab zabraňuje interakci mezi VEGF a tyrozinkinázoými receptory VEGFR-1 a VEGFR-2, které jsou exprimovány na povrchu endoteliálních buněk.

Otevřená randomizovaná multicentrická klinická studie fáze III *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) E2100* porovnávala léčbu paklitaxelem samotným a paklitaxelem s bevacizumabem v 1. linii léčby lokálně rekurentního nebo metastatického karcinomu prsu. Paklitaxelem samotným bylo léčeno 354 pacientek, paklitaxelem s bevacizumabem 368 pacientek. Střední doba přežití ve skupině pacientek léčené samotným paklitaxelem činila 5,8 měsíce, zatímco ve skupině pacientek léčené paklitaxelem s bevacizumabem 11,4 měsíce. Rozdíl činil 5,6 měsíce s poměrem rizik 0,421 ve prospěch přidání bevacizumabu. V podskupině 232 pacientek s TNBC byl poměr rizik 0,49 ve prospěch přidání bevacizumabu (15).

Metaanalýza 3 randomizovaných klinických studií fáze III (E2100, AVADO a RIBBON-1) potvrdila statisticky významné prodloužení mediánu PFS 9,2 měsíce v porovnání s 6,7 měsíce ve prospěch přidání bevacizumabu k paliativní chemoterapii metastatického TNBC, bez signifikantního vlivu na celkovou dobu přežití (16).

V otevřené randomizované klinické studii fáze III (BEATRICE) bylo 2559 pacientek s časným stadiem TNBC léčeno adjuvantní chemoterapií

režimem na bázi antracyklinů a/nebo taxanů. Z toho 1 271 pacientek dostávalo pouze adjuvantní chemoterapii a 1 288 adjuvantní chemoterapii s bevacizumabem. Přidání bevacizumabu k adjuvantní chemoterapii pacientek s TNBC nepřineslo statisticky významný rozdíl v celkové době přežití. Pětileté přežití v obou ramenech bylo shodně 88 %. Negativní výsledek této studie je ve shodě s dalšími 2 randomizovanými klinickými studiemi fáze III adjuvantní léčby: BETH, do které bylo zařazeno 3 509 HER2 pozitivních pacientek, léčených trastuzumabem a E5103, do které bylo zařazeno 4 994 HER2 negativních pacientek. Ani v jedné z těchto 3 randomizovaných klinických studií fáze III (BEATRICE, BETH a E5103) na celkovém počtu 11 094 pacientek přidání bevacizumabu k adjuvantní léčbě neprokázalo benefit (17).

Bevacizumab je studován i v neoadjuvantní léčbě TNBC (18). V současné době má v České republice bevacizumab úhradu v 1. linii léčby u pacientek s diagnózou metastatického karcinomu prsu v kombinaci s paklitaxelem, které jsou HER-2 negativní.

Eribulin

Eribulin mesylát je inhibitor mikrotubulů netaxanového typu. Ve sdružené analýze 2 randomizovaných studií klinické fáze III (305/EMBRACE a 301) bylo hodnoceno, zda specifické podskupiny pacientek, včetně TNBC, po předchozí léčbě antracykliny a taxany mají benefit z následné léčby eribulinem. Otevřená randomizovaná multicentrická klinická studie fáze III (305/EMBRACE) srovnávala léčbu eribulinem proti léčbě vybrané ošetřujícím lékařem (TPC) u značně předlčených pacientek s metastatickým karcinomem prsu. Léčba zvolená ošetřujícím lékařem byla definována jako monoterapie cytostatikem schváleným pro léčbu karcinomu prsu, biologická léčba, hormonální léčba, radioterapie nebo samotná symptomatická léčba (19). Otevřená randomizovaná multicentrická klinická studie fáze III (301) srovnávala eribulin s kapecitabinem u předlčených pacientek s metastatickým karcinomem prsu (20). Ve sdružené analýze těchto dvou studií bylo hodnoceno celkem 1 062 pacientek léčených eribulinem a 802 pacientek v kontrolním rameni. Medián celkového přežití činil 15,2 měsíce u pacientek léčených eribulinem a 12,8 měsíce v kontrolním rameni (TPC nebo kapecitabin) (rozdíl 2,4 měsíce). Výraznější rozdíl v mediánu celkového přežití ve prospěch eribuli-

nu byl v podskupině HER2 negativních pacientek 15,2 měsíce v porovnání s kontrolním ramenem 12,3 měsíce (rozdíl 2,9 měsíce). V rámci sdružené analýzy bylo hodnoceno i 243 pacientek s TNBC léčených eribulinem a 185 pacientek s TNBC v kontrolním rameni. Medián celkového přežití pacientek s TNBC léčených eribulinem činil 12,9 měsíce a v kontrolním rameni 8,2 měsíce (rozdíl 4,7 měsíce). Výše uvedené rozdíly v mediánech celkového přežití byly statisticky významné (21).

V současné době je v České republice eribulin hrazen v monoterapii v léčbě pacientek o výkonnostním stavu dle ECOG 0–2 s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu s prokázanou progresí po chemoterapeutických režimech zaměřených na pokročilé nebo metastatické onemocnění. Předchozí léčba musí zahrnovat antracyklin, taxan a kapecitabin, s výjimkou případů, kdy u pacientek byla léčba těmito přípravky kontraindikována. Léčba je hrazena do progresse onemocnění.

Everolimus

Everolimus je selektivním inhibitorem *mammalian target of rapamycin (mTOR)*, což je klíčová serinová/threoninová kináza, jejíž aktivita je zvýšená u mnoha lidských nádorů.

Dvě klinické studie fáze II hodnotily everolimus v léčbě časného TNBC (22). Další 2 klinické studie fáze II jej hodnotily v léčbě metastatického TNBC: jedna studie v kombinaci s karboplatinou (23) a jedna studie v kombinaci s cisplatinou a paklitaxelem.

V otevřené randomizované klinické studii fáze II byla pacientkám s TNBC v klinickém stadiu IIA–IIIC podávána neoadjuvantní chemoterapie v kombinaci 12 cyklů paklitaxelu v týdenním režimu, následovaná 4 cykly FEC v intervalu 3 týdny. Dvacet tři pacientek užívalo konkomitálně s paklitaxelem everolimus a 27 pacientek dostávalo samotnou chemoterapii. Ve skupině pacientek léčené kombinací chemoterapie s everolimem byly přítomny pCR ve 30,4 %, zatímco při samotné chemoterapii ve 25,9 %. Rozdíl nebyl statisticky významný. Vedlejší účinky stupně 3–4 zahrnovaly anémii (4 % při samotné chemoterapii vs. 17 % při kombinaci chemoterapie s everolimem), neutropenii (41 % vs. 52 %), rash nebo deskvamaci kůže (4 % vs. 9 %) a gastrointestinální toxicitu (19 % vs. 26 %). Byl zaznamenán jeden případ pneumonitidy stupně 3 při kombinované léčbě, který vyžado-

val redukcí dávky everolimu. Nevyskytl se žádný případ stomatitidy stupně 3–4 (22).

Studie klinické fáze II hodnotila everolimus v kombinaci s karboplatinou u 25 pacientek s metastatickým TNBC, bez mozkových metastáz. Pacientky mohly být předlčeny 0–3 režimy systémové léčby. Bylo dosaženo jedné kompletní odpovědi, 6 částečných odpovědí a 7 stabilizací onemocnění. Medián doby přežití bez progresse činil 3 měsíce a medián doby celkového přežití 16,6 měsíce. Dávka karboplatiny byla v průběhu studie postupně snižována z AUC6 na AUC4. Nejčastějším typem vedlejších účinků byla hematologická toxicita (23).

K 15. 6. 2017 probíhá 23 klinických studií, které hodnotí everolimus v léčbě TNBC (13). Nyní everolimus dle SPC nemá indikaci v léčbě TNBC.

Cetuximab

Cetuximab je chimerická monoklonální IgG1 protilátka specifická proti receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR). Expres EGFR je přítomna přibližně u 60 % TNBC.

V randomizované klinické studii fáze II pacientky s metastatickým TNBC, po maximálně jednom režimu paliativní chemoterapie, byly léčeny 6 cykly chemoterapie cisplatinou do progresse onemocnění (maximálně 6 cyklů v intervalu 3 týdny). Stopatnácti pacientkám byl současně s cisplatinou podáván cetuximab jedenkrát týdně: 1. cyklus v dávce 400 mg/m², další cykly v dávce 250 mg/m². Padesátosm pacientek dostávalo pouze cisplatinu, z toho 30 pacientek bylo po progresi onemocnění léčeno kombinací ze studijního ramene: cisplatinou a cetuximabem. Celkové léčebné odpovědi (ORR) bylo dosaženo u 20 % pacientek, které dostávaly kombinovanou léčbu, v porovnání s 10,3 % pacientek při samotné léčbě chemoterapií cisplatinou. Doba celkového přežití byla nesignifikantně delší u pacientek léčených kombinací s cetuximabem 12,9 měsíce v porovnání s 9,4 měsíce u pacientek léčených samotnou chemoterapií. Poměr rizik (HR) činil 0,82. Vedlejší účinky zahrnovaly akneiformní rash (14,0 % cetuximab a cisplatina vs. 0,0 % cisplatina), neutropenie (9,6 % vs. 5,3 %), únava (8,8 % vs. 7,0 %) a dušnost (6,1 % vs. 1,8 %) (24).

K 15. 6. 2017 probíhá 5 klinických studií, které hodnotí cetuximab v léčbě TNBC (13). V současné době cetuximab nemá dle SPC indikaci pro léčbu karcinomu prsu.

Antiandrogenní hormonální léčba

U podskupiny TNBC s expresí androgenového receptoru (AR+) je studována antiandrogenní hormonoterapie. Androgenový receptor je častěji asociován s nebazálními typy TNBC. Jeho exprese je pozitivním prognostickým faktorem celkové doby přežití. K 15. 6. 2017 probíhá 7 klinických studií, které hodnotí antiandrogenní léčbu u TNBC, z toho 5 studií s bikalutamidem (včetně jedné studie kombinující bikalutamid a palpociclib), jedna studie s enzalutamidem a jedna studie s orteronelem (13). Nyní antiandrogeny dle SPC nemají indikaci v léčbě TNBC.

Inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce

Pembrolizumab je humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka, která blokuje signální kaskádu *programmed death-1* (PD-1), což vede k aktivaci protinádorové imunity.

V multicentrické nerandomizované klinické studii fáze Ib (KEYNOTE-012) ze 111 vyšetřených pacientek s TNBC byla u 58,6 % pozitivita PD-L1. Třicetidvěma těžce předléčeným pacientkám s pokročilým TNBC pozitivním na PD-L1 byl in-

travenózně aplikován pembrolizumab v dávce 10 mg/kg v intervalu 2 týdny. Vedlejší účinky byly obdobné jako při léčbě pembrolizumabem u jiných typů nádorů (artralgie, únava a myalgie). Z toho u 5 pacientek (15,6 %) byly vedlejší účinky stupně ≥ 3 a jedno úmrtí v souvislosti s léčbou. Z 27 pacientek, u kterých byl hodnotitelný účinek léčby, bylo u 18,5 % pacientek dosaženo objektivní odpovědi. Medián doby do dosažení léčebné odpovědi činil 17,9 týdne (rozmezí 7,3–32,4). Medián doby trvání odpovědi doposud nebylo dosaženo (25).

Na základě slibných výsledků výše uvedené klinické studie fáze Ib, byla zahájena randomizovaná klinická studie fáze III (KEYNOTE-119), která plánuje zařadit přibližně 600 pacientek s metastatickým TNBC s progresí po 1–2 režimech paliativní chemoterapie. Pacientky jsou léčeny buď monoterapií pembrolizumabem nebo chemoterapií vybranou ošetřujícím lékem (TPC): kapecitabinem, eribulinem, gemcitabinem nebo vinorelbinem. Výsledky zatím nejsou k dispozici.

K 15. 6. 2017 u TNBC probíhá dalších 34 klinických studií, které hodnotí inhibitor PD-1 pembrolizumab. Dvanáct klinických studií hodnotí inhibitor PD-L1 atezolizumab, 7 klinických studií

hodnotí inhibitor PD-1 nivolumab a 2 klinické studie hodnotí inhibitor PD-L1 avelumab v léčbě TNBC. Dle údajů *ClinicalTrials.gov* v současné době u TNBC neprobíhá žádná studie s inhibitorem CTLA-4 ipilimumabem (13). Nyní nemají výše uvedené inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce dle SPC indikaci pro léčbu karcinomu prsu.

Závěr

TNBC je heterogenní skupina karcinomů s omezenými možnostmi systémové léčby. Jedinou systémovou léčbou, která prodlužuje dobu celkového přežití, zůstává chemoterapie, včetně eribulinu. Z dostupné cílené léčby zatím pouze přidání bevacizumabu k paliativní chemoterapii metastatického TNBC prokázalo prodloužení doby do progresu. Pacientky s mutacemi genů *BRCA* mohou profitovat z přidání platinových derivátů a v budoucnu by mohly mít prospěch i z PARP inhibitorů. Exprese androgenového receptoru by v budoucnu mohla být využita k antiandrogenní hormonoterapii. S nadějí jsou očekávány výsledky klinických studií s inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce v léčbě TNBC.

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO Thomayerova nemocnice – TN, 0064190.

LITERATURA

- Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13(11): 674–690.
- Pogoda K, Niwinska A, Murawska M, et al. The outcome of special histologic types of triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2014; 32(5S) Suppl; Abstract 1122.
- Svoboda M, Navrátil J, Fabián P, et al. Triple-negativní karcinom prsu: analýza souboru pacientek diagnostikovaných a/nebo léčených v Masarykově onkologickém ústavu v letech 2004 až 2009. *Klin Onkol* 2012; 25(3): 188–198.
- Navrátil J, Fabián P, Palácová M, et al. Triple negativní karcinom prsu. *Klin Onkol* 2015; 28(6): 405–415.
- Fornier M, Fumoleau P. The paradox of triple negative breast cancer: novel approaches to treatment. *Breast J* 2012; 18(1): 41–51.
- Tesařová P, a kol. Triple negativní karcinom prsu a možnosti jeho léčby. Praha: AT Mediprint s.r.o. 2013: 21 s.
- Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(20): 1938–1948.
- von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(7): 747–756.
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384(9938): 164–172.
- Alba E, Chacon J, Lluch A, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006–03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136(2): 487–493.
- Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant on-

- ce-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.
- Gluz O, Nitz U, Liedtke C, et al. Comparison of 12 weeks neoadjuvant nab-paclitaxel combined with carboplatinum vs. gemcitabine in triple-negative breast cancer: WSG-A-DAPT TN randomized phase II trial. Presented at: 38th annual San Antonio breast cancer symposium. San Antonio; 2015. Abstract S6–07.
- <http://clinicaltrials.gov>
- Robson ME, Im SA, Senkus E, et al. OlympiAD: Phase III trial of olaparib monotherapy versus chemotherapy for patients (pts) with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline BRCA mutation (gBRCAm). *J Clin Oncol* 2017; 35(18) Suppl; Abstract LBA4.
- Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, et al. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(30): 4966–4972.
- Miles DW, Diéras V, Cortés J, et al. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol* 2013; 24(11): 2773–2780.
- Bell R, Brown J, Parmar M, et al. Final efficacy and updated safety results of the randomized phase III BEATRICE trial evaluating adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 2017; 28(4): 754–760.
- Ma X, Wang X, Huang J, et al. Bevacizumab Addition in Neoadjuvant Treatment Increases the Pathological Complete Response Rates in Patients with HER-2 Negative Breast Cancer Especially Triple Negative Breast Cancer: A Meta-Ana-

- lysis. *PLoS One* 2016; 11 (8): e0160148. doi: 10.1371/journal.pone.0160148. eCollection 2016.
- Cortés J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377: 914–923.
- Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015; 33(6): 594–601.
- Twelves C, Cortés J, Vahdat L, et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 148(3): 553–561.
- Gonzalez-Angulo AM, Akcakanat A, Liu S, et al. Open-label randomized clinical trial of standard neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel followed by FEC versus the combination of paclitaxel and everolimus followed by FEC in women with triple-receptor-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2014; 25(6): 1122–1127.
- Singh J, Novik Y, Stein S, et al. Phase 2 trial of everolimus and carboplatin combination in patients with triple negative metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res* 2014; 16 (2): R32. doi: 10.1186/bcr3634.
- Baselga J, Gómez P, Greil R, et al. Randomized phase II study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab with cisplatin versus cisplatin alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(20): 2586–2592.
- Nanda R, Chow LQ, Dees EC, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol* 2016; 34(21): 2460–2467.