



# **Tumores Triplo Negativos no CHP - Clínica e Prognóstico**

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

**Hugo Alberto de Oliveira e Silva**

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar  
Universidade do Porto  
4099-003 Porto, Portugal

lmed05017@icbas.up.pt

Orientador – Professor Doutor Carlos Alberto da Silva Lopes  
Director do Serviço de Anatomia Patológica

Porto 2011

*Introdução* No mundo, cerca de 1,3 milhões de carcinomas da mama são diagnosticados anualmente. Desses, mais de 130.000 são carcinomas da mama triplo negativos. O carcinoma da mama triplo negativo são tumores cujas células são negativas para receptores de estrogénio (RE), receptores de progesterona (RP) e receptores tipo 2 do factor de crescimento epidérmico humano HER2. A detecção dessas proteínas é feita por imunocitoquímica. Para a determinação do HER2, a técnica de hidridação in situ, com fluorescência (FISH) é considerada mais precisa e mais fácil de interpretar que a imunocitoquímica. Análises de *DNA microarray* provaram que os carcinomas triplo negativos são constituídos pelo subtipo “Célula Basal” e pelo subtipo “Célula Não-Basal”, sendo que o primeiro está correlacionado com uma maior agressividade clínica. O objectivos deste estudo são calcular a prevalência de carcinomas triplo negativos no Centro Hospitalar do Porto (CHP) entre os anos de 2000 e 2010, comparar a imunocitoquímica com o FISH na determinação do HER2, e comparar os aspectos clinico-patológicos e a sobrevivência dos dois subtipos de carcinomas triplo negativos.

*Métodos* Identificação dos carcinomas triplo negativos através da consulta dos relatórios de anatomia patológica de todos os carcinomas mamários diagnosticados no CHP entre os anos 2000 e 2010. O grupo de estudo foi formado por todos os casos de carcinoma da mama triplo negativos invasivos. No grupo de estudo, foi examinado a expressão dos marcadores biológicos citoqueratina 5/6 (CK5/6) e o receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR). Foi realizada a comparação dos aspectos clinic-patológicos e das taxas de sobrevivência entre os dois subtipos.

*Resultados* Dos 766 casos de carcinoma da mama, 71 casos eram carcinomas triplo negativos (9,3%). Desses, 63 eram carcinomas triplo negativos invasivos e formaram o grupo de estudo. A imunocitoquímica teve uma taxa de falsos positivos de cerca de 5%. No grupo de estudo o subtipo “Células Basais” foi detectado em 21 casos (33,3%) e o subtipo “Células Não-Basais” em 42 casos (66,7%). O subtipo “Células Basais” foi correlacionado com um grau histológico maior ( $P=0,003$ ). Não foi encontrada nenhuma associação entre o subtipo “Células Basais” e um menor interval livre de doença ou uma menor taxa de sobrevivência.

*Conclusão* A expressão de marcadores basais identifica um subtipo de carcinoma triplo negative clinicamente importante, justificando o uso de marcadores basais (em carcinomas triplo negativos para definir esse subtipo).

**Palavras-chave** Carcinoma triplo negativo, subtipo “Células Basais”, CK5/6, EGFR

# Abstract

---

*Background* An estimated 1.3 million cases of breast cancer are diagnosed annually worldwide. Of these more than 130,000 are described as triple-negative. Triple-negative breast cancer is defined by the lack of protein expression of estrogen receptor and progesterone receptor and the absence of HER2 protein overexpression. The detection of these proteins expression is made immunohistochemical techniques. For determining HER2 amplification, the fluorescence in situ hybridization (FISH) technique is considered to be more accurate and easier to interpret than the immunohistochemical technique. DNA microarray analyses have proved that triple-negative breast cancers are composed of the basal-like subtype and non-basal-like subtype, the former being correlated with an aggressive clinical course. The aim of this study is to calculate the prevalence of triple-negative breast cancers in Centro Hospitalar do Porto (CHP) between 2000 and 2010, compare immunohistochemical technique and FISH regarding the determination of HER2 amplification and compare the clinicalpathological features and survival of these two subtypes of triple-negative cancer.

*Methods* Using the breast cancer database of CHP, women diagnosed with triple-negative breast cancer between 2000 and 2010 were identified. The study group was formed by all invasive triple-negative breast cancers that were diagnosed. In the study group, the expression of biological markers cytokeratin (CK) 5/6 and epidermal growth factor receptor (EGFR) was examined by immunohistochemical technique. Basal-like subtype was defined as CK5/6- positive and/or EGFR-positive, and non-basal-like subtype was defined as no expression of these two markers. Comparison of clinicalpathological features and survival rates between the two subtypes was performed.

*Results* In 766 cases of breast cancer, 71 cases were triple-negative breast cancer (9,3%). Of those 71 cases, 63 were invasive triple-negative breast cancer and formed the study group. The immunohistochemical technique false positive rate in this study was around 5%. In the study group, basal-like subtype was detected in 21 cases (33,3%) and non-basal-like subtype in 42 cases (66,7%). Basal-like subtype was significantly correlated with high histological grade ( $P=0,003$ ). No association was detected between basal-like subtype and shorter disease-free survival rate and overall survival rate.

*Conclusions* Expression of basal markers identifies a clinically distinct subtype of triple-negative breast cancers, justifying the use of basal markers (in triple-negative breast cancers) to define basal-like breast cancers.

**Keywords** Triple-negative breast cancer, Basal-like subtype, CK5/6, EGFR

# Introdução

---

O carcinoma da mama é o tipo de carcinoma mais comum entre as mulheres (excluindo o cancro de pele) e corresponde, nas mulheres, à segunda causa de morte por carcinoma. De acordo com a *American Cancer Society*, no mundo, cerca de 1,3 milhões de mulheres são diagnosticadas anualmente com carcinoma da mama e cerca de 465 mil irão morrer desta doença. Em Portugal, o carcinoma da mama é uma das doenças com maior impacto. Anualmente, são detectados cerca de 4500 novos casos de carcinoma da mama e 1500 mulheres morrem desta doença [1].

Actualmente, o carcinoma da mama é considerado uma doença heterogénea que engloba muitas entidades distintas com características biológicas e comportamento clínico muito diferentes. Os doentes com carcinoma da mama, são estudados de acordo com algoritmos baseados em parâmetros clínicos e histológicos, em conjunto com técnicas imunocitoquímicas para identificar a presença de receptores de estrogénios (RE), receptores de progesterona (RP) e de receptores tipo 2 do factor de crescimento epidérmico humano (HER2), de modo a classificar o tipo de carcinoma [2]. Deste modo, foram identificados diferentes subtipos de carcinoma da mama que estão associados com diferentes prognósticos: Luminal (RE-positivo), HER2-positivo (RE-negativo e RP-negativo), Triplo Negativo e Células Basais [3, 4]. Esta classificação é de extrema relevância, já que é fundamental para a escolha do tratamento apropriado. Ao nível do tratamento, embora já tenham sido desenvolvidas terapias personalizadas e eficazes para doentes com tumores do subtipo Luminal e do subtipo HER2-positivo, a quimioterapia continua a ser a única terapia sistémica para doentes com carcinomas triplo negativos [5-7].

Para a determinação da presença do HER2, a literatura corrente, afirma que a *fluorescence in situ hybridisation* (FISH) (hibridação in situ, com fluorescência), que identifica a amplificação do gene que codifica o HER2, é mais precisa e mais fácil de interpretar que a imunohistoquímica. [8]. Ellis et al. [8] concluíram que a imunohistoquímica tinha uma taxa de falsos negativos de cerca de 7% e uma taxa de falsos positivos de cerca de 10% quando comparada com o FISH.

Os carcinomas triplo negativos são tumores cujas células são negativas para RE, RP e HER2, constituindo cerca de 10 a 15% de todos os carcinomas da mama [9-14]. Os carcinomas de células basais são tumores cujas células são negativas para RE, RP e HER2, mas expressam dois marcadores basais (citoqueratina 5/6 e/ou receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR)) [15, 16]. Os conceitos de carcinoma triplo negativo e carcinoma de células basais são, frequentemente, utilizados como sinónimos, embora

vários estudos tenham demonstrado que nem todos os carcinomas de células basais são carcinomas triplo negativos [17, 18] e que 16 a 47% dos carcinomas triplo negativos não são carcinomas de células basais [12, 13, 19-22]. Estes resultados indicam que os carcinomas de células basais não são idênticos aos carcinomas triplo negativos e que os carcinomas triplo negativos são um grupo heterogêneo que inclui carcinomas com características clínicas e patológicas distintas. Assim, podemos dividir os carcinomas triplo negativos em, pelo menos, dois subtipos: o subtipo que expressam os marcadores basais (subtipo “Células Basais”) e o subtipo que não expressam os marcadores basais (subtipo “Células Não-Basais”). A importância dos carcinomas triplo negativos reside no facto de serem carcinomas agressivos, estarem associados a mau prognóstico e à inexistência de um alvo terapêutico específico.

Este trabalho aborda os carcinomas triplo negativos, tendo como objectivo calcular a sua prevalência no CHP de 2000 a 2010, verificar se melhorando a técnica de pesquisa de HER2 mantêm a sua classificação, analisar a variabilidade e os diferentes subtipos de carcinomas que constituem este grupo utilizando outros critérios de diagnóstico para a identificação dos diferentes subtipos.

# Material e métodos

---

Este estudo baseia-se na identificação dos carcinomas triplo negativos através da consulta dos relatórios de anatomia patológica de todos os carcinomas mamários diagnosticados no CHP entre os anos 2000 e 2010.

Após a identificação dos carcinomas triplo negativos foram recolhidos os seguintes dados: idade, tipo de tumor, grau histológico, estadiamento, data de diagnóstico, data de recidiva e data de aparecimento de metástases. De todos os casos de carcinomas triplo negativos, foram excluídos do estudo os que eram carcinoma “in situ”. Assim, o grupo de estudo foi composto por todos os casos de carcinomas triplo negativos invasivos.

Todas as lâminas dos casos seleccionados foram revistas por um patologista para a reclassificação dos carcinomas e a realização de exames de imunocitoquímica direccionados a detectar a presença dos marcadores basais citoqueratina 5/6 e EGFR. A execução destes exames permitiu separar os carcinomas triplo negativos no subtipo “Células Basais” e “Células Não-Basais” com o objectivo de determinar as diferenças clinicopatológicas entre os dois subtipos.

## Análise estatística

A análise estatística foi feita utilizando o programa SPSS 17.0. Para a análise das variáveis categóricas foi utilizado o teste qui-quadrado e o teste exacto de Fisher. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para determinar a correlação entre variáveis contínuas e variáveis categóricas discretas. As curvas de sobrevivência foram analisadas pelo método de Kaplan-Meier e a significância foi determinada pelo teste de log-rank [23]. Um valor de  $P < 0,05$  foi considerado significativo.

## Resultados

---

Da consulta dos relatórios de todos os carcinomas da mama diagnosticados no CHP entre os anos de 2000 e 2010 (n=766), foram encontrados 71 (9,3%) casos de carcinomas triplo negativos. Desses 71 casos, 63 (88,7%) eram carcinomas triplo negativos invasivos e constituíram o grupo de estudo.

Da comparação entre a imunocitoquímica e o FISH, verificou-se que 3 carcinomas identificados como HER2-positivos pela imunocitoquímica foram classificados como HER2-negativos pelo FISH e que todos os carcinomas identificados como HER2-negativos pela imunocitoquímica foram classificados como HER2-negativos pelo FISH. Assim, obteve-se uma taxa de falsos negativos de 0% e uma taxa de falso positivos de cerca de 5%.

No grupo de estudo, a média de idades era de 59 anos com uma mediana de 56 anos (intervalo entre 33 e 99 anos). A nível histológico, 56 (88,9%) eram carcinomas ductais. Dos 63 casos, 34 (54%) eram do grau III, 29 (46%) eram do grau II e nenhum era do grau I. No momento do diagnóstico, 34 (54%) dos casos apresentavam gânglios linfáticos negativos e 6 (9,5%) dos casos apresentavam metástases à distância.

### Carcinomas “Células Basais” e “Células Não-Basais”

Os carcinomas triplo negativos foram classificados em dois subtipos (“Células Basais” e “Não Células Basais” de acordo com a expressão dos marcadores basais citoqueratina 5/6 e EGFR. Verificou-se que 21 (33,3%) dos carcinomas eram “Células Basais” e 42 (66,7%) dos carcinomas eram “Células Não-Basais”.

A correlação entre o subtipo “Células Basais” e o subtipo “Células Não-Basais” e os factores clínico-patológicos são demonstrados na Tabela 1. O subtipo “Células Basais” foi estatisticamente associado a um alto grau histológico (P=0,003). Este resultado sugere que o subtipo “Células Basais” tem um fenótipo mais agressivo comparado com o fenótipo do subtipo “Células Não-Basais” nos carcinomas triplo negativos. Nenhuma associação com o subtipo “Células Basais” foi encontrada no que diz respeito à idade, metástases ganglionares, estadiamento clínico e ao tipo histológico.

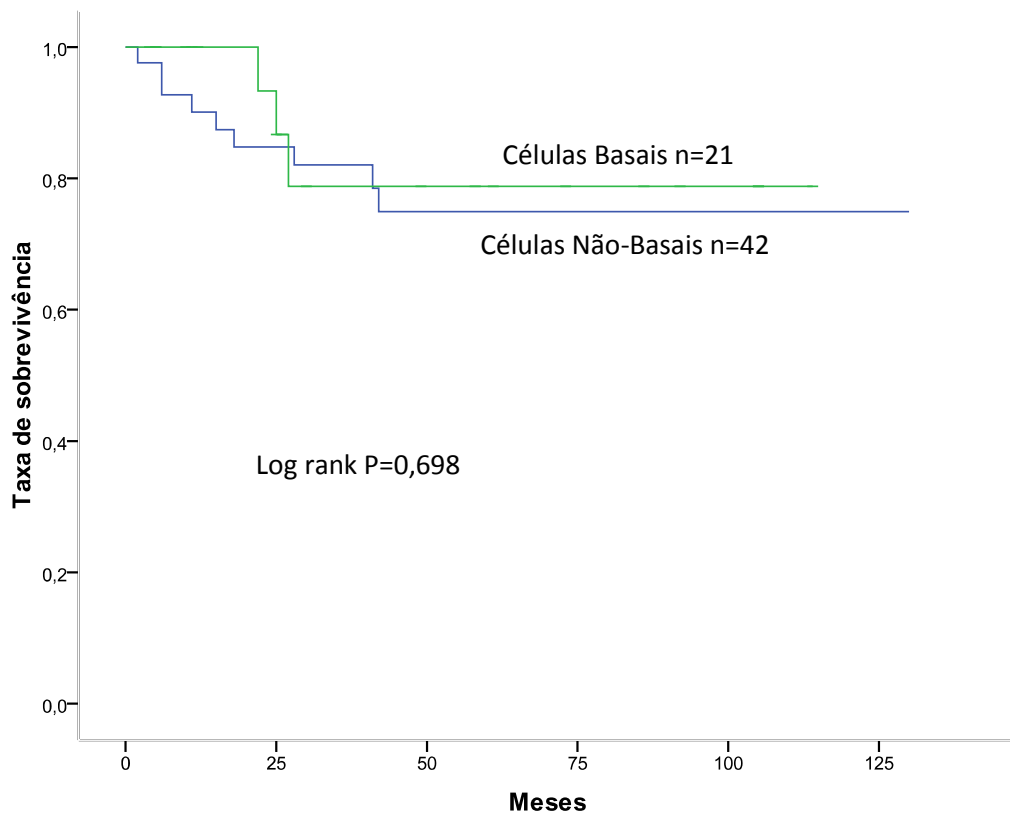
	Células Basais (n=21)	Células Não-Basais (n=42)	Valor de P
Idade (anos), média ± DP	57 ± 13	60 ± 16	NS
Gânglios linfáticos (-) (+)	11 10	23 19	NS
Estadio I II III IV	5 11 5 1	11 19 7 5	NS
Grau Histológico II III	4 17	25 17	0,003
Tipo Histológico Carcinoma ductal Outro	18 3	38 4	NS

**Tabela 1** Factores clinicopatológicos dos dois subtipos de carcinomas triplo negativos (DP – desvio padrão, NS – Não significativo)

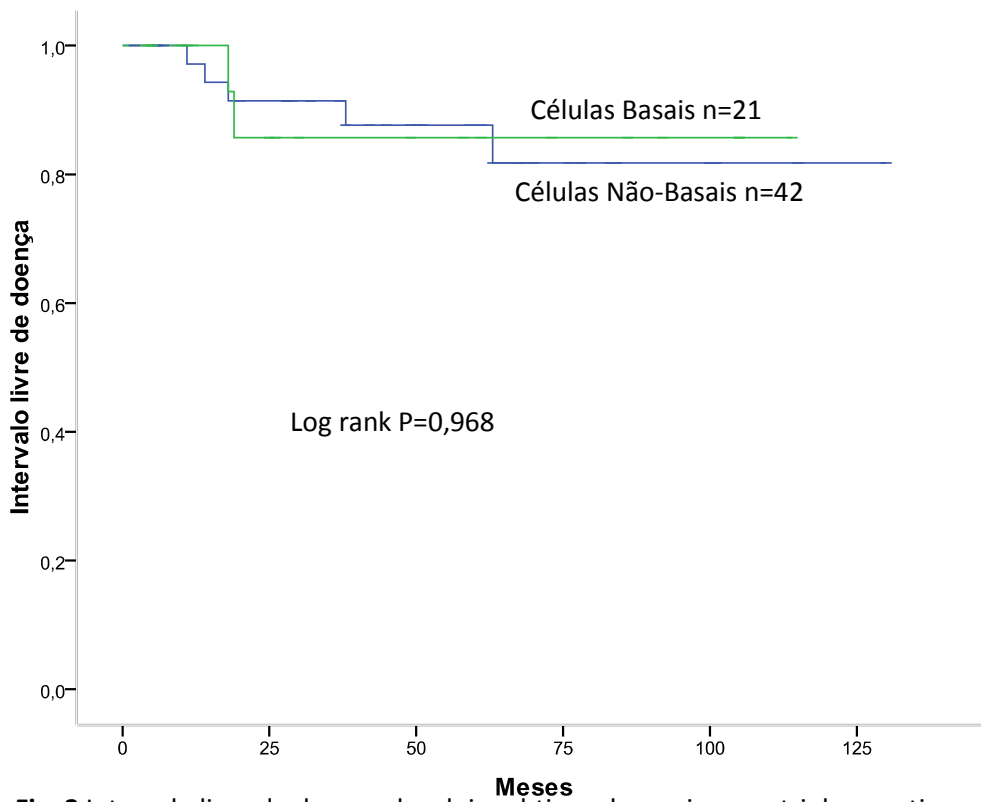
#### Análise de sobrevivência

Na análise das curvas de sobrevivência, quer na curva da taxa de sobrevivência ( $P=0,698$ ), quer na curva do intervalo livre de doença ( $P=0,968$ ) não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre o subtipo “Células Basais” e o subtipo “Células Não-Basais” (Fig. 1 e 2). Analisando a taxa de sobrevivência de ambos os subtipos, embora a média do subtipo “Células Basais” seja menor que a média do subtipo “Células Não-Basais” (95 meses e 103 meses, respectivamente) esta diferença não é estatisticamente significativa ( $P=0,698$ ). Analisando o intervalo livre de doença, novamente, a média do subtipo “Células Basais” é menor que a média do subtipo “Células Não-Basais” (100 meses e 113 meses, respectivamente), mas esta diferença não é estatisticamente significativa ( $P=0,968$ ).





**Fig. 1** Taxa de sobrevivência dos dois subtipos de carcinomas triplo negativos



**Fig. 2** Intervalo livre de doença dos dois subtipos de carcinomas triplo negativos

## Discussão

---

Neste estudo, foi utilizada uma base de dados de carcinomas da mama bem caracterizados para avaliar a proporção de carcinomas triplo negativos, assim como, os aspectos clínico-patológicos dos carcinomas triplo negativos do subtipo “Células Basais” e dos carcinomas triplo negativos do subtipo “Células Não-Basais”.

Os carcinomas triplo negativos foram detectados em 9,3% de todos os carcinomas da mama diagnosticados no CHP entre os anos de 2000 e 2010 e o subtipo “Células Basais” foi detectado em 33,3% dos carcinomas triplo negativos. Estas proporções são menores do que aquelas publicadas na literatura, que indica que os carcinomas triplo negativos constituem cerca de 10 a 15% de todos os carcinomas da mama [9-14] e que 53 a 84% dos carcinomas triplo negativos são carcinomas de células basais [12, 13, 19-22]. Para a detecção do subtipo “Células Basais” foi utilizada uma definição que é 100% específica e que tem, pelo menos, 76% de sensibilidade [15]. Muito provavelmente, com a inclusão de marcadores basais adicionais como a  $\alpha\beta$ -cristalina, o receptor do factor de crescimento do nervo, a nestina, a fascina [24], p63, CK14 [25], laminina [26, 27], c-KIT [28], osteonectina [29], caveolina 1 [30], NGFR [31], CK 17,  $\alpha$ -SMA e CD10 [32], um número superior de carcinomas que foram classificados no subtipo “Células Não-Basais” seriam classificados no subtipo “Células Basais”, e a proporção encontrada iria estar entre os limites publicados na literatura. O subtipo “Células Basais” dos carcinomas triplo negativos foi estatisticamente associado a um alto grau histológico neste estudo ( $P=0,003$ ). Cheng et al. [19] também demonstraram que o subtipo “Células Basais” estava correlacionado com um alto grau histológico (87% dos casos eram grau III) quando comparado com o subtipo “Células Não-Basais”. Além disso, os investigadores demonstraram que o subtipo “Células Basais” identificava um grupo de pacientes de alto risco [19].

A nível da terapêutica sistémica, as mulheres com carcinoma triplo negativo não beneficiam da terapia endócrina (utilizada para tratamento dos carcinomas luminais) nem da terapia com trastuzumab (utilizada para tratamento dos carcinomas HER2-positivo). Assim, não existe actualmente uma terapia específica para os carcinomas triplo negativos. A quimioterapia é actualmente a principal arma da terapêutica sistémica para os carcinomas triplo negativos, embora os pacientes com carcinomas triplo negativos tenham uma taxa de sobrevivência, após quimioterapia, inferior aos pacientes com outros tipos de carcinoma da mama, [21, 33] o que reflecte o prognóstico adverso associado a este tipo de carcinoma.

O estudo do perfil molecular dos carcinomas triplo negativos está a conduzir à identificação de vários potenciais alvos terapêuticos como a poli-(ADP-ribose)-polimerase (PARP), o EGFR, a Src tirosina quinase e a mTOR [7]. Actualmente, o mais interessante alvo terapêutico é a enzima PARP, pois os inibidores da PARP mostraram recentemente resultados muito encorajadores, verificando-se um aumento da sobrevida média de pacientes entre os 3 e os 5 meses [34-37].

Da análise das curvas de sobrevivência dos dois subtipos, não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa, quer no intervalo livre de doença, quer na taxa de sobrevivência. Embora o subtipo “Células Basais” tenha tido uma média menor do que o subtipo “Células Não-Basais”, quer no intervalo livre de doença, quer na taxa de sobrevivência, essa diferença não foi grande o suficiente para se obter significado estatístico. Uma das razões para este resultado é que os grupos eram constituídos por um pequeno número de pacientes, o que tornou difícil ter resultados estatisticamente significativos.

Em conclusão, o estudo demonstrou que os carcinomas triplo negativos são um grupo heterogéneo constituído por, pelo menos, dois subtipos de carcinomas de acordo com a expressão dos marcadores basais (citoqueratina 5/6 e EGFR) e as diferenças clínico-patológico desses subtipos.

# Bibliografia

---

1. *Portal de Oncologia Português*. Available from: <http://www.pop.eu.com/portal/publico-geral/tipos-de-cancro/cancro-da-mama.html>.
2. Harris L, F.H., Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al., *American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer*. J Clin Oncol., 2007. **25**: p. 5287-312.
3. Sorlie T, P.C., Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al., *Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications*. Proc Natl Acad Sci USA., 2001. **98**: p. 10869-74.
4. Sorlie T, T.R.P.J., Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al., *Repeated observation of breast cancer tumor subtypes in independent gene expression data sets*. Proc Natl Acad Sci USA., 2003. **100**: p. 8418-23.
5. Cleator S, H.W., Coombes RC., *Triple-negative breast cancer: therapeutic options*. Lancet Oncol., 2007. **8**: p. 235-44.
6. Reis-Filho JS, T.A., *Triple negative tumours: a critical review*. Histopathology, 2008. **52**: p. 108-18.
7. Chacón RD, C.M., *Triple-negative breast cancer*. Breast Cancer Res., 2010. **12 (Suppl 2)**: p. S3.
8. Ellis CM, D.M., Stephenson TJ, Maltby EL., *HER2 amplification status in breast cancer: a comparison between immunohistochemical staining and fluorescence in situ hybridisation using manual and automated quantitative image analysis scoring techniques*. J Clin Pathol, 2005. **58**: p. 710-714.
9. Carey LA, D.E., Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al., *The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes*. Clin Cancer Res., 2007. **13**: p. 2329-34.
10. Dent R, T.M., Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al., *Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence*. Clin Cancer Res., 2007. **13**: p. 4429-34.
11. Ismail-Khan R, B.M., *A review of triple-negative breast cancer*. Cancer Control, 2010. **17(3)**: p. 173-6.
12. Rakha EA, E.-S.M., Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO., *Prognostic markers in triple-negative breast cancer*. Cancer, 2007. **109**: p. 25-32.
13. Tischkowitz M, B.J., Begin LR, Huntsman DG, Cheang MC, Akslen LA, et al., *Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer*. BMC Cancer, 2007. **7**: p. 134.
14. Bauer KR, B.M., Cress RD, Parise CA, Caggiano V., *Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from California Cancer Registry*. Cancer, 2007. **109**: p. 1721-8.
15. Nielson TO, H.F., 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**: p. 5367-74.
16. Rakha EA, E.S., Aleskandarany MA, Habashi HO, Green AR, Powe DG, et al., *Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes*. Clin Cancer Res., 2009. **15(7)**: p. 2302-10.
17. Rouzier R, P.C., Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al., *Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy*. Clin Cancer Res., 2005. **11**: p. 5678-85.
18. Bertucci F, F.P., Cervera N, et al., *How basal are triple-negative breast cancers?* Int J Cancer, 2008. **123**: p. 236-40.

19. Cheang MC, V.D., Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al., *Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype*. Clin Cancer Res., 2008. **14**: p. 1368-76.
20. Sasa M, B.Y., Takahashi M, Hirose T, Nagao T., *Screening for basal marker expression is necessary for decision of therapeutic strategy for triple-negative breast cancer*. J Surg Oncol., 2008. **97**: p. 30-4.
21. Tan DS, M.C., Jones RL, Savage K, Smith IE, Dowsett M, et al., *Triple negative breast cancer: molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracycline-treated patients*. Breast Cancer Res Treat., 2008. **111**: p. 27-44.
22. Bidard FC, C.R., Boulet T, Michiels S, Delaloge S, Andre F., *Negative phenotype accurately identify basal-like tumour? An immunohistochemical analysis based on 143 "triple-negative" breast cancers*. Ann Oncol., 2007. **18**: p. 1285-6.
23. Kaplan EL, M.P., *Non-parametric estimation from incomplete observations*. J AM Stat Assoc, 1958. **53**: p. 457-81.
24. Rakha EA, R.-F.J., Ellis IO., *Basal-like breast cancer: a critical review*. J Clin Oncol., 2008. **26**: p. 2568-81.
25. Reis-Filho JS, M.F., Steele D, Savage K, Simpson PT, Neslan JM, et al., *Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours*. Histopathology, 2006. **49**: p. 10-21.
26. Livasy CA, K.G., Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, et al., *Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma*. Mod Pathol., 2006. **19**: p. 264-71.
27. Rodriguez-Pinilla SM, S.D., Honrado E, Moreno-Bueno G, Hardisson D, Calero F, et al., *Vimentin and laminin expression is associated with basal-like phenotype in both sporadic and BRCA1-associated breast carcinomas*. J Clin Pathol., 2007. **60**: p. 1006-12.
28. Kim MJ, R.J., Ahn SH, Kim HH, Kim SB, Gong G., *Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and HER-2/neu-overexpressing phenotypes*. Hum Pathol., 2006. **37**: p. 1217-26.
29. Lakhani SR, R.-F.J., Fulford L, Penault-Llorca F, van der Vijver M, Parry S, et al., *Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype*. Clin Cancer Res., 2006. **11**: p. 5175-80.
30. Savage K, L.M., Robertson D, Jones RL, Jones C, Mackay A, et al., *Caveolin 1 is overexpressed and amplified in a subset of basal-like and metaplastic breast carcinomas: a morphologic, ultrastructural, immunohistochemical, and in situ hybridization analysis*. Clin Cancer Res., 2007. **13**: p. 90-101.
31. Reis-Filho JS, S.D., Di Palma S, Jones RL, Savage K, James M, et al., *Distribution and significance of nerve growth factor receptor (NGFR/p75NTR) in normal, benign and malignant breast tissue*. Mod Pathol., 2006. **19**: p. 307-19.
32. Sasaki Y, T.H., *Clinicopathological characteristics of triple-negative breast cancers*. Breast Cancer, 2009. **16**: p. 254-9.
33. Liedtke C, M.C., Hess KR, et al., *Response to neoadjuvant therapy and longterm survival in patients with triple-negative breast cancer*. J Clin Oncol., 2008. **26**: p. 1275-81.
34. Fong PC, B.D., yap TA, et al., *Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers*. N Engl J Med, 2009. **361**: p. 123-34.
35. O'Shaughnessy, O.C., Pippin J, et al., *Efficacy of BSI-201, a poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): results of a randomized phase II trial*. J Clin Oncol., 2009. **27**(Suppl): p. 15s.
36. O'Shaughnessy, O.C., Pippin J, et al., *Final results of a randomized phase II study demonstrating efficacy and safety of BSI-201, a poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC)*. Cancer Res, 2009. **69**(Suppl): p. 24s.

37. Tutt A, R.M., Garber JE, et al., *Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial*. Lancet, 2010. **376**: p. 235-44.