

## БАЗАЛЬНОПОДОБНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Б. Стенина

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Традиционно при планировании лекарственной терапии рака молочной железы (РМЖ) мы учитываем ряд прогностических и предсказывающих факторов, к которым относятся клиничко-морфологические (возраст, состояние менструальной функции, размер первичной опухоли, наличие метастазов в подмышечных лимфоузлах и их количество, гистологический вариант, степень дифференцировки) и биологические характеристики опухоли (экспрессия рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PgR) и HER-2/neu).

Однако становится все более очевидным тот факт, что опухоли, имеющие сходные клиничко-морфологические и биологические особенности, по-разному ведут себя в реальной жизни, существенно различаясь как по прогнозу, так и по чувствительности к противоопухолевым препаратам. Это особенно значимо при планировании адъювантной терапии раннего РМЖ, когда возможность контролировать эффективность лечения отсутствует. Например, известно, что около 40-50% больных, отнесенных к группе неблагоприятного прогноза по клиничко-морфологическим признакам и получающих соответствующую адъювантную терапию, могли бы быть излечены и без дополнительного лекарственного лечения (74). Клиническая гетерогенность РМЖ (как впрочем, и других опухолей) обусловлена генетической вариабельностью, определяющей, в конечном счете, фенотип опухоли и ее чувствительность к различным лекарственным воздействиям (рис. 1).

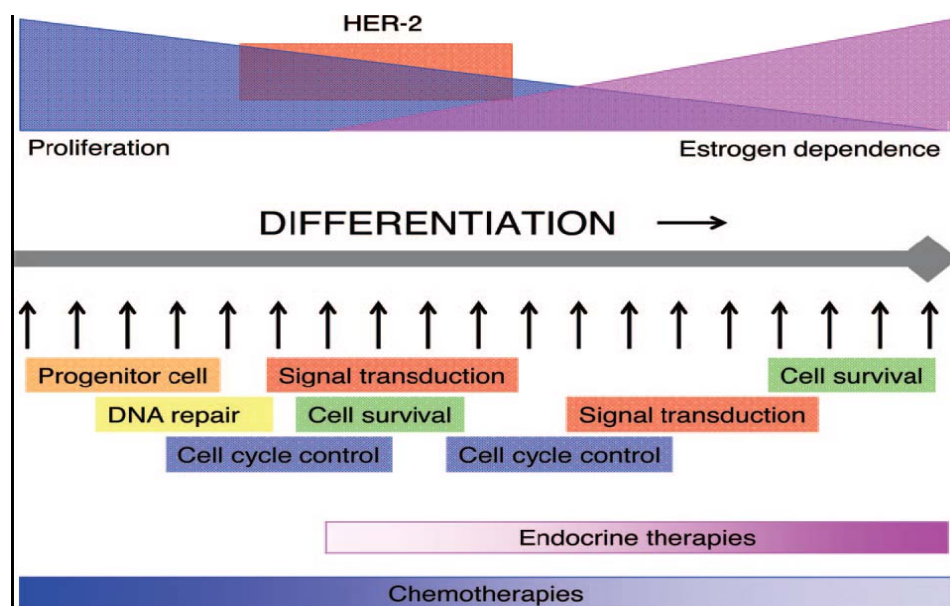


Рис. 1. Опухолевая дифференцировка как результат влияния молекулярных онкогенных aberrаций на фенотип и чувствительность к лекарственной терапии (73).

Развитие высокотехнологичных методов исследования в биологии и медицине, в частности появление методики генного анализа на основе биочипов, позволяющих одновременно изучать большое количество генов в образце опухолевой ткани и сопоставлять полученные данные с результатами лечения и исходами болезни, открывает новые возможности классификации рака молочной железы.

Первые работы в этой области принадлежат Perou CM с соавт., которые ретроспективно изучили 65 образцов опухолевой ткани 42 больных и на основе анализа 8102 генов составили молекулярный портрет опухоли (1). В дальнейшем работы Perou CM и других авторов (2-5) позволили создать так называемую молекулярную классификацию РМЖ, в основе которой, между тем, по-прежнему лежит деление опухолей в зависимости от наличия или отсутствия ER и/или ER и HER-2/неу, однако каждая из этих групп стала подразделяться на дополнительные биологически и клинически разнородные подгруппы (рис. 2).

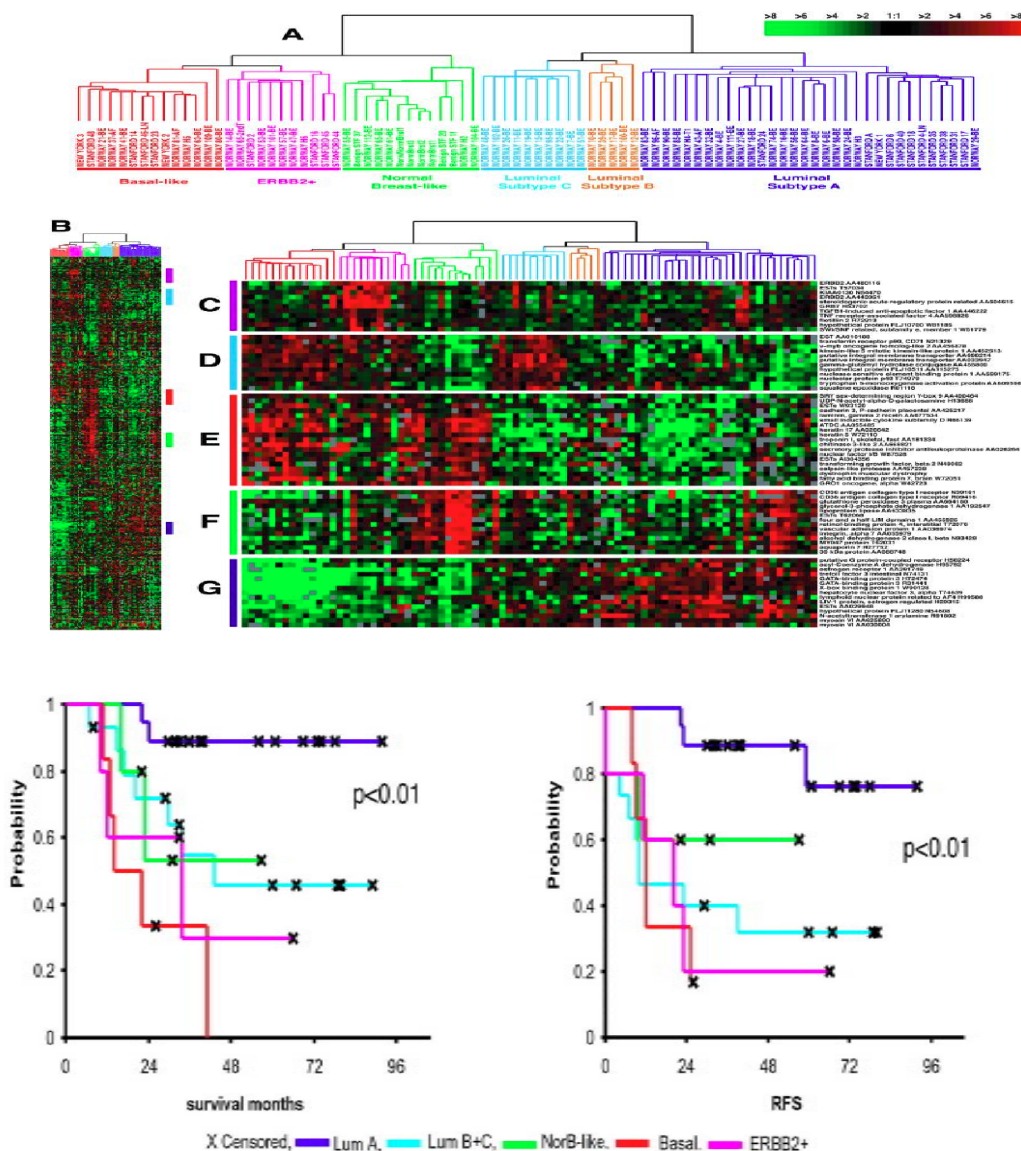


Рис. 2. Молекулярная классификация рака молочной железы и прогноз в разных подгруппах.

ER-положительные опухоли образуют так называемую люминальную (*luminal*) группу. Опухоли этой группы происходят из люминальных клеток, составляющих внутренний (просветный) слой протоков и долек молочной железы. На молекулярном уровне клетки характеризуются экспрессией так называемых низкомолекулярных люминальных цитокератинов (CK7, CK8, CK18, CK19), а с клинической точки зрения это наиболее прогностически благоприятная группа (рис. 2). По понятным причинам (наличие гормональных рецепторов) люминальные опухоли чувствительны, прежде всего, к эндокринной терапии. Внутри люминальной группы существует деление как минимум на 2 подгруппы – А и В – в зависимости от уровня экспрессии ER и наличия HER-2/neu (3, 6, 7).

ER-отрицательные опухоли делятся на 3 подгруппы:

- HER-2/neu-положительные опухоли экспрессируют гены, расположенные на 17q21, включая HER-2/neu (8, 9); характеризуются неблагоприятным прогнозом;
- базальноподобные опухоли (некоторые авторы используют термин «базалоидные») не имеют ER и HER-2/neu и экспрессируют гены, типичные для клеток базального эпителия. Наряду с HER-2/neu-положительными опухолями это наиболее прогностически неблагоприятная группа (рис. 2);
- опухоли, подобные нормальной ткани молочной железы (*normal-like*), структурно похожи на ткань нормальной молочной железы, при этом характерна относительно высокая экспрессия генов, свойственных адипозцитам и другим неэпителиальным клеткам и, наоборот, низкая экспрессия генов эпителиальных протоковых клеток; имеют более благоприятный по сравнению с базальноподобными опухолями прогноз.

В ткани здоровой молочной железы базальные клетки составляют наружный, прилежащий к базальной мембране слой, выстилающий протоки и дольки. Это морфологически и иммунофенотипически гетерогенная популяция, имеющая черты эпителиальных и гладкомышечных клеток, что нашло отражение в названии – миоэпителиальные. Для этих клеток, помимо прочих маркеров, характерна экспрессия высокомолекулярных базальных цитокератинов (CK5/6, CK14, CK17) и, как правило, отсутствие люминальных цитокератинов, антигена эпителиальной мембраны, десмина, ER и PgR (10-13).

В клетках базальноподобных опухолей определяется экспрессия генов, характерных для базальных/миоэпителиальных клеток. Многие продукты этих генов выполняют структурную роль, участвуют в пролиферации клеток, угнетении апоптоза, миграции и/или инвазии, т.е. в процессах, свойственных раку (14, 15). Вместе с тем экспрессия ER, ER-зависимых и других генов, характерных для люминальных эпителиальных клеток

нормальной ткани молочной железы, а также генов ампликона HER2 в базальноподобных опухолях минимальна (16). Таким образом, в основе агрессивного фенотипа базальноподобных опухолей лежит соответствующий генотип, свидетельствующий о происхождении из наименее дифференцированных (возможно даже стволовых) клеток (рис. 1).

При исследовании ДНК с помощью сравнительной геномной гибридизации на основе биочипов было показано, что характерной чертой базальноподобных опухолей является выраженная генетическая нестабильность, в частности наибольшая частота дупликаций и делеций ДНК преимущественно низкого уровня, что свидетельствует о нарушении механизмов репарации ДНК, а также поломки сигнального пути BRCA1 (17, 18, 19).

В настоящее время отсутствует единое, принятое международным сообществом, определение базальноподобных опухолей. Несмотря на общие морфологические характеристики, надежного признака, который бы позволил выделить группу базальноподобных опухолей, не существует. Это отчасти объясняется технической невозможностью исследования экспрессии генов с помощью биочипов в образцах опухолевой ткани, обработанных формалином и залитых в парафин (так называемые парафиновые блоки), а также дороговизной этой методики и малой распространенностью в рутинной клинической практике. В то же время тот факт, что в большинстве случаев базальноподобные опухоли не экспрессируют ER, PgR и HER-2/neu, т.е. имеют тройной негативный фенотип, был использован в ряде исследований при отборе больных. Такой подход представляется удобным, поскольку определение ER/PgR и HER-2/neu является сегодня частью стандартного морфологического исследования опухолевой ткани. Однако следует иметь в виду, что, с одной стороны, не во всех случаях базальноподобный рак характеризуется отсутствием ER, PgR и HER-2/neu: в 15-45% случаев базальноподобного рака удавалось выявить экспрессию ER или HER-2/neu (2, 6, 20, 21). С другой стороны не всякий рак с тройным негативным фенотипом является базальноподобным (2, 20, 22, 23). Например, в 14% образцов базальноподобного рака была обнаружена экспрессия ER и HER-2/neu в (23). В то же время только 85% опухолей без экспрессии ER и HER-2/neu были истинно базальноподобными (20). При изучении экспрессии РНК оказалось, что опухоли с тройным негативным фенотипом включают как базальноподобный рак, так и опухоли, подобные нормальной ткани молочной железы (1, 2, 6, 7, 24). Прибавим сюда известную частоту ложноотрицательных заключений при определении ER с помощью иммуногистохимического метода (25), и станет очевидным, что тройной негативный фенотип – это лишь суррогатный маркер, не обладающий высокой точностью, который в идеале не должен использоваться в исследованиях для определения базальноподобного рака.

Между тем, именно такой подход применяется пока в большинстве проводящихся в настоящее время клинических исследований (26).

Поиск надежных биомаркеров базальноподобного рака продолжается. В качестве основных характеристик, помимо отсутствия экспрессии ER и HER-2/неу, предлагаются EGFR, ЦК5/6, ЦК 8/18, виментин, ламинил, с-KIT, p63, нестин, остеонектин, кавеолин-1, NGFR (20, 27-39), однако единый диагностический стандарт пока не разработан. Экспрессия базальных цитокератинов является одним из наиболее характерных признаков и, в отличие от ряда других маркеров, независимо коррелирует с неблагоприятным прогнозом, поэтому в клинической практике этот тест может существенно повысить точность диагностики, особенно в комплексе с другими данными.

Базальноподобный вариант составляет 8-20% всех случаев РМЖ и чаще встречается среди лиц молодого возраста. Гистологически в большинстве случаев представлен протоковым или неопределенным морфологическим вариантом, реже – смешанным тубулярным, метапластическим или медуллярным (1, 2, 40, 41, 42). Характерны низкая степень дифференцировки, выраженный клеточный полиморфизм, высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, отсутствие образования микротрубочек, высокий митотический индекс, большое количество клеток в состоянии апоптоза, скудное содержание стромы, центральные или угревидные некрозы, отдаленные границы инвазии. Отличительной особенностью базальноподобных опухолей является высокая пролиферативная активность и связанная с этим большая скорость роста, чем объясняется неэффективность маммографического скрининга: базальноподобные опухоли успевают развиваться в промежутке между ежегодными маммографиями (43, 44).

Несмотря на отсутствие стандартного метода определения базальноподобных опухолей и обусловленные этим различия в их процентном содержании в различных исследованиях, большинство авторов сообщают о крайне неблагоприятном прогнозе. Базальноподобный рак отличают агрессивное течение, раннее появление метастазов в регионарных лимфоузлах и внутренних органах и, как следствие, – высокая смертность, причем при раннем раке это справедливо как для всей популяции больных, так и для больных с наличием или отсутствием метастазов в регионарных лимфоузлах (2, 3, 4, 29, 41, 45, 46, 47). Базальноподобные опухоли имеют и особенности метастазирования: чаще в процесс вовлекаются головной мозг и легкие, реже – кости и печень, что может свидетельствовать о специфических механизмах диссеминации. В то же время органосохраняющие операции не сопровождаются большей частотой местных рецидивов, что, с одной стороны, объясняется удаленными границами инвазии, а с другой стороны диктует необходимость поиска более действенных методов системной терапии, поскольку расширение объема хирургического вмешательства вряд ли может привести к улучшению

результатов лечения (47, 48, 49). Справедливости ради следует сказать, что ряд авторов не обнаружили в своих исследованиях связи базальноподобного фенотипа с неблагоприятным прогнозом (50, 51, 52).

В качестве примера можно привести данные, полученные Dent R. с соавт., которые ретроспективно проанализировали судьбу 1601 больной ранним РМЖ, получавшей лечение в 1987-1997 гг. в Women`s College Hospital (Toronto), среди которых 180 больных имели тройной негативный фенотип (53). В сравнении с остальными больными возраст в подгруппе с тройным негативным фенотипом был меньше (53 vs 57 лет,  $p < 0,001$ ), чаще имело место поражение подмышечных лимфоузлов (54,4% vs 45,6%,  $p < 0,02$ ), опухоли характеризовались бóльшим размером (3,0 см vs 2,1 см,  $p < 0,0001$ ) и чаще были представлены высоко (III степени) злокачественными вариантами (66,0% vs 28,3%,  $p < 0,0001$ ). Интересным представляется тот факт, что при тройном негативном фенотипе частота поражения подмышечных лимфоузлов практически не зависела от размеров первичного опухолевого узла, в то время как при других типах опухоли частота поражения подмышечных лимфоузлов возрастала по мере увеличения размеров первичной опухоли (табл. 1). Что касается отдаленных результатов, то среди больных с тройным негативным фенотипом частота летальных исходов была выше (42,2% vs 28%,  $p < 0,0001$ ), а время до смерти – меньше (4,2 года vs 6 лет,  $p < 0,0001$ ), чаще (33,9% vs 20,4%,  $p < 0,0001$ ) и быстрее (2,6 года vs 5,0 лет,  $p < 0,0001$ ) появлялись отдаленные метастазы, а время от момента их появления до смерти было короче (9 мес. vs 20 мес.,  $p < 0,02$ ); максимальный срок до появления отдаленных метастазов был меньше по сравнению с другими типами опухоли (8 лет vs 17 лет). Интересно, что частота местных рецидивов не различалась (12% vs 13%,  $p = 0,77$ ), но время до появления местного рецидива было меньше (2,8 лет vs 4,2 года,  $p = 0,02$ ).

Таблица 1. Частота поражения подмышечных лимфоузлов в зависимости от размеров первичной опухоли

Т	% больных с N(+)	
	Другие типы (n=1421)	РЭ(-)/ПП(-)/HER2(-) (n=180)
<1 см	19,3	55,6
1-2 см	39,3	55,6
2-5 см	59,5	48,9
>5 см	91,4	92,4

Большой интерес представляет связь базальноподобных опухолей с мутацией гена BRCA1. Эти два типа рака имеют много общих генотипических и фенотипических черт. BRCA1-ассоциированный рак в большинстве случаев также не экспрессирует ER/PgR и HER-2/neu и имеет другие маркеры базальноподобных опухолей (p53, Р-кадгерин, EGFR,

базальные цитокератины), а также характеризуется неблагоприятным прогнозом (3, 54, 55-60). Сходство молекулярно-генетических особенностей может свидетельствовать об общности патогенеза, тем более что кластерный анализ показал, что семейные опухоли у носителей BRCA1 могут быть отнесены к базальноподобным (3).

Выделение подгруппы базальноподобного рака важна с практической точки зрения. Как уже упоминалось выше, эта подгруппа РМЖ имеет наиболее неблагоприятное течение, между тем практические онкологи пока не имеют не только надежных и доступных методов диагностики, но и специальных подходов в терапии. Более того, в связи с отсутствием в большинстве случаев экспрессии ER, PgR и HER-2/neu, возможности целенаправленной (или так называемой таргетной) терапии (гормонотерапия, тарстузумаб) минимальны. Определенные надежды связаны с изучением других потенциальных мишеней. В частности, более 60% базальноподобных опухолей характеризуются экспрессией EGFR, а в некоторых случаях имеет место амплификация гена EGFR. При других формах опухолей соответствующие антитела или ингибиторы фосфорилирования этого рецептора обладали умеренной эффективностью (61, 62). Другой рецептор фактора роста – c-KIT, который также часто экспрессирован в базальноподобных опухолях, при других формах рака успешно блокировался иматинибом (20, 24). В доклинических исследованиях ингибитор SRC дазатиниб обладал большей эффективностью при тройном/базальноподобном раке (63).

Биологическое сходство базальноподобного и BRCA1-ассоциированного раков дают основание использовать аналогичные подходы в лечении, в частности направленные на поломки пути BRCA1. Например известно, что при дефектах репарации ДНК, характерных для BRCA1-ассоциированного рака, более эффективны производные платины и ингибиторы поли(АДФ-рибоза)полимеразы (64-67), которые могут обладать активностью и при базальноподобном раке.

Наибольшее количество исследований посвящено изучению эффективности химиотерапии, хотя большинство из них являются ретроспективными, не обладают достаточной статистической мощностью, не имеют группы контроля, а иногда представляют противоречивые результаты. Оказалось, что, несмотря на высокую скорость пролиферации, отсутствие гормональных рецепторов, высокую степень злокачественности, базальноподобный фенотип сам по себе не является независимым маркером чувствительности к химиотерапии (23). В частности в отдельных работах сообщается о невысокой эффективности предоперационной химиотерапии доцетакселом, циклофосфаном (24). Возможно, это связано с тем, что отбор больных в этих исследованиях осуществлялся на основе тройного негативного фенотипа.

С учетом высокого пролиферативного потенциала базальноподобных опухолей перспективным представляется изучение интенсифицированных (главным образом за счет

сокращения интервалов между курсами, т.е. «уплотнения» дозы) режимов химиотерапии. Имеется ряд сообщений о более высоких отдаленных результатах при применении такого подхода с адьювантными целями (68, 69). В качестве примера можно привести опыт использования в адьювантной терапии еженедельного введения паклитаксела, позволившего на 40% снизить риск рецидива на протяжении 5 лет наблюдения у больных с отрицательным по ER/PgR (в том числе тройными отрицательными) опухолями; аналогичный показатель для больных с гормонозависимыми опухолями составил всего 20% (70). В рамках исследования III фазы при использовании еженедельных введений доксорубицина в сочетании с постоянным приемом циклофосфана удалось достичь морфологических полных регрессий у 43% больных в сравнении с 26% больных, получавших стандартный режим AC (71).

Отсутствие терапевтических мишеней (ER, PgR и HER-2/neu) для традиционно используемых при лечении РМЖ препаратов (средства эндокринотерапии, трастузумаб) заставляет искать другие «таргетные» подходы при базальноподобных опухолях. Одним из таких направлений является использование антиангиогенных механизмов. В исследовании К. Miller с соавт. (72) сравнивалась эффективность паклитаксела в монотерапии и паклитаксела в комбинации с бевацизумабом в первой линии химиотерапии диссеминированного РМЖ. Общим итогом этой работы была демонстрация более высокой эффективности комбинированного режима (с бевацизумабом). При подгрупповом анализе в зависимости от рецепторного статуса оказалось, что снижение риска прогрессирования было наиболее выраженным в группах с ER(+)/PgR(+) (HR 0,54; 0,44-0,70) и ER(-)/PgR(-) (HR 0,53; 0,40-0,70). Учитывая, что около 90% больных, включенных в исследование, не имели гиперэкспрессии HER-2/neu, группу больных с обоими отрицательными гормональными рецепторами можно рассматривать как группу с тройным негативным раком. Во всяком случае, это одно из немногих рандомизированных исследований, содержащих подобные данные и создающих предпосылки для изучения антиангиогенной терапии при базальноподобных опухолях.

Таким образом, сегодня не вызывает больших сомнений существование внутри нозологической единицы «Рак молочной железы» различных молекулярных подгрупп, в том числе подгруппы базальноподобных опухолей. Это сравнительно малочисленная группа (8-20% всех случаев РМЖ), имеющая относительно четко очерченные морфогенетические и иммунофенотипические особенности, хотя единого диагностического подхода пока не выработано. С учетом прогностического значения базальных цитокератинов (их наличие коррелирует с неблагоприятным прогнозом) предлагается определять их экспрессию во всех случаях тройного негативного фенотипа [ER(-)/PgR(-)/HER-2/neu(-)], а также при РМЖ высокой степени злокачественности. Пока остается нерешенным вопрос о включении в категорию базальноподобных опухолей случаев с экспрессией базальных цитокератинов и



амплификацией гена HER-2/neu или экспрессией ER, а также оценка у этих больных эффективности трастузумаба и гормонотерапии соответственно. Клинически базальноподобный рак отличается высокой скоростью роста и обусловленные этим короткие сроки ремиссии и жизни, а также невозможность в большинстве случаев использовать ряд препаратов целенаправленного действия. Из этого вытекают основные направления научного поиска в сфере терапевтических подходов. Во-первых, это изучение интенсифицированных режимов с более частым, как правило, еженедельным введением препаратов, что диктуется высокой скоростью воспроизводства опухолевых клеток. Во-вторых, это поиск других мишеней для терапии, например, оценка возможности антиангиогенных подходов, а также использование механизмов, направленных на восстановление нормальной функции гена BRCA в случае его мутации.

В заключение следует сказать, что современная молекулярная классификация РМЖ – это динамично развивающаяся система. Так, например, в последнем руководстве DeVita VT (2008 г., 8-ое издание) молекулярная классификация РМЖ выглядит следующим образом:

- люминальный А:
  - ER(+) и/или PgR(+)/HER-2/neu(-)
- люминальный В:
  - ER(+)/ и/или PgR(+)/HER-2/neu(+)
- HER-2/neu(+):
  - ER(-)/PgR(-)/HER-2/neu(+)
- базальноподобный:
  - ER(-)/PgR(-)/HER-2/neu(-) и/или CK5/6(+) и/или EGFR(+).

В дополнение к молекулярной классификации РМЖ сегодня разработаны прогностические генные тесты, основанные на ретроспективном сопоставлении генного профиля опухолей с исходами заболевания и позволяющие выделить в популяции больных РМЖ подгруппы с неблагоприятным и благоприятным прогнозом. Два из них – MammaPrint<sup>®</sup> (70 генов) и OncotypeDX<sup>™</sup> (21 ген) – уже доступны для клинического использования и оцениваются в соответствующих проспективных исследованиях (75). Таким образом, индивидуализация лечения РМЖ, основанная на генных особенностях опухоли, постепенно становится реальностью.

## Список литературы

1. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406:747-752, 2000.
2. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, 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.
3. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al: Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:8418-8423, 2003.
4. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al: Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:10393-10398, 2003.
5. Zhao H, Langerod A, Ji Y, et al: Different gene expression patterns in invasive lobular and ductal carcinomas of the breast. *Mol Biol Cell* 15:2523-2536, 2004.
6. Calza S, Hall P, Auer G, et al: Intrinsic molecular signature of breast cancer in a population-based cohort of 412 patients. *Breast Cancer Res* 8:R34, 2006.
7. Hu Z, Fan C, Oh DS, et al: The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 7:96, 2006.
8. Bertucci F, Borie N, Ginestier C, et al: Identification and validation of an ERBB2 gene expression signature in breast cancers. *Oncogene* 23:2564-2575, 2004.
9. Biswas DK, Iglehart JD: Linkage between EGFR family receptors and nuclear factor kappaB (NF-kappaB) signaling in breast cancer. *J Cell Physiol* 209:645-652, 2006.
10. Moll R, Franke WW, Schiller DL, et al: The catalog of human cytokeratins: Patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 31:11-24, 1982.
11. Zhang RR, Man YG, Vang R, et al: A subset of morphologically distinct mammary myoepithelial cells lacks corresponding immunophenotypic markers. *Breast Cancer Res* 5:R151-R156, 2003.
12. Birnbaum D, Bertucci F, Ginestier C, et al: Basal and luminal breast cancers: Basic or luminous? *Int J Oncol* 25:249-258, 2004.
13. Nagle RB, Bocker W, Davis JR, et al: Characterization of breast carcinomas by two monoclonal antibodies distinguishing myoepithelial from luminal epithelial cells. *J Histochem Cytochem* 34:869-881, 1986.
14. Sorlie T, Wang Y, Xiao C, et al: Distinct molecular mechanisms underlying clinically relevant subtypes of breast cancer: Gene expression analyses across three different platforms. *BMC Genomics* 7:127, 2006.
15. Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. *Cell* 100:57-70, 2000.
16. Yehiely F, Moyano JV, Evans JR, et al: Deconstructing the molecular portrait of basal-like breast cancer. *Trends Mol Med* 12:537-544, 2006.
17. Bergamaschi A, Kim YH, Wang P, et al: Distinct patterns of DNA copy number alteration are associated with different clinicopathological features and gene-expression subtypes of breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 45:1033-1040, 2006.
18. Chin K, DeVries S, Fridlyand J, et al: Genomic and transcriptional aberrations linked to breast cancer pathophysiology. *Cancer Cell* 10:529-541, 2006.
19. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al: Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:10393-10398, 2003.
20. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al: Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 10:5367-5374, 2004.
21. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al: Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 355:560-569, 2006.
22. Potemski P, Kusinska R, Watala C, et al: Prognostic relevance of basal cytokeratin expression in operable breast cancer. *Oncology* 69:478-485, 2005.
23. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al: Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 11:5678-5685, 2005.
24. Rody A, Karn T, Solbach C, et al: The erbB2+ cluster of the intrinsic gene set predicts tumor response of breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide within the GEPARTRIO trial. *Breast* 16:235-240, 2007.
25. Rhodes A, Jasani B, Barnes DM, et al: Reliability of immunohistochemical demonstration of oestrogen receptors in routine practice: Interlaboratory variance in the sensitivity of detection and evaluation of scoring systems. *J Clin Pathol* 53:125-130, 2000
26. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol* 26: 2568-2581, 2008.

27. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al: Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 19:264-271, 2006.
28. Rodriguez-Pinilla SM, Sarrío D, Honrado E, et al: Vimentin and laminin expression is associated with basal-like phenotype in both sporadic and BRCA1-associated breast carcinomas. *J Clin Pathol* 60:1006-1012, 2007.
29. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al: Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 295:2492-2502, 2006.
30. Livasy CA, Perou CM, Karaca G, et al: Identification of a basal-like subtype of breast ductal carcinoma in situ. *Hum Pathol* 38:197-204, 2007.
31. Rodriguez-Pinilla SM, Sarrío D, Moreno-Bueno G, et al: Sox2: A possible driver of the basal-like phenotype in sporadic breast cancer. *Mod Pathol* 20:474-481, 2007.
32. Rodriguez-Pinilla SM, Rodriguez-Gil Y, Moreno-Bueno G, et al: sporadic invasive breast carcinomas with medullary features display a basal-like phenotype: An immunohistochemical and gene amplification study. *Am J Surg Pathol* 31:501-508, 2007.
33. Pinilla SM, Honrado E, Hardisson D, et al: Caveolin-1 expression is associated with a basal-like phenotype in sporadic and hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 99:85-90, 2006.
34. Matos I, Dufloth R, Alvarenga M, et al: P63, cytokeratin 5, and P-cadherin: Three molecular markers to distinguish basal phenotype in breast carcinomas. *Virchows Arch* 447:688-694, 2005.
35. Kim MJ, Ro JY, Ahn SH, et al: Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: A comparison with hormone receptor and HER-2/neu-overexpressing phenotypes. *Hum Pathol* 37:1217-1226, 2006.
36. Laakso M, Loman N, Borg A, et al: Cytokeratin 5/14-positive breast cancer: True basal phenotype confined to BRCA1 tumors. *Mod Pathol* 18:1321-1328, 2005.
37. Li H, Cherukuri P, Li N, et al: Nestin is expressed in the basal/myoepithelial layer of the mammary gland and is a selective marker of basal epithelial breast tumors. *Cancer Res* 67:501-510, 2007.
38. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, et al: Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 11:5175-5180, 2005.
39. Reis-Filho JS, Steele D, Di Palma S, et al: Distribution and significance of nerve growth factor receptor (NGFR/p75NTR) in normal, benign and malignant breast tissue. *Mod Pathol* 19:307-319, 2006.
40. Jones C, Ford E, Gillett C, et al: Molecular cytogenetic identification of subgroups of grade III invasive ductal breast carcinomas with different clinical outcomes. *Clin Cancer Res* 10:5988-5997, 2004.
41. Potemski P, Kusinska R, Watala C, et al: Prognostic relevance of basal cytokeratin expression in operable breast cancer. *Oncology* 69:478-485, 2005.
42. Kim MJ, Ro JY, Ahn SH, et al: Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: A comparison with hormone receptor and HER-2/neu-overexpressing phenotypes. *Hum Pathol* 37:1217-1226, 2006.
43. Seewaldt VL, and Scott, V: Images in clinical medicine. Rapid progression of basal-type breast cancer. *N Engl J Med* 356:e12, 2007.
44. Collett K, Stefansson IM, Eide J, et al: A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:1108-1112, 2005.
45. Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, et al: The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascularproliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res* 64:830-835, 2004.
46. Banerjee S, Reis-Filho JS, Ashley S, et al: Basal-like breast carcinomas: Clinical outcome and response to chemotherapy. *J Clin Pathol* 59:729-735, 2006.
47. Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM, et al: Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol* 208:495-506, 2006.
48. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, et al: Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 24:5652-5657, 2006.
49. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al: Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 109:25-32, 2007.
50. Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, et al: Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: Patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Res* 9:R4, 2007.
51. Langerod A, Zhao H, Borgan O, et al: TP53 mutation status and gene expression profiles are powerful prognostic markers of breast cancer. *Breast Cancer Res* 9:R30, 2007

52. Jumppanen M, Gruvberger-Saal S, Kauraniemi P, et al: Basal-like phenotype is not associated with patient survival in estrogen-receptor-negative breast cancers. *Breast Cancer Res* 9:R16, 2007.
53. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative Breast cancer : clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13(15); 4429-4434.
54. Laakso M, Loman N, Borg A, et al: Cytokeratin 5/14-positive breast cancer: True basal phenotype confined to BRCA1 tumors. *Mod Pathol* 18:1321-1328, 2005.
55. Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, et al: The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascularproliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res* 64:830-835, 2004.
56. Palacios J, Honrado E, Osorio A, et al: Immunohistochemical characteristics defined by tissue microarray of hereditary breast cancer not attributable to BRCA1 or BRCA2 mutations: Differences from breast carcinomas arising in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Clin Cancer Res* 9:3606-3614, 2003.
57. Arnes JB, Brunet JS, Stefansson I, et al: Placental cadherin and the basal epithelial phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Clin Cancer Res* 11:4003-4011, 2005.
58. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, et al: The pathology of familial breast cancer: Predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol* 20:2310-2318, 2002.
59. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, et al: Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:1482-1485, 2003.
60. Turner N, Tutt A, Ashworth A: Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer* 4:814-819, 2004.
61. Mendelsohn J: Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy. *J Clin Oncol* 20:1S–13S, 2002.
62. Mendelsohn J, Baselga, J: Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *Semin Oncol* 33:369-385, 2006.
63. Finn RS, Dering J, Ginther C, et al: Dasatinib, an orally active small molecule inhibitor of both the src and abl kinases, selectively inhibits growth of basal type/" triple-negative" breast cancer cell lines growing in vitro. *Breast Cancer Res Treat* 105:319-326, 2007.
64. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al: Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 434:917-921, 2005.
65. Kennedy RD, Quinn JE, Mullan PB, et al: The role of BRCA1 in the cellular response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 96:1659-1668, 2004.
66. Turner N, Tutt A, Ashworth A: Targeting the DNA repair defect of BRCA tumors. *Curr Opin Pharmacol* 5:388-393, 2005.
67. De Soto JA, Deng CX: PARP-1 inhibitors: Are they the long-sought genetically specific drugs for BRCA1/2-associated breast cancers? *Int J Med Sci* 3:117-123, 2006
68. Berry DA, Cirincione C, Henderson N, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for pts with node-positive breast cancer. *JAMA* 295:1658-1667, 2006.
69. Gluz O, Nitz UA, Harbeck N, et al. Triple-negative high risk breast cancer derives particular benefit from dose intensification of adjuvant chemotherapy: results of WSG AM-01 trial. *Ann Oncol* 2008 Jan 3; [Epub ahead of print].
70. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 358: 1663-1671, 2008.
71. Ellis GK, Green SJ, Russell CA, et al. SWOG 0012, a randomized phase III comparison of standard doxorubicin and cyclophosphamide followed by weekly paclitaxel vs weekly doxorubicin and daily oral cyclophosphamide plus G-CSF followed by weekly paclitaxel vs neoadjuvant therapy for inflammatory and locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 24: 12s, 2006 (LBA537).
72. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus Bevacizumab vs Paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 357; 26, 2007.
73. Symmans WF. A pathologist's perspective on emerging genomic tests for breast cancer. *Semin Oncol* 2007;34(suppl 3):S4 –S9.
74. van de Vijver M. Gene-expression profiling and the future of adjuvant therapy. *The Oncologist* 2005;10(suppl 2):30–34.
75. Burstein HJ, Harris JR, Morrow M. Malignant tumors of the breast. In DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. 8<sup>th</sup> edition. 2008.