

PERFIL IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS CASOS DE CARCINOMAS MAMÁRIOS DA MICRORREGIÃO DE CATANDUVA-SP

IMMUNOHISTOCHEMICAL PROFILE OF BREAST CARCINOMA CASES FROM THE MICROREGION OF CATANDUVA-SP

PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO DE LOS CASOS DE CARCINOMAS DE MAMA EN LA MICRORREGIÓN DE CATANDUVA-SP

Maria Júlia Busnardo Agüena*, Vítor Afonso Favaretto*, Dalísio De Santi Neto**, Daniela Wicher Sestito***, Helena Ribeiro Souza****

Resumo

Introdução: O câncer de mama compreende a principal neoplasia maligna que acomete as mulheres brasileiras, com destaque nos índices de mortalidade. O diagnóstico precoce é preconizado através da mamografia, a qual, quando alterada, sugere realizar biópsia para estudo histopatológico e, caso confirmado um carcinoma mamário, acrescenta-se o estudo imuno-histoquímico para determinação de fatores prognósticos e preditivos para o tumor. **Objetivos:** Levantar os resultados de análise imuno-histoquímica dos carcinomas mamários diagnosticados pelo Serviço de Patologia do Hospital Emílio Carlos (Catanduva-SP) e estabelecer os principais subtipos moleculares do câncer de mama encontrados nessa população. **Material e Método:** O estudo foi transversal e retrospectivo, a partir dos relatórios de imuno-histoquímica dos carcinomas. Foram relatados idade, sexo, subtipo histológico do tumor e positividade imuno-histoquímica para receptor de estrogênio, receptor de progesterona, fator de crescimento epidérmico humano 2, índice de proliferação celular e E-caderina. Os casos foram classificados conforme os critérios estabelecidos pelo Consenso de St. Gallen e os dados apresentados por meio de gráficos e tabelas. **Resultados:** A amostra foi constituída por n=210 casos de carcinomas mamários, com idade média de 58 anos e predominantemente do sexo feminino. O tipo histológico predominante foi o carcinoma mamário invasivo do tipo não especial. A expressão de receptor de estrogênio ocorreu em 92,86%, progesterona 80,48%, HER2 32,38% e Ki67 alto em 70%. O principal subtipo molecular foi o luminal B. **Conclusão:** Os casos de carcinomas mamários da microrregião de Catanduva apresentam diferenças quando comparados com estudos nacionais, porém similares a outros de caráter regional.

Palavras-chave: Neoplasias de mama. Imuno-histoquímica. Patologia molecular.

Abstract

Introduction: Breast cancer is the main malignant neoplasm that affects Brazilian women, especially in mortality rates. Early diagnosis is recommended through mammography, which, when altered, suggests biopsy for histopathological study and, if a breast carcinoma is confirmed, the immunohistochemical study is added for determination of prognostic and predictive factors for the tumor. **Objectives:** To survey the results of immunohistochemical analysis of breast carcinomas diagnosed by the Pathology Service of Hospital Emílio Carlos (Catanduva-SP) and to establish the main molecular subtypes of breast cancer found in this population. **Material and Method:** The study was cross-sectional and retrospective, from the reports of immunohistochemistry of carcinomas (CEP/UNIFIPA number 4737142). Age, sex, histological subtype of the tumor and immunohistochemical positivity for estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor 2, cell proliferation index and E-cadherin were reported. The cases were classified according to the criteria established by the St. Gallen Consensus and the data presented by means of graphs and tables. **Results:** The sample consisted of n=210 cases of breast carcinomas, with a mean age of 58 years and predominantly female. The predominant histological type was invasive breast carcinoma of the non-special type. Estrogen receptor expression occurred in 92.86%, progesterone 80.48%, HER2 32.38% and high Ki67 in 70%. The main molecular subtype was luminal B. **Conclusion:** The cases of breast carcinomas in the microregion of Catanduva present differences when compared to national studies, but similar to other regional studies.

Keywords: Breast neoplasms. Immunohistochemistry. Pathology, molecular.

Resumen

Introduction: Breast cancer comprises the main malignant neoplasm that affects Brazilian women, especially in mortality rates. Early diagnosis is recommended through mammography, which, when altered, suggests biopsy for histopathological study and, if confirmed a breast carcinoma, the immuno-study is added to determine prognostic and predictive factors for the tumor. **Objectives:** To collect the results of immunohistochemical analysis of breast carcinomas

* Acadêmicas do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP.

**Médico patologista, residência médica em Patologia pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), docente nível III das disciplinas de Patologia Geral e Patologia Especial do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA/FAMECA), responsável médico do Serviço de Patologia do Hospital Emílio Carlos, Catanduva-SP, Brasil e Hospital de Base, São José do Rio Preto-SP, Brasil. Contato: dalisius@gmail.com

*** Médica patologista, residência médica em Patologia Clínica pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e Patologia pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), docente nível III das disciplinas de Patologia Geral, Patologia Especial e Medicina Legal do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA/FAMECA), Catanduva-SP, Brasil.

**** Bióloga do Laboratório de Imuno-Histoquímica do Serviço de Patologia do Hospital Emílio Carlos, Catanduva-SP, Brasil, mestra em Genética e doutora em Biociências pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP/IBILCE), São José do Rio Preto-SP, Brasil. Contato: helena.souza@unifipa.com.br

diagnosed by the Pathology Service of the Emílio Carlos Hospital (Catanduva-SP) and to establish the main molecular subtypes of breast cancer found in this population. Methods: The study was cross-sectional and retrospective, from the reports of immunohistochemistry of carcinomas. Age, sex, tumor histological subtype and immunohistochemical positivity for estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor 2, cell proliferation index and E-cadherin were reported. The cases were classified according to the criteria established by the St. Gallen Consensus and the data presented through graphs and tables. Results: The sample consisted of $n = 210$ cases of breast carcinomas, with a mean age of 58 years and predominantly female. The predominant histological type was nonspecial invasive breast carcinoma. The expression of estrogen receptor occurred in 92.86%, progesterone 80.48%, HER2 32.38% and Ki67 high in 70%. The main molecular subtype was luminal B. Conclusion: The cases of breast carcinomas in the Catanduva microregion show differences when compared to national studies, but similar to others of regional character.

Palabras clave: Neoplasias de la mama. Imunohistoquímica. Patología molecular.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama constitui a principal neoplasia que acomete as mulheres no Brasil, além de ser a segunda principal causa de morte nessa população (com exceção dos cânceres de pele não melanoma)¹. Segundo as estimativas de incidência do Instituto Nacional de Câncer (INCA), a cada ano do triênio 2020-2022, esperam-se 66.280 novos casos de câncer de mama, com risco estimado de 61,61 casos a cada 100 mil mulheres².

Uma das formas de rastreamento da doença se dá a partir dos exames de imagem, como a mamografia ou até mesmo a ultrassonografia e ressonância magnética das mamas³. A inclusão de um exame de imagem das mamas nas categorias BI-RADS® 4 ou 5 leva a uma recomendação forte de biópsia para confirmação anatomopatológica⁴. Além da morfologia tumoral obtida no histopatológico, a expressão de determinados marcadores moleculares se torna cada vez mais imprescindível para a tomada de condutas terapêuticas e obtenção de um valor prognóstico⁵.

A imuno-histoquímica é uma das técnicas eficazes no diagnóstico molecular dos tumores de mama. Por meio de um imunoensaio, ela é capaz de identificar um determinado epítipo (isto é, parte de um determinado antígeno) que seja de interesse para o tratamento ou prognóstico da paciente⁶.

A presença de receptores para estrogênio (RE) e progesterona (RP) nas neoplasias mamárias é de extrema validade para o seguimento terapêutico. Esses tumores são dependentes do estímulo hormonal para seu crescimento, sendo, portanto, sensíveis ao uso de medicamentos antagonistas dos receptores hormonais, como o tamoxifeno, e de melhor prognóstico⁷. Tumores mamários com a superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) possuem

comportamento mais agressivo e a terapêutica pode se basear em quimioterapia associada a trastuzumabe⁸.

Aspectos clínicos e histopatológicos do tumor de mama, quando correlacionados com seu perfil molecular, avaliando-se a presença ou não de RE, RP e HER2 no tecido tumoral, permitem o estabelecimento de melhor conduta terapêutica farmacológica ou cirúrgica, sendo a terapia combinada uma das chaves para o aprimoramento dos resultados⁹.

A E-caderina (E-cad) consiste em uma proteína transmembrana expressa em células sadias e de neoplasias, cuja pesquisa imuno-histoquímica pode corroborar para melhor precisão diagnóstica de neoplasias. Carcinomas lobulares da mama expressam fenótipo descoeso característico devido à perda da função adesiva da E-cad, eventualmente de difícil diagnóstico morfológico¹⁰.

O Serviço de Patologia do Hospital Emílio Carlos, Catanduva-SP recebe as demandas de exames anatomopatológicos e citopatológicos realizados na microrregião de Catanduva. São recebidas todos os meses biópsias de mama com requisição de painel imuno-histoquímico no Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo Uterino e de Mama, o que torna esse serviço peça fundamental para a identificação dos subtipos moleculares dos tumores malignos mamários em Catanduva e microrregião¹¹.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo é de levantar os resultados das análises imuno-histoquímicas de pacientes com carcinomas mamários diagnosticados no Serviço de Patologia do Hospital Emílio Carlos, além de estabelecer o padrão de subtipos moleculares da doença na microrregião de Catanduva-SP.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de estudo de caráter observacional e retrospectivo. O instrumento de coleta de dados foram os relatórios de exames imuno-histoquímicos em carcinomas mamários invasivos, com painel completo para os marcadores RE, RP, HER2, índice de proliferação celular (Ki67) e E-cad, fornecidos pelo Serviço de Patologia do Hospital Emílio Carlos, no período de julho de 2018 a janeiro de 2021.

O projeto de pesquisa foi submetido a apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Padre Albino, com aprovação sob o parecer nº 4737142.

As variáveis epidemiológicas relatadas consistiram de sexo e idade dos pacientes. Acerca do diagnóstico, foi relatado o tipo histológico da neoplasia e a positividade para os marcadores RE, RP, HER2 e E-cad, além da quantificação do Ki67. A partir dessa análise, os casos foram enquadrados em quatro grupos diferentes de subtipos moleculares aproximados, de acordo com os critérios estabelecidos no Consenso de St. Gallen para os resultados imuno-histoquímicos dos carcinomas da mama^{12,13} (Quadro 1) e utilizando o sistema de gráficos e tabelas do Microsoft Excel® 2016.

Quadro 1 - Definição clínico-patológica dos subtipos moleculares de carcinomas invasivos da mama

Subtipo molecular	Marcadores imuno-histoquímicos
Luminal A	RE+, RP+, HER2-, índice de proliferação Ki67 baixo (<20%)
Luminal B	RE+, HER2-, RP negativo ou baixo (<20%) e índice de proliferação Ki67 alto (>20%)
	RE+, HER2+ (à imuno-histoquímica ou hibridação <i>in situ</i>), qualquer RP, qualquer Ki67
HER2 superexpresso	RE-, RP-, HER2 superexpresso (à imuno-histoquímica ou hibridação <i>in situ</i>), qualquer Ki67
Tripto-negativo	RE-, RP-, HER2-, qualquer Ki67

RESULTADOS

A amostra foi constituída de 210 casos de carcinomas mamários invasivos com painel completo de RE, RP, HER2, Ki67 e E-cad testados por meio de imuno-

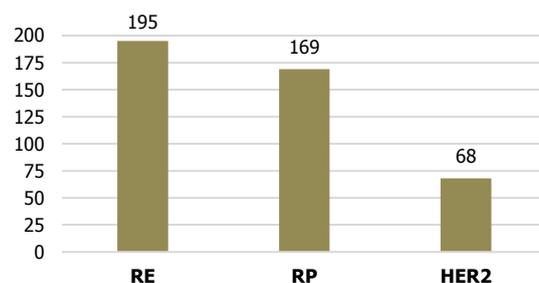
histoquímica.

Desses, 206 casos eram do sexo feminino e 4 do sexo masculino. A idade média dos pacientes foi de 58 anos, com desvio padrão de 14,62. Em 28 casos (13,3%), a idade mostrou-se abaixo dos 40 anos, enquanto em 182 (86,7%) foi maior ou igual a 40 anos. Em todos os casos de pacientes masculinos, a idade foi maior que 70 anos.

Quanto ao tipo histológico predominante, o carcinoma mamário invasivo do tipo não especial (TNE) foi relatado em 187 (89,05%) dos casos e o carcinoma lobular invasivo em 20 (9,52%). A proteína E-cad esteve positiva em 100% dos casos do tipo não especial e em 2 (10%) dos lobulares.

A positividade para os receptores de estrogênio e progesterona ocorreu em 195 (92,86%) e 169 (80,48%) dos carcinomas, respectivamente. A expressão de HER2 esteve presente em 68 (32,38%) dos casos (Gráfico 1). Dentre os casos da amostra, 65 (31%) foram classificados como escore 2 para a expressão de HER2, considerado duvidoso à imuno-histoquímica, necessitando, portanto, de um teste reflexo para confirmação. Os casos duvidosos foram encaminhados para teste de hibridização *in situ* (FISH ou SISH). Desses, 10 (15%) apresentaram superexpressão do produto do oncogene HER2 e 55 (85%) negativos para sua amplificação pelos testes de hibridização.

Gráfico 1 – Positividade dos marcadores imuno-histoquímicos



A expressão de Ki67 foi alta em 147 (70%) dos casos e baixa em 63 (30%). Em pacientes abaixo dos 40 anos, a proliferação celular foi alta em 24 (85,71%) dos 28 presentes (Tabela 1).

Tabela 1 – Índice de proliferação celular Ki67

Ki67	< 40 anos (%)	≥ 40 anos (%)
Baixo	4	59
Alto	24	123

Em relação ao subtipo molecular aproximado, os tumores luminais foram a maioria. O luminal B esteve presente em 147 (70%) amostras e o luminal A em 48 (22,86%). Em seguida, os triplo-negativos representaram 9 (4,29%) casos e, por fim, os HER2 superexpressos, 6 (2,86%).

Tabela 2 – Distribuição dos subtipos moleculares de acordo com a idade

Subtipo molecular	< 40 anos (n = 28)	≥ 40 anos (n = 182)	Total (%)
Luminal A	2	46	48 (22,86%)
Luminal B	23	124	147 (70,0%)
HER2 superexpresso	2	4	6 (2,86%)
Triplo-negativo	1	8	9 (4,29%)

DISCUSSÃO

O câncer de mama, de fato, comporta-se como uma doença de múltiplos espectros, cujas bases moleculares tornam-se imprescindíveis para determinação de fatores prognósticos e preditivos de cada caso.

O estudo AMAZONA, de Simon et al.¹⁴, foi o primeiro trabalho multicêntrico no Brasil com objetivo de relatar as características do câncer de mama e a sobrevida das pacientes. Nele, a idade média ao diagnóstico foi de 54 anos, similar ao encontrado na amostra da microrregião catanduvense de 58. Abaixo dos 40 anos, a proporção no país foi de 12,1% dos casos, contra 13,3% neste estudo. Embora entidade mais rara, a doença em idade anterior aos 40 anos pode encontrar-se relacionada a doenças de câncer hereditário, como o envolvimento de linhagens germinativas de BRCA1/2 e síndrome de Li-Fraumeni. O histórico de parentes de primeiro grau com neoplasia precoce corrobora essa hipótese, sendo sugerido o aconselhamento genético e rastreamento precoce¹⁵.

O carcinoma mamário invasivo do tipo não especial (anteriormente conhecido como ductal) compreende a maioria dos casos de câncer de mama no mundo (40 a 75% dos carcinomas mamários invasivos). Essas lesões compreendem uma proliferação neoplásica que não possui características suficientes para distingui-las em um grupo específico, como os tumores mucinosos, apócrinos ou papilíferos, cuja incidência é mais rara. No Brasil, o tipo não especial representa 92% dos tumores de mama^{14,16}.

A neoplasia mamária invasiva do tipo lobular, embora mais rara que os tumores do tipo não especial, é um importante diagnóstico diferencial. Morfologicamente, o carcinoma lobular se caracteriza pela perda de coesão entre as células neoplásicas devido à função defeituosa da E-cad por mutações no seu gene (CDH1) ou em proteínas de ligação¹⁷. O diagnóstico da neoplasia lobular não deve ser baseado apenas na imunomarcagem negativa para E-cad, tendo em vista que algumas lesões podem ser positivas para a proteína (como em 10% dos carcinomas lobulares da amostra analisada), necessitando-se, portanto, de uma análise morfológica criteriosa associada ao painel imuno-histoquímico¹⁸.

Carvalho et al.¹⁹ compararam a distribuição dos subtipos moleculares do câncer de mama nas cinco regiões do Brasil com uma amostra de 5.687 casos. A região sudeste apresentou as maiores taxas do subtipo luminal B do país (39% dos casos de câncer de mama da região), sendo esse tumor também o mais incidente em cada uma das demais regiões do país. Cintra et al.²⁰ e Peruzzi e Andrade²¹ também verificaram em seus trabalhos o subtipo luminal B como predominante nas populações avaliadas. O estudo AMAZONA, entretanto, obteve o subtipo luminal A como principal entidade molecular dos carcinomas da amostra, sendo 55,3% da amostra pertencente à região sudeste, com uma taxa desses tumores equivalente a 65%¹⁴.

Variações quanto à representação dos subtipos moleculares dos carcinomas mamários podem ocorrer devido à metodologia proposta para sua classificação. Diversos trabalhos utilizaram o índice de proliferação celular pelo Ki67 para distinção entre tumores luminais A e B sem expressão de HER2¹⁹⁻²¹. O *cut-off* que diferencia o índice mitótico dos tumores entre alto e baixo ainda se mostra controverso. Contudo, o Consenso de St. Gallen sugere que a proliferação celular seja classificada como baixa quando menor que 20% e, a partir desse valor, alta^{12,22}. Já em outros estudos, como o AMAZONA, a distinção entre os tumores luminais foi realizada a partir da expressão dos receptores hormonais associada ao grau histológico da lesão, sendo carcinomas grau 1 ou 2 com RE e RP positivos classificados como do subtipo luminal A, enquanto receptores hormonais positivos associados a grau 3, luminal B¹⁴.

A imunoposição de Ki67 em células tumorais do câncer de mama vem sendo empregada ainda como importante mecanismo preditor do uso de quimioterapia. Recomendações internacionais recentes sugerem que pacientes com RE+, HER2- e estadiamento T1-2 N0-1 seriam candidatas ao uso de quimioterapia caso Ki67 \geq 30%²³.

No Brasil e no mundo, a expressão de RE, RP, HER2 e Ki67 na avaliação de carcinomas invasivos da mama se tornou essencial para a conduta oncológica. Esses quatro indicadores em conjunto (atualmente denominados "IHC4"), quando testados de maneira correta, mostram-se como uma ótima alternativa para definição prognóstica e preditiva, com eficácia similar à observada em testes multigênicos, além de apresentarem menor custo²⁴.

Além do IHC4, novos biomarcadores vêm sendo testados para aplicação na rotina diagnóstica dos tumores da mama, já que as neoplasias não são estáticas e podem adquirir novas mutações que podem alterar o curso do tratamento. A testagem de imunoposição de PD-L1 (ligante 1 de morte programada) foi recentemente aprovada nos carcinomas metastáticos da mama para indicação de imunoterapia (sobretudo em triplo-negativos). Tumores com positividade para receptores hormonais e HER2- localmente avançados ou metastáticos devem ser investigados para mutações na via do gene PIK3CA, pois as pacientes seriam candidatas ao tratamento com inibidores de quinase^{25,26}.

CONCLUSÃO

Os dados sobre a incidência da classificação dos subtipos moleculares de carcinomas mamários diagnosticados no Serviço de Patologia do Hospital Emílio Carlos apresentam diferença quando comparados com levantamentos nacionais, contudo similares a estudos de caráter regional. No entanto, deve-se considerar o baixo número de pacientes para esse tipo de comparação, além de se fazer necessário o acompanhamento da classificação de novos casos que chegarem ao Serviço para acompanhamento da incidência dos subtipos de carcinomas na microrregião de Catanduva-SP.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer. Estatísticas de câncer. Rio de Janeiro, 2021.
2. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2019.
3. Migowski A, Silva GA, Dias MBK, Diz MDPE, Sant'Ana DR, Nadanovsky P. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II - Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. Cad Saúde Pública [Internet]. 2018 [citado em 21 fev. 2021]; 34(6): e0007481. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2018000600502&lng=en&nrm=iso
4. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Parâmetros técnicos para programação de ações de detecção precoce do câncer da mama: recomendações para gestores estaduais e municipais. Rio de Janeiro: INCA; 2006.
5. Silva DM, Saddi VA, Momotuk EG. Marcadores moleculares associados ao câncer de mama não metastático. Rev Bras Cancerol. 2002, 48(1):39-48.
6. Ferro AB. Imunohistoquímica. [dissertação]. Lisboa: Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa; 2013.
7. Mueller C, Haymond A, Davis JB, Williams A, Espina V. Protein biomarkers for subtyping breast cancer and implications for future research. Expert Rev Proteomics. 2018; 15(2):131-52. doi: 10.1080/14789450.2018.1421071.
8. Valle-Solís AE, Miranda-Aguirre AP, Mora-Pérez J, Pineda-Juárez JA, Gallardo-Valencia LE, Santana L et al. Breast cancer survival by immunohistochemistry-determined subtype: a retrospective study. Gac Med Mex. 2019; 155(Suppl 1):S39-S43. doi: 10.24875/GMM.M19000288.
9. Lin SX, Chen J, Mazumdar M, Poirier D, Wang C, Azzi A, et al. Molecular therapy of breast cancer: progress and future directions. Nat Rev Endocrinol. 2010; 6(9):485-93. doi: 10.1038/nrendo.2010.92.
10. Pai K, Baliga P, Shrestha BL. E-cadherin expression: a diagnostic utility for differentiating breast carcinomas with ductal and lobular morphologies. J Clin Diagn Res. 2013; 7(5):840-4. doi:10.7860/JCDR/2013/5755.2954.
11. Hospital Emílio Carlos. Laboratório de Histopatologia. [Internet]. [citado em 22 mar. 2022]. Disponível em: <http://www.webfipa.net/hecl/laboratorio-de-histopatologia>.
12. Esposito A, Criscitiello C, Curigliano G. Highlights from the 14(th) St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. Ecancermedicalscience. 2015; 9:518. doi:10.3332/ecancer.2015.518
13. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, Lazar AJ, Morris EA, Sahin A, Salgado R, et al. WHO classification of tumours editorial board. breast tumours. Histopathology. 2020; 77(2):181-5.
14. Simon SD, Bines J, Werutsky G, Nunes JS, Pacheco FC, Segalla JG, et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. The Breast. 2019; 44:113-119. doi: 10.1016/j.breast.2019.01.008.
15. Girard E, Eon-Marchais S, Olaso R, Renault AL, Damiola F, Dondon MG, et al. Familial breast cancer and DNA repair genes: Insights into known and novel susceptibility genes from the GENESIS study, and implications for multigene panel testing. Int J Cancer. 2019; 144(8):1962-1974. doi: 10.1002/ijc.31921
16. Nascimento RG, Otoni KM. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know. Mastology 2020; 30:e20200024.
17. Grabenstetter A, Mohanty AS, Rana S, Zehir A, Brannon AR, D'Alfonso TM, et al. E-cadherin immunohistochemical expression in invasive lobular carcinoma of the breast: correlation with morphology and CDH1 somatic alterations. Hum Pathol. 2020; 102:44-53. doi: 10.1016/j.humpath.2020.06.002.

18. Gobbi H. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. *J Bras Patol Med Lab.* 2012; 48(6):463-74. doi: 10.1590/S1676-24442012000600013.
19. 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 Womens Health.* 2014; 14:102. doi: 10.1186/1472-6874-14-102.
20. Cintra JRD, Guerra MR. Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. *Rev Assoc Med Bras.* 2012; 58(2): 178-87. doi:10.1590/S0104-42302012000200013.
21. Peruzzi CP, Andrade VRM. Análise dos marcadores imuno-histoquímicos associados com câncer de mama em mulheres na Região das Missões, Rio Grande do Sul, Brasil. *Rev Bras Mastol.* 2016; 26(4):181-5.
22. Focke CM, van Diest PJ, Decker T. St Gallen 2015 subtyping of luminal breast cancers: impact of different Ki67-based proliferation assessment methods. *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 159(2):257-63. doi: 10.1007/s10549-016-3950-5.
23. Thomssen C, Balic M, Harbeck N, Gnant M. St. Gallen/Vienna 2021: a brief summary of the consensus discussion on customizing therapies for women with early breast cancer. *Breast Care (Basel).* 2021; 16(2):135-43. doi: 10.1159/000516114.
24. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(32):4273-8. doi: 10.1200/JCO.2010.31.2835. Epub 2011 Oct 11. PMID: 21990413.
25. Emens LA, Molinero L, Loi S, Rugo HS, Schneeweiss A, Diéras V, et al. Atezolizumab and nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Biomarker Evaluation of the IMpassion130 Study. *J Natl Cancer Inst.* 2021; 113(8):1005-16. doi: 10.1093/jnci/djab004. PMID: 33523233; PMCID: PMC8328980.
26. Ellis H, Ma CX. PI3K Inhibitors in breast cancer therapy. *Curr Oncol Rep.* 2019; 21(12):110. doi: 10.1007/s11912-019-0846-7. PMID: 31828441.

Envio: 12/07/2022

Aceite: 25/10/2022