



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA
CURSO DE MEDICINA

ANA PAULA ALMEIDA MIRANDA REIS

**ESTUDO SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO-PATOLÓGICO DOS SUBTIPOS
MOLECULARES DE CARCINOMA DE MAMA EM UMA UNIDADE DE
REFERÊNCIA DO MARANHÃO**

IMPERATRIZ
2019

ANA PAULA ALMEIDA MIRANDA REIS

**ESTUDO SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO-PATOLÓGICO DOS SUBTIPOS
MOLECULARES DE CARCINOMA DE MAMA EM UMA UNIDADE DE
REFERÊNCIA DO MARANHÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, Campus Imperatriz, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof^a.Dra. Cecilma Miranda de Sousa Teixeira.

Co-orientador: Prof^o. Esp. Adriano Rêgo Lima de Medeiros.

IMPERATRIZ
2019

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Almeida Miranda Reis, Ana Paula.

Estudo sociodemográfico e clínico-patológico dos subtipos moleculares de carcinoma de mama em uma unidade de referência do Maranhão / Ana Paula Almeida Miranda Reis. - 2019.

28 p.

Coorientador(a): Adriano Rêgo Lima de Medeiros.

Orientador(a): Cecilma Miranda de Sousa Teixeira.

Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz, 2019.

1. Estadiamento de neoplasias. 2. Imuno-histoquímica. 3. Neoplasias da mama. 4. Oncologia. 5. Perfil de saúde. I. Miranda de Sousa Teixeira, Cecilma. II. Rêgo Lima de Medeiros, Adriano. III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA
CURSO DE MEDICINA

Candidato: Ana Paula Almeida Miranda Reis

Título do TCC: Estudo sociodemográfico e clínico-patológico dos subtipos moleculares de carcinoma de mama em uma unidade de referência do Maranhão .

Orientador: Profª Dra. Cecilma Miranda de Sousa Teixeira

Co-orientador: Adriano Rêgo Lima de Medeiros

A Banca Julgadora de trabalho de Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso, em sessão pública realizada a/...../....., considerou

Aprovado

Reprovado

Presidente: _____
Profª Dra. Cecilma Miranda de Sousa Teixeira -UFMA

Primeiro Examinador (a): _____
Profª. Ma Claudia Regina de Andrade Arrais rosa - UFMA

Segundo Examinador (a): _____
Profª. Esp. Karlla Zolinda Cantão Chaves - UFMA

COMITÊ DE ÉTICA

UFMA - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO MARANHÃO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL CLÍNICO-PATOLÓGICO DOS SUBTIPOS MOLECULARES DE CARCINOMA DE MAMA EM UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA DO MARANHÃO

Pesquisador: Cecilma Miranda de Sousa Teixeira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 04379018.9.0000.5087

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHAO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.213.056

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 21 de Março de 2019

Assinado por:
FRANCISCO NAVARRO
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter me dado saúde, sabedoria e força para superar as dificuldades encontradas durante o caminho desta graduação.

À Universidade Federal do Maranhão - UFMA, seu corpo docente e funcionários, que oportunizaram um ambiente agradável de aprendizado.

À minha orientadora, Cecilma Miranda de Sousa Teixeira, que mesmo diante das atribulações do cotidiano, sempre esteve presente, desde o delineamento do projeto, à redação e conclusão do artigo, fornecendo-me, com paciência, suporte, incentivo e soluções para as dificuldades encontradas ao longo dessa jornada.

Ao meu co-orientador, que se fez presente da arquitetura do projeto à conclusão do artigo e que com muito carinho me deu suporte nos momentos em que precisei.

Aos funcionários da Unidade de Assistência da Alta Complexidade em Oncologia da cidade de Imperatriz, Maranhão, que autorizaram a coleta de dados desta pesquisa e forneceram toda assistência e acesso para que os dados fossem coletados.

Aos meus pais Alda Almeida Miranda Reis e Paulo Ernane Miranda dos Reis, aos meus irmãos Pedro Igor Miranda Reis e Andrey Almeida Miranda Reis e ao meu namorado Mateus Rufino Melo, por me darem forças para persistir, através do amor, incentivo e apoio incondicional.

Aos meus amigos que foram fundamentais nessa trajetória com companheirismo, assistência e irmandade em todo momento.

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da conclusão desse ciclo, meu muito obrigada.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a distribuição das principais características sociodemográficas e clínico-patológicas em mulheres com câncer de mama segundo o perfil molecular pela imuno-histoquímica. **Métodos:** Estudo transversal, retrospectivo, analítico, descritivo e quantitativo, com análise de 137 prontuários do período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018 de mulheres atendidas na Unidade de Assistência da Alta Complexidade em Oncologia da cidade de Imperatriz-MA. Foi definido o perfil imuno-histoquímico dos tumores baseado na avaliação dos receptores de estrogênio e progesterona, superexpressão de HER2 e índice de proliferação celular Ki67, de onde foi determinado seis subtipos moleculares: luminal A, luminal B-HER2 negativo, luminal B-HER2 positivo, triplo negativo, superexpressão de HER2 e inconclusivo. **Resultados:** Foi demonstrado que 52,6% das pacientes eram pós-menopausada, com idade média de 52,1 anos, pardas (56,2%), tinham grau de escolaridade inferior a 9 anos (40%), estadiamento > IIB (52,6%) e 14,1% tinham metástase. Carcinoma ductal invasivo representou 84,7%, o tamanho tumoral foi de 2 a 5 cm (48,9%), com comprometimento linfonodal (56,2%), com linfadenectomia axilar em 67,2% e mastectomia em 73,7% das pacientes. O subtipo molecular mais frequente foi o luminal B-HER2 negativo (36,5%) e o subtipo luminal A apresentou características de melhor prognóstico em relação aos demais. **Conclusão:** Concluiu-se que na associação dos subtipos moleculares com as características sociodemográficas e clínico-patológicas não se obteve resultados com significância estatística, exceto para terapia complementar, referente à hormonioterapia e houve elevado índice de metástase ao diagnóstico, o que representou um fator preocupante e indicativo de falhas no rastreio e diagnóstico precoce dessa população.

Palavras-chave: Neoplasias da mama; imuno-histoquímica; Perfil de saúde. Oncologia. Estadiamento de neoplasias.

SUMARIO

INTRODUÇÃO	10
MÉTODOS	11
RESULTADOS.....	12
DISCUSSÃO	17
CONCLUSÃO	23
REFERÊNCIAS.....	24

SOCIODEMOGRAPHIC AND CLINICAL-PATHOLOGICAL STUDY OF MOLECULAR SUBTITLES OF BREAST CARCINOMA IN A REFERENCE UNIT OF MARANHÃO

Ana Paula Almeida Miranda Reis¹, Cecilma Miranda de Sousa Teixeira¹,
Adriano Rêgo Lima de Medeiros¹.

Endereço de correspondência:

Ana Paula Almeida Miranda Reis
Av. da Universidade, S/N, Dom Afonso Felipe Gregory. CEP: 65915-240.
Imperatriz, (MA), Brasil. Email: anapaulaamr08@gmail.com

¹ Centro de Ciências Sociais, Saúde e Tecnologia, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz, MA, Brasil.

Conflito de interesses: os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

Agradecimentos: Aos professores e funcionários da Universidade Federal do Maranhão, Campus Imperatriz, em especial aos professores Cecilma Miranda de Sousa Teixeira e Adriano Rêgo Lima de Medeiros, que contribuíram para a realização deste estudo, desde o delineamento da pesquisa até a redação final deste artigo. Aos funcionários da Unidade de Assistência da Alta Complexidade em Oncologia da cidade de Imperatriz, Maranhão, que autorizaram a coleta de dados desta pesquisa no referido estabelecimento e forneceram toda assistência e acesso para que os dados fossem coletados.

Contribuições:

1. Contribuições substanciais para concepção e delineamento, coleta de dados ou análise e interpretação dos dados:

- 1) Ana Paula Almeida Miranda Reis (concepção e delineamento, coleta de dados, análise e interpretação dos dados)
- 2) Cecilma Miranda de Sousa Teixeira (concepção e delineamento, análise e interpretação dos dados)
- 3) Adriano Rêgo Lima de Medeiros (concepção e delineamento, análise e interpretação dos dados)

2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual:

- 1) Ana Paula Almeida Miranda Reis (redação do artigo)
- 2) Cecilma Miranda de Sousa Teixeira (redação do artigo e revisão crítica relevante do conteúdo intelectual)
- 3) Adriano Rêgo Lima de Medeiros (revisão crítica relevante do conteúdo intelectual)

3. Aprovação final da versão a ser publicada

- 1) Ana Paula Almeida Miranda Reis
- 2) Cecilma Miranda de Sousa Teixeira
- 3) Adriano Rêgo Lima de Medeiros

RESUMO

Objetivo: Avaliar a distribuição das principais características sociodemográficas e clínico-patológicas em mulheres com câncer de mama segundo o perfil molecular pela imunohistoquímica. **Métodos:** Estudo transversal, retrospectivo, analítico, descritivo e quantitativo, com análise de 137 prontuários do período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018 de mulheres atendidas na Unidade de Assistência da Alta Complexidade em Oncologia da cidade de Imperatriz-MA. Foi definido o perfil imuno-histoquímico dos tumores baseado na avaliação dos receptores de estrogênio e progesterona, superexpressão de HER2 e índice de proliferação celular Ki67, de onde foi determinado seis subtipos moleculares: luminal A, luminal B-HER2 negativo, luminal B-HER2 positivo, triplo negativo, superexpressão de HER2 e inconclusivo. **Resultados:** Foi demonstrado que 52,6% das pacientes eram pós-menopausada, com idade média de 52,1 anos, pardas (56,2%), tinham grau de escolaridade inferior a 9 anos (40%), estadiamento > IIB (52,6%) e 14,1% tinham metástase. Carcinoma ductal invasivo representou 84,7%, o tamanho tumoral foi de 2 a 5 cm (48,9%), com comprometimento linfonodal (56,2%), com linfadenectomia axilar em 67,2% e mastectomia em 73,7% das pacientes. O subtipo molecular mais frequente foi o luminal B-HER2 negativo (36,5%) e o subtipo luminal A apresentou características de melhor prognóstico em relação aos demais. **Conclusão:** Concluiu-se que na associação dos subtipos moleculares com as características sociodemográficas e clínico-patológicas não se obteve resultados com significância estatística, exceto para terapia complementar, referente à hormonioterapia e houve elevado índice de metástase ao diagnóstico, o que representou um fator preocupante e indicativo de falhas no rastreamento e diagnóstico precoce dessa população.

Palavras-chave: Neoplasias da mama; imuno-histoquímica; perfil de saúde. Oncologia. Estadiamento de neoplasias.

ABSTRACT

Objective: Evaluate the distribution of the main sociodemographic and clinical-pathological characteristics in women with breast cancer according to the molecular profile by immunohistochemistry. **Methods:** A cross-sectional, retrospective, analytical and quantitative study was carried out, with an analysis of 137 medical records from January 2015 to December 2018 of women attending the High Complexity in Oncology Unit of the city of Imperatriz-MA. The immunohistochemical profile of tumors based on the estrogen and progesterone receptor, HER2 overexpression and Ki67 cell proliferation index was defined, from which six molecular subtypes were determined: luminal A, luminal B-HER2 negative, luminal B-HER2 positive, triple negative, overexpression of HER2 and inconclusive. **Results:** 52.6% of the patients were postmenopausal, mean age 52.1 years, browns (56.2%), had a schooling level less than 9 years (40%), staging > IIB (52.6%) and 14.1% had metastasis. Invasive ductal carcinoma accounted for 84.7%, tumor size was 2 to 5 cm (48.9%), with lymph node involvement (56.2%), axillary lymphadenectomy in 67.2%, and mastectomy in 73.7% of patients. The most frequent molecular subtype was the luminal B-HER2 negative (36.5%) and the luminal A subtype showed characteristics of better prognosis in compared to the others. **Conclusion:** it was concluded that in the association of molecular subtypes with sociodemographic and clinical-pathological characteristics, there weren't statistically significant results obtained, except for complementary therapy, referring to hormone therapy and there was a high index of metastasis at diagnosis, which was a worrying factor and indicative of failures in the screening and early diagnosis of this population.

Keywords: Breast neoplasms; immunohistochemistry; health profile. Oncology. Staging of neoplasias

INTRODUÇÃO

O câncer de mama ou carcinoma mamário é um importante problema de saúde pública devido sua elevada incidência e mortalidade, além de ser a maior causa de morte por câncer nas mulheres de todo o mundo.¹ É a doença maligna mais frequente entre as mulheres, com uma estimativa de 1,67 milhão de novos casos diagnosticados em todo o mundo a cada ano.² No Brasil, estimam-se 59.700 casos novos de câncer de mama, para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 56,33 casos a cada 100 mil mulheres. No Maranhão estimou-se a ocorrência de 720 novos casos, sendo 280 para a capital.³

A neoplasia maligna mamária não é uma doença única, haja vista, compreender muitas entidades biologicamente distintas, com características patológicas e implicações clínicas diferentes.⁴ A heterogeneidade tumoral dessa patologia é um grande desafio a ser enfrentado, pois tumores com os mesmos tipos histológicos, estádios e graus de diferenciação podem ter distintos desfechos prognósticos e respostas ao tratamento instituído.⁵ Evidências acumuladas sugerem que essa apresentação pode ser justificada pela complexidade dessa neoplasia e pelo arsenal de alterações moleculares que levam a diferentes respostas ao tratamento e devem receber diferentes estratégias terapêuticas.^{4,5}

Assim, o agrupamento preciso dos cânceres de mama em subtipos clinicamente relevantes é de particular importância para a tomada de decisão terapêutica.⁴ Após o estudo de diversos painéis de expressão gênica foram identificados cinco subtipos intrínsecos de carcinoma de mama que se correlacionam com o prognóstico: Luminal A, Luminal B HER-2 negativo, Luminal B HER-2 positivo, superexpressão de HER2 e Triplo negativo. A avaliação genômica é o padrão ouro para a classificação dos tumores nesses subtipos, porém ela é complexa e tem alto custo, dificultando seu uso na prática clínica. No entanto, existe uma elevada similaridade entre seus resultados e aqueles fornecidos pela imuno-histoquímica, através de marcadores clássicos como ER (receptor de estrógeno), PR (receptor de progesterona), HER2 (receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano). Isso faz com que a Imuno-histoquímica seja o exame mais utilizado para a classificação molecular, que por sua vez direcionará as terapias alvo.^{6,7}

Atualmente, a expressão do ER, PR, Receptores HER2 e Ki67 (anticorpo monoclonal que mede a fração de crescimento celular), juntamente com os dados

clinicopatológicos variáveis, como envolvimento nodal, tamanho do tumor, tipo, grau de tumor e margens cirúrgicas são comumente usados para selecionar o tratamento e prever o prognóstico da doença.^{5,7}

Considerando as implicações atuais na abordagem terapêutica do câncer da mama, a realização de estudos que propiciem melhor compreensão acerca da distribuição da doença a partir de suas heterogeneidades nas mulheres justifica a realização dessa pesquisa. Assim, objetiva-se avaliar a distribuição das principais características sociodemográficas e clínico-patológicas em mulheres com câncer de mama segundo o perfil molecular disponibilizado pela imuno-histoquímica.

MÉTODOS

Estudo transversal, retrospectivo, quantitativo, descritivo e analítico, cuja população foi formada por todas as mulheres com diagnóstico de câncer de mama efetuado entre janeiro de 2015 e dezembro de 2018 (n = 152), atendidas na Unidade de Assistência da Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), da cidade de Imperatriz-MA. Foram excluídos todos os prontuários onde as pacientes apresentavam carcinoma ductal *in situ* (n = 2); carcinoma lobular *in situ* (n = 3) e aquelas com análise incompleta do perfil imuno-histoquímico (n = 10), tendo sido selecionadas para este estudo, portanto 137 prontuários.

O recrutamento dos dados foi realizado através de busca ativa nos prontuários do arquivo de oncologia do citado centro de referência, cuja coleta das informações das pacientes se deram segundo um roteiro com ficha padronizada.

A definição do perfil imuno-histoquímico dos tumores foi realizada a partir dos resultados de laudos emitidos por serviços de anatomia patológica, baseando-se na avaliação dos RE e RP, superexpressão de HER2 e índice de proliferação celular Ki67. De acordo com os resultados obtidos, foram definidos seis subgrupos imuno-histoquímicos: luminal A (RE+, RP+, HER2-), luminal B-HER2 negativo (RE+ e/ou RP+, HER2-), luminal B-HER2 positivo (RE+ e/ou RP+, HER2+), triplo negativo ou basal (RE-, RP-, HER2-), superexpressão de HER2 (RE-, RP-, HER2+) e inconclusivo (HER2 inconclusivo após realização de imuno-histoquímica e hibridização fluorescente *in situ* - FISH). Segundo o Consensus St. Gallen de 2013, o índice Ki67 é considerado como baixo ou negativo quando inferior a 14% e como positivo ou alto

quando igual ou superior a esse valor⁶, sendo esse (14%) o valor de corte utilizado para esse estudo.

Foram analisadas as variáveis sociodemográficas, tais como data do diagnóstico; idade ao diagnóstico (em anos), categorizada em ≤ 50 e > 50 (ponto de corte validado como marcador para status menopausal)⁸; raça autorreferida; estado civil; grau de escolaridade; local de residência; história familiar de câncer, tabagismo e etilismo; e características clínico-patológicas: tamanho tumoral; tipo histológico; comprometimento linfonodal; estadiamento de acordo com a Classificação TNM do Comitê Conjunto Americano sobre Câncer⁹; presença de metástases ao diagnóstico, tipo de cirurgia; abordagem axilar; e terapia complementar.

Os dados coletados foram armazenados em um banco de dados específico criado no programa Microsoft Excel versão 2016. Após a verificação de erros e inconsistências, a análise estatística dos dados foi realizada no programa IBM SPSS 24.¹⁰

Inicialmente realizou-se análises descritivas por meio de frequências relativas e absolutas das características sociodemográficas, clínicas e patológicas. Para avaliar possíveis associações entre as variáveis, foram utilizados testes de Qui-quadrado e de Fisher-Freeman-Halton.¹¹ Todos os testes foram realizados a 5% de significância.

Pesquisa aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa através da Plataforma Brasil sob o Parecer nº. 3.213.056.

RESULTADOS

A análise dos resultados da pesquisa demonstrou que a idade média ao diagnóstico foi 52,1 anos (Desvio-padrão = 11,58). Considerando o status menopausal o estudo demonstrou que 72 (52,6%) pacientes foram diagnosticadas na pós-menopausa; a raça autodeclarada predominante foi parda, com 77 pacientes (56,2%). Quanto à procedência, 83 (60,6%) eram de outras cidades do Maranhão e Imperatriz contou com 51 pacientes (37,2%), e segundo ao estado civil, 85 (62%) eram casadas ou amasiadas. Em se tratando da escolaridade, 54 (40%) pacientes apresentaram escolaridade inferior a 9 anos de estudo. Por não constarem as informações relativas ao tabagismo, etilismo (atuais ou progressos) e história familiar de câncer em todos os prontuários, esses dados foram analisados em 120 pacientes. O tabagismo foi negado em 85 (70,8%) pacientes, o etilismo foi negado em 79 (65,8%) pacientes e a

história familiar de câncer foi positiva em 62 (51,7%) mulheres. A distribuição das principais características sociodemográficas e clínicas é descrita na Tabela 1.

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas de pacientes

Variáveis		n	%
Idade ao diagnóstico (n=137)	Média	52,1	-
	Desvio-padrão	11,8	-
Status menopausal	Pré-menopausa	65	47,4
	Pós-menopausa	72	52,6
	TOTAL	137	100,0
Raça	Branco	39	28,4
	Pardo	77	56,2
	Preto	2	1,4
	Amarelo	19	14,0
	TOTAL	137	100,0
Raça reagrupada	Branco	39	28,4
	Não branco	98	71,6
	TOTAL		
Cidade	Imperatriz-MA	51	37,2
	Outras cidades do MA	83	60,6
	Outros estados	3	2,2
	TOTAL	137	100,0
Estado Civil	Solteiro(a)	32	23,4
	Casado(a) ou amasiado(a)	85	62,0
	Divorciado(a)	6	4,4
	Viúvo(a)	14	10,2
	TOTAL	137	100,0
Grau de Escolaridade	Analfabeto	19	14,1
	< 9 anos	54	40,0
	9 a 12 anos	43	31,9
	> 12 anos	19	14,1
	TOTAL	135	100,0
Tabagismo	Sim (atual ou pregressa)	35	29,2
	Não	85	70,8
	TOTAL	120	100,0
Etilismo	Sim (atual ou pregressa)	41	34,2
	Não	79	65,8
	TOTAL	120	100,0
História familiar de câncer	Sim	62	51,7
	Não	58	48,3
	TOTAL	120	100,0

Fonte: Autora (2019).

Tabela 2. Perfil patológico das pacientes

Variáveis		n	%
Subtipo molecular	Luminal A	27	19,7
	Luminal B- HER2 negativo	50	36,5
	Luminal B- HER2 positivo	18	13,1
	Triplo-Negativo	18	13,1
	Superexpressão de HER2	17	12,4
	Inconclusivo	7	5,1
	TOTAL	137	100,0
Tipo de cirurgia	Mastectomia	101	73,7
	Cirurgia Conservadora	34	24,8
	Não realizada	2	1,5
	TOTAL	137	100,0
Abordagem axilar	Biópsia de Linfonodo Sentinela	20	14,6
	Linfadenectomia axilar	92	67,2
	Não realizado	25	18,2
	TOTAL	137	100,0
Tipo histológico	Carcinoma ductal invasivo	116	84,7
	Carcinoma lobular invasivo	14	10,2
	Outros	7	5,1
	TOTAL	137	100,0
Estadiamento TNM	≤ II B	65	47,4
	> II B	72	52,6
	TOTAL	137	100,0
Tamanho Tumoral	< 2 cm	35	25,5
	2 a 5cm	67	48,9
	> 5cm	35	25,5
	TOTAL	137	100,0
Comprometimento linfonodal	Positivo	77	56,2
	Negativo	60	43,8
	TOTAL	137	100,0
Metástase	Positivo	32	23,4
	Negativo	105	76,6
	TOTAL	137	100,0
Local da metástase	Ossos	17	43,6
	Pulmão	15	38,5
	Fígado	7	17,9
	TOTAL	39	100,0
Terapia complementar	Quimioterapia	89	45,6
	Radioterapia	54	27,7
	Hormonioterapia	47	24,1
	Não realizada	5	2,6
	TOTAL	195	100,0

Fonte: Autora (2019).

As características patológicas conforme descritas na Tabela 2, mostraram que o subtipo molecular prevalente foi o Luminal B- HER2 negativo com 50 pacientes (36,5%). Quanto ao tipo de cirurgia, 101 (73,7%) pacientes realizaram mastectomia e segundo o tipo histológico 116 (84,7%) apresentaram carcinoma ductal invasivo, 7 (5,1%) apresentaram outro tipo histológico, sendo que destes 5 (3,6%) foram carcinoma mucinoso, 1 (0,7%) carcinoma invasivo de células claras e 1 (0,7%) carcinoma papilar invasivo.

De acordo com o estadiamento TNM, 72 (52,6%) pacientes apresentou-se ao diagnóstico em estágio > IIB (avançado).⁹ Em se tratando do tamanho tumoral houve predomínio de tumor entre 2 a 5 cm, em 67 (48,9%) pacientes. Para o comprometimento linfonodal, 77 (56,2%) pacientes apresentaram positividade e a doença metastática ao diagnóstico foi evidenciada em 32 mulheres (23,4%), algumas com mais de um sítio metastático envolvido, sendo os mais frequentes ósseo, com 17 casos (38,5%), pulmonar com 15 casos (38,5%) e hepático com 7 casos (17,9%). No que se refere à terapia complementar, quase todas as pacientes receberam pelo menos um tipo de abordagem, sendo 89 (45,6%) para quimioterapia, 54 (27,7%) radioterapia, 47 (24,1%) hormonioterapia e 5 (2,6%) não realizaram qualquer tipo de terapia sistêmica.

Na tabela 3 encontra-se demonstrada a distribuição das principais características clínicas, sociodemográficas e patológicas segundo os subtipos de câncer de mama classificados pela imuno-histoquímica. No entanto, de uma forma geral, a maioria das variáveis estudadas predominou no subtipo luminal B-HER2 negativo. Ainda assim, encontrou-se resultados relevantes na análise individual de cada subtipo molecular em relação à maioria das variáveis do estudo.

Segundo o status menopausal constatou-se o predomínio do subtipo molecular luminal B-HER2 negativo tanto dentre as mulheres na pré-menopausa, com 25 pacientes (38,5%), quanto naquelas em pós-menopausa, com 25 (34,7%) pacientes.

Em relação à raça, independente do subtipo molecular, a prevalência foi de pacientes não brancas (pardas, negras, amarelas e indígenas), entretanto, a maior distribuição de pacientes brancas estava entre os tumores luminal B-HER2 negativo, com 11 (78%) dos tumores desse subtipo. Já a história familiar de câncer foi predominantemente positiva na maioria dos subtipos moleculares do estudo (luminal A, luminal B-HER2 negativo, luminal B-HER2 positivo e superexpressão de HER2).

Em se tratando do tamanho tumoral, a maioria dos tumores > 5,0 cm e entre 2 a 5 cm foram encontrados no luminal B-HER2 negativo (40% e 37,3%, respectivamente), entretanto os tumores <2cm foram prevalentes no subtipo luminal A, com 12 (34,3%) ocorrências, o que correspondeu a 44,4% dos casos relativos a esse subtipo.

Tabela 3. Perfil sociodemográfico, clínico e patológico em relação ao subtipo molecular

	SUBTIPO MOLECULAR										P		
	LA		LB neg		LB pos		Sup HER2		TN			Inc	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		n	%
Idade ao diagnóstico (status menopausal)													
≤50 anos	12	18,5	25	38,5	9	13,8	8	12,3	7	10,8	4	6,2	0,96*
>50 anos	15	20,8	25	34,7	9	12,5	9	12,5	11	15,3	3	4,2	
Raça													
Branco	9	23,7	11	28,9	6	15,8	6	15,8	3	7,9	3	7,9	0,56*
Não branco	18	18,2	39	39,4	12	12,1	11	11,1	15	15,2	4	4,0	
História familiar de câncer													
Sim	13	21,0	26	41,9	8	12,9	10	16,1	4	6,5	1	1,6	0,09*
Não	9	15,5	19	32,8	7	12,1	6	10,3	12	20,7	5	8,6	
Estadiamento TNM													
≤II B	18	27,7	24	36,9	7	10,8	6	9,2	6	9,2	4	6,2	0,20*
>II B	9	12,5	26	36,1	11	15,3	11	15,3	12	16,7	3	4,2	
Tamanho Tumoral													
<2 cm	12	34,3	11	31,4	4	11,4	2	5,7	4	11,4	2	5,7	0,41**
2 a 5cm	10	14,9	25	37,3	8	11,9	12	17,9	8	11,9	4	6,0	
>5cm	5	14,3	14	40,0	6	17,1	3	8,6	6	17,1	1	2,9	
Comprometimento Linfonodal													
Positivo	11	14,3	27	35,1	13	16,9	11	14,3	11	14,3	4	5,2	0,38*
Negativo	16	26,7	23	38,3	5	8,3	6	10,0	7	11,7	3	5,0	
Metástase													
Positivo	4	12,5	12	37,5	4	12,5	5	15,6	7	21,9	0	0,0	0,30**
Negativo	23	21,9	38	36,2	14	13,3	12	11,4	11	10,5	7	6,7	
Realizou Quimioterapia													
Sim	18	20,2	25	28,1	14	15,7	13	14,6	14	15,7	5	5,6	0,14**
Não	9	18,8	25	52,1	4	8,3	4	8,3	4	8,3	2	4,2	
Realizou Radioterapia													
Sim	12	22,2	23	42,6	8	14,8	4	7,4	6	11,1	1	1,9	0,39*
Não	15	18,1	27	32,5	10	12,0	13	15,7	12	14,5	6	7,2	
Realizou Hormonioterapia													
Sim	12	25,5	26	55,3	4	8,5	1	2,1	1	2,1	3	6,4	<0,001**
Não	15	16,7	24	26,7	14	15,6	16	17,8	17	18,9	4	4,4	

*Teste de Qui-quadrado. **Teste de Fisher-Freeman-Halton. LA, LB neg, LB pos, TN, Sup HER2 e Inc são respectivamente: Luminal A, Luminal B- HER2 negativo, Luminal B- HER2 positivo, Triplo-Negativo, Superexpressão de HER2 e INCONCLUSIVO (Imuno-histoquímica + FISH).

Fonte: Autora (2019).

Em relação ao comprometimento linfonodal, merece destaque o caráter positivo, que predominou no subtipo luminal B-HER2 negativo com 27 pacientes (35,1%). Especificamente em relação ao luminal B-HER2 positivo, 13 pacientes (72% desse subtipo) apresentaram positividade linfonodal, e em relação ao luminal A, 16 mulheres (59,2% desse grupo) apresentou comprometimento linfonodal negativo.

No que se refere ao estadiamento, merece destaque o subtipo luminal A, em que a maior parte dos tumores apresentou-se em estádios \leq IIB, que correspondeu a 18 pacientes (66,7% desse subtipo), enquanto que para o subtipo triplo negativo, 12 mulheres (66,6% desse grupo) eram $>$ IIB ao diagnóstico.

No que tange à metástase, das 32 pacientes que apresentaram positividade ao diagnóstico, 12 (37,5%) pertenciam ao grupo luminal B-HER2 negativo, seguido de 7 (21,9%) no subtipo triplo negativo, grupo este que, isoladamente, dos 18 casos, 7 (38,8%) apresentaram caráter positivo. E 38 (36,2%) das 105 pacientes que apresentaram negatividade pertenciam ao grupo luminal B-HER2 negativo. Em relação ao subgrupo inconclusivo não houve casos de metástase.

Em relação à terapia complementar, os dados demonstraram que para quimioterapia, os grupos luminal B-HER2 positivo e triplo negativo, ambos apresentaram prevalência desse tratamento, realizada em 14 dos 18 casos (77,7%) de cada subtipo. No tangente à radioterapia, foi prevalente no subtipo luminal B-HER2 negativo, com 23 das 54 (42,6%) radioterapias realizadas. No que se refere à hormonioterapia, prevaleceu no subtipo luminal B-HER2 negativo, correspondendo a 26 das 47 (55,3%) das hormonioterapia realizadas, que foi estatisticamente significativo ($p < 0,001$). Por outro lado, no subtipo luminal B-HER2 positivo, 14 de 18 pacientes (77,7%) não realizaram terapia hormonal.

DISCUSSÃO

Em relação à idade, nossos resultados são semelhantes à pesquisa que avaliou o perfil das pacientes com câncer de mama em Cuiabá, cuja idade média das pacientes foi de 51,8 anos.¹² De acordo com Magalhães G, Brandão-Souza C, Fustinoni SM, Matos JC, Schirmer J.¹³ esse dado corrobora com estudos anteriores, que afirmam que o risco de câncer de mama aumenta com a idade, sendo relativamente raro antes dos 35 anos.

No que tange ao tabagismo e etilismo os resultados obtidos nesse estudo assemelharam-se a outras pesquisas realizadas em Belém, PA¹³ e em São Paulo,¹⁴ que a maioria das pacientes não tinham história de tabagismo e etilismo, como destacado pelos autores. Esses hábitos são fatores de risco modificáveis, e fumantes, ex-fumantes e fumantes passivas têm maior risco de desenvolver câncer, especialmente após a menopausa, bem como a ingestão de álcool é fator de risco para todos os tipos de neoplasias, incluindo câncer de mama.¹⁵

Em relação ao grau de escolaridade, este estudo corrobora com pesquisa que avaliou o perfil epidemiológico de câncer de mama em hospital de referência na região norte,¹⁴ onde mais de 50% dos pacientes não concluíram o ensino fundamental e médio. Contudo, destaca-se que o percentual de pacientes analfabetas foi de 3,5%, em detrimento de 14,1% encontrado no nosso estudo. Esta informação é relevante em termos do nível de conhecimento dos pacientes sobre a doença, sua prevenção e diagnóstico, já que este nível é diretamente proporcional à escolaridade.¹⁴

Quanto ao estado civil, em concordância aos estudos ^{12, 16, 17} a maioria das mulheres eram casadas. O estado conjugal não é considerado um fator de risco para o desenvolvimento da doença, mas, o fato de ter um companheiro está associado a um melhor suporte social, otimismo e qualidade de vida entre mulheres sobreviventes.¹⁷

No tocante ao tipo de cirurgia, os resultados encontrados nesse estudo mostraram que 73,7% das pacientes foram submetidas à cirurgia radical, o que diferiu do encontrado em pesquisa que avaliou a sobrevida no período de 10 anos em pacientes com câncer de mama na região sudeste do Brasil, onde 53,6% das mulheres realizou cirurgia conservadora.¹⁸ Cirurgias radicais são indicadas nos casos de tumores malignos invasivos que ocupam mais de 20% do volume mamário,¹⁹ podendo a elevada porcentagem de mastectomia radical realizadas nessa pesquisa ser justificada pela prevalência de tumores grandes e em estágios avançados ao diagnóstico.

Quanto à abordagem axilar, uma pesquisa espanhola que avaliou essa abordagem no câncer de mama por 20 anos concluiu que a porcentagem de linfadenectomia axilar passou de 91% no início do estudo à 34% no final, o que atribuiu à introdução da biópsia do linfonodo sentinela e a critérios internacionais que modificaram a indicação da linfadenectomia axilar, evitando morbidades associadas a esse procedimento, especialmente o linfedema.²⁰ Entretanto, os resultados do

presente estudo mostraram que 67,2% das mulheres realizaram linfadenectomia axilar, em contraste às ocorrências mundiais.

Em se tratando do tipo histológico, corroborou com nossos resultados o estudo de Sa et al.,²¹ no qual 89,38% dos tumores foram ductal invasivo e 5,09%, lobular invasivo; entretanto, 0,66% das pacientes apresentaram carcinoma mucinoso, em detrimento de 3,6% no presente estudo. Convém destacar que o carcinoma ductal invasivo, na sua forma pura ou em combinação com outros tipos, é a forma mais comum de carcinoma da mama relatada na literatura.²¹

De acordo com os achados nessa pesquisa, para o perfil imuno-histoquímico, os subtipos com maiores frequências constatados foram o luminal B-HER2 negativo e o luminal A. Estes dados corroboram com um grande estudo multicêntrico brasileiro, que reuniu 5.687 casos de câncer de mama em todo o país cujo objetivo foi identificar a distribuição dos subtipos moleculares nas cinco regiões brasileiras, onde houve a seguinte variação de prevalência: luminal B, de 30,8% a 39,5%, luminal A de 24,1% a 28,8%, e triplo negativo, de 14% a 20,3%. As classificações adotadas foram semelhantes a esse estudo quanto ao agrupamento de marcadores imuno-histoquímicos, ainda que entre a nomenclatura utilizada constatou-se divergência, do luminal B-HER2 positivo desse estudo para triplo positivo.²²

Entretanto, esses resultados divergiram de estudos internacionais, nos quais apresentaram prevalência do subtipo luminal A, com frequência que correspondeu de 50% a 70% dos casos, em detrimento de 19,7% nesse estudo.^{7, 23, 24, 25}

Em relação status menopausal e correlação com o subtipo molecular, nossos resultados divergiram do observado por Cintra et al.,⁵ que em seu estudo constataram que o subtipo triplo negativo foi prevalente em pacientes mais jovens enquanto que, nessa pesquisa, verificou-se na análise individual dos subtipos baixa frequência em mulheres pré-menopausadas.

Quanto à raça, os resultados desse estudo diferiram de outras pesquisas brasileiras,^{5, 26} que avaliaram o perfil de pacientes com câncer de mama, nos quais maioria eram brancas. Deve-se levar em conta, contudo, a miscigenação existente na população nacional,⁵ o que justifica a presença de diferentes resultados e a possibilidade de erro de classificação na cor da pele nesse estudo, uma vez que a amostra é composta por pacientes do nordeste brasileiro, com maior prevalência de negros,²⁶ entretanto, esse grupo correspondeu a 1,4% da amostra estudada.

Considerando a cor da pele e o subtipo, foi demonstrado maior percentual de cor da pele não branca na análise específica, no triplo negativo e maior percentual de cor da pele branca no luminal B-HER2 negativo. Esses dados assemelharam-se com estudo norte americano²⁷ que avaliou os fatores que influenciam no estágio ao diagnóstico do câncer de mama, e mostrou prevalência significativa de triplo negativo em pacientes pretas e de tumores com receptor hormonal positivo e HER2 negativo em pacientes brancas.

A história familiar de câncer de mama, principalmente quando relatada em parentes de primeiro grau é um importante fator de risco para o aparecimento da doença, considerando que determinadas alterações genéticas aumentam o risco de desenvolvê-lo. Nota-se, no entanto, que cerca de nove em cada dez casos dessa patologia ocorre entre as mulheres sem história familiar.²⁸ Nesse estudo constatou-se que a maioria das pacientes apresentou história familiar positiva e que dentre os subtipos moleculares o único que não mostrou prevalência de história familiar foi o triplo negativo. Embora deva ser elucidado que os dados coletados nesse estudo possam ser considerados não confiáveis e/ou ignorados devido a busca de informação ter sido restrita à consulta de prontuário hospitalar.

O envolvimento ganglionar tem sido reconhecido como um importante fator prognóstico no câncer de mama, sendo demonstrado que a presença de gânglios linfáticos axilares positivos é preditor de risco aumentado de recorrência local e distante, com interferência direta na mortalidade.²⁹ Nesse estudo, observou-se altas taxas de comprometimento linfonodal ao diagnóstico, o que corrobora para um prognóstico ruim na população estudada.

Quando se trata do tamanho tumoral, este é um importante determinante de prognóstico, e juntamente com o status do linfonodo axilar são os dois indicadores mais importantes no câncer de mama.²¹ Com o advento de mamografia e a maior sensibilização da população sobre a sua importância, foi observada em alguns países desenvolvidos a redução significativa no tamanho dos tumores no momento do diagnóstico,³⁰ entretanto, aproximadamente metade das pacientes avaliadas neste estudo apresentou, no momento do diagnóstico, tumores entre 2 e 5 cm, o que refletiu diagnóstico tardio.

Importante observar que em análise específica de cada subtipo, o luminal A apresentou prevalência de tumores pequenos e de comprometimento nodal negativo, o que foi compatível com o descrito por Barreto-Neto²⁶ ao caracterizar o subtipo

luminal A como com o melhor prognóstico, taxas elevadas de sobrevivência e menores taxas de recorrência.

Em se tratando do estágio ao diagnóstico, um estudo de coorte transversal realizado de 2000 a 2009 envolvendo 87.969 mulheres brasileiras,³⁰ mostrou que houve associação positiva entre a vida nas regiões mais pobres do país (norte, nordeste e centro-oeste) e diagnóstico tardio da doença. Esse mesmo estudo demonstrou redução gradual na taxa de apresentação de câncer da mama em fase avançada, com frequência de 59,5% em 2000 e 50,9% em 2009. Entretanto, a maioria das pacientes deste estudo foram diagnosticadas em estágios avançados da doença, divergindo com o caráter evolutivo observado no país.

Em relação à metástase ao diagnóstico, esta foi elevada entre a população estudada, sobretudo, se comparada a outros estudos, com 23,4% das pacientes, enquanto que, nacionalmente, foi observado percentuais de 8,8%, 12,2% e 13,6% .^{13,14, 30} Estudo realizado em uma região que possui umas das mais altas taxas de mortalidade do mundo para o câncer de mama, seja África Subsaariana, que reuniu 2.558 casos desse tumor diagnosticados de 2008 a 2015, mostrou que 18,4% das pacientes apresentaram doença metastática no momento do diagnóstico.³¹ Estágio avançado no diagnóstico denotam maiores dificuldades e custos no tratamento e está associado a maior morbidade e pior sobrevida em países de alta renda e no Brasil. Assim, uma razão potencial para a mortalidade desproporcionalmente alta do câncer de mama no Brasil é o diagnóstico tardio.³²

Observou-se que na análise individual dos subtipos moleculares, no triplo negativo e superexpressão de HER2 houveram as maiores taxas de metástase ao diagnóstico e, embora não tenha apresentado significância estatística ($p=0,30$), esse dado está em concordância com outros estudos,^{5, 33} onde constataram esses dois subtipos entre os com maior frequência de doença metastática.

Em se tratando de terapia complementar, a radioterapia mostrou-se mais susceptível de ser realizada em pacientes com câncer de mama luminal B-HER2 negativo, em divergência de Cintra et al.,⁵ em que a radioterapia esteve mais relacionada com o subtipo luminal A. Nesse sentido, Sa et al.²¹ referiu que a radioterapia tem como principal indicação o controle locorregional da doença e sua utilização é mais comum no pós-operatório para diminuir as hipóteses de recidiva, no entanto, em alguns casos, é utilizada no pré-operatório para reduzir volume tumoral.

Com relação à quimioterapia, a sua forma adjuvante é preconizada para os subtipos superexpressão de HER2, luminal B-HER2 positivo e triplo negativo, podendo ser prescrita ou não para os tumores luminal HER2 negativo e não indicada para tumores luminal A.⁶ Os resultados desse estudo corroboraram com essa recomendação, visto que, a maioria das quimioterapias realizadas estavam entre os subtipos luminal B-HER2 positivo, superexpressão de HER2 e triplo negativo, embora se ressalte que grande parte das pacientes com tumores luminal A receberam essa terapia, o que pode ser justificado pela inclusão de quimioterapias neoadjuvantes na coleta dos dados desse estudo.

Em se tratando da hormonioterapia, a presença de receptores hormonais nas células tumorais se correlaciona com o benefício da terapia hormonal, que utiliza substâncias que inibem a atividade dos hormônios endógenos progesterona e estrogênio na mama.²¹ Em concordância com esses dados, neste estudo a maior frequência de hormonioterapia estavam entre os subtipos luminal A e luminal B-HER2 negativo, tumores que apresentam receptores hormonais. Entretanto, na categoria luminal B-HER2 positivo, apesar de conter esses receptores, somente 22,3% das pacientes realizaram terapia hormonal ($p < 0,001$), diferente do padrão observado em estudo alemão realizado de 2000 a 2016,³³ em que 67,8% das pacientes luminal B-HER2 positivo receberam algum tipo de hormonioterapia e do estudo realizado por Cintra et al.,⁵ que demonstrou que 76,7% dos pacientes pertencentes a esse grupo receberam terapia hormonal.

Com relação ao subtipo inconclusivo, nossos resultados foram compatíveis à pesquisa³⁴ que investigou as características clínico-patológicas, padrões de tratamento e resultados da doença dos tumores com HER2 duvidoso, onde esses tumores compartilharam maior semelhança com a doença negativa para HER2. Entretanto, cabe ressaltar que os consensos atuais recomendam a repetição do teste HER2 por FISH e/ou imuno-histoquímica em casos equívocos. Fato que foi demonstrado pelo estudo,³⁵ onde essa recomendação mostrou esclarecer cerca de 50% dos casos duvidosos, entretanto esses tumores merecem um estudo mais aprofundado, uma vez que existem informações limitadas sobre o prognóstico e a estratégia de tratamento ideal para esta população.

A partir desses resultados espera-se contribuir para a visualização da necessidade de reforço nas políticas públicas de saúde direcionadas à consolidação do programa nacional de rastreamento do câncer de mama, sobretudo, para o grupo

de mulheres considerado como de maior risco e residentes em locais com baixa assistência em saúde, pois se mostram susceptíveis a diagnóstico tardio. Almeja-se, ainda, ter demonstrado a importância da garantia de tratamento oportuno e adequado para as mulheres com câncer de mama de acordo com sua classificação molecular, e sugere-se que a partir dessa pesquisa sejam realizados novos estudos com abordagem prospectiva com vistas a retratar a situação atual da região estudada, considerando-se a limitação de estudos transversais, especificamente retrospectivos, por não demonstrarem a realidade do momento.

CONCLUSÃO

Com a realização dessa pesquisa concluiu-se que:

A identificação das mulheres segundo o subtipo molecular por meio da classificação imuno-histoquímica, foi principalmente no subtipo luminal B-HER2 negativo.

As características sociodemográficas foram de mulheres com idade maior de 50 anos; raça parda; procedentes de outras cidades diferentes da cidade de realização do estudo; casadas ou amasiadas; não tabagistas; não etilistas e grau de escolaridade inferior a 9 anos; com história familiar de câncer positiva.

As características clínico-patológicas foram de mulheres mastectomizadas, com linfadenectomia axilar; portadoras de carcinoma ductal invasivo, estadiamento > IIB (avançado); tumores de 2 a 5 cm; com comprometimento linfonodal, sem metástase ao diagnóstico e quimioterapia como terapia complementar.

Que na associação dos subtipos moleculares com as características sociodemográficas e clínico-patológicas não se obteve resultados com significância estatística, exceto para terapia complementar, referente à hormonioterapia. Entretanto, na análise clínica específica foi observado que o subtipo luminal A apresentou características de melhor prognóstico em relação aos outros subtipos e que houve falha na terapia complementar implementada em relação ao Luminal B-HER2 positivo, onde a maioria não recebeu hormonioterapia como recomendado nos consensos.

Embora não se tratando dos objetivos desse estudo, concluiu-se que existiu grande índice de metástase ao diagnóstico, o que constitui um fator preocupante e indicativo de falhas no rastreio e diagnóstico precoce dessa população.

REFERÊNCIAS

1. Ferreira LF, Petel L alt, Fernandes silvio silva. A história natural do câncer de mama na paciente jovem : revisão de literatura. *Femina*. 2011;39(11):3-7.
2. Rupp J, Hadamitzky C, Henkenberens C, Christiansen H, Steinmann D, Bruns F. Frequency and risk factors for arm lymphedema after multimodal breast-conserving treatment of nodal positive breast Cancer - a long-term observation. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):39. doi:10.1186/s13014-019-1243-y
3. INCA. Estimativa 2018-Incidência de câncer no Brasil [Internet]. *Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva*. 2017. 130 p. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>
4. Dai X, Li T, Bai Z, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res*. 2015;5(10):2929-2943.
5. Duarte Cintra JR, Bustamante Teixeira MT, Diniz RW, et al. Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. *Rev Assoc Med Bras*. 2012;58(2):178-187. doi:10.1590/S0104-42302012000200013
6. Serra KP, Ramalho S, Torresan R, et al. Nova classificação dos carcinomas da mama: procurando o luminal A The new classification of breast cancers: finding the luminal A. *Rev Bras Ginecol Obs*. 2014;36(12):575-580. doi:10.1590/SO100-720320140005158
7. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, et al. Breast Cancer Classification According to Immunohistochemistry Markers: Subtypes and Association With Clinicopathologic Variables in a Peruvian Hospital Database. *Clin Breast Cancer*. 2010;10(4):294-300. doi:10.3816/CBC.2010.n.038
8. Anderson WF, Jatoi I, Devesa SS. Distinct breast cancer incidence and prognostic patterns in the NCI ' s SEER program: suggesting a possible link between etiology and outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2005; 90:127-137.
9. Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, et al. *AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition: Breast*. Vol 39.; 2017. doi:10.1007/s00268-005-0585-9
10. IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.
11. Gibbons, J, Chakraborti, S, *Nonparametric Statistical Inference, 5th Edition, CRC Press*, Florida, 2010.
12. Farina A, Almeida LLR de, Paula LEJ de, Medeiros RV, Silva MR, Somavilla SB. Perfil epidemiológico, clínico, anátomo patológico e imunohistoquímico das pacientes com câncer de mama em Cuiabá (MT). *Rev Bras Mastol*. 2016;27(1):74-79. doi:10.5327/Z201700010017RBM

13. Magalhães G, Brandão-Souza C, Fustinoni SM, Matos JC de, Schirmer J. Perfil clínico, sociodemográfico e epidemiológico da mulher com câncer de mama. *Rev online Pesqui.* 2017;9(2):473-479. doi:10.9789/2175-5361.2017.v9i2.473-479
14. Rocha FS, Silva W dos S, Nascimento ER do Bacciotti AM. Epidemiological profile of breast cancer in a reference hospital in the north region. *Mastology.* 2018;28(3):169-175. doi:10.29289/2594539420180000413
15. Setiawan VW, Monroe KR, Wilkens LR, Kolonel LN, Pike C, Henderson BE. Original Contribution Breast Cancer Risk Factors Defined by Estrogen and Progesterone Receptor Status The Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2009;169(10):1251-1259. doi:10.1093/aje/kwp036
16. Llanos AAM, Chandwani S, Bandera E V, et al. Associations between sociodemographic and clinicopathological factors and breast cancer subtypes in a population-based study. *Cancer Causes Control.* 2015;26(12):1737-1750. doi:10.1007/s10552-015-0667-4
17. Haddad NC, Carvalho ACDA, Novaes CDO. Perfil sociodemográfico e de saúde de mulheres submetidas à cirurgia para câncer de mama Materiais e métodos. *Rev HUPE.* 2015;14(1):28-35. doi:10.12957/rhupe.2015.17923
18. Guerra MR, Rocha J, Cintra D, Bustamante-teixeira MT. Ten-year survival and prognostic factors for breast cancer in the southeast region of Brazil. *Rev Bras Epidemiol.* 2016;19(4):766-778. doi:10.1590/1980-5497201600040007
19. Migowski A, Stein AT, Belo C, et al. Guidelines for early detection of breast cancer in Brazil. I – Development methods Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. I – Métodos de elaboração Directrices para la detección precoz del cáncer de mama en Brasil. I – Métodos de. *Cad Saude Publica.* 2018;34(6). doi:10.1590/0102-311X00116317
20. Acea-nebril B, Casal-beloy I, Garcı A, et al. El declive de la linfadenectomía axilar en el cáncer de mama. Evolución de su indicación durante los últimos 20 años. *Cirugía Española.* 2019;97(4):222-229. doi:10.1016/j.ciresp.2019.01.010
21. Sa PEDL, Mota ML, Otavio PAD lima SML, Budag MJ, Melo AAR. Prognostic Factors in Breast Cancer: From Staging to the Immunohistochemical Profile of Patients with Breast Cancer in a Reference Hospital of Ceara - Brazil. *Int Arch Med Microbiol.* 2018;1(1).
22. Carvalho FM, Bacchi LM, Pincerato KM, Rijn M Van De, Bacchi CE. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. *BMC Womens Health.* 2014;14(102):1-8. doi:10.1186/1472-6874-14-102.
23. Cherbal F, Boumediene TH, Gaceb H, Boumediene TH, Mehemmai C. Distribution of molecular breast cancer subtypes among Algerian women and correlation with clinical and tumor characteristics: A population-based study 1. *Breast Dis.* 2015;00(March 2016):1-8. doi:10.3233/BD-150398

24. Park S, Seung J, Suk M, et al. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. *The Breast*. 2012;21(1):50-57. doi:10.1016/j.breast.2011.07.008
25. 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). doi:10.1371/journal.pmed.1000279
26. Neto-Barreto NJ de, Pinheiro AB, Oliveira JF, et al. Perfil epidemiológico dos subtipos moleculares de carcinoma ductal da mama em população de pacientes em Salvador, Bahia. *Rev Bras Mastologia*. 2014:98-102. doi:10.5327/Z201400040002RBM
27. Franzoi MA, Schwartzmann G, Azevedo SJ De, Geib G, Zaffaroni F, Liedke PER. Differences in Breast Cancer Stage at Diagnosis by Ethnicity, Insurance Status, and Family Income in Young Women in the USA. *J Racial Ethnic Heal Disparities*. 2019:1-8. doi:https://doi.org/10.1007/s40615-019-00591-y
28. Ito EJ, Safa AS. Epidemiological profile of the mastology clinic in a university. *Mastology*. 2017;27(4):293-299. doi:10.29289/2594539420170000199
29. Tonello F, Bergmann A, Aguiar SS De, Bello MA. Impact of Number of Positive Lymph Nodes and Lymph Node Ratio on Survival of Women with Node-Positive Breast Cancer. *Eur J Breast Heal*. 2019;15(2):76-84. doi:10.5152/ejbh.2019.4414
30. Souza K De, Bergmann A, Sales S, Aguiar D. Determinants of advanced stage presentation of breast cancer in 87,969 Brazilian women. *Maturitas*. 2015;82(4):365-370. doi:10.1016/j.maturitas.2015.07.021
31. Joko-Fru WY, Miranda-Filho A, Soerjomataram I, et al. Breast cancer survival in sub-Saharan Africa by age, stage at diagnosis and Human Development Index (HDI): A population-based registry study. *Int J Cancer*. 2019. doi:https://doi.org/10.1002/ijc.32406
32. Stavola BL De, Junior NLR, Nogueira MC, Aquino EML, Bustamante-teixeira MT. Ethnoracial and social trends in breast cancer staging at diagnosis in Brazil, 2001 – 14: a case only analysis. *Lancet Glob Heal*. 2019;7(6):784-797. doi:10.1016/S2214-109X(19)30151-2
33. Ignatov A, Eggemann H, Burger E, Ignatov T. Patterns of breast cancer relapse in accordance to biological subtype. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144(7):1347-1355. doi:10.1007/s00432-018-2644-2
34. Tong Y, Chen X, Fei X, Lin L, Wu J. Can breast cancer patients with HER2 dual-equivocal tumours be managed as HER2-negative disease? *Eur J Cancer*. 2018;89(2):9-18. doi:10.1016/j.ejca.2017.10.033

35. Kun FX, Jie W, Jie X, Zhang CY. Impact of repeat HER2 testing after initial equivocal HER2 FISH results using 2013 ASCO / CAP guidelines. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;166(3):757-764. doi:10.1007/s10549-017-4479-y