

Cáncer de mama basal

E. Martínez de Dueñas, I. Chirivella¹, A. Magro¹, A. Lluch¹

Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón. ¹Servicio de Oncología Médica y Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia

INTRODUCCIÓN: DE LA CLASIFICACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA A LA CLASIFICACIÓN MOLECULAR

Clásicamente el cáncer de mama se ha clasificado fundamentándose en un doble concepto anatómico e histológico: estadificación anatómica mediante la clasificación TNM y características histológicas como el tipo histológico, grado y tinciones inmunohistoquímicas. Esta doble caracterización del cáncer de mama permitía predecir la historia natural de la enfermedad de forma aproximada, por lo que ha resultado muy útil durante muchos años. Sin embargo, con la llegada de nuevos tratamientos sistémicos más activos, esta clasificación resultaba insuficiente, y presentaba importantes defectos tanto en su habilidad pronóstica como predictiva de respuesta a dichos tratamientos. De hecho, pacientes con idénticos parámetros clínico-patológicos podían presentar una evolución clínica muy diferente y responder al tratamiento también de forma muy diferente.

Varias circunstancias, entre las que se encuentran el éxito de la secuenciación completa del genoma humano en 2003 y el desarrollo explosivo de la tecnología de *microarrays* han proporcionado el escenario ideal para comenzar a caracterizar el cáncer de mama basándose en sus características moleculares y genéticas. Los *microarrays* de ADN complementario (cDNA) permiten analizar miles de genes simultáneamente. De esta manera se puede obtener una “fotografía” de los genes que están activados en una célula tumoral, obteniéndose una información mucho más completa y detallada, ya que proviene no de un único marcador o gen, sino de multitud de ellos.

Así se obtiene el perfil de expresión de ARNm de un tumor, incluso aunque ignoremos las relaciones o la función de los genes examinados. Además con la ayuda de programas informáticos se pueden agrupar aquellos genes cuya expresión esté alterada (agrupamiento jerárquico), presentándose los resultados en un dendrograma, en el que cuanto más similar sea la expresión genética de los casos, más próximos se sitúan en las divisiones finales del árbol del dendrograma (Fig. 1). Los perfiles de expresión genómica son una representación de la biología de los tumores; la diversidad de estos patrones refleja la diversidad biológica del cáncer de mama.

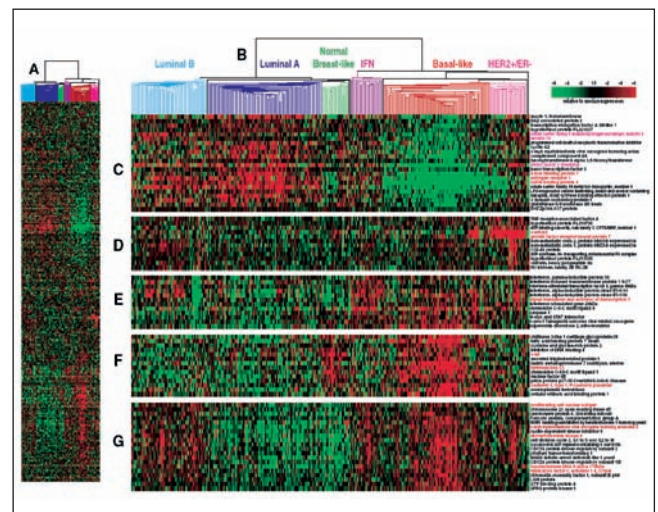


Fig. 1. Análisis por agrupamiento jerárquico de 315 muestras de la serie combinada utilizando la lista de genes intrínsecos/UNC reducida a 306 genes: A: visión global del diagrama de agrupamiento completo; B: ramas del dendrograma; C: grupo de genes luminal/ER+ con genes regulados por GATA3 destacados en rosa; D: grupo de expresión que incluye HER2 y GRB7; E: grupo de genes regulados por interferón que incluyen STAT1; F: grupo epitelial basal; G: grupo de proliferación (modificado de Hu y cols.) (4).

Recibido: 20-05-08.
Aceptado: 25-06-08.

Correspondencia: Eduardo Martínez de Dueñas. Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón. Avda. Dr. Clará, 19. 12002 Castellón. e-mail: eduardo.martinez@hospital2000.net

La tecnología de *microarrays* y los perfiles genómicos que se obtienen con ella nos proporciona la clave para desarrollar una nueva clasificación del cáncer de mama basada en su diferente perfil de expresión genética.

El cáncer de mama “*basal-like*” (o basaloide) representa un subtipo molecular del cáncer de mama derivado de esta nueva clasificación, que aunque supone una fracción relativamente pequeña de todos los cánceres de mama (uno de cada 5-6 tumores), constituye una entidad clínico-patológica claramente diferenciada que se caracteriza por un comportamiento agresivo y para el que existen limitadas opciones de tratamiento sistémico. Por ello este subtipo es actualmente objeto de una especial atención y de una activa investigación en busca de mejores opciones terapéuticas con quimioterapia y con nuevas modalidades de tratamiento.

CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA

Perou y cols. (1), de Stanford, analizaron los perfiles de expresión genómica en tejidos de mama normales y en cánceres de mama procedentes de 42 pacientes. Mediante un análisis por agrupamiento jerárquico no supervisado (sin conocimiento previo de los datos clínicos), identificaron un conjunto de 496 “genes intrínsecos” muy variables en expresión en los tumores de diferentes pacientes pero mínimamente variables entre las muestras de tumores del mismo paciente. De esta manera ordenaron los tumores según la similitud global entre sus niveles de expresión de los “genes intrínsecos”. Los tumores, según este nivel de expresión de “genes intrínsecos”, se separaron muy claramente en dos subtipos principales: a) un primer grupo de tumores que se caracterizaban por un elevado nivel de expresión de genes que normalmente están expresados en las células luminales (superficiales) del epitelio mamario (tumores “luminales”); curiosamente, estos tumores tenían además en común el hecho de que todos ellos expresaban inmunohistoquímicamente el RE (eran RE-positivos); y b) un segundo grupo de tumores que se distinguían por la expresión de genes habitualmente expresados en las células basales y mioepiteliales del epitelio mamario normal (tumores “basales”); estos tumores patológicamente se caracterizaban porque no expresaban el RE (eran RE-negativos). A su vez, este segundo subtipo de tumores se segregó en 3 subgrupos con fenotipos moleculares claramente diferentes: “basaloide”, “HER2-positivo” y el “similar a la mama normal”.

Un año después, Sorlie y cols. (2) del mismo grupo de Stanford, perfeccionaron esta clasificación analizando un mayor número de tumores (78 cánceres) y exploraron su valor clínico correlacionando los patrones de expresión génica (“retratos moleculares”) con la evolución clínica. Obtuvieron resultados similares al estudio previo: los tumores se separaron en 2 grupos principales: a) uno de ellos se diferenciaba por su expresión del RE, de genes

relacionados con el RE y de genes específicamente “luminales”; y b) otro grupo caracterizado por una baja o nula expresión genética del RE y de genes relacionados y en cambio mostraban una fuerte expresión de genes de células epiteliales basales. Este segundo grupo contenía a su vez 3 subgrupos (definidos previamente): a) subgrupo “*basal-like*” (o basaloide), caracterizado por la elevada expresión de queratinas 5 y 17; b) el subgrupo “HER2”, con una elevada expresión de varios genes del amplicon *erbB2* en 17q22.24 (incluyendo *erbB2* y *GRB7*); y c) el subgrupo “similar a la mama normal”, que mostraba la mayor expresión de muchos genes normalmente expresados en el tejido adiposo y en otros tipos celulares no epiteliales. El mayor número de tumores analizados en este estudio permitió la separación del grupo “luminal”/RE+ previamente definido en otros 2 (o posiblemente tres) subgrupos diferentes: a) subtipo luminal A, que se caracterizaba por la mayor expresión del RE y otros genes regulados por estrógenos; y b) un segundo grupo que podría dividirse en dos unidades menores, los subgrupos luminales B y C que muestran una expresión entre baja y moderada de los genes luminales específicos, incluido el grupo de genes relacionados con el RE. Además se analizó la distribución de mutaciones de p53 (un gen que no estaba incluido en los “genes intrínsecos”) entre los distintos subgrupos. Los subgrupos *erbB2* y *basal-like* se asociaban a una alta tasa de mutaciones de p53, 71 y 82%, respectivamente. Y a su vez los subtipos luminales se diferenciaban por la frecuencia de mutaciones de p53 que asocian: 13% para el subtipo A, en comparación con un 40 y 80% para los subtipos B y C, respectivamente.

Por otro lado, los autores investigaron si esta nueva clasificación genómica se correspondía con un diferente comportamiento clínico. Ciertamente, las curvas de Kaplan-Meier mostraban una diferencia altamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y en la supervivencia global (SG) entre los subgrupos, a pesar del pequeño número de pacientes (49 pacientes no metastásicas). Los subtipos *basal-like* y HER2+ se asociaban a supervivencias más cortas. El subtipo luminal A mostraba el pronóstico más favorable, mientras que los otros dos grupos (luminal B y C) presentaban un pronóstico intermedio.

Utilizando una metodología análoga, Sotiriou y cols. (2003) (3) en una población diferente de 99 pacientes obtuvieron resultados coincidentes con los del grupo de Stanford. Similarmente al estudio de Sorlie y cols., los subgrupos de tumores derivados de los *arrays* de cDNA también mostraban diferencias en el pronóstico clínico. Los subgrupos basal y HER2 presentaron una pobre supervivencia, frente al grupo luminal-1 que presentó el mejor pronóstico con una SLE de un 80% a 10 años.

Finalmente, el grupo de Perou y cols. (2006) (4) en investigaciones posteriores en una serie de tumores más numerosa (n = 105 tumores) ampliaron la lista de genes intrínsecos para sacar ventaja de los nuevos *microarrays* (*arrays* de Agilent con 17.000 genes vs. los 8.000 genes

de los *microarrays* de cDNA utilizados previamente) y para utilizar muestras apareadas de tumores no tratados con quimioterapia. La nueva lista de genes intrínsecos (1.300 genes intrínsecos/UNC Universidad de Carolina del Norte) se solapaba en 108 genes con la anterior lista de genes intrínsecos (genes intrínsecos/Stanford de Sorlie y cols., 2003). La diferencia más significativa entre ambas era que la nueva lista de genes intrínsecos/UNC contenía un gran conjunto de genes marcadores de proliferación. Se intentó validar esta lista en una serie de 315 tumores de mama (serie combinada de Sorlie y cols., 2001 y 2003; de van't Veer y cols., 2002; y de Sotiriou y cols., 2003) utilizando solamente los 306 de los 1.300 genes intrínsecos que estaban presentes en las tres series. El análisis por agrupamiento jerárquico identificó nuevamente los cinco principales subtipos definidos anteriormente: HER2+/RE-, *basal-like*, LumA, LumB y “similar a la mama normal” (*normal-like*). También se observó un posible nuevo grupo (IFN) caracterizado por la alta expresión de genes regulados por interferón (IFN), como STAT1 (Fig. 1). Como era de esperar, estos subtipos tenían un diferente pronóstico, correspondiéndole al subtipo LumA la mejor SLE ($p = 0,0000001$) y mejor SG ($p = 0,000001$), los subtipos *basal-like* y HER2+ tenían el peor pronóstico, y los subtipos LumB y el nuevo tipo IFN tenían un pronóstico intermedio (4) (Fig. 2). El análisis multivariado demostró, por vez primera, que esta clasificación de subtipos intrínsecos añadía una información pronóstica valiosa e independiente de los predictores clínicos habituales.

En conclusión, estos trabajos confirman que el cáncer de mama es un conjunto de enfermedades biológicamente diferentes que pueden agruparse en varios subtipos principales a partir de su diferente perfil de expresión genética. Estos distintos subtipos moleculares se caracterizan por un comportamiento y un pronóstico clínico diferentes.

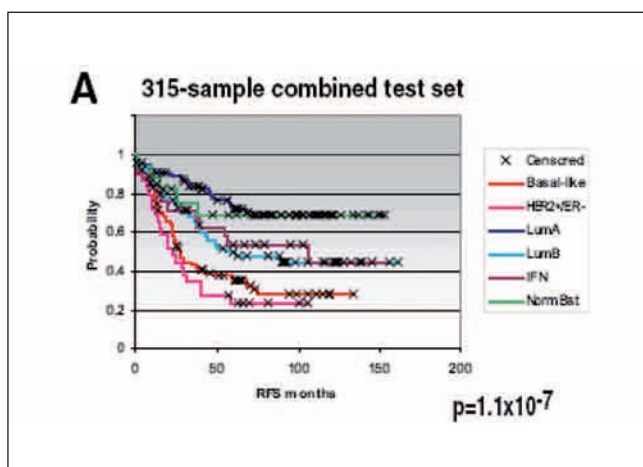


Fig. 2. Análisis de supervivencia libre de enfermedad (RFS) de Kaplan-Meier de los 315 tumores de mama de la serie combinada clasificada por el agrupamiento jerárquico usando la lista de genes intrínsecos/UNC (modificado de Hu y cols.) (4).

En la presente revisión nos centraremos en las características clínicas y patológicas del subtipo *basal-like*, que suscita un especial interés por su comportamiento agresivo y por las escasas posibilidades terapéuticas que ofrece, ya que no existen tratamientos dirigidos específicamente hacia este subtipo molecular.

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DEL CARCINOMA BASAL-LIKE

La glándula mamaria humana se compone de dos capas de células epiteliales: una capa superficial (o “luminal”) y otra más externa, yuxtapuesta a la membrana basal, conocida como capa “basal”. Esta estructura epitelial de doble capa se mantiene en toda la glándula desde el pezón hasta los alvéolos terminales. La capa basal está formada por una población celular que expresa citoqueratinas basales o de alto peso molecular (CK 5/6, CK 14 y CK 17). Aunque de forma intuitiva se ha considerado que esta capa basal podría ser el linaje de origen del carcinoma *basal-like*, esta relación es prematura y podría no ser correcta.

Macroscópicamente suelen presentarse con un mayor tamaño tumoral (80% de los tumores > 1,5 cm), pero con frecuencia sin extensión regional (55-67%) (5,6).

Desde un punto de vista morfológico, la mayoría de los tumores *basal-like* corresponden a carcinomas ductales infiltrantes sin ninguna característica histológica especial (86%), pero ocasionalmente son tubulares mixtos, metaplásicos o cánceres medulares. Exhiben un alto grado nuclear y/o histológico (75-100% son grado III) y un elevado índice mitótico. Con frecuencia muestran un borde tumoral de crecimiento expansivo (“*pushing margins*”), necrosis geográfica central o tipo comedo y una respuesta linfocitaria estromal. Son tumores densamente celulares, con escaso estroma intercelular que le dan un aspecto sólido. Muestran un marcado pleomorfismo celular, frecuentes células apoptóticas, nucleolos prominentes y ausencia de formación tubular. Sus células contienen escaso citoplasma y una elevada relación núcleo-citoplasma de modo que los núcleos de células adyacentes parecen tocarse o superponerse. También se caracterizan por la presencia de elementos metaplásicos (como metaplasia escamosa) (7).

Aunque todas estas características se asocian claramente con el carcinoma basal y pueden ayudar en la identificación de estos tumores, son generalmente inespecíficas y también pueden observarse en otros tumores de alto grado.

Sin embargo también existe cierto grado de variabilidad dentro del subtipo basal, como se pone de manifiesto al encontrar entre estos tumores, aunque con mucha menor frecuencia, otros tipos histológicos, como los carcinomas metaplásicos, los carcinomas medulares, o incluso el carcinoma adenoide quístico, estos dos últimos con mucho mejor pronóstico (8). Por el contrario, es excep-

cional encontrar en el grupo de tumores basales histológicas del tipo lobulillar, tubular, mucinoso, papilar o cribriforme (9,10).

La alta actividad proliferativa de estos tumores y sus bordes expansivos explican por qué los cánceres *basal-like* constituyen un alto porcentaje de los llamados cánceres de intervalo (cánceres que aparecen entre las mamografías anuales o bianuales de *screening*).

DEFINICIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DEL FENOTIPO BASAL

Aunque la mejor manera de identificar los tumores *basal-like* es mediante los perfiles de expresión génica, la naturaleza compleja e intensamente tecnológica de estos perfiles transcripcionales ha conducido a que se hayan realizado numerosos esfuerzos para desarrollar marcadores inmunohistoquímicos (IHQ) para emular esta clasificación molecular (Tabla I). Sin embargo, el perfil IHQ óptimo está aún en investigación, y se han propuesto varias combinaciones de IHQ. Una de estas aproximaciones asigna a los tumores RE-negativos, RPg-negativos y HER2-negativos (a menudo referidos como “triple-negativos”) como cánceres *basal-like*. Este sencillo esquema tiene valor porque centra la atención en la naturaleza fundamentalmente diferente de este tipo de tumores (ausencia de dependencia de la estimulación hormonal y del receptor HER2 para su proliferación y crecimiento), pero probablemente representa una simplificación de su complejidad molecular. Los tumores *basal-like* y los tumores triple-negativo no son exactamente lo mismo. Se ha observado expresión del RE en un 5-45% de cánceres basales, y un 5-15% de ellos expresan HER2 (11). Por otro lado, los tumores triple-negativo no son necesariamente del tipo *basal-like*. Una significativa proporción de cánceres “similares a la mama normal” definidos por su ex-

presión génica también carecen de expresión de RE, RPg y HER2 (es decir, son “triple negativos”). Sin embargo, los cánceres “similares a la mama normal” tienen mejor pronóstico que los cánceres basales y responden peor a la quimioterapia neoadyuvante.

También se ha propuesto la combinación de varios marcadores IHQ (incluyendo citoqueratinas, EGFR, ER y HER2) para definir el subtipo basal. En el tejido mamario normal, las células epiteliales luminales y las basales/mioepiteliales expresan diferentes citoqueratinas: las células basales expresan CK 5/6, 14 y 17 y actina de músculo liso (SMA), mientras que las células luminales expresan CK 7, 8, 18 y 19. La expresión de citoqueratinas basales se asocia a un mal pronóstico, incluso entre los tumores “triple negativos” (12).

Nielsen y cols. (13), mediante el análisis de patrones de expresión proteica por IHQ de las secciones tisulares en parafina, elaboraron una clasificación molecular similar a la obtenida mediante los perfiles genéticos. Para ello estudiaron 21 tumores seleccionados por su perfil de expresión genético *basal-like*. Utilizando bloques de tumor incluidos en parafina construyeron *microarrays* tisulares (*Tissue Microarrays*, TMA) y determinaron tinciones de IHQ con anticuerpos comercializados para RE, CK 5/6, CK 17, c-kit (CD 117), EGFR y HER2. Observaron que estos tumores “*basal-like*” mostraban una expresión baja o ausente para RE y HER2, y altos niveles de expresión para CK5/6, EGFR y/o c-KIT. Mediante este patrón de IHQ, encontraron que 13 de los 21 tumores “*basal-like*” (un 60%) expresaban CK 5/6, que 12 de 21 (57%) expresaban EGFR, y 6/21 (28%) c-KIT. La expresión de EGFR se observó en el 54% de casos positivos para CK basales (frente a un 11% de casos con CK basales negativas). Estos datos sugirieron que el perfil IHQ que podía ser útil para identificar los tumores *basal-like* era: RE-negativo, HER2-negativo y CK 5/6 y/o EGFR-positivo. Del total de 21 tumores que tenían el perfil genético *basal-like*, 16 tumores se identificaban

Tabla I. Frecuencia relativa del cáncer de mama *basal-like* encontrada en diferentes estudios

Estudios	n	Definición de “fenotipo basal”	Frecuencia
Sorlie, 2001	78	Agrupamiento jerárquico del patrón de expresión génica de los “genes intrínsecos”	17%
Rouzier, 2005	82	Agrupamiento jerárquico del patrón de expresión génica de los “genes intrínsecos”	26,8%
Nielsen, 2004	930	IHQ: RE-, HER2-, CK5/6+ y/o EGFR+	15%
Carey, 2006	496	IHQ: RE-, RPg-, HER2-, CK5/6+ y/o EGFR+	20%
Abd El-Rehim, 2005	1.076	Agrupamiento jerárquico del patrón IHQ (RE-, HER2-, p53+, CK5/6+, BRCA1-, RA)	17%
Rodríguez-Pinilla, 2006	230	IHQ: RE-, HER2-, CK5/6+ y/o EGFR+	11,9%
Banerjee S, 2006	282*	IHQ: CK5/6+, o CK14+, o CK17+	17,4%
Kim, 2006	776	IHQ: RE-, HER2-, CK5+ y/o CK14+ y/o EGFR+	14,7%
Rakha, 2006	1872	IHQ: CK5/6+ y/o CK14+	18,6%
Rakha, 2007	1944	IHQ: RE-, RPg-, HER2- (triple negativo)	16,3%
Haffty, 2006	482	IHQ: RE-, RPg-, HER2- (triple negativo)	24%
Fulford, 2007	224*	IHQ: CK 14+	20%

Los primeros dos estudios de la tabla clasifican los tumores *basal-like* por su perfil de expresión génica. El resto de estudios identifican los tumores basales por su fenotipo inmunohistoquímico; *Población de pacientes con carcinoma de mama grado III. IHQ: inmunohistoquímica. CK: citoqueratinas. RE: receptor estrogénico. RPg: receptor de progesterona

con este perfil IHQ, lo que significaba que estos criterios IHQ tenían una sensibilidad del 76% y una especificidad del 100%. Se puede concluir de este estudio que un panel formado por cuatro anticuerpos (RE, HER2, EGFR y CK 5/6) es capaz de identificar con una alta especificidad el subgrupo de tumores *basal-like* empleando técnicas disponibles en la actualidad.

Además se han utilizado otros criterios para definir los tumores basales, como “RE-, RPg-, HER2-negativos y CK5/6 y/o EGFR-positivos”, “RE-negativo, HER2 negativo/positivo y [CK6 y/o P-caderina y/o p63]-positivo”. Otros marcadores que se han incluido en el panel de biomarcadores basales incluyen vimentina, laminina, c-KIT, p63, nestina, osteonectina, caveolina 1, $\alpha\beta$ cristalina y NGFR (12).

La mejor manera de definir este subgrupo es identificar los tumores negativos para RE y HER2, y positivos para CK 5/6 y/o EGFR. El empleo de un único marcador basal (CK 5/6), puede dejar de identificar aproximadamente la mitad de estos tumores basales, y es arriesgado, por razones técnicas, basar la identificación de estos tumores únicamente en la ausencia de tinción de dos marcadores (RE y HER2).

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA BASAL

Numerosos estudios han examinado la distribución del subgrupo basal con respecto al total de cánceres de mama, con un rango de frecuencias que oscila entre un 12-26% (Tabla II). La variabilidad en la frecuencia encontrada en los distintos estudios probablemente se deba a la diferente definición de fenotipo basal aplicada, y a la población de pacientes seleccionada en cada estudio.

El *Carolina Breast Cancer Study* (CBCS) es un estudio poblacional caso-control cuyo objetivo era determinar la distribución poblacional y las características clínicas de los distintos subtipos de cáncer de mama (*basal-like*, HER2+, luminal A y luminal B (Tabla II) (14). Para ello se determinaron mediante técnicas de IHQ los marcadores RE, RPg, HER2, HER1/EGFR y CK 5/6 en las 496 muestras de carcinoma de mama infiltrante obtenidas entre 1993 y 1996 en mujeres afroamericanas y

de raza blanca. Definieron el subtipo basal como: RE-, RPg-, HER2- y CK5/6+ y/o EGFR+. En la selección de pacientes hubo un reclutamiento mayor de mujeres premenopáusicas y de mujeres afroamericanas (50% de las pacientes tenían alguna de estas dos características), ya que el estudio trataba de representar mejor estas dos subpoblaciones. Sobre un total de 496 carcinomas de mama, el subtipo basal representaba un 20% de los casos. El cáncer de mama *basal-like* era más prevalente entre las mujeres afroamericanas premenopáusicas (39%) que en las mujeres afroamericanas postmenopáusicas (14%) y que en las mujeres de raza blanca (16%) independientemente de su edad (Tabla III). Esta doble probabilidad de padecer tumores con un fenotipo basal podría explicar la peor supervivencia de las pacientes afroamericanas con cáncer de mama, ya que el fenotipo basal se asocia por sí mismo a una peor supervivencia.

Tabla III. Similitudes entre tumores asociados a portadores de mutación en BRCA1 y carcinomas de mama esporádicos *basal-like*

Parámetro	Tumores BRCA1+	Tumores esporádicos <i>basal-like</i>
Tipo histológico	Ca. ductal infiltrante Medular-like	Ca. ductal infiltrante Medular/Medular atípico Metaplásico
Grado	Alto	Alto
Bordes	Expansivos	Expansivos
Proliferación	Alta	Alta
Infiltrado linfocitario	Presente	Presente
Necrosis central	Presente	Presente
RE	Negativo	Negativo
RPg	Negativo	Negativo
HER2	Raro	Raro
EGFR	Sobreexpresado 60-70% Amplificado ¿?	Sobreexpresado 60-80% Amplificado 15-35%
Keratinas basales	Positivas	Positivas
Ciclina D1	Baja	Baja
Amplificación CCND1	Rara (< 5%)	Rara (< 1%)
Caveolina 1	Positiva	Positiva
Fascina	Positiva	Positiva
Osteonectina	Positiva	Positiva
Ploidía	Aneuploidía	Aneuploidía

Modificada de cita Turner y Reis-Filho (22).

Tabla II. Distribución de los distintos subtipos de cáncer de mama por raza y estado menopáusico de los pacientes del *Carolina Breast Cancer Study*

	n	Basal-like	Her2+	Luminal A	Luminal B
Premenopáusicas y afroamericanas	97	39%*	9%	36%	9%
Postmenopáusicas y afroamericanas	99	14%	7%	59%	16%
Premenopáusicas y no afroamericanas	164	16%	6%	51%	18%
Postmenopáusicas no afroamericanas	136	16%	6%	58%	16%
TOTAL	496	20%	7%	51%	16%

*p < 0,001 (modificado de citas 14 y 31).

PRONÓSTICO Y PATRÓN DE RECAÍDA

Los primeros estudios que propusieron la nueva clasificación del cáncer de mama basada en su perfil de mRNA, distinguieron varios subtipos moleculares con claras diferencias pronósticas. Los tumores *basal-like* y HER2+ tenían en estos estudios una peor evolución clínica que los tumores luminales (Fig. 2). Posteriormente numerosas publicaciones han confirmado el mal pronóstico del subtipo basal basándose únicamente en la IHQ como método de identificación de los tumores *basal-like* (5,13,14). En la mayoría de estos estudios se encuentra una relación entre los tumores basales y otros factores pronósticos adversos, como un mayor tamaño tumoral, alto grado histológico y nuclear, elevado índice mitótico o mayor frecuencia de mutaciones de p53. Sin embargo, la asociación entre los tumores *basal-like* y el pronóstico adverso es independiente de estos factores pronósticos (4). Por otro lado, es interesante observar que estos tumores se diagnostican con frecuencia sin afectación ganglionar, a pesar de lo cual presentan un mal pronóstico, lo que ha sugerido que muestran una predilección por un patrón de diseminación hematogena más que linfática (6,9,14,15).

Es también interesante observar en el *Carolina Breast Cancer Study* la pronunciada pendiente de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier que se produce en los primeros 5 años en los grupos *basal-like* y HER2+ (14). Sin embargo tras los primeros 5 años, la curva mantiene una reducción progresiva de la supervivencia en el grupo HER2+ mientras que parece estabilizarse en el grupo *basal-like* (14), una tendencia similar a la observada en el estudio de Fulford y cols. (6) y a la descrita en los tumores BRCA1. Esto refleja un patrón de recurrencias diferente para los tumores basales, en los que la mayoría de las recaídas tienden a producirse tempranamente en los primeros 5 años de seguimiento, mientras que en los tumores no basales la tasa de recaídas tardías es considerable.

Cuando se comparan los carcinomas *basal-like* y los tumores HER2-positivos parecen tener un similar mal pronóstico. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en la mayoría de estos estudios los pacientes con tumores HER2+ no recibieron tratamiento específico anti-HER2, por lo que es probable que si este grupo de pacientes hubiera recibido trastuzumab hubieran tenido mejor evolución, dejando al grupo de pacientes con cánceres basales con el peor pronóstico.

Por otra parte, el fenotipo basal no solamente confiere un mayor riesgo de recaída, sino que además se asocia a un curso evolutivo más agresivo tras la diseminación metastásica (6,16). El patrón de diseminación metastásica parece también diferente en los cánceres *basal-like*. Muestran especial propensión a desarrollar metástasis viscerales (especialmente cerebrales y pulmonares) y en cambio parecen ser menos frecuentes las metástasis óseas, hepáticas y ganglionares (6,7,15,17-19).

Por último, y a pesar de su mal pronóstico, no hay evidencia de que estas pacientes tengan un mayor riesgo de

recaída local tras cirugía conservadora y radioterapia, como han demostrado Haffty y cols. (2006) (20). El control local era muy similar en las pacientes con tumores triple negativo y las pacientes con otros subtipos (83% a los 5 años). Estos datos indican que estas pacientes son candidatas adecuadas para los tratamientos conservadores.

RELACIÓN ENTRE EL CARCINOMA BASAL ESPORÁDICO Y CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A BRCA1

Los tumores de mama que se originan en mujeres portadoras de mutación en BRCA1, en particular aquellas diagnosticadas antes de los 50 años, tienen unas características patológicas y un perfil inmunohistoquímico llamativamente similares a los carcinomas de mama *basal-like* (21-24). Asimismo su comportamiento clínico es también más agresivo (25), con una mayor tendencia a producir metástasis cerebrales (67%) (26) y pulmonares y con menos frecuencia metástasis óseas, por lo que podría requerir un abordaje terapéutico diferente, al igual que los carcinomas *basal-like*.

Morfológicamente, los tumores de mama BRCA1+ se caracterizan por un alto grado histológico, elevado índice mitótico, presencia de necrosis, crecimiento expansivo (“*pushing margins*”), rasgos medulares atípicos e infiltrado linfocitario (23,24). Las similitudes en el perfil inmunohistoquímico son igualmente curiosas: la mayoría de los tumores BRCA1+ carecen de expresión ER, RPg y HER2; un 70% expresan citokeratinas basales (CK 5/6 y/o 14) y frecuentemente expresan p53 y muestran mutaciones de TP53. Además EGFR (o HER1) está sobreexpresado en hasta un 70% de los casos (27) (Tabla III). El *Breast Cancer Linkage Consortium* ha confirmado estos datos en una gran serie de casos en la que mostraban que los tumores de mama RE-, CK5/6+ y CK14+ tenían una probabilidad 36 veces mayor de albergar una mutación de BRCA1 que los controles BRCA1-negativos. Además un 44% de los tumores BRCA1 tenían este fenotipo frente a tan sólo 1,6% de los controles (28).

Estas sorprendentes semejanzas entre los tumores BRCA1+ y los tumores esporádicos *basal-like* nos lleva a interrogarnos sobre cuál es la relación existente entre ambos tipos de tumores y por qué los tumores BRCA1 presentan una predilección por el fenotipo basal, mientras que la mutación de BRCA2 no conlleva esta predilección. Foulkes ha propuesto recientemente que los cánceres BRCA1+ surgen especialmente de las “células madre” mamarias (29), células que son activadas durante la pubertad y la lactancia y que retienen la capacidad de proliferar y diferenciarse rápidamente para poder preparar la lactancia en sucesivas ocasiones. Las “células madre” expresan características basales, y por tanto es efectivamente posible que el cáncer de mama *basal-like* pueda surgir directamente de esta población celular. Ac-

tualmente no existe una evidencia directa que apoye o contradiga esta teoría.

Por otro lado, y teniendo en cuenta nuevamente la similitud entre los tumores BRCA1 y los tumores esporádicos *basal-like*, también se ha sugerido el posible papel de BRCA1 en el desarrollo de todos los cánceres *basal-like*. Datos actuales apuntan a una expresión reducida de BRCA1 en los carcinomas esporádicos *basal-like*. En cualquier caso, aún falta por aclarar si la disfunción de BRCA1 tiene un papel causal en la etiología del cáncer de mama *basal-like*, o sólo es un fenómeno secundario asociado al fenotipo basal.

Desde un punto de vista clínico, de la similitud entre el cáncer de mama BRCA1+ y el cáncer *basal-like* podemos inferir la posibilidad de que el fenotipo basal nos ayude a identificar con mayor efectividad a las portadoras de mutaciones en BRCA1 en la práctica clínica, y que podamos incorporar este parámetro como criterio de selección para la detección de la mutación. Kandel y cols. han encontrado un 11,3% de mutaciones de BRCA1 en 177 pacientes con cáncer de mama triple negativo (ER-, RPg-, HER2-), cuando la incidencia esperada (según las tablas de Myriad) era del 4,4%. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes < 50 años o bien si existía historia familiar, la detección de mutaciones de BRCA1 aumentaba al 17,5%. Los autores proponen que el fenotipo basal puede mejorar la identificación fenotípica de las portadoras de mutación en BRCA1 (30).

TRATAMIENTO

Actualmente no disponemos de tratamientos específicos contra los tumores *basal-like* (al contrario de lo que ocurre con los tumores luminales RE+ o los HER2+, susceptibles a terapias dirigidas endocrinas o anti-HER2), por lo que la única opción terapéutica sistémica para estas pacientes es la quimioterapia. No obstante, estos tumores son más sensibles a la quimioterapia convencional, a pesar de lo cual presentan un peor pronóstico, lo que resulta paradójico (31). Probablemente el limitado arsenal terapéutico disponible para este subtipo tumoral contribuya a su peor pronóstico.

Berry y cols. realizaron en 2004 una evaluación retrospectiva de tres ensayos clínicos randomizados consecutivos (CALGB 8541, 9344 y 9741) (32). Este análisis retrospectivo sugería que los avances más significativos conseguidos con quimioterapia en los últimos 20 años (intensidad de dosis de antraciclinas, incorporación de los taxanos y densidad de dosis) probablemente se hayan obtenido a expensas sobretudo de las pacientes con tumores RE- (es decir, de los subgrupos *basal-like* y HER2). Esto, a su vez, nos lleva a reflexionar sobre el hecho de que es necesario focalizar la investigación sobre los agentes quimioterápicos (nuevos citotóxicos, nuevas estrategias para optimizar la eficacia de la quimioterapia, nuevos marca-

dores predictivos) precisamente en este grupo de tumores, y no en todos los cánceres de mama.

Carey y cols., de la Universidad de Carolina investigaron la quimiosensibilidad de 105 cánceres de mama estadios II-III tratados con quimioterapia preoperatoria con antraciclinas y etaxanos. La respuesta clínica a antraciclinas (AC) fue mayor entre los tumores *basal-like* (86%) que en los no *basal-like* (HER2 68%, luminal 60%). De la misma forma, la respuesta completa patológica (pRC) ocurrió en el 30% de tumores *basal-like*, 27% de HER2+ y 13% de tumores luminales (31).

Por su parte, Rouzier y cols. del MDACC, estudiaron 82 muestras de cáncer de mama estadios I-III obtenidas antes del inicio del tratamiento con quimioterapia preoperatoria taxanos seguidos de antraciclinas (33). La clasificación molecular se determinó por el perfil de expresión de los “genes intrínsecos”. Los subgrupos *basal-like* y HER2 se asociaron con la mayor tasa de pRC, alcanzando en ambos casos un 45% de pRC. La tasa de pRC en los tumores luminales era de 6%, no observándose ninguna pRC en el subtipo *normal-like*.

Por otro lado, Rakha y cols., encontraron en los tumores con un fenotipo triple negativo una tendencia a una mejor SLE y SG tras el uso de quimioterapia adyuvante, indicando una mejor respuesta de estos tumores a la quimioterapia (15).

Sin embargo, esta mayor sensibilidad a la quimioterapia puede no ser cierta para todos los agentes citotóxicos. El cáncer de mama *basal-like* podría mostrar una sensibilidad diferente a los distintos fármacos quimioterápicos. Merece la pena profundizar en este sentido, tanto mediante análisis retrospectivos de estudios clínicos ya completados como mediante nuevos ensayos clínicos prospectivos.

También se ha evaluado la sensibilidad a la quimioterapia con taxanos en pacientes con carcinoma *basal-like* metastático en un análisis exploratorio de las 136 pacientes con fenotipo triple-negativo (RE-, RPg- y HER2-) del estudio CALGB 9342 (16). El fenotipo triple-negativo se asociaba a una peor supervivencia global (8,6 meses vs. 12,8 meses, $p = 0,008$). Este es el primer estudio que demuestra que la asociación entre el estado “triple negativo” y un peor pronóstico se mantiene en las pacientes metastásicas. En cambio, el fenotipo triple negativo no parece relacionarse con la respuesta tumoral a paclitaxel.

Además, en un reciente estudio (GEPARTRIO) se ha comunicado una baja tasa de respuesta de los tumores *basal-like* al tratamiento neoadyuvante con docetaxel, adriamicina y ciclofosfamida (34). Es importante tener en cuenta que la mayoría de estos estudios clínicos han utilizado una definición “triple-negativo” para estos tumores, lo cual podría confundir los resultados sobre el beneficio de los tratamientos de quimioterapia.

Estos datos nos indican la conveniencia de disponer de más estudios sobre la eficacia de la quimioterapia en el cáncer de mama *basal-like* y de nuevos abordajes terapéuticos para este tipo de tumores.

NUEVAS DIRECCIONES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA BASAL

Dado que los tumores *basal-like*, como ya se ha comentado, no son susceptibles de terapias específicas como el tratamiento hormonal o terapias anti-HER2 (trastuzumab), la única opción terapéutica para ellos es la quimioterapia. Por ello algunos de los ensayos clínicos actualmente en marcha se centran en modificar el tratamiento quimioterápico, intensificándolo, prolongándolo (como el estudio CIBOMA que evalúa la adición de 8 ciclos de capecitabina tras la quimioterapia adyuvante estándar), o añadiendo otros agentes citotóxicos como sales de platino o inhibidores de la topoisomerasa I (irinotecán).

Teniendo en cuenta el peor pronóstico del cáncer de mama *basal-like* aún a pesar de una mayor sensibilidad a la quimioterapia, es necesario investigar otras modalidades de tratamiento para este tipo de tumores. La identificación de EGFR y de c-Kit como nuevos biomarcadores de los cánceres de mama *basal-like* les ha convertido en potenciales dianas terapéuticas.

El EGFR parece jugar un papel central en el crecimiento y progresión tumoral, y su inhibición es un ejemplo del éxito de la terapia dirigida. La frecuente expresión de EGFR (HER1) en los tumores basales (60-70%) podría convertir a este receptor en una nueva diana terapéutica. De hecho, Sartor y cols. (35) consiguieron inhibir el crecimiento de dos líneas celulares de cáncer de mama *basal-like* mediante el bloqueo del EGFR con inhibidores de la tirosin-kinasa del EGFR. Actualmente se han iniciado estudios que evalúan el posible beneficio de los inhibidores del EGFR como el cetuximab, un anticuerpo monoclonal que bloquea e inhibe el EGFR, o erlotinib, una pequeña molécula inhibidora de la tirosin-kinasa del EGFR (36,37).

También c-KIT se expresa en una elevada proporción de cánceres basales, y ha sido bloqueado con éxito con imatinib (que inhibe c-KIT y el PDGFR) en otros tipos de tumores. Sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse con cautela, ya que en los tumores de mama basales c-KIT+ se ha demostrado que no están presentes las mutaciones activadoras de c-KIT (12).

Dasatinib, un inhibidor de src, ha demostrado en modelos preclínicos ser más efectivo en cánceres de mama *basal-like*. Aunque no tenemos experiencia clínica con este inhibidor en los tumores basales, podría ser útil en el futuro manejo de estos tumores. También están bajo evaluación clínica tratamientos antiangiogénicos como sunitinib (38).

Existe una evidencia creciente de que los defectos de reparación del ADN característicos de los cánceres relacionados con las mutaciones de BRCA1 (especialmente una defectuosa recombinación homóloga), confieren sensibilidad a ciertos agentes sistémicos como las sales de platino y los inhibidores de PARP (poli ADP-ribosa polimerasa). Estos tratamientos están actualmente en fase de evaluación clínica y podrían ser relevantes en el tratamiento del cáncer de mama *basal-like*.

CONCLUSIONES

La nueva clasificación del cáncer de mama parece sustentarse sobre una base biológica sólida, es reproducible y distingue cinco clases moleculares (luminales A y B, HER-2, *basal-like* y similar a la mama normal) con un pronóstico y respuesta al tratamiento claramente diferentes y fuertemente asociadas a factores histopatológicos clásicos (RE, HER2, grado histológico).

Los cánceres de mama *basal-like* constituyen por tanto un subgrupo diferente de tumores que muestran características morfológicas, genéticas e inmunofenotípicas comunes pero a la vez heterogéneas. La definición actual de carcinoma basal varía ampliamente y es necesario refinar los criterios de su identificación. Representan alrededor de un 15-20% de todos los cánceres de mama, y pueden ser identificados en la clínica de forma aproximada mediante un perfil IHQ (RE-, RPg-, HER2- y CK5/6+ y/o EGFR+). No obstante, es necesario estandarizar la metodología para definirlos de una forma más precisa, tanto por su expresión génica como por métodos fácilmente aplicables en la clínica (como la IHQ). Los carcinomas *basal-like* se caracterizan clínicamente por una evolución agresiva con una tendencia a las recaídas tempranas en los primeros 5 años de seguimiento. Presentan un patrón de diseminación metastásica fundamentalmente visceral, con una mayor frecuencia de metástasis cerebrales y pulmonares y una menor tasa de metástasis óseas, hepáticas y ganglionares.

Resulta aparentemente contradictorio y paradójico el hecho de que estos tumores tienen un peor pronóstico que los tumores luminales a pesar de su mayor sensibilidad a la quimioterapia convencional. Posiblemente en un futuro próximo dispongamos de firmas genómicas predictivas de respuesta a quimioterapia específicas para este subtipo molecular. Dado el peor pronóstico de este tipo de tumores y la ausencia de tratamientos efectivos específicamente dirigidos contra ellos, se están investigando nuevas opciones de tratamiento para pacientes con este tipo de tumor, como agentes quimioterápicos que dañan el ADN (sales de platino e inhibidores de topoisomerasa I), terapias dirigidas contra el EGFR (cetuximab y erlotinib) o nuevos antiangiogénicos (sunitinib).

BIBLIOGRAFÍA

1. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-52.
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 USA* 2001; 98: 10869-74.
3. 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* 2003; 100: 10393-8.
4. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006; 7: 96.
5. Rakha EA, El-Rehim DA, Paish C, et al. Basal phenotype identifies a poor prognostic subgroup of breast cancer of clinical importance. *Eur J Cancer* 2006; doi:10. 1016/j. Ejca. 2006; 8: 15.

6. Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, Jones C, Gillett CE, Hanby A, et al. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: Patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Res* 2007; 9:R4 doi:10.1186/bcr1636.
7. Rakha EA, El-Sayed ME, Reis-Filho J, Ellis IO. Patho-biological aspects of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008 Mar 9. DOI 10.1007/s10549-008-9952-1.
8. Azoulay S, Laé M, Fréneaux P, Merle S, Al Ghuzlan A, Chnecker C, et al. KIT is highly expressed in adenoid cystic carcinoma of the breast, a basal-like carcinoma associated with a favorable outcome. *Mod Pathol* 2005; 18: 1623-31.
9. Kim MJ, Ro JY, Ahn SH, Kim HH, Kim SB, Gong G. Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: A comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. *Hum Pathol* 2006; 37: 1217-26.
10. 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: 10-21.
11. Rakha EA, Tan DS, Foulkes WD, Ellis IO, Tutt A, Nielsen TO, et al. Are triple-negative tumours and basal-like breast cancer synonymous? *Breast Cancer Res* 2007; 9: 404 (DOI:10.1186/bcr1827).
12. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: A critical review. *J Clin Oncol* 2008; (26): 2568-81
13. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5367-74.
14. Carey LA, CM Perou, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295 (21): 2492-502.
15. EA Rakha, El-Sayed ME, Green AR, Lee AHS, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007; 109 (1): 25-32.
16. Harris LN, Broadwater G, Lin NU, Miron A, Schnitt SJ, Cowan D, et al. Molecular subtypes of breast cancer in relation to paclitaxel response and outcomes in women with metastatic disease: Results from CALGB 9342. *Breast Cancer Res* 2006; 8: R66.
17. Rodríguez-Pinilla SM, Sarrío D, Honrado E, Hardisson D, Calero F, Benítez J, et al. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (5): 1533-9.
18. Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature* 2005; 436: 518-24.
19. Foulkes WD, Metcalfe K, Hanna W, et al. Disruption of the expected positive correlation between breast tumour size and lymph node status in BRCA1-related breast carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 1569-77.
20. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed Triple Negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5652-7.
21. Foulkes WD, Metcalfe K, Sun P, Hanna WM, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Estrogen receptor status in BRCA1- and BRCA2-related breast cancer: The influence of age, grade, and histological type. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2029-34.
22. Turner NC, Reis-Filho JS. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype. *Oncogene* 2006; 25: 5846-53.
23. Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, Sofronis A, Gillet CE, Lakhani SR, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology* 2006; 49: 22-34.
24. Honrado E, Osorio A, Palacios J, Benítez J. Pathology and gene expression of hereditary breast tumours associated with BRCA1, BRCA2 and CHEK2 gene mutations. *Oncogene* 2006; 25: 5837-45.
25. Foulkes WD, Wong N, Brunet JS, et al. Germ-line BRCA1 mutation is an adverse prognostic factor in Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2465-9.
26. Albiges L, Andre F, Balleyguier C, Gómez-Abuin G, Chompret A, Delalage S. Spectrum of breast cancer metastasis in BRCA1 mutation carriers: Highly increased incidence of brain metastases. *Ann Oncol* 2005; 16: 1846-7.
27. Palacios J, Honrado E, Osorio A, et al. Phenotypic characterization of BRCA1 and BRCA2 tumors based in a tissue microarray study with 37 immunohistochemical markers. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90: 5-14.
28. 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* 2005; 11: 5175-5.
29. Foulkes WD. BRCA1 functions as a breast stem cell regulator. *J Med Genet* 2004; 41: 1-5.
30. Kandel MJ, Stadler Z, Masciari S, et al. 2006 ASCO Annual Meeting, abstract 508.
31. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of the basal-like breast cancer (BBC) phenotype. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88 (Supl. 1): S48.
32. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. Breast Cancer Res Treat 2004; 88 (Supl. 1): S17: abstract 29. Presentado en SABCS 2004.
33. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5678-85.
34. 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* 2007; 16: 235-40.
35. Sartor CI, Zhou H, Perou CM, et al. Basal-like breast tumor-derived cell lines are growth inhibited and radiosensitized by epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88 (Supl. 1): S34.
36. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005; 353: 172-8.
37. Pao W, Miller VA. Epidermal growth factor receptor mutations, small molecule kinase inhibitors and non-small cell lung cancer: Current knowledge and future directions. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2556-68.
38. Study of SU011248 versus chemotherapy for patients with previously treated triple receptor negative breast cancer. *ClinicalTrials.gov* (Website). Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00246571?order=5> (2006).
39. Abd El-Rehim DM, Ball G, Pinder SE, et al. High-throughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large well-characterised series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analyses. *Int J Cancer* 2005; 116: 340-50.
40. Banerjee S, Reis-Filho JS, Ashley S, et al. Basal-like breast carcinomas: Clinical outcome and response to chemotherapy. *J Clin Pathol* 2006; 59: 729-35.