

# CARCINOMAS MAMÁRIOS DE TIPO BASAL: PERFIL CLÍNICO-PATOLÓGICO E EVOLUTIVO

MARINA DE BROTT<sup>1</sup>, FERNANDO AUGUSTO SOARES<sup>2</sup>, MÔNICA MARIA ÁGATA STIEPCICH<sup>3</sup>, VINÍCIUS S. CÚRCIO<sup>4</sup>, HELENICE GOBBI<sup>5</sup>\*

Trabalho realizado no Laboratório de Patologia Mamária, Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, MG

## RESUMO

**OBJETIVO.** Investigar a frequência de carcinomas mamários de fenótipo basal em uma série de tumores triplo-negativos (TTN), definidos pela negatividade para receptores de estrógeno (RE), de progesterona (RP) e HER2.

**MÉTODOS.** Selecionamos 140 TTN, obtendo-se características clínico-patológicas e sobrevida. Microarranjo de tecido (2 cilindros de cada tumor) foi construído e submetido à imunistoquímica para RE, RP, HER2, citoqueratinas (Cks) 5 e 14, EGFR, p63 e p53. Consideramos carcinomas de fenótipo basal os tumores negativos para RE, RP e HER2, e positivos para CK5.

**RESULTADOS.** Encontramos 105 carcinomas de fenótipo basal entre 140 TTN (frequência=75%). A idade média das pacientes foi de 54,8 anos, sendo que 34,3% estavam na pré-menopausa. A maioria dos tumores foi classificada como carcinoma ductal invasor de alto grau. Os TTN exibiram positividade para CK5 (75,0%), CK14 (29%), EGFR (36,4%), p63 (28,6%) e p53 (67,1%). Estadiamento avançado da doença foi observado em 52 pacientes (50%), com diâmetro tumoral maior que 5 cm em 41 casos (39%) e metástases axilares em 61 casos (59,2%). Seguimento clínico foi obtido em 89 pacientes (média=51 meses). Destas, 45 pacientes (50,5%) evoluíram sem doença; 6 (6,7%) estavam vivas com doença e 38 (42,6%) morreram pelo câncer. Recidiva sistêmica ocorreu em 42 pacientes (47,1%), sendo pulmões, cérebro e ossos os principais sítios de metástases. As médias das sobrevidas global e livre de doença foram de 36 e 28 meses, respectivamente.

**CONCLUSÕES.** Nosso estudo confirma comportamento clínico agressivo e elevada frequência dos carcinomas de fenótipo basal entre os TTN, semelhante ao descrito em casuísticas norte-americanas e europeias.

**UNITERMOS:** Neoplasias da mama. Tumores triplo-negativos. Fenótipo basal. Imunistoquímica. Sobrevida.

## \*Correspondência:

Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal de Minas  
Gerais - UFMG  
Departamento de Anatomia  
Patológica e Medicina Legal  
Av. Alfredo Balena, 190 - sala  
305  
Belo Horizonte - MG  
30130-100  
Telefone: (31)34099118 -  
Fax: (31)34099664  
hgobbi@medicina.ufmg.br;  
helenicegobbi@gmail.com

## INTRODUÇÃO

Os carcinomas mamários representam um grupo heterogêneo de tumores que diferem no comportamento, evolução e resposta ao tratamento<sup>1</sup>. Tumores com a mesma classificação histológica podem ter aspectos moleculares e evolução biológica variados. A heterogeneidade molecular dos tumores mamários, não avaliável morfológicamente, é um importante desafio ao estudo e tratamento do câncer de mama<sup>2</sup>. Pesquisas recentes utilizando perfis de expressão gênica, com o emprego de microarranjos de DNA e, posteriormente, perfis imunistoquímicos empregando microarranjos de tecido, permitiram identificar novas categorias

de tumores e desenvolver novo esquema de classificação molecular dos carcinomas mamários associados a diferentes cursos clínicos<sup>3,5</sup>: **luminal A** (positivos para receptores de estrógeno, RE, e para receptores de progesterona, RP; e negativos para HER2); **luminal B** (RE+; RP+; HER2+); **tumores com superexpressão de HER2** (RE-; RP-; HER2+); **tipo basal** (triplo-negativos; RE-, RP-, HER2-; e positivos para citoqueratinas basais); **não classificável** (tumores com negatividade para todos estes marcadores).

Os carcinomas de tipo ou fenótipo basal, como descrito acima, são neoplasias que não expressam receptores hormonais e a proteína do oncogene HER2 (receptor do fator de

1. Professora de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG e Patologista do Laboratório de Anatomia Patológica e Citopatologia Pittella & Andrade, Belo Horizonte, MG
2. Professor titular da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo – FMUSP e Diretor do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital do Câncer A.C. Camargo, São Paulo, SP
3. Patologista do Instituto Fleury, São Paulo, SP
4. Bolsista do Programa de Iniciação Científica do CNPq e aluno do curso de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Belo Horizonte, MG
5. Professora Associada da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Belo Horizonte, MG

crescimento epidérmico tipo 2), sendo por isto referidos como tumores triplo-negativos (TTN) <sup>6,7</sup>. Por outro lado, expressam citoqueratinas (CKs) basais (CK5/6, CK14 e CK17), de forma semelhante ao que se observa nas células mioepiteliais da mama normal. Outros marcadores mioepiteliais, como p63 e P-caderina, também foram demonstrados nos tumores de fenótipo basal, permitindo a sua identificação por meio de um perfil imunoistoquímico definido<sup>8,9,10,11</sup>. Além da expressão de CKs basais, também foi descrita nos tumores de tipo basal positividade para o receptor do fator de crescimento epidérmico tipo 1 (HER1 ou EGFR)<sup>9</sup>, BRCA1<sup>11</sup> e caveolina<sup>12</sup>. A expressão de HER1 foi identificada em 54% dos casos CK5/6-positivos (e em 11% dos casos CK5/6-negativos)<sup>9</sup>, representando um potencial alvo para o tratamento destes carcinomas de mama, por meio de fármacos antagonistas, como o cetuximab, gefitinib, erlotinib, e mais recentemente o lapatinib<sup>13</sup>. Por outro lado, a positividade para BRCA1 em carcinomas de tipo basal, além de estar associada a pior prognóstico pela sua função no reparo de alterações no DNA, é fator preditivo de resposta à quimioterapia<sup>11,14</sup>.

Atualmente não há consenso internacional determinando quais marcadores imunoistoquímicos devem ser empregados para melhor identificar os tumores de tipo basal. Entretanto, a maioria dos autores define carcinomas de fenótipo basal como tumores negativos para RE, RP e HER2 que expressam pelo menos uma das Cks basais (CK5, CK14 ou CK17) <sup>27</sup>.

Morfologicamente, carcinomas de fenótipo basal apresentam predominantemente alto grau histológico, elevada atividade proliferativa e mais frequentemente exibem elementos medulares e metaplásicos<sup>15,16,17</sup>. Além disso, afetam preferencialmente mulheres jovens afro-americanas<sup>18</sup> e estão associados a pior prognóstico, com maior incidência de metástases hematogênicas para pulmões e cérebro<sup>4,7,19,20,21</sup>. A frequência de carcinomas de tipo basal, identificados através de estudos de perfis de expressão gênica e imunoistoquímica em grandes séries de pacientes, varia de 7 a 19% dos tumores de mama<sup>3,5,9</sup>.

Há raros estudos com casuísticas brasileiras avaliando a frequência de carcinomas mamários de tipo basal, assim como a expressão de diferentes marcadores nestes tumores e a evolução clínica das pacientes<sup>8</sup>.

Este trabalho objetiva analisar a frequência de carcinomas de fenótipo basal em uma série de casos de tumores triplo-negativos, estudando as características clínicas, anatomopatológicas, imunofenotípicas e evolutivas.

## MÉTODOS

Selecionamos para este estudo 140 casos de pacientes submetidas a tratamento cirúrgico (mastectomia; quadrantectomia; setorectomia ou tumorectomia) no período de 1985 a 2006, e cujos laudos imunoistoquímicos revelaram negatividade para receptores hormonais (RE e RP) e HER2 (tumores triplo-negativos). Para inclusão neste trabalho, os casos preencheram os seguintes requisitos: ter diagnóstico histológico original de carcinoma mamário invasor; ter testes imunoistoquímicos prévios revelando negatividade para RE, RP e HER2; ter disponibilidade de lâminas e blocos do tumor para reavaliação histológica e novo estudo imunoistoquímico.

## Estudos clínico e anatomopatológico

Os dados clínicos e histopatológicos dos laudos originais foram obtidos a partir de arquivos médicos. A avaliação incluiu: idade ao diagnóstico inicial; raça informada; período reprodutivo (pré ou pós-menopausa); história familiar para câncer de mama; tratamentos complementares; tempo de seguimento clínico; ocorrência de recidivas; tipo e grau histológicos do tumor primário; tamanho do tumor; *status* linfonodal e estadiamento anatomopatológico.

As lâminas originais coradas pelos métodos da hematoxilina-eosina (HE) foram revistas pelo mesmo patologista (MDBA), reavaliando-se tipo e grau histológicos dos tumores. Para a classificação histológica dos tumores, foram empregadas as recomendações de PAGE et al. (1998) e do Colégio Americano de Patologistas (2000)<sup>22</sup>. Para a avaliação do grau tumoral, utilizamos o Sistema de Nottingham<sup>23</sup>.

## Estudo imunoistoquímico

Microarranjo de tecido ("tissue microarray" - TMA) foi construído retirando-se cilindros (1 mm de diâmetro) a partir de blocos de parafina dos casos selecionados, após marcação, nas lâminas originais, de uma ou duas áreas mais representativas e mais preservadas de cada tumor, de forma que o TMA obtido contivesse duas amostras de cada neoplasia. Para a montagem do TMA utilizou-se um equipamento manual da marca *Beecher Instruments*<sup>®</sup>.

Lâminas contendo cortes histológicos sequenciais do TMA foram coradas para RE, RP e HER2 para confirmação do diagnóstico de triplo-negativo. Em lâminas sequenciais (duas lâminas para cada anticorpo, contendo cilindros em duplicata), foram ainda aplicados anticorpos dirigidos aos marcadores de diferenciação basal (CK5 e CK14), além de outros marcadores, como EGFR, p63 e p53 (Tabela 1). O sistema de visualização da reação foi o sistema de amplificação de polímero não biotinilado (*Novolink*<sup>®</sup>, Biosystems, UK). A análise dos marcadores moleculares seguiu critérios referidos na literatura<sup>7,24,25</sup> e os valores de corte empregados encontram-se na Tabela 1.

## Análise estatística

Para analisar a frequência do fenótipo basal e as variáveis clínicas e moleculares foram utilizados os programas Epi-Info<sup>®</sup> (versão 6.0) e MINITAB 14, aplicando-se os testes exato de Fisher ou o teste do Qui quadrado.

Para análise de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier, construindo-se curvas de sobrevida que foram comparadas por meio dos testes de Log-rank e Wilcoxon. Para a análise univariada comparou-se cada variável com a sobrevida das pacientes, sendo incluídos idade, cor, história familiar, *status* menopausal, comprometimento de linfonodos axilares, estadiamento anatomopatológico (que inclui tamanho do tumor e metástases) e expressão de marcadores do fenótipo basal. Aquelas variáveis que mostraram diferença estatisticamente significativa foram incluídas na análise multivariada empregando-se o modelo de regressão de Cox (*software* R). Após todos os passos do processo de seleção, foi obtido o modelo final composto pelas covariáveis: estadiamento anatomopatológico e expressão do marcador CK5.

**Tabela 1 - Anticorpos primários, diluições, fabricantes, recuperação antigênica e valores de corte dos anticorpos utilizados no estudo imunoistoquímico<sup>7,24,25</sup>**

Antígeno	Clone	Diluição	Fabricante	Método de recuperação antigênica	Valores de corte
RE	6F11	1: 1.000	Novocastra	PEV/Citrato pH 6,0	< 1% (negativa)
RP	PgR 312	1: 1.000	Novocastra	PEV/Citrato pH 6,0	< 1% (negativa)
HER2	CB11	1: 800	Novocastra	Sem pré-tratamento	0 ou 1+ (negativa)
CK5	XM26	1: 100	Neomarkers	PP/Citrato pH 6,0	≥ 10% (positiva)
CK14	LL002	1: 400	Biogenex	PP/Citrato pH 6,0	≥ 10% (positiva)
EGFR	31G7	1:200	Zymed	Digestão enzimática	≥ 10% (positiva)
p63	4A4	1: 2.000	Dako	BM/EDTA/TRIS pH 9,0	≥ 10% (positiva)
p53	D0-7	1: 2.000	Dako	PP/Citrato pH 6,0	> 5% (positiva)

PEV=panela elétrica a vapor; PP=panela de pressão; BM=banho-maria

## RESULTADOS

Foram identificados 140 casos de carcinomas mamários invasores triplo-negativos (negativos para RE, RP e HER2) dentre 2.235 tumores submetidos a imunoistoquímica no período analisado (6,3%). A frequência de carcinomas mamários de fenótipo basal foi de 105/140 tumores triplo-negativos (75%). A idade média das pacientes com carcinomas de fenótipo basal, ao diagnóstico inicial, foi de 54,8 anos (variação: 32-86 anos). Detectou-se história familiar positiva para câncer de mama em 27 de 103 pacientes (26,2%), com relato de doença em uma (20,4%) ou mais de uma (5,8%) parente de primeiro grau. A porcentagem de mulheres na pré-menopausa foi de 34,3% (35/102 pacientes), sendo que 7,8% (8/102) delas tinham idade abaixo de 35 anos. Quanto à cor da pele informada, 70/104 pacientes (67,3%) eram referidas como brancas, 5/104 pacientes (4,8%) como negras, 25/104 pacientes (24%) como pardas e 3/104 (2,9%) como de origem asiática.

### Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas dos casos de carcinomas de fenótipo basal

A maioria dos tumores foi classificada como carcinoma ductal invasor sem outra especificação (SOE), representando 80,8% dos casos (84/104 casos). Identificou-se extenso componente de carcinoma ductal *in situ* (mais de 25% do tumor) em 4/84 casos. Foram considerados carcinomas de tipo especial puro 7,7% (8/104) dos tumores, e tipo especial variante, 11,5% (12/104) dos casos. O tipo especial puro mais frequente foi o carcinoma metaplásico (5/104; 4,8%), seguido pelos carcinomas apócrino (2/104; 1,9%) e papilífero (2/104; 1,9%). Dentre os carcinomas de tipo especial variante, o mais comumente observado foi o carcinoma medular atípico (medular variante), representando 3,8% (4/104) dos tumores. Em relação ao grau histológico, foram considerados de alto grau (grau III) 87 de 104 tumores (83,7%) e de grau moderado (grau II) 14 de 104 tumores (13,5%). A maioria deles apresentou baixa formação tubular (97/104; 93,3%), alto grau nuclear (89/104; 85,6%) e índice mitótico moderado (52/104; 50%). Elevada taxa mitótica foi detectada em 42,3% (44/104) das neoplasias.

**Tabela 2 - Expressão de citoqueratinas basais (CK5 e CK14) e outros marcadores associados ao fenótipo basal em 140 casos de carcinomas mamários triplo-negativos**

Marcador	Positivos n (%)	Negativos n (%)	Total n (%)
CK5	105 (75,0)	35 (25,0)	140 (100)
CK14	41 (29,3)	99 (70,7)	140 (100)
EGFR	51 (36,4)	89 (63,6)	140 (100)
p63	40 (28,6)	100 (71,4)	140 (100)
p53	94 (67,1)	46 (32,9)	140 (100)

Os resultados do perfil imunoistoquímico dos tumores triplo-negativos estão resumidos na Tabela 2.

Os carcinomas de tipo basal exibiram positividade para CK14 em 41/105 (39,0%) e para EGFR em 43/105 (41,0%) tumores. Em todos os casos positivos para CK14 coexistiu positividade para CK5. Observou-se ainda imunomarcagem para p63 em 34,3% (36/105 casos) e para p53 em 71,4% (75/105 casos) dos tumores positivos para CK5.

Estadiamento anatomopatológico avançado da doença (3A, 3B, 3C e 4) foi observado em 50,0% das pacientes (52/104). A dimensão tumoral era maior que 5 cm em 39% (41/104) dos casos. Identificou-se *status* linfonodal positivo em 59,2% (61/103) das mulheres. Os principais tipos de tratamento adjuvante administrados foram: quimioterapia (8%), radioterapia (7%), ou ambos (52%).

### Seguimento, evolução clínica e sítios de metástases

Seguimento clínico foi obtido em 89 de 105 pacientes (84,8%), com média de tempo de seguimento de 51 meses (variação de 12 a 148 meses). No grupo de pacientes com seguimento, 50,5% (45/89 casos) evoluíram sem evidência de doença até o término do acompanhamento, enquanto 6/89 pacientes (6,7%) estavam vivas, porém com manifestações

do câncer. Dentre as 89 mulheres com seguimento clínico, 38 morreram em decorrência da doença (42,6%). Recidiva sistêmica foi documentada em 47,1% (42/89) das pacientes, sendo pulmões, cérebro e ossos os principais sítios de metástases hematogênicas, com taxas de 53,4%, 19,3% e 19,4%, respectivamente. Outros locais de metástases foram fígado (Três casos; 7,2%), pleura (Três casos; 7,2%) e mediastino (Dois casos; 4,7%). Observou-se recidiva local em oito casos (19,4%).

A sobrevida global (SG) das pacientes variou de 3 a 145 meses, com sobrevida mediana de 28 meses. Identificou-se pior sobrevida global nas pacientes com TTN basais, em comparação àquelas com tumores TTN não basais (Figura 1A). Após testes de Log-rank e Wilcoxon, verificou-se que a diferença nas curvas do tempo de sobrevida não foi estatisticamente significativa. Quanto à sobrevida livre de doença (SLD), foi observada sobrevida mediana de 20 meses, sendo que em nove casos (15%) identificou-se doença disseminada no momento do diagnóstico inicial. O tempo máximo de SLD foi de 119 meses. Também não identificamos diferença estatisticamente significativa quanto à SLD entre o grupo de pacientes com TTN basais e não basais (Figura 1B).

Após análise multivariada, a qual incluiu as covariáveis estatisticamente significativas na análise univariada (estadiamento anatomopatológico e expressão de CK5), observou-se que a marcação para CK5 definidora do fenótipo basal, estava relacionada a risco de morte 2,4 vezes maior ( $p=0,06$ ), ou seja, o risco de morte de pacientes com tumores positivos para CK5, foi aproximadamente 2,4 vezes o risco daquelas que apresentaram tumores negativos para CK5 (RR=2,433;  $p=0,06$ ; IC95% 0,157-1,070).

### Características clínico-patológicas dos tumores de fenótipo basal nas pacientes pré-menopausa

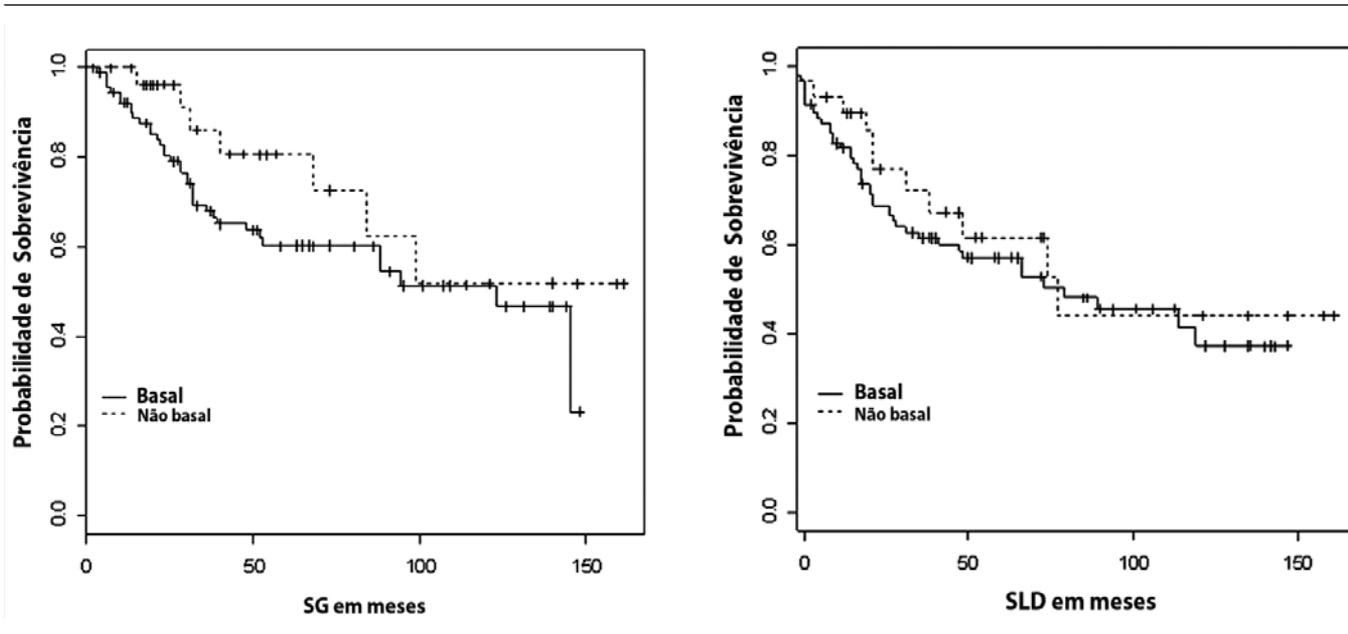
No grupo das mulheres na pré-menopausa, notou-se maior frequência dos carcinomas com diferenciação basal entre os tumores triplo-negativos (79,5%; 35/44 casos). Houve relato de história familiar positiva em 32,4% (11/34) das pacientes. Carcinoma ductal invasor SOE também foi o tipo histológico predominante, representando 94,3% dos casos e exibindo alto grau histológico em 91,4% dos tumores. Identificou-se doença avançada (estadio maior que 3) em 52,9% (18/34) das pacientes, com status linfonodal positivo em 73,5% (25/34) dos casos. Seguimento clínico foi obtido para todas as pacientes do referido período reprodutivo, sendo que 45,7% (16/35) permaneciam vivas e sem evidência de doença até o término do seguimento; 8,6% (3/35 casos) estavam vivas com manifestações da doença e 45,7% (16/35 casos) morreram em decorrência do câncer. Documentou-se recidiva em 18/35 casos (51,4%), com mediana de SLD de 20 meses. A SG variou de 3 a 123 meses (mediana=23 meses).

### DISCUSSÃO

Em nosso trabalho, observou-se frequência inferior dos tumores triplo-negativos (6,3%), em comparação com o relatado em casuísticas estrangeiras (26%;16,3%)<sup>7,18</sup>. É possível que a menor frequência que encontramos seja devida ao critério de negatividade que adotamos para os tumores triplo-negativos ( $\leq 1\%$  de células neoplásicas marcadas), mais indicado atualmente<sup>24</sup>.

A terminologia e definição (morfológica e imunofenotípica) dos carcinomas de tipo basal permanece controversa, tendo

**Figura 1 - A- Sobrevida global (SG) e B- Sobrevida livre de doença (SLD) das pacientes com tumores basais versus tumores não basais (probabilidade de sobrevivência estimada por Kaplan-Meier para tumores basais versus tumores não-basais)**



evoluiu a partir dos trabalhos iniciais de Sorlie et al.<sup>4,5</sup>. Painel imunistoquímico de quatro anticorpos (RE, HER2, HER1 e CK5/6) foi inicialmente proposto por Nielsen et al.<sup>9</sup>, porém ainda não há correlação exata com os perfis genéticos determinados através de microarranjos de DNA. Estudos europeus mais recentes propõem utilizar a expressão de citoqueratinas basais (CK5/6 e/ou CK14) como o elemento definidor do fenótipo basal<sup>10,19,26</sup>. Devido à atual ausência de consenso internacional<sup>27</sup>, optamos por empregar o critério recentemente proposto por Rakha et al.<sup>10</sup>, que definiu a identificação dos carcinomas com diferenciação basal a partir da expressão de CK5/6 e/ou CK14. Encontramos alta frequência de carcinomas de fenótipo basal dentre os tumores triplo-negativos (105/140 tumores; 75%), superior à encontrada por Rakha et al.<sup>7</sup>, que identificaram fenótipo basal em 157/282 tumores triplo-negativos (55,7%).

Em nossa série, a maioria dos tumores basais foi positiva para CK5, expressa em 75% (105/140) dos tumores triplo-negativos. A CK14, além de estar expressa em apenas 29,3% (41/140) dos casos, não identificou nenhum tumor que tenha sido negativo para CK5. Foi elevada a frequência de expressão de p53, identificada em 67,1% (94/140 casos) dos carcinomas triplo-negativos e em 71,4% (75/105 casos) dos tumores com diferenciação basal, semelhante ao já descrito na literatura<sup>7,9</sup>. A imunorreatividade para EGFR e p63 obtida em nossa casuística também foi semelhante à descrita em outros trabalhos, tendo sido observada em 36,4% (51/140 casos) e 28,6% (40/140) dos tumores triplo-negativos, respectivamente. Em apenas cinco casos houve positividade para p63 e negatividade para as citoqueratinas basais.

Nossos resultados confirmam que os carcinomas de fenótipo basal em mulheres brasileiras têm características morfológicas, clínicas e evolutivas semelhantes ao descrito em casuísticas europeias e norte-americanas. Estes tumores são predominantemente carcinomas ductais invasores de alto grau histológico e atividade proliferativa moderada a elevada, com doença avançada no momento do diagnóstico em grande proporção das pacientes (50%)<sup>9</sup>. Dentre os tipos especiais puros e variantes, nossos achados também estão de acordo com a literatura internacional, que relata associação dos carcinomas metaplásicos e medulares com o fenótipo basal<sup>15,16,17</sup>.

Observamos alto índice de metástases sistêmicas (47,1%), com maior frequência para pulmões, cérebro e ossos, do que para fígado. Em contraposição ao achado de outras casuísticas<sup>18,19</sup>, detectamos também alta taxa de metástases axilares, identificada em 59,2% dos nossos casos.

Embora tenhamos detectado maior frequência dos carcinomas de fenótipo basal no grupo de mulheres na pré-menopausa (79,5%), esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p=0,49$ ), assim como os demais parâmetros analisados.

Observamos ainda que o risco de morte para as pacientes com tumores basais foi 2,4 vezes maior que o daquelas com tumores não-basais (RR=2,43;  $p=0,06$ ; IC95% 0,157-1,070). Embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa ( $p=0,06$ ), este dado pode ter relevância particularmente no contexto de tumores triplo-negativos, já que em sua grande maioria correspondem a carcinomas ductais invasores de alto grau histológico. É então essencial a pesquisa de outros fatores prognósticos, além da classificação e gradação histológicas,

neste grupo de tumores. Como adotamos a positividade para CK5 como elemento definidor do fenótipo basal, este resultado aponta o marcador como um possível indicador de pior prognóstico nas pacientes com tumores triplo-negativos, um grupo que ainda não dispõe de terapêutica específica e que apresenta pior resposta às alternativas convencionais de tratamento. Nossos resultados portanto corroboram estudos prévios, que ressaltam a importância de se identificar a diferenciação basal nos tumores triplo-negativos<sup>20,21</sup>.

## CONCLUSÃO

Nosso estudo confirma que os carcinomas de tipo basal são muito frequentes entre os tumores triplo-negativos, têm alto grau histológico e comportamento clínico agressivo, semelhante ao descrito em séries de pacientes norte-americanas e europeias.

## SUORTE FINANCEIRO

CNPQ, CAPES, FAPEMIG

**Conflito de interesse:** não há

## SUMMARY

### BASAL-LIKE BREAST CANCERS: CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES AND OUTCOME

**OBJECTIVE.** The aim of our study was to investigate basal phenotype in a series of triple-negative (estrogen and progesterone receptors-negative and HER2-negative) invasive mammary carcinomas.

**METHODS.** We selected 140 previously tested triple-negative tumors. Clinical, histopathological and survival data were obtained. A tissue microarray containing 2 cylinders from each tumor was constructed and immunohistochemistry for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), HER2, cytokeratins (CK) 5 and 14, EGFR, p63, and p53 was performed. We considered basal like-cancers (BLC) those tumors that were ER/PR/HER2-negative and CK5-positive.

**RESULTS.** We found 105 cases of BLC from 140 triple-negative tumors (frequency=75.0%). The mean age at diagnosis was 54.8 years-old and 34.3% were premenopausal women. The majority of tumors were high grade (83.7%) and of ductal/no-special-type (80.8%). Triple-negative tumors showed immunoreactivity for CK5 (75.0%), CK14 (29.0%), EGFR (28.6%), p63 (28.6%), and p53 (67.1%). Tumor size larger than 5cm was observed in 41 cases (39.0%) and axillary metastases were detected in 61 patients (59.2%). Follow-up was recorded for 89 patients (mean=51 months): 45 patients (50.5%) with no evidence of disease; 6 patients (6.7%) were alive with disease; and 38 patients (42.6%) died of the disease. Relapse was detected in 42 women (47.1%), lungs, brain, and bones being the most common sites of metastasis. The mean overall survival was 36 months and the mean disease-free interval was 28 months.

**CONCLUSION.** Our findings confirmed that BLC are poor prognosis and highly-frequent carcinomas among triple-negative tumors, similar to data previously reported in North American

and European patients. [Rev Assoc Med Bras 2009; 55(5): 529-34]

KEY WORDS: BREAST NEOPLASMS. TRIPLE-NEGATIVE TUMORS. BASAL-LIKE BREAST CANCERS. IMMUNOHISTOCHEMISTRY. SURVIVAL.

## REFERÊNCIAS

- Payne SJL, Bowen RL, Jones JL, Wells CA. Predictive markers in breast cancer - the present. *Histopathology*. 2008;52:82-90.
- Rakha EA, El-Sayed ME, Reis-Filho JS, Ellis IO. Expression profiling technology: its contribution to our understanding of breast cancer. *Histopathology*. 2008;52:67-81.
- Abd El-Rehim DM, Ball G, Pinder SE, Rakha E, Paish C, Robertson JF, et al. High-throughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large well-characterized series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analyses. *Int J Cancer*. 2005;116:340-50.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2000;406:747-52.
- Sorlie 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 USA*. 2001;98:10869-74.
- Reis-Filho JS, Tutt ANJ. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology*. 2008;52:108-18.
- Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AHS, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer*. 2007;109:25-32.
- Matos I, Dufloth R, Alvarenga M, Zeferino LC, Schmitt F. p63, cytokeratin 5, and P-cadherin: three molecular markers to distinguish basal phenotype in breast carcinomas. *Virchow Arch*. 2005;447:668-94.
- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Hu Z, Hernandez-Boussard T, Livasy C, et al. Immunohistochemical and Clinical Characterization of the Basal-Like Subtype of Invasive Breast Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10:5367-74.
- Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Paish EC, Lee AHS, Ellis IO. Breast carcinoma with basal differentiation: a proposal for pathology definition based on basal cytokeratin expression. *Histopathology*. 2007;50:434-8.
- Turner NC, Reis-Filho JS, Russell AM, Springall RJ, Ryder K, Steele D, et al. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *Oncogene*. 2007;26:2126-32.
- Savage K, Lambros MB, Robertson D, Jones RB, 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;13:90-101.
- Katz M, Amit I, Citri A, Shay T, Carvalho S, Lavi S, et al. A reciprocal tensin-3-cten switch mediates EGF-driven mammary cell migration. *Nat Cell Biol*. 2007;9:961-9.
- James CR, Quinn JE, Mullan PB, Johnston PG, Harkin DP. BRCA1, a potential predictive biomarker in the treatment of breast cancer. *Oncologist*. 2007;12:142-50.
- Reis-Filho JS, Milanezi F, Steele D, Savage K, Simpson PT, Nesland JM, et al. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology*. 2006;49:10-21.
- Rodríguez-Pinilla SM, Rodríguez-Gil Y, Moreno-Bueno G, Sarrió D, Martín-Guizarro MC, Hernandez L, et al. Sporadic invasive breast carcinomas with medullary features display a basal-like phenotype: an immunohistochemical and gene amplification study. *Am J Surg Pathol*. 2007;314:501-8.
- Vincent-Salomon A, Gruel N, Lucchesi C, Mac Grogan G, Dendale R, Sigal-Zafrani 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.
- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295:2492-502.
- Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, Jones C, Gillett CE, Hanby A, et al. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Res*. 2007;9:R4.
- Rakha EA, El-Rehim DA, Paish C, Green AR, Lee AHS, Robertson JF, et al. Basal phenotype identifies a poor prognostic subgroup of breast cancer of clinical importance. *Eur J Cancer*. 2006;42:3149-53.
- van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, Haas P, Kallioniemi O, Kononen J, 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.
- Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:966-78.
- Elston CW & Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19:403-10.
- Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17:1474-81.
- 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;25:118-45.
- Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, Sofronis A, Gillett CE, Lakhani SR, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology*. 2006;49:22-34.
- Fadare O, Tavassoli FA. The phenotypic spectrum of basal-like breast cancers: a critical appraisal. *Adv Anat Pathol*. 2007;14:358-73.

---

Artigo recebido: 22/04/08  
 Aceito para publicação: 04/06/09

---