



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS, TECNOLOGIAS E SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

Lara Bittencourt Alves

Análise dos perfis moleculares de cânceres de mama no Sul de Santa Catarina

Araranguá

2024

Lara Bittencourt Alves

Análise dos perfis moleculares de cânceres de mama no Sul de Santa Catarina

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao Curso de Graduação em Medicina do Centro de Ciências, Tecnologias e Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, campus Araranguá como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof^o. Gregório Wrublevski Pereira, MD.

Araranguá

2024

Ficha catalográfica gerada por meio de sistema automatizado gerenciado pela BU/UFSC.
Dados inseridos pelo próprio autor.

Alves, Lara Bittencourt

Análise dos perfis moleculares de cânceres de mama no Sul de Santa Catarina / Lara Bittencourt Alves ; orientador, Gregório Wrublewski Pereira, 2024.

51 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Araranguá, Graduação em Medicina, Araranguá, 2024.

Inclui referências.

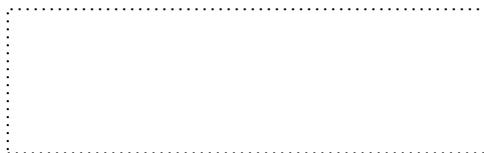
1. Medicina. 2. Neoplasia mamária. 3. Patologia mamária. 4. Imuno-histoquímica. 5. Epidemiologia clínica. I. Pereira, Gregório Wrublewski . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Medicina. III. Título.

Lara Bittencourt Alves

Análise dos perfis moleculares de cânceres de mama no Sul de Santa Catarina

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de “Bacharel em Medicina” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Medicina.

Araranguá, 20 de junho de 2024.



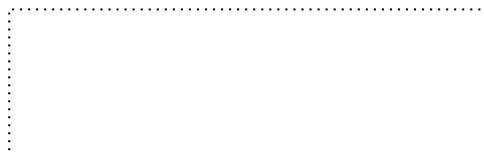
Prof^a. Ritele Hernandez da Silva, Dr^a.
Coordenação do Curso

Banca examinadora



Prof. Gregório Wrublevski Pereira, MD.
Orientador

Universidade Federal de Santa Catarina



Prof.(a) Melissa Negro-Dellacqua, PhD.
Avaliadora

Universidade Federal de Santa Catarina



Prof.(a) Francielly A. Felipetti, Dr.(a)
Avaliadora

Universidade Federal de Santa Catarina

Araranguá, 2024

Este trabalho é dedicado a Deus, à minha família, meus amigos e professores.

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo, agradeço a Deus, pela minha vida, por ter iluminado os caminhos e dado clareza aos meus pensamentos até aqui, e em cada momento de angústia ter feito com que não me sentisse sozinha no processo.

Agradeço aos meus pais, pelo que sou hoje graças à eles, por sempre terem me ensinado os valores da forma mais amável que alguém poderia e, entre tantos valores, o peso da educação e da dedicação para o crescimento pessoal. Sou grata também a minha irmã, por sempre se fazer presente independente da distância física, ser porto seguro, além de referência como médica, amiga e ser humano. Ao Bruno, por também ser exemplo e ter se tornado parte da família, acompanhando junto deles toda a trajetória até hoje. À minha família, de modo geral, por serem amparo e sempre terem deixado claro que independente das direções a seguir e obstáculos, seguiremos juntos.

Sou grata aos amigos que estiveram juntos até aqui, compartilhando momentos de aprendizagem, lazer e preocupações, mas também aos que se afastaram ao longo do trajeto e que de alguma forma contribuíram com o todo.

Ainda, agradeço aos meus professores: Prof. Gregório, por toda a instrução acerca da realização de trabalhos científicos e pela orientação, Prof^a Simone, pelo tempo disponibilizado, solicitude e ajuda que se tornou essencial para a conclusão deste trabalho, e aos membros da banca examinadora, por terem prontamente aceitado o convite e contribuírem com seu tempo e conhecimento.

Primum non nocere. (Hipócrates)

RESUMO

Introdução: Estudos sobre neoplasias mamárias buscam compreender a patologia, avanços terapêuticos e melhorar a assistência e sobrevida das pacientes. O diagnóstico imuno-histoquímico é fundamental para terapias e prognósticos, permitindo um direcionamento assertivo e individualizado. **Objetivo:** Analisar o perfil imuno-histoquímico dos cânceres de mama em uma população do Sul de Santa Catarina. **Métodos:** Análise de variáveis dos exames anatomopatológicos e imuno-histoquímicos de amostras previamente coletadas. Será avaliada a expressão proteica de receptores hormonais (estrogênio e progesterona), HER2 e Ki-67 para estimar o subtipo molecular do carcinoma, relacionando com tipo e grau histológico, entre outras variáveis clínicas e patológicas. **Resultados:** A análise de 254 prontuários revelou uma idade média de 56 anos (DP = 13,19). O carcinoma ductal não especial foi o mais prevalente (78,7%) e o grau histológico preponderante foi o 1 (66,1%). O subtipo molecular mais comum foi o Luminal B (54,3%). HER2 foi majoritariamente negativo. Expressões hormonais foram fortes, com a maioria apresentando expressão positiva (>10%) para estrogênio (77,6%) e progesterona (62,6%). Ki-67 foi pouco expresso (em 10% ou menos das células) em 30,3% dos casos. **Conclusão:** Os achados indicam que Luminal B é o subgrupo molecular mais comum, com associação positiva entre alta expressão hormonal, baixa expressão de HER2 e Ki-67, e baixos graus histológicos, sugerindo um melhor prognóstico.

Palavras-chave: Patologia clínica; Imunohistoquímica; Câncer de mama; Neoplasias da mama; Epidemiologia clínica.

ABSTRACT

ABSTRACT

Introduction: Studies on breast neoplasms aim to understand the pathology, therapeutic advances, and improve patient care and survival. Immunohistochemical diagnosis is crucial for therapies and prognoses, allowing for more assertive and individualized guidance. **Objective:** To analyze the immunohistochemical profile of breast cancers in a population from southern Santa Catarina. **Methods:** Analysis of variables from previously collected anatomopathological and immunohistochemical exams. Protein expression of hormonal receptors (estrogen and progesterone), HER2, and Ki-67 will be evaluated to estimate the molecular subtype of the carcinoma, relating it to histological type and grade, among other clinical and pathological variables. **Results:** The analysis of 254 medical records revealed an average age of 56 years (SD = 13.19). The most prevalent histological type was invasive ductal carcinoma (78.7%), and the predominant histological grade was 1 (66.1%). The most common molecular subtype was Luminal B (54.3%). HER2 was predominantly negative. Hormonal expressions were strong, with the majority showing positive expression (>10%) for estrogen (77.6%) and progesterone (62.6%). Ki-67 was lowly expressed (in 10% or fewer cells) in 30.3% of cases. **Conclusion:** The findings indicate that Luminal B is the most common molecular subgroup, with a positive association between high hormonal expression, low HER2 and Ki-67 expression, and low histological grades, suggesting a better prognosis.

Key-words: Clinical Pathology; Immunohistochemistry; Breast Cancer; Breast Neoplasms; Clinical Epidemiology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Descrição dos tipos histológicos de acordo com o subgrupo molecular28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Descrição da amostra	23
Tabela 2. Descrição de acordo com o desfecho (graus histológicos)	25
Tabela 3. Média de expressão de RE de acordo com os tipos histológicos	27
Tabela 4. Odds ratio de cada variável com o desfecho (graus histológicos)	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

95% IC	Intervalo de confiança de 95%
AJCC	Comitê Conjunto Americano de Estadiamento de Câncer
CAP	Colégio Americano de Patologia
CEPSH	Comitê de Ética em Pesquisas de Seres Humanos
G1	Grau Histológico 1
G2	Grau Histológico 2
G3	Grau Histológico 3
HER2	Fator de Crescimento Epidérmico Humano 2
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
RE	Receptor de Estrogênio
RP	Receptor de Progesterona
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
2	METODOLOGIA.....	20
3	RESULTADOS	23
4	DISCUSSÃO	33
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
	REFERÊNCIAS.....	39
	APÊNDICE A – NORMAS DA REVISTA.....	42

Análise dos perfis moleculares de cânceres de mama no Sul de Santa Catarina

Analysis of Molecular Profiles of Breast Cancers in Southern Santa Catarina

**Análisis de Perfiles Moleculares de Cánceres de Mama em el Sur de Santa
Catarina**

Lara Bittencourt Alves

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0327-0398>

Universidade Federal de Santa Catarina

Departamento de Ciências, Tecnologia e Saúde

Curso de Medicina.

Araranguá, Santa Catarina, Brasil

E-mail: laraalves__@hotmail.com

Gregório Wrublevski Pereira, MD.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5327-8589>

Universidade Federal de Santa Catarina

Departamento de Ciências, Tecnologia e Saúde

Curso de Medicina.

Araranguá, Santa Catarina, Brasil

E-mail: gregoriowp@gmail.com

Autor correspondente: Lara Bittencourt Alves, (48) 99900-4249, E-mail: laraalves__@hotmail.com. Rua das Camélias, número 250, Araranguá, Santa Catarina, Brasil. CEP: 88906-006

Conflitos de interesse: Nada a declarar.

Não houve financiamento.

RESUMO

Introdução: Estudos sobre neoplasias mamárias buscam compreender a patologia, avanços terapêuticos e melhorar a assistência e sobrevida das pacientes. O diagnóstico imuno-histoquímico é fundamental para terapias e prognósticos, permitindo um direcionamento assertivo e individualizado. **Objetivo:** Analisar o perfil imuno-histoquímico dos cânceres de mama em uma população do Sul de Santa Catarina. **Métodos:** Análise de variáveis dos exames anatomopatológicos e imuno-histoquímicos de amostras previamente coletadas. Será avaliada a expressão proteica de receptores hormonais (estrogênio e progesterona), HER2 e Ki-67 para estimar o subtipo molecular do carcinoma, relacionando com tipo e grau histológico, entre outras variáveis clínicas e patológicas. **Resultados:** A análise de 254 prontuários revelou uma idade média de 56 anos (DP = 13,19). O carcinoma ductal não especial foi o mais prevalente (78,7%) e o grau histológico preponderante foi o 1 (66,1%). O subtipo molecular mais comum foi o Luminal B (54,3%). HER2 expresso foi majoritariamente negativo. Expressões hormonais foram fortes, com a maioria apresentando expressão positiva (>10%) para estrogênio (77,6%) e progesterona (62,6%). Ki-67 foi pouco expresso (em 10% ou menos das células) em 30,3% dos casos. **Conclusão:** Os achados indicam que Luminal B é o subgrupo molecular mais comum, com associação positiva entre alta expressão hormonal, baixa expressão de HER2 e Ki-67, e baixos graus histológicos, sugerindo um melhor prognóstico.

Palavras-chave: Patologia clínica; Imunohistoquímica; Câncer de mama; Neoplasias da mama; Epidemiologia clínica.

ABSTRACT

Introduction: Studies on breast neoplasms aim to understand the pathology, therapeutic advances, and improve patient care and survival. Immunohistochemical diagnosis is crucial for therapies and prognoses, allowing for more assertive and individualized guidance. **Objective:** To analyze the immunohistochemical profile of breast cancers in a population from southern Santa Catarina. **Methods:** Analysis of variables from previously collected anatomopathological and immunohistochemical exams. Protein expression of hormonal receptors (estrogen and progesterone), HER2, and Ki-67 will be evaluated to estimate the molecular subtype of the carcinoma, relating it to histological type and grade, among other clinical and pathological variables. **Results:** The analysis of 254 medical records revealed an average age of 56 years (SD = 13.19). The most prevalent histological type was invasive ductal carcinoma (78.7%), and the predominant histological grade was 1 (66.1%). The most common molecular subtype was Luminal B (54.3%). HER2 expression was predominantly negative. Hormonal expressions were strong, with the majority showing positive expression (>10%) for estrogen (77.6%) and progesterone (62.6%). Ki-67 was lowly expressed (in 10% or fewer cells) in 30.3% of cases. **Conclusion:** The findings indicate that Luminal B is the most common molecular subgroup, with a positive association between high hormonal expression, low HER2 and Ki-67 expression, and low histological grades, suggesting a better prognosis.

Key-words: Clinical Pathology; Immunohistochemistry; Breast Cancer; Breast Neoplasms; Clinical Epidemiology.

RESUMEN

Introducción: Los estudios sobre neoplasias mamarias buscan comprender la patología, los avances terapéuticos y mejorar la asistencia y la supervivencia de las pacientes. El diagnóstico inmunohistoquímico es fundamental para las terapias y los pronósticos, permitiendo una orientación más asertiva e individualizada. **Objetivo:** Analizar el perfil inmunohistoquímico de los cánceres de mama en una población del sur de Santa Catarina. **Métodos:** Análisis de variables de los exámenes anatomopatológicos e inmunohistoquímicos de muestras previamente recolectadas. Se evaluará la expresión proteica de los receptores hormonales (estrógeno y progesterona), HER2 y Ki-67 para estimar el subtipo molecular del carcinoma, relacionándolo con el tipo y grado histológico, entre otras variables clínicas y patológicas. **Resultados:** El análisis de 254 expedientes reveló una edad promedio de 56 años (DE = 13,19). El tipo histológico más prevalente fue el carcinoma ductal invasivo (78,7%), y el grado histológico predominante fue 1 (66,1%). El subtipo molecular más común fue el Luminal B (54,3%). HER2 expresado fue mayoritariamente negativo. Las expresiones hormonales fueron fuertes, con la mayoría presentando expresión positiva (>10%) para estrógeno (77,6%) y progesterona (62,6%). Ki-67 fue poco expresado (en 10% o menos de las células) en 30,3% de los casos. **Conclusión:** Los hallazgos indican que Luminal B es el subgrupo molecular más común, con una asociación positiva entre alta expresión hormonal, baja expresión de HER2 y Ki-67, y bajos grados histológicos, lo que sugiere un mejor pronóstico.

Palabras-clave: Patología Clínica; Inmunohistoquímica; Cáncer de Mama; Neoplasias de Mama; Epidemiología Clínica.

1 INTRODUÇÃO

Por definição, o câncer de mama é uma neoplasia maligna que ocorre nos ductos (85% dos casos) ou lóbulos (15% dos casos) da glândula mamária¹. Costuma crescer confinado ao ducto, geralmente sem sintomas ou potencial metastático, mas com o progresso da doença invade tecidos adjacentes, apresentando potencial de metástase¹.

Em 2020, o câncer de mama se tornou a neoplasia maligna não dermatológica mais diagnosticada no mundo¹. Ademais, a incidência é mais expressiva entre as regiões Sul e Sudeste². É o tipo de câncer mais comum entre mulheres, com incidência de 47,8 casos a cada 100 mil mulheres e estimativa de 73.610 novos casos em 2023² - além de ter altos índices de mortalidade nessa população, com 13,6 mortes a cada 100 mil mulheres³.

Os fatores de risco incluem a predisposição genética (5 a 10% dos casos) e exposição cumulativa a fatores como hormônios (especialmente o estrogênio), quimioterapias ou radioterapias prévias, IMC elevado, sedentarismo, tabagismo, etilismo e alto consumo de gordura saturada¹.

O diagnóstico precoce é crucial para o tratamento individualizado, e o exame imuno-histoquímico é parte integrante disso⁴. A técnica avalia a expressão de receptores hormonais estrogênio (RE) e progesterona (RP) e do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2), auxiliando na subtipagem molecular do câncer de mama, além da estimativa de proliferação celular mensurada pelo antígeno Ki-67⁵.

A partir desta técnica, a análise tem como base o protocolo de St. Gallen 2011 e 2013, que classifica o câncer de mama nos tipos Luminal A (alta expressão hormonal, melhor prognóstico, maior sobrevida, menor número de recidivas e responde à terapias hormonais), Luminal B (expressão hormonal inferior ao Luminal A, podendo ou não expressar HER2, e prognóstico geralmente pior que o Luminal A), HER2 (maior expressão de HER 2 e sem expressão hormonal, com crescimento rápido e agressivo) e triplo negativo (agressivo, heterogêneo, sem expressão hormonal e de HER2)⁶. Essa classificação é bem consolidada e associada a outras classificações de mensuração de gravidade – como estadiamento tumoral e grau histológico - para escolher a melhor terapêutica⁷.

Neste contexto, este estudo apresenta uma visão regional dos subtipos moleculares e perfil imuno-histoquímico dos cânceres de mama na região Sul de Santa

Catarina, visa a elaboração de planos para detecção precoce, o conhecimento dos perfis de maior prevalência e a melhoria de tratamentos, prevenção, sobrevivência, e qualidade de vida das pessoas afetadas.

2 METODOLOGIA

O estudo foi realizado de forma retrospectiva, de corte transversal e observacional, a partir da análise de amostras extraídas de uma população composta por mulheres com diagnóstico de neoplasia mamária entre as datas 01 de Janeiro de 2018 a 31 de Dezembro de 2022.

Foram incluídos no estudo os laudos de amostras incisionais - *core biopsy* - das mulheres que foram diagnosticadas através de estudo anatomopatológico e/ou imuno-histoquímico. Foram excluídas do trabalho os casos com material exibindo artefatos analíticos ou pré-analíticos, pessoas que retiraram o material do laboratório de patologia, casos em que o único material disponível tenha sido alvo de terapia neoadjuvante, ou laudos que não continham o grau histológico do tumor. A amostra final obteve 254 prontuários.

Os dados foram selecionados pelos responsáveis legais pela guarda dos prontuários, e tabulados com identificação randômica e pseudonimizada, para proteger a privacidade dos dados de identificação dos pacientes.

Foram avaliados os dados de Idade (anos), Lateralidade (Mama direita/ Mama Esquerda), Tipo histológico (conforme classificação de cânceres de mama invasivos feita pela Organização Mundial de Saúde)⁸, Grau Histológico (Nottingham combined histologic grade [Elston-Ellis modification of Scarff-Bloom-Richardson grading system])⁹, Subgrupo Molecular¹⁰, Expressão de HER-2 (graduada em cruces sendo 0+/3+:negativo; 1+/3+: negativo; 2+/3+: equívoco; 3+/3+: positivo;), Expressão de RE em % (receptor de estrogênio), Expressão de RP em % (receptor de progesterona) e Expressão de Ki-67 em %.

Para análise e quantificação da expressão do receptor estrógeno (RE), foram realizados cortes adicionais de 5µm de espessura obtidos dos blocos de parafina de representação neoplásica. A reativação dos epítomos foi realizada através de banho quente por 20min com temperatura 95°C e utilizando tampão específico para clone (Dako TRS High pH, Agilent Technologies®, Santa Clara, CA, USA). Após a reativação antigênica foi realizada a incubação com o anticorpo Rabbit Anti-Human Estrogen Receptor α, Clone EP1 (Agilent Technologies®, Santa Clara, CA, USA) contendo diluição de 1:50, tempo de incubação de 45min e temperatura de incubação 27°C. A revelação foi efetuada

através do cromógeno EnVision FLEX+ / K8002/SM802 (Agilent Technologies®, Santa Clara, CA, USA) contendo tempo de incubação do polímero de 20min e temperatura de incubação 27°C. A expressão do receptor de estrógeno foi considerada em percentagens, sendo considerado positivo quando a expressão nuclear foi superior a 10%¹¹.

Para análise e quantificação da expressão do receptor progesterona (RP), foram realizados cortes adicionais de 5µm de espessura obtidos dos blocos de parafina de representação neoplásica. A reativação dos epítomos foi realizada através de banho quente por 20min com temperatura 97°C e utilizando tampão específico para clone (Dako TRS High pH, Agilent Technologies®, Santa Clara, CA, USA). Após a reativação antigênica foi realizado a incubação com o anticorpo Mouse Anti-Human Progesterone Receptor, Clone PgR 636 (Agilent Technologies®, Santa Clara, CA, USA) contendo diluição de 1:200, tempo de incubação de 20min e temperatura de incubação 20°C. A revelação foi efetuada através do cromógeno EnVision FLEX+ / K8002/SM802 (Agilent Technologies®, Santa Clara, CA, USA) contendo tempo de incubação do polímero de 20min e temperatura de incubação 20°C. A expressão do receptor de progesterona foi considerada em percentagens, sendo considerado positivo quando a expressão nuclear foi superior a 10%¹¹.

Para análise e quantificação da expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), foram realizados cortes adicionais de 5µm de espessura obtidos dos blocos de parafina de representação neoplásica. A reativação dos epítomos foi realizada através de banho quente por 40min com temperatura 98°C e utilizando tampão específico para clone (Herceptest Buffer, Agilent Technologies®, Santa Clara, CA, USA). Após a reativação antigênica foi realizada a incubação com o anticorpo HercepTest (Agilent Technologies®, Santa Clara, CA, USA) contendo diluição de 1:200, tempo de incubação de 30min e temperatura de incubação 20°C. A revelação foi efetuada através do cromógeno Herceptest / SK001 (Agilent Technologies®, Santa Clara, CA, USA) contendo tempo de incubação do polímero de 30min e temperatura de incubação 20°C. A expressão do HER2 foi considerada score 0 (zero) quando não havia nenhuma expressão ou a expressão estava presente em menos de 10% das células neoplásicas; o score 1+ quando a expressão era fraca, incompleta, em mais de 10% das células neoplásicas; o score 2+ quando a expressão era fraca a moderada, circunferencial em mais de 10% das

células neoplásicas; o score 3+ quando a expressão era intensa, circunferencial, em mais de 10% das células neoplásicas¹¹.

Para análise e quantificação da expressão do Ki-67, foram realizados cortes adicionais de 5µm de espessura obtidos dos blocos de parafina de representação neoplásica. A reativação dos epítomos foi realizada através de banho quente por 20min com temperatura 97°C e utilizando tampão específico para clone (Dako TRS High pH, Agilent Technologies®, Santa Clara, CA, USA). Após a reativação antigênica foi realizado a incubação com o anticorpo Mouse Anti-Human Ki-67 Antigen, Clone MIB-1 (Agilent Technologies®, Santa Clara, CA, USA) contendo diluição de 1:50, tempo de incubação de 30min e temperatura de incubação 20°C. A revelação foi efetuada através do cromógeno EnVision+ / K4007 (Agilent Technologies®, Santa Clara, CA, USA) contendo tempo de incubação do polímero de 30min e temperatura de incubação 20°C. A expressão do Ki-67 foi considerada em percentagens, sendo considerado alta proliferação quando a expressão nuclear do ki-67 foi superior a 14%¹¹.

Os dados foram armazenados em planilha no Microsoft Excel® 2016 e após checar erros e inconsistências, foram estatisticamente analisados através do programa STATA/SE 16.1. Após a coleta, as variáveis categóricas foram avaliadas como frequência relativa e frequência absoluta, e as variáveis numéricas foram avaliadas e sumarizadas como porcentagem, média, mediana ou desvio padrão, conforme indicado. As associações entre as variáveis foram feitas de acordo com a prevalência e com o estudo de Odds Ratio (OR), com o intervalo de confiança de 95% (IC95%) e valores de $p < 0,05$ estabelecidos como indicativo de significância estatística.

A pesquisa foi enviada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos (CEPSH), UFSC Florianópolis sob Número do parecer 6.428.488, em 16 de outubro de 2023. Após aprovação, foi iniciada a coleta e análise dos dados.

3 RESULTADOS

A Tabela 1 descreve os dados da amostra (254 prontuários de mulheres), com média de idade de 56 anos (Desvio Padrão = 13,19), variando de 20 e 89 anos. O tipo histológico de carcinoma invasivo mais prevalente foi o tipo Ductal não especial (78,7%), seguido pelo lobular (16,1%). Entre os subgrupos moleculares, o Luminal B foi o mais frequente (54,3%), seguido pelo luminal A (24,0%). A expressão de HER-2 foi majoritariamente negativa, com valores de expressão 1+/3+ e 0+/3+ sendo os mais encontrados (37,8% e 32,3%, respectivamente). A maioria dos casos apresentou forte expressão hormonal: 71,5% da amostra obteve de 70 a 100% dos núcleos celulares expressando RE, enquanto 44,1% tiveram de 70 a 100% das células com expressão nuclear para RP. A expressão hormonal foi superior a 10% para RE em 77,5% dos casos, e em 62,6% para RP. O Ki-67 foi expresso entre 11 a 30% das células em 36,6% da amostra, e em mais de 70% das células em apenas 9,8% dos casos. O grau histológico mais comum foi o Grau 1 (66,1% da amostra).

Tabela 1. Descrição da amostra

Variável	N	%
Idade (anos) – média (desvio padrão)	56,0 (13,19)	
Lateralidade		
Direita	116	46,8
Esquerda	132	53,2
Tipo Histológico		
Ductal (não especial)	200	78,7
Lobular	41	16,1
Mistos	5	2,0
Mucinoso	4	1,6
Tubular	1	0,4
Apócrino	3	1,2
Subgrupo molecular		
Luminal A	61	24,0
Luminal B	138	54,3

HER-2	17	6,7
Triplo negativo	38	15,0
Expressão HER-2 em %		
0+/3+ (negativo)	82	32,3
1+/3+ (negativo)	96	37,8
2+/3+ (equivoco)	36	14,2
3+/3+ (positivo)	40	15,8
Expressão RE		
1-10%	56	22,5
11-30%	4	1,6
31-69%	11	4,4
70-100%	178	71,5
Expressão RP		
1-10%	95	37,4
11-30%	20	7,9
31-69%	27	10,6
70-100%	112	44,1
Ki-67		
0-10%	77	30,3
11-30%	93	36,6
31-70%	59	23,2
>70%	25	9,8
Grau Histológico		
G1 (grau histológico 1)	168	66,1
G2 (grau histológico 2)	68	26,8
G3 (grau histológico 3)	18	7,1

Fonte: elaborado pelos autores.

Legenda: G1: grau histológico 1; G2: grau histológico 2; G3: grau histológico 3; RE: receptores de estrogênio; RP: receptores de progesterona;

A variação de idade e expressão HER2 não tiveram significância estatística conforme o grau histológico ($p > 0,05$). O grupo G1 mostrou maior variabilidade de tipos

histológicos, com 74,4% Ductal não especial, 20,8% Lobular, 1,8% misto, 2,4% Mucinoso e 0,6% Tubular. No grupo G3, nenhum caso era Luminal A. No grupo G1, os subtipos luminais (A e B) predominaram (30,4% e 59,8%, respectivamente), enquanto HER2 e Triplo Negativo foram menos comuns (3,0% e 7,7%). O grupo G3 apresentou menores valores de receptores hormonais: 66,7% expressaram RE em 10% ou menos das células e 77,9% expressaram RP em 10% ou menos das células. Dentre os pacientes G1, 81,7% tinham mais de 70% de expressão de RE, 52,9% apresentaram os mesmos valores para RP e 76,8% tinham Ki-67 em menos de 30% das células (Tabela 2).

Tabela 2. Descrição de acordo com o desfecho (graus histológicos)

Variáveis	G1	G2	G3	valor-p
Idade (média - anos)	56,2 (13,4)	56,0 (12,49)	53,4	0,714
(desvio- padrão)			(14,27)	
Lateralidade				0,071
Direita	50,9	42,7	23,5	
Esquerda	49,1	57,4	76,5	
Tipo Histológico				0,029
Ductal (não especial)	74,4	86,8	88,9	
Lobular	20,8	7,4	5,6	
Mistos	1,8	1,5	5,6	
Mucinoso	2,4	0	0	
Tubular	0,6	0	0	
Apócrino	0	4,4	0	
Subgrupo molecular				<0,001
Luminal A	30,4	14,7	0	
Luminal B	58,9	47,1	38,9	
HER-2	3,0	11,8	22,2	
Triplo negativo	7,7	26,5	38,9	
Expressão HER-2 em %				0,832
0+/3+ (negativo)	30,4	33,8	44,4	
1+/3+ (negativo)	38,7	39,7	22,2	

2+/3+ (equivoco)	14,9	11,8	16,7	
3+/3+ (positivo)	16,1	14,7	16,7	
Expressão RE				<0,001
1-10%	11,6	37,3	66,7	
11-30%	1,8	0	5,6	
31-69%	4,9	4,5	0	
70-100%	81,7	58,2	27,8	
Expressão RP				<0,001
1-10%	26,8	52,9	77,8	
11-30%	7,1	8,8	11,1	
31-69%	13,1	7,4	0	
70-100%	52,9	30,9	11,1	
Ki-67				<0,001
0-10%	38,7	17,7	0	
11-30%	38,1	33,8	33,3	
31-70%	18,5	32,4	33,3	
>70%	4,8	16,2	33,3	

Fonte: elaborado pelos autores

Legenda: G1: grau histológico 1; G2: grau histológico 2; G3: grau histológico 3; RE: receptores de estrogênio; RP: receptores de progesterona;

A Tabela 3 relaciona a média da expressão de RE e tipos histológicos: Apócrino (93,3%), Tubular (90%), Lobular (84,9%) e Ductal, o mais prevalente da amostra, (66,2%). A figura 1 relaciona os tipos histológicos aos subgrupos moleculares.

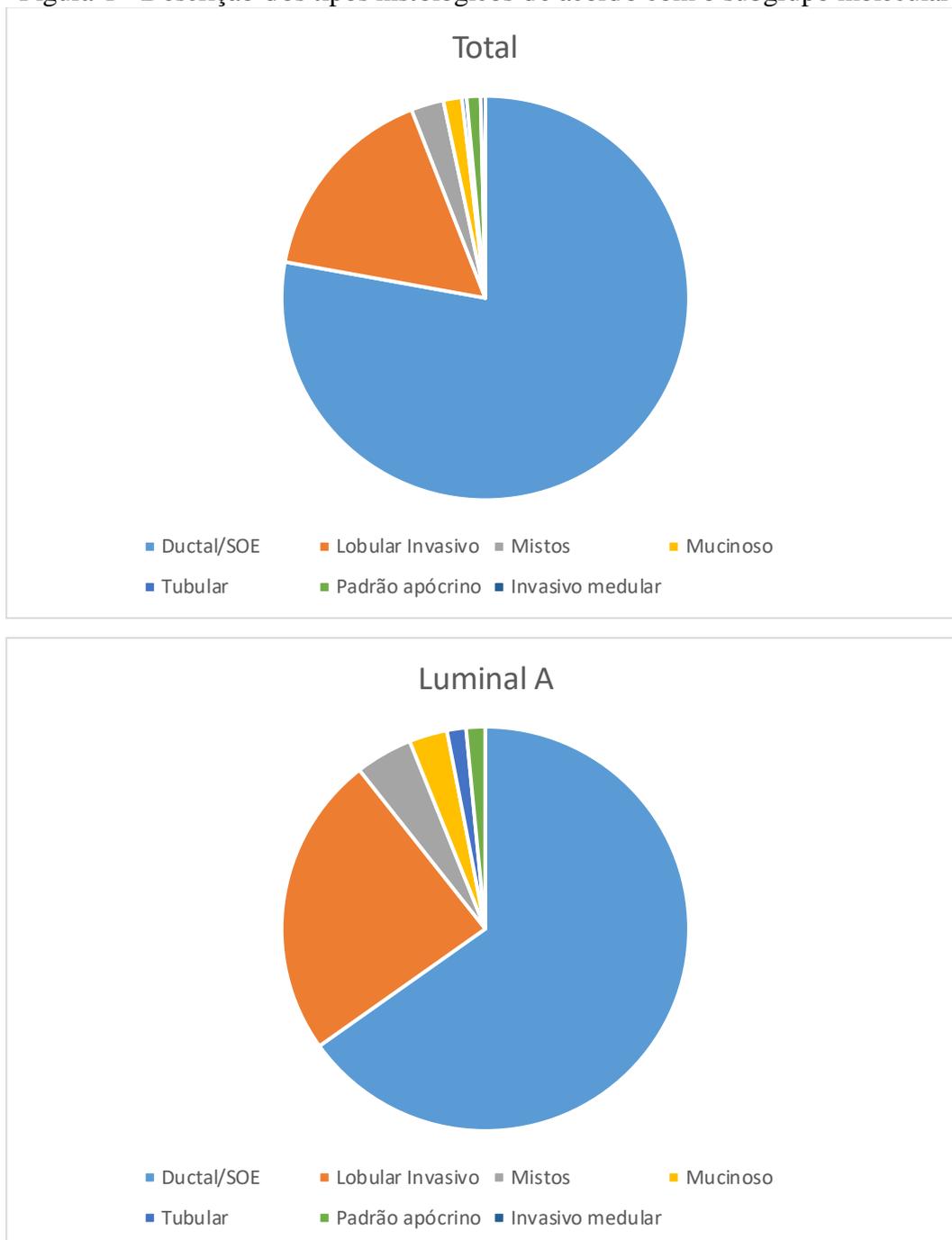
Tabela 3. Média de expressão de RE de acordo com os tipos histológicos

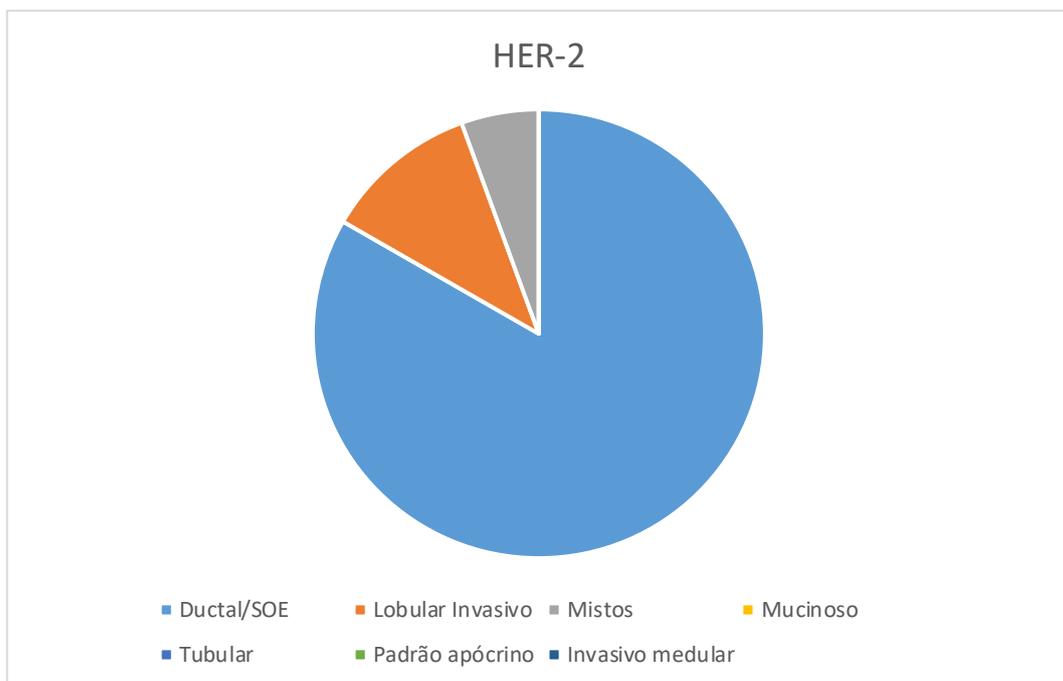
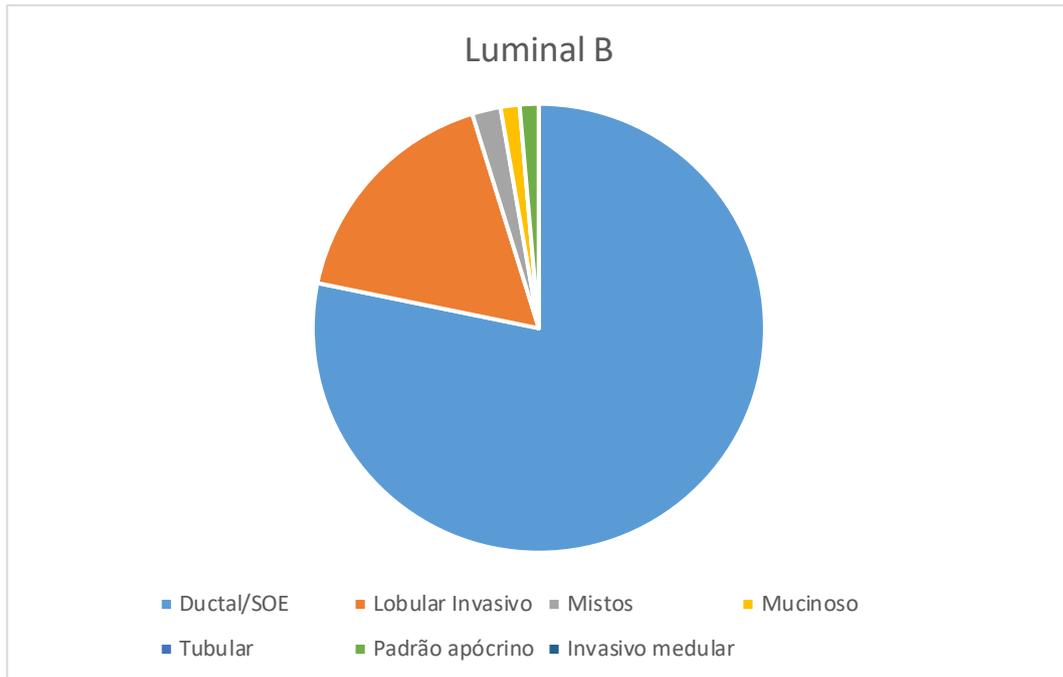
	Média de expressão de RE em %	Desvio padrão	Valor - p
Tipo Histológico			<0,001
Ductal (não especial)	66,2	41,0	
Lobular	84,9	25,5	
Mistos	55	41,9	
Mucinoso	83,7	11,1	
Tubular	90	0	
Apócrino	93,3	2,9	

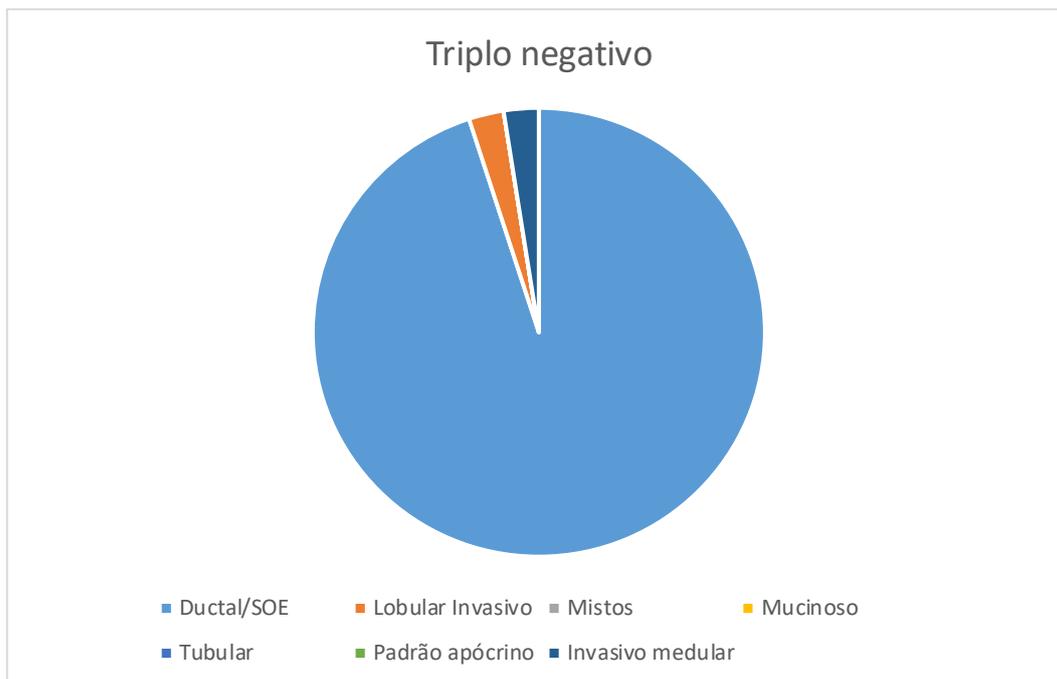
Fonte: elaborado pelos autores

Legenda: RE: Receptores de estrogênio;

Figura 1 - Descrição dos tipos histológicos de acordo com o subgrupo molecular







Fonte: elaborado pelos autores.

A Tabela 4 mostra a relação das variáveis com graus histológicos. HER-2 apresenta 12,24 vezes mais chance de obter graus maiores (OR: 12,24, IC95% 3,52 – 42,47) comparado ao luminal A, seguido pelo triplo negativo (OR 9,80, IC 3,78 – 25,44), com 9,8 vezes mais chances, e luminal B (OR: 2,01, IC95% 0,93 – 4,35), com aproximadamente 2 vezes mais chances.

Maiores expressões de receptores hormonais foram associadas a menores chances de desenvolvimento de carcinomas com maiores graus histológicos. Pessoas com 70 a 100% de expressão de RE nas células, tinham 84 vezes menos chance de desenvolver graus maiores (OR: 0,16, IC95% 0,08 - 0,32) comparadas às com 1 a 10% (OR: 1).

Para RP, a expressão em 70 a 100% das células resultou em 77 vezes menos chance de graus maiores (OR: 0,23, IC95% 0,12 - 0,42) comparado a 1 a 10% (OR: 1). Quanto ao índice Ki-67, maior a expressão celular aumentou a chance de graus mais elevados: 11 a 30% de expressão aumentou as chances em 2,45 (OR: 2,45 IC95% 1,15 - 5,22), 31 a 70% aumentou em 4,89 vezes (OR: 4,89 IC95% 2,19 - 10,89) e mais de 70% aumentou em 11,51 vezes (OR: 11,51 IC95% 4,06 - 32,62).

Tabela 4. Odds ratio de cada variável com o desfecho (Graus Histológicos)

Variáveis	OR (IC95%)	valor-p
Idade (anos)	1,00 (0,97; 1,02)	0,685
Subgrupo Molecular		<0,001
Luminal A	1	
Luminal B	2,01 (0,93; 4,35)	
HER-2	12,24 (3,52; 42,47)	
Triplo Negativo	9,80 (3,78; 25,44)	
Expressão HER-2 em %		0,614
0+/3+ e 1+/3+ (pouca ou ausência de expressão)	1	
2+/3+ e 3+/3+ (altamente expresso)	0,86 (0,48; 1,53)	
Expressão RE		<0,001
1-10%	1	
11-30%	0,17 (0,01; 1,75)	
31-69%	0,19 (0,04; 0,81)	
70-100%	0,16 (0,08; 0,32)	
Expressão RP		<0,001
1-10%	1	
11-30%	0,60 (0,22; 1,60)	
31-69%	0,20 (0,07; 0,58)	
70-100%	0,23 (0,12; 0,42)	
Ki-67		<0,001
0-10%	1	
11-30%	2,45 (1,15; 5,22)	
31-70%	4,89 (2,19; 10,89)	
>70%	11,51 (4,06; 32,62)	

Fonte: elaborado pelos autores

Legenda: OR.; 95CI%: 95% intervalo de confiança; RE: receptores de estrogênio; RP: receptores de progesterona;

Quando comparadas as médias de expressão de RE entre as amostras luminal B (54,3% da amostra), subdivididas em: luminais B de expressão de Ki-67 < 30% e luminais B de expressão Ki-67 > 30%, os valores foram de 85,9 (desvio padrão de 21,48) para e 88,0 (desvio padrão de 17,55), respectivamente. A associação não obteve relevância estatística ($p > 0,05$). Outra associação analisou a média de expressão de Ki-67 na amostra luminal B, dividida em dois grupos: luminal B com HER-2 pouco expresso ou ausente (0+/3+ e 1+/3+) e luminal B com HER-2 expresso (2+/3+ e 3+/3+). Os resultados indicaram uma média de expressão de Ki-67 de 33,3% (desvio padrão de 19,87) para o grupo com HER2 pouco expresso ou ausente, e 23,5 (desvio padrão de 15,64) para o grupo com HER2 expresso (2+/3+ e 3+/3+). Esta associação obteve relevância estatística ($p < 0,05$). (dados não tabelados).

4 DISCUSSÃO

Através deste estudo, observa-se que a média de idade das mulheres da amostra foi de 56 anos, similar aos dados do Instituto Nacional do câncer, que mostram maior incidência entre mulheres após os 50 anos, com idade mediana ao diagnóstico de 56 anos².

Para fins de tratamento, os tumores de mama são melhor agrupados através do estadiamento (TNM, descrito pelo *Cancer Staging Manual 8th edition*, 2017, do *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, tipo histológico (conforme classificação da Organização Mundial da Saúde: classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2, 2019), grau histológico (seguindo orientações previstas no documento Nottingham Combined Histologic Grade - modificações de Elton-Ellis do sistema de graduação Scarff-Bloom-Richardson) e subtipo molecular (consoante ao consenso de St. Gallen 2011-2013)^{8,9,12-15}.

Desde 2012, a OMS classifica os tumores de mama de acordo com a origem histológica, geralmente de origem epitelial ductal (80% dos casos), representado pelo carcinoma ductal invasivo, dentre mais de outros 20 subtipos¹⁶. Nesta pesquisa, 78,7% dos casos eram de tipo ductal, o que condiz com a literatura, mas a classificação histológica isoladamente não permite observar o comportamento biológico completamente^{17,18}.

A imuno-histoquímica estima o nível molecular do tumor pela expressão proteica através de biópsias, direcionando prognóstico e tratamento^{5,18,19}. Nossas amostras foram extraídas por exérese incisional (Core Biopsy), o que impossibilitou a análise de variáveis como tamanho tumoral, extensão linfática, vascular e dermatológica e estadiamento. Apesar de não impedir a avaliação do perfil imuno-histoquímico, foi uma limitação do trabalho.

A avaliação da expressão proteica utiliza marcadores como receptores de estrogênio (RE) e progesterona (RP), HER-2 e Ki-67^{20,21}. Conforme a classificação de St. Gallen 2011-2013, os tumores são divididos em subtipos: Luminal A, Luminal B, HER2 superexpresso e triplo negativo¹²⁻¹⁴. Os pontos de corte para biomarcadores seguem o modelo do Colégio Americano de Patologistas (CAP), como padronização^{12,17,22}.

Na literatura, RE é altamente expresso em cerca de 70% dos carcinomas invasivos da mama, enquanto RP é expresso em mais de 50% dos pacientes com RE

positivo e raramente é expresso na ausência da expressão de RE - a própria expressão de RP é regulada por RE⁷. Nosso estudo respalda esses dados, com 71,5% das amostras expressando RE em mais de 70% das células, e 44,1%, para RP.

RE e RP são marcadores prognósticos e diagnósticos para cânceres de mama. Níveis baixos destes receptores estão associados a um curso agressivo, pior prognóstico e maior chance de recorrência, enquanto níveis mais altos classificam a doença como subtipo molecular luminal, com melhor prognóstico^{5,7}. Este estudo relacionou essas variáveis aos graus histológicos, mostrando que graus mais graves apresentam menor expressão hormonal^{9,12-14}. Em graus de maior gravidade, a expressão hormonal era inferior: em G1, 81% dos pacientes superexpressavam RE, enquanto em G3, 66,7% não apresentavam expressão positiva (<10% das células). Para RP, 77,8% dos pacientes em G3 apresentava expressão não positiva (<10%), enquanto 73,1% da população de G1 apresentavam expressão celular positiva (>10%). Em estudo OR, a expressão maior de receptores hormonais nas células foi associada a menores chances de desenvolver piores graus, em comparação à expressão < 10%, confirmando a literatura^{9,12-14}.

A pesquisa da presença do receptor HER2, importante na carcinogênese da mama através da sinalização proto-oncogênica aumentada que leva a um crescimento de células cancerígenas desordenado, é crucial para orientar tratamentos específicos^{5,7}. Costuma estar expresso em 15 a 25% dos cânceres de mama, enquanto sua superexpressão está associada a piores desfechos e menor sobrevida livre de doença, e os níveis tissulares de HER2 indicam presença ou recidiva tumoral^{5,7}. Na análise, 30% dos pacientes apresentavam HER2 equívoco ou positivo. Contudo, comparando com os desfechos de graus histológicos, os graus maiores não apresentavam maioria com HER2 superexpresso – 66,6% de G3 eram negativos para HER2. Isso pode ser explicado pelo subgrupo molecular triplo negativo (sem expressão de receptores HER2 e hormonais) também ter prognóstico ruim, não sendo o HER2 uma variável isolada nesta questão.

Ki-67 é um biomarcador de atividade proliferativa, associado à maior agressividade do câncer e útil no acompanhamento de recidivas e resposta ao tratamento⁷. Na análise, nenhum caso de G3 apresentou baixa expressão de Ki-67, e apenas 9,8% dos casos tiveram expressão superior a 70% para Ki-67, coincidindo com a predominância de graus histológicos menos graves (G1). A avaliação de odds ratio mostrou que a alta expressão de Ki-67 aumenta progressivamente as chances de maiores graus histológicos,

com expressão >70% indicando aproximadamente 11 vezes mais chances de um grau maior (OR: 11,51 IC95% 4,06 - 32,62) em comparação aos de expressão inferior (<10%), ratificando a literatura.

Os subtipos moleculares Luminal A e Luminal B são predominantes globalmente^{5,12,22,23}. No Brasil, Luminal A é mais frequente no Sul e Sudeste, com cerca de 30% dos casos, que também representam as regiões de melhor prognóstico, enquanto HER-2 prevalece no Norte²². Em Juiz de Fora, MG, Luminal B representa 50% dos casos, e no Sudoeste do Paraná, também é predominante^{12,24}. Contrariando a literatura referente à região Sul, Luminal B foi o mais prevalente no Sul de Santa Catarina. As divergências refletem a influência dos fatores de risco endógenos e exógenos na manifestação da doença, pois ao generalizar uma área extensa, os achados costumam seguir a tendência mundial, mas em análises regionais específicas, tornam-se individualizados e precisos^{12,18,25}.

A análise de prognóstico deve considerar o subtipo para comparar sobrevida e planejar terapêutica²⁶. Carcinomas com receptores hormonais positivos geralmente têm prognóstico mais favorável, menor frequência de metástases para fígado e cérebro, e tamanho inferior a 2 cm^{18,27}.

Os tumores Luminais têm origem dos ductos mamários. Luminais A representam cerca de 60% dos carcinomas mamários e têm o melhor prognóstico, com positividade (>10%) para RE e/ou RP, negativos para HER2 e baixo índice de Ki-67^{5,12,18,22,28}. Em nossa análise, representam 24% da amostra, sugerindo provavelmente uma variação regional que contradiz a literatura^{5,12,18,22,28}. Quando associados ao desfecho, apresentam a menor chance de desenvolver graus histológicos elevados, o que confirma os achados de literatura. A terapia indicada inclui antiestrogênicos, como tamoxifeno e inibidores de aromatase^{5,16,18,19}.

O subtipo luminal B possui receptores hormonais elevados (>10%) e pode expressar HER-2, com alta proliferação celular (Ki-67 > 14%), pior prognóstico que Luminal A, maior risco de recidiva e alguma resistência ao tamoxifeno^{5,12,22}. No estudo, Luminal B obteve aproximadamente 2x (OR: 2,01, IC95% 0,93 – 4,35) mais chances de ter um grau histológico agressivo em comparação ao Luminal A. Além disso, representou maioria da amostra total (54,3%), e 58,9% da população de G1. Isso indica tratar-se de um cenário de prognóstico melhor comparado aos demais subgrupos.

O subtipo de superexpressão de HER2 é caracterizado por RE e RP negativos e um score de HER2 maior que 2+/4+, ou igual a 2+/4+ com amplificação do gene HER2, conforme os protocolos do CAP^{12,22,28}. Esse subgrupo possui um prognóstico desfavorável, com tumores maiores que 5 cm e comprometimento linfonodal, embora tenha terapias-alvo eficazes, como o anticorpo monoclonal trastuzumabe, tanto para uso adjuvante quanto na ocorrência de metástase^{5,18}. A avaliação de odds ratio revelou que o subgrupo HER-2 apresenta cerca de 12 vezes mais chances de tratar-se de um carcinoma de maior grau histológico (OR: 12,24, IC95% 3,52 – 42,47), testemunhando a literatura. Na associação de variável-desfecho a quantidade de pacientes de subgrupo HER2 aumentou progressivamente conforme o grau histológico - conforme esperado pela bibliografia - mas a quantidade HER2 em G3 (mais agressivo) foi inferior à de outros subgrupos, possivelmente devido à baixa representatividade deste subgrupo na amostra total (6,7%).

O subtipo triplo negativo - ausente de expressão dos receptores hormonais e HER2, independentemente do valor expressado de Ki-67 – está associado a um alto grau histológico, resultando em um prognóstico desfavorável e menor sobrevida livre de doença, beneficiando-se apenas de quimioterapia sistêmica^{5,12,18}. Na amostra inspecionada, representou 15% dos tumores, sendo mais comum em graus histológicos elevados, enquanto apenas 7,7% das pessoas de carcinoma G1 eram triplo negativo. Obteve aproximadamente 10 vezes mais chance de terem um grau histológico mais elevado em comparação ao luminal A (OR 9,80, IC 3,78 – 25,44), em concordância com a literatura.

A relação entre grau histológico, expressão de Ki-67 e impacto na gravidade e sobrevida é destacada na literatura, indicando que altos graus e alta expressão proliferativa (Ki-67) estão ligados a piores desfechos^{14,27}. Neste trabalho, a Tabela 3 revela que a alta expressão dos receptores RE é marcada em tipos histológicos menos prevalentes (Apócrino, Tubular, Mucinoso, Lobular) - associados a graus histológicos menores e um melhor prognóstico – em comparação ao tipo Ductal, correspondente a 80% da amostra. Em paralelo à isto, a Figura 1 descreve os tipos histológicos de acordo com o subgrupo molecular, e o ductal é o mais prevalente em todos os subgrupos, mas é notável que a maior variabilidade de tipos histológicos é encontrada nos subgrupos luminais A e B, também relacionados a melhores desfechos. Isso ressalta a importância

da análise integrada das variáveis no perfil imuno-histoquímico para avaliação prognóstica precisa.

Com embasamento teórico deste mesmo tópico, agora em relação à expressão de ki-67 e receptores HER-2 associados a um pior prognóstico, buscamos fazer duas análises: comparar a média de expressão de RE entre diferentes grupamentos de luminal B de acordo com o Ki-67 (expressões abaixo e acima de 30%), e avaliar a média de expressão de Ki-67 entre grupamentos de luminal B de acordo com o HER2 (ausente ou maior que 2+/3+) ^{14,27}. Somente a segunda associação obteve relevância estatística ($p < 0,05$). O subgrupo luminal B foi escolhido devido à sua prevalência na população (54,3%), porém a amostra tornou-se insuficiente, levando a resultados inesperados. Esperava-se que no subgrupo luminal B com expressão Ki-67 < 30% houvesse uma maior média de expressão de RE, e no subgrupo luminal B com HER2 superexpresso uma maior taxa de Ki-67, indicando maior agressividade associada a essas variáveis ^{5,14,18,27}.

5 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo do perfil imuno-histoquímico dos cânceres de mama no Sul de Santa Catarina destacou o subtipo Luminal B como predominante, divergindo de alguns estudos e refletindo particularidades regionais. Além disso, a idade média das pacientes foi de 56 anos, com predominância do tipo histológico Ductal e do grau histológico G1. Receptores hormonais positivos associaram-se a melhores prognósticos, enquanto HER2 a piores desfechos, embora não prevalecesse nos graus mais agressivos devido à maior proporção de triplos negativos na amostra. Baixa expressão de HER2 e Ki-67 e alta expressão hormonal correlacionaram-se a melhores prognósticos, ressaltando a importância da avaliação desses biomarcadores na terapia personalizada. Comparações entre HER2, Ki-67 e médias de expressão RE e Ki-67 entre o grupo luminal B divergiram da literatura, devido ao tamanho reduzido da amostra. A composição amostral foi apenas de biópsias incisionais, o que limitou a avaliação de demais variáveis e é uma consideração importante para futuras pesquisas. A classificação molecular é crucial no manejo do câncer de mama, destacando a necessidade de estudos longitudinais aprimorados para guiar medidas de rastreamento, prevenção e tratamento mais eficazes, visando melhorar o prognóstico e a qualidade de vida das pacientes.

14. Vu Hong, T., Nguyen Ba, D., Skoog, L., Ta Thanh, V. & Tani, E. Breast Cancer Survival Defined by Biological Receptor and Menopausal Status in Vietnamese Women. *Cancer Control* **26**, (2019).
15. American Joint Committee on Cancer. * I AJCC American Joint Committee on Cáncer AJCC Cáncer Staging Manual Eighth Edition Spri Ringer. (2017).
16. Santos, J. C. M. dos, Silva, C. M. da, Teixeira, J. J. V. & De Peder, L. D. [ID 44252] PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA NA REGIÃO OESTE DO PARANÁ. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde* **23**, (2019).
17. Alnegheimish, N. A. *et al.* Molecular subtypes of breast carcinoma in Saudi Arabia: A retrospective study. *Saudi Med J* **37**, 506–512 (2016).
18. Pérez-Rodríguez, G. Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir Cir* **83**, 193–198 (2015).
19. ZHANG, M. H., MAN, H. T., ZHAO, X. D., DONG, N. & MA, S. L. Estrogen receptor-positive breast cancer molecular signatures and therapeutic potentials (Review). *Biomed Rep* **2**, 41–52 (2014).
20. Al-thoubaity, F. K. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Annals of Medicine and Surgery* **49**, 44–48 (2020).
21. Serra, K. P. *et al.* Nova classificação dos carcinomas da mama: Procurando o luminal a. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia* **36**, 575–580 (2014).
22. Carvalho, F. M., Bacchi, L. M., Pincerato, K. M., Van de Rijn, M. & Bacchi, C. E. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. *BMC Womens Health* **14**, (2014).
23. Reis, A. P. A. M. *et al.* Sociodemographic and Clinical-pathological Study of Molecular Subtitles of Breast Carcinoma in a Reference Unit of Maranhão. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia* **42**, 820–828 (2020).

24. Duarte Cintra, J. R. *et al.* Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. *Rev Assoc Med Bras* **58**, 178–187 (2012).
25. Fallahpour, S., Navaneelan, T., De, P. & Borgo, A. Breast cancer survival by molecular subtype: a population-based analysis of cancer registry data. *CMAJ Open* **5**, E734–E739 (2017).
26. Cortet, M. *et al.* Trends in molecular subtypes of breast cancer: Description of incidence rates between 2007 and 2012 from three French registries. *BMC Cancer* **18**, (2018).
27. Gilberto Crippa, C. *et al.* *Perfil Clínico e Epidemiológico Do Câncer de Mama Em Mulheres Jovens 1.* (2003).
28. College of American Pathologists. *Protocol for the Examination of Resection Specimens from Patients with Invasive Carcinoma of the Breast.* www.cap.org/cancerprotocols (2022).

APÊNDICE A – NORMAS DA REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

As normas da Revista Brasileira de Cancerologia podem ser acessadas pelo link a seguir: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/instrautores> ou vistas abaixo.

Uso de IA

- O uso de **IA** deve ser somente para auxiliar na redação e linguagem.
- **NÃO** utilizar para analisar, interpretar ou concluir sobre qualquer aspecto da pesquisa.
- Resultados produzidos por **IA** podem ser tendenciosos, incorretos e/ou incompletos, por isso é imprescindível que o seu uso seja feito de maneira cautelosa e com critério. Os autores devem se responsabilizar pela originalidade, acurácia e integridade do trabalho.
- O uso de **IA**, e como foi feito, deve ser declarado no fim do artigo.

Preparo do Manuscrito

O processador de textos utilizado deve ser o Microsoft Word, margens de 3 cm em ambos os lados, em folha de tamanho A4, fonte *Times New Roman*, tamanho 12, espaço 1,5 em todas as seções. Não são aceitas notas de rodapé.

O original deve ser escrito na terceira pessoa do singular, com o verbo na voz ativa.

Recomenda-se que a estrutura dos manuscritos obedeça às diretrizes de redação científica de acordo com delineamento da pesquisa. As diretrizes para redação de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e estudos observacionais podem ser acessadas no site da iniciativa [EQUATOR Network](#).

Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico.

Os manuscritos aceitos para publicação poderão ser modificados para se adequar ao estilo editorial-gráfico da Revista, sem que, entretanto, nada de seu conteúdo técnico-científico seja alterado. Nesse caso, os autores serão previamente comunicados das mudanças ocorridas.

Principais Diretrizes sobre cada Seção

1. Folha de Rosto

Deve conter:

a) Título do artigo com até 150 caracteres sem espaçamento, iniciando cada palavra com letra maiúscula e depois em minúscula, em português, inglês e espanhol e sem abreviações.

b) Título abreviado com até 50 caracteres sem espaçamento.

c) Autores

Nome(s) por extenso do(s) autor(es).

Indicar afiliação institucional completa, localização geográfica, e-mail e [Orcid iD](#) para cada autor.

Todos os tipos de documentos, sem exceção, devem ter autoria com especificação completa dos níveis institucionais e local (cidade, estado e país). Cada nível institucional deve ser identificado em até três níveis hierárquicos ou programáticos em ordem de importância, por exemplo, universidade, faculdade e departamento.

Quando um autor é afiliado a mais de uma instância, cada afiliação deve ser identificada separadamente. Quando dois ou mais autores estão afiliados à mesma

instância, a identificação da instância é feita uma única vez. No caso de autores sem nenhuma afiliação, a instituição é identificada como Pesquisador Autônomo.

d) Autor correspondente

Nome, endereço completo com CEP, **telefone celular** e e-mail do autor responsável pela correspondência sobre o manuscrito.

e) Critérios de autoria (contribuições dos autores)

A designação de autoria deve ser baseada nas deliberações do [ICMJE](#), que considera autor aquele que: 1. contribui substancialmente na concepção e/ou no planejamento do estudo; 2. na obtenção, na análise e/ou interpretação dos dados; 3. assim como na redação e/ou revisão crítica e aprovação final da versão publicada.

Os nomes dos pesquisadores responsáveis por estudos institucionais (de autoria coletiva) e estudos multicêntricos devem ser especificados e todos os que forem considerados autores devem cumprir os critérios listados acima.

f) Agradecimentos

Os demais colaboradores, que não se enquadram nos critérios de autoria anteriormente descritos, devem ter seus nomes referidos nesse item especificando o tipo de colaboração.

g) Declaração de conflito de interesses

É de responsabilidade dos autores a declaração sobre possíveis conflitos de interesse, incluindo interesses políticos ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais, insumos ou equipamentos utilizados no estudo.

O conflito de interesses pode ser de natureza pessoal, comercial, política, acadêmica ou financeira. Conflitos de interesses podem ocorrer entre autores, revisores ou editores.

Manuscritos escritos em nome da indústria do tabaco, ou com seu apoio, serão **rejeitados** pelo editor. Aqueles com fomento da indústria alimentícia e/ou farmacêutica deverão declará-lo devidamente como fonte de financiamento.

Quando não houver, escrever “Nada a declarar”.

h) Fontes de financiamento

Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, público ou privado, para a realização da pesquisa (incluindo as agências de fomento) em cumprimento à [Portaria Capes nº 206](#), de 4 de setembro de 2018, que dispõe sobre a obrigatoriedade de citação da Capes.

Também devem ser indicados o nome da empresa e a origem (cidade, estado e país) que forneceu o material, insumo ou equipamento, gratuito ou com desconto. Caso não exista financiamento, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento.

2. Resumo e Palavras-chave (descritores)

Os resumos dos artigos (**exceto de opinião, cartas aos editores e resenhas**) deverão ser redigidos em parágrafo único, em português, inglês e espanhol, e ser estruturados em introdução, objetivo, método, resultados e conclusão. Neles, não devem ser feitas citações de referências, bem como de quadros, tabelas ou figuras. As abreviaturas devem ser evitadas. Os resumos de **Relato/Série de Casos** possuem a seguinte estrutura: introdução, relato do caso (resultados) e conclusão.

Todos os resumos deverão conter no mínimo 150 e no máximo 250 palavras e vir acompanhados das palavras-chave (de três a cinco) e de suas respectivas *key words* e *palabras clave*.

Os descritores são palavras fundamentais que auxiliam na indexação dos artigos em bases de dados nacionais e internacionais. Para determiná-los, deve-se consultar a lista de [Descritores em Ciências da Saúde \(DeCS\)](#) elaborada pela BIREME.

3. Introdução

O referencial teórico e as razões para executar a pesquisa devem estar detalhados de forma objetiva e clara. Citar referências atuais e pertinentes. Deve conter o(s) objetivo(s) da pesquisa.

4. Método

Deve ser claramente descrito como e por que o estudo foi realizado. O detalhamento deve permitir que o leitor possa reproduzir a pesquisa realizada. O método inclui a descrição de delineamento, de seleção dos sujeitos da pesquisa, os critérios de inclusão e exclusão e a descrição da população-alvo, das técnicas de coleta, das variáveis coletadas, análise e interpretação dos dados.

Nos estudos **quantitativos**, os métodos estatísticos devem ser descritos com detalhes suficientes para que o leitor possa julgar sua adequação e conferir os resultados. Definir os termos estatísticos, as abreviações e símbolos. Se for usado algum pacote de programa estatístico, especifique a versão utilizada.

Nos estudos **qualitativos**, detalhar a teoria, as fontes de informação, os sujeitos da pesquisa (quando pertinente), e as técnicas empregadas para coleta, síntese e análise (Editorial recomendado [A Relevância e o Rigor Científico e Metodológico da Pesquisa Qualitativa em Oncologia](#)).

Quando forem relatados experimentos com seres humanos, indicar se os procedimentos seguidos estiveram de acordo com os padrões éticos do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em seres humanos da instituição que aprovou a pesquisa, com a [Declaração de Helsinque](#) e com as Resoluções números [466/2012](#) e [510/2016](#) do Conselho Nacional de Saúde. Não usar os nomes dos pacientes, iniciais ou números de registro, especialmente no material ilustrativo. No caso de experimentos envolvendo animais, indicar se foram seguidas as normas das instituições, dos Conselhos Nacionais de Pesquisa ou de alguma lei nacional sobre uso e cuidado com animais de laboratório.

A RBC segue as Recomendações para a Conduta, Reportagem, Edição e Publicação de Ensaios Clínicos, emitidas pelo [International Committee of Medical](#)

Journal Editors (ICMJE) e o código de conduta e diretrizes para editores e revisores do *Committee on Publication Ethics (COPE)*.

Na submissão de manuscritos, é obrigatória a inclusão de declaração de que a pesquisa foi aprovada ou isenta de submissão pelo CEP.

Toda revisão sistemática deverá ter seu protocolo publicado ou registrado em uma base de registro de revisões sistemáticas, como por exemplo, o **PROSPERO**.

5. Resultados

Apresentar primeiro os resultados principais ou os mais importantes de acordo com o objetivo do trabalho. Descrever apenas os resultados encontrados, sem incluir interpretações ou comparações. Fornecer as informações referentes aos desfechos primários e secundários identificados na seção de métodos.

Apresentar os resultados, tabelas e ilustrações em sequência lógica, atentando para que o texto complemente e não repita o que está descrito em tabelas e ilustrações. Restringir tabelas e ilustrações àquelas necessárias para explicar o argumento do artigo e para sustentá-lo. Usar gráficos como uma alternativa às tabelas com muitas entradas; não duplicar os dados em gráficos e tabelas.

Evitar uso de termos técnicos de estatística, tais como: “random” (que implica uma fonte de aleatorização), “normal”, “significante”, “correlação” e “amostra” de forma não técnica. Definir os termos estatísticos, abreviações e símbolos.

6. Discussão

Deve conter a interpretação dos autores, comparar os resultados com a literatura, relacionar as observações a outros estudos relevantes, apontar as limitações do estudo, enfatizar os aspectos novos e importantes do estudo e as conclusões derivadas, incluindo sugestões para pesquisas futuras. Não repetir em detalhe dados ou outros materiais colocados nas seções de “introdução” ou “resultados”. **A discussão pode ser redigida junto com os resultados, se for da preferência do autor somente nos estudos qualitativos.**

7. Conclusão

Deve ser fundamentada nos resultados encontrados e vinculada aos objetivos do estudo.

Afirmações não qualificadas e conclusões não apoiadas por completo pelos dados devem ser evitadas. Não devem ser feitas citações de referências, bem como quadros, tabelas ou figuras.

8. Referências

Devem ser numeradas no texto por números arábicos, em sobrescrito (ex.: A extensão da sobrevivência, entre outros¹), de forma consecutiva, de acordo com a ordem que são mencionadas pela primeira vez no texto e sem menção aos autores. A mesma regra aplica-se às tabelas e legendas.

Quando as citações forem sequenciais, devem ser separadas por um traço (³⁻⁷). Se forem intercaladas, devem ser separadas por vírgula (^{1,4,6,9}). Sequenciais com apenas duas citações devem ser separadas por vírgula (^{3,4}).

As referências devem ser verificadas nos documentos originais. Quando se tratar de citação de uma referência citada por outro autor deverá ser utilizado o termo “*apud*”. No entanto, essa possibilidade deve ser evitada ou empregada limitadamente.

A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores. Deve constar apenas referências relevantes e que realmente foram utilizadas no estudo.

Não há limites quanto ao número de referências. Porém, a quantidade de palavras será contabilizada no total permitido para cada tipo de manuscrito.

As referências devem seguir os padrões resumidos no documento original em inglês do ICMJE intitulado [*Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References*](#) ou os padrões apresentados na íntegra na publicação [*Citing Medicine 2nd Edition*](#) (conhecidos como ‘Estilo de Vancouver’).

Para a padronização dos títulos dos periódicos nas referências, é utilizado como guia o [LocatorPlus](#), fonte de consulta da *National Library of Medicine*, que disponibiliza, na opção *Journal Title*, o título e/ou a abreviatura utilizada.

Incluir o nome de até três autores na ordem em que aparecem na publicação, iniciando-se pelo sobrenome seguido de todas as iniciais dos prenomes separando cada autor por vírgula. No caso de a publicação apresentar mais de três autores, os três primeiros são citados, separando por vírgula seguida da expressão *et al.* Quando o sobrenome do autor incluir grau de parentesco – Filho, Sobrinho, Júnior, Neto – deve ser subsequente ao último sobrenome: João dos Santos de Almeida Filho = Almeida Filho JS, José Rodrigues Junior = Rodrigues Junior J.

Títulos devem ser escritos com a primeira letra em caixa alta e as subsequentes em caixa baixa. As exceções são nomes próprios, nomes de ciências ou disciplinas, instituições de ensino, países, cidades ou outros, e nomes de entidades públicas ou particulares.

As abreviaturas devem estar de acordo com a lista de periódicos no [PubMed](#).

Todas as referências deverão vir com seus respectivos *Digital Object Identifier* (DOI).

9. Tabelas

As tabelas são utilizadas para exibir informações de maneira concisa e de fácil visualização. A inclusão de dados ou informações em tabelas, em vez de descritas no texto tem como finalidade reduzir o tamanho do texto.

Numerar as tabelas sequencialmente de acordo com a ordem de sua citação no texto e dar um título curto a cada uma. As tabelas deverão ser apontadas no corpo do texto, porém enviadas em laudas separadas.

Definir para cada coluna um cabeçalho abreviado ou curto. Colocar as explicações no rodapé das tabelas e não no cabeçalho. Explicar, em notas de rodapé, todas

as abreviações não padronizadas usadas em cada tabela. Utilizar símbolos para explicar as informações (letras do alfabeto ou símbolos como *, §, †, ‡).

Cada dado na tabela deve ser inserido em uma célula separadamente, e dividida em linhas e colunas. Ou seja, não incluir mais de uma informação dentro da mesma célula. Caso um conteúdo de uma célula faça referência a mais de um conteúdo em outra coluna, deve-se usar, para essa célula, o recurso “mesclar células”. Não enviar as tabelas como imagem para que possam ser editadas.

Identificar medidas estatísticas de variações, tais como: desvio-padrão e erro-padrão da média. Verificar se cada tabela seja citada no texto por sua numeração e não como tabela a seguir, tabela abaixo.

O uso de tabelas grandes, ou em excesso em desproporção com o texto, pode dificultar a formatação de apresentação das páginas.

10. Ilustrações

As ilustrações (figuras, quadros, tabelas e gráficos etc. em p&b ou coloridas) devem estar inseridas no texto com os títulos completos, indicação de fontes, legendas e notas adicionais quando necessárias. Todas as ilustrações mencionadas deverão ser enviadas em formato editável. Não colocar os títulos e explicações nas ilustrações e sim nas legendas.

Se forem usadas fotografias de pessoas, os sujeitos não devem ser identificáveis ou suas fotografias devem estar acompanhadas por consentimento escrito para publicação.

As ilustrações devem ser numeradas de acordo com a ordem em que foram citadas no texto. Se uma ilustração já foi publicada, citar a fonte original e enviar a autorização escrita do detentor dos direitos autorais para reproduzir o material. A autorização é requerida, seja do autor ou da companhia editora, com exceção de documentos de domínio público.

Fotografias devem ser fornecidas da seguinte forma: arquivo digital em formato. TIFF, JPG, EPS, com resolução mínima de: 300 dpi para fotografias comuns; e 600 dpi para fotografias que contenham linhas finas, setas, legendas etc.

Gráficos, desenhos, tabelas e quadros devem ser enviados em arquivos: Word, Excel, PowerPoint em formato editável (arquivo aberto). Para desenhos e gráficos, a resolução mínima é de em 1.200 dpi.

11. Nomenclatura

Devem ser observadas rigidamente as regras de nomenclatura biomédica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

Recomenda-se que, no uso dos principais vocábulos relacionados ao câncer, sejam adotados os conceitos dos [Glossários Temáticos Controle de Câncer](#) e [Fatores de Proteção e de Risco de Câncer](#).

Recomenda-se também evitar o uso de siglas ou acrônimos não usuais. Siglas ou acrônimos só devem ser empregados quando forem consagrados na literatura, prezando-se pela clareza do manuscrito.

Exemplos de siglas consagradas: SUS, Iarc, OMS

Os originais em língua portuguesa deverão estar em conformidade com o [Novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa](#).