

総説 (教授就任記念講演)

トリプルネガティブ乳癌の多様性と病理診断 — 基底細胞タイプとは —

坂東良美

徳島大学病院病理部

(令和2年10月30日受付) (令和2年11月12日受理)

はじめに

免疫組織化学や fluorescence in situ hybridization (FISH)法により病理学的にエストロゲン受容体 (ER), プロゲステロン受容体 (PgR), HER2の発現がすべて陰性であると判定された乳癌はトリプルネガティブ乳癌と呼ばれている。トリプルネガティブ乳癌はホルモン療法, 抗HER2療法の効果がなく, 化学療法が必要な予後不良のタイプである。

一方, cDNA マイクロアレイを用いて遺伝子発現パターンから乳癌を分類した intrinsic subtype 分類の中で, basal-like サブタイプはERクラスターやHER2クラスターの発現が低く, 乳筋筋上皮細胞ないし基底細胞様の遺伝子発現パターンを有する。免疫組織化学では basal-like サブタイプの多くがトリプルネガティブで, サイトケラチン (CK)5/6, CK14, p63などの筋上皮ないし基底細胞マーカー陽性, EGFR 陽性などの特徴を示す。

トリプルネガティブ乳癌は生物学的にも臨床的にも多様な腫瘍を含んでいるため, 生物学的特性に応じた治療の層別化を目指す研究が続けられており, 有効な治療法や治療効果予測因子の発見が待たれている。トリプルネガティブ乳癌の多様性と basal-like サブタイプ, 及び病理診断との関わりについて概説する。

1. 免疫組織化学によるサブタイプと basal-phenotype

乳癌の生物学的特性は腫瘍浸潤径, 転移リンパ節の個数, 病期などの指標に加えて, 組織学的グレード, 核グレード, 組織型, リンパ管・脈管侵襲, 免疫組織化学によるER, PgR, HER2, Ki-67の評価を病理組織学的に

観察して得られた情報を合わせて評価されてきた。現在, 遺伝子の発現による乳癌の分類が注目されているが, 免疫組織化学はマイクロアレイと比較して簡便で費用も安く, 乳管内や浸潤部のような局所の発現もわかるという利点がある。日常臨床においては免疫組織化学による乳癌の分類が代替サブタイプとして利用されており, 治療法の選択の基準になっている。

トリプルネガティブ乳癌の組織像は多彩であり, 化生を伴う癌やアポクリン癌, 腺様嚢胞癌, 分泌癌などのまれな腫瘍も含まれているが, 多くは低分化で悪性度の高い浸潤性乳管癌である(図1)。また, トリプルネガティブ乳癌には *TP53*の変異や *BRCA1*の不活化が多く見られる^{1,2)}。*BRCA1*生殖細胞変異を有する患者に生じる乳癌もトリプルネガティブであることが多い³⁾。

また, 乳腺は腺房の集まりである小葉から乳輪部の乳管にいたるまで, 組織学的には内腔に近い細胞と基底膜側に近い細胞の2種類の細胞からなっている。基底側の細胞は筋上皮細胞と呼ばれており, 免疫組織学的に smooth muscle action (SMA) や calponin といった平滑筋マーカーが陽性となる。前立腺も乳腺と同様に2種類の細胞からなっているが, 基底膜に近い細胞には平滑筋としての性格が明らかではなく, 基底細胞と呼ばれている。CK5, CK5/6, CK14やCK17などの高分子量のサイトケラチンは多くの上皮において基底膜に近い細胞に発現していることがわかっており, これらは basal ケラチンと呼ばれている⁴⁾。正常乳腺においては basal ケラチンは筋上皮細胞だけではなく, 内腔側の細胞にも発現が見られる。病理診断においては, 良性上皮増殖性病変と低異型度非浸潤性乳管癌 (DCIS) の鑑別が HE 染色像のみでは困難な場合があり, その鑑別のために basal ケ

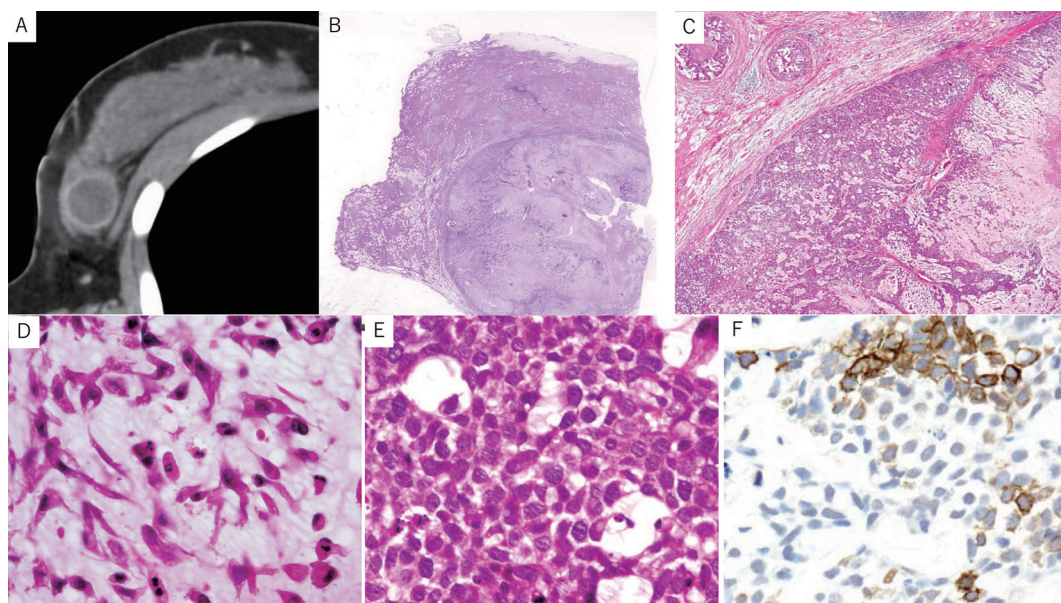


図1 トリプルネガティブ乳癌のまれな亜型である基質産生癌（化生癌の一種）
 造影CT検査では右C領域に25×25mmの不整形の腫瘍が見られ、辺縁にリング状の造影効果を認めた(A)。腫瘍の辺縁部に腫瘍細胞が見られ、中心部は無細胞領域であった(B)。癌から基質産生化生部分への移行を認め(C)、腫瘍細胞はシート状や索状の配列を示し、周囲を基質に取り囲まれており(D, E)、免疫組織化学ではCK14に陽性であった(F)。

ラチン，特にCK5/6の免疫組織化学がよく用いられている。良性上皮増殖性病変であればCK5/6はモザイク状に陽性を示すが，低異型度DCISでは陰性となることが多く，診断の一助になる⁵⁾。basalケラチンはこのような上皮増殖性病変の良悪鑑別以外に，basal phenotypeを示す乳癌を定義するためにも使われる。

basal phenotypeを示す乳癌は若年者に多く見られ，組織学的には核分裂像や核異型が目立ち，充実性の胞巣，圧排性の増殖，広範な壊死，顕著なリンパ球浸潤を伴うという特徴を有している^{6,7)}。われわれの研究では513例の浸潤癌のうちトリプルネガティブ乳癌は15%であった⁸⁾。そのトリプルネガティブ乳癌の中で，61%が免疫組織化学によりCK5/6，CK14，CK17のいずれかに陽性であり，basal phenotypeを示すと考えられた。トリプルネガティブ乳癌のなかでbasal phenotypeを示す乳癌ではnon-basal phenotypeと比べて腫瘍径が大きく，核グレードやEGFR陽性率が高かった。また，basal phenotypeを示す乳癌ではnon-basal phenotypeと比べて有意差は見られなかったが，早期に再発を認める傾向を示した。

2. intrinsic サブタイプ分類における basal-like type

2000年にPerouらはDNAマイクロアレイを用いて遺伝子発現パターンにより乳癌の分類を行った⁹⁾。発現を調べた遺伝子とその機能や特性によってluminal上皮/ERクラスター，Her2クラスター，基底上皮関連クラスター，正常乳腺様クラスターに分け，クラスター解析によりluminal型，HER2型，basal-like型，normal-breast-like型の4種類のサブタイプを提唱した。これらはintrinsicサブタイプ分類と呼ばれている。さらに検体を追加し検討が行われ，luminal型には少なくとも2つのサブタイプが存在することが示唆され，それぞれのサブタイプと予後との関連が示された¹⁰⁾。その後，Huらは細胞増殖クラスターを追加して階層クラスター解析を行い，乳癌をluminal A型，luminal B型，HER2陽性型，basal-like型の4型に再分類した¹¹⁾。この4型が現在のintrinsicサブタイプ分類の基本となっている。intrinsicサブタイプ分類に対して，再発リスク予測や治療方針決定の診断実用化に向けた改良が行われ，数十種類の遺伝子をセットとした，多遺伝子アッセイと呼ばれるアッセイキットが開発され，実用化されている。

トリプルネガティブ乳癌については，Lehmannらが

21の乳癌データセットからトリプルネガティブ乳癌発現プロファイルを同定し、6種類のサブタイプを示した(表)¹²⁾。basal-likeをBL1と、BL2に分け、Immunomodulatory(IM)、Mesenchymal(M)、Mesenchymal stem-like(MSL)、Luminal androgen receptor(LAR)の4種のサブタイプも加えた。BL1では細胞分裂に関する経路、DNA損傷修復(ATR/BRCA)経路が亢進しており、細胞増殖に関するKi-67の遺伝子発現が高かった。BL2では成長因子シグナル伝達(EGF, NGF, MET, Wnt/ β -catenin, IGF1R経路)、解糖系と糖新生に関する遺伝子の発現が亢進しており、成長因子の受容体や筋上皮マーカー(TP63, CD10)の発現も高かった。その後、病理組織学的な検討やlaser-capture microdissectionによる遺伝子発現の解析により、IM型には浸潤しているリンパ球が、MSL型には腫瘍組織内の間質細胞が多く含まれていることがわかり、分類はBL1, BL2, M, LARの4個のサブタイプに整理された(TNBCtype-4)¹³⁾。

また、新たなintrinsicサブタイプとしてclaudin-low型が提示された¹⁴⁾。このサブタイプはERなどのluminalクラスターとHER2クラスターの発現が低く、細胞接着蛋白クラスター発現が低下しており、上皮間葉移行(EMT)マーカー、免疫応答遺伝子、がん幹細胞様の特性をもつ遺伝子の発現が高かった。claudin-lowサブタイプの中ではLehmannらの分類におけるMとMSLが大部分を占めていた¹⁵⁾。

Bursteinらはトリプルネガティブ乳癌をRNAとDNA

のプロファイリング解析によってBLIS(basal-like immune-suppressed)、BLIA(basal-like immune-activated)、MES(mesenchymal)、LAR(luminal/androgen receptor)の4種に分類した¹⁶⁾。免疫機能を制御する遺伝子の発現はBLISサブタイプで低く、BLIAサブタイプで高かった。BLISサブタイプでは抗原提示や免疫細胞の分化、免疫細胞間の情報伝達に関わる分子の発現が低かったが、SOX family転写因子の発現は高かった。BLIAサブタイプではSTAT転写因子を介する経路の活性化が見られた。4種のサブタイプの中でBLIAの予後が最も良く、BLISの予後が最も悪いことも示された。

Lehmannらの当初の分類では2188遺伝子の発現を解析していたが、それを101遺伝子に絞って解析を行い、日常の診断や診療に使いやすくする試みが行われている¹⁷⁾。

3. 遺伝子発現解析によるintrinsicサブタイプ分類と免疫組織化学による代替サブタイプ分類

basal-likeサブタイプはトリプルネガティブ乳癌と組織像や臨床像において共通点が多いが、全く同じものではない。トリプルネガティブ乳癌のうち21%がbasal-likeではなく、basal-likeを示す乳癌の31%がトリプルネガティブではないと報告されている¹⁸⁾。

分子生物学的定義によってbasal-likeを分類して病理組織像、予後や薬物療法の効果を比較した研究において

表 トリプルネガティブ乳癌の6種類のサブタイプ

| | |
|--|---|
| Basal-like | |
| BL1 | 細胞周期や細胞分裂経路, DNA 損傷修復 (ATR/BRCA) 経路が亢進 |
| BL2 | 成長因子シグナル (EGF, NGF, MET, Wnt/ β -catenin, IGF1R 経路), 解糖系と糖新生, 成長因子レセプターに関わる遺伝子が高発現 筋上皮マーカー (TP63, CD10) 発現 |
| Immunomodulatory (IM) | |
| 免疫細胞シグナル, サイトカインシグナル, 抗原提示に関わる遺伝子が高発現 | |
| Mesenchymal (M) | |
| Mesenchymal stem-like (MSL) | |
| 細胞運動, 細胞外基質, 細胞分化と上皮-間葉移行 (EMT) 関連遺伝子が高発現 MSLは増殖関連の遺伝子発現が低く, 間葉系幹細胞関連遺伝子が高発現 | |
| Luminal androgen receptor (LAR) | |
| ルミナル遺伝子発現パターンを示し, ステロイド合成, アンドロゲン/エストロゲン代謝にかかわる遺伝子 (アンドロゲン受容体とその下流, co-activator など) が多く発現 | |

Lehman, B. D., Bauer, J. A., Chen, X., Sanders, M. E., *et al.*: Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Invest.*, 121: 2750-2767, 2011

は、その結果が比較的よく一致しているが、免疫組織化学で分類した basal phenotype を示す乳癌については一定した結果が得られていない。これは、免疫組織化学による basal phenotype についての定義が統一されていないことが原因である可能性がある。予後や治療効果を比較した研究において、basal phenotype を定義するマーカーとして CK5, CK5/6, CK14, CK17, EGFR などのうち、どのマーカーを用いるかについては研究によってさまざまであり、予後や治療効果についても相反する結果が示されている¹⁹⁻²¹⁾。このようなことから、2015年、2017年のザンクトガレンコンセンサス会議では basal-like は分子生物学的に定義されるべきとされ、免疫組織化学による分類は推奨されていない^{22, 23)}。

また、トリプルネガティブの定義も統一されていない。エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体陰性の定義を免疫組織化学により10%未満、あるいは1%未満とした研究や、Allred score による判定を用いた研究などさまざまである。また、HER2陰性の定義を HER2(0) にするのか、HER2(0) と HER2(1+) にするのかも定まっていない。トリプルネガティブ乳癌に関するわれわれの研究では、HER2(0) 群、HER2(1+) 群いずれも p53 や Ki-67 の陽性率は高かったが、HER2(0) 群は HER2(1+) 群よりも基底細胞マーカーの発現が高く、E-cadherin や topoisomerase (TOP)2A の発現も高い傾向

が見られた²⁴⁾。HER2(0) 群と HER2(1+) 群では生物学的特性が異なる可能性が示唆された。

4. トリプルネガティブ乳癌に対する治療戦略

トリプルネガティブ乳癌の分類は非常に複雑で、basal マーカー、stem-cell マーカー、間葉系形質、アンドロゲン受容体の発現、免疫マーカーなどが複雑に関与している²⁵⁾(図2)。このようなサブタイプごとの治療を層別化する必要性が明らかになってきている。

BRCA1, *BRCA2* 遺伝子は癌抑制遺伝子として機能し、ゲノム安定化に関与している。*BRCA1*, *BRCA2* 遺伝子の変異や機能不全を認める乳癌は basal-like サブタイプに多く見られ、DNA の相同性組み換え修復に欠陥があり、プラチナ製剤や poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 阻害薬に感受性が高いことが示されている^{26, 27)}。

病理組織学的に腫瘍組織に浸潤する免疫細胞が顕著であることも、トリプルネガティブ乳癌の特徴であるとされてきた。髄様癌ではリンパ球浸潤が顕著であることが多く、予後が良いことが知られていた²⁸⁾。また、トリプルネガティブ乳癌以外の浸潤癌であってもリンパ球浸潤が顕著であると予後が良いことも報告されている²⁹⁾。免疫チェックポイント阻害薬を含めた免疫療法が注目されており、トリプルネガティブ乳癌において、免疫組織化

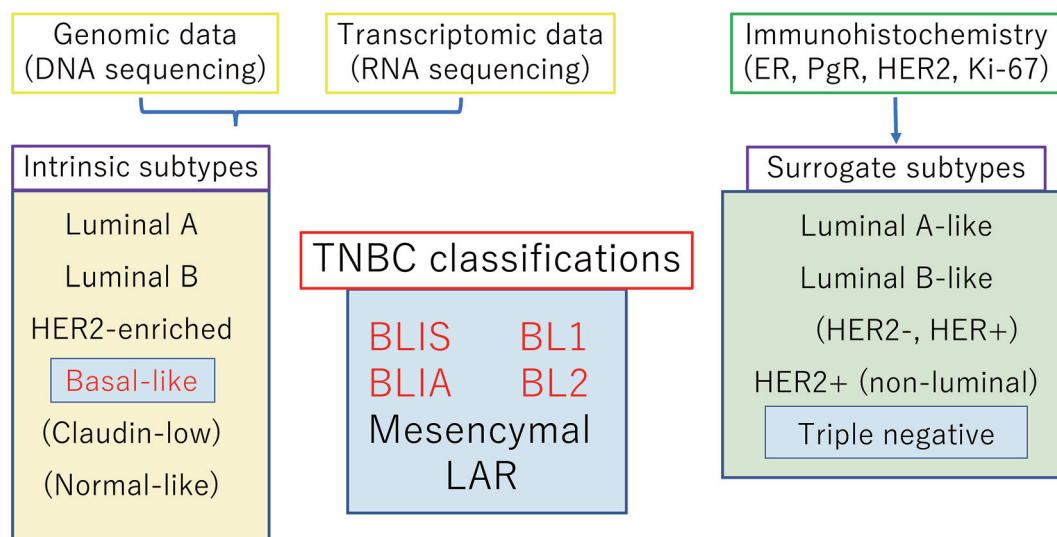


図2 乳癌の内因性サブタイプ分類と免疫組織化学による代替サブタイプ分類、およびトリプルネガティブ乳癌の分類

BL1: basal-like 1, BL2: basal-like 2, BLIS: basal-like immunosuppressed, BLIA: basal-like immune-activated, LAR: luminal androgen receptor, TNBC: triple negative breast cancer

学的にPD-L1に陽性を示す免疫細胞が腫瘍組織内および腫瘍組織の辺縁部に1%以上観察されると、抗PD-L1モノクローナル抗体を用いた分子標的治療の適応が考慮される³⁰⁾(図3)。

5. 病理診断とがんゲノム診断

多数の遺伝子の変化を解析できる次世代シーケンサーの活用によって、ゲノム医療の道が開かれてきた。日常の病理診断で使用しているホルマリン固定パラフィン包埋ブロックに含まれる核酸がゲノム医療の解析に用いられるようになり、質の高い核酸を含むパラフィンブロックの作製、検査に必要な核酸量を含むブロックの選択、ガラス標本上のマーキングや腫瘍含有量の判定も病理部門の重要な業務になってきた。臨床医、病理医、病理検査技師が知識を共有し、質の高い病理診断、ゲノム診断を目指すことが重要と考える。

がん遺伝子パネル検査や多遺伝子アッセイなどの分子生物学的検査、薬物療法の進歩や普及によって乳癌のサブタイプ分類の概念も変化していくと考えられる。新しいサブタイプの概念についての理解は重要であるが、常に病理組織標本のHE所見を尊重して細かい観察に努め、

臨床上必要な情報を詳細かつ正確に記載し、臨床側に伝えることが重要である。

おわりに

徳島県では長い間、病理専門医を取得する医師が非常に少なく、病理医の高齢化が問題となっていた。しかし、病理を志す若い医師が少しずつ増えてきており、人材育成と質の高い病理診断が病理部の使命と考える。分子生物学的な情報と形態観察による知識の融合を積み重ねていき、病気の本質に迫ることのできるような病理診断を目指して努力したい。

文 献

- 1) Cancer Genome Atlas Network: Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 490: 61-70, 2012
- 2) Turner, N. C., Reis-Filho, J. S., Russell, A. M., Springall, R. J., *et al.*: BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *Oncogene*, 26: 2126-2132, 2007
- 3) Atchley, D. P., Albarracin, C. T., Lopez, A., Valero, V.,

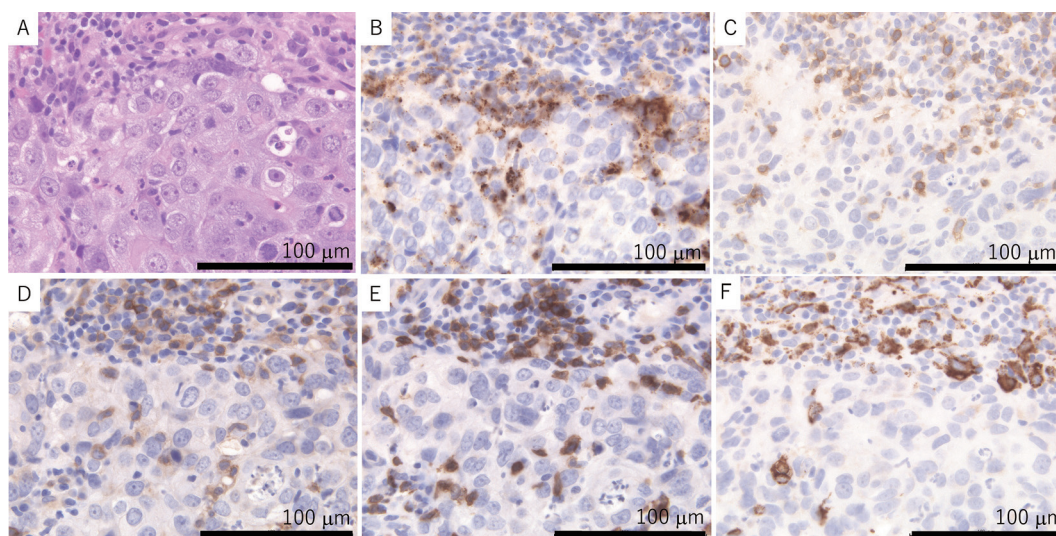


図3 トリプルネガティブ乳癌組織に浸潤する免疫細胞とPD-1, PD-L1の発現
トリプルネガティブ乳癌には悪性度の高い癌が多く、大型の核、明瞭な核小体を有し、増殖が盛んなため多数の核分裂像が見られる(A)。癌細胞の辺縁部や内部にはPD-L1(B)やPD-1(C)に陽性を示す免疫細胞が多数浸潤している。免疫細胞にはCD4陽性のTリンパ球(D)やCD8陽性のTリンパ球(E)、CD68に陽性を示すマクロファージ(F)などが含まれている。腫瘍組織内および腫瘍組織の辺縁部に局在する免疫細胞のうち1%以上にPD-L1の陽性像が観察されると、抗PD-L1モノクローナル抗体を用いた分子標的治療が適応となる。

- et al.* : Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, **26** : 4282-4288, 2008
- 4) Nagle, R. B., Bocker, W., Davis, J. R., Heid, H. W., *et al.* : Characterization of breast carcinomas by two monoclonal antibodies distinguishing myoepithelial from luminal epithelial cells. *J. Histochem. Cytochem.*, **34** : 869-881, 1986
 - 5) Otterbach, F., Bankfalvi, A., Bergner, S., Decker, T., *et al.* : Cytokeratin 5/6 immunohistochemistry assists the differential diagnosis of atypical proliferations of the breast. *Histopathology.*, **37** : 232-240, 2000
 - 6) Livasy, C. A., Karaca, G., Nanda, R., Tretiakova, M. S., *et al.* : Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod. Pathol.*, **19** : 264-271, 2006
 - 7) Cakir, A., Gonul, II., Uluoglu, O. : A comprehensive morphological study for basal-like breast carcinomas with comparison to nonbasal-like carcinomas. *Diagn. Pathol.*, **7** : 145, 2012
 - 8) Sasa, M., Bando, Y., Takahashi, M., Hirose, T., *et al.* : Screening for basal marker expression is necessary for decision of therapeutic strategy for triple-negative breast cancer. *J. Surg. Oncol.*, **97** : 30-34, 2008
 - 9) Perou, C. M., Sorlie, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., *et al.* : Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.*, **406** : 747-752, 2000
 - 10) Sorlie, T., Perou, C. M., Tibshirani, R., Aas, T., *et al.* : Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **98** : 10869-10874, 2001
 - 11) Hu, Z., Fan, C., Oh, D. S., Marron, J. S., *et al.* : The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics.*, **7** : 96, 2006
 - 12) Lehmann, B. D., Bauer, J. A., Chen, X., Sanders, M. E., *et al.* : Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Invest.*, **121** : 2750-2767, 2011
 - 13) Lehmann, B. D., Jovanovic, B., Chen, X., Estrada, M. V., *et al.* : Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One.*, **11** : e0157368, 2016
 - 14) Prat, A., Parker, J. S., Karginova, O., Fan, C., *et al.* : Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res.*, **12** : R68, 2010
 - 15) Lehmann, B. D., Pietenpol, J. A. : Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes. *J. Pathol.*, **232** : 142-150, 2014
 - 16) Burstein, M. D., Tsimelzon, A., Poage, G. M., Covington, K. R., *et al.* : Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, **21** : 1688-1698, 2015
 - 17) Ring, B. Z., Hout, D. R., Morris, S. W., Lawrence, K., *et al.* : Generation of an algorithm based on minimal gene sets to clinically subtype triple negative breast cancer patients. *BMC Cancer.*, **16** : 143, 2016
 - 18) Prat, A., Adamo, B., Cheang, M. C., Anders, C. K., *et al.* : Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist.*, **18** : 123-133, 2013
 - 19) Nielsen, T. O., Hsu, F. D., Jensen, K., Cheang, M., *et al.* : Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, **10** : 5367-5374, 2004
 - 20) Jumppanen, M., Gruvberger-Saal, S., Kauraniemi, P., Tanner, M., *et al.* : Basal-like phenotype is not associated with patient survival in estrogen-receptor-negative breast cancers. *Breast Cancer Res.*, **9** : R16, 2007
 - 21) Rakha, E. A., Elsheikh, S. E., Aleskandarany, M. A., Habashi, H. O., *et al.* : Triple-negative breast cancer : distinguishing between basal and nonbasal subtypes. *Clin. Cancer Res.*, **15** : 2302-2310, 2009
 - 22) Coates, A. S., Winer, E. P., Goldhirsch, A., Gelber, R. D., *et al.* : Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer : St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann. Oncol.*, **26** : 1533-1546, 2015
 - 23) Curigliano, G., Burstein, H. J., Winer, E. P., Gnant, M., *et al.* : De-escalating and escalating treatments for

- early-stage breast cancer : the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann. Oncol.*, **28** : 1700-1712, 2017
- 24) Nakagawa, M., Bando, Y., Nagao, T., Morimoto, M., *et al.* : Expression of p53, Ki-67, E-cadherin, N-cadherin and TOP2A in triple-negative breast cancer. *Anti-cancer Res.*, **31** : 2389-2393, 2011
- 25) Denkert, C., Liedtke, C., Tutt, A., von Minckwitz, G. : Molecular alterations in triple-negative breast cancer: the road to new treatment strategies. *Lancet.*, **389** : 2430-2442, 2017
- 26) Silver, D. P., Richardson, A. L., Eklund, A. C., Wang, Z. C., *et al.* : Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, **28** : 1145-1153, 2010
- 27) Robson, M., Im, S. A., Senkus, E., Xu, B., *et al.* : Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N. Engl. J. Med.*, **377** : 523-533, 2017
- 28) Rakha, E. A., Aleskandarany, M., El-Sayed, M. E., Blamey, R. W., *et al.* : The prognostic significance of inflammation and medullary histological type in invasive carcinoma of the breast. *Eur. J. Cancer.*, **45** : 1780-1787, 2009
- 29) Denkert, C., Loibl, S., Noske, A., Roller, M., *et al.* : Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, **28** : 105-113, 2010
- 30) Schmid, P., Adams, S., Rugo, H. S., Schneeweiss, A., *et al.* : Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.*, **379** : 2108-2121, 2018

Classification of triple-negative breast cancer subtypes based on heterogeneity and comparison with basal-like carcinoma

Yoshimi Bando

Division of Pathology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization (FISH) methods have been implemented to characterize triple negative breast cancer (TNBC) due to the lack of expression of estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR) as well as human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). TNBC exhibits adverse prognostic features, as both hormone and anti-HER2 therapies are ineffective, and thus chemotherapy is required.

Among the intrinsic subtypes identified through gene expression analysis, the expression of ER and HER2 cluster was found to be low specifically in the basal-like subtype. The basal-like subtype exhibits mammary myoepithelial cell (or basal cell) -like gene expression pattern. Most of the cells were triple negative in immunohistochemical method, and exhibited a characteristic expression of myoepithelial or basal cell markers, such as cytokeratin (CK) 5/6, CK14, CK17, p63, and epidermal growth factor receptor (EGFR). Basal-like carcinoma is similar to TNBC in terms of histology and clinical features. Here, we have presented some of our study results indicating the characteristics of TNBC and basal-like phenotype.

TNBC is a heterogeneous disease, and ongoing research is aimed at developing individualized treatment based on its biological characteristics. However, the effective treatment methods and therapeutic efficacy predictors are yet to be discovered. Recently, targeted therapies for TNBC, including the poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for germline *BRCA* mutation-associated breast cancer and immune checkpoint inhibitors, have been approved. Moreover, the level of programmed death ligand 1 (PD-L1) in tumor-infiltrating immune cells is determined using the histopathological analysis of specimens to assess the effect of immune checkpoint inhibitors.

In this review, the classification of TNBC subtypes and characteristics of basal-like carcinoma has been discussed.

Key words : triple-negative breast cancer, basal-like, intrinsic subtype