

# Subtipos moleculares do câncer de mama

Molecular subtypes of breast cancer

Magno Belém Cirqueira<sup>1</sup>  
 Marise Amaral Rebouças Moreira<sup>1</sup>  
 Leonardo Ribeiro Soares<sup>2</sup>  
 Ruffo Freitas-Júnior<sup>3</sup>

## Palavras-chave

Neoplasias da mama  
 Classificação  
 Imunoistoquímica  
 Prognóstico

## Keywords

Breast neoplasms  
 Classification  
 Immunohistochemistry  
 Prognosis

## Resumo

O câncer de mama apresenta alta heterogeneidade clínica, morfológica e biológica, fato esse justificado pela existência de diversas formas moleculares. Diferentes perfis de expressão gênica foram caracterizados, possibilitando a identificação de subtipos moleculares distintos, com fatores prognósticos e alvos terapêuticos específicos. Esta revisão foi conduzida utilizando artigos científicos das bases de dados MEDLINE, SciELO, LILACS e PubMed e teve como objetivo discutir os subtipos moleculares do câncer de mama e suas principais características. O subtipo luminal A apresenta, com relação aos demais, o melhor prognóstico. Na sua maioria, são tumores histologicamente de baixo grau e apresentam resposta inferior à quimioterapia, enquanto, tumores luminais B apresentam maior proliferação e são, muitas vezes, de alto grau histológico. O subtipo superexpressão do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), sem a terapia adjuvante sistêmica, tem menor sobrevida livre de doença e elevada taxa de recorrência, porém se beneficia de terapias alvoespecíficas. O subtipo basaloide demonstra prognóstico mais reservado, associado à menor sobrevida livre de doença e à menor sobrevida global. A anatomia patológica e o teste de imunoistoquímica, através da classificação tumoral, são de fundamental relevância na abordagem terapêutica do carcinoma mamário. Para a atual classificação molecular por imunoistoquímica, recomenda-se a adoção do painel de fatores preditivos receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP) e HER2 para todos os casos, adicionando-se outros marcadores, como o receptor tipo 1 do fator de crescimento epidérmico (EGFR), a citoceratina 5 e o Ki-67.

## Abstract

Breast cancer has highly heterogeneous clinical, morphological and biological features, a fact that is justified by the existence of several molecular forms. Different gene expression profiles were characterized, enabling the identification of different molecular subtypes with specific prognostic factors and therapeutic targets. This review was conducted using scientific articles of the databases MEDLINE, SciELO, LILACS and PubMed, and aimed to discuss the molecular subtypes of breast cancer and their main characteristics. The luminal A subtype, when compared with the others, features the best prognosis. Most tumors are histologically low grade and have less response to chemotherapy, while luminal B tumors have high cell proliferation rate and are most often high grade. The enriched subtype to receptor 2 human epidermal growth factor (HER2), without adjuvant systemic therapy, has a lower disease-free survival and higher recurrence rate, but it benefits from target-specific therapies. The basal-like subtype pattern shows poor prognosis associated with lower disease-free survival and shorter overall survival. The pathology and immunohistochemistry test, by tumor classification, are of fundamental importance in the therapeutic management of breast cancer. For the current molecular classification by immunohistochemistry, the adoption of the panel of the predictive factors estrogen receptors (ER), receptors progesterone (PR) and HER2 is recommended for all cases of breast cancer, adding other markers such as epidermal growth factor receptor type 1 (EGFR), the cytokeratin 5 and the Ki-67.

<sup>1</sup> Departamento de Patologia e Imagenologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina da UFG – Goiânia (GO), Brasil.

<sup>3</sup> Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina da UFG; Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (ACCG) – Goiânia (GO), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Magno Belém Cirqueira – Rua 215, qd. 49 – It. 07 – Setor Leste – Vila Nova – CEP: 74645-140 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: magnocirqueira@gmail.com

Conflito de interesses: não há.

## Introdução

O câncer de mama é uma doença complexa, de alta heterogeneidade clínica, morfológica e biológica. Tumores mamários com histologia e clínica semelhantes podem apresentar diferentes prognósticos e diferentes respostas terapêuticas<sup>1-3</sup> (B). Essas diferenças podem ser, em parte, justificadas pela existência de diversos subtipos moleculares do carcinoma de mama, a exigir terapêutica específica. Essa complexidade torna difícil a definição de condutas clínicas, podendo por vezes propiciar tratamentos inadequados<sup>4,5</sup> (B).

O advento da tecnologia de microarranjos de DNA complementar, com a análise paralela de milhares de genes, têm permitido correlacionar perfis de expressão gênica dos cânceres de mama com a evolução clínica das pacientes e com as respostas às terapias utilizadas<sup>6</sup> (B). Pesquisadores analisaram mais de 8 mil genes e identificaram cinco subtipos moleculares inicialmente: luminal A, luminal B, superexpressão de HER2, basaloide e mama-normal símile<sup>4,7,8</sup> (B). Mais recentemente, outro subtipo foi descoberto, denominado Claudin-low<sup>9</sup> (B).

Painéis imunoistoquímicos têm sido propostos para a identificação desses subtipos, buscando reproduzir com certa aproximação os perfis de expressão gênica<sup>10,11</sup> (B). Essas descobertas têm proporcionado importantes informações prognósticas e preditivas e uma melhor percepção sobre os complexos mecanismos biológicos da tumorigênese<sup>2</sup> (B).

Esta revisão objetiva discutir os subtipos moleculares do câncer de mama e suas principais características, destacando os marcadores imunoistoquímicos utilizados para a sua caracterização. O conhecimento mais detalhado desses subtipos, além de potencialmente melhorar a determinação do prognóstico em pacientes com câncer de mama, é de fundamental relevância na abordagem terapêutica.

## Métodos

A revisão da literatura foi realizada utilizando artigos científicos das bases de dados eletrônicas MEDLINE, SciELO, LILACS e PubMed no período de 15 de maio de 2011 a 21 de julho de 2011. As palavras-chave utilizadas para a pesquisa dos artigos foram: “Neoplasias da mama”, “Classificação”, “Imunoistoquímica”, “Prognóstico” e suas traduções para o inglês, “*Breast neoplasms*”, “*Classification*”, “*Immunohistochemistry*”, “*Prognosis*”. A pesquisa foi limitada aos idiomas português, inglês e espanhol, e aos estudos realizados com seres humanos.

Foram encontrados 198 artigos, publicados entre 1983 e 2011, dos quais 117 na base de dados MEDLINE, 03 na base

de dados LILACS e 78 encontrados no PubMed. Não foram encontrados registro na base SciELO. Além disso, uma busca manual foi executada na lista de referência dos artigos de interesse para selecionar estudos adicionais relevantes, não identificados pela pesquisa eletrônica. Após análise cuidadosa dos artigos, eles foram avaliados segundo os critérios: ano de publicação, resultados encontrados e conclusões do estudo.

Os artigos foram classificados utilizando-se a classificação proposta pela Associação Médica Brasileira, de acordo com o grau de evidência: A) estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência; B) estudos experimentais ou observacionais de menos consistência; C) relato ou série de casos; D) opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Discussão

Até recentemente, os tumores de mama eram classificados utilizando-se de fatores prognósticos tradicionais, como, estado linfonodal regional, tamanho do tumor, tipo e grau histológico, e estadiamento da doença, os quais isoladamente têm limitada capacidade preditiva<sup>12</sup> (B).

Fatores prognósticos são características mensuráveis observadas no momento do diagnóstico e visam a estimar a evolução clínica, a sobrevida global e o tempo livre da doença<sup>13</sup> (B). Enquanto os fatores preditivos são características associadas à resposta esperada a uma determinada terapia. Alguns fatores podem ser ao mesmo tempo prognósticos e preditivos, como os receptores hormonais e a amplificação e/ou superexpressão do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2)<sup>14</sup> (B).

### Imunoistoquímica na classificação dos subtipos

Apesar de o perfil de expressão gênica ser considerado o teste padrão-ouro para a subtipagem molecular do câncer de mama, em países com recursos limitados, como o Brasil, torna-se necessária a utilização de técnicas menos complexas e financeiramente mais viáveis que possam identificar os subtipos moleculares. Para tal finalidade, a anatomia patológica conta com a imunoistoquímica, técnica tecidual *in situ*, utilizada na determinação do perfil de expressão proteica e que é de bastante valia para a patologia mamária atual<sup>15</sup> (B).

A imunoistoquímica mantém a vantagem de avaliar a expressão de proteínas no contexto da morfologia do tumor, podendo ser aplicada a pequenas amostras como biópsias extraídas por agulha fina, em laboratórios clínicos ou de pesquisa, com menores custos e com um rápido tempo de execução<sup>16</sup> (B) (Tabela 1).

**Tabela 1** - Perfis imunofenotípicos para a classificação molecular por imunistoquímica dos tumores de mama<sup>16-22</sup>

| Subtipo molecular             | Classificação com o índice de Ki-67 de 14%                             |
|-------------------------------|--|
|                               | Padrão de Imunomarcção   |
| Luminal A                     | RE+ e/ou RP+, HER2- e Ki-67 <14%                                       |
| Luminal B                     | RE+ e/ou RP+, HER2- e Ki-67 ≥14%<br>RE+ e/ou RP+, HER2+ (luminal HER2) |
| Superexpressão de HER2        | RE-, RP- e HER2+   |
| Basaloide                     | RE-, RP-, HER2-, CK5+ e/ou EGFR+                                       |
| Triplo-negativo não basaloide | RE-, RP-, HER2-, CK5- e EGFR-  |

HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; EGFR: receptor tipo 1 do fator de crescimento epidérmico; RE: receptor de estrogênio; RP: receptor de progesterona; CK5: citoceratina 5.

## Subtipos moleculares do câncer de mama

### Luminal A

Os subtipos luminais têm denominação advinda da similaridade que as células neoplásicas desses grupos possuem com as células mamárias normais, que ficam em contato direto com o lúmen dos ductos mamários, as chamadas células luminais<sup>23</sup> (B).

O subtipo molecular luminal A, que representa cerca de 60% dos casos dos carcinomas de mama, apresenta, em relação aos demais, o melhor prognóstico. Na sua maioria, são tumores que apresentam receptor de estrogênio positivo e baixo grau histológico. Os antiestrogênicos, tamoxifeno e inibidores de aromatase, são as terapias alvo-específicas utilizadas para o seu tratamento sistêmico<sup>12</sup> (B).

Classificam-se como luminais A os tumores positivos para receptor de estrogênio (RE) e/ou receptor de progesterona (RP), e negativos para amplificação e/ou superexpressão de HER2<sup>4,7,23,24</sup> (B). Estudos recentes trazem que esse subtipo deve ainda apresentar um índice de Ki-67, avaliado por imunistoquímica, inferior a 14% de células neoplásicas imunomarcadas (Tabela 1)<sup>16,25,26</sup> (B).

### Luminal B

Os tumores do subtipo luminal B exibem, em sua maioria, receptores hormonais positivos, embora por vezes esses sejam expressos em baixos níveis e não raramente apresentem alto índice proliferativo. São caracterizados por expressarem genes associados ao HER2 e a um maior número de genes de proliferação celular, que incluem a expressão de genes MKI67 (Ki-67), CCNB1 e MYBL2. Seu maior índice de proliferação celular traz consigo um pior prognóstico em relação aos tumores luminais A<sup>7,24</sup> (B). A expressão de RE, RP, HER2 e mais recentemente a utilização do índice do Ki-67, distinguem o subtipo luminal A do luminal B<sup>16</sup> (B).

Uma nova estratificação foi proposta para esse subgrupo em: luminal B e luminal HER2. O subtipo luminal B, mais recentemente, tem sido caracterizado pela positividade de pelo menos um dos receptores hormonais, ser HER2 positivo (luminal HER2), e quando o HER2 é negativo, por ter um índice de Ki-67 igual ou

superior a 14% de células neoplásicas imunomarcadas<sup>16,26</sup> (B). Essa nova subclassificação, com a utilização do índice de Ki-67, tem alterado significativamente os valores de prevalência até então encontrados para os subtipos luminais, uma vez que tumores com alto índice proliferativo, até então classificados como luminais A, segundo os novos parâmetros, são classificados como luminais B<sup>16,25</sup> (B).

O subtipo luminal B foi significativamente associado a um maior risco de recorrência e a uma menor sobrevida livre da doença específica em todas as categorias de tratamento adjuvante sistêmico<sup>16</sup> (B); e, ainda, associado à maior possibilidade de resistência ao tamoxifeno, demonstrando se beneficiar mais do que o subtipo luminal A de quimioterapia associada a antiestrogênicos<sup>25</sup> (B).

### Superexpressão de HER2

O subtipo superexpressão de HER2, como o próprio nome indica, possui elevada expressão da oncoproteína HER2, porém apresenta negatividade para receptores hormonais<sup>14</sup> (B). Esse subgrupo possui o segundo pior prognóstico em relação aos demais<sup>7</sup> (B). Pacientes com diagnóstico primário de carcinoma de mama e com superexpressão de HER2 possuem um pior prognóstico em relação aos pacientes que não apresentam essa amplificação gênica. Assim sendo, justifica-se a incorporação do *status* de HER2, juntamente com o *status* de outros fatores prognósticos, a uma decisão clínica sobre a prescrição de qualquer terapia adjuvante sistêmica<sup>21,26</sup> (D,B); entretanto, a utilização de terapia alvo-específica (trastuzumabe), melhora acentuadamente o prognóstico dessas pacientes<sup>27</sup> (B).

A positividade de HER2 parece estar associada relativamente, mas não em absoluto, à resistência às terapias endócrinas. Esse efeito pode ser específico para as terapias moduladoras seletivas do receptor de estrógeno, como o tamoxifeno, e talvez não para terapias de depleção de estrogênio, como os inibidores de aromatase, utilizados em mulheres após a menopausa<sup>21</sup> (D).

As terapias-alvo contra HER2 são muito eficazes, tanto na forma adjuvante, quanto no contexto metastático. O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que melhora as taxas de resposta, reduz a progressão da doença e melhora a sobrevida quando utilizado isoladamente ou adicionado à quimioterapia em câncer de mama metastático<sup>28</sup> (B). O tratamento combinado com o paclitaxel é indicado para as pacientes que não receberam tratamento prévio para o tumor. O trastuzumabe adjuvante reduz o risco de recorrência à metade e a mortalidade em um terço em pacientes com câncer de mama em estágio primário<sup>21</sup> (D). O uso do lapatinibe, outro inibidor da tirosina quinase, que bloqueia tanto o HER2 quanto o HER1, beneficia as pacientes nas quais o uso do trastuzumabe foi ineficaz, controlando sua doença metastática<sup>29</sup> (B).

### Basaloide

O subtipo basaloide, caracterizado pela expressão de vários genes expressos em células basais/mioepiteliais, demonstra padrão prognóstico mais reservado, associado a menor sobrevida livre da doença e a menor sobrevida global. Morfológicamente, é caracterizado por alto grau histológico, por elevado índice mitótico, pela presença de áreas de necrose central e pelo destacado infiltrado linfocitário<sup>30</sup> (B). Apresenta negatividade tanto para os receptores hormonais, quanto para a superexpressão de HER2. Espera-se assim, que pacientes com esse perfil, não se beneficiem do uso do trastuzumabe, nem de terapias hormonais, como o tamoxifeno, e nem dos inibidores de aromatase<sup>31</sup> (B).

Os tumores basaloide têm baixa expressão do gene BRCA1, causada por metilação de seu gene – promotor, por inativação de transcrição de BRCA1, ou por ambos. Na verdade, quase todos os tumores de mama associados a uma mutação BRCA1, seja esporádica ou hereditária, têm um fenótipo basaloide triplo-negativo<sup>23</sup> (B). Demonstra-se forte relação entre a disfunção da via BRCA1 e a expressão de CK5<sup>32</sup> (B).

Devido à ausência de imunomarcagem de RE, RP e HER2, tumores basaloide são ainda chamados por alguns autores de “tumores triplo-negativos” (TTN), no entanto, sabe-se que parte dos tumores triplo-negativos não se equivalem aos basaloide, podendo ser mais bem descritos como “tumores triplo-negativos não basaloide”<sup>25,26</sup> (B). A partir da adição de marcadores imunoistoquímicos aos perfis “triplo-negativos” como a citoceratina 5 ou 5/6 e o EGFR, segundo alguns autores, pode-se fenotipicamente se estimar um perfil gênico do subtipo basaloide<sup>10,11,30,33</sup> (B).

### Mama-normal símile

O subtipo “*normal-like*” ou “mama-normal símile” demonstra elevação na expressão de genes comuns às células epiteliais normais da mama, às células adiposas e a outras células do estroma<sup>4</sup> (B). Esse subgrupo habitualmente apresenta negatividade para os marcadores tumorais usuais e possivelmente representam apenas uma conta-

minação com o tecido mamário normal durante a realização das análises de perfil de expressão gênica<sup>34,35</sup> (B).

### Claudin-low

O subtipo *claudin-low*, recentemente identificado, é caracterizado por uma baixa expressão de genes envolvidos com junções celulares ocludentes e glicoproteínas de adesão célula-célula, incluindo as claudinas 3, 4 e 7; as ocludinas e a E-caderina<sup>9</sup> (B). Apresenta aumento na expressão de marcadores de transição epitélio-mesênquima, de marcadores endoteliais e linfocíticos e de marcadores relacionados a células tronco tumorais, com fenótipo CD44+/CD24-. Apresenta uma baixa ou ausente expressão de marcadores de diferenciação luminal e moderada expressão de genes de proliferação. É normalmente um carcinoma do tipo ductal invasor, com alta frequência de diferenciação metaplásica e medular. Demonstra um padrão imunofenotípico triplo-negativo não basaloide e não possui ainda marcadores imunoistoquímicos protocolados para a sua caracterização e nem terapêutica específica<sup>36</sup> (B).

## Considerações finais

Várias dificuldades são encontradas no diagnóstico dos tumores mamários, e conhecimentos provenientes de ensaios clínicos já são suficientes para compreender que o câncer de mama é uma doença altamente heterogênea, e que a identificação de alvos terapêuticos individuais dentro dos tumores é um passo para aperfeiçoar suas terapias. Portanto é cada vez mais evidente a necessidade de se encontrar uma classificação que possa guiar a tomada de decisão terapêutica.

Conforme estabelecido pelo Consenso de Saint Gallen em 2011, recomenda-se a adoção do painel de fatores preditivos RE, RP e HER2 para todos os casos de câncer mamário, incluindo a pesquisa do Ki-67, o qual avalia a atividade proliferativa e melhor caracteriza os tumores luminais<sup>37</sup> (D). Para a identificação dos subtipos basaloide através da imunoistoquímica, recomenda-se a avaliação da citoceratina 5 e do EGFR<sup>10,11,38</sup> (B).

## Leituras suplementares

- Cianfrocca M, Gradishar W. New molecular classifications of breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 2009;59(5):303-13.
- Geyer FC, Marchiò C, Reis-Filho JS. The role of molecular analysis in breast cancer. *Pathology.* 2009;41(1):77-88.
- Weigelt B, Reis-Filho JS. Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy? *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6(12):718-30.
- Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52.
- Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2005;11(16):5678-85.
- Rakha EA, El-Sayed ME, Reis-Filho JS, Ellis IO. Expression profiling technology: its contribution to our understanding of breast cancer. *Histopathology.* 2008;52(1):67-81.
- Sørlie T, Perou CM, 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 U S A.* 2001;98(19):10869-74.
- Sørlie T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. *Eur J Cancer.* 2004;40(18):2667-75.
- Herschkowitz J, Simin K, Weigman V, Mikaelian I, Usary J, Hu Z, et al. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome biology.* 2007;8(5):R76.

- 10 Bhargava R, Beriwal S, McManus K, Dabbs DJ. CK5 is more sensitive than CK5/6 in identifying the "basal-like" phenotype of breast carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(5):724-30.
- 11 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(16):5367-74.
- 12 Weigel MT, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(4):245-62.
- 13 Abreu Ed, Koifman S. Fatores prognósticos no cancer de mama femina. *Rev Bras Cancerol*. INCA. 2002;48(1):113-31.
- 14 Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist*. 2004;9(6):606-16.
- 15 Marquez A, Wu R, Zhao J, Tao J, Shi Z. Evaluation of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) by chromogenic *in situ*: Hybridization [CISH (TM)] and Immunohistochemistry (IHC) in archival gliomas using bright-field microscopy. *Diagn Mol Pathol*. 2004;13(1):1-8.
- 16 Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki-67 Index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):736-50.
- 17 Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ, Ozbek U, Soran A, Johnson RR, et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2010;116(6):1431-9.
- 18 Cheang MCU, Treaba DO, Speers CH, Olivotto IA, Bajdik CD, Chia SK, et al. Immunohistochemical detection using the new rabbit monoclonal antibody sp1 of estrogen receptor in breast cancer is superior to mouse monoclonal antibody 1D5 in predicting survival. *J Clin Oncol*. 2006;24(36):5637-44.
- 19 Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology. College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2784-95.
- 20 Paredes J, Lopes N, Milanezi F, Schmitt F. P-cadherin and cytokeratin 5: useful adjunct markers to distinguish basal-like ductal carcinomas *in situ*. *Virchows Arch*. 2007;450(1):73-80.
- 21 Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology. College of American pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(1):118-45.
- 22 Rakha E, Tan D, Foulkes W, Ellis I, Tutt A, Nielsen T, et al. Are triple-negative tumours and basal-like breast cancer synonymous? *Breast Cancer Res*. 2007;9(6):404.
- 23 Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, 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.
- 24 Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, 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.
- 25 Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3271-7.
- 26 Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1684-91.
- 27 Rakha E, Reis-Filho J, Ellis I. Combinatorial biomarker expression in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;120(2):293-308.
- 28 Constantinidou A, Smith I. Is there a case for anti-HER2 therapy without chemotherapy in early breast cancer? *Breast*. 2011;20(Suppl 3):S158-S61.
- 29 Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(26):2733-43.
- 30 Cheang MCU, Voduc 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(5):1368-76.
- 31 Irvin Jr. WJ, Carey LA. What is triple-negative breast cancer? *Eur J Cancer*. 2008;44(18):2799-805.
- 32 Ribeiro-Silva A, Ramalho LNZ, Garcia SB, Brandão DF, Chahud F, Zucoloto S. p63 correlates with both BRCA1 and cytokeratin 5 in invasive breast carcinomas: further evidence for the pathogenesis of the basal phenotype of breast cancer. *Histopathology*. 2005;47(5):458-66.
- 33 Livasy CA, Karaca 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(2):264-71.
- 34 Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1160-7.
- 35 Weigelt B, Mackay A, A'Hern R, Natrajan R, Tan DSP, Dowsett M, et al. Breast cancer molecular profiling with single sample predictors: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2010;11(4):339-49.
- 36 Prat A, Parker J, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz J, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(5):R68.
- 37 Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1736-47.
- 38 Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2005;19(2):264-71.