

# **A IMPORTÂNCIA DA CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR NO PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA: PERSPECTIVAS ATUAIS**

## *THE IMPORTANCE OF MOLECULAR CLASSIFICATION IN THE BREAST CANCER PROGNOSIS: CURRENT PERSPECTIVES*

### **Kérem Gonçalves Rosa (ROSA, K.G.)**

Discente do Curso de Biomedicina. Faculdade Evangélica de Ceres, Ceres-GO, Brasil.  
[krq2013@yahoo.com.br](mailto:krq2013@yahoo.com.br)

### **Rosária de Faria Teodoro (TEODORO, R.F.)**

Discente do Curso de Biomedicina. Faculdade Evangélica de Ceres, Ceres-GO, Brasil.  
[rosaria.faria.1997@gmail.com](mailto:rosaria.faria.1997@gmail.com)

### **Marcelo Monteiro Marques (MARQUES,M.M)**

Discente do Curso de Biomedicina. Faculdade Evangélica de Ceres, Ceres-GO, Brasil.  
[marcelo.m.marques15@gmail.com](mailto:marcelo.m.marques15@gmail.com)

### **Uiara Pereira Araújo Penna (PENNA,U.P.A)**

Discente do Curso de Biomedicina. Faculdade Evangélica de Ceres, Ceres-GO, Brasil.  
[uiaraaraujopenna@gail.com](mailto:uiaraaraujopenna@gail.com)

### **Larisse Silva Dalla Libera (LIBERA, L.S.D.)**

Mestre em Ciências da Saúde com ênfase em Patologia Clínica e Doenças Humanas pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás. Docente da Faculdade Evangélica de Ceres. Ceres-GO, Brasil. [larisse.dalla@gmail.com](mailto:larisse.dalla@gmail.com)

### **Endereço para correspondência:**

Av. Brasil, S/n, Qd. 13, Morada Verde. Ceres – GO, Brasil. CEP: 76300-000. E-mail:  
[krq2013@yahoo.com.br](mailto:krq2013@yahoo.com.br)

## RESUMO:

**INTRODUÇÃO:** O conhecimento sobre a classificação molecular do câncer de mama tem se tornado cada vez mais importante para definição de protocolos de tratamento, principalmente terapias alvo direcionadas. **OBJETIVO:** Descrever por meio da literatura a prevalência dos subtipos moleculares do câncer de mama, e sua relação com o prognóstico de indivíduos diagnosticados com esses tumores. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que incluiu artigos que investigaram os principais subtipos moleculares do câncer de mama (Luminal A, Luminal B, HER2/neu e *Basa-like*), e excluiu as publicações que investigaram apenas a expressão de marcadores moleculares como por exemplo p53 e HER2, ou que fizeram apenas a classificação histopatológica, sem considerar a classificação molecular para câncer de mama. **RESULTADOS E DISCUSSÕES:** Um total de 29,850 casos de câncer de mama em mulheres, obteve o resultado do subtipo da classificação molecular, o mais prevalente foi o luminal A (51,3%), seguido do luminal B (18%), HER2 (7,9%), *basa-like* (7,1%), a prevalência do triplo-negativo também foi investigada com (5,5%). O luminal A oferece o melhor prognóstico de todos os subtipos, os tumores luminais B são menos favoráveis do que os tumores luminais A, mas ainda menos agressivos do que os tumores do tipo basal. **CONCLUSÃO:** O luminal A continua sendo o subtipo molecular mais prevalente para o câncer de mama. O conhecimento sobre as classes moleculares do câncer de mama aumentou nos últimos anos, porém ainda existem dúvidas e dilemas que permanecem sem resposta e que são importantes para estudos futuros.

**Palavras-chaves:** Câncer de mama. Diagnósticos moleculares. Prognóstico.

## ABSTRACT:

**INTRODUCTION:** Knowledge about the molecular classification of breast cancer has become increasingly important for the definition of treatment protocols, especially targeted therapies. **OBJECTIVE:** To describe through the literature the impact of the molecular classification of breast cancer, on treatment and prognosis of those diagnosed with this neoplasm. **METHODOLOGY:** It is an integrative literature review that included articles that investigated the main molecular subtypes of breast cancer (Luminal A, Luminal B, HER2 / neu and *Basa-like*), and excluded publications that investigated only the expression of molecular markers such as p53 and HER2, or who did only histopathological classification, without considering the molecular classification for breast cancer. **RESULTS AND DISCUSSIONS:** A total of 29,850 cases of breast cancer in women, obtained the result of the molecular classification subtype, the most prevalent for luminal A (51.3 %), followed by luminal B (18%), HER2 (7.9%), *basa-like* (7.1%), the prevalence of triple-negative was also investigated with (5.5%). Luminal A offers the best prognosis of all subtypes, luminal tumors B are less favorable than luminal tumors A, but even less aggressive than basal type tumors. **CONCLUSION:** Luminal A remains the most prevalent molecular subtype for breast cancer. Knowledge about the molecular classes of breast cancer has increased over the years, but there are still doubts and dilemmas that remain unanswered and that are important for future studies.

**Keywords:** Breast Cancer. Molecular Diagnostics. Prognosis.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CA mama) pode ser entendido como um grupo heterogêneo de tumores mamários com comportamento clínico altamente variável (ALI et al., 2014). A incidência global do câncer de mama estimada para 2020 foi de 2.261.419 casos, sendo o tumor que mais mata mulheres no mundo. Sua incidência correspondeu a 24,5% do total de casos de câncer em 2020 (IARC, 2021). No Brasil é a quinta causa de morte por câncer em geral (626.679 óbitos) e a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres (BRASIL, 2021). Só para 2020 foram estimados no país aproximadamente 66.280 novos casos de CA mama, o que representa uma taxa de incidência de 43,74 casos a cada 100.000 mulheres.

A taxa de mortalidade por câncer de mama ajustada pela população, apresenta uma curva ascendente e representa a primeira causa de morte por câncer na população feminina brasileira, com 13,22 óbitos/100.000 mulheres em 2017. As regiões Sul e Sudeste são as que apresentam as maiores taxas, com 14,14 e 14,10 óbitos/100.000 mulheres em 2017 respectivamente (BRASIL, 2020).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama são a idade avançada, características reprodutivas, história familiar e pessoal, hábitos de vida e influências ambientais. Os fatores reprodutivos de risco devem-se ao perfil hormonal estrogênio-dependente, que compreende a menarca precoce (aos 11 anos ou menos), a menopausa tardia (aos 55 anos ou mais) e a primeira gestação após os 30 anos. Se há história familiar de câncer de mama o risco aumenta de duas a três vezes, quando comparadas as mulheres sem histórico familiar. Algumas mutações, particularmente nos genes BRCA1, BRCA2 e TP53, resultam em risco aumentado para o câncer de mama (BRASIL, 2019; SILVA; RIUL, 2011).

Novas abordagens metodológicas em biologia molecular demonstram que o câncer de mama não é uma doença única, mas heterogênea, que compreende vários fenótipos moleculares caracterizados por comportamento e prognósticos específicos (ELIYATKIN, 2015). Inicialmente esses tumores na mama eram classificados quanto aos tipos histológicos e aos graus de diferenciação do tecido neoplásico, mas as similaridades em seus perfis de expressão gênica foram usadas com o tempo para desenvolver a classificação molecular (VIEIRA et al., 2008).

A classificação molecular divide os cânceres de mama em subtipos moleculares, sendo que os marcadores imunohistoquímicos (IHC) avaliados rotineiramente, como o receptor de estrogênio (ER), receptor de progesterona (PR) e receptor-2 do fator de crescimento

epidérmico humano (HER2), foram propostos para serem usados para aproximar os subtipos de câncer de mama da seguinte forma: luminal A (ER + ou PR + e Her-2<sup>-</sup>), luminal B (ER + ou PR + e Her-2<sup>+</sup>), HER2 (ER<sup>-</sup> ou PR<sup>-</sup> e Her-2<sup>+</sup>) e *basal-like* (ER<sup>-</sup> ou PR<sup>-</sup> e Her-2<sup>-</sup>) (ABDELKRIM et al., 2010).

O subtipo Luminal A apresenta melhor prognóstico, com taxas mais altas de sobrevivência e menores de recorrência, pelo fato destes tumores expressarem ER+ (*estrogen receptor*) (CIRQUEIRA et al., 2011). O subtipo Luminal B exibe prognóstico mais reservado em relação ao subtipo luminal A, pois pacientes com este subtipo são normalmente diagnosticados com tumores em estágios mais avançados e com linfonodos positivos, além de maior porcentagem de mutações de p53 (proteína supressora de tumor) (CIRQUEIRA et al., 2011). O subtipo HER2+ tem apenas este gene positivo, mas em 75% dos casos, esses tumores contêm mutações na p53. O prognóstico deste tumor é relativamente único, quando comparado aos subtipos luminais e respondem bem a terapia alvo biológica anti-HER2, como transtuzumab ou lapatinib (BARRETO-NETO et al., 2014). O tumor *basal-like* tem origem nas células basais dos ductos mamários e são facilmente confundidos com tumores triplo-negativos pela IHC, porque não expressam significativamente receptores hormonais nem hiperexpressam HER2 (MILIOLI et al., 2017).

Os tumores triplo-negativos ocorrem mais em mulheres jovens e de descendência étnica africana. Infelizmente, este tipo de câncer tem um prognóstico pior em comparação com os subtipos luminais. Ainda não existe um consenso sobre a inclusão desta categoria nos subtipos moleculares, principalmente porque nem todos os casos triplo-negativos apresentam perfil molecular semelhante (STIVAL et al., 2012).

O conhecimento sobre subtipos moleculares do câncer de mama é relativamente recente quando comparado a parâmetros tradicionais, como o tamanho da lesão, avanço do tumor e *status* linfonodal, mas pode ser útil no planejamento terapêutico e determinação no prognóstico dos pacientes acometidos (BARRETO-NETO et al., 2014). Infelizmente, ainda não são todos os centros médicos que utilizam adequadamente esse sistema de classificação, já que requer dos profissionais envolvidos, um estudo mais aprofundado da biologia molecular do câncer de mama. Tornando-se cada vez mais necessário que haja estudos que investiguem marcadores moleculares e seu impacto no prognóstico desse tipo de câncer (MENDONÇA; SILVA; CAULA, 2004).

Dessa forma, esse trabalho teve por objetivo descrever por meio da literatura a prevalência dos subtipos moleculares do câncer de mama, e sua relação com o prognóstico de indivíduos diagnosticados com esses tumores.

## **METODOLOGIA**

### **Desenho do estudo**

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que buscou evidenciar e discutir sobre a importância da classificação molecular no prognóstico do câncer de mama. A busca e coleta dos dados foi realizada por meio de protocolo de busca, elaborado pelos autores. Foram pré-estabelecidos e delimitados: tema de interesse, critérios de inclusão, estratégias de busca e seleção, formulário para obtenção dos dados colhidos, análise e apresentação dos resultados e interpretação dos resultados dos estudos.

### **Crítérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos artigos completos publicados em inglês ou português, que investigaram os principais subtipos moleculares do câncer de mama (Luminal A, Luminal B, HER2/neu e *Basa-like*) de acordo com a classificação molecular para o mesmo tumor e que continham dados clínico patológicos dos casos.

Foram excluídas as publicações que investigaram apenas a expressão de marcadores moleculares como por exemplo p53 e HER2, ou que fizeram apenas a classificação histopatológica, sem considerar a classificação molecular para câncer de mama.

### **Levantamento de dados**

Foram consultadas as publicações indexadas na base MEDLINE, por meio do PUBMED; *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO). Buscadores como o Google acadêmico também foi consultado para inclusão dos artigos.

Foram utilizados os seguintes operadores e termos de pesquisa em inglês MeSH (*Medical Subject Headings*): “*Breast Cancer AND molecular classification AND Luminal A OR Luminal B OR HER2 neu OR Basal-Like*”. E em português pelos termos DeCS (Descritores em saúde): “*Câncer de Mama AND Classificação molecular AND Luminal A OR Luminal B OR HER2 neu OR Basal-Like*”

O processo de localização e seleção dos artigos foi conduzido por dois pesquisadores de forma independente e qualquer divergência na escolha do artigo a ser incluído foi conduzido por um terceiro pesquisador que finalizou o processo de tomada de decisões.

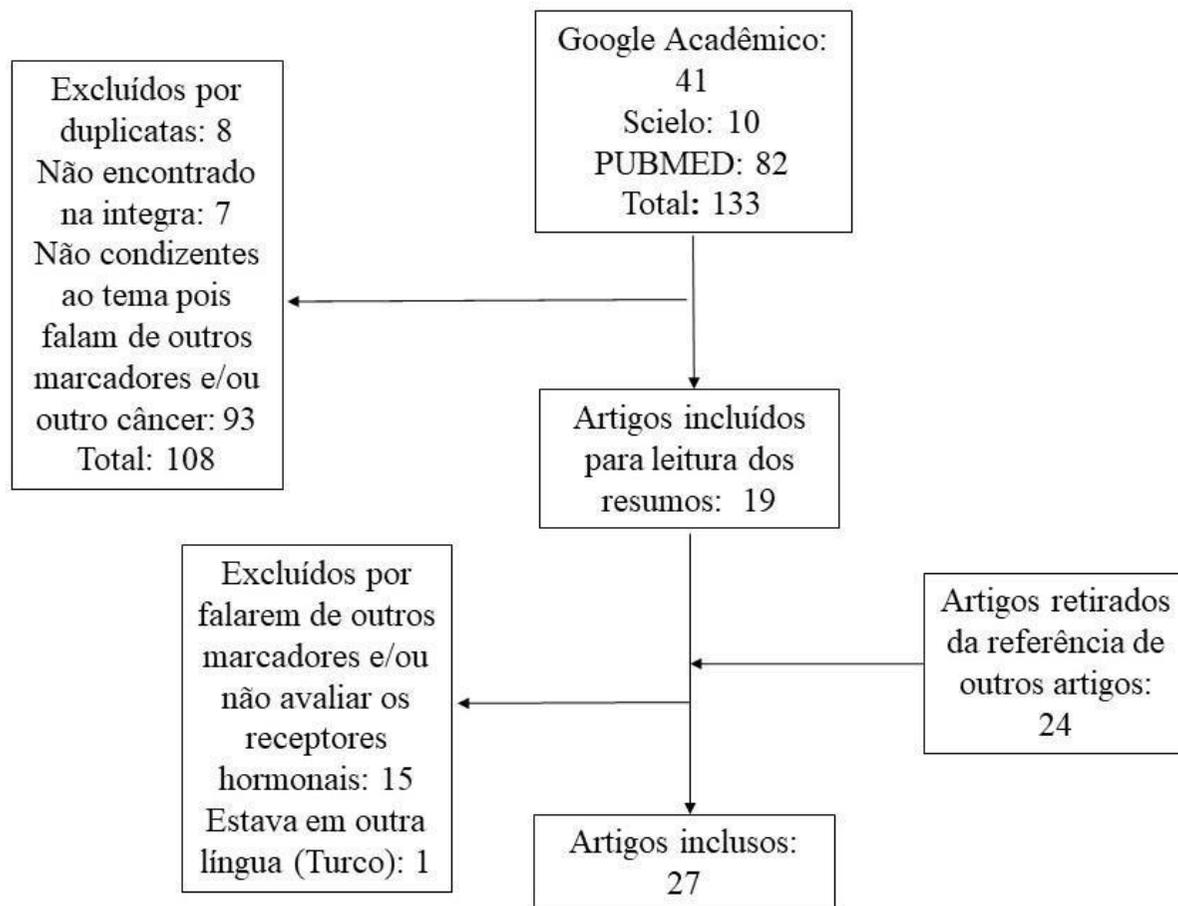
Não houve delimitação de tempo ou período para os estudos. Uma busca manual na lista de referências dos artigos incluídos com essa estratégia de busca também foi realizada, para garantir a inclusão de todos os artigos relevantes ao tema. As publicações em duplicatas foram removidas manualmente. Os dados coletados foram descritos em formulário pré- definido pelos autores e seguiram para posterior análise.

### **Análise dos dados**

Os dados extraídos dos estudos analisados foram autor, periódico, ano de publicação, região do estudo, tamanho da amostra, metodologia empregada e principais resultados. Todos os dados coletados das publicações incluídas foram descritos no texto e armazenados no Microsoft Excel, versão 2013. Então, os resultados foram organizados e resumidos em forma de tabelas e figuras.

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

De uma busca inicial com 133 artigos, apenas 27 preencheram os critérios de inclusão, (figura 1), totalizando 29.850 mulheres com câncer de mama. O trabalho com a menor amostragem incluiu 54 casos (BUJOR et al., 2018) e com a maior 7906 casos (WIECHMANN et al., 2009).



**Figura 1.** Fluxograma de busca e seleção dos estudos incluídos.

No geral o subtipo molecular mais prevalente para o câncer de mama foi o luminal A (51,3%), seguido do luminal B (18%), HER2 (7,9%) e *basal-like* (7,1%). A prevalência de tumores triplo-negativo também foi investigada (5,5%) (tabela 1).

**Tabela 1.** Prevalência dos subtipos moleculares do câncer de mama e características metodológicas dos estudos incluídos

Autor, ano	N	LUMINAL A	LUMINAL B	HER2 +	Basa-like	TPN	Material	Métodos
		% (n/total)	% (n/total)	% (n/total)	% (n/total)	% (n/total)		
Al-thoubaity et al., 2020	740	58,5% (434/740)	14% (104/740)	11,5% (85/740)	Avaliou com TPN	16% (117/740)	Parafinado	IHC; FISH
Lundgren et al., 2019	2063	39% (808/2063)	61% (1255/2063)	-	-	-	A fresco	IHC, ISH
Arslan et al., 2018	489	61.1% (307/489)	21.3% (107/489)	7% (35/489)	Avaliou com TPN	10.6% (53/489)	Biopsia Trucut (aspirado)	IHC
Hashmi et al., 2018	1951	31% (379/1951)	69% (845/1951)	-	-	-	Biopsia Trucut (aspirado)	IHC; FISH
Akoz et al., 2018	297	24,5% (73/297)	32,3% (96/297)	29% (86/297)	-	14,1% (42/297)	Parafinado	IHC; FISH
Bujor et al., 2018	54	59% (32/54)	20% (11/54)	4% (2/54)	17% (9/54)	-	Parafinado	IHC
Li et al., 2015	475	35,6% (169/475)	22,5% (107/475)	13,1% (62/475)	-	15,2% (72/475)	Parafinado	IHC
Elkablawy et al., 2015	115	47% (54/115)	27,8%(32/115)	6,9% (8/115)	18,3% (21/115)	-	Parafinado	IHC
Elesawy et al., 2014	125	39,2% (49/125)	14,4% (18/125)	13,6% (17/125)	16,8% (21/125)	-	Parafinado	IHC
Zhu et. al, 2014	3198	65,3% (2089/3198)	19% (608/3198)	6,5% (208/3198)	-	9,2% (293/3198)	Parafinado	IHC; FISH
Kadivar et. al, 2012	428	63,8% (273/428)	8,4% (36/428)	11,9% (51/428)	15,9% (68/428)	-	Parafinado	IHC; FISH
Fourati et. al, 2012	966	51% (490/966)	13% (129/966)	13% (129/966)	Avaliou com TPN	22% (218/966)	Parafinado	IHC
Bennis et. al, 2012	366	53,6% (196/366)	16,4% (60/366)	12,6% (46/366)	12,6% (46/366)	-	Biopsia Trucut (aspirado)	FISH
Caldarella et. al, 2012	1487	34,1% (507/1487)	25,2% (374/1487)	10,2% (151/1487)	-	10,2% (282/1487)	Parafinado	IHC; FISH
El Fatemi, et. al, 2012	390	30,5% (119/390)	41,8% (163/390)	9,2% (36/390)	13,6% (53/390)	-	Parafinado	IHC; FISH
El-Hawary et. al, 2012	274	41,2% (113/274)	13,9% (38/274)	19,4% (53/274)	Avaliou com TPN	28,5% (78/274)	Parafinado	IHC
RecĂareanu et al., 2011	75	70% (41/75)	8,3% (5/75)	7% (5/75)	14,7% (11/75)	-	Parafinado	IHC
Salhia et. al, 2011	200	44,3% (88/200)	24,6% (49/200)	11,8% (23/200)	11,3% (23/200)	-	Parafinado	IHC; FISH
Vallejos et. al, 2010	1198	49,3% (591/1198)	13,2% (158/1198)	16,2%(194/1198)	21,3%(255/1198)	-	Parafinado	IHC
Abdelkrim, et. al, 2010	194	51,5% (100/194)	16% (31/194)	14,5% (28/194)	18% (35/194)	-	Parafinado	FISH
Shibuta et. al, 2010	4266	71% (3046/4266)	8% (321/4266)	9% (398/4266)	-	12%(501/4266)	Parafinado	FISH

Legenda: Triplo-negativo (TPN); Hibridização fluorescente in situ (FISH); Imunohistoquímica (IHC); Hibridização in situ (ISH);

**Tabela 1.** Prevalência dos subtipos moleculares do câncer de mama e características metodológicas dos estudos incluídos (continuação)

Autor, ano	n	LUMINAL A	LUMINAL B	HER2 +	Basal-like	TPN	Material	Métodos
		% (n/total)	% (n/total)	% (n/total)	% (n/total)	% (n/total)		
Wiechmann et. al, 2009	7906	71% (4336/7906)	8% (476/7906)	6% (368/7906)	15%(1186/7906)	-	Parafinado	IHC; FISH
Munjal et. al, 2009	107	37,4% (40/107)	11,1% (12/107)	29% (31/107)	7,5% (8/107)	-	Parafinado	IHC
Spitale et. al, 2009	1214	73,2% (888/1214)	13,8% (167/1214)	5,6% (68/1214)	7,4% (90/1214)	-	Parafinado	IHC
Nguyen et. al, 2008	793	0,8% (6/793)	1,5% (12/793)	8,4% (67/793)	7,1% (56/793)	-	Parafinado	IHC; FISH
Carey et. al, 2007	107	34% (36/107)	24% (26/107)	10% (11/107)	32% (34/107)	-	Parafinado	FISH, Microarray
Ihemelandu et. al, 2007	372	13,3% (49/372)	39,4% (147/372)	51,3% (191/372)	50,8% (189/372)	-	Parafinado	IHC

Legenda: Triplo-negativo (TPN); Hibridização fluorescente in situ (FISH); Imunohistoquímica (IHC); Hibridização in situ (ISH);

O subtipo luminal A apresenta receptores de estrogênio e progesterona positivos com vários outros receptores hormonais presentes. Nesse subtipo não há expressão da proteína HER2 (HER2 negativo) e o crescimento das células tumorais é mais lento, por isso tumores dessa classificação apresentam melhor prognóstico, podendo ser tratados com terapias alvo-específicas em tratamentos sistêmicos (CIRQUEIRA et al., 2011).

Na maioria dos estudos relativos à distribuição do câncer de mama, o luminal A foi considerado o subtipo mais prevalente. Mesmo assim, quaisquer variações geográficas menores nas proporções dos subtipos de tumor, podem estar relacionadas a fatores ambientais, fatores genéticos ou disparidades metodológicas de acordo com os estudos (ALTHOUBAITY, 2020). O luminal A é identificado como subgrupo de baixo risco, sendo assim, não é necessário o tratamento adjuvante e nem a quimioterapia, podendo ser realizado somente a hormonioterapia (SERRA et al., 2014).

O subtipo luminal B foi o mais prevalente em quatro trabalhos (AKOZ et al., 2018; FATEMI et al., 2012; HASHMI et al., 2018 e LUNDGREN et al., 2019) e o subtipo HER 2 em dois (IHEMELANDU; LEFFALL; DEWITTY, 2007 e MUNJAL et al., 2009). Os tumores luminais B apresentam prognóstico menos favoráveis do que os tumores luminais A, e menos agressivos do que os tumores do tipo *basal-like* (SALHIA et al., 2011). São caracterizados por expressarem genes associados ao HER2 e a um maior número de genes de proliferação celular, que incluem a expressão de genes MKI67 (Ki-67), CCNB1 e MYBL2. São caracterizados por apresentar HER2 positivo ou apresentar índice de Ki-67 igual ou superior a 14% de células neoplásicas imunomarcadas. Esta utilização do índice de Ki-67 tem alterado significativamente a prevalência dos luminais, já que os tumores de alto índice proliferativo, classificados como luminal A, agora passam a ser classificados como luminal B (CIRQUEIRA et al., 2011).

O subtipo HER2 possui elevada expressão da oncoproteína HER2, mas é negativo para receptores hormonais. Este subgrupo apresenta o segundo pior prognóstico em relação aos demais, pois ao apresentar esta hiperexpressão de HER2 é justificada a incorporação do status de HER2, juntamente com o status de outros fatores prognósticos. Há uma decisão clínica sobre a prescrição de qualquer terapia adjuvante sistêmica, fazendo com que a utilização da terapia alvo-específica melhore acentuadamente o prognóstico das pacientes (CIRQUEIRA et al., 2011).

Ainda não há um consenso sobre a classificação do triplo-negativo (TPN) dentro dos subtipos moleculares do câncer de mama, apesar de muitos estudos o investigarem. Com o

passar dos anos, o câncer de mama tipo basal se tornou mais comumente conhecido como câncer de mama TPN, porque a maioria dos tumores desse subtipo molecular não apresenta expressão de receptores hormonais (HR) e hiperexpressão e/ou amplificação de HER2. No entanto, nem todos os tumores TPN são identificados como basais pela expressão gênica, e nem todos os tumores basais são TPN. Como relatado anteriormente pelo PRAT et al., 2013, usando dados de *microarray* disponíveis publicamente, a taxa de discordância entre as duas definições é de 20% a 30%. Mais recentemente a subtipagem de três grandes ensaios clínicos usando a metodologia de PAM50 (estudo molecular de expressão de 50 genes) permite classificar o tumor em um dos 4 subtipos intrínsecos: Luminal A, Luminal B, HER2, Basal qRT-PCR. Este estudo revelou que aproximadamente 30% dos tumores identificados como TPN pela revisão patológica central não se enquadram na categoria de subtipo tipo basal. Portanto, existe heterogeneidade biológica significativa dentro do grupo de pacientes com diagnóstico de doença TPN (PRAT et al., 2013).

É cada vez mais empregado o uso de marcadores moleculares, associados aos fatores clínico-patológicos para categorizar com maior precisão, os indivíduos com câncer de mama em diferentes grupos de riscos, principalmente considerando as taxas de incidência e mortalidade. Assim, os grupos de menor risco são salvos de efeitos adversos de tratamentos desnecessários. E as modalidades de tratamento mais agressivas podem ser aplicadas para pacientes de alto risco previamente identificados (AKOZ et al., 2018).

O comportamento biológico de cada subtipo molecular pode ser esperado com base em sua característica clínico-patológica. Junto com outros indicadores de prognóstico. A subtipagem molecular seria útil na previsão do prognóstico e tratamento do câncer de mama (ELKABLAWY et al., 2015).

Os estudos prognósticos analisam variáveis que podem prever eventos futuros, e na maioria dos estudos clínicos estão relacionadas ao tempo ou até a morte. A principal aplicação do marcador é estratificar os pacientes por resultado. Assim, permitir um melhor aconselhamento e decisões de tratamento. Em contraste com os estudos randomizados prospectivos, a maioria dos estudos prognósticos são mal elaborados e realizados na ausência de um protocolo escrito predeterminado, critérios de elegibilidade, um desfecho primário ou análise estatística predefinida (BRENTON et al., 2005).

Nos estudos investigados a principal metodologia de análise foi IHC, principalmente em material parafinado, já que a maioria dos estudos eram retrospectivos. As análises IHC de tumores mamários com base no status de ER, PR e HER2 são as mais utilizadas na prática

clínica, pois fornecem resultados semelhantes para subtipos moleculares e são consideradas como a principal alternativa para prever a suscetibilidade do tumor à terapia hormonal e subsequente terapia com trastuzumabe (AL-THOUBAITY, 2020). Além disso, os métodos IHC são os mais fáceis e de menor custo, quando comparadas as técnicas de biologia molecular (GOLDHIRSCH et al., 2011; VIALE, 2012). A metodologia de IHC é utilizada como um estudo complementar do diagnóstico patológico. O processo detecta e analisa componentes tissulares (antígenos – Ag), por meio da reação de anticorpos específicos (Ac) e do uso de cromógenos (reagentes de cor) (WOLFF et al., 2007).

O sistema de classificação baseado em IHC também permite que análises de subtipos do câncer de mama sejam conduzidas em casos que o tecido fresco não está disponível (CAREY et al., 2006). Tanto a IHC quanto a hibridização fluorescente *in situ* (FISH) são validados como métodos para análise destes tumores (AL TAMIMI et al., 2010). Recentemente, houve a introdução de outras técnicas moleculares como a hibridização *in situ* de campo claro, a hibridização *in situ* cromogênica (CISH) e a hibridização *in situ* corada com prata (SISH) (AL TAMIMI et al., 2010).

Métodos mais recentes, como perfil de expressão gênica usando *microarrays* de DNA complementar, apresentam importância terapêutica para a classificação molecular (LONG et al., 2020). No entanto, apenas um trabalho utilizou esta metodologia para investigar a distribuição dos subtipos moleculares para o câncer de mama (CAREY et al., 2007).

Até recentemente, a maioria dos estudos usando IHC para atribuir status de subtipo molecular ao câncer de mama não usava Ki67 para discriminar entre luminal A e B e, em vez disso, usava apenas o status HER2 (CHEANG et al., 2009). As correlações reproduzíveis entre estudos diferentes e ao usar ensaios diferentes (perfis de expressão de IHC e cDNA *microarray*) mostram que os rastreamentos dos subtipos de tumor são semelhantes entre as técnicas de análise, com características biológicas e comportamentos clínicos semelhantes em conjuntos distintos de pacientes.

A tabela 2 apresenta as características clínico patológicas dos tumores de mama descritos nos estudos incluídos.

**Tabela 2.** Características clínico patológicas dos tumores de mama descritos nos estudos incluídos.

Autor, ano	Tipo de estudo	Idade média	Marcadores moleculares	Tipo histológico do tumor	Grau histológico	Estadiamento
Al-thoubaity et al., 2020	Retrospectivo	49	ER, PR, HER2	Ductal 85% (629/740)	I 62,2% (460/740); II 26,7% (198/740); III 11,1% (82/740)	Não descreveu
Lundgren et al., 2019	Coorte	Não descreveu	PR e Ki-67	Ductal 79% (1630/2063); Lobular 14% (289/2063); Outros 7% (144/2063)	I 22% (454/2063); II 58% (1196/2063); III 20% (413/2063)	Não descreveu
Arslan et al., 2018	Retrospectivo	54.6±13.2	ER, PR, HER2	Ductal invasivo 5,8% (28/489); Lobular invasivo 4,2% (20/489); Apócrino 3,8% (19/489); Mucinoso 3,4% (17/489)	Não descreveu	Não descreveu
Hashmi et al., 2018	Transversal retrospectivo	51.1 a 54.6	ER e PR	Carcinoma ductal invasivo 84,5% (1034/1951); lobular 6,7% (82/1951); cibriforme 0,6% (7/1951); papilar 2,6% (32/1951); mucinoso 2,8% (34/1951); micropapilar 1,1% (13/1951); tubular 0,8% (10/1951); metaplastico 0,7% (9/1951); misturado 0,2% (3/1951)	I 11,1% (217/1951); II 62,4% (1217/1951); III 26,5% (517/1951)	Não descreveu
Akoz et al., 2018	Retrospectivo	Não descreveu	ER, PR, HER2, Ki 67 e CK 5/6	Ductal invasivo 85% (252/297)	Não descreveu	Não descreveu
Bujor et al., 2018	Retrospectivo	57,3	ER, PR, HER2, CK5 e Ki 67	Ductais invasivos 100% (54/54)	I 2% (1/54); II 17% (9/54); III 13% (7/54)	I 6% (3/54); II 21% (11/54); III 5% (3/54); IV 5% (3/54) 0 12,8% (61/475); IA 22,9% (109/475); IB 16,2% (77/475); IIA 25,3% (120/475); IIB 10,9% (52/475); IIIA 5,1% (24/475); IIIB 3,6% (17/475); IIIC 2,5% (12/475); IV 0,6% (3/475)
Li et al., 2015	Retrospectivo	Não descreveu	ER, PR, HER2 e Ki-67	Carcinoma mamario não especificado 100% (475/475)	I 34,9% (166/475); II 39,6% (188/475); III 25,5% (121/475)	
Elkablawy et al., 2015	Coorte	50	ER; PR HER2	Ductal invasivo 94,9% (109/115)	I 9,3% (11/115); II 62,9% (72/115); III 27,8% (32/115)	Não descreveu
Elesawy et al., 2014	Retrospectivo	Não descreveu	ER, PR, HER2, CK 5/6, Bcl-2 e Ciclina D1	Carcinoma ductal 69,6% (87/125); carcinomas lobulares 26,6% (33/125)	I 5% (6/125); II 97% (121/125); III 23% (29/125)	Não descreveu

Legenda: Receptor de estrogênio (ER); Receptor de progesterona (PR); Receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2); Proteína Humana (Ki- 67); Ciclina dependente de quinase (CK5/6); Linfoma de células B-2 (Bcl-2); Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).

**Tabela 2.** Características clínico patológicas dos tumores de mama descritos nos estudos incluídos. (continuação)

Autor, ano	Tipo de estudo	Idade média	Marcadores moleculares	Tipo histológico do tumor	Grau histológico	Estadiamento
Zhu et. al, 2014	Retrospectivo	51	ER, PR, HER2	Carcinoma ductal 94,3% (3016/3198); carcinoma mucinoso 2,1% (67/3198); carcinoma lobular invasivo e os demais 3,6% (115/3198)	I 11,7% (374/3198); II 64,2% (2053/3198); III 17,2% (550/3198)	Não descreveu
Kadivar et. al, 2012	Retrospectivo	50± 12	ER, PR, HER2 e Ki67	Ductal 84,3% (361/428); lobular 6,8% (29/428)	I 19,4% (83/428); II 53,3% (228/428); III 27,3% (117/428)	I 19,4% (83/428); II 53,3% (228/428); III 27,3% (117/428)
Fourati et. al, 2012	Retrospectivo	50,7	ER, PR e HER2	Ductal invasivo 100% (966/966)	I 15% (145/966); II 48% (464/966); III 36% (348/966)	Não descreveu
Bennis et. al, 2012	Retrospectivo	45	ER, PR, HER2, Her1, CK8 / 18, CK5 / 6 basal e CK14	Carcinoma ductal invasivo 87,4% (320/366); carcinoma lobular invasivo 4% (15/366); carcinoma medular 2% (7/366); carcinoma metaplásico 3% (11/366); outros 3% (11/366)	I 15% (55/366); II 55% (201/366); III 30% (110/366)	I 14,5% (53/366); II 33% (121/366); III 35% (128/366); IV 17,5% (64/366)
Caldarella et. al, 2012	Retrospectivo	<50; 50+	ER, PR, HER2, Ki-67	Ductal NOS 59,24% (881/1487); lobular 13,92% (207/1487); misturado 12,44% (185/1487); mucinoso 2,95% (44/1487); tubular 2,89% (43/1487); cibriforme 2,62% (39/1487); papilar 1,41% (21/1487); medular 0,33% (5/1487); outros 4,16% (62/1487)	I 10,55% (157/1487); II 34,49% (513/1487); III 20,71% (308/1487); Desconhecido 34,22% (509/1487)	Não descreveu
El Fatemi, et. al, 2012	Retrospectivo	46	ER, PR, HER2, CK5 / 6, CK8 / 18 e Ki67	Carcinoma ductal invasivo 30,5% (119/390); carcinoma lobular invasivo 47,6% (19/390); outros 25% (97/390)	I 28,3% (110/390); II 59,2% (231/390); III 12,5% (49/390)	I 14,5% (56/390); II 33% (129/390); III 35% (136/390); IV 17,5% (68/390)
El-Hawary et. al, 2012	Coorte	50,4	ER, PR e HER2	Carcinoma ductal invasivo 83,2% (228/274); carcinoma lobular invasivo 9,1% (25/274); carcinoma medular 3,2% (9/274); carcinoma ductal e lobular misto 1,8% (5/274); carcinoma mucinoso 1,4% (4/274); carcinoma tubular invasivo 0,7% (2/274); carcinoma metaplásico 0,3% (1/274)	I 12,4% (34/274); II 58% (159/274); III 29,6% (81/274)	Não descreveu
Recăreanu et al., 2011	Retrospectivo	>50	ER e PR	Ductal invasivo 100% (75/75)	I 12% (9/75); II 46% (34/75); III 42% (31/75)	Não descreveu

Legenda: Receptor de estrogênio (ER); Receptor de progesterona (PR); Receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2); Proteína Humana (Ki- 67); Ciclina dependente de quinase (CK5/6); Linfoma de células B-2 (Bcl-2); Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).

**Tabela 2.** Características clínico patológicas dos tumores de mama descritos nos estudos incluídos. (continuação)

<b>Autor, ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Idade média</b>	<b>Marcadores moleculares</b>	<b>Tipo histológico do tumor</b>	<b>Grau histológico</b>	<b>Estadiamento</b>
Salhia et. al, 2011	Retrospectivo	51,3	ER, PR, Her2, CK5/6, EGFR e Ki67	Ductal 75,5% (151/200); lobular 9% (18/200); medular ductal e lobular 2,7% (5/200); mista 9% (18/200); outros 3,7% (7/200)	I 0,7% (1/200); II 82,2% (164/200); III 17,1% (34/200)	Não descreveu
Vallejos et. al, 2010	Retrospectivo	40-70	ER, PR, HER2	Carcinoma mamário não especificado 100% (1198/1198)	Não descreveu	I 13,9% (166/1198); II 49,9% (598/1198); III 31,1% (373/1198); IV 5,2% (62/1198)
Abdelkrim, et. al, 2010	Retrospectivo	47	ER, PR, HER2	Carcinoma ductal invasivo 91,2% (177/194); carcinoma lobular 3,6% (7/194); carcinoma medular 1% (2/194); carcinoma mucinoso 2,1% (4/194); carcinoma micropapilar 1% (2/194); carcinoma neuroendócrino 0,5% (1/194); carcinoma metaplásico 0,5% (1/194)	I 15,6% (30/194); II 44,8% (87/194); III 39,6% (77/194)	Não descreveu
Shibuta et. al, 2010	Retrospectivo	56	ER e PR	Carcinoma ductal invasivo 90% (3839/4266); special type 10% (427/4266)	I 37% (1578/4266); II 42% (1792/4266); III 21% (896/4266)	Não descreveu
Wiechmann et. al, 2009	Retrospectivo	56	ER, PR, HER2	Carcinoma mamário não especificado 100% (7906/7906)	Não descreveu	Não descreveu
Munjal et. al, 2009	Retrospectivo	49,4	ER, PR, HER2e CK5 / 6	Carcinoma ductal invasivo 95% (102/107); carcinoma lobular invasivo 3% (3/107); carcinoma ductal invasivo e carcinoma lobular invasivo 2% (2/107)	I 10% (11/107); II 71% (76/107); III 19% (20/107)	III 64% (68/107)
Spitale et. al, 2009	Retrospectivo	40-70	ER, PR, HER2	Carcinoma ductal 2,7% (32/1214); carcinoma lobular invasivo 13,3% (158/1214); outros carcinomas 84% (995/1214)	Bem / moderadamente diferenciado 72,9% (885/1214); Mal diferenciado 27,1% (329/1214)	I 42,9% (521/1214); II 40,1% (487/1214); III 11,8% (143/1214); IV 5,2% (63/1214)

Legenda: Receptor de estrogênio (ER); Receptor de progesterona (PR); Receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2); Proteína Humana (Ki- 67); Ciclina dependente de quinase (CK5/6); Linfoma de células B-2 (Bcl-2); Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).

**Tabela 2.** Características clínico patológicas dos tumores de mama descritos nos estudos incluídos. (continuação)

<b>Autor, ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Idade média</b>	<b>Marcadores moleculares</b>	<b>Tipo histológico do tumor</b>	<b>Grau histológico</b>	<b>Estadiamento</b>
Nguyen et. al, 2008	Coorte	55	ER, PR e HER2	Carcinoma invasivo 100% (793/793)	I 26,7% (212/793); II 40% (317/793); III 31,8% (252/793); Desconhecido 1,5% (12/793)	Ia 12,2% (97/793); Ib 24,2% (192/793); Ic 43,3% (343/793); II 19,5% (155/793); III 0,8% (6/793)
Carey et. al, 2007	Coorte	27-79	ER, PR, HER2	Carcinoma mamário não especificado 100% (107/107)	Não descreveu	II 39% (42/107); III 61% (65/107)
Ihemelandu et. al, 2007	Coorte	35-80	ER, PR, HER2	Carcinoma não invasivo 14,3% (53/372); carcinoma invasivo 79,8% (297/372); outros 5,9% (22/372)	I 10,3% (38/372); II 38,8% (144/372); III 50,9% (189/372)	0 9% (33/372); I 29,2% (109/372); II 43,7% (163/372); III 14,9% (55/372); IV 3,2% (12/372)

Legenda: Receptor de estrogênio (ER); Receptor de progesterona (PR); Receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2); Proteína Humana (Ki- 67); Ciclina dependente de quinase (CK5/6); Linfoma de células B-2 (Bcl-2); Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).

Há indícios de que há correlação entre o subtipo luminal A e idades mais avançadas (ONITILLO et al., 2009) e a presença de HER2 em pacientes com idades mais jovens (WIECHMANN et al., 2009). O subtipo basal também é característico de faixas etárias mais jovens (RECĂREANU et al., 2012). Infelizmente nossos dados não permitiram a análise de associação entre idade e subtipo molecular, já que não houve padronização dos estudos em relação à média de idade ou análise por grupos etários.

Em mulheres de mais idade, geralmente a partir dos 50 anos, o acúmulo de exposições ao longo da vida e as próprias alterações biológicas aumentam o risco do desenvolvimento do câncer mama de acordo com o envelhecimento. Fatores endócrinos, história reprodutiva, estão relacionados principalmente ao estímulo estrogênico, seja endógeno ou exógeno, aumentando o risco de acordo com o quanto for maior a exposição. Fatores comportamentais e ambientais incluem a ingestão de bebida alcoólica, sobrepeso, obesidade na pós-menopausa e exposição à radiação ionizante. O risco é proporcional à dose e à frequência em que for exposta. O câncer de mama de caráter hereditário corresponde, por sua vez, a apenas 5% a 10% do total de casos (BRASIL, 2019).

Em relação à idade, o pior prognóstico está reservado ao grupo de mulheres com idade igual ou inferior a 35 anos e àquelas com mais de 75 anos de idade. A melhor sobrevida é verificada no grupo de mulheres com idade entre 45 e 49 anos, podendo o estadiamento clínico ser um fator de tendenciosidade, se levarmos em consideração que na média esse grupo de mulheres tem o diagnóstico estabelecido mais precocemente que naquelas dos demais grupos etários (ABREU; KOIFMAN, 2002).

Os carcinomas medulares e inflamatórios com distribuições de idade de início precoce, predominante produziram uma taxa de incidência específicas para a idade que se achataram ou diminuíram após os 50 anos de idade. Os carcinomas papilíferos e mucinosos com distribuições de idade de início tardio produziram taxas específicas para a idade que aumentaram continuamente antes e depois dos 50 anos. Finalmente, ducto NST (não tipo especial), carcinomas tubulares e lobulares com populações de câncer de mama bimodal produziram taxas específicas para a idade intermediárias (ou seja, as taxas específicas para a idade aumentaram rapidamente até os 50 anos de idade, e então continuaram a aumentar em um ritmo mais lento) (ANDERSON et al., 2006).

Os marcadores tumorais mais usados foram: ER, PR, HER2, Ki-67, CK 5, linfoma de células B-2 (Bcl-2) e Ciclina D1, mas tiveram como predominância os: ER, PR e HER2, esses foram encontrados nos 27 artigos inclusos.

Um dos caminhos para se diminuir a mortalidade por câncer de mama seria a procura de marcadores que poderiam ajudar o clínico a identificar pacientes com tumores potencialmente agressivos. Assim, a instituição de terapia poderia alterar o curso da doença. Alguns marcadores tumorais e suas relações com o prognóstico são discutidos: cerca de dois terços dos carcinomas de mama são (receptores hormonais) RH positivos, os marcadores mais usados são os ER, PR e HER2. Esta característica positiva está altamente associada com a idade da paciente e existe uma relação inversa com o tamanho do tumor; o grau histológico e o grau nuclear. Os tumores RH positivos têm um prognóstico mais favorável e respondem melhor à terapia hormonal (EISENBERG; KOIFMAN, 2001).

Em relação aos estadiamentos avaliados nos estudos, apenas onze publicações apresentaram os dados, em que 5.431, tumores estavam em estadiamento III-IV (4,76%) (BENNIS et al., 2012; BUJOR et al., 2018; CAREY et al., 2007; FATEMI et al., 2012; IHEMELANDU; LEFFALL; DEWITTY, 2007; KADIVAR et al., 2012; LI et al., 2015; MUNJAL et al., 2009; NGUYEN et al., 2008; SPITALE et al., 2009; VALLEJOS et al., 2010). A extensão do câncer de mama no momento do diagnóstico é um fator-chave usado para definir o tratamento e avaliar a chance de sucesso no resultado do tratamento. Os sistemas de estadiamento do câncer codificam a extensão para fornecer aos médicos e pacientes os meios de quantificar os prognósticos individuais e comparar grupos de pacientes em ensaios clínicos e que recebem tratamento padrão em todo o mundo (EDGE; COMPTON, 2010).

O tipo histológico do tumor mais presente nos artigos pesquisados foi o carcinoma ductal. Embora o tipo de tumor forneça informações prognósticas úteis, a maioria (60% a 75%) dos cânceres de mama não têm nenhum tipo especial de características (isto é, carcinoma ductal invasivo de nenhum tipo especial, ou NST) (RAKHA et al., 2010). Por isso, a classificação molecular é tão necessária para avaliação do prognóstico, já que ela consegue demonstrar a heterogeneidade dos tumores, mesmo que eles apresentem a mesma histologia (SIMON et al., 2003).

O grau histológico que mais prevaleceu foi o grau II. A avaliação do grau histológico é um importante determinante do prognóstico do câncer de mama para definir a terapia de pacientes com câncer de mama (RAKHA et al., 2010). O grau histológico reflete o potencial de malignidade do tumor indicando a sua maior ou menor capacidade de metástase. Quando usado em conjunção com o estágio da doença, pode melhorar a predição do resultado (ABREU; KOIFMAN, 2002).

Entre as limitações dessa revisão está a heterogeneidade dos estudos, principalmente em relação a metodologia de classificação dos subtipos moleculares, dificuldades de inclusão dos estudos (onde a maioria foi incluída das referências) e melhor descrição de variáveis como idade, estadiamento e grau histológico dos tumores. Além disso, os dados descritos para os tumores *basal-likes* podem não ser fieis a sua representação, já que muitos trabalhos relataram dificuldades em separar os tumores triplo negativos dos tumores *basal-likes* (ALTHOUBAITY, 2020; ARSLAN et al., 2018; EL-HAWARY et al., 2012; FOURATI et al., 2012).

O aumento das informações prognósticas e preditivas sobre subtipos moleculares permitem que os médicos personalizem o tratamento em termos de cirurgia, terapia regional e sistêmica e acompanhamento. Implementar o conhecimento sobre a biologia do tumor permite que os médicos distingam os subtipos de doenças de alto risco dos favoráveis e de baixo risco por meio de vários critérios diferentes (FRAGOMENI; SCIAL LIS; JERUSS, 2018).

A heterogeneidade do carcinoma de mama não deve ser vista como um obstáculo para um melhor entendimento da biologia da doença ou para as chances de se traçar tratamentos sistêmicos mais adequados. Ao contrário, a heterogeneidade pode representar uma oportunidade para melhor adequar a terapia dos pacientes. Para atingir esse objetivo um acordo geral sobre a classificação do câncer de mama deve ser alcançado. Infelizmente, por enquanto, a classificação "perfeita" não está disponível e as descritas nas publicações incluídas têm alguns méritos e várias limitações (VIALE, 2012).

## CONCLUSÃO

A expressão gênica do câncer da mama é especialmente importante na determinação das intervenções terapêuticas. No entanto, o comportamento biológico do subtipo molecular é amplamente caracterizado por características clínico-patológicas do tumor. Em conclusão, o prognóstico e o tratamento do câncer de mama dependem amplamente das características do tumor, incluindo características histológicas, perfil genético e parâmetros clínico-patológicos do tumor.

A expressão de novas combinações de classes moleculares formando várias subclasses foram demonstradas na categoria de tumores. Isso poderia, no futuro, alterar e modificar o curso das estratégias terapêuticas, que atualmente são mais específicas de cada classe. O conhecimento sobre as classes moleculares do câncer de mama aumentou nos últimos anos. Porém, ainda existem dúvidas e dilemas que permanecem sem resposta e que são importantes

para estudos futuros (AL TAMIMI et al., 2010). Por isso, centros oncológicos devem conduzir a classificação dos tumores em subtipos, levando em consideração características histológicas, genéticas e moleculares antes de adaptar um regime de tratamento precoce padrão para o paciente (HASHMI et al., 2018).

## REFERÊNCIAS

ABDELKRIM, S. BEN et al. Distribution of molecular breast cancer subtypes among Tunisian women and correlation with histopathological parameters: A study of 194 patients. **Pathology Research and Practice**, v. 206, n. 11, p. 772–775, 2010.

ABREU, E. DE; KOIFMAN, S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 1, p. 113–131, 2002.

AKOZ, G. et al. Evaluation of human epididymal secretory protein 4 expression according to the molecular subtypes (luminal A, luminal B, human epidermal growth factor receptor 2-positive, triple-negative) of breast cancer. **Indian Journal of Pathology and Microbiology**, v. 61, n. 3, p. 323–329, 2018.

AL-THOUBAITY, F. K. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 49, n. October 2019, p. 44–48, 2020.

AL TAMIMI, D. M. et al. Protein expression profile and prevalence pattern of the molecular classes of breast cancer - a Saudi population based study. **BMC Cancer**, v. 10, 2010.

ALI, H. R. et al. Genome-driven integrated classification of breast cancer validated in over 7,500 samples. **Genome Biology**, v. 15, n. 8, p. 1–14, 2014.

ANDERSON, W. F. et al. Comparison of age distribution patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, v. 15, n. 10, p. 1899–1905, 2006.

ARSLAN, E. et al. Role of 18F-FDG PET/CT in evaluating molecular subtypes and clinicopathological features of primary breast cancer. **Nuclear Medicine Communications**, v. 39, n. 7, p. 680–690, 2018.

BARRETO-NETO, N. J. DE S. et al. Perfil epidemiológico dos subtipos moleculares de carcinoma ductal da mama em população de pacientes em Salvador, Bahia. **Revista Brasileira de Mastologia**, v. 24, n. 4, p. 98–102, 12 set. 2014.

BENNIS, S. et al. Prevalence of molecular subtypes and prognosis of invasive breast cancer in north-east of Morocco: Retrospective study. **BMC Research Notes**, v. 5, 2012.

BRASIL. **Fatores de risco para o câncer de mama**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-de-mama/fatores-de-risco>>. Acesso em: 30 nov. 2021.

BRASIL. **Câncer de mama/ controle do câncer/ INCA**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>>. Acesso em: 12 mar. 2020.

BRENTON, J. D. et al. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: Ready for clinical application? **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 29, p. 7350–7360, 2005.

BUJOR, I. S. et al. Evaluation of vascular proliferation in molecular subtypes of breast cancer. **In Vivo**, v. 32, n. 1, p. 79–83, 2018.

CAREY, L. A. et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. **Journal of the American Medical Association**, v. 295, n. 21, p. 2492–2502, 2006.

CAREY, L. A. et al. The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. **Clinical Cancer Research**, v. 13, n. 8, p. 2329–2334, 2007.

CHEANG, M. C. U. et al. Ki67 Index , HER2 Status , and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. **J Natl Cancer Inst**, v. 101, n. 10, p. 736–750, 2009.

CIRQUEIRA, M. B. et al. Subtipos moleculares do câncer de mama. **Femina**, v. 39, 2011.

EDGE, S. B.; COMPTON, C. C. The american joint committee on cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. **Annals of Surgical Oncology**, v. 17, n. 6, p. 1471–1474, 2010.

EISENBERG, A. L. A.; KOIFMAN, E S. Câncer de mama: marcadores tumorais. **Revista Brasileira de Cancerologia**, p. 337–338, 2001.

EL-HAWARY, A. K. et al. Molecular subtypes of breast carcinoma in Egyptian women: Clinicopathological features. **Pathology Research and Practice**, v. 208, n. 7, p. 382–386,

2012.

ELIYATKIN, N. Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. **J Breast Health**, p. 59–66, 2015.

ELKABLAZY, M. A. et al. Molecular profiling of breast carcinoma in Almadinah, KSA: Immunophenotyping and clinicopathological correlation. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 16, n. 17, p. 7819–7824, 2015.

FATEMI, H. EL et al. Luminal B tumors are the most frequent molecular subtype in breast cancer of North African women : an immunohistochemical profile study from Morocco. **Diagnostic Pathology**, p. 1–7, 2012.

FOURATI, A. et al. Descriptive analysis of molecular subtypes in Tunisian breast cancer. **Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology**, v. 10, n. 2, 2012.

FRAGOMENI, S. M.; SCIALDIS, A.; JERUSS, J. S. Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 27, n. 1, p. 95–120, 2018.

GOLDHIRSCH, A. 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. **Annals of Oncology**, v. 22, n. 8, p. 1736–1747, 2011.

HASHMI, A. A. et al. Prognostic parameters of luminal A and luminal B intrinsic breast cancer subtypes of Pakistani patients. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 16, n. 1, p. 1–6, 2018.

IARC. **Número estimado de casos de incidentes em todo o mundo, mulheres, todas as idades**. Disponível em: <<http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars>>. Acesso em: 1 abr. 2021.

IHEMELANDU, C. U.; LEFFALL, L. D.; DEWITTY, R. L. Molecular Breast Cancer Subtypes in Premenopausal and Postmenopausal African-American Women : Age-Specific Prevalence and Survival. **Journal of Surgical Research**, v. 118, p. 109–118, 2007.

KADIVAR, M. et al. Breast cancer molecular subtypes and associations with clinicopathological characteristics in Iranian women, 2002-2011. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 13, n. 5, p. 1881–1886, 2012.

LI, J. et al. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 8, n. 7, p. 8500–8505, 2015.

LONG, Q. et al. Overexpression of lncrna tatdn1 promotes cancer cell proliferation in triple negative breast cancer by regulating mir-26b methylation. **Cancer Management and Research**, v. 12, p. 11403–11410, 2020.

LUNDGREN, C. et al. Agreement between molecular subtyping and surrogate subtype classification: a contemporary population-based study of ER-positive/HER2-negative primary breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 178, n. 2, p. 459–467, 2019.

MENDONÇA, G. A. E S.; SILVA, A. M. DA; CAULA, W. M. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, n. 5, p. 1232–1239, out. 2004.

MILIOLI, H. H. et al. Basal-like breast cancer : molecular profiles , clinical features and survival outcomes. **BMC Medical Genomics**, p. 1–17, 2017.

MUNJAL, K. et al. Immunohistochemical Analysis of ER, PR, Her2 and CK5/6 in Infiltrative Breast Carcinomas in Indian Patients. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 10, p. 773–778, 2009.

NGUYEN, P. L. et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 14, p. 2373–2378, 2008.

ONITILO, A. A. et al. Breast Cancer Subtypes Based on ER/PR and Her2 Expression: Comparison of Clinicopathologic Features and Survival. **Clinical Medicine & Research**, v. 7, n. 1–2, p. 4–13, 2009.

PRAT, A. et al. Molecular Characterization of Basal-Like and Non-Basal-Like Triple-Negative Breast Cancer. **The Oncologist**, p. 123–133, 2013.

RAKHA, E. A. et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: The role of histological grade. **Breast Cancer Research**, v. 12, n. 4, 2010.

RECĂREANU, F. et al. Ductal invasive mammary carcinoma - Clinicopathological

prognostic factors related to immunohistochemical expression of hormonal receptors and Her2/neu oncoprotein. **Romanian Journal of Morphology and Embryology**, v. 52, n. 3 SUPPL., p. 1059–1064, 2012.

SALHIA, B. et al. Molecular subtype analysis determines the association of advanced breast cancer in Egypt with favorable biology. **BMC Women's Health**, v. 11, 2011.

SERRA, K. P. et al. Nova classificação dos carcinomas da mama: Procurando o luminal a. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, v. 36, n. 12, p. 575–580, 2014.

SILVA, P. A. DA; RIUL, S. DA S. Breast cancer: risk factors and early detection. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 64, n. 6, p. 1016–1021, 2011.

SIMON, R. et al. Pitfalls in the use of DNA microarray data for diagnostic and prognostic classification. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 95, n. 1, p. 14–18, 2003.

SPITALE, A. et al. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: Clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. **Annals of Oncology**, v. 20, n. 4, p. 628–635, 2009.

STIVAL, R. A. et al. Impacto do fenótipo triplo-negativo no prognóstico de pacientes com câncer de mama de uma unidade de referência no Brasil central. **Rev Bras Mastologia**, p. 6–12, 2012.

VALLEJOS, C. et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: Subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database. **Clinical Breast Cancer**, v. 10, n. 4, p. 294–300, 2010.

VIALE, G. The current state of breast cancer classification. **Annals of Oncology**, v. 23, n. SUPPL. 10, 2012.

VIEIRA, D. S. C. et al. Carcinoma de mama: Novos conceitos na classificação. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, v. 30, n. 1, p. 42–47, 2008.

WIECHMANN, L. et al. Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype. **Annals of Surgical Oncology**, v. 16, n. 10, p. 2705–2710, 2009.

WOLFF, A. C. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing

in breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 25, n. 1, p. 118–145, 2007.