

ARTIGO ORIGINAL

# Análise da sobrevida livre de doença e sobrevida global em pacientes com câncer de mama luminal A

*Disease-free survival and overall survival analysis in Luminal-A breast cancer*

Giuliano Santos Borges<sup>1\*</sup>, Paulo Henrique Colchon<sup>2</sup>, Marcos Cesar Staak Júnior<sup>2</sup>, Fernanda Girardi<sup>2</sup>, Kelen Christiane Rosar<sup>2</sup>, Felipe Marqueze Zamboni<sup>3</sup>, Luiz Felipe Scariot Grazziotin<sup>3</sup>, Jorge Roberto Rebello<sup>4</sup>, Marcos Antonio Ribeiro<sup>1</sup>, Grazielle Cristina Felipe<sup>1</sup> e Hugo Cristiano Nora<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Oncologista Clínico, Clínica de Neoplasias Litoral, Itajaí, SC.

<sup>2</sup>Acadêmico do sexto ano de Medicina, Universidade do Vale do Itajaí.

<sup>3</sup>Médico clínico geral, Itajaí, SC.

<sup>4</sup>Mastologista, Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade do Vale do Itajaí.

## ➤ PALAVRA-CHAVE

Câncer de Mama,  
Imuno-histoquímica,  
Análise de Sobrevida,  
Classificação TNM.

## ■ RESUMO

A identificação imuno-histoquímica do câncer de mama pode otimizar o tratamento sistêmico, e trabalhos recentes têm buscado identificar as características clínicas de cada subtipo. O estudo da sobrevida é utilizado para analisar a resposta ao tratamento, e o objetivo deste estudo foi analisar a sobrevida livre de doença (SLD) e a sobrevida global (SG) durante 36 meses em pacientes com câncer de mama do subtipo luminal A, estratificados conforme a classificação TNM. É um estudo de coorte retrospectivo que analisou os prontuários de 253 pacientes de três serviços do município de Itajaí, Santa Catarina. Desse total, 136 (53,75%) foram classificadas como subtipo imuno-histoquímico luminal A, os quais formaram a amostra analisada. Os dados foram submetidos a teste de proporção e qui-quadrado de aderência. A SLD foi de 94,5% em 12 meses; 88,97% em 24 meses; e 86,03% em 36 meses. A SG foi de 98,53% em 12 meses; 94,85% em 24 meses; e 93,38% em 36 meses. Completaram o período do estudo 127 pacientes. Concluímos que as taxas de SLD e SG no câncer de mama luminal A são semelhantes. Sugerimos que o subtipo imuno-histoquímico luminal A confere bom prognóstico independente de outros fatores.

## ➤ KEYWORDS

Breast Cancer,  
Immunohistochemistry,  
Survival Analysis,  
TNM Classification.

## ■ ABSTRACT

Immunohistochemical identification on breast cancer can improve systemic treatment, and recent articles have focused on indentifying each subtype clinical features. The survival study is done to evaluate treatment response, and this articles objective is to analyze disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) during 36 months in patients with Luminal-A subtype of breast cancer, stratified by TNM classification. It is a retrospective cohort study that analyzed 253 patients' files from 3 medical centers of Itajaí city, Santa Catarina state. From total, 136 (53.75%) were classified as Luminal-A immunohistochemical subtype, which was the studied sample. Data underwent proportion tests and adherence chi-square test. DFS was 94.5% in 12 months, 88.97% in 24 months and 86.03% in 36 months. OS was 98.53% in 12 months; 94.85% in 24 months; and 93.38% in 36 months. 127 patients finished study period. We concluded that DFS and OS rates of Luminal-A breast cancer are similar. We suggest that Luminal-A immunohistochemical subtype provides good prognosis independent on other features.

➤ RECEBIDO: 01/03/2011 | ACEITO: 21/09/2011

## ■ INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo de neoplasia mais frequente no mundo, respondendo por 22% dos casos novos de câncer a cada ano nas mulheres. No Brasil, as taxas de mortalidade por esta doença continuam elevadas, muito provavelmente porque a maioria dos diagnósticos ainda é feita em estádios avançados. A incidência do câncer de mama, como outros tumores epiteliais, aumenta rapidamente com a idade<sup>1</sup>.

O estadiamento do tumor conforme classificação dos tumores malignos (TNM) é amplamente utilizado e ainda é considerado um importante fator determinante do prognóstico<sup>2</sup>. Porém, um dos maiores desafios para o estudo e tratamento do carcinoma de mama é o mapeamento da heterogeneidade tumoral característica destes carcinomas. A classificação morfológica (anatomopatológica) atualmente utilizada é insuficiente para caracterizar os carcinomas de mama, uma vez que as variáveis tipo histológico, grau, tamanho do tumor, acometimento linfonodal e status de receptor de estrógeno (RE), progesterona (RP) e HER2, todos influenciam o prognóstico e a probabilidade de resposta a terapias sistêmicas<sup>3,4</sup>.

Atualmente a classificação imuno-histoquímica (IHQ) do câncer de mama se divide em quatro subtipos principais: receptores hormonais positivos luminal A e luminal B; *Human Epidermal Growth Factor Receptor-type 2* (HER2) superexpresso e triplo negativo<sup>5</sup>. A identificação IHQ do tumor pode otimizar o tratamento sistêmico e os tumores não responsivos ao tratamento habitual podem se beneficiar com uma alternativa terapêutica mais efetiva<sup>6</sup>.

A identificação de marcadores que possam prever o comportamento dos tumores é especialmente importante no câncer de mama devido, sobretudo, à variabilidade na progressão clínica da doença<sup>7</sup>.

Para que as recomendações de tratamento sejam guiadas a partir da análise molecular específica para cada paciente, será importante mensurar o risco de recidiva e a probabilidade de benefícios da hormonioterapia e da quimioterapia e de novos tratamentos separadamente e considerar as preferências do paciente<sup>8</sup>. Para reunir informações em busca de um tratamento mais eficaz é necessário estudar as variáveis de cada subtipo imuno-histoquímico.

O estudo da sobrevida é utilizado para analisar a resposta ao tratamento. A sobrevida global reflete a mortalidade geral para os pacientes com determinada doença, seja a causa do óbito a própria doença e suas complicações ou outra causa qualquer<sup>9</sup>. Sobrevida livre de doença é o

período de tempo após o tratamento para uma doença específica, durante o qual o paciente sobrevive sem nenhum sinal da doença<sup>10</sup>.

O objetivo principal deste estudo foi analisar a sobrevida livre de doença e a sobrevida global em pacientes com câncer de mama do subtipo luminal A, estratificados conforme a classificação TNM.

## ■ MATERIAIS E MÉTODOS

A população é composta de mulheres com diagnóstico prévio de câncer de mama que realizaram seguimento em 3 serviços: Setor de Mastologia da Unidade de Saúde da Família e Comunitária da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI); Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) do Hospital e Maternidade Marieta Konder Bornhausen; e Clínica de Neoplasias Litoral, todos localizados na cidade de Itajaí, SC, Brasil. Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo. Foram coletados dados de 363 prontuários sendo obtida uma amostra de conveniência compreendida no período de 01/01/2001 a 31/05/2006.

Foram critérios de inclusão: sexo feminino; diagnóstico de câncer de mama uni ou bilateral, com estadiamento clínico registrado; confirmação do diagnóstico através de resultado de exame anatomopatológico em peça cirúrgica entre 01/01/2001 a 31/05/2006. As peças deveriam apresentar a tipagem imuno-histoquímica (IHQ) quanto à expressão de receptores de progesterona, de estrogênio e de HER2 e Ki67.

Para classificação imuno-histoquímica foram considerados os critérios: receptor estrogênio e progesterona positivo em pacientes que apresentavam 1% ou mais na descrição do exame, ou grau I ou maior; Ki67 considerado positivo quando maior ou igual a 13%; HER2 superexpresso se +++ na IHQ, ou ++ na IHQ com FISH ou CISH positivo.

As pacientes com diagnóstico inicial de doença metastática foram excluídas da análise de sobrevida livre de doença. Os prontuários que apresentaram dados incompletos no que diz respeito a qualquer variáveis estudadas no presente trabalho foram excluídos da análise.

Dentre os 363 prontuários, foram selecionados 310 que contemplavam diagnóstico anatomopatológico de 2001 à 2006. Foram excluídos da análise 57 por perda de seguimento. Dos 253 restantes, 136 (53,75%) foram classificados como subtipo imuno-histoquímico luminal A, os quais formaram a amostra analisada.

O objetivo principal foi a análise da sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG) em pacientes com câncer de mama luminal A, estratificados conforme a classificação TNM.

## ■ ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Email: giuliano\_borges@yahoo.com.br

Fone/fax: (047) 3348.5093 / 3046.0057

Os demais dados observados foram: a comparação da SLD e SG de acordo com o tratamento instituído (quimioterapia + hormonioterapia, hormonioterapia isolada ou quimioterapia isolada); com o tipo de quimioterapia utilizada; com realização ou não de radioterapia; com o grau histológico; e, por último, com o comprometimento linfonodal.

Os dados foram expostos e analisados com métodos estatísticos descritivos. Os testes de proporções e qui-quadrado de aderência foram aplicados para análise de homogeneidade da amostra e verificação de fator causal, considerando para significância estatística um valor  $p < 0,05$  com intervalo de confiança de 95%.

A pesquisa foi submetida à apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIVALI, e recebeu parecer favorável em 25 de junho de 2010.

#### ■ RESULTADOS

Dos 253 pacientes submetidos à classificação imuno-histoquímica foram encontrados 53% (136 casos) de luminal A, 18 % (48 casos) de luminal B, 20 % (52 casos) de triplo negativo e 6% (17 casos) de HER2 superexpresso. O subtipo luminal A compreende os pacientes que foram submetidos ao estudo.

Os dados da análise da sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG) geral em pacientes com câncer de mama luminal A estão representados na Tabela 1 e Gráfico 1. A SLD geral em 12 meses foi de 94,5%; em 24 meses foi de 88,97%; e em 36 meses foi de 86,03%. A SG geral em 12 meses foi de 98,53%; em 24 meses foi de 94,85%; e em 36 meses foi de 93,38%. Completaram o período do estudo 127 pacientes.

Os gráficos 2 e 3 demonstram a curva de SLD e a SG de acordo com estágio clínico. Com maior frequência no

**Tabela 1.** SLD e SG geral em pacientes com câncer de mama subtipo luminal A

|     | 12m    | 24m    | 36m    |
|-----|--------|--------|--------|
| SLD | 94,85% | 88,97% | 86,03% |
| SG  | 98,53% | 94,85% | 93,38% |

estudo aparecem o estágio IIa e IIb, somando 34 casos cada um, na sequência encontramos o estágio I (21 casos), estágio IIIb (18 casos), estágio IIIa (10 casos), estágio 0 (8 casos) e estágio IV (1 casos). Pelo teste qui-quadrado de aderência, evidenciou-se que essa amostra não é uniforme com  $p=0,001$  e que o estágio IIa e IIb aparecem de forma homogênea e significativamente maior.

Foram observados 8 casos de pacientes classificadas como estágio 0, desses, 87,50% chegaram com SLD e SG ao final de 36 meses. Comparando com o estágio I, 21 casos, a SLD ( $p=0,90$ ) diminuiu e a SG ( $p=0,46$ ) aumentou discretamente, porém não houve uma diferença estatística entre esses dois estágios. Quando a comparação se dá entre o estágio I e IIa (34 casos), não houve uma diferença estatística entre eles ao comparar a SLD ( $p=0,96$ ) e SG ( $p=0,85$ ). Não encontramos diferenças entre o estágio IIa e IIb (34 casos) com  $p=1$  para SLD e SG. Comparando o estágio IIb e IIIa (10 casos) encontramos  $p=0,70$  para SLD e  $p=0,43$  para SG e os estágios IIIa e IIIb (18 casos) com  $p=0,92$  para SLD e  $p=0,27$  para SG, ou seja, não houve diferenças estatísticas significativas entre os estágios. No estágio IIIc não foram observados casos de pacientes classificadas com esse estágio. O estágio IV não contempla os casos de SLD pela sua definição e ocorreu apenas um caso nesse estágio que não chegou a 12 meses de sobrevida, portanto, um número insuficiente de amostragem não tendo respaldo estatístico na avaliação.

**Tabela 2.** SLD e SG por tratamento complementar estratificados por estágio clínico TNM

| TNM      |     | 0     | I       | II      | III     | IV | Excluídos | Total       |
|----------|-----|-------|---------|---------|---------|----|-----------|-------------|
| QT + HT  | SLD | (0)   | 10 (11) | 38 (41) | 12 (12) | -  | 6         | 70 (51,47%) |
|          | SG  | (0)   | 10 (11) | 41 (41) | 12 (12) | 0  |           |             |
| HT       | SLD | 5 (5) | 7 (8)   | 18 (21) | 10 (11) | -  | 4         | 49 (36,03%) |
|          | SG  | 5 (5) | 8 (8)   | 19 (21) | 11 (11) | -  |           |             |
| QT       | SLD | -     | -       | 0 (1)   | 0 (1)   | -  |           | 2 (1,47%)   |
|          | SG  | -     | -       | 1 (1)   | 0 (1)   | -  |           |             |
| Sem tto* | SLD | 1 (1) | 1 (2)   | 2 (5)   | 3 (4)   | -  | 3         | 15 (11%)    |
|          | SG  | 1 (1) | 2 (2)   | 3 (5)   | 3 (4)   | -  |           |             |
| Total    |     | 8     | 21      | 68      | 28      | 1  | 10        | 136 (100%)  |

Número fora dos parênteses representa pacientes vivos ou livres de doença ao final de 36 meses; dentro representa o número total que iniciou o estudo; \*Pacientes que não realizaram tratamento complementar

O número das pacientes com câncer de mama luminal A (136) que realizaram quimioterapia seguida de hormonioterapia com as pacientes que realizam hormonioterapia isoladamente, subdivididos em SLD e SG conforme TNM, é expresso na Tabela 2. As amostras não são proporcionais ( $p=0,001$ ), ou seja, os casos em que pacientes foram tratadas com QT seguida de HT e as pacientes que realizaram apenas HT ocorreram de forma proporcional e significativamente maior do que aqueles que realizaram QT ou aqueles que não realizaram tratamento.

Foram avaliadas a SG e SLD conforme TNM nessas pacientes submetidas aos tratamentos citados ou a nenhum deles. Quando avaliado a SLD apenas foi destacado como significativo ( $p=0,02$ ) as pacientes que não realizaram tratamento e que foram classificadas como estágio II. Já na SG houve uma diferença estatística no estágio II onde as pacientes que realizaram QT seguida de HT e as que realizaram HT tiveram melhor sobrevida do que as pacientes que não realizaram tratamento, com  $p=0,01$ . Os subgrupos que não atingiram um número mínimo de 5 pacientes na análise não foram avaliados por falta de respaldo estatístico.

As quimioterapias empregadas em maior frequência foram CMF (ciclofosfamida + metotrexato + fluorouracil) com 37 casos e FAC (adriamicina + ciclofostamida com ou sem fluorouracil-5) com 30 casos. Outras quimioterapias empregadas foram ACT (doxorubicina + ciclofosfamida + paclitaxel) e FEC (5-fluorouracil + epirubicina + ciclofosfamida), e outra QT não mencionada no estudo com 1 caso em cada tratamento. Entre os tipos de quimioterapia empregados não houve diferença estatística na SG e na SLD.

Com relação ao tratamento radioterápico observou-se que foi realizado em 71 casos (52,2%) e não realizado em 65 casos (47,8%). Na análise da SLD e SG entre os grupos não foi encontrada diferença estatística.

Este estudo evidenciou 65 casos (47%) de tumores classificados histologicamente como grau II, 23 casos (16%) como grau III, 6 casos (4%) como grau I e 42 casos não estavam disponíveis para análise. Aplicando o teste qui-quadrado de aderência, observa-se a amostra não é uniforme, ou seja, o grau II ocorreu em número significativamente maior. Quando analisado a SLD e a SG entre os graus histológicos em cada estágio, conforme TNM, não há diferença estatística. Mas ao comparar isoladamente os graus II e III percebe-se menor SLD e SG no estágio II. No presente estudo foram encontrados 83 casos (61%) sem comprometimento linfonodal e 41 casos (30%) com comprometimento linfonodal positivo, além de dois casos em que os linfonodos não foram avaliados e 10 casos que foram excluídos da análise devido a dados insuficientes no prontuário.

## ■ DISCUSSÃO

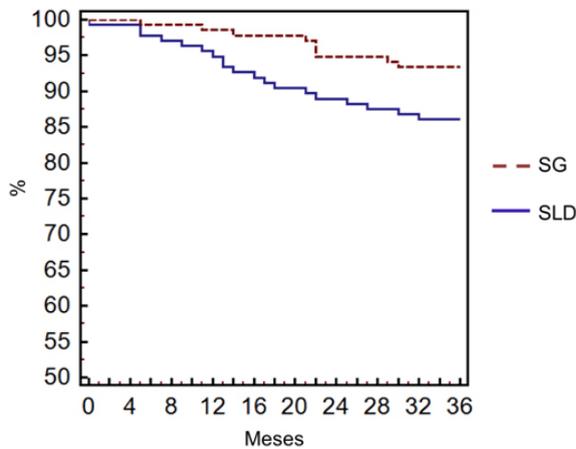
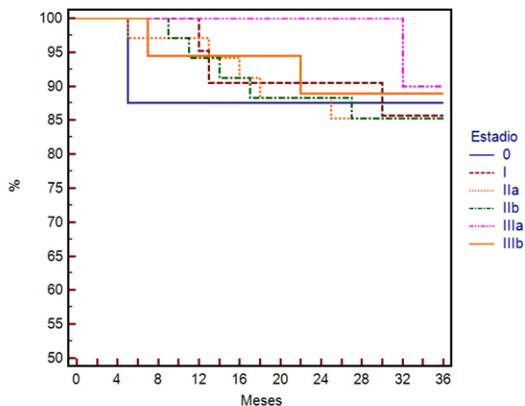
Atualmente a perspectiva para melhor seguimento do câncer de mama consiste em classificá-lo e avaliá-lo de acordo com seu subtipo imuno-histoquímico para melhor abordagem terapêutica<sup>8,11</sup>. Estudos estão sendo realizados, porém com reduzida amostragem e curto período de seguimento. Uma dificuldade observada durante a coleta dos dados foi manter o seguimento das pacientes por 3 anos. Ao estudar a sobrevida no subtipo luminal A, devido ao seu bom prognóstico, verifica-se que as pacientes têm sobrevida longa e em alguns estudos não é possível mensurar a mediana em meses de SG ou SLD, uma vez que a maioria delas completa o período de estudo<sup>12</sup>.

Em estudo realizado por Carey *et al.*<sup>13</sup>, em 2006, foi demonstrado uma SG de 84% da amostra de luminal A contra 93,38% no presente estudo. Outros autores, em um seguimento de 5 anos, encontraram uma SG de 86%<sup>4</sup>. O resultado encontrado em nossa amostra está de acordo com a literatura, sugerindo que o subtipo imuno-histoquímico luminal A tem um prognóstico favorável<sup>12,14-16</sup>.

Ao analisarmos os dados deste estudo, demonstramos o subtipo IHQ luminal A estratificado por estágio de TNM de acordo com sua frequência de aparecimento. Em estudo norte-americano<sup>13</sup> foi encontrado uma prevalência semelhante entre os estádios I e II, respectivamente 44 e 47% da amostra, enquanto nosso estudo verificou 15,44% e 50%, respectivamente. Esta grande diferença entre o estágio I, nos remete a hipótese de que na população analisada as pacientes apresentam um diagnóstico de câncer de mama mais tardio. Situação semelhante foi vista em estudo com população da Romênia<sup>4</sup>.

Analisando as taxas de SLD e SG de cada estágio ao final de 12, 24 e 36 meses, é possível verificar que a progressão do estágio no câncer de mama luminal A não altera a sobrevida; mesmo sendo demonstrado maior recidiva no estágio II do que no estágio III, não há diferenças estatísticas, porém a amostra do estudo é pequena. O estágio IV incluiu apenas uma paciente, que não atingiu 12 meses de SG. O pior prognóstico nesse estágio já é bem documentado<sup>4,17</sup>.

O uso de QT e HT é frequentemente realizado no tratamento do câncer de mama. Este estudo fez uma análise das mulheres que realizaram QT e/ou HT e não encontrou diferenças estatísticas de sobrevida entre essas pacientes, mas encontrou menor sobrevida naquelas que não realizaram terapia complementar. A literatura demonstra que não há diferença na sobrevida quando se comparam as pacientes que realizaram HT com as que não realizaram esse tratamento e que, provavelmente, as únicas pacientes beneficiadas com a QT são as do subtipo IHQ mais agressivo (triplo negativo e HER2)<sup>18</sup>. Esta informação corrobora, ainda, com o achado que os diferentes tipos de QT empregados às pacientes com subtipo luminal A não

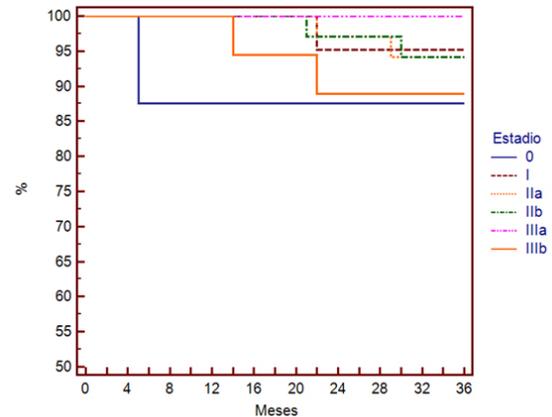
**GRÁFICO 1.** Curvas de SLD e SG geral em pacientes com subtipo luminal-A**GRÁFICO 2.** SLD em 36 meses de acordo com o estadiamento clínico TNM

têm diferença na resposta, já que este subtipo apresenta receptor de estrogênio positivo e tem ótimo prognóstico.

O número de pacientes que realizaram radioterapia e tiveram recidiva tumoral não apresentaram diferença na SG e SLD, apesar de sua frequência ser pequena para análise, não havendo significância estatística.

O grau histológico da peça tumoral é um parâmetro prognóstico e amplamente avaliado, ele reflete o potencial de malignidade do tumor indicando sua maior ou menor capacidade de metastatização<sup>19</sup>. A maior parte das pacientes teve grau histológico II, o que se assemelha aos outros estudos<sup>4,18</sup>. O presente estudo não observou diferenças estatísticas na SLD e SG nessas amostras, sugerindo que o grau histológico não interfere na SG e SLD dos pacientes com câncer de mama luminal A.

A dissecação axilar, ao mesmo tempo em que possibilita a remoção das metástases, proporciona uma importan-

**GRÁFICO 3.** SG em 36 meses de acordo com o estadiamento clínico TNM

te informação a respeito do prognóstico da doença e conseqüentemente uma melhor seleção do tratamento<sup>20</sup>. Índices semelhantes de comprometimento axilar foram vistos em outros trabalhos<sup>13,18,21</sup>. É sabido que pacientes sem comprometimento metastático para linfonodos axilares apresentam melhor prognóstico tanto para SG quanto para SLD<sup>2</sup> e nosso estudo não encontrou diferenças estatísticas na SLD e SG. Uma vez que houve maior número de pacientes classificados em N0 e nenhuma amostra apresentou comprometimento em N3, sugere-se que ocorre menor comprometimento linfonodal no câncer de mama luminal A.

#### ■ CONCLUSÃO

Esse estudo demonstra algumas tendências que se mostram relevantes na abordagem da paciente com câncer de mama luminal A, embora o número de pacientes não seja suficiente para extrapolar os resultados para a população geral.

Concluimos que as taxas de SLD e SG no câncer de mama luminal A são semelhantes. O número de pacientes em estádios mais avançados confirma que o diagnóstico da doença ainda é tardio. O grau histológico não interferiu na sobrevida dos casos analisados.

Não há diferença significativa na sobrevida das pacientes que realizaram QT seguida de HT ou apenas HT isolada, como também não há diferença de acordo com o tipo de quimioterápico empregado ou com o uso de radioterapia. O status dos linfonodos não interferiu na SG e SLD.

Dessa forma, sugerimos que o subtipo IHQ luminal A confere bom prognóstico independente de outros fatores, além de que o estadiamento TNM e outros parâmetros frequentemente não apresentam diferenças de sobrevida dentro desse subtipo IHQ. Sugerimos a realização de

novos estudos com maior número de pacientes, além de tempo de seguimento mais prolongado para melhora da amostragem e confirmação dos resultados.

#### ■ REFERÊNCIAS

- Oliveira MMC, Torresan C, Oliveira SFV, *et al.* Epidemiologia do câncer de mama em pacientes do sul do Brasil. *Bol Epidemiol Paul* 2009; 6(36):4-14.
- Abreu E, Koifman S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. *Rev Bras Cancerol* 2002; 48(1):113-31.
- Vieira DSC, Dufloth RM, Schmitt FCL, *et al.* Carcinoma de mama: novos conceitos na classificação. *Rev bras gineco. Obstet* 2008; 30(1):42-47.
- Zaha DC, Laz r E, L zureanu C. Clinicopathologic features and five years survival analysis in molecular subtypes of breast cancer. *Romanian J. of Morphology and Embryology* 2010, 51(1):85-9.
- Hugh J, Hanson J, Cheang MCU, *et al.* Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(8):1168-76.
- Burcombe RJ, Makris A, Richman PI, *et al.* Evaluation of ER, PgR, HER-2 and Ki-67 as predictors of response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Cancer* 2005 Jan; 92(1):147-55.
- Eisenberg ALA, Koifman S. Câncer de mama: marcadores tumorais. *Rev Bras Cancerol* 2001; 47(4):377-88.
- Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360:790-800.
- Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevida. *Cad Saúde Pública* 2002; 18(3):579-94.
- NCI, National Cancer Institute. Disease-free survival. *Dictionary of Cancer Terms* 2010. Disponível em: <http://www.cancer.gov/dictionary?CdriD=44023>
- Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, *et al.* Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol* 2007; 25(10):1239-46.
- Ibrahim E, Al-Gahmi AM, Zeenelin AA, *et al.* Basal vs. luminal A breast cancer subtypes: a matched case-control study using estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 as surrogate markers. *Medical Oncology* 2008; 26(3):372-78.
- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, *et al.* Race, breast cancer subtypes, and survival in the carolina breast cancer study *JAMA* 2006; 295(21):2492-502.
- Ihemelandu CU, Leffall LD Jr, Dewitty RL, *et al.* Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: age-specific prevalence and survival. *J Surg Res* 2007 Nov; 143(1):109-18.
- Del Casar JM, Martín A, García C, *et al.* Characterization of breast cancer subtypes by quantitative assessment of biological parameters: relationship with clinicopathological characteristics, biological features and prognosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 Dec; 141(2):147-52.
- Lin M, Chen ZQ, Bao Y, *et al.* Relationship between breast cancer molecular subtypes with clinicopathological characteristics and prognosis. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2010 Jun; 39(6):372-6.
- Parise CA, Bauer KR, Brown MM, *et al.* Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J* 2009 Nov-Dec; 15(6):593-602.
- Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, *et al.* Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med* 2010; 7(5): e1000279. doi:10.1371/journal.pmed.1000279
- Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, *et al.* Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(4) 262-72.
- Killbride KE, Lee C, Nees AV, *et al.* Axillary staging prior to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: predictors of recurrence. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(11):3252:58.
- Crabb JS, Cheang MCU, Leung S, *et al.* Basal breast cancer molecular subtype predicts for lower incidence of axillary lymph node metastases in primary breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2008; 8(3):249-56.