

Câncer de mama triplo-negativo: aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos

Triple negative breast cancer: clinical, laboratorial and therapeutic aspects

Gustavo dos Santos Fernandes¹, Aknar Calabrich², Artur Katz³

¹Médico-residente do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês.

²Médica-assistente do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês.

³Membro titular do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês.

Endereço para correspondência: Artur Katz, MD. Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês. Rua Adma Jafet, 91, 01308-050, São Paulo, SP. Tel.: (11) 3155-1144, Telefax: (11) 3155-0982, e-mail: artkatz@uol.com.br

Recebido em: 13/10/2008. Aceito após modificações em: 6/4/2009

Palavras-chaves

Câncer de mama triplo negativo;
Quimioterapia;
Imunoistoquímica;
Expressão gênica.

Keywords

Triple negative breast cancer;
Chemotherapy;
Immunohistochemistry;
Gene expression.

RESUMO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres, e sua incidência vem aumentando de maneira consistente nas últimas décadas. A melhor compreensão anatomopatológica e molecular do câncer de mama vem permitindo observar que os diferentes subtipos desta doença apresentam características clínicas e prognósticas diferentes, além de perfil de resposta aos tratamentos diferenciados para cada subtipo. Neste artigo, serão revistos os principais aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos do subgrupo de câncer de mama triplo-negativo; subgrupo de doença definido, do ponto de vista imunoistoquímico, pela ausência de receptores hormonais ou de HER-2. Esse tipo de câncer de mama representa novo desafio para os profissionais envolvidos no tratamento multidisciplinar dessa neoplasia, e vem tornando-se foco de inúmeros estudos destinados a permitir sua melhor compreensão e ao desenho de estratégias terapêuticas mais eficientes.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common cancer among women; the incidence of such disease is increasing through the last decades. Recently, several advances regarding the understanding of the pathology and molecular biology of breast cancer directed us to a new understanding of the disease pathologic mechanisms, leading to a molecular classification and, consequently, a novel way to treat the patients. In this review we will focus on the main clinical, laboratorial and therapeutical aspects of the triple negative breast cancer, as well as on the differences and similarities among triple negative, basal-like and BRCA1 linked breast cancers.

Introdução

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres, e sua incidência vem aumentando de maneira consistente nas últimas décadas¹. Felizmente, esse aumento no número de casos vem acompanhado de melhor entendimento quanto aos mecanismos moleculares relacionados à doença², assim como do consequente desenvolvimento e incorporação de novos agentes terapêuticos e estratégias, o que proporcionou importante queda na mortalidade relacionada a essa patologia³.

A melhor compreensão biológica do câncer de mama permitiu observar que os diferentes subtipos dessa doença apresentam características clínicas e prognósticas distin-

tas, além de perfil de resposta ao tratamento diferenciado para cada subtipo de tumor. Na atual década, crescente número de evidências vem demonstrando que a expressão gênica dos tumores de mama é diversa entre os grupos histologicamente identificáveis e, como resultado direto desse entendimento, pode-se, por exemplo, definir o emprego de drogas, como o trastuzumabe⁴, naquelas pacientes que apresentam expressão patologicamente aumentada do *human epidermal growth factor receptor 2* (HER-2) ou dos antagonistas dos receptores de estrógeno (RE) ou de progesterona (RP) naquelas pacientes cujos tumores expressam esses receptores hormonais⁵. Neste cenário das terapias dirigidas contra alvos moleculares específicos, um subgrupo específico de câncer de mama desperta especial interesse, por ainda ser órfão de tratamento direcionado, o triplo-negativo. Neste grupo de tumores, as células não apresentam em sua superfície a expressão de receptores de estrógeno, progesterona ou HER-2. Neste artigo, serão revisadas as características clínicas, biológicas, moleculares e anatomopatológicas desse tipo de tumor de mama, bem como serão discutidas as estratégias de tratamento mais adequadas a esse grupo de pacientes e as perspectivas futuras neste campo.

Aspectos clínicos

O comportamento clínico do câncer de mama triplo-negativo é classicamente mais agressivo do que os demais tumores deste órgão, conseqüentemente, a sobrevida dessas pacientes é inferior à da população geral das pacientes com essa patologia^{2,6,7} e semelhante àquela das pacientes portadoras de tumores HER-2 positivos, a qual igualmente representa subtipo agressivo de neoplasia mamária^{8,9}. Além disso, esses tumores apresentam maior tropismo por órgãos sólidos, sendo a ocorrência de metástases ósseas, muitas vezes, problema secundário nesta doença. Esse maior tropismo por envolvimento visceral (como de pulmões e fígado) acompanha-se, segundo algumas séries recentes, de maior incidência de metástases cerebrais neste grupo de tumores, fato que poderá ser importante em um futuro próximo para estabelecer novas estratégias de estadiamento e, por conseguinte, de tratamento dessas pacientes¹⁰. A característica agressividade e a tendência à disseminação sistêmica precoce desse tipo de neoplasia são bem ilustradas em um estudo que avaliou a correlação entre o tamanho do tumor, o número de linfonodos comprometidos e a incidência de metástases sistêmicas, mostrando que, para os tumores triplo-negativos, a correlação sequencial desses achados, muitas vezes, é rompida, sendo frequente o achado de disseminação sistêmica em tumores pequenos, nos quais o comprometimento linfonodal axilar está ausente ou ocorre de maneira pouco expressiva¹¹. Essas características celulares

agressivas são a provável explicação para o frequente reconhecimento e o diagnóstico desse tipo de tumor no intervalo entre as mamografias anuais¹².

Em meio às populações ocidentais mais estudadas, os tumores triplo-negativos representam cerca de 15% do total dos tumores de mama¹³⁻¹⁷. Epidemiologicamente, esses tumores acometem em maior frequência pacientes jovens, habitualmente antes da menopausa, e de ascendência africana^{18,19}. Em uma avaliação aleatória de tumores provenientes de pacientes nigerianas²⁰, a proporcionalidade encontrada entre os padrões histológicos e imunohistoquímicos (IHQ) foi bem diferente da obtida nos estudos ocidentais. Neste estudo, entre as 148 amostras avaliadas, 66,9% eram de mulheres pré-menopausa e 77,8% dos tumores apresentavam graus histológicos II e III. A expressão de ER foi localizada em apenas 22,3% das pacientes e o HER2 apresentava expressão patologicamente aumentada em 18,9% dos casos. Este estudo sugere que a maioria dos tumores de mama em pacientes africanas seja do subtipo triplo-negativo, sendo muito provável que o mecanismo carcinogênico seja distinto entre a população estudada e o padrão norte-americano usual.

Aspectos patológicos e imunofenotípicos

No tecido mamário humano normal, os ductos e os lóbulos mamários estão delineados por duas camadas celulares distintas, uma superficial, formada por células epiteliais que estão em contato direto com a luz do ducto, denominada luminal, e outra interna que possui íntima relação com a membrana basal à qual está justaposta, denominada basal (Figura 1)^{21,22}. Essas duas populações celulares normais podem ser tanto distinguidas por sua disposição microanatômica quanto pelas suas características imunofenotípicas. As células epiteliais luminiais são classicamente caracterizadas pela expressão de citoqueratinas (CKs) de baixo peso molecular, como CK7, CK8, CK18 e CK19, sendo também frequente a expressão adicional de outros marcadores, como MUC1, α -6 integrina, BCL2, receptor de estrógeno (RE) ou progesterona (RP), GATA3, e moléculas de adesão epitelial²³. A camada de células basais é formada por células heterogêneas, tanto do ponto de vista morfológico quanto imunofenotípico, cujo perfil varia a depender de sua localização e do *status* hormonal dos tecidos. Essas células exibem características tanto de células epiteliais quanto de músculo liso, sendo por isso também chamadas células mioepiteliais. Diferentemente das células luminiais, esses elementos celulares normalmente expressam CKs de alto peso molecular (CKs basais), como CK5, CK6, CK14 e CK17, em adição a outros marcadores específicos de músculo liso (SMA e miosina de alto peso molecular), calponina, caldesmona, p63, laminina, maspina, CD10, P-caderina,

ARTIGO DE REVISÃO

Câncer de mama triplo-negativo: aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos
Fernandes GS, Calabrich A, Katz A

caveolina 1, receptor do fator de crescimento neural (NGFR), S-100, GATA4, entre outros²³⁻²⁶. As células da camada basal são tipicamente negativas para a expressão para as CKs de baixo peso molecular, antígeno epitelial de membrana (EMA), desmina, RE e RP.

Em vista do importante impacto prognóstico e terapêutico que a caracterização do perfil de expressão genética trouxe e da dificuldade técnica que existe em se aplicar esses métodos na prática anatomopatológica diária, grande esforço vem sendo realizado no sentido de tentar identificar características morfológicas e imunofenotípicas que permitam prever os achados genéticos, a fim de facilitar a aplicação desses conhecimentos. Os tumores considerados geneticamente basal-símiles são aqueles que expressam genes comumente apresentados pelas células basais/mioepiteliais normais. Esses aspectos genéticos favorecem a proliferação celular, a supressão de apoptose, além de favorecerem a migração e a invasão tecidual. Conseqüentemente, a maioria dos tumores basal-símile exibe características patológicas de alta agressividade, como elevado índice mitótico, pleomorfismo celular acentuado, alta relação núcleo citoplasma, presença de muitas células em apoptose e presença de comedonecrose, entre outros caracteres agressivos. A maioria absoluta desses tumores corresponde histologicamente a carcinomas ductais invasivos pouco diferenciados, no entanto, fração não desprezível é formada por tumores histologicamente classificados como tubulares mistos, metaplásicos, medulares ou ainda tumores ditos glândula salivar símile (Figura 2)²⁷. Embora quase todos os tumores com características metaplásicas ou medulares sejam triplo-negativos, esses tumores tendem a apresentar evolução distinta, razão pela qual não é recomendável a adoção de medidas terapêuticas com base, exclusivamente, no perfil imunistoquímico dessas neoplasias, sendo indispensável considerar avaliação histológica da neoplasia. De maneira prática, a forma mais adequada de identificar os tumores basal-símile pela IHQ é o método validado por Nielsen *et al.*⁷, que sugeriram a aplicação do seguinte perfil IHQ para definir a população de pacientes portadoras de tumores basaloides: ausência de expressão de RE e HER-2, acompanhada da expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico [EGFR], e das citoqueratinas (CK5/6). Os tumores HER-2+ são classificados automaticamente no subtipo HER-2+, independentemente dos resultados dos marcadores restantes. Entre os casos restantes, tumores RE+ eram considerados luminais e os RE- podem ser subdivididos em duas subcategorias: os basal-símiles (RE e HER-2 negativos, CK5/6 e/ou EGFR positivo) e os indeterminados (negativo para os quatro marcadores). No referido estudo, esse perfil foi capaz de identificar, quando comparado com o perfil gênico, o tumor basal-símile com sensibilidade de 76% e espe-

cificidade de 100%. A grande dificuldade na conciliação dos critérios de definição dos tumores basaloides e triplo-negativos é que o primeiro é definido nos estudos de expressão gênica e o segundo, por análise imunistoquímica, conforme serão discutidos a seguir.

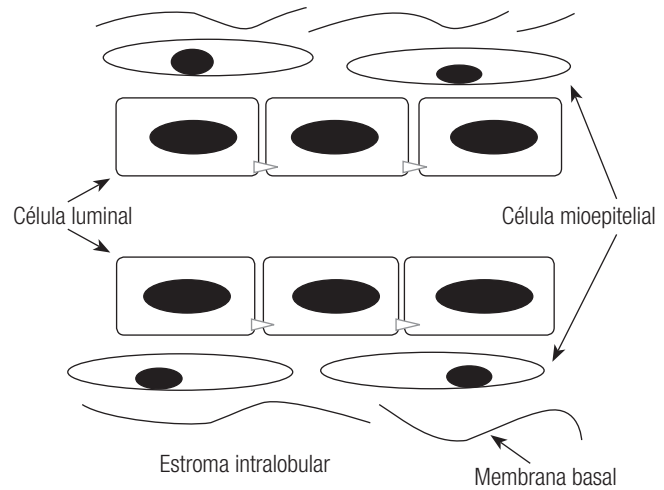


Figura 1. Esquemática da distribuição celular no tecido mamário normal.

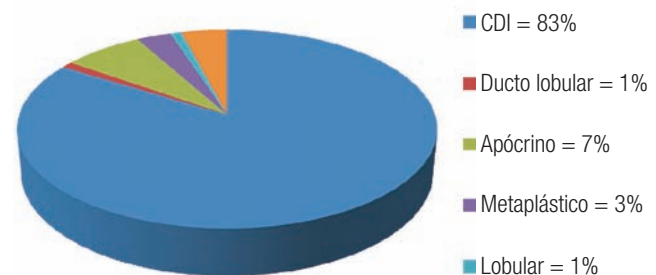


Figura 2. Distribuição histológica do câncer de mama triplo-negativo²⁸.

Câncer de mama triplo-negativo versus basal-símile

No *status* atual da oncologia mamária não se consegue discutir questões terapêuticas e prognósticas na ausência de estudo imunistoquímico que apresente resultados para receptores hormonais de estrogênio e de progesterona, além de análise do HER-2. Desde a incorporação desse padrão à prática, a expressão tumor triplo-negativo vem sendo extensamente utilizada para intitular o tumor que não apresenta positividade para nenhuma dessas moléculas de superfície ao estudo imunistoquímico. Mais recentemente Perou *et al.*¹³, por meio de estudos de DNA *microarray*, apresenta-

ram aspectos relacionados à expressão gênica nos tumores de mama antes desconhecidos. Neste estudo, 65 amostras de 42 pacientes (36 carcinomas ductais invasivos, dois carcinomas lobulares invasivos, um fibroadenoma e três amostras de tecido mamário normal) diferentes foram analisadas, sendo para tanto estudados mais de 8 mil genes. Após a avaliação, quanto à expressão desses genes, foram identificados quatro grupos de câncer de mama de acordo com o padrão genético: os luminais/RE+ símile, o HER-2+, o basal-símile e os com perfil de expressão gênica semelhante ao das células do estroma de uma mama normal. O subtipo basal-símile é assim denominado em virtude da semelhança de sua expressão gênica com aquela habitualmente encontrada nas células que se encontram justapostas à membrana basal nos ductos mamários e que normalmente não expressam receptores hormonais. Dessa forma, quando se está referindo ao câncer de mama basal-símile, está-se aludindo ao perfil genético. A definição de tumor basal-símile pela IHQ pode ser feita com aceitável precisão por meio da pesquisa para citoqueratinas (CK5/6 ou CK17), classicamente expressas nas células basais naquelas amostras que inicialmente se mostraram negativos para a pesquisa dos receptores hormonais e do HER-2, ou seja, triplo-negativos. Essa estratégia propicia especificidade de 100% e sensibilidade de 76%.

No intuito de avaliar a coincidência entre o padrão imunofenotípico triplo-negativo e o perfil gênico basal-símile, Kreike *et al.*²⁸ conduziram análise retrospectiva de 97 amostras de tumores imunofenotipicamente triplo-negativos, submetendo-os à avaliação do perfil de expressão gênica; entre estes pacientes, 91% apresentaram perfil IHQ compatível com basal-símile e 9% foram consistentes com perfis mama normal símile (Figura 3). De maneira inversa, a maioria dos tumores que apresentam perfil genético basal-símile não expressa receptores hormonais, no entanto, uma minoria os expressa. Essas evidências permitem afirmar que essas duas denominações, embora muitas vezes coincidentes, não podem ser utilizadas como termos sinônimos²⁹.

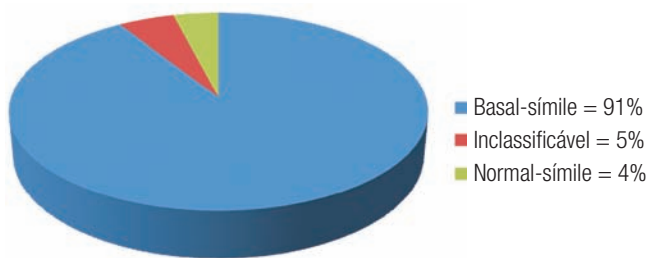


Figura 3. Percentual de concordância entre o aspecto imunistoquímico triplo-negativo e a característica genética basal-símile²⁸.

Aspectos genéticos e relação com *BRCA1*

Como citado anteriormente, a denominação basal-símile se refere a características genotípicas dos tumores. Essas neoplasias apresentam grande complexidade genética quando comparadas com outros subtipos de câncer de mama, sugerindo, assim, a presença de importante instabilidade genética neste subtipo tumoral. Fortalecendo essa hipótese, análises genéticas retrospectivas^{2,30} realizadas em tumores de mama inicialmente classificados com base na IHQ deixaram claro que aquelas pacientes com imunofenótipos triplo-negativos apresentam com maior frequência perda ou ganho de material genético, assim como hiperexpressão de componentes gênicos específicos.

Muitos autores sugerem que existe estreita relação entre o câncer de mama basal-símile, o triplo-negativo e o ligado à deficiência do *BRCA1*³¹. Essa asserção é abalizada pelo fato de que grande parte das características moleculares, imunoistoquímicas e morfológicas é compartilhada pelos três grupos de tumores (Figura 4). A maior parte dos tumores associados à deficiência de *BRCA1* é triplo-negativa e expressa marcadores de células mioepiteliais, como as CKs basais³², além disso, essas pacientes compartilham evolução clínica desfavorável³³. A fim de verificar se essas semelhanças se repetem em nível gênico, análises realizadas por técnicas de *microarray* em 18 pacientes com câncer de mama familiar ligado a mutações no *BRCA1* demonstraram expressão gênica basal-símile em 100% das amostras estudadas³⁴. Além do perfil de expressão, as alterações citogenéticas encontradas com maior frequência nestes dois grupos são as mesmas^{14,35}, incluindo a frequente reativação do material genético do segundo cromossomo X³⁶. De maneira inversa, recentes estudos sugerem que grande parte dos tumores esporádicos basal-símiles apresenta alterações na via de supressão tumoral ligada ao *BRCA1*³⁷, sendo essa característica molecular bem menos frequente naqueles tumores esporádicos com características não basais³⁸, nos quais a mutação no *BRCA1* é rara. Duas principais hipóteses que explicariam a hipoatividade da via do *BRCA1* na população celular basal-símile: a primeira sugere que os fenômenos periféricos na expressão gênica, intitulados fenômenos epigenéticos, como a metilação do gene promotor do *BRCA1*, estariam alterados nessa população celular, gerando, assim, sua hipoatividade³⁹; a segunda sugere que a disfunção na regulação da expressão do gene do *BRCA1* seria a responsável pelo fenômeno⁴⁰. Até o momento não é claro se as alterações no *BRCA1* são causa ou consequência do fenótipo basal-símile, entretanto, a sobreposição existente entre esses grupos de doença é inegável.

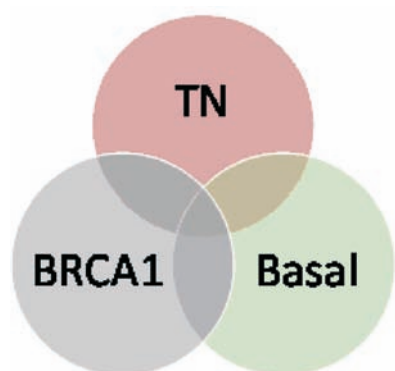


Figura 4. Ilustração quanto à possível sobreposição entre os diferentes perfis.

Tratamento

Atualmente, as pacientes portadoras de câncer de mama triplo-negativo apresentam um conjunto de fatores que levam a considerar que esse tipo de patologia seja mais grave do que aquela manifesta nas demais pacientes com câncer de mama. Além de serem portadoras de subtipo de neoplasia intrinsecamente mais agressiva, essas pacientes também não se beneficiam de alguns tratamentos dirigidos aos alvos moleculares altamente efetivos, como o trastuzumabe, para os tumores HER-2 positivos, ou as terapêuticas hormonais utilizadas no tratamento dos tumores que expressam seus receptores.

Na ausência de tratamento alvo molecular atual, a quimioterapia é o tratamento padrão para essas pacientes e, felizmente, os tumores triplo-negativos frequentemente detêm características que favorecem a sensibilidade a esse tipo de tratamento, como o alto índice proliferativo caracterizado pela alta expressão do Ki-67 e a negatividade para receptores hormonais^{41,42}. No primeiro estudo a correlacionar o perfil genético e a resposta ao tratamento em câncer de mama, Rouzier *et al.*⁴³ obtiveram biópsias de 82 tumores antes do início do tratamento quimioterápico neoadjuvante com paclitaxel, seguido de 5-fluorouracil, doxorrubicina e ciclofosfamida. Entre essas pacientes, aquelas que apresentavam perfil gênico basal-símile ou HER-2+ foram aquelas que mais se beneficiaram do tratamento quimioterápico, obtendo taxa de resposta patológica completa no espécime cirúrgico de 45%, a qual foi muito superior àquela atingida pelos pacientes cujo perfil genético se assemelha ao das células luminais que foi de 6%. Interessante notar que, neste estudo, nenhum dos 61 genes associados à resposta patológica completa no subtipo basal-símile se repetiu nos pacientes com HER-2+, o que leva a concluir que, apesar de as taxas de respostas completas nos dois subgrupos terem sido rigorosamente iguais, o mecanismo pelo qual as doenças são sensíveis à quimioterapia é molecularmente distinto.

Uma característica molecular frequentemente encontrada nos tumores triplo-negativos é a presença de mutação no gene supressor de tumores *p53*. Nos últimos dez anos, muitos estudos têm avaliado a influência dessa mutação no perfil de sensibilidade a drogas. Em um estudo analisando amostras do tumor para mutação do *p53* em 63 pacientes com câncer de mama submetidos a tratamento neoadjuvante com 5-fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida (FEC) ou paclitaxel, a presença da mutação do *p53* impactou, de maneira significativamente negativa, a resposta tumoral ao esquema FEC ($p = 0,0029$), sem, no entanto, alterar a sensibilidade ao paclitaxel⁴⁴. Este sugere, de modo forte, que o mecanismo apoptótico mediado por agentes que geram dano direto ao DNA, como a epirrubicina e a ciclofosfamida presentes no FEC, seja mediado pela presença de *p53* normal e funcional. Essa hipótese foi fortalecida pelo estudo de Geisler *et al.*⁴⁵ que comprovou a importância da mutação do *p53* na redução das taxas de resposta à doxorrubicina. O paclitaxel que atua de modo periférico ao DNA não seria impactado por essa alteração molecular; além disso, o paclitaxel implica liberação de citocinas que poderiam auxiliar no processo de morte celular, constituindo-se, assim, como um dos agentes mais ativos neste grupo de pacientes⁴⁶. As platinas são importantes armas no tratamento do câncer de mama²⁶ e o tratamento com um agente desse grupo é oferecido, em algum momento da doença, à vasta maioria das pacientes com câncer de mama metastático. Nos tumores triplo-negativos, a importância desses agentes parece ser ainda maior, visto que, como exposto anteriormente, essa patologia apresenta tendência à hipopatia das vias de reparo genético ligadas ao BRCA-1, o que favoreceria a atividade citotóxica desse agente. A atividade das platinas em pacientes com característica genética basal-símile é motivo de inúmeros estudos clínicos.

Perspectivas

Com base nos conhecimentos moleculares obtidos recentemente, muitos novos agentes estão sendo estudados no intuito de melhorar o tratamento dessas pacientes. Neste sentido, um dos grupos de agentes mais importantes em avaliação nesta doença são os inibidores do EGFR. Essa estratégia se torna relevante, uma vez que cerca de 60% dos tumores triplo-negativos apresentam hiperexpressão dessa molécula⁷. A inibição desse receptor pode ser feita atualmente por meio do uso de anticorpos endovenosos (cetuximabe e panitumumabe) ou de inibidores de tirosina quinase empregados por via oral (gefitinibe e erlotinibe). Essas duas estratégias já estão disponíveis e são utilizadas com sucesso em outras doenças neoplásicas, como nos tumores de pulmão e cólon. Outra molécula potencialmente modulável que pode servir de alvo

no câncer de mama triplo-negativo é o receptor do fator de crescimento, o c-KIT, que é expresso em uma razoável fração dos tumores com genótipo basal-símile⁷. A inibição desse alvo já foi utilizada com extremo sucesso no tratamento com tumores sólidos e de leucemias com o mesilato de imatinibe. As similaridades biológicas entre os tumores de mama ligados ao *BRCA1* e os tumores de perfil basal-símile sugerem que estratégias utilizadas nos primeiros possam ser aplicadas nos segundos. Neste sentido, agentes ativos em doença *BRCA1*, como as platinas e os inibidores da PARP, estão sendo extensamente estudados em ensaios clínicos nesta patologia, de modo que, dentro em breve, deve-se conseguir converter grande parte dos conhecimentos moleculares à prática clínica em benefício das pacientes.

Referências

1. Cancer Facts and Figures 2007. American Cancer Society; 2007.
2. 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(18):10393-8.
3. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
4. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659-72.
5. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Decker DA, et al. Use of tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later. *J Clin Oncol*. 1995;13(2):513-29.
6. van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, et al. Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. *Am J Pathol*. 2002;161(6):1991-6.
7. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(16):5367-74.
8. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989;244(4905):707-12.
9. 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(3):340-50.
10. Ibrahim NK, Abdulkarim B, Huguot F, et al. A nomogram to predict subsequent brain metastasis in metastatic breast cancer (MBC) patients. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2008;26(15S):1040.
11. Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, et al. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res*. 2004;64(3):830-5.
12. 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*. 2005;14(5):1108-12.
13. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
14. 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*. 2004;10(18 Pt 1):5988-97.
15. Jones MH, Virtanen C, Honjoh D, et al. Two prognostically significant subtypes of high-grade lung neuroendocrine tumours independent of small-cell and large-cell neuroendocrine carcinomas identified by gene expression profiles. *Lancet*. 2004;363(9411):775-81.
16. Potemski P, Kusinska R, Watala C, et al. Prognostic relevance of basal cytokeratin expression in operable breast cancer. *Oncology*. 2005;69(6):478-85.
17. Sørlie 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*. 2001;98(19):10869-74.
18. Sleeman KE, Kendrick H, Ashworth A, et al. CD24 staining of mouse mammary gland cells defines luminal epithelial, myoepithelial/basal and non-epithelial cells. *Breast Cancer Res*. 2006;8(1):R7.
19. Nanda R, Hu Z, He X, et al. Characterization of aggressive breast cancer in African American and Caucasian women: patterns of gene expression in primary breast tumors. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2004;22(14S):9513.
20. Olopade OI, Ikpatt FO, Dignam JJ, et al. "Intrinsic Gene Expression" subtypes correlated with grade and morphometric parameters reveal a high proportion of aggressive basal-like tumors among black women of African ancestry. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2004;22:9509.
21. Gusterson BA, Ross DT, Heath VJ, et al. Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2005;7(4):143-8.
22. Anbazhagan R, Osin PP, Bartkova J, et al. The development of epithelial phenotypes in the human fetal and infant breast. *J Pathol*. 1998;184(2):197-206.
23. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):2568-81.
24. Rodriguez-Pinilla SM, Sarrio D, Honrado E, et al. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2006;12:1533-9.
25. Tsuda H, Takarabe T, Hasegawa F, et al. Large, central acellular zones indicating myoepithelial tumor differentiation in high-grade invasive ductal carcinomas as markers of predisposition to lung and brain metastases. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(2):197-202.
26. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol*. 2007;8(3):235-44.
27. Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM, et al. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol*. 2006;208(4):495-506.
28. Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res*. 2007;9(5):R65.
29. Rakha E, Ellis I, Reis-Filho J. Are triple-negative and basal-like breast cancer synonymous? *Clin Cancer Res*. 2008;14:618. author reply 618-9.
30. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(4):262-72.

ARTIGO DE REVISÃO

Câncer de mama triplo-negativo: aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos

Fernandes GS, Calabrich A, Katz A

31. Turner NC, Reis-Filho JS. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype. *Oncogene*. 2006;25(43):5846-53.
32. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(10):814-9.
33. Stoppa-Lyonnet D, Ansquer Y, Dreyfus H, et al. Familial invasive breast cancers: worse outcome related to BRCA1 mutations. *J Clin Oncol*. 2000;18(24):4053-9.
34. 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*. 2003;100(14):8418-23.
35. Tirkkonen M, Johannsson O, Agnarsson BA, et al. Distinct somatic genetic changes associated with tumor progression in carriers of BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations. *Cancer Res*. 1997;57(7):1222-7.
36. Richardson AL, Wang ZC, De Nicolo A, et al. X chromosomal abnormalities in basal-like human breast cancer. *Cancer Cell*. 2006;9(2):121-32.
37. Reis-Filho JS, Pinheiro C, Lambros MB, et al. EGFR amplification and lack of activating mutations in metaplastic breast carcinomas. *J Pathol*. 2006;209(4):445-53.
38. Yang Q, Sakurai T, Mori I, et al. Prognostic significance of BRCA1 expression in Japanese sporadic breast carcinomas. *Cancer*. 2001;92(1):54-60.
39. Rice JC, Massey-Brown KS, Futscher BW. Aberrant methylation of the BRCA1 CpG island promoter is associated with decreased BRCA1 mRNA in sporadic breast cancer cells. *Oncogene*. 1998;17(14):1807-12.
40. Turner NC, Reis-Filho JS, Russell AM, et al. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *Oncogene*. 2007;26(14):2126-32.
41. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1037-44.
42. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):7212-20.
43. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11(16):5678-85.
44. Kandioler-Eckersberger D, Ludwig C, Rudas M, et al. TP53 mutation and p53 overexpression for prediction of response to neoadjuvant treatment in breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2000;6(1):50-6.
45. Geisler S, Lonning PE, Aas T, et al. Influence of TP53 gene alterations and c-erbB-2 expression on the response to treatment with doxorubicin in locally advanced breast cancer. *Cancer Res*. 2001;61(6):2505-12.
46. Lanni JS, Lowe SW, Licitra EJ, et al. p53-independent apoptosis induced by paclitaxel through an indirect mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(18):9679-83.