

CÁNCER DE MAMA TRIPLE RECEPTOR NEGATIVO

JULIO PEGUERO SÁNCHEZ-NAVARRO M.D.¹ AND ANA MARÍA GONZÁLEZ-ANGULO M.D., M.Sc.^{2*}

¹ Department of Internal Medicine, Brackenridge Hospital, The University of Texas Medical Branch, M.D. Austin TX. ² Departments of Breast Medical Oncology and Systems Biology, The University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, Houston TX

Resumen

El cáncer de mama *triple receptor negativo* es un subtipo de malignidad que no expresa los receptores de estrógeno y progesterona, ni tampoco la proteína HER2. La mayoría de estos tumores hacen parte del espectro denominado perfil genético “basal”, sin que los términos sean sinónimos ni intercambiables. La agresiva biología que presenta este tumor requiere de un abordaje multidisciplinario. Todavía esta por definirse la relación entre el gen BRCA y el cáncer de mama triple receptor negativo siendo esta un área creciente de investigación. En Norteamérica se ha identificado a la población premenopáusica afro-americana como una de las etnias a riesgo para padecer este subtipo de neoplasia. La enfermedad es susceptible a quimioterapia convencional sin embargo el riesgo de recurrencia permanece bastante alto. Algunos de los blancos moleculares susceptibles incluyen el receptor del crecimiento del epitelio (EGFR), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y la poli-adenosin difosfato-polimerasa (PARP).

Palabras clave: cáncer de mama, receptores estrogénicos, receptores de progesterona

TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

Abstract

Triple negative breast cancer is a subtype of malignancy that does not express receptors for estrogen, progesterone or HER2NEU. The majority of these tumors form part of the “basal” genetic profile, but the terms are not synonymous or interchangeable. Because of their aggressive biology, they require a multidisciplinary approach. The relation between the BRCA gene and these tumors is still undefined and the subject of growing research. Premenopausal african americans have been identified in the United States as one of the ethnic groups at risk for this type of tumor. This neoplasm is sensitive to conventional chemotherapy but it remains at a high risk of recurrence. Some of the molecular targets include the epithelial growth factor receptors (EGFR), vascular endothelial growth factor (VEGF) and the poliadenosin-diphosphate-polimerase (PARP).

Keywords: breast neoplasm, receptors, estrogen, receptors, progesterone

CÂNCER DE MAMA TRÍPLO RECEPTOR NEGATIVO

Resumo

O câncer de mama triplo receptor negativo é um subtipo de malignidade que não expressa os receptores de estrógeno e progesterona, como também não a proteína HER2. A maioria destes tumores faz parte do espectro denominado perfil genética “basal”, sem que os termos sejam sinônimos nem intercambiáveis. A agressiva biologia que apresenta este tumor requer de uma abordagem multidisciplinar. Ainda esta

* Correspondencia: agonzalez@mdanderson.org Dirección postal: Department of Breast Medical Oncology, U.T. M.D. Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Blvd. Unit 1354, Houston, TX USA
Recibido: Septiembre 7 de 2008. Aceptado: Noviembre 12 de 2008

por definir-se a relação entre o gene BRCA e o câncer de mama tripló receptor negativo sendo esta um área crescente de investigação. Em Norte América identificou-se à população pré menopáusica afro-americana como uma das etnias com risco para padecer este subtipo de neoplasia. A doença é suscetível à quimioterapia convencional porém o risco de recorrência permanece bastante alto. Alguns dos alvos moleculares susceptíveis incluem; o receptor do crescimento do epitélio (EGFR), fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e a poli-adenosin difosfato-polimerasa (PARP).

Palavras-chave: neoplasia da mama, receptores estrogênicos, receptores de progesterona

Introducción

Se ha estimado que a más de un millón de mujeres se les diagnosticará cáncer de mama en el 2008 y que un subgrupo de esta cifra, 172.695 casos, corresponderá al llamado *triple receptor negativo* (1). El cáncer de mama triple receptor negativo está definido como un subtipo de malignidad caracterizado por la falta de expresión de receptores hormonales para estrógeno y progesterona, así como para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Estos subtipos de tumores, fenotípicamente únicos, tienen un pronóstico y un tratamiento específicos. Para entender el tratamiento actual del cáncer de mama hay que reconocer los cambios y hallazgos que a lo largo del tiempo se han ido dando. En la actualidad ya hay descripciones del perfil genético de los tumores y de las diferentes características que éstos expresan. El análisis de las peculiaridades genéticas de los tumores es continuo (2), encontrándose en la literatura muchas publicaciones que determinan las características intrínsecas del cáncer de mama y que los dividen en *tumores luminares*, cuando expresan receptores hormonales, en *tumores con niveles altos de HER2* y en *tumores de tipo "basal"*, cuando expresan bajos niveles para receptores hormonales y para HER2, constituyendo éstos la mayoría del fenotipo *triple receptor negativo*. Se han establecido diferencias marcadas, en términos de pronóstico y tratamiento, para cada subtipo, resaltándose el hecho de que los tumores *triple receptor negativo* tienden a ser biológicamente más agresivos y de peor pronóstico (3,4). Estudios recientes también sugieren que el potencial metastático a órganos viscerales, incluyendo sistema nervioso central, es también más evidente en el subtipo triple negativo (5,6) y a diferencia de los otros, es un subtipo que carece de tratamientos específicos dirigidos a blancos moleculares. Por esta razón, la urgencia de desarrollar nuevos agentes para el tratamiento, más allá de la quimioterapia que existe hasta la fecha.

En este artículo de revisión se mencionan los aspectos moleculares y clínico-patológicos del cáncer de mama

triple receptor negativo, los factores epidemiológicos y de riesgo, así como las estrategias actuales y futuras para el manejo de los pacientes con esta patología.

Definición y clasificación

Es importante antes que todo, clarificar la relación entre el fenotipo "*triple negativo*" y las características genotípicas del cáncer mama basal. La palabra triple negativo es un término que se utiliza para identificar a pacientes con tumores que son estrógeno, progesterona y HER2 negativos, sin embargo, es una nomenclatura basada en métodos de diagnóstico convencional. Al mencionar la palabra "basal" se hace referencia a los tumores que han sido identificados mediante técnicas moleculares que analizan el ADN, por lo que de estos tumores se tiene información de sus características moleculares. La mayoría de los *tumores triple receptor negativo* son de características genéticas basales, sin que exista una clasificación totalmente absoluta, pues son diversas las opiniones en cuanto al mejor método para clasificarlos (2,3). Aunque es cierto que la mayoría de los tumores *triple receptor negativo* caen dentro del espectro basal, estos no son sinónimos y existe al menos un 30% de discordancia entre ambas clasificaciones (7,10). Con estas consideraciones, nos referiremos al término *triple receptor negativo*, cuando las malignidades se han identificado por medios de diagnóstico convencionales y "basales", cuando se han utilizado técnicas de expresión genética.

Aspectos moleculares

Las características moleculares de los diferentes subtipos de cáncer mamario están divididas por región histológica. Esta división incluye a las células epiteliales del lumen de la glándula mamaria y las que provienen de la parte epitelial basal, expresando cada una diferentes biomarcadores. Las células del lumen tienden a expresar queratinas de bajo peso molecular CK7, CK8, CK18, CK19, MUC1, α -6-integrina, BCL1, RE, RP y GATA3. Hacia la topografía de las células basales, el

mioepitelio de la glándula mamaria tumoral expresa queratinas de alto peso molecular, CK5, CK14 y CK17, además de biomarcadores de músculo liso, calponina, caldesmon, p63, beta 4 integrina, laminina, aspina, CD10, p-cadherina, caveolina-1, factor del receptor para el crecimiento del nervio (NGFR) y S100. Clásicamente, a diferencia de las lesiones genéticas luminales, las tumoraciones basales tienen una consistente falta de expresión de receptores de estrógeno y progesterona, del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y una abundante expresión de CK5, CK14, caveolina-1, CAIX, p63 y del receptor del factor de crecimiento epidérmico 1 (EGFR/ HER1) (1,17).

La lista de biomarcadores en los pacientes con *triple receptor negativo* es amplia y específicamente se ha descrito una expresión de al menos un 60% del receptor transmembrana EGFR/HER1, lo que permite asumirlo como un atractivo blanco molecular terapéutico (10,18). Igualmente, los tumores “basales” también han demostrado considerablemente, la expresión de C-kit, un receptor tipo tirosin quinasa. En un estudio reciente en que se compara la expresión de C-kit en tumores basales con alta expresión de queratinas *vs.* tumores de baja expresión, los porcentajes de expresión de C-kit fueron del 31% *vs.* el 11% respectivamente (10). Así mismo es de considerarse la marcada expresión de la proteína p53 en el fenotipo basal, sobre la que se ha reportado una expresión hasta del 82% en tumores basales, *vs.* tan sólo un 13 % en los luminales, específicamente el subtipo A ($p < 0,001$). Otros potenciales blancos moleculares están constituidos por las proteínas mitógena activada por vía de las quinasas (MAP quinasa), la Akt y la adenosin difosfato ribosa poli-polimerasa 1 (PARP1) (8).

Enfermedad triple receptor negativo y el gen supresor BRCA1

La gran mayoría de tumores BRCA 1 son *triple receptor negativo* y expresan en gran medida citoqueratinas basales (5,4,17) así como p-cadherina y Her1/EGFR (20,24). El gen supresor BRCA1 es una proteína multifocal que se encuentra ubicada en el cromosoma 17q21. Tiene múltiples funciones como la reparación de ADN, regulación de la transcripción, control del ciclo celular y ubiquitinización (22,25). El gen supresor BRCA esta asociado a la reparación del ADN y su explotación como blanco molecular en el cáncer de mama *triple receptor negativo* es prometedora.

Características clínicas, epidemiológicas y factores de riesgo

El cáncer de mama *triple receptor negativo* tiende a ser biológicamente más agresivo, se presenta a más temprana edad, su tamaño es generalmente más grande que el promedio del resto de tumores de mama y con alta frecuencia, sus agresivas características histológicas involucran ganglios linfáticos (27,28). Un reciente estudio histológico acerca de tumores basales demuestra incremento en las cuentas mitóticas, necrosis geográfica, rasgos obvios de invasión y respuesta linfocitaria del estroma (29), resultados que son descriptores morfológicos de la agresividad de este subtipo de malignidad. En cuanto a histogénesis se refiere, la mayoría de los tumores basales son del ducto mamario, existiendo otros fenotipos de características también agresivas que pertenecen al subtipo basal, como el metaplásico, el medular atípico y el quístico adenoideo (8,27,30).

Algunas de las especificidades epidemiológicas han sido descritas por el grupo *Carolina Breast Cancer Study* que evaluó a 500 mujeres con tumores basaloideos definidos como (RE/RP, Her2neu- y CK 5/6+ y/o Her1+). De sus hallazgos concluyeron que las mujeres afro-americanas están en mayor riesgo de enfermedad *triple receptor negativo* que la mujeres de etnias no afroamericanas, con una prevalencia del 26% *vs* 16% respectivamente. Las pacientes premenopáusicas también se vieron mas afectadas (24% *vs.* 15%). En resumen, las pacientes afroamericanas premenopáusicas tienen más alto riesgo de padecer enfermedad *triple receptor negativo*, comparadas con mujeres postmenopáusicas de otra etnia; en términos de prevalencia, las cifras variaron entre 39% *vs* 14% *vs* 16% respectivamente, $p < 0,001$ (27). Estos resultados fueron consistentes con varios estudios poblacionales a gran escala que mostraban al cáncer de mama *triple receptor negativo*, como más frecuente en mujeres afroamericanas premenopáusicas (31,32).

Evaluando aproximadamente 1400 tumores, el grupo *Carolina Breast Cancer Study* también ha descrito algunos factores de riesgo para esta enfermedad. Encontraron por ejemplo, que los tumores de expresión basal se presentaban con más frecuencia en mujeres con menarquia a edad más temprana, múltiparas, edad temprana de embarazo, etapa de lactancia disminuida, incremento en el índice de masa corporal y en el índice

de la razón entre cintura y cadera. Estos factores de riesgo se identificaron especialmente en el grupo de mujeres premenopáusicas y no en las pacientes con tumores del lumen (RE, RP + y her2neu-) (33). Otro grupo de estudio, el *Polish Breast Cancer Study*, ha reportado una relación inversamente proporcional entre la edad de menarquia y la incidencia de tumores basales, cuando se comparaban con los tumores de expresión genética luminal subtipo A. Aunque no sean definitivas, ciertas medidas de prevención podrían aplicarse en las mujeres de alto riesgo, entre ellas promover el incremento en el periodo de lactancia y la disminución la obesidad. Sin embargo, en cuanto al índice de masa corporal, el incremento de éste se vio asociado a disminución de las malignidades histogenéticas del lumen, pero no a las basales (34).

Estas asociaciones nos hacen pensar en el manejo específico de los subtipos fenotípicos, en cuanto a estrategias de intervención en el terreno de la medicina preventiva, haciendo distinciones entre tumores del lumen y basales, pues al parecer, la literatura medica actual confirma que en un futuro, estas decisiones serán guiadas por las características propias del perfil molecular y genético de estos tumores y sus respectivos factores de riesgo. Aún así y aunque no sean definitivas, ciertas medidas de prevención se podrían aplicar en las mujeres de alto riesgo, entre ellas promover el incremento en el periodo de lactancia y la disminución de la obesidad.

Pronóstico

El pronóstico sombrío de la enfermedad *triple receptor negativo* se evidencia en publicaciones de varios grupos que han examinado las características genéticas y los subtipos moleculares basal vs. luminal (3,4). Son diferentes los métodos de análisis que se han aplicado a los tumores basales (perfil genético de 70 genes y la firma genética de respuesta a las heridas), pero a pesar de la variación metodológica, han sido homogéneos los resultados de mal pronóstico (35). Así mismo, la supervivencia también parece estar disminuida en los tumores basales comparados con los luminales. (27,28) En un reciente reporte canadiense se evaluó el riesgo de recurrencia y de muerte en un grupo de 1500 pacientes, encontrándose que los pacientes con enfermedad triple receptor negativo tuvieron recurrencias más frecuentes y un declinamiento clínico mucho más evidente al momento de recurrencia, en comparación con los no *triple receptor negativo* (28).

Tratamiento

Tal y como se evidencia en varias investigaciones, agentes quimioterapéuticos tradicionales como antraciclinas y antraciclinas + taxanos se consideran como de primera línea, para el tratamiento del cáncer de mama *triple receptor negativo*, teniendo en cuenta que los agentes de manipulación hormonal y los bloqueadores de Her2 son completamente ineficaces, debido a la carencia de receptores. Aún así, y sin importar que no se trate de un tumor totalmente quimiorresistente, el tratamiento de este fenotipo continua siendo un gran reto para el oncólogo (6,45,46). Recientemente, el grupo CALGB 9344 sugirió beneficio para los pacientes que expresaban Her2neu, o que eran doble negativos (RE y Her2) y que se trataron de manera adyuvante, agregando taxanos al régimen basado en antraciclinas. Del grupo RE y Her2 negativo de ese estudio, la mayoría pertenecía al fenotipo molecular basaloide (47).

En un par de series recientes, se demuestra también neoadyuvancia y citosensibilidad en el grupo de tumoraciones basales comparadas con las luminales/RE+, cuando se utilizan antraciclinas y antraciclinas + taxanos. En uno de los estudios, se comparó el régimen adriamicina/ciclociclofosfamida (AC), en 100 pacientes con diferentes expresiones genéticas (32% basales, 10% Her2+/RE- y 58% luminales (RE+)), encontrándose un 85% de respuesta en los tumores basales y un 70% en los Her2, contra una respuesta de tan sólo el 47% en los luminales. A pesar de las diferencias en la respuesta inicial del tumor, la supervivencia libre de enfermedad (DFS), al igual que la supervivencia en general (OS), fue peor en el grupo de tumoraciones basales y Her2+, comparado con las lesiones luminales (DFS (p=0,04), OS (p=0,02)). En el segundo estudio se evaluaron más de 1.000 pacientes, el 23% de ellos con fenotipo basal, con tratamientos en neoadyuvancia basados en antraciclinas y taxanos y con resultados similares a los de otros estudios, que permitieron observar una alta correlación en cuanto a remisión completa de la enfermedad (por análisis histopatológico) en pacientes *triple receptor negativo* y RE+ (22% vs 11% HR= 1,53, p= 0,34). El análisis de multivarianza de este estudio evidenció que la enfermedad triple receptor negativo estaba asociada a disminución de la supervivencia libre de progresión y a supervivencia en general, cuando se comparaba con la no triple receptor negativo (63% vs 76%; HR=1,86, p<0,0001 y 74% vs 89%; HR= 2,53, p<0,000;

respectivamente) (6). Aunque en ambas series los pacientes con remisión completa tuvieron excelentes resultados, el grupo con enfermedad residual, después de la quimioterapia neoadyuvante, estaba en franco riesgo de recurrencia. Este pobre resultado se atribuyó en parte al alto grado de reincidencia en recurrencias, cuando los pacientes con enfermedad triple receptor negativo no conseguían remisión completa. Parece entonces que aunque los pacientes con enfermedad triple receptor negativo son sensibles a regímenes quimioterapéuticos convencionales, se requiere de tratamientos de primera línea más efectivos, que incrementen los resultados histopatológicos de remisión completa y que mejoren las estadísticas de supervivencia.

En recientes publicaciones sobre estudios preclínicos y clínicos se indica que los tumores con mutaciones disfuncionales del gen supresor BRCA1 poseen mecanismos de reparación de rupturas del ADN de doble cadena, que son sensibles a los agentes que causan lesiones directas al ADN (como ejemplo están el los platinos: carboplatín y cisplatino) (48,49). Es así como los estudios de asociación entre el cáncer de mama *triple receptor negativo* y las mutaciones BRCA1 que utilizan los platinos en neoadyuvancia, en adyuvancia y en metástasis, demuestran eficaz actividad en los pacientes, aunque no se han hecho comparaciones con otros agentes citotóxicos (50-54).

Como aproximadamente un 60% de los tumores *triple receptor negativo* expresan EGFR, Her1, es notorio el interés de la comunidad científica en estos nuevos blancos moleculares, estando identificados agentes anti-EGFR, antiangiogénicos e inhibidores de poli ADP ribosa polimerasa (PARP). De ellos, el agente conocido como cetuximab (*Erbitux*, *ImClone Systems Inc*, *Bristol-Meyers Squibb*) se ha utilizado en pacientes con expresión de EGFR y aunque su efectividad como monoterapia es mínima, actualmente hay un estudio en fase II en el que se evalúan los agentes cetuximab + carboplatino (área bajo la curva 2, semanalmente por 3 de 4 semanas). En este estudio la tasa de respuesta que se ha reportado es del 18% y el beneficio clínico en general del 27%, en 102 pacientes con enfermedad avanzada previamente tratados. El tiempo de progresión ha sido de dos meses y la sobrevida en general de doce meses, hechos que hacen referencia al carácter biológicamente agresivo del subtipo *triple receptor negativo* (55). En un segundo estudio se ha utilizado irinotecan y carboplatino con o sin cetuximab y las tasas de respuesta han sido del 19% y del

39% respectivamente, en 100 pacientes previamente tratados con quimioterapia. En este estudio fue notable la toxicidad en el grupo que recibió cetuximab, con un de grado 3/4 neutropenia, diarrea, vómito, fatiga y trombocitopenia (52).

El gen PARP1, que codifica para una enzima asociada a la cromatina y modificadora de varias proteínas nucleares, tiene dentro de sus funciones la recuperación celular del ADN dañado. Al inhibir el gen PARP1 se acumulan fragmentos de ADN, fenómeno celular que generalmente es reparado por la denominada vía de recombinación homóloga HR y que funciona solamente en presencia de el gen supresor BRCA1 y 2, de tal forma que aquellas células que demuestran mutaciones en BRCA1 o 2, son particularmente sensibles a la inhibición de PARP1, en donde la manipulación farmacológica basada en este modelo produce necrosis celular que lleva a apoptosis de la masa tumoral (56,57). Son varios los inhibidores del PARP1 que existen en la actualidad (AZD2281, BSvid01) y aunque se encuentran en fase experimental, parecen ser prometedores para los pacientes con mutaciones de BRCA1 y 2 (1,58,59).

El fármaco antiangiogénico bevacizumab (*Avastin*, *Genentech*), un anticuerpo monoclonal dirigido específicamente al receptor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR), ha demostrado actividad en varias tumoraciones sólidas, incluyendo cáncer de mama. El estudio E2100 reportó mejoría en la supervivencia libre de progresión (PFS) (11,8 vs 5,9 meses, HR = 0,60; $P < 0,01$) cuando se agregó bevacizumab a paclitaxel vs paclitaxel, como monoterapia de primera línea en la enfermedad metastásica. Este efecto persistió en el grupo de pacientes con receptores de estrógeno y progesterona negativo (HR=0,60; $p < 0,001$) y en los pacientes her2neu- que constituían más del 90% de la población de pacientes (60). Así mismo, nuevos agentes moleculares inhibidores de esta vía VEGF, están siendo estudiados en pacientes previamente tratados con marcadores *triple receptor negativo* (61,62). El papel de la angiogénesis en este agresivo fenotipo molecular es significativo y muestra de ello es la iniciativa llevada a cabo por el grupo CALBG 40603, en el que se reclutarán en el otoño de 2008, pacientes con enfermedad *triple receptor negativo* para observar la combinación de carboplatino + paclitaxel y el beneficio de agregar bevacizumab en neoadyuvancia. Este estudio promete ser de mucho valor porque se analizarán dos aspectos de suma importancia: el

rol de los agentes tipo platino y la actividad de los antiangiogénicos.

Conclusiones

- El cáncer de mama *triple receptor negativo* es biológicamente agresivo y pareciera que sus factores de riesgo son propios del fenotipo molecular que lo confiere.
- Aunque se ha evidenciado sensibilidad de este tumor a agentes quimioterapéuticos como taxanos y antraciclinas, el porcentaje de pacientes con enfermedad residual es alto.
- La asociación del cáncer de mama *triple receptor negativo* con mutaciones BRCA1 promete nuevas estrategias terapéuticas, como Inhibidores del PARP1 y el nicho de receptores (EGFR) (Rel) y (VEGFR), útiles marcadores de exploración para nuevas herramientas farmacológicas.

El entendimiento del carcinoma de mama *triple receptor negativo* es una área creciente de investigación que invita al clínico a diseñar futuros ensayos clínicos, para a la postre aplicar medidas apropiadas de prevención y de tratamiento.

Referencias

1. Swain S Triple-negative breast cancer: Metastatic risk and role of platinum agents. ASCO Clinical Science Symposium. 2008.
2. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees C, et al. Molecular portraits of human breast tumors. Nature 2000; 406: 747-752.
3. Sorlie T, Perou C, Tibishirani R, Aas T, Geisler S Johnson H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 10869-10874.
4. Sorlie T, Tibishirani R, Parker J, Hastie T, Marron J, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 8418-8423.
5. Heitz F, Harter P, Traut A, Lueck HJ, Beutel B, du Bois A. Cerebral metastases in breast cancer with focus on triple negative tumors. J Clinical Oncology 2008; 26: 1010-15.
6. Liedtke C, Mazouni C, Hess K, Andre F, Tordai A, Mejia J, et al. Response to neoadjuvant therapy and long term survival in patients with triple negative breast cancer. J Clinical Oncology 2008; 26: 1275-1281.
7. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Esterni B, Hermitte F, Viens P, et al. How basal are triple negative breast cancers Int J cancer 2008; 123: 236-240.
8. Cleator S, Heller W, coombes R. Triple negative breast cancer: Therapeutic options. Lancet Oncol 2007; 3: 235-244.
9. Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B, Peterse H, Bartelink H, et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple negative /basal like breast carcinomas. Breast Cancer 2007; 9: R65.
10. Nielsen T, Hsu F, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal like subtype of invasive breast carcinoma. Clinical Cancer Res 2004; 10: 5367-5374.
11. Bocker W, Bier B, Freytag G, Brommelkamp B, Jarasch E, Edel G, et al. An immunohistochemical study of the breast using antibodies to basal and luminal keratins, alpha smooth muscle actin, vimentin, collagen IV and laminin. Part I: Normal breast and benign proliferative lesions. Virchows Arch A Pathology Anat Histopathol 1992; 421: 315-322.
12. Gottlieb C, Raju U, Greenwald K. Myoepithelial cells in the differential diagnosis of complex benign and malignant breast lesions: An immunohistochemical study. Mod Pathol 1990; 3: 135-140.
13. Lazard D, Sastre X, Frid M, Glukhova M, Thiery J, Kotelnasky V. Expression of smooth muscle-specific proteins in myoepithelium and stromal myofibroblasts of normal and malignant human breast tissue. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 999-1003.
14. Nakano S, Iyama K, Ogawa M, Yoshioka H, Sado Y Ohashi T, Ninomiya Y. Differential tissular expression and localization of type IV collagen alpha1 (iv), alpha 2(iv), alpha 5 (iv), and alpha6 (iv) chains and their mRNA in normal breast tumors. Lab Invest 1999; 79: 281-292.
15. Nayar R, Breland C, Bedrossian U, Masood S, DeFrias D, Bedrossian CW. Immunoreactivity of ductal cells with putative myoepithelial markers: A potential pitfall in breast carcinoma. Ann Diagn Pathol 1999; 3(3): 165-73.
16. Rudland PS. Histochemical organization and cellular composition of ductal buds in developing human breast: evidence of cytochemical intermediates between epithelial and myoepithelial cells. J Histochem Cytochem 1991; 39(11):147-153.
17. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. J Clin Oncol 2008; 26(15): 2568-81.
18. Korsching E, Packeisen J, Agelopoulos K, Eisenacher M, Voss R, Isola J, et al. Cytogenetic alterations and cytokeratin expression patterns in breast cancer: integrating a new model of breast differentiation into cytogenetic pathways of breast carcinogenesis. Lab Invest 2002; (11):1525-33.
19. Troester MA, Herschkowitz JI, Oh DS, He X, Hoadley KA, Barbier CS. Gene expression patterns associated with p53 status in breast cancer. BMC Cancer 2006; 6: 276-80.
20. Arnes JB, Brunet JS, Stefansson I, Bégin LR, Wong N, Chappuis PO, et al. Placental cadherin and the basal epithelial phenotype of BRCA1-related breast cancer. Clin Cancer Res 2005; 11(11): 4003-11.
21. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, Bégin LR, Goffin JR, Wong N, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95(19):1482-5.
22. James CR, Quinn JE, Mullan PB, Johnston PG, Harkin DP. BRCA1: a potential predictive biomarker in the treatment of breast cancer. Oncologist 2007; (2): 142-50.
23. Laakso M, Loman N, Borg A, Isola J. Cytokeratin 5/14-positive breast cancer: true basal phenotype confined to BRCA1 tumors.1: Mod Pathol 2005; (10): 1321-8.
24. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, Penault-Llorca F, van der Vijver M, et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype: Clin Cancer Res 2005; 11(14): 5175-80.
25. Kennedy RD, Quinn JE, Mullan PB, Johnston PG, Harkin DP. The role of BRCA1 in the cellular response to chemotherapy. J Natl Cancer Inst 2004; 96(22): 1659-68.

26. Consortium Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. *Lancet* 1997; 349(9064): 1505-10.
27. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295(21): 2492-502.
28. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13(15 Pt 1): 4429-34.
29. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006; (2): 264-71.
30. Reis-Filho JS, Milanezi F, Steele D, Savage K, Simpson PT, Nesland JM, et al. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology* 2006; 49(1): 10-21.
31. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. 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. *Cancer* 2007; 109(9): 1721-8.
32. Morris GJ, Naidu S, Topham AK, Guiles F, Xu Y, McCue P, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer* 2007; 110(4): 876-84.
33. Millikan RC, Newman B, Tse CK, Moorman PG, Conway K, Smith LV, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109(1): 123-39.
34. Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, Lissowska J, Brinton LA, Peplonska B, et al. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(3): 439-43.
35. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(6): 560-9.
36. Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts AM, Yu J, Klijn JG, et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res* 2008; 68(9):3108-14.
37. Boogerd W, Vos VW, Hart AA, Baris G. Brain metastases in breast cancer: natural history, prognostic factors and outcome. *J Neurooncol* 1993; 15(2): 165-74.
38. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(17): 3608-17.
39. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, Harris L, Younger J, Kuter I, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003; 15:97(12): 2972-7.
40. Lin NU, Carey LA, Liu MC, Younger J, Come SE, Ewend M, et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 1993-9.
41. Niwinska A, Murawaska M. Brain metastasis in breast cancer patients: Differences in survival depending on biological subtype and rpa rtog prognostic class, *J Clin Oncol* 2008; 26: 1056-58.
42. Duchnowska R, Jassem J, Thorat MA, Moriyama A, Sledge GW, Li L, et al. Gene expression analysis for prediction of early brain metastasis (bmn) in her 2 positive (her2+) breast cancer patients (pts). *J Clin Oncology* 2008; 26: 1019-23.
43. Ibrahim NK, Abdulkarim B, Huguier F, Gabos Z, Hsu L, Marpeau O, Uzan S Pustazi L, Strom EA, Hortobagyi GN, Rouzier R: A nomogram to predict subsequent brain metastasis in metastatic breast cancer (mbc) patients. *J Clinical Oncology*;26:abstr 1040. 2008
44. Tham Y Creighton C, Gutierrez C, Osborne CK, Brown P, Chang JC: A gene expression signature of eventual brain metastasis in patients with breast cancer. *Journal of Clin Oncology*, 2007 ASCO Annual meeting Proceedings Part I 1019;25 Abstract 1019, 2007.
45. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, Ollila DW, Sartor CI, Graham ML, Perou CM. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*;13(8):2329-34., 2007.
46. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, Hess KR, Stec J, Ayers M, Wagner P, Morandi P, Fan C, Rabiul I, Ross JS, Hortobagyi GN, Pusztai L., Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*.;11(16):5678-85., 2005.
47. Hayes DF, Thor A,D, Dressler L,G, Weaver D, Edgerton S, Cowan D, Broadwater G, Goldstein L.J, Martino S, Ingle J.N, Henderson I.C, Norton L, 'Winer E P Hudis C. A, Ellis M, J, Berry Her2 and Response to Paclitaxel In Node-Positive Breast CancerD.A, The Cancer and Leukemia Group B (CALBG) Investigators *N Engl J Med* 357:1496-1506, 2007.
48. Taniguchi T, Tischkowitz M, Ameiziane N, Hodgson SV, Mathew CG, Joenje H, Mok SC, D'Andrea AD. Disruption of the Fanconi anemia-BRCA pathway in cisplatin-sensitive ovarian tumors. *Nat Med*.;9(5):568-74, 2003.
49. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev :Cancer*.4(10):814-9. 2004.
50. Carey L, Mayer E, Marcom P, Rugo H, Liu M Ma C, Rimawi, Stornio A, Forero A, Esteve F, Wolff A, Ingle J, Ferraro M, Sawyer L, Davidson N, Perou C, Winer E.; Tbcrc001, Egrf Inhibitor with cetuximab in metastatic triple negative breast cancer San Antonio Breast Cancer Symposium, Abstract 307, 2007.
51. Garber J, Richardson A, Harris L, Miron, Silver D, Golshan M, Ryan P, Ganesan S, Li X, Wang Z, Clarke K, Tung N, Igelhart J, Winer E: Neoadjuvant cisplatin (cddp) in triple negative breast cancer (bc). San Antonio Breast Cancer Symposium 2006; Abstract 3074, 2006.
52. O'Shaughnessy J, Weckstein D, Vukelja S, McIntyre, Krelow L, Holmes F, Asmar L, Blum J: Preliminary results of randomized phase II study of weely irinotecan/carboplatin with or without cetuximab in patients with metastatic breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium; Abstract 308, 2007.
53. Sirohi B, Arnedos M, Popat S, Ashley S, Nerurkar A, Walsh G, Johnston S, Smith IE. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.*, 2008.
54. Yi S, Uhm J, Cho E, Lee S, Park M, Jun H, Park Y, Ahn J, Im Y, Kang W, Park K: Clinical Outcomes of metastatic breast cancer patients with triple negative phenotype who received platinum containing chemotherapy. *J Clin Oncology* 26 abstr 1008, 2008.
55. Carey LA Rugo HS, Marcom PK, Irvin W, Ferraro M, Burrows E, He X, Perou CM, Winer EP, Consortium obotTBCR: Tbcrc: Egrf inhibition with cetuximab added to a platinum metastatic triple negative (basal like) breast cancer. *J Clin Oncology*; 26: abstr 1009, 2008.
56. Bryant H, Schultz N, Thomas H, Parker K, Flower D, Lopez E, Kyle S, Meuth M, Curtin N, Helleday T: Specific killing of brca2-deficient tumors with inhibitors of poly(adp-ribose) polymerase. *Nature* 434: 913-917, 2005.
57. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, Santarosa M, Dillon KJ, Hickson I, Knights C, Martin

- NM, Jackson SP, Smith GC, Ashworth A. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*. ;434(7035):917-21,. 2005
58. Fong PC, Boss DS, Carden CP, Roelvink M, De Greve, J Gourley CM, Carmichael J, De Bono JS, Schellens JH, Kaye SB: Azd2281 (ku-0059436), a parp (poly adp ribose polymerase) inhibitor with single agent anticancer activity in patients with brca deficient ovarian cancer. Results from phase one study. *J Clin Oncology*; 26, Abstract 5510., 2008
 59. Kopetz S, Mita MM, Mok I, Sankhala KK, Moseley J, Sherman BM, Bradley CR, Tolcher AW: First in Human phase i study of bsi-201, a small molecule inhibitor of poly adp-ribose polymerase (parp) in subjects with advanced solid tumors. *J Clin Oncology*; Abstract 3577., 2008
 60. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez E, Shenker T, Cella D, Davidson N: Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine* 357: 2666-2676, 2007.
 61. Abrams TJ, Murray LJ, Pesenti E, Holway VW, Colombo T, Lee LB, Cherrington JM, Pryer NK. Preclinical evaluation of the tyrosine kinase inhibitor SU11248 as a single agent and in combination with "standard of care" therapeutic agents for the treatment of breast cancer. *Mol Cancer Ther.*;2(10):1011-21. 2003
 62. Bernstein H, Elias A, Rugo H, Cobleigh M, Wolff A, Eisenberg P, Lehman M, Adams B, Bello C, DePrimo S, baum C, Miller K: Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 26: 1810-1816, 2008.