

Carcinoma mamario con inmunofenotipo similar al de las células basales. Estudio morfológico y perfil de expresión inmunohistoquímico en 54 casos *triple negativos*

Diego Leonardo Jorge Buys,* Alejandra Zárate Osorno**

RESUMEN

Introducción: en los estudios del perfil génico de expresión se clasifica al carcinoma mamario en positivo para receptores de estrógenos (luminales A y B), similar a la mama normal (luminal C), con sobreexpresión de HER-2/neu y con inmunofenotipo semejante al de la célula basal; estos dos últimos son de peor pronóstico. Los carcinomas mamarios "triple negativos" se distinguen por la falta de expresión de receptores hormonales y de HER-2/neu, así como por su comportamiento agresivo. La mayor parte de ellos tiene inmunofenotipo semejante al de la célula basal.

Objetivo: determinar el perfil inmunohistoquímico de los carcinomas mamarios y correlacionarlo con algunas características morfológicas de los carcinomas con inmunofenotipo semejante al de la célula basal.

Material y métodos: de mayo de 2007 a febrero de 2008 se recopilaban todos los casos de carcinomas mamarios "triple negativos" y se estudiaron con anticitoqueratina 5/6, antirreceptor del factor de crecimiento epidérmico, antiproteína p63, anti-CD117, anti-Ki67 y anti-p53. También se evaluaron características morfológicas como necrosis tumoral, grado nuclear, infiltrado linfoplasmocitario, patrón de crecimiento y bordes del tumor.

Resultados: se recopilaban 54 casos de carcinomas mamarios "triple negativos", de los cuales 94.5% expresaron inmunorreacción positiva al menos con uno de los anticuerpos utilizados; el más expresado fue la anticitoqueratina 5/6, que resultó positiva en 90.19% de los casos, y el menos expresado fue el anti-CD117, positivo únicamente en 45.65%. En 87.5% se observó un grado nuclear alto, o G3, y en el resto, G2. En 66.66% se apreció necrosis tumoral.

Conclusiones: con los anticuerpos utilizados se pueden identificar los carcinomas con inmunofenotipo semejante al de la célula basal; algunas características morfológicas permiten sospechar su inmunofenotipo.

Palabras claves: carcinoma mamario con inmunofenotipo similar al de la célula basal, inmunohistoquímica.

ABSTRACT

Introduction: Genic expression profiles have classified breast carcinomas into estrogen receptor + (luminal A and B), normal breast-like (luminal C), HER-2/neu overexpressing, and basal-like groups, with the last two associated with poor outcomes. Triple negative breast carcinomas (TNBCs) are a group of primary breast tumors defined by lack of expression of hormone receptors and HER-2/neu and aggressive clinical behavior. Most TNBCs possess a basal cell phenotype (BCP).

Objective: To identify an immunohistochemical profile and correlate it with some typical morphological features found in BLBC.

Materials and methods: From May 2007 through February 2008, we collected all TNBCs and marked them with cytokeratin 5/6, EGFR, protein P63, CD117, Ki67 and P53. We assess some morphological features in these tumors, which included necrosis, nuclear grade, lymphoplasmacytic infiltrate, pattern of growth and margins of the tumor.

Results: We collected 54 TNBCs, 94.5% of them were positive for at least one of the used markers. Cytokeratin 5/6 expression was observed in 90.19% and CD117 expression was observed in only 45.65%. High grade nuclei (G3) were observed in 87.5% and the rest were G2. Tumoral necrosis was also present in 66.66%.

Conclusions: With these four antibodies (CK5/6, EGFR, protein P63 and CD117), we can accurately identify basal-like tumors; there are some morphological features that let us suspect a basal cell-like phenotype.

Key words: basal like breast carcinoma, immunohistochemistry.

* Curso de Alta Especialidad Inmunohistoquímica en la Patología Quirúrgica, UNAM.

** Jefe del Servicio de Patología.
Servicio de patología, Hospital Español de México.

5255-9600. E-mail: zaratedr@hotmail.com

Recibido: julio, 2008. Aceptado: septiembre, 2008.

La versión completa de este artículo también está disponible en:
www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Correspondencia: Dra. Alejandra Zárate Osorno. Avenida Ejército Nacional núm. 613, colonia Granada, CP 11520, México, DF. Tel.:

En México, el cáncer de la glándula mamaria es la neoplasia maligna no cutánea más común en el sexo femenino.¹ En el informe histopatológico del carcinoma mamario es necesario consignar los factores de importancia pronóstica, como el tipo de tumor, el tamaño, el grado histológico y nuclear, incluida la calificación histológica de Nottingham, así como la existencia de necrosis e infiltrado linfoplasmocitario, y la permeación a vasos sanguíneos o linfáticos. En la actualidad, el estudio inmunohistoquímico para valorar la expresión de los receptores hormonales (estrógenos y progesterona) y el HER-2/neu es parte obligada del protocolo de factores de conducta biológica y norma para el tratamiento complementario.

A pesar de que la mayor parte de los casos de cáncer mamario se diagnostica en un estadio inicial, el riesgo de muerte de las pacientes afectadas sigue siendo considerable (15 al 30% a 10 años),²⁻⁵ lo cual hace indispensable la búsqueda constante de nuevos factores pronósticos como complemento de los clásicos hallazgos clínico-patológicos e inmunohistoquímicos hasta hoy evaluados, con el objetivo de optimizar el pronóstico de estas pacientes.

La aplicación de nuevas técnicas de biología molecular ha hecho posible el análisis de los genes que conforman los diferentes tumores; de esta manera, se han clasificado los carcinomas mamarios en cinco grupos, de acuerdo con los perfiles de expresión génica (PEG): tipo luminal A, luminal B, luminal C o similar a la mama normal, el positivo para HER-2/neu y el carcinoma mamario con inmunofenotipo semejante al de la célula basal (CMISCB). Los primeros dos tipos muestran expresión variable de receptores hormonales y son negativos para HER-2/neu, lo cual tiene un valor predictivo en la respuesta a los bloqueadores de estrógenos; el luminal C expresa receptores hormonales y HER-2/neu, lo que lo hace resistente al tratamiento con antiestrógenos; el cuarto grupo se distingue por sobreexpresión de HER-2/neu como resultado de la amplificación del gen *cerbB-2* y la falta de expresión de receptores hormonales; y el último grupo, que se designa "triple negativo", por su falta de expresión de ambos receptores hormonales y HER-2/neu. Estos cinco grupos tienen un significado pronóstico potencialmente diferente.⁶⁻⁸ El carcinoma mamario con inmunofenotipo similar al de células basales corresponde al último grupo (triple negativo) y se considera el de peor pronóstico.^{3-5,9-12} Adicionalmente, estos tumores comparten algunas características morfo-

lógicas, como alto grado nuclear e histológico, necrosis e infiltrado linfoplasmocitario abundante, que son fuertes indicios si se correlacionan con la morfología y la inmunohistoquímica de triple negativo. Ante un tumor de estas características, se recomienda hacer inmunotinciones con anticuerpos que identifican a las células basales, y aunque no existe un perfil universalmente aceptado para su diagnóstico, los estudios publicados sugieren una combinación de anticuerpos con un alto índice de sensibilidad y especificidad.^{2,5,9,11-14} Las células basales normales expresan citoqueratinas de alto peso molecular, como 5/6, 14, 17 y la proteína p63, muchas de ellas también expresan CD117 (c-kit). En las proliferaciones neoplásicas se ha observado, asimismo, expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE). Con base en el principio de que las proliferaciones neoplásicas tienen semejanza tanto morfológica como inmunohistoquímica con sus contrapartidas normales, se considera que la expresión de uno o varios de estos antígenos se origina en estas células.

El objetivo de este trabajo es analizar un grupo de carcinomas mamarios "triple negativo", con atención especial en sus características morfológicas y la expresión variable de algunos marcadores para células basales.

MATERIAL Y MÉTODO

De los archivos del Departamento de Patología del Hospital Español y de la consulta de uno de los autores (AZO), se recopilaron los casos de carcinoma mamario analizados con inmunohistoquímica que resultaron triple negativos, de mayo de 2007 a febrero de 2008. Se evaluó la morfología del tumor, en particular la existencia y extensión de necrosis tumoral (+: menos del 25%; ++: entre 25 y 50%, y +++: más del 50%), el grado nuclear (G1 a G3), el patrón sólido de crecimiento (sólido predominante, focal o ausente), la magnitud del infiltrado linfoplasmocitario tumoral y peritumoral (+: focal, visible bajo búsqueda intencional; ++: evidente, menor al del carcinoma medular, y +++: similar o mayor al del carcinoma medular) y los márgenes de crecimiento del tumor (infiltrante o empujante). Además, se estudiaron inmunohistológicamente los anticuerpos que se mencionan más abajo.

Las biopsias se fijaron en formol al 10% amortiguado; después, se procesaron rutinariamente y se hicieron cortes histológicos a 3 micras de grosor; por último, se tiñeron con hematoxilina y eosina. Para el estudio inmun-

hoquistoquímico se utilizaron diversos anticuerpos, los cuales se enlistan a continuación junto con su dilución: anti-receptores de estrógenos (BioSB/RBT11/citrato), 1:300; anti-receptores de progesterona (BioSB/RBT22/citrato), 1:300; anti-cerbB-2 (DAKO/citrato), 1:2500; anticitoqueratina 5/6 (BioSB/D5/16B4/citrato), 1:100; anti-proteína p63 (Cell Marque/4 A 4/citrato), 1:100; anti-RFCE (DAKO/H11/digestión con proteinasa K), 1:100; anti-CD117 (Cell Marque/polyclonal/citrato), 1:100; anti-p53 (Cell Marque/D07/citrato), 1:300 y anti-Ki-67 (Cell Marque/K-3/ citrato), 1:200.

En todos los casos se indujo la recuperación antigénica con citrato en una olla Express durante 10 minutos a 99°C. Se utilizó el sistema de detección del complejo biotina-estreptavidina (HRP Bio-SB), descrito previamente,¹⁵ y como colorante revelador, la diaminobenzidina, que tiñe de café las reacciones positivas.

RESULTADOS

De mayo de 2007 a febrero de 2008, se recopilaron 54 casos de carcinoma mamario triple negativo; en sólo tres de ellos (5.5%) no se observó inmunorreactividad a ninguno de los anticuerpos anti-células basales utilizados en el estudio. En los 51 casos restantes (94.5%) se corroboró inmunorreactividad con al menos uno de los anticuerpos anti-células basales y en otros con todos ellos.

La edad promedio de las pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario con inmunofenotipo similar al de la célula basal fue de 49.73 años, aunque sólo se conocía la edad de 41 de las 51 mujeres.

La evaluación morfológica pudo realizarse en 48 de los 51 casos. De las características evaluadas, el grado nuclear alto (G3) fue el parámetro más frecuente, ya que se observó en 87.5% de las pacientes (42 casos); las seis restantes se clasificaron como grado 2 (figura 1A). Tenían necrosis tumoral 32 mujeres (66.66%), que fue mínima (+) en 15 casos (46.87%), moderada (++) en ocho (25%) y extensa (+++) en 9 (28.13%) (figura 2A). En las otras 16 pacientes (33.34%) no se encontró necrosis. Con respecto al patrón de crecimiento, resultó predominantemente sólido en 26 casos (54.16%) (figura 2B) y sólido focal en 12 (25%). En los restantes 10 casos (20.84%) no se observaron áreas sólidas, sino más bien un patrón de crecimiento en cordones, trabéculas o ambos; ocasionalmente se formaron estructuras ductales. El grado de infiltrado inflamatorio

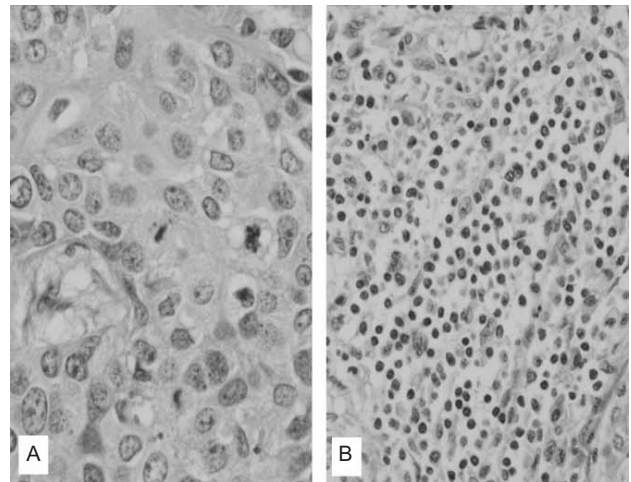


Figura 1. Carcinoma mamario con inmunofenotipo basal. Aspectos morfológicos de la neoplasia. A: alto grado nuclear y abundantes figuras de mitosis. B: intenso infiltrado inflamatorio linfoplasmocítico.

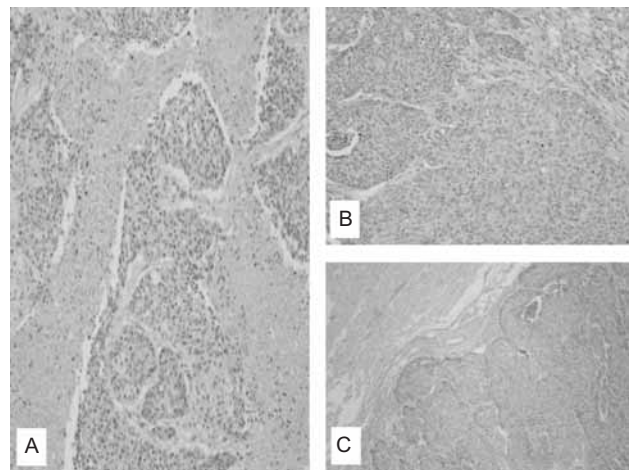


Figura 2. Carcinoma mamario con inmunofenotipo basal. Aspectos morfológicos de la neoplasia. A: extensas áreas de necrosis "geográfica". B: patrón sólido de crecimiento. C: borde "empujante".

linfoplasmocítico (tumoral y peritumoral) se consideró mínimo en 19 casos (39.58%), moderado en 20 (41.60%) y extenso en siete (14.58%) (figura 1B). En dos pacientes (4.16%) no se apreció infiltrado inflamatorio. Respecto a los márgenes del tumor con el tejido mamario adyacente, el borde de la neoplasia mostró un patrón "empujante" en 23 casos (47.92%) (figura 2C), mientras que en 17 (35.42%) fue infiltrante. En las ocho mujeres restantes (16.66%) no se pudo evaluar este parámetro debido a que se hicieron biopsias incisionales o por trucut.

En cuanto a las inmunotinciones, de los cuatro anticuerpos utilizados, la CK5-6 se evaluó en los 54 casos;

la proteína p63 en 52; el CD117 en 49 y el RFCE en 48. Como ya se mencionó, de los 54 casos “triple negativos” analizados, en 51 (94.5%) hubo positividad al menos con alguno de los cuatro anticuerpos. El anticuerpo más sensible fue la CK5-6, con positividad en 46 casos (90.19%) (figura 3); el RFCE en 33 (73.33%) (figura 4A) y la proteína p63 en 30 (61.22%) (figura 4B). El marcador menos sensible fue el CD117, que se expresó únicamente en 21 casos (45.65%) (figura 4C).

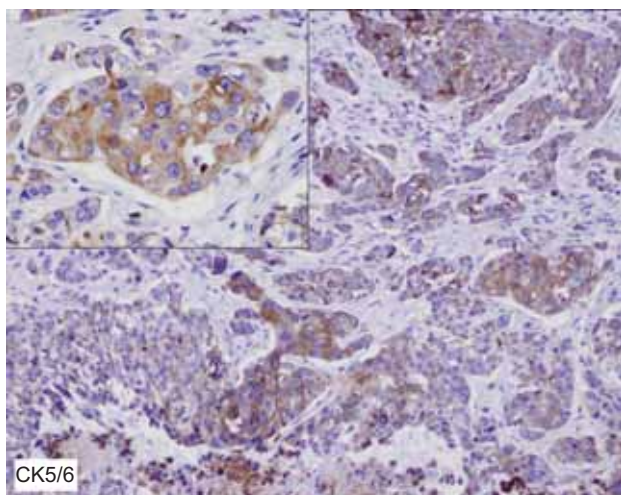


Figura 3. Carcinoma mamario con inmunofenotipo basal. Inmunohistoquímica. Positividad citoplasmática con CK5/6, anticuerpo de mayor sensibilidad en esta serie.

La proteína p53 y el Ki-67, ambos marcadores de pronóstico, se valoraron en menos casos; la primera se calculó en 33 pacientes y resultó positiva en 66.66% (22 casos) (figura 4E), con un porcentaje variable de entre 70 y 100% de los núcleos. El índice de proliferación celular medido con Ki-67 se evaluó también en 33 casos y se encontró un promedio de expresión nuclear de 70.31%, que es un valor elevado (figura 4D).

DISCUSIÓN

En la glándula mamaria existen dos poblaciones celulares que conforman los conductos y acinos glandulares: las células epiteliales de revestimiento y las mioepiteliales, que rodean a las anteriores. Hay un tercer tipo, aún no bien caracterizado, del cual no se sabe con exactitud si expresa todos, un subtipo específico o ninguno de los marcadores que usualmente expresan las células del epitelio de revestimiento o las mioepiteliales. Estos tres tipos de

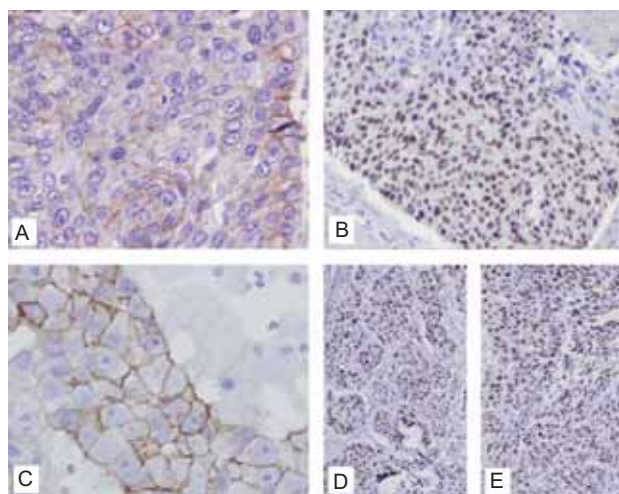


Figura 4. Carcinoma mamario con inmunofenotipo basal. Inmunohistoquímica. A: receptor del factor de crecimiento epidérmico, positivo en membranas de células neoplásicas. B: anti-p63. C: positividad en membranas con CD117. D: Ki67, que muestra el alto índice de proliferación celular. E: proteína p53 en 100% de los núcleos.

células pueden, teóricamente, originar una transformación maligna.⁴

Desde hace un par de décadas se ha descrito un grupo de carcinomas mamarios que poseen ciertas características similares a las de las células basales/miopiteliales. En 1982, Moll y col.¹⁶ estudiaron el patrón de expresión de la citoqueratina (CK) en diferentes tipos de carcinomas, incluidos los mamarios. Una de las conclusiones de ese trabajo fue que un grupo de carcinomas mamarios expresaba CK7, CK8, CK18 y CK19, mientras que otro grupo, además de éstas, también expresaba citoqueratina de alto peso molecular. Algunos estudios inmunohistoquímicos demostraron que las células de la capa basal de la epidermis expresaban un grupo específico de citoqueratinas, conformado por CK5, CK6 y CK14, de ahí el nombre de “citoqueratinas basales”,¹⁷ designación que se reafirmó al corroborarse que también eran expresadas por las células mioepiteliales en varios tejidos glandulares, entre ellos las mamas.¹⁸

En 1986 otros autores confirmaron lo propuesto por Moll y col. al demostrar expresión de estas citoqueratinas basales en un determinado grupo de carcinomas mamarios (tanto ductales como lobulillares).¹⁹ Fue hasta 1987 cuando Dairkee y col. sugirieron que este grupo de tumores tenía un significado pronóstico potencial, ya que clínicamente se comportaban de forma diferente a los ductales convencionales, con una notable recurrencia temprana.²⁰ A

partir de entonces, se han informado varios casos que muy probablemente se incluyan en este subtipo,^{9,10,14,21} aunque debido a la falta de criterios bien definidos, ha sido difícil establecer parámetros morfológicos e inmunohistoquímicos que permitan catalogarlos.

Con el desarrollo de las técnicas de biología molecular y la disponibilidad de estudios de microarreglos de oligonucleótidos y DNA, se han podido determinar los perfiles de expresión génica de múltiples neoplasias, lo que brinda la posibilidad de clasificarlas en grupos con significado pronóstico potencial diferente.^{7,8} En el año 2000, Perou y col. publicaron el primero de estos estudios en tumores de mama y sugirieron que podrían clasificarse en cinco grupos: luminal A y B, luminal C o similar a la mama normal, con sobreexpresión de c-erbB-2 + y similar al de la célula basal; estos dos últimos con un claro comportamiento agresivo comparados con los tres primeros.⁶

Desde el punto de vista clínico-patológico, el carcinoma mamario con inmunofenotipo semejante al de la célula basal se manifiesta a una edad menor que otros carcinomas de alto grado, como lo demuestra el estudio realizado por Fulford y col.,¹⁰ que indicó una edad promedio de presentación de 49.9 años (similar al promedio de 49.73 años de esta serie), en comparación con el promedio de 53.9 años del carcinoma ductal grado 3. Es más prevalente en mujeres de raza negra y en portadoras de la mutación del BRCA-1, y tiene una mayor tendencia a metastatizar al cerebro y a los pulmones que al hueso o al hígado, como los carcinomas ductales.^{4,5,9,10}

Aun cuando no existe un consenso internacional para elegir un panel de anticuerpos que permita establecer el diagnóstico definitivo de carcinoma mamario con inmunofenotipo semejante al de la célula basal, en numerosas publicaciones se han propuesto varios paneles para hacer una clasificación más exacta por inmunohistoquímica.^{2,4,5,9,11-13} Uno de los objetivos de los múltiples trabajos difundidos, incluido éste, es lograr una definición inmunohistoquímica unánime de este subtipo de tumores con el fin de estandarizar las investigaciones y alcanzar verdaderas conclusiones con respecto a estas neoplasias mamarias.

La tendencia actual, reconocida por la mayoría de los autores,^{2,4,5,9,11-13} es considerar como verdaderos carcinomas mamarios con inmunofenotipo semejante al de la célula basal, aquellos casos que, en primer lugar, sean negativos tanto a los receptores hormonales como al c-erbB-2, y que al menos expresen alguno de los marcadores para células

basales utilizados en este estudio, ya sea CK5-6, RFCE, proteína p63, CD 117 o ambos. Los datos publicados demuestran, a través de la determinación de perfiles de expresión génica, que este panel de anticuerpos tiene una especificidad cercana al 100% y una sensibilidad un poco más baja, de entre 55 y 75%.^{2,5,13} De igual manera, los resultados de esta serie revelan una alta sensibilidad cuando se usan de manera conjunta estos cuatro anticuerpos, ya que en 94.5% de los casos se expresó al menos uno de ellos.

De estos cuatro anticuerpos, la CK5/6 fue la más sensible, toda vez que se expresó en 90.1% de las pacientes (figura 3), seguida por el RFCE en 73.33% (figura 4A) y por la proteína p63 en 61.22% (figura 4B); por su parte, el CD117 se expresó solamente en 45.65% de los casos (figura 4C). Esta variabilidad en los porcentajes de positividad con los diferentes anticuerpos utilizados justifica la necesidad de usar un panel conjunto y no sólo un anticuerpo con el objetivo de obtener una alta sensibilidad.

Otro hallazgo inmunohistoquímico importante fue la expresión de factores pronósticos adversos en un gran porcentaje de los casos (66.66%) (figura 4E), como la proteína p53 y el elevado índice de proliferación celular evaluada con el Ki-67 (figura 4D), los cuales están vinculados con un grado nuclear alto y recurrencia temprana.

La mayor parte de los carcinomas mamarios con inmunofenotipo semejante al de la célula basal corresponden morfológicamente a carcinomas ductales de alto grado, y muchos de ellos comparten algunas características como: patrón sólido de crecimiento, necrosis extensa de aspecto geográfico, margen de crecimiento “empujante” del tumor, marcado pleomorfismo nuclear, elevada proliferación celular (promedio de 45 mitosis en 10 campos de gran aumento) y, finalmente, infiltrado linfoplasmocitario mayor al del resto de los carcinomas ductales convencionales.^{3,4,22,23}

En este estudio, dichos hallazgos morfológicos fueron casi una constante, sobre todo el alto grado nuclear (7.5%) (figura 1A) y la necrosis tumoral (66.66%) (figura 2A). El patrón de crecimiento predominantemente sólido se observó en 54.16% de los casos (figura 2B) y el borde tumoral “empujante” en 47.92% (figura 2C); en cuanto al infiltrado inflamatorio, fue variable, de moderado a intenso, en casi todos los casos (figura 1B).

Es importante tener en cuenta que si bien la mayor parte de los carcinomas mamarios con inmunofenotipo

semejante al de la célula basal corresponden al subtipo de carcinomas ductales infiltrantes sin patrón específico, el mismo perfil de expresión génica se ha observado en otros subtipos de carcinomas mamarios como el lobulillar, que tienen diferenciación mioepitelial (carcinoma mioepitelial, carcinoma adenoideo quístico, carcinoma adenoescamoso de bajo grado, etc.), el medular (típico y atípico, en aproximadamente 50%) y el metaplásico (30 a 75%).^{3,4,22,23}

Otro punto controvertido que seguramente requerirá de mayores estudios de seguimiento clínico, se refiere al pronóstico de estos tumores. Como se mencionó anteriormente, considerados en conjunto, el carcinoma mamario con inmunofenotipo semejante al de la célula basal y el que expresa HER-2/neu son neoplasias de mal pronóstico; sin embargo, algunos investigadores han determinado que el rango pronóstico es muy amplio y variable, ya que incluso en ocasiones tienen un mejor pronóstico que otros carcinomas ductales de alto grado sin patrón específico.¹⁰

CONCLUSIONES

El carcinoma mamario con inmunofenotipo semejante al de la célula basal consiste en un grupo muy heterogéneo de carcinomas mamarios que no sólo comparten un perfil de expresión génica, sino también algunas características morfológicas e inmunohistoquímicas. Se requieren más estudios que permitan considerar a esta enfermedad como un verdadero subtipo específico de neoplasia mamaria.

REFERENCIAS

- Calderón-Garcidueñas AL, Ruiz-Flores P, Cerda-Flores RM, Barrera-Saldaña HA. Clinical follow-up of Mexican women with early onset of breast cancer and mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Salud Publica Mex* 2005;47:110-5.
- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Karaca G, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:5367-74.
- Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, Hanby A, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology* 2006;49:22-34.
- Fadare O, Tavassoli FA. The phenotypic spectrum of basal-like breast cancers: A critical appraisal. *Adv Anat Pathol* 2007;14:358-73.
- Fadare O, Yeh IT. Basal-like breast cancers. *Pathol Case Rev* 2007;123:143-53.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Asklen LA, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2000; 406:747-52.
- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869-74.
- Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;14:8418-23.
- Diaz LK, Cryns VL, Symmans F, Sneige N. Triple negative breast carcinoma and the basal phenotype: from expression profiling to clinical practice. *Adv Anat Pathol* 2007;14:419-30.
- Fulford LG, Reis-Filho J, Ryder K, Jones C, 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.
- Rodriguez-Pinilla SM, Sarrio D, Honrado E, Hardisson D, et al. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006;12:1533-9.
- Tischkowitz M, Brunet JS, Begin LR, Huntsman DG, et al. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 2007;7:134.
- Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Moore P, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006;19:264-71.
- Lerma E, Peiro G, Ramon T, Barnadas A, et al. Immunohistochemical heterogeneity of breast carcinomas negative for estrogen receptors, progesterone receptors and Her2/neu (basal-like breast carcinomas). *Mod Pathol* 2007;20:1200-07.
- González CL, Medeiros LHJ, Jaffe ES. Composite lymphoma: A clinicopathologic analysis of nine patients with Hodgkin's disease and B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1991;96:81-9.
- Moll R, Krepler R, Franke WW. Complex cytokeratin polypeptide patterns observed in certain human carcinomas. *Differentiation* 1983;23:256-69.
- Moll R, Franke WW, Volc-Platzer B, Krepler R. Different keratin polypeptides in epidermis and other epithelia of human skin: a specific cytokeratin of molecular weight 46,000 in epithelia of the pilosebaceous tract and basal cell epitheliomas. *J Cell Biol* 1982;95:285-95.
- Gusterson BA, Ross DT, Heath VJ, Stein T. Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005;7:143-8.
- Nagle RB, Bocker W, Davis JR, Heid HW, et al. Characterization of breast carcinomas by two monoclonal antibodies distinguishing myoepithelial from luminal epithelial cells. *J Histochem Cytochem* 1986;34:869-81.
- Dairkee SH, Mayall BH, Smith HS, Hackett AJ. Monoclonal marker that predicts early recurrences of breast cancer. *Lancet* 1987;1:514.
- van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, Haas P, et al. Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. *Am J Pathol* 2002;161:1991-6.
- Reis-Filho JS, Milanezi F, Steele D, Savage K, et al. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology* 2006;49:10-21.
- Vincent-Salomon A, Gruel N, Lucchesi C, Mac Grogan G, et al. Identification of typical medullary breast carcinoma as a genomic sub-group of basal-like carcinomas, a heterogeneous new molecular entity. *Breast Cancer Res* 2007;9:R24.