

**PERFIL DOS SUBTIPOS DE CÂNCER DE MAMA BASEADO NO ESTUDO
IMUNO-HISTOQUÍMICO EM PACIENTES DO HOSPITAL NAPOLEÃO
LAUREANO – PARAÍBA**

*PROFILE OF BREAST CANCER SUBTYPES ON IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN
PATIENTS OF NAPOLEÃO LAUREANO HOSPITAL – PARAÍBA*

Jader Bruno Formiga Pinheiro¹; Adriana de Freitas Torres².

RESUMO

OBJETIVOS: Determinar o perfil dos subtipos moleculares dos carcinomas invasivos de mama entre mulheres que realizaram o estudo imuno-histoquímico de maio 2013 a dezembro de 2014, no Hospital Napoleão Laureano (HNL) – Paraíba, além de caracterizar a idade média ao diagnóstico e descrever os percentuais das seguintes variáveis: receptor de estrogênio (RE) e progesterona (RP), fator de crescimento epidérmico humano - 2 (HER-2) e índice mitótico (Ki67).

METODOLOGIA: estudo retrospectivo, ecológico, a partir da base de dados secundários do Laboratório de Patologia do HNL. A população foi composta por 683 casos de carcinoma invasivo da mama, com estudo imuno-histoquímico realizado nessa instituição entre maio de 2013 e dezembro de 2014.

RESULTADOS: Dos 683 pacientes, foram excluídos 46 por apresentarem positividade para HER-2 inconclusiva (++) , totalizando 637 casos contabilizados. 556 (87,28%) eram \geq 40 anos e 81 (12,72%) < 40 anos. Quanto ao estrogênio e a progesterona, 452 pacientes (70,96%) possuíam receptores positivos para ambos, enquanto 185 (29,04%) não apresentaram positividade. 468 mulheres (73,47%) não superexpressaram HER-2, em contrapartida 169 (26,53%) o fizeram. A porcentagem do KI-67 evidenciou 474 indivíduos (74,41%) com alto índice mitótico e 163 (25,59%) com baixo índice. Os subtipos moleculares apresentaram as prevalências: Luminal A 143 (22,45%), Luminal B 250 (39,25%), Luminal B Amplificado 113 (17,84%), HER-2 57 (8,95%) e Triplo negativo 74 (11,62%).

CONCLUSÕES: Esse artigo ratificou a existência de diferenças regionais quanto ao perfil dos subtipos de tumores mamários, demonstrando maior prevalência de carcinomas triplo-positivos e menor frequência de tumores triplo-negativos quando comparado a outros estudos.

¹Acadêmico de Medicina – Universidade Federal da Paraíba;

²Docente – Departamento de Obstetrícia e Ginecologia – Universidade Federal da Paraíba;

Palavras Chave: Mastologia, Câncer de mama, subtipos moleculares, imuno-histoquímica, diferenças regionais.

ABSTRACT

OBJECTIVES: *to determine the profile of molecular subtypes of invasive breast carcinomas among women who underwent immunohistochemical study from May 2013 to December 2014, at the Hospital Napoleon Laureano (HNL) - Paraiba, characterize the mean age at diagnosis and describe the percentage of the following variables: estrogen receptor (ER) and progesterone (PR), human epidermal growth factor - 2 (HER-2) and mitotic rate (Ki67).*

METHODS: *retrospective ecological study from the secondary database HNL Pathology Laboratory. The population consisted of 683 cases of invasive breast carcinoma with immunohistochemical study in this institution between May 2013 and December 2014.*

RESULTS: *Of the 683 patients, 46 were excluded because they presented result for HER-2 inconclusive (++) , totalizing 637 recorded cases. 556 (87.28%) were over or equal 40 and 81 (12.72%) under 40 years old. As for estrogen and progesterone, 452 patients (70.96%) were positive for both receptors, while 185 (29.04%) showed no positivity. 468 women (73.47%) did not overexpressed HER-2, on the other hand 169 (26.53%) did. The percentage of Ki-67 showed 474 individuals (74.41%) with a high mitotic index and 163 (25.59%) with a low rate. The molecular subtypes showed the following prevalence: Luminal A 143 (22.45%), Luminal B 250 (39.25%), Luminal B Amplified 113 (17.84%), HER-2 57 (8.95%) and Triple negative 74 (11.62%).*

CONCLUSION: *This paper has ratified the concept of regional differences in the profile of breast tumors, since it showed a greater prevalence of triplepositive carcinomas and lower frequency of triple-negative tumors when compared to studies of other Brazilian regions.*

Keywords: *Mastology, breast cancer molecular subtypes, immunohistochemistry, regional differences.*

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres e possui elevada morbimortalidade. Cerca de 1,67 milhões de casos novos dessa neoplasia foram esperados no ano de 2012, em todo o mundo⁽¹⁾. Para o Brasil, em 2016, são estimados 57.960 casos novos de câncer de mama, com um risco de 56,20 casos a cada 100 mil mulheres⁽²⁾.

Classicamente, o prognóstico e o tratamento do câncer de mama são determinados por variáveis clínico-patológicas como tamanho tumoral, grau histológico, grau nuclear e *status*

linfonodal, em conjunto com marcadores imuno-histoquímicos⁽³⁾. Entretanto, tumores que apresentam as mesmas características patológicas podem ter comportamentos distintos expressos pela sua biologia molecular⁽⁴⁾.

A avaliação molecular por técnica de *microarray* de DNA permitiu a classificação dos tumores em subgrupos⁽⁵⁾. Os subgrupos apresentam similaridades e diferenças quanto a expressão de genes, crescimento, composição celular, prognóstico e sensibilidade terapêutica. Estes testes são de alto custo e complexos, o que dificulta seu uso na prática. Uma classificação a partir de marcadores imuno-histoquímicos, com critérios semelhantes, mas não idênticos, é conquanto factível⁽⁶⁾.

A avaliação da expressão dos receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP), da amplificação do receptor do fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2 (HER-2) e do índice de proliferação celular Ki 67 são os parâmetros imuno-histoquímicos utilizados nesta classificação alternativa⁽⁷⁾. Em analogia à classificação molecular, os tumores são divididos em luminal A, luminal B HER-2 negativo, luminal B HER-2 positivo, HER2 hiperexpresso e triplo negativo⁽⁸⁾.

Os tumores luminais têm sido associados a prognósticos mais favoráveis, enquanto os subtipos triplo-negativo e com superexpressão de HER2 apresentam prognóstico mais reservado⁽⁹⁾.

O Her2 hiperexpresso está associado ao aumento da proliferação celular, angiogênese, invasão tumoral, alto grau nuclear e maior probabilidade de acometimento multifocal e multicêntrico⁽¹⁰⁾. Os tumores triplo-negativos também apresentam uma maior agressividade, são geralmente encontrados em mulheres na pré-menopausa, com grau histológico II ou III, além de apresentar um maior tropismo por órgãos sólidos⁽¹¹⁾.

O atlas genômico da doença tem enfatizado a sua heterogeneidade e sugerido que os estudos genéticos podem potencialmente informar decisões de tratamento⁽¹²⁾, tais como o uso de inibidores da aromatase (nos subtipos com receptores hormonais positivos), redução da necessidade de esvaziamento axilar e duração ótima do uso de transtuzumabe no subtipo Her 2 – hiperexpresso⁽¹³⁾. Estes dados evidenciam o caráter individualizado do tratamento com base em seu perfil imuno-histoquímico.

Carvalho et al em estudo retrospectivo identificaram que a distribuição dos subtipos moleculares do câncer de mama difere entre as regiões do Brasil. Salientam que o conhecimento das possíveis diferenças, no que diz respeito ao perfil imuno-histoquímico e suas frequências em determinadas localizações geográficas, em um país grande e etnicamente

complexo como o Brasil beneficia a compreensão dos mecanismos envolvidos em diferentes subtipos moleculares, além o desenvolvimento de estratégias de tratamento e prevenção do câncer de mama⁽¹⁴⁾.

Tais argumentos fortalecem a necessidade de um maior conhecimento do perfil molecular dos carcinomas mamários por estado ou microrregiões. Na Paraíba ainda não há trabalhos com foco nesse subtema da onco-mastologia. O presente trabalho objetiva, portanto, determinar o perfil dos subtipos dos casos de carcinoma invasivo de mama entre mulheres que realizaram o estudo imuno-histoquímico, no período de maio 2013 a dezembro de 2014, no laboratório de patologia do Hospital Napoleão Laureano - Paraíba.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de corte transversal, a partir da base de dados secundários do Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa- PB.

A amostragem foi obtida por conveniência. Foram incluídos todos os casos de carcinoma invasivo da mama, com estudo imuno-histoquímico realizado no Laboratório de Patologia do Hospital Napoleão Laureano, durante o período maio de 2013 a dezembro de 2014. Constituíram critérios de exclusão painel imuno-histoquímico incompleto e exame imuno-histoquímico realizado em tumor secundário.

As variáveis pesquisadas foram idade ao diagnóstico, o percentual de positividade para RE (clone SP1), RP (clone 1E2), Oncoproteína HER-2 (clone 4B5) e o índice de proliferação do KI-67 (clone 30-9).

Os blocos de parafina dos respectivos pacientes foram submetidos a cortes histológicos de 3,0 micrômetros de espessura para realização de estudo imuno-histoquímico por método automatizado (Ventana Benchmark GX, Roche Diagnostics) e detecção através de sistema de múltiplos (Ventana ultraView Universal DAB Detection Kit, Roche Diagnostics). Controles positivos e negativos confirmaram a fidelidade do método.

Os RE e RP foram considerados positivos com mais de 1% de coloração das células tumorais⁽¹⁵⁾. O HER-2 foi registrado como positivo com escore 3+ e negativo se 0+ ou 1+⁽¹⁶⁾. O Ki-67 foi tabelado como baixo quando menor que 14 e alto quando superior a essa cifra⁽⁸⁾.

Os tumores foram classificados de acordo a recomendação do consenso de St. Gallen 2011⁽⁸⁾, em luminal A (RE e/ou RP positivos, Her2 negativo, Ki67 baixo); luminal B HER-2 negativo (RE positivo e/ou RP positivo, Her2 negativo e Ki67 alto); luminal B HER-2

positivo ou Luminal B amplificado (RE e/ou RP positivo, HER 2 positivo e qualquer Ki67); HER2 hiperexpresso (Her2 positivo, RE e RP negativos) e triplo negativo (RE e RP negativos, HER-2 negativo).

Os dados foram tabulados e analisados no programa *EpiInfo*TM versão 7. Para a análise dos dados foi adotada a distribuição das frequências absolutas e relativas. Medidas de associação entre as variáveis estudadas foram verificadas por meio dos teste qui-quadrado e teste exato de Fisher, admitindo-se um nível de significância de 5%.

Foram observadas e cumpridas as normas da resolução 466/2012 do CNS em todas as fases da pesquisa, aprovada pelo comitê de ética do Hospital Universitário Napoleão Laureano/UFPB através do parecer nº 1.376.053. O presente estudo foi construído a partir de financiamento dos próprios pesquisadores, não apresentando, portanto, conflitos de interesses.

RESULTADOS

Um total de 683 perfis imuno-histoquímicos foram investigados durante o período de maio 2013 a dezembro de 2014, pelo laboratório de patologia do Hospital Napoleão Laureano - Paraíba. Entretanto foram excluídos 46, por apresentarem positividade para HER-2 inconclusiva (++) , totalizando 637 pacientes a serem contabilizados nos cálculos estatísticos.

A idade das pacientes ao diagnóstico variou entre 24 e 97 anos, com média de 53,3 anos, sendo 556 indivíduos (87,28%) com idade igual ou superior a 40 anos e 81 (12,72%) com faixa etária inferior a essa cifra (tabela 1).

Quanto aos receptores de estrogênio, 452 tumores (70,96%) possuíam receptores positivos, enquanto 185 (29,04%) não apresentaram positividade. Além disso, foi identificado que 468 tumores (73,47%) não superexpressaram HER-2 e um total de 169 (26,53%) superexpressaram esse receptor (tabela 1).

Os subtipos moleculares apresentaram a seguinte prevalência: luminal A 143 (22,45%), luminal B 250 (39,25%), luminal B amplificado 113 (17,84%), HER-2 57 (8,95%) e triplo negativo 74 (11,62%). A avaliação da porcentagem do KI-67, por sua vez, evidenciou que 474 (74,41%) tumores possuíam com alto índice mitótico e 163 (25,59%) com baixo índice mitótico (tabela 1).

Tabela 1 – Características gerais da amostra (n= 637)

| Variáveis | n | % |
|------------------------|-----|-------|
| Faixa etária | | |
| Menos de 40 anos | 81 | 12,72 |
| 40 anos ou mais | 556 | 87,28 |
| Receptor de estrogênio | | |
| Positivo | 452 | 70,96 |
| Negativo | 185 | 29,04 |
| HER-2 | | |
| Positivo | 169 | 26,53 |
| Negativo | 468 | 73,47 |
| Ki-67 | | |
| Baixo | 163 | 25,59 |
| Alto | 474 | 74,41 |
| Subtipo | | |
| Luminal A | 143 | 22,45 |
| Luminal B | 250 | 39,25 |
| Luminal B amplificado | 113 | 17,74 |
| HER-2 | 57 | 8,95 |
| Triplo negativo | 74 | 11,62 |

Quanto a correlação faixa etária e variáveis (tabela 2), observou-se entre os indivíduos menores de 40 anos, o seguinte comportamento tumoral: 52 (64,2%) positivos e 29 (35,8%) negativos para RE; 53 (65,43%) e 28 (34,57%) HER-2 negativos e positivos, respectivamente e 73 (90,12%) apresentaram alto índice de KI-67, enquanto 8 (9,88%) baixo índice.

Os pacientes com idade maior ou igual a 40 anos apresentaram, por sua vez, o seguinte padrão tumoral: 400 (71,94%) com positividade e 156 (28,06%) com negatividade para o receptor estrogênico; 415 (74,64%) HER-2 negativo, enquanto 141 (25,36%) superexpressaram HER 2 e 401 (72,12%) e 155 (27,88%), respectivamente, com KI-67 alto e baixo.

Os subtipos moleculares apresentaram as seguintes frequências quanto aos grupos etários: entre os indivíduos menores de 40 anos 7 (8,64%) possuíam tumor Luminal A; 35 (43,21%) Luminal B; 20 (24,69%) Luminal B amplificado; 8 (9,88%) HER-2 e 11 (13,58%) Triplo negativo, já entre aqueles maiores ou iguais a 40 anos 136(24,46%), 215(38,675%), 93(16,73%), 49 (8,81%) e 63 (11,33%), foram representados, respectivamente, pelos subtipos: Luminal A, Luminal B, Luminal B amplificado, Her-2 e Triplo negativo.

Tabela 2 – Distribuição das variáveis segundo grupo de faixa etária

| Variável | Idade < 40 anos (n=81) n(%) | Idade ≥ 40anos (n=556) n(%) | Valor de p |
|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------|
| Receptor de estrogênio | | | |
| Positivo | 52 (64,2) | 400(71,94) | 0,15 |
| Negativo | 29(35,8) | 156 (28,06) | |
| HER-2 | | | |
| Positivo | 28 (34,57) | 141 (25,36) | 0,08 |
| Negativo | 53 (65,43) | 415(74,64) | |
| Ki-67 | | | |
| Baixo | 8 (9,88) | 155 (27,88) | 0,0003 |
| Alto | 73 (90,12) | 401 (72,12) | |
| Subtipo | | | |
| Luminal A | 7 (8,64) | 136(24,46) | 0,0009 |
| Luminal B | 35 (43,21) | 215 (38,67) | 0,46 |
| Luminal B amplificado | 20 (24,69) | 93 (16,73) | 0,08 |
| HER-2 | 8 (9,88) | 49 (8,81) | 0,6 |
| Triplo negativo | 11 (13,58) | 63 (11,33) | 0,5 |

DISCUSSÃO

De 5% a 7% dos cânceres de mama são diagnosticados em mulheres com menos de 40 anos⁽¹⁷⁾. Ratificando tal dado, já bem estabelecido pela literatura científica, o presente artigo demonstrou um percentual menos expressivo de tumores de mama em pacientes nessa faixa etária, 81 indivíduos (12,72%), quando comparado aos 556 (87,28%) com idade maior que 40 anos.

Observamos uma maior expressividade de positividade para receptores de estrogênio em mulheres com idade superior ou igual a 40 anos (71,94%) quando comparada com a faixa etária inferior (64,2%). Clagnan também concluiu que as pacientes maiores de 40 anos apresentavam maior positividade para RE quando comparadas aquelas com menos idade. As proporções encontradas por esse autor foram as seguintes: 72,3 % (maiores de 50 anos); 64,9% (entre 40 e 50 anos) e 58,7 % (menores de 40 anos)¹⁸.

Foi constatada também uma maior prevalência de positividade de HER-2 em pacientes mais jovens. Vejamos: dos indivíduos com menos de 40 anos, 28 (34,57%) apresentaram positividade para essa variável enquanto entre os pacientes com faixa etária maior ou igual a 40 anos, 141 (25,36%) superexpressaram HER 2. Dutra e colaboradores⁽¹⁸⁾ também chegaram a esta conclusão a partir de um trabalho que selecionou 236 pacientes entre mulheres pré e

pós-menopausadas, o qual demonstrou alta positividade para a proteína HER2 (28,7%; $p=0,03$) nas mulheres jovens comparado com 16,9% naquelas⁽¹⁹⁾.

Esses dados confirmam um conceito já bem estabelecido na literatura, afinal as mulheres mais jovens apresentam tumores mais avançados, de grau mais elevado, com receptor hormonal negativo, maior superexpressão de HER-2 e invasão linfovascular⁽²⁰⁾.

Carvalho(14) e colaboradores demonstraram a presença de diferenças regionais quanto ao perfil dos subtipos moleculares dos tumores de mama. No Sudeste e Sul, regiões com maior proporção de habitantes de ascendência europeia foram encontradas as mais altas taxas de tumores luminais, no Centro-Oeste maiores taxas de triplo-positivos, no Norte mais triplo negativos e HER-2 hiperexpressos. O Nordeste, por sua vez, evidenciou uma frequência intermediária dos subtipos moleculares⁽¹⁴⁾.

Tanto o estudo de Carvalho quanto o de Cintra revelaram predominância do subtipo luminal B em relação ao A, endossando nossa pesquisa, a qual evidenciou prevalência de 39,25% para este subtipo em contraste com o Luminal A (22,45%)^(14,9). Sarturi e colaboradores, todavia, demonstraram o oposto, uma predominância do subtipo Luminal A sobre o B. (tabela 3)⁽²¹⁾.

Podemos perceber também um percentual consideravelmente mais importante de Luminal B Amplificado do presente levantamento quando comparado aos dados referentes a região Nordeste demonstrados por Carvalho e Cintra^(14,9). O mesmo pode ser observado quanto à superexpressão de HER-2 (26,53%) se compararmos a este (16,8%) e ao Sarturi (17,64%)⁽²¹⁾. A distribuição dos subtipos HER-2 de acordo com raças e etnias é mais difícil de analisar porque muitos autores incluem o luminal b amplificado no grupo HER-2⁽²²⁾.

É sabido, todavia, que o subtipo triplo negativo é mais prevalente em mulheres negras⁽²³⁾ e que estas apresentam maior proporção de tumores agressivos quando comparadas às caucasianas. Um trabalho realizado na Nigéria e Senegal com 507 pacientes diagnosticadas com câncer de mama evidenciou uma proporção de 27% deste subtipo⁽²⁴⁾.

Seria esperado portanto que este trabalho tivesse um percentual superior de tumores triplo-negativos, pois se trata de um estado Nordestino com população negra de 66,8%, notadamente mais expressiva quando comparada às regiões sudeste (43,8%) e sul (22,8%)⁽²⁵⁾, nas quais foram realizadas os estudos de Sarturi e Cintra^(21,9).

Tabela 3 – Comparação dos dados com outros estudos

| Variável | Pinheiro | Carvalho | Sarturi | Cintra |
|-------------------|----------|----------|---------|--------|
| Idade Média | 53,30% | 55,50% | 53,70% | 57,40% |
| RE positivo | 70,96% | 80,00% | 71,42% | - |
| HER-2 positivo | 26,53% | 21,60% | 17,64% | 16,80% |
| SUBTIPO | | | | |
| Luminal A | 22,45% | 24,10% | 62,18% | 17,10% |
| Luminal B | 39,25% | 37,10% | 9,24% | 41,80% |
| Luminal B Amplif. | 17,84% | 10,70% | - | 10,80% |
| HER-2 | 8,95% | 10,50% | 8,40% | 6,00% |
| Triplo negativo | 11,62% | 17,4% | 20,16% | 24,20% |

Quanto ao Ki-67, podemos perceber uma maior porcentagem de alto índice dessa variável em pacientes com menos de 40 anos (90,12%), contrastando com os 72,12% dos pacientes acima dessa faixa etária. Isso demonstra a maior agressividade dos tumores de mama em mulheres mais jovens, conferindo pior prognóstico⁽²⁶⁾.

CONCLUSÃO

Concluimos, portanto que, de fato, há diferença regional quanto ao perfil dos subtipos de tumores de mama. O Hospital Napoleão Laureano é o centro de referência do Estado para o tratamento de câncer. Sendo assim, uma amostra retirada dessa entidade expressa de maneira fidedigna o perfil do paciente oncológico paraibano.

O presente artigo determinou uma maior expressividade de tumores do subtipo Luminal B Amplificado e uma menor frequência do Triplo-negativo quando comparado a estudos semelhantes realizados em outras regiões. Conhecendo melhor esse perfil, além do incremento do saber epidemiológico da oncomastologia, poderão ser criadas estratégias de assistências mais eficazes no enfrentamento dessa enfermidade no Estado.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359–E386.
2. Instituto Nacional de Câncer. Programa nacional de controle do câncer de mama. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil – Rio de Janeiro: INCA, 2015. 122 p.: il. color. ISBN 978-85-7318-284-2 (versão impressa) ISBN 978-85-7318-283-5 (versão eletrônica).
3. Xiaofeng D, Ting L, Zhonghu B, Yankun Y, Xiuxia L, Jinling Z, Bozhi S. National Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Engineering Laboratory for Cereal Fermentation Technology, School of Biotechnology, Jiangnan Univer. Am J Cancer Res* 2015;5(10):2929-2943. www.ajcr.us /ISSN:2156-6976/ajcr0014158.
4. Serra KP, Ramalho S, Torresan R, Vassalo J, Sarian LOZ, Silva GRP, et al. Nova classificação dos carcinomas da mama: procurando o luminal A. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2014; 36(12):575-80.
5. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-52.
6. Barros ACS, Leite KRM. Classificação molecular dos carcinomas de mama. Uma visão contemporânea. *Molecular classification of breast cancer: a contemporary view Rev Bras Mastologia.* 2015;25(4):146-55.
7. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology* 2013; 24: 2206-2223.
8. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22:1736–1747.
9. Cintra JRD, Teixeira MTB, Diniz RW, Gonçalves Junior H, Florentino TM, Freitas GF, et al. Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. *Rev Assoc Med Bras* 2012; 58(2):178-187.

10. Morrow M. Personalizing extent of breast cancer surgery according to molecular subtypes. *The Breast* 2013; 22(Supp 2):106-109.
11. Chikarmane SA, Tirumani SH, Howard SA, Jagannathan JP, DiPiro PJ. Metastatic patterns of breast cancer subtypes: What radiologists should know in the era of personalized cancer medicine. *Clinical Radiology* 2015;70:1-10.
12. Dunbier AK, Anderson H, Ghazoui Z, Salter J, Parker JS, Perou CM, et al. Association between breast cancer subtypes and response to neoadjuvant anastrozole. *Steroids* 2011; 76: 736–740.
13. Martelli G, Boracchi P, Ardoino I, Lozza L, Bohm S, Vetrella G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: 15-year results of a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2012; 256: 920–924.
14. Carvalho FM, Bacchi LM, Pincerato KM, Van de Rijn M, Bacchi CE. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. *BMC Women's Health* 2014;14:102.
15. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:2784-95.
16. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:3997-4013.
17. Gabriel CA, Domchek SM. Breast cancer in young women. *Breast Cancer Res.* 2010;12:212.(1 e 3 do Breast câncer in youg woman). Gabriel and Domchek *Breast Cancer Research* 2010, 12:212.[Acesso em: fev. 2016]. Disponível em: <http://breast-cancer-research.com/content/12/5/212>.
18. Clagnan WS, Andrade JM, Carrara HHA, et. al.: Idade como fator independente de prognóstico no câncer de mama. Age as an independent prognostic factor in breast cancer. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008; 30(2):67-74. Acesso em: fev. 2016. Disponível: https://www.researchgate.net/publication/23785961_Age_as_an_independent_prognostic_factor_in_breast_cancer.
19. Dutra MC, Rezende MA, Andrade VP, et al.: Imunofenótipo e evolução de câncer de mama: comparação entre mulheres muito jovens e mulheres na pós-menopausa.

- Immunophenotype and evolution of breast carcinomas: a comparison between very young and postmenopausal women. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009; 31(2):54-60. [Acesso em fev. 2016]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v31n2/02.pdf>.
20. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El, Saghir NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis.* 2013;5:S2–S8. [Acesso em: fev. 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3695538/>.
21. Sarturi PR, Cunha Júnior AD, Morais CF. Perfil imunohistoquímico do câncer de mama de pacientes atendidas no Hospital do Câncer de Cascavel – Paraná. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica* 2012;29(8):121-124.
22. Chuang E, Paul C, Flam A, et. al.: Breast câncer subtypes in Asian-Americans differ according to Asian ethnic group. *J Imigr Minor Health* 2012, 14(5):754 – 758. [Acesso em: fev. 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4051206/>.
23. Kurian AW, Fish K, Shema SJ, Clarke CA: Lifetime risks of specific breast cancer subtypes among women in four racial/etenic groups. *Breast Cancer Res* 2010,12(6):R99. Disponível em:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3046442/?tool=pubmed>.
24. Huo D, Ikpat F, Khramtsov A, Dangou JM, Nanda R, Dignam J, Zhang B, et al. Population Differences in Breast Cancer: Survey in Indigenous African Women Reveals Over-Representation of Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v.27. Sep, 20, 2009.
25. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. DEMOGRÁFICO 2010, 2012. [Acesso em: fev 2016]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/>.
- 26 .Keegan THM, DeRouen MC, Press DJ, Kurian AW, Clarke CA. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res.* 2012; 14(2): R55. [Acesso em: fev. 2016]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3446389/>.

Endereço para correspondência:

Jader Bruno Formiga Pinheiro

Rua João Ramalho Leite, nº 78, Castelo Branco III

58050-620 – João Pessoa - PB Brasil

E-mail: jbviolinista@gmail.com