

Cânceres de Mama Triplo Negativos e Inflamatórios

Breast Cancer Triple Negatives and Inflammatory

Susana Ramalho*
Otavio Martucci*
Guilherme Redi*
Alice Helena Rosante Garcia*
Juvenal Antunes de Oliveira Filho*

Resumo

Revisados 415 pacientes no período de 1988 a 2006 admitidos na ONCOCAMP. Através da histologia identificou-se: 318 casos como CDI e 16 CI. Agrupou-se 37 casos CTN (HER-2, receptores de estrógeno (RE) e progesterona (RP) negativos). Aplicou-se o método Kaplan-Meier e Log-Rank. A SG e SLD para o grupo CDI, quando estratificada pela situação linfonodal e pelo RE, confirmam os dados da literatura. Há uma melhora nos pacientes após o ano de 1998, com uma SLD de 70% e 43% ($p=0,01$) e a SG de 74% versus 52% ($p=NS$), com 10 anos de acompanhamento. No grupo CTN a SG e a SLD foram de 46% e 30% em 10 anos, respectivamente, após quatro anos ocorrem eventos constantes, indicando recidivas tardias. No grupo de CI a SG foi de 16% em 4 anos. Esta análise mostra diferenças na SG e SLD no grupo CDI após mudança de protocolo no início de 1998 com o acréscimo dos taxanos à quimioterapia adjuvante e também pela diminuição do tamanho tumoral ao diagnóstico. Os resultados do grupo CI refletem seu comportamento agressivo e embora com incidência baixa, deve-se pensar em novas linhas terapêuticas, da mesma maneira que o grupo CTN, que precisa de uma abordagem diferenciada para diminuir a frequência de recidivas tardias.

Palavras-chave

Câncer de mama, carcinoma inflamatório, triplo negativo.

Abstract

We reviewed our database of 415 patients followed from 1988 to 2006. It was identified 318 IDC, 37 triple negative (ER, PR and Her2 negative) and 16 IBC cases. It was used the Log-Rank test and Kaplan-Meier. In the IDC group, results of DFS and OS confirmed data from literature and DFS regarding to estrogen receptor and linfonodal status were statistically significant. In 1998 an important improvement was observed in the DFS in the IDC group. OS before 1998 was 52% and after 1998 was 74% ($P=NS$) while DFS was 43% and 70% respectively ($P=0.01$). Triple negative cancer patients had a ten-year follow-up with OS and DFS of 46% and 30%. There were more relapses after 4 years from the diagnosis. The IBC group had 16% OS in four years. Changes in adjuvant chemotherapy for breast cancer after 1998, insertion of taxanes and decreasing tumor size, especially for IDC, had a deep impact in the OS and DFS. IBC remains the most aggressive histological type and remind us the need for more systemic control. As for the triple negative, it requires more specific therapies to avoid late relapses.

Key Words

Breast cancer, inflammatory breast cancer, triple negative.

O câncer de mama é uma patologia de grande importância e prevalência em um serviço de oncologia. Os cânceres de mama são um grupo bastante heterogêneo com características clínicas, patológicas e moleculares muito distintas que podem determinar prognósticos muito diferentes (1). O prognóstico de

uma paciente é definido como a previsão do comportamento de um tumor da mama havendo ou não uma terapia local ou sistêmica (2). Existem diferentes variáveis que determinam prognóstico e/ou predizem resposta ao tratamento, influenciando na sobrevida. Os recentes avanços no diagnóstico e na terapêutica do câncer de mama levaram a impactos muito positivos na sobrevida das pacientes com câncer de mama em países desenvolvidos (3). Um dos maiores avanços foi a adoção da quimioterapia adjuvante que é indicada de acordo

* Clínica ONCOCAMP -Campinas – SP - Brasil. Susana Ramalho – ONCOCAMP - Rua Padre Joaquim Gomes, 149 - CEP: 13073-400 – Campinas – SP - e-mail: susana@oncocamp.com.br

com os fatores prognósticos que determinam o risco de recorrência e morte. Os fatores prognósticos estabelecidos como importantes são: idade da paciente, o tamanho do tumor, a situação linfonodal, o status do receptor hormonal, o status do HER-2 e o grau histológico (4). Neste estudo foi feito um levantamento dos casos de câncer de mama tratados na instituição OncoCamp no período de 1988 a 2006, com o objetivo de conhecer as especificidades dos pacientes tratados e estimar sua sobrevida global e a livre de doença. Destacou-se dentro desta casuística três grupos: carcinoma ductal invasivo, triplo negativo e o inflamatório. O primeiro por representar o tipo histológico mais freqüente, o triplo negativo um subgrupo identificado por análise imunohistoquímica que apresenta pior prognóstico e o tipo inflamatório por ser um dos tipos mais agressivos de carcinoma primário da mama (5, 6)

MATERIAL E MÉTODOS

Entre maio e julho de 2007, verificou-se que 415 pacientes eram elegíveis para o estudo proposto. Os critérios de elegibilidade compreenderam o diagnóstico de câncer de mama com seu respectivo exame comprobatório (anátomo patológico); a data não poderia ser posterior a novembro de 2006, a fim de se obter um mínimo de 6 meses de seguimento; da mesma maneira a data da última consulta não poderia ser inferior a 12 meses da data de análise para os pacientes vivos, caso contrário seria considerada perda de seguimento. As variáveis consideradas para análise foram: idade ao diagnóstico, uso de terapia de reposição hormonal, status pré ou pós-menopausa, se submetido à cirurgia, se realizou mastectomia ou cirurgia conservadora. Os tumores foram classificados de acordo com o TNM, e o estágio considerado foi somente o estágio patológico (7). A definição do tipo histológico foi coletada do anátomo patológico podendo ser do resultado da imunohistoquímica preferencialmente. As pacientes, cujo status do HER-2 na imunohistoquímica foi negativo, foram agrupadas com as pacientes com score 0 ou 1+. Para os carcinomas de mama inflamatórios se considerou somente o exame patológico. As pacientes que possuíam somente a descrição clínica clássica de Haagensen foram excluídas, pela ausência de dados objetivos e comprobatórios (8). Em relação à quimioterapia adjuvante optou-se em não especificar as drogas usadas em cada caso, apenas se considerou as mais freqüentes, avaliando antes e depois da introdução dos taxanos. Antes de 1998 os esquemas quimioterápicos mais utilizados foram: FAC (fluorouracil, adriamicina e ciclofosfamida), FEC (fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida) e CMF (ciclofosfamida, metotrexate e fluorouracil). Enquanto após 1998 os esquemas mais encontrados foram: AC-T (adriamicina, ciclofosfamida e paclitaxel), TAC (adriamicina, ciclofosfamida e paclitaxel) e 3FEC-3T (fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida e docetaxel). Concomitantemente, observou-se também o uso da hormonioterapia e da radioterapia.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada a análise descritiva de todas as variáveis coletadas. Para a sobrevida global (SG) se considerou a data do diagnóstico (que coincidia com o exame patológico) até a data da última consulta, quando paciente vivo, ou até a data do óbito. Os pacientes cuja causa do óbito não estava relacionada com a doença foram censurados na data do óbito. Para a sobrevida livre de doença (SLD) a data da cirurgia foi considerada como data de partida (remissão completa) até a data da última consulta ou a data do evento da recidiva, independente se local ou sistêmica, ou ainda a data do óbito. Para esta curva, considerou-se evento a recidiva ou óbito relacionado à doença. As curvas foram estimadas de acordo com o método Kaplan-Meier e quando comparadas através do teste Log-Rank (9). As análises foram realizadas usando o software SPSS e considerou-se como p-value significativo quando menor que 0,05.

Tabela 1
Características dos pacientes com Câncer de Mama

| Histologia | Invasivo Ductal (318) | **Triplo Negativo (37) | Inflamatório (16) |
|--|-----------------------|------------------------|-------------------|
| Idade – anos (mediana/range) | 52 (24-84) | 51 (38-77) | 46 (34-85) |
| Agrupada: | | | |
| > 50 anos | 177 (55,7%) | | 02 (12,6%) |
| 36 a 50 anos | 123 (38,7%) | 20 (54,1%) | 07 (43,7%) |
| ≤ 35 anos | 18 (5,7%) | 17 (45,9%) | 07 (43,7%) |
| Uso TRH | 30 (9,4%) | 02 (5,4%) | 00 |
| Pré-Menopausa | 126 (39,6%) | 21 (56,8%) | 09 (56,3%) |
| Submetido à cirurgia | 315 (99,1%) | 37 (100%) | 14 (87,5%) |
| Mastectomia | 137 (43,5%) | 17 (45,9%) | 12 (85,7%) |
| Estádio* | | | |
| I | 72 (23,2%) | 11 (30,6%) | -- |
| IIA-IIIB | 163 (52,6%) | 15 (41,7%) | -- |
| IIIA-IIIB-IIIC | 65 (21,0%) | 09 (25,0%) | 14 (93,3%) |
| IV | 10 (3,2%) | 01 (2,8%) | 01 (6,7%) |
| Tamanho tumoral* | | | |
| T1 | 114 (36,8%) | 23 (62,1%) | -- |
| T2 | 155 (50,2%) | 08 (21,7%) | -- |
| T3 | 25 (8,2%) | 04 (10,8%) | -- |
| T4 | 15 (4,7%) | 02 (5,4%) | 16 (100%) |
| Linfonodos* | | | |
| N0-ND | 150 (48,6%) | 23 (62,1%) | -- |
| N1 | 102 (33,0%) | 08 (21,7%) | -- |
| N2 | 30 (9,7%) | 04 (10,8%) | 04 (28,6%) |
| N3 | 27 (8,7%) | 02 (5,4%) | 10 (71,4%) |
| RE* – positivo | 152 (47,8%) | -- | 06 (46%) |
| RP* – positivo | 121 (38,1%) | -- | 05 (41%) |
| Grau Histológico* | | | |
| I-II | 62 (22%) | -- | -- |
| III | 220 (78%) | 30 (100%) | 10 (100%) |
| Grau Nuclear* | | | |
| 1-2 | 149 (56,4%) | 11 (35,5%) | 03 (33,4%) |
| 3 | 115 (43,6%) | 20 (64,5%) | 06 (66,7%) |
| Tratamentos Adjuvantes | | | |
| Quimioterapia | 245 (77%) | 32 (86,4%) | 12 (80,0%) |
| Radioterapia | 245 (77%) | 28 (75,6%) | 12 (80,0%) |
| Hormonioterapia | 158 (49,7%) | 01 (2,7%) | 06 (40,0%) |
| Vivos | 229/318 (72%) | 24/37 (64,8%) | 05/16 (31%) |
| Morte NÃO relac. | 16/89 (18%) | 02/13 (15%) | 03/11 (27%) |
| Seguimento (med/range) | 68 (2-279) | 47 (8-186) | 31 (6-54) |

* Há casos faltantes. TRH: terapia de reposição hormonal; RE: receptor de estrogênio; RP: receptor de progesterona. Morte não relacionada ao Carcinoma.

** Tipo Histológico: Invasivo Ductal 26 (70,3%); Inflamatório 03 (8,1%); Medular 03 (8,1%); Outros 05 (13,5%).

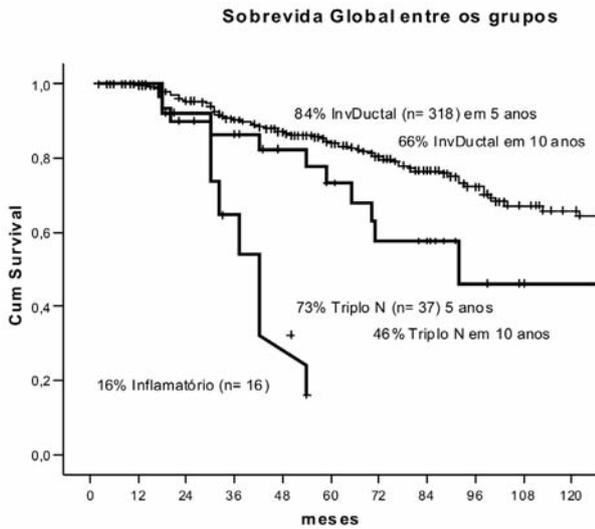


Figura 1. Sobrevida global estratificado por grupos.

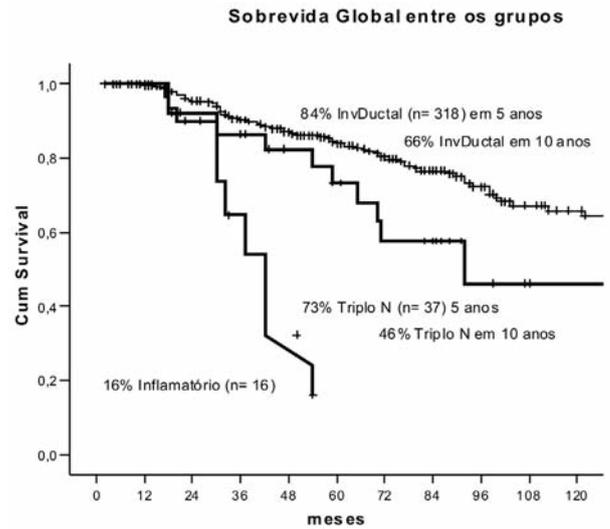


Figura 4. Sobrevida livre de doença por status linfonodal.

SLD (CDI) comparando antes/depois de 1998

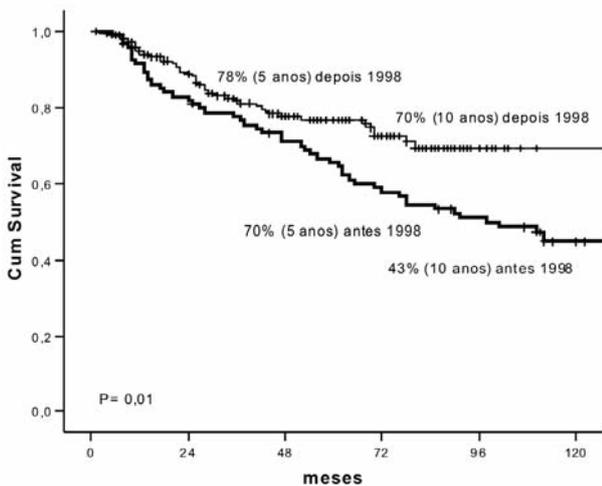


Figura 2. Sobrevida livre de doença pré e pós 1998.

SLD (CDI) por Receptor de Estrógeno

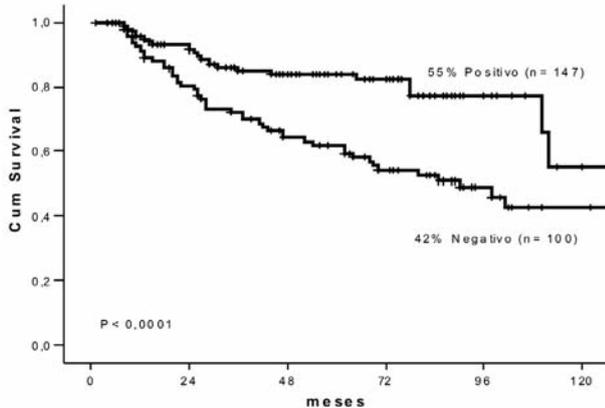


Figura 3. Sobrevida livre de doença por receptor estrogênico.

RESULTADOS

Dos 415 pacientes diagnosticados com câncer de mama, a mediana de idade foi de 53 anos (24-87), sendo somente um do sexo masculino e 15 (3,6%) pacientes eram não brancos. Estavam na pré-menopausa 176 (42,4%) pacientes e 36 (8,7%) fizeram terapia de reposição hormonal (TRH). Foram submetidas a cirurgia 407 (98%) pacientes e destas 184 (45,2%) a mastectomia. A distribuição em relação ao estágio foi: 26,3% no estágio I; 47,7% no estágio II; 22,3% e 3,7% no estágio III e IV, respectivamente. A distribuição por histologia foi: CDI 318 (76,6%); invasivo lobular 21 (5,1%); Inflamatório 16 (3,9%); medular 13 (3,1%); *in situ* ductal 10 (2,4%); outros 23 (5,5%) e desconhecidos 14 (3,4%). Foi possível identificar que 86 (20,7%) pacientes tinham histórico de câncer na família e que 77 (18,6%) eram fumantes. A mediana de seguimento foi de 5,3 anos (0,1-23,2) sendo que 71,3% permanecerem vivos. A SG foi de 83% em 5 anos e 65% em 10 anos. O surgimento de uma nova neoplasia foi observada em cerca de 29 (7%) pacientes, sendo 8 (28,5%) na mama oposta, 1 (3,5%) leucemia mielóide aguda e 20 (69%) outras neoplasias. A perda de seguimento não alcançou 4%.

O próximo passo foi estabelecer as características dos grupos a serem enfocados, ou seja, o CDI, o triplo negativo e o inflamatório (Tabela 1) e as suas respectivas sobrevidas (Figura 1). O CDI totalizou 318 pacientes, onde a mediana de idade foi de 52 anos (24-84). Somente 30 pacientes (9,4%) fizeram uso da TRH e 126 (39,6%) casos estavam na pré-menopausa. Do total 99,1% das pacientes se submeteram a cirurgia e destas 137 (43,5%) fizeram mastectomia. O estágio ficou distribuído entre 72 (23,2%) casos no estágio I; 163 (52,6%) no IIA-IIB; 65 (21%) no IIIA-IIIIB-IIIC e no estágio IV somente 10 (3,2%). Em relação ao tamanho tumoral tivemos 36,2% T1; 50,2% T2; 8,1% T3 e 4,8% T4, encontrando uma diferença na distribuição do tamanho tumoral antes e depois de 1998 (p = 0,031). Enquanto a situação linfonodal foi de NO e ND (não dissecado) = 150 (48,6%); N1 = 102 (33%); N2 = 30 (9,7%); N3 = 27 (8,7%). Os RE e RP positivos foram de 152 (47,8%) e 121 (38,1%), respectivamente. O grau histológico I-II se apresentou em 62 (22%) e o grau III em 220 (78%), enquanto o grau nuclear 1-2 estava presente em 149 (56,4%) pacientes e o grau III 115 (43,6%). Em relação aos tratamentos adjuvantes 245 (77%) pacientes se submeteram a quimioterapia e radioterapia e 158 (49,7%) a hormonioterapia. A mediana de seguimento deste grupo foi de 68 meses (2-279), sendo que 229 (72%) dos pacientes estão vivos. A causa principal de

óbito, quando relacionado à doença, foram as metástases, em 58 (79,4%) seguida por falência de múltiplos órgãos 6 (8,2%) e outras causas 9 (12,3%), sendo uma delas uma nova neoplasia. Neste grupo foram censurados 16 pacientes que tiveram causa de óbito não relacionada à doença. A SG foi de 84% e 66% em 5 e 10 anos e a SLD de 72% e 53% em 5 e 10 anos. No momento em que se agrupou por período de diagnóstico antes e depois de 1998, a SG foi de 52% e 74% ($p=0,01$) para as pacientes com diagnóstico anterior e posterior a esta data, respectivamente (Figura 2). A avaliação da SLD pelo receptor de estrógeno (Figura 3) e pela situação linfonodal (Figura 4) tiveram resultados significativos sugerindo uma forte influência na SLD ($p < 0,0001$ e $p = 0,002$).

O subgrupo com triplo negativo foi composto por 37 casos com uma mediana de idade de 51 anos (38-77), 21 (56,8%) pacientes estavam na pré-menopausa. Todas foram submetidas à cirurgia, sendo que 17 (45,9%) fizeram mastectomia. A distribuição por estágio foi: I= 11 (30,6%); IIA-IIB= 15 (41,6%); IIIA-III B-III C= 9 (25%) e IV= 1 (2,8%) enquanto a situação linfonodal foi: NO e ND= 23 (62,1%); N1= 8 (21,7%); N2= 4 (10,8%) e N3= 02 (5,4%). O tipo histológico deste grupo foi: CDI= 26 (70,3%); Inflamatório e medular= 03 (8,1%) cada e outros= 5 (13,5%). Todos os casos tinham grau histológico III e grau nuclear 1-2= 11 (35,5%) e 3= 20 (64,5%). A mediana de seguimento deste grupo foi de 47 meses (8-186), sendo que 24 (64,8%) permanecem vivos. A causa de óbito principal foi metástase em 10 (91%) dos casos e 1 falência de múltiplos órgãos. Dois óbitos foram censurados por terem a causa não relacionada à doença. Este grupo apresentou uma SG de 73% e 46% em 5 e 10 anos, enquanto a SLD 67% e 30% em 5 e 10 anos. Quando se estratificou este grupo em submetidos ou não a quimioterapia adjuvante, encontrou-se uma SG 64% versus 20% em 5 anos ($p < 0,0001$) a favor do grupo que foi submetido à quimioterapia (QT).

O grupo com diagnóstico de Inflamatório estava presente em 16 casos cuja mediana de idade foi 46 anos (34-85), 9 (56,3%) estavam na pré-menopausa. Foram submetidos a cirurgia 14 (87,5%) e destes 12 (85,7%) fizeram mastectomia. Em relação ao estágio, 14 (93,3%) eram IIIA-III B-III C e 1 (6,7%) estágio IV. Em relação a situação linfonodal, haviam 10 (71,4%) casos com N3 e 4 (28,6%) N2. O grau histológico III esteve presente em 10 pacientes e o grau nuclear 1-2 em 3 (33,4%) e o grau 3 em 6 (66,7%) pacientes. O tratamento adjuvante foi utilizado em 12 (80%) dos casos. A mediana de seguimento foi de 31 meses (6-54) e somente 5 (31%) pacientes estão vivos. As causas de óbitos dos 8 pacientes foram metástases, enquanto 3 pacientes foram censurados por terem causa de óbito não relacionada à doença. Em 4 anos a SG foi de 16% e enquanto a SLD em 2 anos foi de 16%.

DISCUSSÃO

O tipo histológico mais freqüente foi o CDI com 318 pacientes. A SG e a SLD encontrada, neste grupo, confirma os dados da literatura, da mesma maneira, mediante a estratificação por situação linfonodal ou estadiamento (10, 11). Uma mudança importante na sobrevida das pacientes não metastáticas ao diagnóstico (308 – 97%) foi encontrada na alteração do protocolo que ocorreu a partir do ano de 1998. Acompanhando as evidências internacionais apresentadas para a comunidade científica por Henderson et al, a OncoCamp inseriu ao esquema clássico do tratamento adjuvante (doxorubicina e ciclofosfamida) a droga paclitaxel. Este foi o início da adição dos taxanos à quimioterapia adjuvante cujo benefício foi posteriormente confirmado em vários estudos (12, 13, 14). Os resultados evidenciam a diferença dos grupos tratados com e sem esta droga, sendo a SG de 52% e 74%, respectivamente ($p = 0,01$). Outro aspecto relevante é que o grupo que não usou a droga parece estabilizar somente depois de 13 anos,

enquanto o outro grupo a partir do 5º ano já não apresenta eventos. Neste grupo com diagnóstico a partir de 1998 temos aproximadamente 64% com RE positivo e 49% com axila positiva. Outro aspecto a ser considerado foi a progressiva diminuição do tamanho dos tumores ao diagnóstico após 1998, resultado de diagnóstico mais precoces. Na avaliação de risco de recidiva dos tumores primários da mama, estudos prévios consideram o status linfonodal e o tamanho do tumor fatores prognósticos importantes (15, 16).

Hilsenbeck et al consideraram em seu estudo que como parâmetro isolado, o estado dos linfonodos axilares é o fator preditivo mais importante na sobrevida (11). Portanto, replicamos esta análise com a situação linfonodal (NO, N1-N2 e N3) com resultados confirmatórios. Os receptores hormonais, principalmente o receptor de estrógeno é um fator prognóstico importante (2). Em nossa avaliação o impacto na SG e na SLD foi significativo ($p = 0,006$ e $p < 0,001$).

Na avaliação do grupo triplo negativo, uma consideração importante a ser feita reside no fato de que o tumor triplo negativo, considerado neste estudo, como RE, RP e HER-2 negativos, começaram a ser estudados a partir de análises de biologia molecular. Sorlie e Perou, analisando o DNA dos cânceres de mama por micro-arranjos descreveram 5 subtipos: a) os receptores hormonais positivos: luminal A, luminal B; b) os que não expressam receptores hormonais: expressa somente HER-2; normal-like; e *basal-like* com positividade para receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR) e sem expressão de HER-2 (subtipo: triplo negativo) (17, 18).

As análises por DNA micro-arranjo e imunohistoquímica demonstraram que 80 a 90% do tumor “triplo negativo” são *basal-like* e têm comportamento similar (19).

No nosso estudo o perfil do triplo negativo foi baseado somente no resultado da imunohistoquímica e por isso, consideramos da mesma maneira que o *basal-like*. O tumor chamado triplo negativo representa aproximadamente 15% dos cânceres de mama e está associado a um pior prognóstico e uma menor sobrevida independente do estágio (17, 18, 20).

A representatividade do triplo negativo na nossa casuística chegou a 9% sendo que a SG e a SLD foram 46% e 30% em quase 10 anos de seguimento. Haffty et al na análise de 117 pacientes, com tumor triplo negativo, encontraram uma SG de 73% em 10 anos, entretanto, não havia diferença estatística quando comparada com o grupo não triplo negativo. Liedtke et al. relataram uma SG em 5 anos de 258 pacientes triplo negativo de 66% (21). Observamos que os pacientes apresentavam recidivas tardias, após 4 anos e sobrevida melhor, de maneira significativa, se submetidas à quimioterapia adjuvante. Embora tenhamos um tempo de seguimento aceitável, o impacto deste achado é discutível, devido ao pequeno número de pacientes. Ainda assim, confirma as recentes publicações de que os tumores triplo negativo são responsivos à quimioterapia neoadjuvante e adjuvante e à radioterapia (22). O grupo dos cânceres de mama inflamatório, com 16 pacientes, foi selecionado apenas pelos critérios patológicos por se tratar de uma análise retrospectiva, de modo que excluímos o que é uma distinção difícil entre os cânceres de mama que são localmente avançados e com características inflamatórias (secundário) e o câncer de mama inflamatório (primário) (23).

Confirmamos sua taxa de sobrevida baixa e com constante freqüência de eventos em menos de 5 anos, com alta mortalidade, como relatados em outros estudos (24).

O índice de recidiva precoce no grupo inflamatório, mesmo com grande porcentagem de casos sendo submetidos à quimioterapia neo-adjuvante, parece não minimizar seu prognóstico ruim.

CONCLUSÃO

Nesta revisão procuramos identificar e estudar através do nosso banco de dados o comportamento dos cânceres de mama tratados na ONCOCAMP. Devido a natureza retrospectiva desta análise ficamos sujeitos a diferentes diagnósticos anátomo-patológicos e imunohistoquímicos, assim como tratamentos cirúrgicos distintos. Entretanto, diversos aspectos foram identificados, tais como as mudanças ocorridas na terapêutica do câncer de mama nos últimos 18 anos, a confirmação de alguns fatores preditivos na sobrevida, como no CDI, os receptores de estrogênio, a situação linfonodal, além da melhora da SG e SLD a partir do ano de 1998 após a introdução dos taxanos nos protocolos de quimioterapia adjuvante e também pela diminuição do tamanho tumoral ao diagnóstico, fato sem uma explicação, a não ser pela possibilidade da paciente ter sido diagnosticada mais precocemente. Em relação ao triplo negativo e ao inflamatório, ficou a certeza da necessidade premente da inserção de novas abordagens terapêuticas, com estudos controlados e randomizados, na tentativa de minimizar as características agressivas e de prognóstico ruim de ambos os grupos.

Agradecimentos: À equipe de enfermagem, farmácia e funcionários da OncoCamp, especialmente ao apoio sistemático de Marcelo Francisco da Silva.

REFERÊNCIAS

- Sorlie T: Molecular portraits of breast cancer; tumor subtypes as distinct disease entities. *Eur J Cancer*. 2004 (40) :2667-75.
- Nabholtz J, Tonkin K, Reese DM, et al.: Breast Cancer management: application of clinical and translation evidence to patient care. Jean-Marc Nabholz, editor in chief- 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002. p.391.
- Boff, Ricardo Antônio & Wisintainer F.: Mastologia Moderna: abordagem multidisciplinar. Caxias do Sul : Mesa Redonda, 2006 p.181-192.
- Hayes D, Trock B, Harris A.: Assessing the clinical impact of prognostic factors: When is "statistically significant" clinically useful? *Breast Cancer Res Treat*. 1998 (52) :305-19.
- Haffty BG, Yang Q, Reiss M, et al.: Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 (24): 5652-57.
- Cristofanilli M, Buzdar AU, Hortobagyi GN: Update on the management of inflammatory breast cancer. *Oncologist* 2003 (8) :141-148.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos / traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6ª ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004. 254p. Tradução de: TNM: classification of malignant tumours. (6th ed.)
- Haagensen C.: Diseases of the Breast; Second Edition. Philadelphia, PA: Saunders, 1971.p.576-584.
- Kaplan,EL, Meier,P.: Non parametric estimation from incomplete observation. *Journal of America Statistics Associates*.1958 (53) : 457- 81.
- Barros ACS D, Buzaid AC.: Câncer de mama. Tratamento multidisciplinar. Editors Alfredo Carlos S.D Barros e Antônio Carlos Buzaid. 1ª ed. São Paulo: Dendrix Edição e Design;2007.p.7.
- Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, et al.: Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treatment*.1998; 52:227-37.
- Henderson IC, Berry D, Demetri G, et al.: Improved Disease free (DFS) and overall survival (OS) from the addition of sequential paclitaxel (T) but not from escalation of doxorubicin (A) dose level in the adjuvant chemotherapy of patients (PTS) with node-positive primary breast cancer(BC).*J Clin Oncol*. 1998;17:101a.
- Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al.: Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol*. 2005 (23):3686-96.
- Bria E, Nistico C, Cuppone F.: Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analyses of 15500 patients. *Cancer* 2006 (106):2337-44.
- Galea MH, Blamey RW, Elston CE, et al.: The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1999 (22) : 207-19.
- Carter CL, Allen C, Henderson DE.: Relation of Tumor size, lympho node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*.1989 (63):181-187.
- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R.: Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001 (98):10869-74.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB.: Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000 (406):747-52.
- Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al.: Prognostic Markers in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer* 2007 (109):25-32.
- Bauer KR, Brown M, Cress RD, et. al.: Descriptive Analysis of estrogen Receptor (ER)-negative, Progesterone Receptor (PR)- negative, and Her2-Negative Invasive Breast Cancer, The So-called Triple Negative Phenotype. *Cancer*.2007 (109):1721-28.
- Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al.: Differential response to primary chemotherapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2007 (25): ASCO Meeting Abstracts 10519.
- Rouzier R, Perou CM, Symmans WF.: Breast Cancer Molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005 (11):5678-85.
- Cristofanili C, Singletary E, Hortobagyi GN.: Inflammatory Breast Carcinoma: The Sphinx of Breast Cancer Research. *J Clin Oncol*. 2004 (22): 381-82.
- Panades M, Olivotto IA, Speers CH, et al.: Involving Treatment strategies for inflammatory breast cancer: A population- based Survival Analysis. *J Clin Oncol*. 2005 (23):1941-50.