

CARCINOMA DA MAMA DE TIPO BASAL

Fátima SILVA, Sílvia CARVALHO, Fernanda MILANEZI, Fernando C. SCHMITT

RESUMO

O cancro da mama apresenta-se como uma doença heterogénea, não só clínica e histologicamente, como também no seu perfil de expressão genética. A avaliação por cDNA microarrays permitiu re-classificar recentemente os carcinomas da mama invasivos, de acordo com uma assinatura molecular, em três grandes grupos: luminal; com sobre-expressão de HER2 (Human Epidermal Receptor 2 – receptor epidérmico humano 2) e o de tipo basal. Este último é dos três o menos prevalente mas o mais agressivo e aquele que não possui tratamento dirigido, uma vez que não expressa receptores hormonais ou HER2, que são actuais alvos terapêuticos no cancro da mama. Os carcinomas da mama de tipo basal têm sido tema de vários trabalhos de investigação que visam conhecer a sua origem histogenética, bem como a sua caracterização do ponto de vista molecular e imunohistoquímico. O EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor – receptor do factor de crescimento epidérmico), que se encontra sobre-expresso numa elevada percentagem destes carcinomas, é um potencial alvo terapêutico, e ensaios clínicos utilizando fármacos inibidores da sua actividade podem representar importantes avanços na terapia dirigida dos carcinomas da mama de tipo basal.

SUMMARY

BASAL-LIKE CARCINOMA OF THE BREAST

Breast cancer presents as a heterogeneous disease, not only for the clinic and histology, but also in genetic expression profile. Studies using cDNA microarrays have recently led to the re-classification of invasive breast carcinomas, based on their molecular signature, into three main groups: luminal; HER2 (Human Epidermal Receptor 2) overexpressing, and basal-like. Although the latter group is the least prevalent it is the most aggressive one, lacking a target based therapy, since their main characteristic is being negative for hormonal receptors or HER2. So, it is of paramount importance to try to unravel their histogenic origin and characterize their molecular and immunohistochemical profiles. EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), which is overexpressed in a high proportion of these carcinomas, is a potential therapeutic target, and clinical trials with inhibitors of its activity may represent important advances in basal-like breast carcinomas therapy.

F.S., F.M.: Escola de Ciências da Saúde. Universidade do Minho. Braga.
S.C., F.M., F.C.S.: Instituto de Patologia e Imunologia Molecular. Universidade do Porto.
F.C.S.: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.
Porto

© 2008 CELOM

INTRODUÇÃO

O cancro da mama é a neoplasia maligna não cutânea mais frequente no sexo feminino, com incidência crescente sobretudo nos países desenvolvidos. Em Portugal continua a ser a primeira causa de morte oncológica no sexo feminino com cerca de 4500 novos casos/ano¹.

A actual classificação dos carcinomas invasivos da mama pela Organização Mundial de Saúde é histológica e representa uma extensa lista, da qual os tipos histológicos mais frequentes são o carcinoma ductal invasivo (50 a 75% dos casos) e o carcinoma lobular invasivo (5-15%). Os restantes, considerados tipos especiais, são menos frequentes e incluem o carcinoma tubular, mucinoso, medular e metaplásico, entre outros². Os parâmetros obtidos pelo exame patológico tradicional, como tamanho, tipo e grau histológico do tumor, invasão vascular, envolvimento de gânglios linfáticos, índice de proliferação celular e expressão de receptores hormonais, são considerados factores de prognóstico clássicos no cancro da mama². Mas, em geral, não são suficientes para prever o comportamento biológico dos carcinomas, o que motivou a procura por uma nova classificação que reflectisse mais adequadamente o prognóstico dos carcinomas invasivos da mama e suas possibilidades terapêuticas.

A utilização da técnica de cDNA (complementary DesoxiriboNucleic Acid – ácido desoxiribonucleico complementar) *microarray* permitiu correlacionar a diversidade fenotípica dos carcinomas da mama com a expressão génica e assim classificá-los em três grupos principais: o luminal, um sub-tipo que sobre-expressa o HER2 (*Human Epidermal Receptor 2 – receptor epidérmico humano 2*), e um terceiro denominado de tipo basal³⁻⁵. O primeiro grupo apresenta características de células luminais, ao expressar citoqueratinas (CK) 8/18 e 19 e factores de transcrição que incluem o receptor de estrogénio (RE). Este sub-tipo representa cerca de 70% dos cancros da mama invasivos e está associado a um prognóstico mais favorável e a melhor resposta à terapêutica endócrina com tamoxifeno e inibidores da aromatase⁶. O sub-tipo que sobre-expressa o receptor tirosina-cinase HER2 (15 a 30%) apresenta pior prognóstico relativamente aos luminais, mas é elegível para o tratamento com Trastuzumab, um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra o domínio extracelular deste receptor. O terceiro grupo, com diferenciação basal, caracteriza-se pela ausência de receptores hormonais (RE e RP – receptor de progesterona), e de HER2, pela expressão de marcadores característicos das células basais/mioepiteliais³⁻⁶. Os carcinomas de tipo basal, que representam cerca de 2 a 18% dos carcinomas invasivos

da mama, apresentam elevada agressividade e menor taxa de resposta às terapias tradicionais, sem alvo molecular específico⁷, representando por isso uma área de interesse cada vez maior, pois a caracterização do seu perfil molecular poderá conduzir à aplicação de terapias dirigidas.

Apesar desta classificação ter por base a assinatura molecular, a validação, reprodutibilidade, bem como o valor preditivo desta nova taxonomia molecular, necessita de confirmação pela análise de séries de carcinomas da mama para que possa fazer parte da prática clínica. Matos et al (2005) e Livasy et al (2006) demonstraram que é possível reconhecer os sub-tipos de cancros da mama através do fenótipo imunohistoquímico apenas com a utilização de dois anticorpos – contra RE e HER2 – que definem os sub-tipos principais: luminal (RE+/HER2-/+), o que sobre-expressa o HER2 (RE-/HER2+) e o basal (RE-/HER2-). A utilização de marcadores basais/mioepiteliais permite uma caracterização mais completa do fenótipo basal^{8,9}.

CARCINOMA DA MAMA DE TIPO BASAL

Vários estudos têm demonstrado que os carcinomas da mama do tipo basal apresentam características moleculares, histológicas e de comportamento tumoral que lhe conferem prognóstico desfavorável, nomeadamente menor sobrevida e padrão de metastização diferente, com acometimento preferencial do pulmão e cérebro, em tumores sem metástases para os gânglios linfáticos⁷. Estudos de Sorlie et al (2001), demonstram elevada taxa de mortalidade em quatro anos após o diagnóstico, sendo as pacientes afectadas numa idade mais jovem (35-60 anos), com taxas de recidiva da doença superiores a 50%^{4,10}. Parece também existir uma forte relação com cancros da mama hereditários que expressam um fenótipo medular associados a mutação do *BRCA1* (**B**reast **C**ancer 1)^{5,10-12}, e com outro sub-tipo raro de carcinomas da mama, os carcinomas metaplásicos¹³⁻¹⁷. Do ponto de vista molecular a sobre-expressão do EGFR (*epidermal growth factor receptor – receptor do factor de crescimento epidérmico*) e a associação com mutação do gene *TP53* (*Tumor Protein 53*) também parecem conferir maior agressividade ao carcinoma de tipo basal^{4,5,18}.

Marcadores basais/mioepiteliais clássicos são úteis no reconhecimento dos carcinomas basais da mama e, entre eles, destacam-se as moléculas que são expressas constitutivamente pelas células mioepiteliais da camada externa contráctil dos ductos mamários: CK 5, 14 e 17³, P-caderina (P-CD), p63, maspina, proteína S100, actina de músculo liso, calponina, vimentina, entre outras³⁻⁹. O EGFR, um receptor de factor de crescimento com importantes funções

na carcinogénese e progressão tumoral, está igualmente expresso nas células mioepiteliais normais e surge como marcador dos carcinomas da mama de tipo basal.

Com o reconhecimento molecular de carcinomas da mama com diferenciação basal/mioepitelial, várias questões têm sido colocadas, nomeadamente sobre a existência, ou não, de uma lesão precursora, como o carcinoma ductal *in situ* (CDIS), e sobre a histogénese destes carcinomas. Bryan et al (2006)¹⁹ e Paredes et al (2006)⁶, verificaram percentagens semelhantes de CDIS com diferenciação basal, 6% e 10% respectivamente. Livasy et al (2007) demonstraram ainda, que os carcinomas ductais *in situ* de fenótipo basal estavam associados a variáveis de prognóstico desfavorável, como alto grau nuclear, expressão de p53 e elevado índice de proliferação²⁰.

Relativamente à origem mioepitelial vs diferenciação mioepitelial deste sub-tipo tumoral existe muita controvérsia. Alguns sugerem que o retrato imunohistoquímico os remete para uma origem na célula mioepitelial, outros que poderá tratar-se de uma transição epitelial-mioepitelial (*desdiferenciação*), ou ainda que a expressão de um fenótipo misto basal/luminal, aponta para uma origem nas células estaminais⁹. Uma vez que se verificou uma associação entre mutações no *BRCA1* e o fenótipo basal⁵, Foulkes²¹ propôs que este gene pudesse ser um importante regulador da diferenciação das células estaminais, e que a perda da sua função por mutações germinativas ou somáticas poderia impedir a transição/diferenciação para outros tipos celulares²¹. O *BRCA1* é um importante gene de susceptibilidade para o cancro da mama²¹. Codifica uma proteína com diversas funções no desenvolvimento normal da glândula mamária, tais como: resposta à lesão do DNA, regulação transcricional, sinalização do estrogénio e inativação do cromossoma X, entre outras¹³. Quando inativado, desenvolvem-se carcinomas mais agressivos, em idades pré-menopáusicas (30-40 anos), sem envolvimento ganglionar²¹ e que apresentam um fenótipo de tipo *basal* em 80-90% dos casos^{10,11}: alto grau histológico, RE e HER2 negativos e expressão de marcadores basais/mioepiteliais. Esta estreita correlação sugere que a inativação funcional do *BRCA1* poderá ser importante na patogénese de neoplasias esporádicas com fenótipo basal^{11,13-17}.

Livasy et al (2006), demonstraram que os carcinomas da mama de tipo basal expressam um fenótipo mioepitelial incompleto e que co-expressam CK luminiais e basais, o que poderá estar relacionado com uma origem estaminal⁹. Por sua vez, McCarthy et al (2007), num estudo experimental em ratos nos quais foi induzida perda do gene *BRCA1* por metilação na glândula mamária, verificaram a

formação de tumores de tipo basal com elementos metaplásicos, favorecendo a teoria de *regressão* celular para um perfil mioepitelial¹⁷.

• Histopatologia dos Carcinomas de Tipo Basal:

Apesar dos avanços das técnicas moleculares, o exame histológico continua a ser essencial para o diagnóstico dos carcinomas da mama e para o estabelecimento de factores prognósticos. O interesse em reconhecer os carcinomas da mama de tipo basal através do exame histopatológico tem sido cada vez maior, não só porque permite uma abordagem mais imediata, mas também pela evidência de um padrão fenotípico característico⁷. Fulford et al (2006) e Livasy et al (2006) referem que as principais características morfológicas deste grupo de tumores incluem: elevado índice mitótico, cicatriz central acelular, necrose tumoral, crescimento sincicial, margens bem delimitadas e infiltrado linfoplasmocitário^{7,9}.

Embora a maior parte dos carcinomas de tipo basal sejam classificados histologicamente como carcinomas ductais invasivos, vários parâmetros morfológicos estão associados aos carcinomas medulares com mutação do *BRCA1*, nomeadamente alto grau histológico, crescimento sincicial e infiltrado linfoplasmocitário^{10,12}. O carcinoma da mama medular corresponde a cerca de 2% dos carcinomas invasivos e faz parte do espectro de tumores de tipo basal, mas associados a um melhor prognóstico dada a maior quimiossensibilidade¹². Vincent-Salomon et al (2007) demonstraram que os carcinomas medulares e os *basais* partilham diversas alterações genómicas, sendo as mais frequentes: ganhos em 1q, 8q, perdas de regiões do cromossoma X e mutações do *TP53*¹².

Outras duas características morfológicas associadas aos carcinomas de tipo basal, a metaplasia escamosa e presença de células fusiformes, são também encontradas frequentemente num espectro de tumores heterogéneos que expressam igualmente moléculas mioepiteliais: os carcinomas da mama metaplásicos (CMM)^{7,13}. Este grupo corresponde a um sub-tipo muito raro de carcinomas invasivos da mama (1-3,7%)¹⁸, com comportamento agressivo, caracterizado por possuir um fenótipo heterogéneo com áreas de adenocarcinoma pouco diferenciado, estroma condro-mixóide, células fusiformes, diferenciação escamosa e elementos heterólogos. Existem evidências de que o CMM pertence ao grupo de tumores de tipo basal, dado ser negativo para receptores hormonais e HER2, expressar CK e outros marcadores basais/mioepiteliais, e possuir um fenótipo histológico característico dos carcinomas basais¹³⁻¹⁷. Esta associação dos CMM ao fenótipo basal foi descrita por Reis-Filho et al (2003), ao verificarem

que estes tumores apresentam diferenciação mioepitelial com expressão de P-CD em 57,1% e p63 em 62,5% dos casos analisados¹³. Estima-se que cerca de 75% dos CMM expressam marcadores de tipo basal, como o EGFR, com presença de amplificação do seu gene em 34% dos casos¹⁶. Mutações activadoras deste receptor foram descritas em carcinomas do pulmão e neoplasias cerebrais, mas demonstraram-se muito raras em vários outros cancros, nomeadamente da mama¹⁶.

De todo o retrato molecular dos carcinomas da mama de tipo basal, aquele que adquire maior importância actualmente é o EGFR dada a sua sobre-expressão em mais de 50% dos casos e o seu conhecido papel na carcinogénese. Este receptor é, por isso, um potencial alvo terapêutico para os carcinomas de tipo basal.

O RECEPTOR TIROSINA-CINASE EGFR

O receptor do factor de crescimento epidérmico EGFR (gene no 7p11), pertence à família HER ou ErbB, constituída por quatro receptores do tipo tirosina-cinase: EGFR (HER1/c-erbB1), HER2/*neu* (c-erbB2), HER3 (c-erbB3) e HER4 (c-erbB4). Estes receptores desempenham um importante papel em processos fisiológicos, assim como na carcinogénese, ao promover a proliferação celular e sua diferenciação (via da proteína cinase de activação mitogénica - MAPK), sobrevivência (via da proteína cinase fostatidil inositol 3-proteína cinase B – PI3K-Akt) e angiogénese, conferindo assim um pior prognóstico e menor sobrevida associada aos tumores²²⁻²⁴. Foi já estabelecida forte associação destes receptores com os carcinomas invasivos da mama, particularmente em dois dos seus sub-tipos moleculares: os que sobre-expressam HER2 e os carcinomas de tipo basal que sobre-expressam EGFR³⁻⁶. O EGFR está igualmente sobre-expresso em vários tumores sólidos, nos quais se incluem os carcinomas da cabeça e pescoço, neoplasias do cérebro (destaque para o glioblastoma), carcinoma do pulmão não pequenas células (CPNPC), carcinoma do ovário, renal e do cólon.

O EGFR COMO POTENCIAL ALVO TERAPÊUTICO NOS CARCINOMAS DA MAMA DE TIPO BASAL

Independentemente do mecanismo molecular e biológico subjacente à expressão elevada do EGFR nos tumores de tipo basal, esta molécula é, actualmente, um dos potenciais alvos no tratamento destes cancros. Entre os fármacos aprovados para a sua inibição, encontram-se os anticorpos monoclonais contra o domínio extracelular – cetuximab e panitumumab²⁷ – e os inibidores da activi-

dade tirosina-cinase do receptor, como o gefitinib, erlotinib e, mais recentemente, o lapatinib, este último com acção sobre o EGFR e o HER2. O primeiro grupo é administrado por via endovenosa e exhibe especificidade superior, contudo é ineficaz para as formas mutadas do receptor (encontradas em alguns tipos de glioblastomas e de outros tumores sólidos), assim como para o tratamento de metástases cerebrais²⁵. Os inibidores de tirosina-cinase apresentam a vantagem de serem administrados por via oral e inibirem reversivelmente este receptor. O cetuximab e o panitumumab foram aprovados pela *Federal Drug Administration* (FDA) em 2003 e em 2006, respectivamente, para o tratamento do cancro cólon-rectal avançado e os inibidores de tirosina-cinase são já aplicados no tratamento de segunda linha do carcinoma cólon-rectal e do CPNPC, com resultados promissores nos ensaios clínicos^{25,26,29}.

Um estudo conduzido por Lynch et al (2004), refere que um sub-grupo de pacientes que apresentam CPNPC associado a mutações específicas do gene EGFR, possuem maior resposta ao tratamento com gefitinib²⁸. Tsao et al (2005)²⁹, concluíram que a presença de mutações do *EGFR* pode aumentar a resposta a este agente terapêutico (11% vs 4%), mas que a amplificação do gene confere uma resposta ainda superior (20% vs 2%), sendo este último um importante factor preditivo na resposta terapêutica. Em qualquer uma das duas situações não se verificou diferença significativa na sobrevida, todavia foi já referido por outros grupos que o número de cópias do *EGFR* está relacionado com a sobrevida em pacientes tratados com gefitinib²⁹. A associação da amplificação do *EGFR* com melhor resposta terapêutica aos inibidores da actividade tirosina-cinase deste receptor representa uma oportunidade para a realização de ensaios clínicos em carcinomas metaplásicos da mama.

Mais recentemente foi desenvolvido um novo inibidor de tirosina-cinase, o lapatinib, que tem como alvos o EGFR e o HER2 e que parece ser promissor nas neoplasias que sobre-expressam o HER2 resistentes ao trastuzumab²⁶. Para além destes agentes já aprovados no tratamento de outras neoplasias, vários fármacos do mesmo grupo têm surgido e estão a ser avaliados em ensaios clínicos, em monoterapia ou combinados, nos carcinomas de mama avançados com expressão de EGFR²⁶.

OUTROS POTENCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS...

Os avanços recentes na oncologia molecular permitiram reconhecer vários alvos para o tratamento mais efectivo e com menores efeitos adversos, entre os quais, a terapia anti-angiogénica, pelo bloqueio do VEGF (Vascular

Endothelial Growth Factor – factor de crescimento do endotélio vascular); e do seu receptor VEGFR2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor – receptor do factor de crescimento do endotélio vascular), através do bevacizumab, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que inibe o VEGF, e dos inibidores de tirosina-cinase do VEGFR – sunitinib e sorafenib, já aprovados no tratamento de carcinomas renais e do cólon metastáticos^{25,26}.

Destaque também para o *BRCA1*, que poderá ser um importante factor preditivo de resposta à quimioterapia. Estudos recentes demonstraram que tumores com mutação deste gene apresentam uma resposta clínica de 100% ao tratamento neoadjuvante com antraciclinas³⁰. Todavia estudos mais recentes revelam que a sensibilidade aos taxanos parece ser menor nas portadoras de mutação deste gene³¹. Na ausência funcional do *BRCA1*, a apoptose da célula tumoral não é induzida em resposta aos taxanos, mas em contraste, drogas que provocam *quebra* do DNA, como as antraciclinas, são efectivas dada a incapacidade de reparação pelo *BRCA1*³¹. Estas evidências são consistentes com a importância do *BRCA1* na resposta aos agentes quimioterápicos, sendo necessárias mais investigações no sentido de clarificar esta associação preditiva e prognóstica.

CONCLUSÃO

Estas novas evidências permitem-nos conhecer melhor os carcinomas da mama recentemente classificados como de tipo basal, as características que os tornam peculiares e num desafio científico. Vários estudos têm sido conduzidos afim de tornar possível a aplicação de um tratamento dirigido para este grupo de tumores. Neste contexto, o EGFR é aquele que parece constituir o alvo mais próximo. Esta revisão pretende contribuir para uma visão integrada destes carcinomas, demonstrando que existem muitas controvérsias relativamente à sua histogénese e perfil molecular, que poderão influenciar a abordagem terapêutica.

O tratamento individualizado é cada vez mais aplicado, tendo por base os novos conhecimentos moleculares que permitem a selecção de doentes e de terapias efectivas com menores efeitos adversos. Todavia, mais estudos e ensaios clínicos são necessários para determinar o seu benefício.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. Dados epidemiológicos de cancro da mama em Portugal: Retirado de: International Agency for Research on Cancer – IARC: <http://www-dep.iarc.fr>: (acedido em 24 de Setembro de 2007)
2. ROBBINS S, COTRAN R: The female breast, In *Pathologic basis of disease*, 7ª edição, Elsevier Saunders, Philadelphia 2005;pp 1129-51
3. PEROU CM, SORLIE T, EISEN MB et al: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-752
4. SORLIE T, PEROU CM, TIBSHIRANI R et al: Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumour subclasses with clinical implications. *PNAS* 2001;98:10869-74
5. SORLIE T, TIBSHIRANI R, PARKER J et al: Repeated observation of breast tumours subtypes in independent gene expression data sets. *PNAS* 2003;100:8418-8423.
6. PAREDES J, LOPES N, MILANEZI F et al: P-cadherin and cytokeratin 5: useful adjunct markers to distinguish basal-like ductal carcinomas in situ. *Virchows Arch* 2006;450:73-80
7. FULFORD LG, EASTON DF, REIS-FILHO JS et al: Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathol* 2006;49:22-34
8. MATOS I, DUFLOTH R, ALVARENGA M et al: P63, cytokeratin 5 and P-cadherin: three molecular markers to distinguish basal phenotype in breast carcinomas. *Virchows Arch* 2005;447:688-9
9. LIVASY CA, KARACA G, NANDA R et al: Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006;19:264-271
10. TURNER NC, REIS-FILHO JS: Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype. *Oncogene* 2006;25:5846-53
11. TURNER NC, REIS-FILHO JS, RUSSEL AM et al: BRCA1 dysfunction in sporadic basal like breast carcinoma. *Oncogene* 2007;26:2126-32
12. VINCENT-SALOMON A, GRUEL N, LUCCHESI C et al: Identification of typical medullary breast carcinoma as a genomic subgroup of basal-like carcinomas, a heterogeneous new molecular entity. *Breast Cancer Res* 2007;9:R24
13. REIS-FILHO JS, MILANEZI F, PAREDES J et al: Novel and classic myoepithelial/stem cell markers in metaplastic carcinomas of the breast. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2003;11:1-8
14. REIS-FILHO JS, MILANEZI F, CARVALHO S et al: Metaplastic breast carcinomas exhibit EGFR but not HER2, gene amplification and overexpression: immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization analysis. *Breast Cancer Res* 2005;7:1028-35
15. REIS-FILHO JS, MILANEZI F, STEELE D et al: Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathol* 2006;49:10-21
16. REIS-FILHO JS., PINHEIRO C., LAMBROS MBK et al: EGFR amplification and lack of activating mutations in metaplastic breast carcinomas. *J Pathol* 2006;209:445-453
17. MCCARTHY A., SAVAGE K., GABRIEL A et al: A mouse model of basal-like breast carcinoma with metaplastic elements. *J Pathol* 2007;211:389-398
18. JONES C, FORD E, GILLET C et al: Molecular cytogenetics of sub-groups of grade III invasive ductal breast carcinomas with different clinical outcomes. *Clin Cancer Res* 2004;10:10869-74
19. BRYAN BB, SCHNITT SJ, COLLINS LC: Ductal carcinoma in situ with basal-like phenotype: a possible precursor to invasive basal-like breast cancer. *Mod Pathol* 2006;19:617-621

20. LIVASY CA, PEROU CM, KARACA G et al: Identification of a basal like subtype of breast carcinoma ductal in situ. *Hum Pathol* 2007;38:197-204
21. FOULKES WD: BRCA1 functions as a breast stem cell regulator. *J Med Genet* 2004;41:1-5
22. HERBST RS: Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:21-6
23. PÉREZ-SOLER: RHER1/EGFR targeting: refining the strategy. *Oncologist* 2004;9:58-67
24. JORGENSEN JT, VANG NIELSEN K, EJLERSTEN B: Pharmacodiagnosics and targeted therapies – a rational approach for individualizing medical anticancer therapy in breast cancer. *Oncologist* 2007;12:397-405
25. HATAKE K, TIKUDOME N, ITO Y: Next generation molecular targeted agents for breast cancer: focus on EGFR and VEGFR pathways. *Breast Cancer* 2007;14:132-149
26. WIDAKOWICH C, AZAMBUJA E, GIL T et al: Molecular targeted therapies in breast cancer: where are we now?. *Int J Bioch Cell Biol* 2007;39:1375-87
27. GIUSTI RM, SHASTRI AK, COHEN MH et al: FDA Drug summary: Panitumumab (Vectibix™). *Oncologist* 2007;12:577-583
28. LYNCH TJ, DAPHNE WB, SORDELLA R et al: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:1-10
29. TSAO MS, SAKURADA A, CUTZ JC et al: Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005;353:133-144
30. JAMES CR, QUINN JE, MULLAN PB et al: BRCA1, a potential predictive biomarker in the treatment of breast cancer. *Oncologist* 2007;12:142-150
31. BYRSKI T, GRONWALD J, HUZARSKI T et al: Response to neo-adjuvant chemotherapy in women with BRCA1-positive breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108:289-296