



## Perfil histopatológico e molecular do câncer de mama em mulheres assistidas em centro de oncologia do Agreste Pernambucano

Juliana Lane Pacheco de Souza, Larissa Giselly de Meneses Oliveira,  
Ruan Carlos Gomes da Silva\*, Adrya Lucia Peres

Centro Universitário Tabosa de Almeida, Asces-Unita, Caruaru, PE, Brasil

### *Histórico do Artigo*

Recebido em:

23/04/2019

Aceito em:

29/08/2019

### *Palavras-chave:*

Câncer de mama;

Histopatologia;

Imuno-Histoquímica;

Carcinoma ductal;

Carcinoma lobular

### **RESUMO**

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres no Brasil, sendo uma das principais causas de morte por câncer feminino. A avaliação dos parâmetros prognósticos, como subtipo histológico e presença de biomarcadores, é fundamental, tendo a imunohistoquímica um importante papel, com consequentes melhorias no tratamento. O presente estudo objetivou determinar o perfil histopatológico e molecular do câncer de mama em mulheres assistidas em centro de oncologia. Trata-se de um estudo documental, analítico e retrospectivo, que utilizou prontuários de mulheres com câncer de mama atendidas em um centro de oncologia do Agreste Pernambucano, nos anos de 2014 a 2016. O estudo contou com 180 prontuários de pacientes com diagnóstico de câncer de mama. Observou-se uma prevalência de mulheres pardas (81,66%), casadas (53,33%) e com idade maior que 45 anos (81,66%). Com relação à classificação histopatológica, houve uma maior predominância do carcinoma ductal invasivo grau 2 (54,05%). Quanto ao subtipo molecular, o luminal B-HER2 negativo foi o mais frequente, representando 34,48% dos casos, seguido do luminal A, com 25%. O diagnóstico de carcinoma ductal invasivo foi mais prevalente na idade entre 51 e 60 anos (26,3%) e grande parte das mulheres com este diagnóstico (35,05%) possuíam o subtipo molecular luminal B-HER2(-). Os dados obtidos revelaram que a idade elevada, raça/cor parda, baixo nível de escolaridade, estado civil casada, exame histopatológico evidenciando carcinoma ductal invasivo e exame imuno-histoquímico revelando subtipo molecular luminal B-HER2(-) estavam entre as características mais frequentes nas mulheres com câncer de mama na região.

### **Histopathological and molecular profile of breast cancer in women assisted at Agreste Pernambucano oncology center**

### **ABSTRACT**

Breast cancer is the most common malignant neoplasm among women in Brazil, being one of the leading causes of death from female cancer. The evaluation of prognostic parameters, such as histological subtype and presence of biomarkers, is essential, with immunohistochemistry having an important role, with consequent improvements in treatment. The present study aimed to determine the histopathological and molecular profile of breast cancer in women assisted at an oncology center. This is a documentary, analytical and retrospective study that used medical records of women with breast cancer treated at an oncology center of Agreste Pernambucano, from 2014 to 2016. The study included 180 medical records of patients diagnosed with breast cancer. It was observed a prevalence of brown women (81,66%), married (53,33%) and older than 45 years (81,66%). Regarding the histopathological classification, there was a higher predominance of invasive ductal carcinoma grade 2 (54,05%). Regarding the molecular subtype, B-HER2 negative luminal was the most frequent, representing 34,48% of the cases, followed by luminal A, with 25%. The diagnosis of invasive ductal carcinoma was more prevalent in the age between of 51 and 60 years (26,3%) and most women with this diagnosis (35,05%) had the B-HER2 (-) luminal molecular subtype. The data obtained revealed that high age, race / brown color, low level of education, married marital status, histopathological examination showing invasive ductal carcinoma and immunohistochemical examination revealing luminal molecular subtype B-HER2 (-) were among the most frequent characteristics in the women with breast cancer in the region.

### *Keywords:*

Breast neoplasms;

Histopathology;

Immunohistochemistry;

Ductal carcinoma;

lobular carcinoma

\* Autor correspondente: [ruuancarlooss@gmail.com](mailto:ruuancarlooss@gmail.com) (da Silva R.C.G.)

## 1. Introdução

O câncer de mama representa um importante problema de saúde pública, devido às suas altas taxas de incidência e mortalidade feminina, sendo a segunda neoplasia mais frequente no mundo e apresentando cerca de 20% novos casos a cada ano (1,2).

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), no Brasil, para o biênio 2018/2019, são esperados cerca de 59.700 novos casos de câncer de mama, com um risco estimado de 56,33 casos a cada 100 mil mulheres. Em Pernambuco, a taxa bruta de incidência passou de 34,96 por 100.000 mulheres, no ano de 2013, para 54,37 por 100.000 mulheres, em 2018 (3).

A etiologia do carcinoma de mama é multifatorial e o aumento do risco de seu desenvolvimento envolve fatores individuais, ambientais, endócrinos e genéticos. Dentre eles, pertencer ao sexo feminino e idade avançada constituem os fatores de risco mais relevantes (4). Idades mais avançadas, principalmente a partir dos 50 anos, de acordo com muitos autores da literatura, estabelecem o principal momento de manifestação do tumor, ressaltando que quanto maior a idade, maiores são as chances de encontrar um diagnóstico positivo para este tipo de câncer (2,5,6).

A predisposição genética das mulheres também é um fator de risco bastante associado ao câncer de mama. A hereditariedade é responsável por cerca de 5 a 10% dos casos e, quanto maior o grau de parentesco, maior será a possibilidade de desenvolver a doença (4). A causa genética mais comum está relacionada a mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, responsáveis pela ativação e regulação transcricional, reparo de lesões no DNA e controle do ciclo celular, porém, quando inativados, podem levar ao desenvolvimento de tumor mamário de médio e alto grau histológico (6).

Com relação ao status hormonal, sabe-se que o estrogênio tem um importante papel no câncer de mama ao induzir o crescimento das células do tecido mamário, aumentando o potencial de alterações genéticas e, conseqüentemente, o desenvolvimento do tumor. Além disso, alguns autores defendem que, a pílula anticoncepcional, quando utilizada por um período longo, também pode aumentar os riscos (7). Outros fatores incluem a exposição a radiações ionizantes, consumo de álcool, tabagismo, obesidade e o sedentarismo (3).

Os parâmetros histopatológicos são utilizados no diagnóstico do câncer de mama, classificação morfológica e avaliação da evolução clínica (8). Para a definição do subtipo molecular e indicação terapêutica, o exame de imuno-histoquímica é essencial, tendo sido utilizado para avaliação de fatores preditivos e prognósticos, pesquisa de células metastáticas em linfonodos, diagnóstico molecular e diferencial e, determinação de possível origem de neoplasias metastáticas (9).

Considerando estes aspectos, o presente estudo objetivou determinar o perfil histopatológico e molecular do câncer de mama em mulheres assistidas em um centro de oncologia no município de Caruaru – PE.

## 2. Materiais e métodos

A pesquisa desenvolvida trata-se de um estudo descritivo, de caráter documental e retrospectivo, sendo realizada após submissão e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Tabosa de Almeida (Asces-Unita), sob o número 2.074.726.

Foram utilizados os prontuários de pacientes com diagnóstico de câncer de mama atendidas em um Centro de Oncologia do Agreste Pernambucano, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2016.

Os critérios de inclusão foram: pacientes do sexo feminino, em qualquer faixa etária, com diagnóstico de câncer de mama confirmado pela histopatologia, sendo excluídos os

casos em que os prontuários se encontravam com informações incompletas ou ilegíveis, bem como aqueles que apresentavam apenas exames de imagem.

A partir dos prontuários, foram levantados dados sociodemográficos e referentes ao diagnóstico, como idade, etnia, estado civil, escolaridade, tipo de câncer de mama, subtipos histológicos e moleculares do câncer e estadiamento da doença.

A determinação do grau histológico dos tumores foi baseada no Sistema de Classificação de Nottingham, relevante método de definição de fator prognóstico que indica o grau de diferenciação tumoral, estabelecido por meio de uma avaliação semiquantitativa do grau tubular, pleomorfismo nuclear e número de mitoses (10, 11).

A classificação molecular pela imuno-histoquímica foi baseada no perfil de expressão dos receptores de estrogênio, receptores de progesterona, marcador molecular do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), citoqueratina5 (CK5) e Ki-67. Foi classificado como subtipo luminal A os painéis imuno-histoquímicos que apresentaram receptores de estrogênio e/ou progesterona positivos, HER2 negativo e índice de Ki-67 menor que 14%; luminal B com receptores de estrogênio e/ou progesterona positivos, HER2 positivo ou negativo e índice de Ki-67 maior ou igual a 14%; superexpressão de HER2 com receptores de estrogênio e progesterona negativos, HER2 positivo e índice de Ki-67 variável; basal-like com receptores de estrogênio e/ou progesterona negativos, HER2 negativo e CK5 positivo, e; triplo-negativo aqueles que apresentaram receptores de estrogênio e progesterona negativos, HER2 negativo e CK5 negativo (11).

Para a análise dos dados, foram calculadas as frequências absolutas e relativas das variáveis, sendo organizados no programa *Microsoft Office Excell 2017 for Windows*

### 3. Resultados

O estudo contou com 180 prontuários de mulheres com diagnóstico de câncer de mama tratadas em um Centro de Oncologia do Agreste Pernambucano entre janeiro de 2014 a dezembro de 2016.

Quanto as variáveis sociodemográficas, observou-se uma prevalência de mulheres pardas (81,67%), casadas (53,33), com nível de escolaridade baixo (41,67% – Ensino Fundamental incompleto), média de idade ao diagnóstico de 59 anos (desvio padrão [DP]  $\pm$  14,57), sendo que a maior parte destas mulheres (81,67%) tinha mais de 45 anos (Tabela 1).

**Tabela 1** – Perfil sociodemográfico das mulheres com câncer de mama atendidas em Centro de Oncologia do Agreste Pernambucano, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2016

VARIÁVEIS	N(%)
<b>Etnia</b>	
Branco	30(16,67%)
Negro	2(1,11%)
Amarelo	1(0,55%)
<b>Pardo</b>	<b>147(81,67%)</b>
<b>TOTAL</b>	<b>180(100%)</b>
<b>Idade</b>	
25 – 45 anos	33(18,33%)
<b>45 – 65 anos</b>	<b>92(51,11%)</b>
65 – 85 anos	47(26,11%)
Mais de 85 anos	8(4,45%)
<b>TOTAL</b>	<b>180(100%)</b>

Continuação

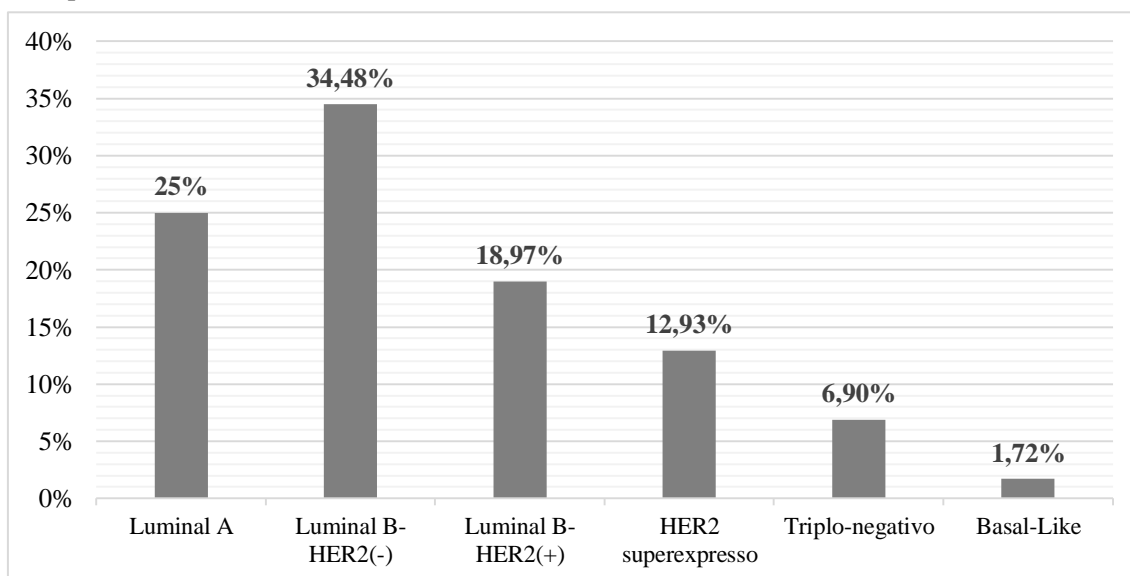
VARIÁVEIS	N(%)
<b>Escolaridade</b>	
Não Alfabetizado	18(10,00%)
<b>Fundamental incompleto</b>	<b>75(41,67%)</b>
Fundamental completo	34(18,89%)
Médio incompleto	4(2,22%)
Médio completo	28(15,55%)
Superior completo	21(11,67%)
TOTAL	180(100%)
<b>Estado Civil</b>	
Solteira	51(28,33%)
<b>Casada</b>	<b>96(53,33%)</b>
Divorciada	9(5,00%)
Viúva	23(12,79%)
União Estável	1(0,55%)
TOTAL	180(100%)

Com relação aos tipos histológicos evidenciados pelo exame histopatológico, foram encontrados 09 tipos de tumores, havendo uma maior predominância do Carcinoma Ductal Invasivo grau 2 de Nottingham, diagnosticado em 80 mulheres (44,44%) (Tabela 2).

**Tabela 2** – Perfil dos histopatológicos de mulheres com câncer de mama assistidas em Centro de Oncologia Pernambucano, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2016.

TIPO HISTOLÓGICO	N(%)
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	17(9,44%)
Carcinoma ductal invasivo	9(5%)
Carcinoma ductal invasivo grau 1 de Nottingham	13(7,22%)
<b>Carcinoma ductal invasivo grau 2 de Nottingham</b>	<b>80(44,44%)</b>
Carcinoma ductal invasivo grau 3 de Nottingham	46(25,57%)
Carcinoma lobular <i>in situ</i>	1(0,55%)
Carcinoma lobular invasivo	7(3,90%)
Carcinoma mucinoso	2(1,11%)
Carcinoma tubular	1(0,55%)
Carcinoma papilar	4(2,22%)
TOTAL	180 (100%)

O perfil imuno-histoquímico foi evidenciado em 116/180 (64,44%) prontuários de mulheres com câncer de mama confirmado por histopatológico, sendo classificado em 06 subtipos moleculares, de acordo com os diferentes fenótipos obtidos. O luminal B-HER2(-) foi o mais frequente, representando 34,48% (40/116) dos casos, seguido do luminal A, com 25% (29/116) (Figura 1).

**Figura 1** – Distribuição dos subtipos moleculares de câncer de mama classificados pela imunohistoquímica.

Correlacionando a idade com o tipo histológico, observou-se que o diagnóstico de carcinoma ductal invasivo foi mais prevalente na idade entre 51 e 60 anos (26,3%), enquanto que o carcinoma ductal *in situ* foi mais prevalente na idade entre 31 e 40 anos (35,29%). Além disso, o carcinoma lobular invasivo esteve presente, em maior percentual, nas mulheres com idade entre 41 a 50 anos (57,14%) (Tabela 3).

**Tabela 3** – Relação entre tipo histológico e idade das mulheres atendidas em Centro de Oncologia do Agreste Pernambucano.

TIPOS HISTOLÓGICOS	IDADE	N(%)
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	<b>31-40 anos</b>	<b>6(35,29%)</b>
	41 a 50 anos	5(29,41%)
	51 a 60 anos	5(29,41%)
	61 a 70 anos	1(5,89%)
	TOTAL	17(100%)
Carcinoma ductal invasivo	21-30 anos	1(0,68%)
	31-40 anos	13(8,78%)
	41-50 anos	37(25%)
	<b>51-60 anos</b>	<b>39(26,35%)</b>
	61-70 anos	27(18,24%)
	71 anos ou mais	31(20,95%)
TOTAL	148(100%)	
Carcinoma lobular <i>in situ</i>	51-60 anos	1(100%)
TOTAL	1(100%)	
Carcinoma lobular invasivo	<b>41-50 anos</b>	<b>4(57,14%)</b>
	51-60 anos	1(14,29%)
	61 anos ou mais	2(28,57%)
	TOTAL	7(100%)
Carcinoma mucinoso	61-70 anos	1(50%)
	71 anos ou mais	1(50%)
	TOTAL	2(100%)
Carcinoma tubular	41-50 anos	1(100%)
	TOTAL	1(100%)
Carcinoma papilar	51-60 anos	1(25%)
	61-70 anos	1(25%)
	71 anos ou mais	2(50%)
	TOTAL	4(100%)

Das 148 mulheres que possuíam o carcinoma ductal invasivo, 97 (65,54%) estavam acima dos 50 anos de idade, elevando de maneira direta a faixa etária como um fator de risco bastante significativo. Com relação aos outros tipos histológicos do câncer de mama, observou-se uma frequência de idade entre 31 e 50 anos, variando o percentual de acordo com a quantidade de mulheres analisadas.

Correlacionando os subtipos moleculares com os tipos histológicos, foi possível constatar que grande parte das mulheres (34/148 [35,05%] ) com diagnóstico morfológico de carcinoma ductal invasivo, possuíam o subtipo molecular luminal B-HER2(-), enquanto que 33,33% (3/7) e 33,33% (3/7) das mulheres com carcinoma lobular invasivo possuíam subtipo molecular luminal A e luminal B-HER2(-), respectivamente (Tabela 4).

**Tabela 4** –Relação entre os tipos histológicos e os subtipos moleculares das mulheres com câncer de mama atendidas em um Centro de Oncologia Pernambucano, entre janeiro de 2014 e dezembro de 2016

TIPOS HISTOLÓGICOS	SUBTIPOS MOLECULARES						Total
	Luminal A	Luminal B-HER2(-)	Luminal B-HER2(+)	HER2 superexpresso	Triplo-negativo	Basal-Like	
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	2(28,57%)	3(42,85%)	1(14,29%)	1(14,29%)	-	-	8(100%)
Carcinoma ductal invasivo	23(23,71%)	34(35,05%)	18(18,56%)	12(12,37%)	8(8,25%)	2(2,06%)	97(100%)
Carcinoma lobular <i>in situ</i>	1(100%)	-	-	-	-	-	1(100%)
Carcinoma lobular invasivo	3(33,33%)	3(33,33%)	1(11,11%)	2(22,23%)	-	-	9(100%)
Carcinoma papilar	1(50%)	1(50%)	-	-	-	-	2(100%)

#### 4. Discussão

Com relação à faixa etária, observou-se que a média de idade entre as pacientes desse estudo foi de 59 anos, das quais, 81,67% tinham mais de 45 anos. Omobinet al. (7) estabeleceram a idade de 50 anos como o principal momento de manifestação do tumor e ressaltaram que quanto maior a idade, maiores são as chances de encontrar um diagnóstico positivo para este tipo de câncer. Os dados obtidos no estudo de Kuijer e King (12) demonstram um maior índice de manifestação da doença na faixa etária entre 45 e 50 anos, porém, em nosso estudo essa faixa de prevalência por idade foi um pouco superior, no entanto, ambos os estudos evidenciaram pacientes com idade inferior a 30 anos, apresentando na histopatologia carcinoma ductal *in situ* e invasivo.

Com relação à cor da pele, a maioria das mulheres eram pardas (81,67%) e com nível de escolaridade baixo (41,67%). Um estudo feito em Pelotas teve como objetivo avaliar os fatores associados ao câncer de mama, assim como, a prevenção secundária, observando que a maior parte das pacientes tinha nível de escolaridade baixa, o que pode sugerir uma falta de informação a respeito da doença, assim como, uma situação socioeconômica desprivilegiada, na maioria dos casos, evidenciada devido a uma baixa prevalência de realizações de mamografias (13).

Segundo um estudo realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (14) que tinha como objetivo analisar os indicadores sociais da população brasileira, em 2015, mais da metade (53,9%) das pessoas se declaravam de cor/raça preta ou parda, enquanto o percentual das que se declaravam brancas foi de 45,2%. De acordo com Silva et al. (15), o risco de desenvolver câncer de mama aumenta 1,5 vezes mais para mulheres de cor parda, entretanto, quando associada à outras variáveis sociodemográficas, não possuem significância estatística.

Schneider et al. (16) identificaram pior sobrevida no grupo de mulheres de raça negra, parda, amarela e indígena em comparação com a raça branca, com um risco relativo 84% maior.

Com relação à classificação histológica, observou-se uma prevalência de mulheres diagnosticadas com Carcinoma Ductal Invasivo Grau 2, identificado em 80 mulheres (44,44%). De acordo com Salles et al. (17), os pacientes com Carcinoma Ductal Invasivo apresentam normalmente um maior envolvimento linfático e um pior prognóstico que aquele verificado nos pacientes com tipos menos frequentes de carcinoma invasivo de mama. Conforme o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) (3), o carcinoma ductal invasivo é o tipo histológico mais comum, correspondendo de 80 a 90% do total de casos.

O perfil imuno-histoquímico foi observado em 116/180(64,44%) prontuários confirmados pelo histopatológico, sendo o luminal B-HER2(-) o mais frequente. Os marcadores imuno-histoquímicos são comumente usados para definição do tratamento e estabelecimento do prognóstico da doença, associados a variáveis clínicas e patológicas, tais como o envolvimento linfonodal, tamanho do tumor, tipo histológico, grau do tumor e margens cirúrgicas (17,18).

Cintra et al. (18) avaliaram o perfil imuno-histoquímico de mulheres com câncer de mama em Juiz de Fora, Minas Gerais, e encontraram predominância do luminal B, correspondendo a 41,8%. Enquanto isso, Carvalho et al. (5), analisaram a distribuição dos subtipos moleculares por região no Brasil e observaram que o subtipo luminal B (36,9%) foi o mais frequente na Região Sul.

Nossos dados diferem dos encontrados por Sarturi et al. (19) que, analisando os prontuários de 119 pacientes atendidas no Hospital do Câncer de Cascavel-Paraná, obtiveram maior frequência para o subtipo molecular luminal A (62,18%), seguido do basal-like (20,16%).

Na associação dos tipos histológicos e perfis imuno-histoquímicos, é apresentado na literatura que a maior parte dos carcinomas ductais invasivos são luminais A, discordando de nosso estudo, que mostrou prevalência de carcinoma ductal invasivo luminal B-HER2 negativo, evidenciando um perfil de mulheres com pior prognóstico, em relação ao subtipo luminal A (20, 21). Seis lobulares invasores neste estudo foram iguais quanto a prevalência entre luminal A e luminal B, concordando com os dados encontrados por Raffoet al. (22). Foi observado que 8,25% dos carcinomas ductais invasivos apresentaram-se como o subtipo triplo negativo, associado a um difícil tratamento, já que não responde a hormonioterapia nem ao anticorpo monoclonal e possui resposta variável aos quimioterápicos (23).

## 5. Conclusões

Os dados obtidos com este estudo revelaram que a idade elevada, raça/cor parda, baixo nível de escolaridade, estado civil casada, exame histopatológico evidenciando carcinoma ductal invasivo e exame imunohistoquímico revelando subtipo molecular luminal B-HER2(-) estavam entre as características mais frequentes nas mulheres com câncer de mama na região estudada. Além disso, observou-se um maior número de casos de carcinoma ductal invasivo na faixa etária maior que 50 anos, juntamente com o diagnóstico molecular de luminal B-HER2(-), diferentemente dos casos de carcinoma lobular invasivo, que demonstrou em proporção semelhante os subtipos luminal A e B-HER2(-).

Este estudo aponta para a necessidade de implantação de atividades de educação em saúde sobre os aspectos preventivos do câncer de mama, haja vista o alto número de casos positivos no período estudado. O aumento da adesão das mulheres aos exames e o diagnóstico precoce deste câncer devem ser condições necessárias à população feminina.

## 6. Referências

1. Dugno MLG, Soldatelli JS, Daltoé T, Rosado JO, Spada P, Formolo F. Perfil do câncer de mama e relação entre fatores de risco e estadiamento clínico em hospital do Sul do Brasil. *Rev Bras Onco Clin* 2014; 10(36): 60-6.
2. Oliveira MF, Carvalho DS, Gonzalez AC, Trajano ETL. Estudo retrospectivo de pacientes diagnosticados com câncer de mama internados em hospital universitário. *Rev Bras Mastologia* 2016; 26(2): 56-9.
3. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.
4. Ohl ICB, Ohl RIB, Chavaglia SRR, Goldman RE. Public actions for control of breast cancer in Brazil: integrative review. *Rev Bras Enferm* 2016; 69(4): 746-55.
5. Carvalho LV, Pereira EM, Frappart L, Boniol M, Bernardo WM, Tarricone V et al. Molecular characterization of breast cancer in young Brazilian women. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(3): 278-87.
6. Prolla CMD, Silva PS, Netto CBO, Goldim JR, Ashton-Prolla P. Conhecimento sobre câncer de mama e câncer de mama hereditário entre enfermeiros em um hospital público. *Rev Latino-Am. Enfermagem* 2015; 23(1):90-7.
7. Omobini NA, Bosquetti LS, Paiva BSR, Juliani CMCM, Spiri WC. Estudo com familiares de pacientes com câncer de mama: abordando conhecimento sobre fatores de risco. *Cienc Cuid Saude* 2011; 10(1): 013-8.
8. Aquino RGF, Pinheiro LGP, Cavalcante DIM, Vasques PHD, Oliveira ALS, Silva CAB. Carcinoma ductal invasor: comparação dos graus histológicos entre tumor primário e metástase axilar. *Rev Bras Mastologia* 2016; 26(2): 45-9.
9. Farina A, Almeida LLR, Paula LEJ, Medeiros RV, Silva MR, Somavilla SB. Perfil epidemiológico, clínico, anátomo patológico e imunohistoquímico das pacientes com câncer de mama em Cuiabá (MT). *Rev Bras Mastologia* 2017; 27(1): 74-9.
10. Aquino RGF, Vasques PHD, Cavalcante DIM, Oliveira ALS, Oliveira BMK, Pinheiro LGP. Invasive ductal carcinoma: relationship between pathological characteristics and the presence of axillary metastasis in 220 cases. *Rev Col Bras Cir* 2017; 44(2): 163-70.
11. Rocha HZ, Manica GCM, Noronha L, Ramos EAS, Klassen G. Comparative analysis of the histopathological and epidemiological profile of ductal and lobular breast carcinomas diagnosed at the Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná during the period 2008-2013. *J Bras Patol Med Lab* 2019; 55(1): 69-86.
12. Kuijter A, King TA. Age, molecular subtypes and local therapy decision-making. *Breast* 2017; 34 (Suppl1):S70-S77.
13. Scowitz ML, Menezes AMB, Gigante DP, Tessaro S. Condutas na prevenção secundária do câncer de mama e fatores associados. *Rev Saúde Pública* 2005;39(3):340-9.
14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese de Indicadores Sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira 2016. Rio de Janeiro: IBGE; 2016.
15. Silva PF, Amorim MHC, Zandonade E, Viana KCG. Associação entre Variáveis Sociodemográficas e Estadiamento Clínico Avançado das Neoplasias da Mama em Hospital de Referência no Estado do Espírito Santo. *Rev Bras Cancerol* 2013; 59(3): 361-7.
16. Schneider IJC, d’Orsi E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2009; 5(6): 1285-96.
17. Salles MA, Matias MARF, Perez AA, Gobbi H. Carcinoma ductal in situ da mama: critérios para diagnóstico e abordagem em hospitais públicos de Belo Horizonte. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006; 28(12): 721-7.
18. Cintra JRD, Teixeira MTB, Diniz RW, Junior HG, Florentino TM, Freitas GF et al. Perfil imunohistoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. *Rev Assoc Med Bras* 2012; 58(2):178-87.
19. Sarturi PR, Cunha Júnior AD, Morais CF. Perfil imunohistoquímico do câncer de mama de pacientes atendidas no Hospital do Câncer de Cascavel – Paraná. *Rev Bras Oncol Clín* 2012; 8(29):121-24.
20. Cirqueira MB, Moreira MAR, Soares LR, Freitas-Júnior R. Subtipos moleculares do câncer de mama. *Femina* 2011; 39(10): 499-503.



21. Lal S, Amy E, Reed MC, Luca XM, Simpson PT. Molecular Signatures in Breast Cancer. *Methods* 2017; 1(131): 135-46.
22. Raffo CC, Hubie DP, Zanini GL, Abdul-Hak LP, Botogoski SR. Perfil histológico e imuno-histoquímico das pacientes com câncer de mama operadas no Hospital Santa Casa de Curitiba no período de 2014 e 2015. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo* 2017; 62(3): 139-45.
23. Palma G, Frasci G, Chirico A, Esposito E, Siani C, Saturnino C, et al. Triple negative breast cancer: looking for the missing link between biology and treatments. *Oncotarget* 2015; 6(29):26560-74.