



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM TECNOLOGIAS EM  
SAÚDE**

**JOÃO CLÁUDIO BARRETO NEIVA**

**FATORES EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DO CÂNCER DE MAMA EM  
MULHERES PREDOMINANTEMENTE AFRODESCENDENTES DO RECÔNCAVO  
DA BAHIA**

**Salvador  
2022**

**JOÃO CLÁUDIO BARRETO NEIVA**

**FATORES EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DO CÂNCER DE MAMA EM  
MULHERES PREDOMINANTEMENTE AFRODESCENDENTES DO RECÔNCAVO  
DA BAHIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Tecnologias em Saúde da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Tecnologias em Saúde. Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Sibeles de Oliveira Tozetto Klein – Pós doutora em Genética do Desenvolvimento – Universidade de São Paulo, Campus Ribeirão Preto e Pós doutora em Microbiologia na Faculdade de Medicina, Universidade de Valência, Espanha.

Co-Orientador: Prof. Dr. Marcilio Delan Baliza Fernandes.

**Salvador  
2022**

**João Cláudio Barreto Neiva**

**FATORES EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DO CÂNCER DE MAMA EM  
MULHERES PREDOMINANTEMENTE AFRODESCENDENTES DO RECÔNCAVO  
DA BAHIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação Stricto Sensu em Tecnologias em Saúde da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Tecnologias em Saúde. Área de concentração: Ciências da Saúde.

Data de aprovação:

Banca examinadora

---

Profª. Dra. Sibeles de Oliveira Tozetto Klein – Orientadora  
Pós doutora em Microbiologia / Universidad Valência, Espanha

---

Prof. Dr. \*\*\*\*\*  
Doutora em Medicina e Saúde Humana / Escola Bahiana de Medicina e Saúde  
Pública

---

Prof. Dr. \*\*\*\*\*  
Doutora em Medicina e Saúde Humana / Escola Bahiana de Medicina e Saúde  
Pública

## **INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS E FONTES DE FINANCIAMENTO**

Centro de oncologia e Hematologia do Recôncavo da Bahia (ONCOCENTER).

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (BAHIANA).

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB).

## **EQUIPE**

Profa. Dra. Sibeles de Oliveira Tozetto Klein

Profa. Dra. Jerusa da Mota Santana

Profa. Dra. Maria Bethânia Pereira Toralles

Prof. Dr. Marcilio Delan Baliza Fernandes

Mestrando João Cláudio Barreto Neiva

Acadêmica de Medicina Adriana Ribeiro dos Santos

Acadêmica de Medicina Ana Paula Almeida Souza

Acadêmica de Medicina Mayla Andrade Pereira

Acadêmico de Medicina Raoní dos Santos Andrade

Este trabalho será dedicado a todas as pessoas que contribuíram para a sedimentação de um conhecimento direcionado a uma população vulnerável, que a todo momento expressa a necessidade de assistência médica, psicossocial e política.

## **AGRADECIMENTOS**

Inicialmente agradeço às pacientes que aceitaram participar do projeto, aos funcionários da clínica que ajudaram na localização e facilitaram a comunicação e a aquisição das informações. Aos alunos que ajudaram na coleta de dados e nas horas onde a tecnologia se fez presente, e sobretudo aos orientadores, que conduziram o processo de aprendizagem e construção, sempre, de maneira sensata e assertiva.

A Sibeles, minha especial mentora, foi uma honra aprender a ouvir, reorganizar e simplificar as idéias, discutir e finalmente expô-las de maneira clara e compreensível. Grato por aceitar o desafio de elaborar e construir esse projeto, o início do entendimento do comportamento epidemiológico e clínico do câncer de mama na região do recôncavo da bahia.

“ pode colocar alguma citação de  
alguém que eu goste  
aqui.....”  
.....”

(Obra – Autor)

## RESUMO

O câncer de mama é a neoplasia mais incidente e com a maior taxa de mortalidade entre mulheres. Na população afrodescendentes esses tumores podem aparecer mais precocemente e assumir um comportamento mais agressivo. Este estudo tem como objetivo avaliar o comportamento epidemiológico e clínico do câncer de mama em uma população predominantemente afrodescendente, identificando fatores associados aos riscos e prognósticos, comparando-os com os dados já disponíveis. Trata-se de um estudo transversal retrospectivo realizado desde maio de 2012 até janeiro de 2020. Os dados clínicos e sociodemográficos foram obtidos através da análise dos prontuários e entrevistas com as pacientes envolvidas. As variáveis etnia, idade, quantidade de filhos, renda mensal e escolaridade foram utilizadas para descrever o perfil epidemiológico e os resultados obtidos da avaliação clínica, do estudo anátomo patológico e do estudo imunohistoquímico serviram para correlacionar características clínicas dos tumores e prognóstico. Mulheres afrodescendentes representaram 77% da população, a média de idade ao diagnóstico foi de 54,4 anos. Aproximadamente 75% possuíam até 2 filhos, 20,5% possuíam baixa renda e 37,3% possuíam um baixo grau de escolaridade. O carcinoma ductal infiltrante foi diagnosticado em 91% das pacientes, 70,2% apresentavam moderado grau de diferenciação, o subtipo luminal A foi o mais prevalente (39%) e uma percentagem acima da média mundial apresentava perfil triplo negativo (22,9%). Estadiamentos iniciais foram identificados em 53,4% e apenas 4,8% foi diagnosticada com doença metastática. A cirurgia foi a principal modalidade de tratamento inicial, a radioterapia foi realizada em 88,3%. A taxa de recidiva foi de 11,6% e a mortalidade de 6,8%. O presente estudo evidenciou que os aspectos sociodemográficos e clínicos desfavoráveis, como a elevada prevalência de tumores triplo negativos não se relacionaram a um pior prognóstico.

Palavras-Chave: Câncer de mama; Afrodescendente; Tumor triplo negativo; Epidemiologia.



## **ABSTRACT**

Breast cancer is the most frequent neoplasm and has the highest mortality rate among women. In the Afro-descendant population, these tumors may appear earlier and assume a more aggressive behavior. This study aims to evaluate the epidemiological and clinical behavior of breast cancer in a predominantly Afro-descendant population, identifying risk and prognostic factors, comparing them with data already available. This is a retrospective cross-sectional study carried out from May 2012 to January 2020. Clinical and sociodemographic data were obtained through the analysis of medical records and interviews with the patients involved. The variables ethnicity, age, number of children, monthly income and education were used to describe the epidemiological profile and the results obtained from the clinical evaluation, the pathological anatomy study and the immunohistochemical study served to correlate clinical characteristics of the tumors and prognosis. Afro-descendant women represented 77% of the population, the mean age at diagnosis was 54.4 years. Approximately 75% had up to 2 children, 20.5% had low income and 37.3% had a low level of education. Infiltrating ductal carcinoma was diagnosed in 91% of patients, 70.2% had a moderate degree of differentiation, luminal subtype A was the most prevalent (39%) and a percentage above the world average had a triple negative profile (22.9%). Early stages were identified in 53.4% and only 4.8% were diagnosed with metastatic disease. Surgery was the main modality of initial treatment, radiotherapy was performed in 88.3%. The recurrence rate was 11.6% and mortality was 6.8%. The present study showed that unfavorable sociodemographic and clinical aspects, such as the high prevalence of triple negative tumors, were not related to a worse prognosis.

Key-words: Breast cancer; Afro-descendant; Triple negative tumor; Epidemiology.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Gráfico 1-Frequência relativa (%) do perfil imunohistoquímico dos tumores de mama nas diferentes faixas etárias das pacientes atendidas no Centro de Oncologia e Hematologia (ONCOCENTER) em Santo Antônio de Jesus (BA), no período de 2012 a 2020. 59
- Gráfico 2-Frequência relativa (%) do tipo tratamento primário nos tumores de mama triplo negativo e outros (não TN) das pacientes atendidas no Centro de Oncologia e Hematologia (ONCOCENTER), em Santo Antônio de Jesus (BA), no período de 2012 a 2020. 60
- Gráfico 3-Frequência relativa (%) do estadiamento clínico e perfil imunohistoquímico dos tumores de mama, das pacientes atendidas no Centro de Oncologia e Hematologia (ONCOCENTER) em Santo Antônio de Jesus (BA), no período de 2012 a 2020. 61

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1-	Estadiamento clínico simplificado para o câncer de mama, utilizadas pelo sistema TNM.	40
Quadro 2-	Descrição do grau histológico dos tumores de mama.	41
Tabela 1-	Características descritivas das pacientes com câncer de mama, atendidas no Centro de Oncologia e Hematologia (ONCOCENTER) em Santo Antônio de Jesus (BA), no período de 2012 a 2020. N = número absoluto.	54
Tabela 2-	Associação entre variáveis sócio-econômicas e demográficas, segundo o critério afrodescendência, nas pacientes portadoras de câncer de mama, atendidas no Centro de Oncologia e Hematologia (ONCOCENTER) em Santo Antônio de Jesus (BA), no período de 2012 a 2020.	55
Tabela 3-	Associação ente variáveis clínicas e afrodescendência nas pacientes portadoras de câncer de mama, atendidas no Centro de Oncologia e Hematologia (ONCOCENTER) em Santo Antônio de Jesus (BA), no período de 2012 a 2020.	57
Tabela 4-	Associação entre as características clínicas, estadiamento patológico e perfil IHQ com recidiva nas pacientes atendidas no Centro de Oncologia e Hematologia (ONCOCENTER) em Santo Antônio de Jesus (BA), no período de 2012 a 2020.	58

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADLH1A1: Aldeído dehidrogenase 1 A1  
ADP: Adenosina difosfato  
AJCC: American Joint Committee on Cancer  
AKT: Proteína cinase específica de serina/treonina  
AML: Actina de músculo liso  
ASBS: Sociedade Americana de Cirurgiões de Mama  
ASCO: Sociedade Americana de Oncologia Clínica  
ATM: ataxia-teleangiectasia mutated  
BA: Bahia  
BL: Tumores de mama tipo basal-like  
BL1: Tumor TN basal-like 1  
BL2: Tumor TN basal-like 2  
BRCA: Breast cancer genes  
BRCA1: Breast cancer gene 1  
BRCA2: Breast cancer gene 2  
CD24: Proteína de adesão  
CD44: Glicoproteína transmembrana  
CDKs: Ciclinas  
CEP: Comitê de Ética em Pesquisa  
c-erbB-2/Neu: também conhecido como HER-2  
CHEK2: checkpoint kinase 2  
CK: Citoqueratinas  
CK5: Citoqueratina 5  
CK 5/6: Citoqueratina 5/6  
CK14: Citoqueratina 14  
CK17: Citoqueratina 17  
DNA: Ácido desoxirribonucleico  
E-CAD: E-Caderina  
EGFR: Receptor do fator de crescimento epidérmico  
EMT: Transição epitélio-mesenquimal  
FDA: Food and Drug Administration

FISH: Fluorescence in situ hybridization  
HDAC: Histona deacetilase  
HER-1: Receptor de fator de crescimento epidérmico humano 1  
HER-2: Receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2  
HER-3: Receptor de fator de crescimento epidérmico humano 3  
HER-4: Receptor de fator de crescimento epidérmico humano 4  
HTx: Hormonioterapia  
IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística  
IBM: International Business Machines Corporation  
IFN-gama: Interferon-gama  
IHQ: Análise imunohistoquímica  
IM: Tumor TN imunomodulador  
Ki67: Antígeno KI-67. Representa índice proliferativo.  
LAR: Tumor TN luminal com receptor de androgênio  
LHRH: Hormônio liberador de hormônio luteinizante  
LPBC: Infiltrado linfocitário tumoral predominante  
M: Tumor TN mesenquimal  
MSL: Tumor TN mesenquimal de células totipotentes (ou mesenquimalstemcell-like)  
mTOR: Rapamicina alvo mamífero  
mtSCR: Quinase SCR intramitocondrial  
NCCN: National Comprehensive Cancer Network  
NY: New York  
ONCOCENTER: Centro de Oncologia e Hematologia  
Oncogene Src: Proto-oncogene tirosina-proteína quinase Src  
PAAF: Punção aspirativa por agulha fina  
PARP: Poli-difosfato de adenosina-ribose  
PDB: Doença de Paget  
PD1: Proteína de morte programada 1  
PALB2: partner and localizer of BRCA2  
PDL1: Ligante da proteína de morte programada 1  
PDL2: Ligante da proteína de morte programada 2  
PDK1: quinase 1 dependente de fosfoinosítido  
PET-CT: Tomografia computadorizada pela emissão de pósitrons  
PI3K: Inibidores de fosfatidilinositol 3-quinase

PIP3: fosfatidilinositol-trifosfato  
pM: Estadiamento patológico – Metastasis  
pN: Estadiamento patológico - Node  
pT: Estadiamento patológico - Tumor  
PTEN: phosphatase and tensin homolog  
OMS: Organização Mundial de Saúde  
p16: Proteína p16  
p53: Proteína p53  
p63: Gene p63  
RA: Receptor de androgênio  
Rb: Proteína retinoblastoma  
RE: Receptor de estrogênio  
RNM: Ressonância Nuclear Magnética  
RP: Receptor de progesterona  
SAJ: Santo Antônio de Jesus  
SBM: Sociedade Brasileira de Mastologia  
SBOC: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica  
SPSS: Statistical Package for Sciences  
TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
T-DM1: Ado-trastuzumabeamtansine  
Th1: linfócitos T CD4 auxiliares 1  
TILs: Linfócitos infiltrando tumor  
TN: Triplo negativo  
TNF-alpha: Fator de necrose tumoral-alfa  
TNM: Tumor/Node/Metastasis  
TP53: gene regulates cell proliferation  
USA: United States of America  
USG: Ultrassonografia  
USPSTF : Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA  
VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular  
VEGFR: Receptor do fator de crescimento endotelial  
ypT: Descrição do tamanho tumoral após realização de quimioterapia neoadjuvante seguido de cirurgia

ypN: Descrição da quantidade de linfonodos comprometidos após realização de quimioterapia neoadjuvante seguido de cirurgia

ypM: Descrição da presença ou ausência de metástases à distância após realização de quimioterapia neoadjuvante seguido de cirurgia

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	OBJETIVOS	20
2.1	Objetivo geral	20
2.2	Objetivos específicos	20
3	REVISÃO DE LITERATURA	20
3.1	Histórico do câncer de mama	20
3.2	Aspectos epidemiológicos do câncer de mama	23
3.3	Considerações gerais do câncer de mama	24
3.4	Classificação molecular do câncer de mama	25
3.5	Caracterização do câncer de mama triplo negativo	27
3.6	Especificidades do câncer de mama do tipo basal-like (BL)	28
3.7	Marcadores prognósticos do câncer de mama	29
3.7.1	Mutação nos genes BRCA-1 e BRCA-2	29
3.7.2	Citoqueratinas basais 5/6 e 14	31
3.7.3	Citoqueratinas luminais 8 e 18	32
3.7.4	Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR ou HER-1)	32
3.7.5	Receptor de androgênio	32
3.7.6	Sistema e-caderina e cateninas	33
3.7.7	Actina de músculo liso (AML)	34
3.7.8	Vimentina	34
3.7.9	Aldeído desidrogenase 1 A1 (ADLH1A1)	35
3.7.10	p53	35
3.7.11	p63	36
3.7.12	Índice de proliferação celular Ki-67	36
3.7.13	Quinase SCR-intramitocondrial	36
3.8	Diagnóstico do câncer de mama	37
3.8.1	Anatomia da mama	37
3.8.2	Estadiamento	39
3.8.3	Análise imunohistoquímica	41
3.8.4	Exames de imagem	41
3.8.4.1	Mamografia	41
3.8.4.2	Ultrassonografia	42



3.8.4.3	Ressonância nuclear magnética	42
3.8.4.4	Biópsia	43
3.9	Papel do infiltrado linfocitário	43
3.10	Tratamento sistêmico	45
3.11	Terapias alvo	46
3.11.1	Inibidores do receptor de fator de crescimento epidérmico	46
3.11.2	Inibidores da enzima poli (difosfato de adenosina-ribose) polimerase	47
3.11.3	Inibidores de defosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) / proteína cinase específica de serina/treonina (AKT) (PI3K/AKT1) / rapamicina alvo mamífero (mTOR)	47
3.11.4	Gene codificador da fosfatasetensina homóloga (PTEN)	48
3.11.5	Inibidores do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e do receptor do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGFR)	48
3.11.6	Inibidores da proteína/Ligantes da proteína de morte programada 1 (PD1/PDL1)	49
3.12	Fatores socioeconômico demográficos de mulheres portadoras de câncer de mama.	50
4	JUSTIFICATIVA	50
5	CASUÍSTICA E METODOLOGIA	51
5.1	Desenho do estudo	51
5.2	Critérios de inclusão e exclusão	51
5.3	Dados epidemiológicos	51
5.4	Dados clínicos	52
5.5	Análises estatísticas	53
5.6	Aspectos éticos	53
6	RESULTADOS	54
7	DISCUSSÃO	62
8	CONCLUSÃO	65
9	REFERÊNCIAS	66

## 1. INTRODUÇÃO

Historicamente, o câncer esteve associado ao sofrimento extremo, à morte iminente e, em alguns casos, até às maldições ou castigo dos Deuses. Essas concepções contribuíram, por séculos, para o retardo na busca dos diagnósticos precoces e tratamentos adequados. O câncer de mama é o mais incidente, mais prevalente e com maiores taxas de mortalidade entre as mulheres<sup>1</sup>, e apesar de apresentar um cenário histórico, de medo associado ao seu diagnóstico, a introdução das técnicas de rastreio e diagnóstico precoce tem contribuído para a redução gradativa deste estigma.

Com a realização rotineira da mamografia, o câncer de mama, que geralmente era diagnosticado em pacientes acima dos 60 anos, passou a ser identificado em mulheres cada vez mais jovens e em estadiamentos precoces, possibilitando tratamentos eficazes, menos agressivos e com maiores chances de cura<sup>2</sup>. Desta forma, o diagnóstico mais precoce em pacientes mais jovens provocou um aumento inicial na verificação da incidência da patologia, sem estar relacionada com o aumento da mortalidade desta população<sup>3</sup>.

Nas últimas décadas, a identificação de cânceres de mama agressivos, principalmente em pacientes jovens, tornou-se uma realidade, e diagnosticá-los e tratá-los precocemente passou a ser caracterizado como um importante preditor de cura. O desenvolvimento de novas tecnologias possibilitou identificar e descrever mutações genéticas e expressões fenotípicas que caracterizaram algumas das modificações do perfil epidemiológico dessa patologia. A utilização do estudo imunohistoquímico (IHQ) de maneira rotineira, a partir dos anos 80, permitiu identificar diversos receptores de membrana celular, que interferem no crescimento, desenvolvimento e disseminação dos cânceres de mama. Desta forma, os receptores hormonais de estrogênio (RE) e de progesterona (RP), além do c-erbB-2/Neu, também conhecido como HER-2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) se tornaram importantes alvos nos crescentes arsenais terapêuticos. Com esses dados adicionais surgiu a perspectiva de que haveria diferentes tipos de câncer de mama, para os quais seria possível identificar e aplicar tratamentos específicos. Alguns fatores epidemiológicos como a idade ao diagnóstico e a etnia, principalmente a

afrodescendente, receberam uma especial atenção nos últimos anos. Com frequência, mulheres jovens portadoras de neoplasia de mama, na fase da pré-menopausa e baixo Índice de desenvolvimento socioeconômico e demográfico, apresentavam uma tendência em desenvolver tumores mais agressivos, com maior risco de recidiva, metástases precoces e morte, em um intervalo de tempo menor que o observado nas mulheres mais idosas. As mulheres mais jovens também apresentavam uma menor expressão de receptores hormonais e uma maior frequência na expressão do HER-2, sugerindo a necessidade de tratamentos específicos<sup>4,5</sup>. Além disso, as mulheres afrodescendentes apresentavam variações genéticas que poderiam aumentar em até três vezes, o risco de desenvolver o câncer de mama triplo negativo (TN)<sup>6,7</sup>. As mulheres desta etnia também tinham a probabilidade de serem diagnosticadas com tumores em estágios mais avançados, e consequentemente apresentarem uma menor sobrevida.

Com o aprimoramento das técnicas de IHQ e o acréscimo de outros índices de proliferação celular, como o antígeno sinalizador de proliferação Ki67, os cânceres de mama passaram a ser classificados em: i) Luminal A, quando expressam RE (+), RP (+), HER-2 (-) e apresentam Ki67 inferior a 14%; ii) Luminal B quando pelo menos um dos receptores hormonais (RE ou RP) forem negativos ou o Ki67 for superior a 14% e HER-2 (-); iii) Superexpressão do HER-2 quando as pacientes apresentam HER-2 fortemente positivo (+++) ou HER-2 moderadamente positivo (++) , entretanto com o teste de FISH (*FluorescentinSitu Hybridization*) positivo; e iv) Triplo negativo quando apresentam os receptores hormonais RE (-) e RP (-), HER-2 (-), independente da expressão do índice Ki67<sup>8</sup>.

O relevante avanço das pesquisas em Oncologia elucidou também que mulheres portadoras dos cânceres de mama que expressavam o perfil IHQ de TN apresentavam, além do fenótipo tumoral característico mais agressivo (com risco de metástases precoces e óbito nos primeiros dois anos após seu diagnóstico), uma maior frequência em mulheres negras mais jovens, provenientes de classes sociodemográficas mais desfavorecidas e com histórico familiar de câncer de mama em idade precoce em parentes de primeiro grau<sup>9,10</sup>.

Perante todas estas evidências e avanços, este estudo propõe uma avaliação socioeconômico demográfica, epidemiológica e clínica dos cânceres de mama de

mulheres atendidas em Santo Antônio de Jesus, Bahia, cuja população é predominantemente afrodescendente.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliação das condições socioeconômico demográficas das mulheres com câncer de mama e das características epidemiológicas e clínicas desta patologia em pacientes provenientes da região do recôncavo baiano e atendidas em Santo Antônio de Jesus – Bahia.

### **2.2 Objetivos específicos**

- a) Avaliar as condições sócioeconômico demográficas da população estudada e sua associação com especificidades epidemiológicas ou clínicas do câncer de mama;
- b) Estimar a incidência dos diferentes tipos de câncer de mama na região do recôncavo baiano com base no perfil imunohistoquímico;
- c) Verificar a incidência do câncer de mama do subtipo triplo negativo na região;
- d) Identificar características clínicas do câncer de mama triplo negativo ao diagnóstico;

## **3. REVISÃO DE LITERATURA**

### **3.1 Histórico do câncer de mama**

Apesar de não existir registro do primeiro diagnóstico de câncer de mama, existem relatos da sua existência como um dos tumores mais antigos que acometem mulheres, tendo sido descritos por egípcios, persas e indianos, séculos antes de Cristo. Entretanto, quando Hipócrates desvincula a Medicina da Magia (400 a.C.) é

que o câncer (do grego *karkinos* – carangueijo) passou a ser definido como doença, estando o seu nome justificado pelo seu aspecto endurecido e infiltrativo, fazendo alusão às garras do caranguejo<sup>11</sup>.

Desta época até o século XVI, os conhecimentos gerais de medicina consideravam que a doença era um desequilíbrio dos fluidos corpóreos e/ou um desequilíbrio do sistema linfático, e uma vez diagnosticada, seria incurável, restando ao paciente esperar a hora da morte. No século XVIII, o anatomista Giovanni Battista Morgagni e o médico Marie François Xavier Bichat caracterizaram o câncer como unidade específica localizada em uma parte do corpo. Ambos colaboraram de maneira definitiva para a compreensão de que diversos tipos de câncer poderiam se originar de diferentes tecidos. Ainda neste mesmo período, o médico Joseph Claude Anthelme Recamier foi responsável por descrever o primeiro caso de metástase, que seria a identificação do tecido tumoral em um sítio diferente do seu órgão de origem, através da disseminação sanguínea ou linfática<sup>12</sup>.

Em 1860, com os avanços da terapia celular, o tratamento do câncer alcançou uma nova perspectiva com técnicas de assepsia e antissepsia e utilização de anestésicos, melhorando os resultados cirúrgicos que ainda eram limitados<sup>5</sup>. No final do século XIX, as técnicas cirúrgicas tornam-se mais eficazes, permitindo a remoção de um tumor no estômago em 1881 e a primeira mastectomia em 1890. Os primeiros resultados de tratamentos com radiação definiram o surgimento da radioterapia como modalidade terapêutica de relevância, possibilitando ser utilizada em diversos momentos da evolução da doença. Em 1913, a radioterapia evoluiu com o desenvolvimento de tubos de raios catódicos, e em 1921 foram identificados elementos mais potentes capazes de produzir um tipo de energia radio ionizante. A partir do momento que se conseguiu controlar a intensidade dos raios X, essa modalidade passou a constituir um componente seguro e importante na terapêutica do câncer<sup>12</sup>.

Outra importante evolução da oncologia moderna foi o surgimento da quimioterapia. Utilizada como arma química durante a primeira e segunda guerra mundial, o gás mostarda foi identificado como uma substância altamente tóxica, porém, ao observar que sobreviventes à exposição a essa substância apresentaram redução do número de leucócitos no sangue periférico e na medula óssea, ela passou

a ser estudada no combate de leucemias e linfomas, posteriormente sendo utilizada como parte do arsenal terapêutico no tratamento destas patologias<sup>13,14</sup>.

Em 1948, a utilização das drogas antifolato produziu resultados surpreendentes, porém temporários no tratamento da leucemia<sup>15</sup>, e anos depois essas mesmas drogas foram responsáveis pela primeira cura de um tumor sólido, o coriocarcinoma<sup>16</sup>. Na década de 70, a hormonioterapia e a quimioterapia passaram a ser utilizadas como tratamento adjuvante<sup>17</sup>. O tamoxifeno foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1977 para o tratamento de mulheres com câncer de mama avançado. Posteriormente passou a ser utilizado no tratamento adjuvante de câncer de mama primário, oferecendo reduções anuais na recorrência e morte<sup>18</sup>. Por outro lado, as antraciclinas passaram a oferecer uma real redução no risco de recorrência da doença micrometastática, tornando-se o esquema padrão de tratamento adjuvante no câncer de mama em estágio inicial<sup>19,20</sup>. Nos últimos 40 anos, esquemas utilizando antraciclinas se mantiveram como padrão no tratamento do câncer de mama, oferecendo ganhos de sobrevida global em torno de 6% - 10%<sup>21,22</sup>. Nas décadas seguintes, a cardiotoxicidade e o risco de neoplasias linfoproliferativas associadas às antraciclinas, estimularam a descoberta de novas drogas, que viriam expandir o arsenal terapêutico, podendo em alguns casos substituí-las.

No início da década de 90, surgiram os taxanos, uma droga, menos tóxica que as antraciclinas e com um mecanismo de ação diferente dos demais quimioterápicos. Inicialmente, esta droga foi utilizada no tratamento do câncer de mama metastático, e depois tornou-se essencial no tratamento adjuvante e neoadjuvante<sup>20</sup>. Posteriormente, identificou-se que tumores com defeitos no reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA), apresentavam expressiva sensibilidade a cisplatina, surgindo assim uma nova alternativa terapêutica<sup>23</sup>.

Na transição das décadas de 80 e 90 as análises de IHQ tornaram-se essenciais no diagnóstico do câncer. Com a identificação de tumores de mama com expressões genéticas e fenotípicas diferentes, tratamentos cada vez mais específicos puderam ser utilizados para as diferentes variantes<sup>24</sup>.

Nos últimos 20 anos observou-se um avanço significativo no tratamento das pacientes portadoras do câncer de mama, como por exemplo os com perfil IHQ HER-2 (+). A descoberta do anticorpo monoclonal trastuzumabe, capaz de bloquear a

sinalização proliferativa do HER-2, proporcionou uma melhor resposta ao tratamento quimioterápico, modificou o prognóstico e aumentou em 40% as chances de cura<sup>25,26</sup>. Recentemente, demonstrou-se que na terapia neoadjuvante, a administração de um outro anticorpo monoclonal, o pertuzumabe, direcionado aos domínios HER-2 e HER-3, associado ao trastuzumabe conseguiu atingir taxas de respostas mais expressivas. No tratamento neoadjuvante com trastuzumabe e pertuzumabe, as pacientes com superexpressão do HER-2 e sem tratamento prévio, demonstraram resposta patológica completa em torno de 56-73%, com maiores chances de cura e menores taxas de recidiva<sup>27,28,29,30</sup>.

Os tumores de mama pertencentes ao perfil IHQ TN ainda são um desafio por serem mais agressivos e não possuem um tratamento específico, o que o torna dependente da quimioterapia convencional. Por serem considerados um mosaico de doenças que apresentam respostas terapêuticas, comportamentos e evoluções distintas, a identificação de uma única droga que possa agir sobre suas múltiplas vias de sinalização é dificultada. Desta forma, muitos estudos se direcionam para estas vias de sinalização e proliferação celular, com intuito de identificar agentes específicos que possam inibi-las de maneira mais seletiva, eficaz e com menos efeitos colaterais<sup>9</sup>. Nos últimos anos, alguns estudos conseguiram demonstrar que esse subtipo de tumor apresenta maiores taxas de respostas à quimioterapia neoadjuvante, principalmente quando se utiliza tratamentos à base de antracíclicos, taxanos e derivados da cisplatina<sup>10</sup>.

### **3.2 Aspectos epidemiológicos do câncer de mama**

O câncer de mama representa um importante problema de saúde pública e o seu enfrentamento continua sendo um grande desafio, mesmo com tecnologias avançadas de diagnóstico e tratamento<sup>31,32</sup>. Nas estimativas de 2020 o câncer de mama se perpetuava como o mais incidente e mais letal entre as mulheres, representando 29,7% do total de casos e 16,4% das mortes associadas a câncer<sup>33,34,35,36</sup>.

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>37</sup>, em 2020 foram diagnosticados 2.3 milhões de novos casos de câncer de mama em todo o mundo,

totalizando 685.000 mortes. Nos locais de alta incidência de câncer de mama, como Estados Unidos e Europa Ocidental, a sua frequência pode ser até cinco vezes maior do que em regiões de menor incidência como África e Ásia<sup>31</sup>. No Brasil, a incidência de novos casos no ano de 2020 foi de 66.280. Destes aproximadamente 13.190 casos foram registrados na região Nordeste e 3.460 na Bahia<sup>38</sup>.

Nas últimas décadas, nos países desenvolvidos, observou-se um aumento na incidência do câncer de mama associado a uma progressiva redução de sua mortalidade, devido principalmente, às melhorias nas políticas públicas de prevenção e diagnóstico precoces, que possibilitam a identificação dos tumores em estágios mais iniciais<sup>39</sup>. Entretanto, esta realidade não é vivenciada em países em desenvolvimento, o que perpetua o câncer de mama como um grave problema de saúde pública<sup>40</sup>.

Um dos cânceres de mama mais agressivos, o TN corresponde a aproximadamente 15% dos cânceres mamários diagnosticados em todo o mundo<sup>8</sup>, apresentando maior risco de acometimento em mulheres afrodescendentes, quando comparadas com mulheres de outras etnias<sup>41,42</sup>. Outra característica epidemiológica relevante é a maior incidência em mulheres obesas e mais jovens<sup>41,43,44</sup>.

O entendimento do câncer de mama como um problema de saúde pública mundial valoriza a percepção de que não se trata de uma doença restrita a países desenvolvidos, e esse é um importante passo para a realização de medidas preventivas, que possam diagnosticar precocemente a doença, reduzindo a ocorrência em estadiamento avançado e conseqüentemente diminuindo o número de mortes<sup>45</sup>.

### **3.3 Considerações gerais do câncer de mama**

O câncer de mama corresponde a um grupo heterogêneo de tumores, que apresentam comportamentos distintos, prognóstico e respostas variáveis ao tratamento. Ainda que com o mesmo grau e tipo histológico, estes tumores podem apresentar aspectos biológicos e moleculares bastante distintos, devido ao acúmulo progressivo de alterações genéticas (germinativas ou somáticas), desencadeadas por mutações ou ampliações, deleções, rearranjos, translocações ou duplicações de determinadas regiões cromossômicas<sup>46,47,48,49</sup>.



Aproximadamente 20% dos cânceres de mama estão associados a uma história familiar, entretanto o fator hereditariedade pode ser identificado entre 5% a 10% destes. Nestes casos uma mutação genética foi herdada, aumentando significativamente o risco do seu desenvolvimento. Dois terços desses cânceres hereditários ocorrem em indivíduos com mutações germinativas nos genes BRCA1 (*breast cancer gene 1*) ou BRCA2 (*breast cancer gene 2*). Os 10% a 15% restantes se devem a algum outro fator ambiental, acaso ou uma mutação genética não descoberta envolvendo a família<sup>50</sup>. A ocorrência de características específicas, num mesmo agrupamento familiar, sugere fortemente a possibilidade da existência de um componente genético hereditário associado ao câncer de mama<sup>51,52</sup>. Para um melhor diagnóstico, aspectos como: i) história familiar, com a evidência de parentes acometidos por câncer em 3 gerações sucessivas; ii) presença de dois ou mais parentes de primeiro grau com diagnóstico da doença no período da pré-menopausa; iii) casos de câncer de mama bilateral; iv) câncer de mama em homens; v) bilateralidade da patologia; vi) surgimento dos tumores em mulheres jovens; e vii) achados histopatológicos específicos para este câncer devem ser abordados em pacientes onde há suspeita de mutações hereditárias<sup>53</sup>. Alguns estudos demonstraram que aproximadamente 30% das pacientes com câncer de mama hereditário não apresentavam mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2, levando à conclusão de que vários outros genes, como o ATM (*ataxia-telangiectasia mutated*), CHEK2 (*checkpoint kinase 2*), PALB2 (*partner and localizer of BRCA2*), PTEN (*phosphatase and tensin homolog*), TP53 (*gene regulates cell proliferation*), dentre outros, cuja prevalência variava entre 4 a 16%, também estariam envolvidos no desenvolvimento deste tipo de tumor<sup>54,55,56,57</sup>.

Por outro lado, as alterações somáticas são responsáveis por 80-90% dos casos de câncer de mama esporádicos, com mutações em diferentes genes envolvidos principalmente com os mecanismos de reparo do DNA<sup>58,59</sup>.

### **3.4 Classificação molecular do câncer de mama**

O câncer de mama é uma doença heterogênea que apresenta aspectos morfológicos e manifestações clínicas bastante variadas. Nas últimas décadas alguns

estudos evidenciaram que, embora a morfologia tumoral normalmente esteja associada ao padrão de aberrações moleculares, tumores do mesmo tipo histológico podem mostrar comportamentos clínicos diferentes<sup>60,61</sup>.

Em um resultado de biópsia, o câncer de mama pode ser classificado como um carcinoma ductal ou lobular, invasivo ou *in situ*. Se o câncer aparece em um dos ductos mamários é chamado de ductal, e representa 70% dos tumores. Se a patologia se inicia no lóbulo mamário, que representa de 15% a 20% dos casos, é chamado de lobular. O carcinoma ductal ou lobular pode ser ainda invasivo, quando ultrapassa a membrana do ducto ou do lóbulo, ou *in situ*, quando cresce para dentro dessas paredes. Muitas vezes um tumor pode apresentar algumas partes *in situ* e outras invasoras. Há ainda outra variação, menos frequente, que é conhecida como doença de Paget (PDB), onde a lesão, geralmente unilateral, aparece como uma erupção semelhante a um eczema como uma lesão escamosa, crua, vesicular ou ulcerada que começa no mamilo e, em seguida, se espalha para a aréola. Uma secreção sanguinolenta pode estar presente. Nesses casos em até 88% dos casos um câncer de mama subjacente (*in situ* ou invasivo) pode estar presente, mesmo sem uma massa mamária associada ou anormalidade mamográfica. A marca histológica do PDB é a presença de células malignas de adenocarcinoma intraepitelial (células de Paget) que ocorrem individualmente ou em pequenos grupos na epiderme do mamilo<sup>62</sup>. Embora o padrão-ouro para a classificação molecular do câncer de mama continue sendo a expressão gênica, as técnicas de IHQ têm sido utilizadas com esse intuito, sendo reconhecidas e aceitas pelos consensos mundiais como importante ferramenta, possibilitando definições terapêuticas mais apropriadas. Baseando-se no grupo de tumores, definidos pela IHQ, o acompanhamento da evolução e do prognóstico desses pacientes, pode ser realizado de maneira mais objetiva<sup>5,63</sup>.

A técnica de IHQ utiliza geralmente quatro biomarcadores para definir diferentes grupos (ou subtipos) de cânceres de mama, que podem apresentar características clínicas distintas, necessitar de intervenções terapêuticas específicas, assim como, apresentarem respostas ao tratamento, evolução e prognóstico bem diferentes. Os biomarcadores rotineiramente utilizados são o receptor de estrógenos, receptor de progesterona, o receptor da proteína HER-2 (*human epidermal growth factor receptor*

2) e o Ki67, um índice proliferativo. Desta forma, os tumores de mama podem ser classificados em luminais A, luminais B, HER-2 positivos e triplo negativos<sup>64,65</sup>.

Os tumores luminais A apresentam RE e RP positivos, HER-2 negativo e índice de proliferação celular Ki67 menor que 14%, os luminais B se caracterizam pela negatividade de pelo menos um dos receptores hormonais (RE ou RP) associado à negatividade da expressão do HER-2 negativo, e índice de proliferação celular Ki67 maior que 14%. Estes dois subtipos tumorais normalmente apresentam características menos agressivas. Quando ocorre uma superexpressão do oncogene HER-2 (o tumor tem altos níveis dessas proteínas), ou seja, quando o biomarcador se apresentar na IHQ como HER-2 (+++) ou for moderadamente positivo HER-2 (++) , porém expressar positividade na hibridização por imunofluorescência *in situ* (exame de FISH), o tumor é denominado HER-2 positivo. Este tipo tumoral apresenta um comportamento mais agressivo, porém com a possibilidade da utilização de tratamentos específicos, capazes de bloquear sua expressão<sup>27</sup>. Por outro lado, o tumor triplo negativo se define por não expressar os receptores hormonais RE e RP, nem o HER-2, independente do seu índice de proliferação Ki67<sup>8,66</sup>.

### **3.5 Caracterização do câncer de mama triplo negativo**

O câncer de mama TN, diferentemente dos tumores de mama luminais A e B, apresenta comportamentos clínicos mais agressivos, elevadas taxas de recidiva, maiores chances de metástases precoces, uma sobrevida significativamente menor, após o primeiro evento metastático, e conseqüentemente uma maior mortalidade, quando comparados com aqueles que não apresentam esta expressão molecular<sup>67</sup>. Quando comparado com os outros subtipos, os tumores triplo negativos também são mais incidentes em mulheres jovens, na população afrodescendente, cursam com metástases nos dois primeiros anos após o diagnóstico (metástases precoces) que acometem mais frequentemente o sistema nervoso central. Além dessas características também apresentam peculiaridades quanto à sensibilidade aos tratamentos quimioterápicos utilizados rotineiramente<sup>68,69,70</sup>. Esse subtipo apresenta uma maior prevalência de mutações germinativas dos genes BRCA.

Ao diagnóstico, estes tumores podem se apresentar como grandes lesões, com metástases à distância, ou como pequenas lesões, com extenso comprometimento linfonodal. Geralmente, seu grau é pouco diferenciado, apresentam intensa infiltração linfocítica no leito peri-tumoral e elevado índice de proliferação celular, refletindo sua maior agressividade biológica. Estas características clínicas permitem que esse subtipo tumoral possua uma taxa de resposta patológica completa mais elevada, após a quimioterapia neoadjuvante, que pode interferir diretamente no seu prognóstico<sup>68,69,70,71,72,73</sup>. Quando não alcançam uma resposta patológica completa, pode haver uma maior probabilidade de recorrência e pior prognóstico, em comparação com outros subtipos. Por isto, muitas pesquisas buscam a identificação de marcadores moleculares específicos deste subtipo de tumor para a indicação de tratamentos mais eficazes e com menos efeitos colaterais. Alguns marcadores estudados como potenciais alvos terapêuticos para o tumor TN são o fator VEGF (*vascular endothelial growth factor*), EGFR (*epidermal growth factor receptor*), mtSCR (Quinase SCR intramitocondrial), mTOR (*mammalian target of rapamycin*) e PD1 (*programmed cell death 1*)<sup>66</sup>.

Por apresentarem manifestações clínicas e características moleculares bastante variadas, os tumores TN foram adicionalmente subclassificados em: a) basal-like 1 (BL1); b) basal-like 2 (BL2); c) imunomoduladores (IM); d) mesenquimal (M); e) mesenquimal de células totipotentes (ou mesenquimal *stem cell-like*) (MSL); e f) luminal com receptor de androgênio (LAR)<sup>74,75</sup>.

### **3.6 Especificidades do câncer de mama do tipo basal-like (BL)**

Dentro do amplo universo de subclassificações dos tumores de mama TN, os tumores do subtipo basal apresentam especificidades que podem interferir nos critérios de diagnóstico, indicações de tratamento e prognóstico. Esses tumores apresentam características histológicas, resposta à quimioterapia, predileção por determinados locais de metástases e resultados aos tratamentos de resgate diferentes dos demais subtipos<sup>75,76</sup>. A incidência em pacientes mais jovens e uma maior prevalência em mulheres afrodescendentes, bem como, seu diagnóstico entre

uma mamografia normal e a subsequente (cânceres de intervalo) são algumas de suas manifestações fenotípicas.

O painel de marcadores IHQ proposto para a definição do câncer de mama TN basal inclui, além da ausência dos RE, RP e HER-2, a expressão de uma ou mais citoqueratinas (CK) basais de alto peso molecular como a CK 5/6, CK14 e CK17, associadas ou não à presença do receptor do fator de crescimento epidérmico<sup>76,78,79,80</sup>. O fenótipo de superexpressão de Rb-/p16+/p53 é mais comum no subtipo basal e correlaciona-se com o aumento da proliferação celular.

O interesse clínico nos tumores de mama TN e basal decorre da falta de terapias personalizadas e da sobreposição entre os seus perfis fenotípicos, demonstrando um comportamento mais agressivo, quando comparados a outros subtipos tumorais, com recorrência precoce da doença, mesmo após a realização de tratamentos adequados, levando na maioria dos casos à morte da paciente, nos primeiros cinco anos pós a terapia<sup>81</sup>.

### **3.7 Marcadores prognósticos do câncer de mama**

O perfil heterogêneo do câncer de mama, caracterizado por diversos subtipos histológicos, indica a necessidade da documentação de fatores prognósticos, que possam ser utilizados para auxiliar na identificação precoce de pacientes com risco de metástases, que também podem ocorrer mesmo em tumores classificados como de baixo risco<sup>82</sup>. Essas investigações ampliam as perspectivas para identificar novos fatores, que possam ser utilizados como alvo em terapias mais específicas, mais eficazes e com menos efeitos colaterais.

#### **3.7.1 Mutação nos genes BRCA-1 e BRCA-2**

BRCA1 e BRCA2 são genes supressores de tumores, que se relacionam a doenças com fenótipos semelhantes<sup>83</sup>. Quando ocorre mutação de qualquer um destes genes na linhagem germinativa, o resultado é uma síndrome hereditária de câncer de mama e ovário, com herança autossômica dominante. Esta síndrome não está associada apenas ao câncer de mama de início precoce, mas também a um risco

aumentado de câncer de ovário, pâncreas, estômago, laringe, tubas uterinas e próstata. A síndrome hereditária de câncer de mama e ovário é responsável por 5-7% de todos os casos de câncer de mama, e os indivíduos com essa síndrome têm de 50 a 80% e de 30 a 50% de risco vitalício de desenvolver câncer de mama e de ovário, respectivamente<sup>84</sup>.

Em mulheres, a proporção de mutação dos genes BRCA1 e BRCA2 é de 1:250, entretanto uma minoria destas pode apresentar histórico familiar de câncer, não justificando a realização rotineira de um teste genético. As possibilidades de desenvolvimento de câncer não são idênticas para todos os portadores de mutações BRCA1 e BRCA2, podendo ser também influenciadas pela heterogeneidade alélica, outros genes modificadores e cofatores ambientais e hormonais<sup>85</sup>.

De acordo com a revisão de Shah e colaboradores<sup>86</sup> ainda não há um consenso de quem deva ser submetido ao teste genético para a susceptibilidade do câncer de mama. Entidades como ASCO (American Society of Clinical Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) e ASBS (Sociedade Americana de Cirurgiões de Mama) endossam a avaliação de “genes de utilidade clínica estabelecida” que são sugeridos pela história pessoal e/ou familiar do paciente, listam critérios específicos para avaliação de risco genético ou até mesmo a investigação das mutações em BRCA1, BRCA2 e PALB2 para todas as pacientes. Por outro lado, a USPSTF (Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA) recomenda que uma investigação seja realizada em mulheres com histórico pessoal ou familiar de cânceres de mama, ovário, trompas ou peritoneal, ou que tenham uma ascendência associada a mutações do gene BRCA1/2, não recomendando a avaliação sistemática através de testes genéticos para mulheres sem esses fatores de risco.

Mais recentemente algumas organizações, entidades comerciais e especialistas em genética se posicionaram contrários a essa abordagem mais conservadora, argumentando que muitos pacientes com câncer de mama portadores de variantes genéticas patogênicas nem sempre têm história familiar de câncer, e que testar indivíduos já diagnosticados seria uma falha de prevenção<sup>87</sup>. Além disso Sun e colaboradores evidenciaram que a abordagem de triagem populacional foi mais econômica do que a abordagem baseada simplesmente na história familiar em vários cenários.<sup>88</sup>

Na perspectiva da realidade brasileira, a abordagem conservadora ainda é tida como padrão, pois não há disponibilidades de serviço de genética do câncer capaz de acolher toda a população diagnosticada e tratada no âmbito do SUS, os custos da testagem populacional ainda são proibitivos e as diretrizes para tratamento do câncer pelo SUS não contemplam medicamentos indicados para portadores de determinadas mutações que exigem um arsenal terapêutico específico.<sup>87</sup>

Estudos do início da década de 1990 demonstraram que uma proporção significativa dos tumores de mama também poderia ocorrer por mutações somáticas no gene BRCA1, através do silenciamento de sua expressão como supressor de tumor<sup>85</sup>. Estudos anteriores evidenciaram forte ligação entre a via BRCA1 e cânceres de mama com características morfológicas e fenotípicas semelhantes às descritas para cânceres de mama do tipo basal<sup>89,90,91</sup>. Outros estudos demonstraram ainda que o silenciamento de genes BRCA1 podia conduzir uma regulação negativa dos receptores hormonais e uma regulação positiva de genes considerados marcadores do câncer tipo basal, incluindo CK5, CK17 e P-caderina<sup>92</sup>. O gene BRCA1 e a enzima poli-ADP-ribose polimerase (PARP) desempenham papel importante no reparo da quebra de fita dupla do DNA, contribuindo para a manutenção da estabilidade genômica<sup>93,94</sup>. Estudos pré-clínicos demonstraram que linhagens de células tumorais sem BRCA1 ou BRCA2 funcionais foram sensíveis a inibidores da PARP, opção terapêutica promissora para pacientes com alterações desta via de sinalização<sup>95</sup>.

### **3.7.2 Citoqueratinas basais 5/6 e 14**

Atualmente, a maioria dos autores define como carcinomas de fenótipo basal os tumores negativos para RE, RP e HER-2, que expressam pelo menos uma das citoqueratinas basais (CK5, CK14 ou CK17) e/ou EGFR<sup>96</sup>. Desta forma, os tumores triplo negativos, que não expressam as citoqueratinas basais, são frequentemente referidos como tumores TN “*normal like*”<sup>97</sup>.

### **3.7.3 Citoqueratinas luminais 8 e 18**

As CK 8 e 18 são filamentos intermediários presentes em células epiteliais mamárias com diferenciação luminal, e embora sejam encontradas tipicamente no epitélio dos tumores do subtipo luminal, também podem ser encontradas no subtipo TN, sobretudo nos basais. Estudos anteriores em que os marcadores IHQ demonstravam um fenótipo basal, a taxa de resposta completa, após determinadas terapêuticas, estava relacionada à alta expressão de EGFR, entretanto, o mesmo não acontecia quando havia expressão de CK luminais 8/18<sup>71,98</sup>.

### **3.7.4 Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR ou HER-1)**

O receptor de fator de crescimento epidérmico é um receptor de tirosina quinase denominado também como HER-1. Outros membros dessa família são o HER-2, HER-3 e HER-4. A interação entre esses 4 receptores e seus vários ligantes regula e modula o crescimento e a sobrevivência celular<sup>99</sup>. Existem numerosos estudos com base na IHQ que revelaram uma alta taxa de expressão do EGFR em tumores TN, questionando, se essa expressão refletiria o comportamento biológico deste. A expressão do EGFR pôde ser identificada em mais de 50% dos tumores basais, quando comparada com outros tipos não basais com baixa expressão (menos de 10%), sendo então relacionada a um pior prognóstico<sup>78,81</sup>. A hiperatividade desse receptor parece ainda estar relacionada com resposta menos favorável à quimioterapia, além de menor sobrevida global, indicando que sua presença poderia ser útil no processo de escolha do melhor esquema terapêutico<sup>100,101</sup>.

### **3.7.5 Receptor de androgênio (RA)**

Os impactos da expressão dos RE e RP na promoção do câncer de mama estão bastante elucidados, porém o papel dos andrógenos e seus receptores na etiologia e progressão, ainda não estão bem esclarecidos<sup>102,103,104</sup>. Estudos anteriores comprovaram que os andrógenos podem agir diretamente no crescimento de algumas linhagens de células de câncer de mama humano e elevados níveis de testosterona



podem estar associados a um maior risco deste câncer em mulheres na pré e pós-menopausa<sup>105,106</sup>.

O câncer de mama que expressa o RA e seu perfil IHQ apresenta negatividade para RE e RP e positividade para o HER-2 é descrito como apócrino. Entretanto, quando esses tumores não expressam o HER-2 ele é caracterizado como fenótipo TN<sup>107,108</sup>.

Há aproximadamente duas décadas sabe-se que tanto os RA quanto os esteroides são capazes de regular as metaloproteases da matriz celular, capacitando o tumor a invadir a membrana basal, a matriz extracelular e disseminar-se com possível envolvimento do linfonodo axilar<sup>109</sup>. Em uma análise univariada foi observado que quando este receptor apresenta positividade, há uma tendência significativa para uma sobrevida mais longa e livre de recidiva<sup>110,111</sup>.

### **3.7.6 Sistema e-caderina e cateninas**

O sistema de moléculas de adesão celular, composto pelas e-caderinas (E-CAD) e cateninas desempenham função importante na manutenção das junções intercelulares em tecidos epiteliais. Este sistema atua de forma complexa como responsável pela integridade e estabilidade celular, assim como, pelo envolvimento com vias de sinalização intracelular<sup>112</sup>.

Uma característica básica na fisiopatologia dos tumores malignos é a perda da adesão celular devido a expressão anormal de E-CAD. Além disso, o grau histológico e a capacidade de invasividade de alguns tipos de tumores epiteliais podem estar associados à deficiência da expressão destas moléculas<sup>113,114</sup>.

A supressão ou perda seletiva da expressão de E-CAD pode desencadear a perda de adesão de células tumorais da lesão primária e gerar desdiferenciação e invasão de células<sup>115,116</sup>. A transição epitélio-mesenquimal também pode ser facilitada pela perda da expressão das E-CAD, tanto por amplificação como mutação de seus inibidores junto a outros fatores<sup>117</sup>.

### 3.7.7 Actina de músculo liso (AML)

A actina de músculo liso é uma proteína marcadora de diferenciação de músculo liso presente em células mioepiteliais normais e que se expressa em carcinomas do tipo basal com diferenciação mioepitelial. Durante a reação desmoplásica, ou seja, o processo de crescimento de tecido conjuntivo, que pode ou não estar associado a neoplasias malignas, as alterações estromais incluem o aparecimento precoce de fibroblastos e miofibroblastos que atuam como fatores importantes no desenvolvimento de invasão ou metástase. Ambos os processos expressam como marcador a actina do músculo liso<sup>118,119,120</sup>. Embora os miofibroblastos estromais tenham uma estreita correlação com alguns parâmetros patológicos clássicos de mau prognóstico para câncer de mama invasivo, o significado clínico-patológico desse marcador ainda é incerto e a sua relação com a sobrevida em uma análise quantitativa (dos miofibroblastos) tem despertado bastante interesse. Desta forma, nos pacientes com câncer de mama invasivo, os miofibroblastos poderiam atuar como um potencial fator prognóstico para o crescimento, invasividade, metástase e sobrevida, tornando-se um alvo terapêutico bastante interessante<sup>121</sup>.

### 3.7.8 Vimentina

A transição epitélio-mesenquimal (EMT) é definida como a perda das características epiteliais e aquisição do fenótipo mesenquimal. Durante este processo, as células epiteliais têm sua polaridade alterada, com exacerbação do comportamento migratório, que por sua vez, pode desempenhar um papel relevante na invasão e formação de metástases<sup>122,123</sup>. A EMT corresponde a um fenômeno transitório, geneticamente determinado, caracterizado pela perda de moléculas de adesão E-CAD, redução da expressão de marcadores epiteliais, como as citoqueratinas, e aumento na expressão de marcadores mesenquimais, como a vimentina<sup>124</sup>. Alguns estudos correlacionam a EMT com o fenótipo triplo negativo, especialmente o subtipo basal, e conseqüentemente a um alto grau histológico<sup>122,125,126</sup>. Apesar de ser caracterizada como um biomarcador associado a EMT e já ter sido considerada como um potencial marcador prognóstico para pacientes portadoras de vários outros tipos

de tumores, além do câncer de mama TN, estudos mais recentes não conseguiram demonstrar uma associação clara entre a sua expressão e a sobrevida livre de progressão ou sobrevida global das pacientes<sup>127,128</sup>.

### **3.7.9 Aldeído desidrogenase 1 A1 (ADLH1A1)**

Nas células cancerígenas de mama foi evidenciado a presença de dois principais marcadores de superfície celular, o CD44+/CD24 e a enzima aldeído desidrogenase 1 A1<sup>129</sup>. Tumores que expressam esta enzima podem apresentar características específicas, como extenso comprometimento linfonodal, resistência à quimioterapia e um alto grau histológico (quando associadas a receptores de estrogênio e progesterona negativos e super expressão do HER-2), indicando um mau prognóstico da patologia<sup>130,131,132</sup>. Entretanto, a associação entre a sua expressão e as características clínicas ou patológicas ainda são controversas, não sendo possível, de maneira inequívoca, uma correlação com um prognóstico desfavorável<sup>133</sup>.

### **3.7.10 p53**

O gene TP53, conhecido como supressor de tumor, codifica a proteína p53 capaz de interromper o processo de divisão celular, enquanto o sistema de reparo de DNA faz a checagem de filamentos de DNA lesados. Este gene garante a interrupção do processo de divisão celular, impedindo que a alteração no sequenciamento do DNA seja transmitida às células filhas, através do direcionamento do mesmo para a morte celular programada.

Nos casos de tumores mamários invasivos, estima-se que a mutação deste gene esteja presente entre 30-35% dos casos. Esta frequência pode variar de acordo com o subtipo do tumor e aparece entre 10-30%, 70% e 80% nos subtipos luminais, HER-2 e TN, respectivamente. Para os cânceres de mama, mesmo sem uma comprovação científica suficientemente embasada, a elevada prevalência desta mutação poderia fazer com que estes genes assumissem um papel de biomarcador e/ou pudessem ser utilizados como novos alvos terapêuticos, sobretudo nos tumores mais agressivos, como os TN<sup>134</sup>.

### **3.7.11 p63**

O p63 é um gene necessário para a manutenção da população de células tronco em diversos tecidos epiteliais e para o desenvolvimento normal da glândula mamária. Este gene é um membro da família do p53, se expressa nas células epiteliais basais de vários órgãos, como colo uterino, pele e próstata, além das células mioepiteliais dos ductos e lóbulos mamários normais<sup>135,136</sup>.

Reis-Filho e colaboradores<sup>137</sup> descreveram a influência do gene p63 e outros marcadores mioepiteliais nos carcinomas metaplásicos da mama, sugerindo que esses tumores compartilhavam uma diferenciação celular mioepitelial. Apesar da expressão desse marcador nos tumores invasivos e mesenquimais de mama não ter sido completamente caracterizada, alguns autores defendem também a presença do p63 como marcador na diferenciação de outras neoplasias mesenquimais<sup>138</sup>.

### **3.7.12 Índice de proliferação celular Ki-67**

O Ki-67 é uma proteína nuclear associada à proliferação celular, cuja expressão tem sido bastante investigada pelo método de IHQ. Apesar de poder oferecer informações importantes quanto ao comportamento tumoral, a variação de resultados das análises desta proteína e a falta de procedimentos padrão para tal, dificultam uma padronização dos valores de corte para este marcador, limitando assim sua utilização na prática clínica<sup>139,140,141</sup>.

Mesmo não sendo considerada preditivo para avaliação de prognóstico a longo prazo, valores elevados do Ki-67 foram associados a uma maior taxa de resposta patológica completa ao tratamento neoadjuvante e maior risco de recidiva, tanto em pacientes com linfonodo negativo quanto positivo<sup>140,142,143</sup>.

### **3.7.13 Quinase SCR-intramitocondrial**

Considerando o papel das vias metabólicas na fisiopatologia do câncer, várias estratégias estão sendo direcionadas ao estudo das mitocôndrias para a melhoria no tratamento da patologia, principalmente do câncer de mama TN. Em várias células

cancerígenas, onde há menor consumo de oxigênio e maior atividade glicolítica, as funções mitocondriais são reajustadas sustentando o crescimento e proliferação celular ilimitados, a inibição da apoptose e o intenso anabolismo, apresentando-se metabolicamente disfuncionais<sup>144,145,146</sup>.

A quinase SCR está localizada em compartimentos mitocondriais e possui a função de modular proteínas durante suas atividades. O papel específico da quinase SCR intramitocondrial no câncer de mama ainda não está totalmente elucidado. Estudos recentes sugerem que a mtSCR esteja envolvida na promoção da agressividade tumoral, o que desencadearia queda do potencial da membrana e da respiração celular, aumentando o potencial metastático tumoral e menor sobrevida dos pacientes<sup>147,148,149</sup>.

O aumento da capacidade de metástase das células do câncer de mama TN também pode estar relacionado a defeitos na dinâmica mitocondrial, por isto, a caracterização e capacitação dos inibidores e/ou ativadores da atividade do mtSCR poderiam estar relacionadas com a avaliação de sua potência em relação às funções mitocondriais e à tumorigênese, tornando-se um alvo terapêutico importante, quando identificado como um marcador prognóstico confiável<sup>149,150</sup>.

### **3.8 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA**

#### **3.8.1 Anatomia da mama**

O conhecimento das estruturas anatômicas e histológicas normais e patológicas do tecido mamário é essencial para a compreensão do estadiamento clínico, radiológico e patológico, assim como, das decisões terapêuticas, definições de prognóstico e determinação de procedimentos de reabilitação nas pacientes com câncer de mama.

A anatomia da mama pode ser dividida em componentes estrutural e funcional. O componente estrutural é denominado estroma mamário e se divide em interlobular e intralobular. O estroma interlobular, na mulher jovem, é composto basicamente de tecido conjuntivo denso fibroso e algumas células adiposas. Já o estroma intralobular possui grande quantidade de tecido conjuntivo frouxo com algumas células linfocíticas

e é mais sensível às variações hormonais do ciclo menstrual. A constituição do estroma mamário é variável, e com o envelhecimento há uma progressiva substituição por tecido adiposo, diminuindo a proporção de tecido conjuntivo. O componente funcional, responsável pela produção e secreção do leite é denominado parênquima mamário é composto basicamente por células epiteliais acinares e ductais que formam de 15 a 20 lóbulos. Os ácinos e ductos são compostos por uma camada interna de células epiteliais e uma externa de células mioepiteliais, responsáveis pela contração e extrusão do leite secretado. A distribuição dos tecidos conjuntivo denso e frouxo, epitelial e adiposo nas mamas depende de fatores como: ciclo hormonal, idade, alimentação e principalmente de fatores genéticos. O suprimento sanguíneo da mama é derivado das artérias mamárias internas e torácicas laterais. A drenagem linfática ocorre através de dois plexos linfáticos. O plexo linfático superficial é responsável por 95% da drenagem que flui para os gânglios/linfonodos axilares, enquanto o plexo linfático profundo se responsabiliza pela drenagem dos 5% restantes, que fluem para os linfonodos da cadeia mamária interna<sup>151,152,153</sup>.

Os linfonodos axilares estão subdivididos topograficamente em três níveis (I, II e III), tendo como referência anatômica a sua relação com o músculo peitoral menor<sup>154</sup>. Em um procedimento cirúrgico para a retirada de um câncer de mama, a ressecção extensa dos linfonodos axilares deve ser precedida pela análise do linfonodo sentinela, que representa o primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática da área onde se encontra a lesão. Desta forma, em caso de disseminação metastática este linfonodo é o primeiro a ser acometido, sendo a sua identificação muito importante no diagnóstico, tratamento e prognóstico.

Os linfonodos da cadeia mamária interna estão localizados lateralmente ao esterno e cartilagens costais, próximos aos vasos mamários internos, entre o 1º e 4º espaço intercostal. Eles podem ser identificados através de ultrassom, ressonância magnética, tomografia computadorizada pela emissão de pósitrons (PET-CT) e/ou linfocintilografia. Durante o processo de investigação do linfonodo sentinela, eles podem ser identificados em 10% a 30% das pacientes. O comprometimento desses linfonodos são mais frequentes em mulheres portadoras de tumores localizados medialmente na mama ou com extenso comprometimento linfonodal axilar<sup>155,156</sup>. Apesar do diagnóstico de metástase em linfonodo de cadeia mamária interna

modificar o estadiamento e estar associado a um pior prognóstico, a indicação para biopsiá-los ainda é controversa e a sua ressecção não demonstrou benefícios clínicos em alguns estudos realizados<sup>157</sup>.

### 3.8.2 Estadiamento

O prognóstico das pacientes está intimamente relacionado ao estadiamento em que os tumores são diagnosticados, desta forma, a implantação de programas de detecção precoce do câncer de mama torna-se fundamental. Estes programas utilizam sistemas de codificação e preconizam a detecção dos tumores ainda em uma fase não invasiva (carcinoma *in situ*) e de casos em estadiamentos iniciais, que possibilitem tratamentos menos invasivos, com menor morbidade e associados a uma maior chance de cura<sup>158</sup>.

O Sistema Tumor, Linfonodo, Metástase (TNM) desenvolvido e atualizado em 2018 pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)<sup>159</sup>, é um sistema de codificação amplamente empregado para o estadiamento do câncer de mama que utiliza três variáveis: i) tamanho do tumor primário (T); ii) o comprometimento ou não dos linfonodos regionais (N); e iii) a presença ou ausência de metástases à distância (M).

Para um melhor entendimento e delineamento do estadiamento dos tumores de mama, deve-se considerar também diferentes tipos de estadiamento, como o estadiamento clínico, o prognóstico, o patológico e o patológico prognóstico. O estadiamento clínico, que utiliza o sistema “Tumor, Linfonodo, Metástase” é normalmente realizado na 1ª consulta da paciente e se baseia no exame físico ou clínico e nos resultados dos exames de imagens (como raio X de tórax, ultrassonografia de abdômen, tomografias e ressonâncias). Nesse estadiamento não se inclui informações sobre os resultados do estudo imunohistoquímico. O estadiamento prognóstico é o estadiamento clínico acrescido das informações provenientes dos resultados do estudo IHQ. Já o estadiamento patológico (pT, pN, pM) é o realizado após uma cirurgia, e indica de maneira mais segura qual a extensão real da doença, com medidas do tumor, verificação do comprometimento ou não dos linfonodos, e a presença de metástases com ou sem extravasamento da estrutura linfonodal. E o estadiamento patológico prognóstico abrange as informações obtidas

na cirurgia acrescidas dos dados da IHQ. Quando a paciente é submetida à quimioterapia neoadjuvante seguido de cirurgia, este estadiamento é descrito como ypT, ypN, ypM. As descrições e tabelas que apresentam os parâmetros e as graduações das variáveis utilizadas pelo sistema TNM mais recentemente adotado no estadiamento do tumor, estão apresentadas nos anexos 1 e 2.

O quadro abaixo, indica uma forma mais simplificada, tomando como base apenas as informações obtidas na avaliação clínica da paciente.

Quadro 1. Estadiamento clínico simplificado para o câncer de mama, utilizadas pelo sistema TNM<sup>159</sup>.

<b>ESTÁGIO 0</b>	Tis	N0	M0
<b>ESTÁGIO IA</b>	T1	N0	M0
<b>ESTÁGIO IB</b>	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
<b>ESTÁGIO IIA</b>	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>ESTÁGIO IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>ESTÁGIO IIIA</b>	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
<b>ESTÁGIO IIIB</b>	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
<b>ESTÁGIO IIIC</b>	Qualquer T	N3	M0
<b>ESTÁGIO IV</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1

O grau tumoral também é uma informação que deve ser oferecida para todo o tumor de mama. Seus valores variam de 3 – 9 e são obtidos através da avaliação morfológica, durante a análise histopatológica (formação tubular, o pleomorfismo nuclear e figuras mitóticas) (Quadro 2). Cada uma destas variáveis é valorada de 1 – 3 conforme sua apresentação. A combinação da somatória dos valores de cada uma das variáveis define os tumores como grau 1 (3 – 5 pontos), grau 2 (6 – 7 pontos) e grau 3 (8 – 9 pontos).



Quadro 2. Descrição do grau histológico dos tumores de mama<sup>159</sup>.

NEOPLASIA INVASIVA		CARCINOMA DUCTAL <i>IN SITU</i> GRAU NUCLEAR	
<b>GX</b>	Grau não pode ser definido.	<b>GX</b>	Grau não pode ser definido.
<b>G1</b>	Baixo grau histológico: 3 – 5	<b>G1</b>	Baixo grau nuclear
<b>G2</b>	Grau histológico intermediário: 6 – 7	<b>G2</b>	Grau nuclear intermediário
<b>G3</b>	Elevado grau histológico: 8 – 9	<b>G3</b>	Elevado grau nuclear

Atualmente, para um estadiamento mais eficaz e melhores condutas terapêuticas, além da extensão anatômica do tumor, também são avaliados alguns biomarcadores do prognóstico e a biologia tumoral. Desta forma, a identificação de um painel multigênico foi incorporada como importante ferramenta para a análise dos tumores, sendo estes incorporados às diretrizes de estadiamento mais recentes<sup>160,161</sup>.

### 3.8.3 Análise imunohistoquímica

Além dos diagnósticos através da análise histopatológica, o estudo IHQ é necessário para uma melhor diferenciação do tumor (carcinoma ductal e lobular, carcinoma *in situ* e invasivo), presença de hiperplasia ductal típica e atípica, avaliação de lesão de células papilares e fusiformes, avaliação de metástases e de fatores prognósticos, importantes para uma melhor terapia. De acordo com os diferentes fenótipos, os tumores luminais estão associados a prognósticos mais favoráveis, e os subtipos TN e os que apresentam superexpressão de HER-2, a comportamentos mais agressivos e piores prognósticos<sup>43,162,163</sup>.

### 3.8.4 Exames de imagens

#### 3.8.4.1 Mamografia

A mamografia de rastreamento é a principal modalidade de imagem para a detecção precoce do câncer de mama, e a única, que até o momento, demonstrou impacto na redução da mortalidade, por ser capaz de detectar lesões ainda pequenas (entre 1 ano e meio a 4 anos) antes destas se tornarem clinicamente evidentes. A realização de mamografias de forma rotineira e seguindo as principais diretrizes

conseguiram reduzir a mortalidade de câncer de mama em 25% nas mulheres que anteriormente não eram submetidas ao rastreamento. Salienta-se, entretanto, que a mamografia deve ser realizada junto com outros exames de imagem, como a ultrassonografia (USG) em alguns casos mais específicos, e a ressonância nuclear magnética (RNM) em mulheres jovens, com mamas densas e com elevado risco de desenvolvimento do câncer de mama, devido a um forte histórico familiar ou mutações do BRCA1 e/ou BRCA2<sup>164,165,166,167,168,169</sup>.

#### **3.8.4.2 Ultrassonografia**

A ultrassonografia é o principal método adjunto à mamografia e ao exame físico na detecção e no diagnóstico das patologias mamárias. As principais indicações da ultrassonografia de mamas são: i) avaliar pacientes jovens, gestantes ou lactantes com alterações clínicas na mama; ii) caracterizar assimetrias focais que podem corresponder a nódulos e/ou cistos identificados por mamografia ou exame clínico; iii) analisar implantes mamários, pesquisar abscessos nas mastites, orientar procedimentos intervencionistas; iv) estadiar *in loco* e regionalmente tumores de mama; e v) avaliar a resposta à quimioterapia neoadjuvante. Atualmente também é o método mais adequado para avaliar comprometimento linfonodal axilar, sendo fundamental no auxílio do estadiamento clínico. Apesar de sua eficácia na análise de mamas densas, este exame não deve ser utilizado como alternativa à mamografia, devido suas limitações na detecção e caracterização de calcificações, distorções arquiteturais e nódulos localizados em áreas nas quais predominem tecido adiposo<sup>170,171,172,173,174</sup>.

#### **3.8.4.3 Ressonância nuclear magnética**

Juntamente com a mamografia e USG, a RNM é uma das modalidades disponíveis para o rastreamento do câncer de mama, com indicação para mulheres com mamas densas e/ou com probabilidade de herança genética para esta neoplasia, no acompanhamento e estadiamento dos tumores triplo negativos e após cirurgia conservadora de mama. Nestes casos, a RNM de mamas deve respeitar uma

periodicidade de 6 meses. A RNM mamária também é uma ferramenta de extrema importância para avaliar a resposta ao tratamento de quimioterapia neoadjuvante e radioterapia, podendo auxiliar em possíveis condutas cirúrgicas. Além dessas indicações, a maioria dos guias de conduta indicam a investigação com RNM para estadiamento de carcinoma lobular invasivo, já que as modalidades convencionais como USG, mamografia e exame físico são limitadas para este fim<sup>175,176,177,178,179</sup>

#### **3.8.4.4 Biopsia**

Na suspeita de neoplasia de mama, a biopsia deve ser realizada após uma anamnese completa, incluindo informações referentes ao histórico familiar de câncer, exame físico e de imagens. A opção menos invasiva é a punção aspirativa por agulha fina (PAAF), que pode identificar a presença de células malignas. Esta punção apresenta como limitações a necessidade da realização por um profissional experiente em citopatologia oncológica, o não fornecimento de tecido para a distinção entre uma neoplasia *in situ* e invasiva, e não possibilita a realização de um estudo imunohistoquímico. A biopsia por agulha grossa (*core biopsy*) e a biopsia excisional (ou cirúrgica), proporcionam a retirada de um fragmento ou de toda a lesão da mama, respectivamente, e possibilitam a análise do tipo histológico do tumor, de critérios histológicos de agressividade como a infiltração ângio-linfática, a verificação da expressão de algum grau de imunogenicidade, caso haja intenso infiltrado linfocitário, e a realização do estudo IHQ, importante no estadiamento, na definição terapêutica e no prognóstico da doença. A biopsia excisional, por ser um procedimento cirúrgico mais invasivo deve ser realizada somente quando os dois procedimentos anteriores não confirmarem o diagnóstico<sup>180</sup>.

### **3.9 PAPEL DO INFILTRADO LINFOCITÁRIO**

Nas últimas décadas, as reações imunes provocadas pelos tumores em seu microambiente vêm sendo associadas a mecanismos relacionados ao seu crescimento, progressão e novas linhas de tratamento. As respostas imunológicas

contra alguns tipos de tumores, sobretudo aqueles que apresentam um significativo potencial imunogênico, seguem os mesmos preceitos das respostas inatas ou adaptativas durante processos infecciosos, inflamatórios e de outras naturezas<sup>181</sup>.

A imunidade necessária para auxiliar no controle da disseminação do câncer é a pró-inflamatória do tipo I, na qual os linfócitos T CD4 auxiliares (Th1) secretam citocinas, como interferon-gama (IFN-gama) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), para ativar os linfócitos T CD8 e assim, potencializar a lise celular. Alguns estudos demonstraram um impacto positivo no prognóstico dos tumores que apresentam uma intensa infiltração de linfócitos T CD8 no leito peri tumoral. Por isso, atualmente, essas vias de sinalizações específicas têm sido exploradas como possíveis opções terapêuticas no controle do câncer<sup>182,183</sup>.

Apesar da maioria dos tumores mamários apresentarem pouca ou nenhuma infiltração por células T, nos tumores com elevada proliferação celular a presença de linfócitos infiltrando o leito peri tumoral (TILs) são mais frequentes, indicando possível associação com um benefício em resposta patológica após a quimioterapia neoadjuvante, melhor sobrevida livre de doença, maior sobrevida global e aumento das chances de cura<sup>183,184,185</sup>.

Diversos estudos vêm tentando consolidar o valor prognóstico do TILs nos tumores TN, sugerindo a necessidade de estratificar melhor esses achados, tendo em vista o seu comportamento heterogêneo<sup>186,187</sup>. Critérios padronizados para avaliar TILs no câncer de mama, mais especificamente no subtipo TN, demonstraram que a prevalência de infiltrado linfocitário tumoral predominante (LPBC) se correlacionou com um benefício no tempo de sobrevida livre de doença e de sobrevida global. Entretanto, esses benefícios não foram demonstrados em outros subtipos de cânceres de mama como os Luminais A e B, ou os HER-2 positivos. Embora o câncer de mama TN seja o subtipo mais associado ao infiltrado linfocitário tumoral, apenas uma minoria demonstra um significativo predomínio de linfócitos. Para esses casos específicos, a utilização de drogas imunomoduladoras vem assumindo um papel promissor como arsenal terapêutico, estimulando a atividade imunológica do infiltrado linfocitário peri tumoral, bloqueando a disseminação do tumor e oferecendo um ganho real na sobrevida global das pacientes<sup>188</sup>.

### 3.10 TRATAMENTO SISTÊMICO

Entre 1990 e 2010 as terapias sistêmicas para os cânceres de mama dos subtipos luminais A e B se mantiveram à base de antraciclinas, taxanos e a hormonioterapia. O melhor entendimento das vias de sinalização e de proliferação celular trouxe ao tratamento destes tipos tumorais drogas mais efetivas e menos tóxicas, que puderam substituir a terapia agressiva (quimioterapia) a que seriam submetidas, após a não eficácia de uma ou mais linhas de hormonioterapia. Assim, estas drogas puderam oferecer às pacientes ganho de sobrevida livre de progressão de doença e sobrevida global. Desde 2016, as terapias com os inibidores de quinases dependentes de ciclinas (CDKs) (como palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe) vem demonstrando importante ganho de sobrevida livre de progressão de doença e benefícios em sobrevida global nas pacientes com perfil IHQ luminais A e B metastáticos<sup>189,190,191,192,193,194,195</sup>.

Para os tumores de mama com fenótipos mais agressivos, como os com superexpressão do HER-2, tem-se utilizado estratégias terapêuticas com anticorpos monoclonais, como o trastuzumabe, o pertuzumabe, o trastuzumabe associado a emtansine (T-DM1), para o bloqueio desta superexpressão, tanto na neoadjuvância, promovendo um aumento significativo nas chances de cura, quanto na doença metastática, conseguindo oferecer às pacientes um importante prolongamento de seu tempo livre de progressão de doença. O medicamento lapatinibe é uma outra opção de terapia para pacientes com doença metastática, sobretudo quando acomete o sistema nervoso central. Desta forma, as pacientes podem apresentar maior chance de cura e sobrevida global semelhantes àquelas observadas nas portadoras de neoplasias menos agressivas<sup>25,26,196</sup>.

Atualmente, ainda não existe um esquema de quimioterapia ou terapia alvo padrão para o câncer de mama TN, seja na neoadjuvância, adjuvância ou no tratamento paliativo, sendo o tratamento definido com base no estadiamento clínico, radiológico, imunohistoquímico e cirúrgico<sup>197,198</sup>. O tratamento mais usual para os tumores TN é a quimioterapia, porém, existem evidências de que a quimioterapia neoadjuvante baseada em antraciclinas, taxanos e derivados da cisplatina, podem alcançar taxas de resposta patológica completa e de sobrevida global significativas, e

aumento das chances de cura<sup>10</sup>. O tratamento com quimioterapia neoadjuvante com derivados da platina também tem apresentado bons resultados para a inibição da evolução dos tumores TN com expressão do gene BRCA1<sup>199,200</sup>. Mesmo assim, alguns desses tumores podem apresentar comportamentos mais complexos, não alcançando uma resposta adequada após o tratamento, podendo manter volume de doença residual, recidiva precoce e evolução para o óbito, geralmente nos dois primeiros anos após seu diagnóstico<sup>69</sup>.

### **3.11 TERAPIAS ALVO**

O entendimento dos mecanismos fisiopatológicos, e sinalizadores moleculares pontuais, dos tumores de mama TN têm sido direcionados para a identificação de novas modalidades terapêuticas, no intuito de se obter melhorias nas respostas e minimização dos efeitos colaterais. Desta forma, a utilização de diversos agentes biológicos e imunomoduladores, direcionados para subtipos específicos do câncer de mama TN estão sendo investigados. Dentre estes agentes podemos citar os inibidores do fator de crescimento endotelial vascular, inibidores da poli-difosfato de adenosina-ribose polimerase (PARP), inibidores de fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)/proteína cinase específica de serina/treonina (AKT), o gene codificador da fosfatasetensina homóloga, inibidor do receptor do fator de crescimento endotelial (VEGFR), inibidor do receptor do fator de crescimento epidérmico, inibidores da via proteína e ligantes da proteína de morte programada 1 (PD1/PDL1), rapamicina alvo mamífero, oncogene Src, histona deacetilase (HDAC), receptores de androgênio, dentre outros.

#### **3.11.1 Inibidores do receptor de fator de crescimento epidérmico**

O receptor do fator de crescimento epidérmico, expresso em aproximadamente 50% dos tumores de mama TN subtipo basal, foi investigado como um alvo terapêutico promissor tendo em vista a dependência da via do EGFR para sua proliferação. A partir deste princípio, alguns estudos tentam comprovar a sensibilidade destas células tumorais aos inibidores do EGFR<sup>78,201</sup>.

A superexpressão do EGFR é mais comum no câncer de mama TN do que em outros subtipos. Em tumores com forte expressão do EGFR, a associação do anticorpo monoclonal cetuximab (combinado ou não com carboplatina) não ofereceu benefícios para a maioria das pacientes (80%). Uma justificativa para esse resultado desfavorável é que os cânceres de mama TN e basais geralmente exibem anormalidades no PTEN, que estão frequentemente associados à resistência às terapias anti-EGFR<sup>202,203</sup>.

### **3.11.2 Inibidores da enzima poli (difosfato de adenosina-ribose) polimerase**

As PARPs correspondem a uma família de enzimas multifuncionais que fazem parte do mecanismo de reparo da fita do DNA, por isto têm sido um alvo clínico promissor no tratamento do câncer de mama TN. Estudos utilizando inibidores da PARP vem demonstrando atividade clínica promissora, com resultados sólidos não apenas nas pacientes portadoras da mutação no BRCA, como também, naquelas que apresentam tumores TN esporádicos<sup>204,205,206,207,208</sup>.

### **3.11.3 Inibidores de defosfatidilinositol 3-quinase / proteína cinase específica de serina/treonina / rapamicina alvo mamífero**

A via de sinalização PI3K/AKT/mTOR é frequentemente ativada em diversos tipos de neoplasias e está diretamente relacionada a processos de crescimento, proliferação e tempo de vida das células<sup>209</sup>. Há menos de uma década, essa via de sinalização vem despertando interesse e se tornando importante perspectiva terapêutica, por promover crescimento celular, síntese de proteínas, invasão e migração celular, e sua sobrevivência. A alteração genética mais comum da via de sinalização PI3K encontrada no câncer humano é a inativação do gene supressor de tumor PTEN, que é um dos reguladores negativos desta via<sup>210,211,212</sup>.

A ativação da via PI3K/AKT tem sido associada a mau prognóstico e resistência ao tratamento quimioterápico, e a utilização concomitante de inibidores dessa via com quimioterapia parece apresentar um efeito sinérgico<sup>213,214</sup>.

A mutação do PI3K está presente em até 40% dos cânceres de mama luminais, onde sua utilização promoveu significativo ganho de sobrevida livre de progressão de doença. No câncer de mama TN essa mutação pode ser encontrada em menos de 10% dos casos<sup>215</sup>.

#### **3.11.4 Gene codificador da fosfatase tensina homóloga (PTEN)**

O gene PTEN é um supressor de tumor, que tem como substrato principal o fosfatidilinositol-trifosfato (PIP3). A proteína PTEN atua como um antagonista na via PI3K/AKT, mantendo baixos níveis de PIP3. Quanto maior a concentração de PIP3, maior a sinalização da via PI3K/AKT, que promove inibição do ciclo celular, migração, metástase e apoptose. A ocorrência de perda da função do gene PTEN é maior na doença metastática agressiva, o que significa que pode ser usado como um biomarcador para o prognóstico na distinção de tumores indolentes daqueles que são agressivos. A significância das mutações PTEN que resultam em expressão variável deste gene, bem como o seu impacto no prognóstico do câncer de mama ainda não está bem estabelecida. Entretanto, uma associação estatisticamente significativa entre a perda de PTEN e o câncer de mama TN foi encontrada em mulheres afrodescendentes, onde a sua perda foi marginalmente associada a metástases à distância<sup>216</sup>.

#### **3.11.5 Inibidores do fator de crescimento do endotélio vascular e do receptor do fator de crescimento do endotélio vascular.**

Há mais de uma década, estudos preliminares já indicavam o papel dos processos de indução na formação de novos vasos (neoangiogênese) para a disseminação angiolinfática do câncer de mama, estando este processo relacionado com a superexpressão de fatores de crescimento, como VEGF e a angiopoietina. Tendo em vista as evidências de que o VEGF está diretamente relacionado à neoangiogênese, através da sua ligação ao VEGFR, a perspectiva do surgimento de drogas ativas que inibam esta via de sinalização no câncer de mama TN metastático vem sendo estudada com entusiasmo<sup>217,218,219</sup>.



Estudos que avaliaram a adição do anticorpo monoclonal anti-VEGF (bevacizumab) aos esquemas de quimioterapia em pacientes metastáticas demonstraram ganho de sobrevida livre de progressão da doença. A utilização da bevacizumabe nos esquemas de quimioterapia com capecitabina ou antraciclicos/taxanos nas pacientes TN também trouxe benefícios com aumento significativo na sobrevida livre de progressão e tendência a ganho de sobrevida global<sup>186,220,221</sup>.

### **3.11.6 Inibidores da proteína/ligantes da proteína de morte programada 1 (PD1/PDL1)**

A PD1 é uma proteína de membrana da superfície celular que pode ser expressa por várias células imunes, como os linfócitos T. Esta é ativada por seus ligantes PDL1 e PDL2, que são expressos por linfócitos B e por células apresentadoras de antígenos. Diversas células tumorais podem expressar PDL1 e, conseqüentemente, são capazes de inibir uma possível resposta imune. Ensaio clínico que testaram uma nova classe de antineoplásicos, os imunomoduladores, medicamentos anti-PD1 ou anti-PDL1 para restaurar a imunidade anticâncer têm mostrado resultados promissores em melanomas, carcinomas renais, pulmonares prostáticos e da bexiga<sup>222,223,224</sup>.

A regulação positiva da PDL1 pode ser associada a características de mau prognóstico do tumor de mama, com regulação positiva mais frequente nos TN (subtipo basal) e nos que superexpressam o HER-2, quando comparado aos subtipos luminais A ou B. Recentes estudos utilizando o Pembrolizumabe, um inibidor do PD1 e o Atezolizumabe, um inibidor de PDL1, demonstraram uma atividade antitumoral promissora, com resposta patológica completa, quando foi utilizado concomitante à quimioterapia neoadjuvante em pacientes portadoras de câncer de mama TN<sup>225,226,227,228,229,230</sup>

### **3.12. Fatores socioeconômico demográficos de mulheres portadoras de câncer de mama.**

Estudos revelam que mulheres com baixo índice de desenvolvimento socioeconômico, com acesso precário à educação e atenção primária em saúde geralmente são diagnosticadas com doenças mais avançadas, maiores taxas de recidiva, menores chances de cura e são menos propensas a tratamentos mais conservadores. Outras condições como multiparidade, menarca precoce, baixas taxas de amamentação e adiposidade elevada também estão associadas a perfis de doenças agressivas e são comumente identificadas nesse contexto social<sup>231</sup>.

Esta população é menos propensa a realizar, de forma adequada, a pesquisa de linfonodo sentinela ou abordagem axilar quando necessário. Além disso, devido às dificuldades de acesso à assistência médica, há um retardo no início dos tratamentos de quimioterapia, radioterapia ou hormonioterapia adjuvantes para essas mulheres, o que também justifica o impacto negativo no seu prognóstico<sup>232</sup>.

Questões étnicas, além das socioeconômicas também estão envolvidas na incidência de perfis tumorais mais agressivos e a respostas menos favoráveis aos tratamentos disponíveis. Na população afrodescendente, além de haver uma maior incidência de tumores triplo negativos, aquelas que expressam receptores hormonais, e que se beneficiariam com a indicação de terapia endócrina, essa é menos eficaz quando comparada à população caucasiana<sup>233</sup>.

## **4. JUSTIFICATIVA**

O câncer de mama é a neoplasia mais incidente e com a maior taxa de mortalidade em mulheres. Estes tumores acometem pacientes de diferentes idades e etnias, entretanto, os tipos mais agressivos são mais frequentes em pacientes afrodescendentes.

O estudo das características sociodemográficas das participantes e a correlação destas variáveis com a incidência, prevalência e apresentações clínicas dos diferentes tipos de câncer de mama nesta população, se justifica por poder subsidiar o

entendimento de comportamentos específicos dos perfis e comportamentos de cada tipo tumoral, importantes para a melhoria do diagnóstico, tratamento e prognóstico da doença, assim como, a melhoria da qualidade de vida das pacientes.

Além disso, os resultados deste estudo podem estimular um trabalho de educação continuada na comunidade, visando a redução de riscos, aumento de diagnósticos precoces e intervenções profiláticas, e terapêuticas primárias mais rápidas e eficazes para a redução da incidência e mortalidade das mulheres.

## **5. CASUÍSTICA E METODOLOGIA**

### **5.1 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo e prospectivo, através da análise dos prontuários e entrevistas por telefone realizadas com mulheres atendidas de 2012 a 2020, em Santo Antônio de Jesus, Bahia (SAJ, BA).

### **5.2 Critérios de inclusão e exclusão**

Todas as mulheres admitidas de maio de 2012 a janeiro de 2020, no Centro de Oncologia e Hematologia (ONCOCENTER), em Santo Antônio de Jesus, Bahia, com mais de 18 anos de idade e comprovação de acometimento de câncer de mama, através de biópsia, foram incluídas neste estudo.

Pacientes que não atendiam ao critério de inclusão, ou seja, menores de 18 anos, somente com suspeita de câncer de mama e/ou com outros tipos de câncer, foram excluídas deste estudo.

### **5.3 Dados epidemiológicos**

Os dados sociodemográficos (procedência, idade, cor/raça autodeclarada, situação conjugal, número de filhos, escolaridade, renda mensal e número de dependentes) foram coletados dos prontuários das pacientes e através de respostas

obtidas de um questionário semiestruturado (Anexo 3), que foi aplicado pessoalmente (durante as consultas) ou via telefônica.

Vale ressaltar que quanto à variável etnia ou cor/raça autorreferida o IBGE refere-se aos afrodescendentes como pretos e pardos<sup>234</sup>, por este motivo este estudo também utilizou essa nomenclatura.

Um total de 249 mulheres diagnosticadas com câncer de mama, atendidas no Centro de Oncologia e Hematologia de Santo Antônio de Jesus – BA, participaram deste estudo. Os dados foram coletados por conveniência no período de maio de 2012 a janeiro de 2020.

#### **5.4 Dados clínicos**

Os dados clínicos dos tumores de mama foram obtidos através da análise dos prontuários, onde foram verificados os resultados dos exames de imagens, responsáveis pela investigação do estadiamento dos tumores, e dos resultados histopatológicos associados aos imunohistoquímicos, que definiram o diagnóstico, os subtipos (luminal A, luminal B, triplo negativo ou com superexpressão do HER-2) e o grau tumoral, assim como, presença ou ausência de comprometimento linfonodal. A sobrevida das pacientes com o perfil imunohistoquímico de tumor TN foi comparada com os outros subtipos encontrados neste estudo e com registros existentes na literatura.

Com relação ao tratamento foi verificado se a paciente realizou tratamento primário com quadrantectomia, mastectomia, quimioterapia neoadjuvante, quimioterapia adjuvante à base de antracíclicos e taxanos, tratamentos com antracíclicos, taxanos e trastuzumabe e outros. Também foi avaliado se as pacientes foram submetidas ou não ao tratamento de hormonioterapia com tamoxifeno, com inibidor de aromatase ou com inibidor de aromatase associado ao análogo do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH). Os tratamentos com radioterapia foram analisados através dos relatórios encaminhados pelos radioterapeutas, para verificação se houve ou não a inclusão da fossa supraclavicular e topografia de axila. As terapias alvo com algum anticorpo monoclonal também foram verificadas. A

evolução terapêutica também foi analisada com os registros de recidiva do tumor ou óbito da paciente.

## **5.5 Análises estatísticas**

Os dados foram analisados com o software Statistical Package for Sciences (SPSS) (versão 14.0, IBM, Armonk, NY, USA) para a realização de uma análise descritiva (frequência absoluta e relativa, média e desvio padrão), com a finalidade de identificar as características gerais e específicas das amostras estudadas.

O método de Chi-Quadrado de Pearson foi utilizado para fazer as correlações entre as proporções das variáveis categóricas analisadas.

A análise descritiva foi calculada a partir da frequência absoluta e relativa das seguintes variáveis: procedência, faixa etária, etnia, religião, situação conjugal, quantidade de filhos, escolaridade, renda mensal, dependentes para a renda familiar declarada, tipo histológico, tamanho do tumor, comprometimento linfonodal, estadiamento clínico, presença de infiltrado angiolímfático, grau, presença de metástase, local das metástases, RE, RP, HER-2, Ki-67, TN, perfil IHQ, tratamento primário, RTx, HTx, Plano de saúde, recidiva e óbito.

Além disso, o teste Chi-Quadrado de Pearson também foi aplicado para análises de correlações entre variáveis para a identificação de possíveis significâncias estatísticas entre elas. As correlações realizadas foram: i) estadiamento clínico com faixa etária, etnia, renda mensal, escolaridade, quantidade de filhos, perfil IHQ e recidiva; ii) perfil IHQ com faixa etária, etnia e recidiva; e iii) perfil IHQ triplo negativo com faixa etária, etnia, renda mensal, escolaridade, quantidade de filhos, grau, infiltrado angiolímfático, recidiva, tamanho do tumor, comprometimento linfonodal, estadiamento clínico, Ki67 e tratamento primário.

## **5.6 Aspectos éticos**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública em 29 de junho de 2018, através do CAAE: 87677018.9.0000.5544 (Anexo 4). Os participantes da pesquisa foram devidamente

esclarecidos quanto aos objetivos e desenvolvimento do trabalho, possíveis riscos e benefícios, e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 5), conforme determina a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde em humanos, para garantia do sigilo dos dados.

## 6. RESULTADOS

Com relação à procedência das mulheres participantes do estudo verificou-se que a maioria era de cidades do Recôncavo da Bahia (86,3%) como Santo Antônio de Jesus (44,6%), Nazaré (6,8%), Cruz das Almas (5,6%), Castro Alves (3,6%), Conceição de Almeida (3,2%), Amargosa (3,2%), Sapeaçú (3,2%), Mutuípe (3,2%), São Felipe (2,8%), Lage (2,4%) e Salinas da Margarida (1,6%), enquanto que em menor porcentagem de cidades de outras regiões (19,7%).

A distribuição etária das participantes deste estudo indica que a média de idade das mulheres com câncer de mama foi de 54,39 anos. Analisando todas as faixas etárias, a maior incidência ocorreu em mulheres acima dos 50 anos (55,4%). Porém, a análise de cada faixa etária separadamente indicou que as mulheres com idade entre 41 e 50 anos foram as que apresentaram maior incidência, em torno de 26,5%. A maioria das participantes se autodeclarou afrodescendente (parda ou preta), correspondendo a 76,7% da população. O perfil da amostra estudada, em relação à situação conjugal, número de filhos, renda mensal, número de dependentes da renda mensal, presença ou ausência de plano de saúde e escolaridade estão expressos na Tabela 1.

Tabela 1. Características descritivas das pacientes com câncer de mama, atendidas no Centro de Oncologia e Hematologia (ONCOCENTER) em Santo Antônio de Jesus (BA), no período de 2012 a 2020. N = número absoluto.

Variáveis	Frequência (N)	Porcentagem (%)
<b>Situação conjugal</b>		
Solteira	53	21,3
Casada / União estável	145	58,4
Separada / Divorciada / Viúva	51	20,5
<b>Nº de filhos</b>		

Nenhum	43	17,3
1-2	145	58,2
≥3	61	24,5
<b>Renda mensal</b>		
Até 3 salários mínimos	170	68,3
4 ou mais salários	77	30,9
Não sabe	2	0,8
<b>Nº de dependentes da renda mensal</b>		
1-2	114	45,8
≥3	135	54,2
<b>Plano de Saúde</b>		
Sim	100	40,2
Não	149	59,8
<b>Escolaridade</b>		
Baixa escolaridade	77	31
Média escolaridade	121	38,5
Alta escolaridade	51	20,5

A tabela 2 apresenta uma correlação entre variáveis socioeconômicas e a etnia, sendo possível observar uma inferioridade da média de renda mensal entre as mulheres afrodescendentes comparadas às não afrodescendentes, com tendência à significância estatística ( $p=0,059$ ). Não houve significância estatística para as demais variáveis.

Tabela 2. Associação entre variáveis socioeconômicas e demográficas, segundo o critério afrodescendência, nas pacientes portadoras de câncer de mama, atendidas no Centro de Oncologia e Hematologia (ONCOCENTER) em Santo Antônio de Jesus (BA), no período de 2012 a 2020.

<b>Variáveis</b>	<b>Afrodescendentes n (%)</b>	<b>Não Afrodescendentes n (%)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Situação conjugal</b>			
Solteira	46 (24,1)	7 (12,1)	0,141
Casada / União estável	108 (56,5)	37 (63,8)	
Separada / Divorciada / Viúva	37 (19,4)	14 (24,1)	
<b>Número de filhos</b>			
Nenhum filho	34 (17,8)	9 (15,5)	0,612
De 1 a 2 filhos	108 (56,5)	37 (63,8)	
3 ou mais filhos	47 (25,7)	12 (20,7)	
<b>Renda mensal</b>			<b>0,059</b>

Até 3 salários	137 (71,7)	33 (56,9)	
4 ou mais salários	52 (27,2)	25 (43,1)	
Não sabe especificar	2 (1)	0	
<b>Escolaridade</b>			
Baixa escolaridade	63 (33)	14 (24,1)	0,224
Média escolaridade	93 (48,7)	28 (48,3)	
Alta escolaridade	35 (18,3)	16 (27,6)	
<b>Idade</b>			
Até 40 anos	37 (19,4)	13(22,4)	0,147
41 – 50 anos	54 (28,3)	9 (15,5)	
Acima dos 50 anos	100 (52,4)	36 (61,5)	

A tabela 3 descreve uma comparação das variáveis clínicas entre as etnias afrodescendentes e não afrodescendentes. O delineamento do perfil clínico dos tumores de mama das participantes do estudo foi realizado com a análise das características: tipo e grau histológicos, perfil imunohistoquímico, estadiamento clínico, comprometimento linfonodal, infiltrado angiolímfático, presença ou ausência de metástase ao diagnóstico, local da metástase identificada ao diagnóstico, tipo de tratamento primário, realização ou não de radioterapia ou hormonioterapia adjuvantes, presença ou ausência de recidiva e óbito. Vale ressaltar que somente 17 pacientes foram a óbito (6,8%), e destas 6 (35%) tinham idade inferior a 50 anos, 7 (41,2%) tinham o tumor com perfil IHQ triplo negativo e 10 (58,8%) não tinham plano de saúde.

Os resultados indicaram uma maior prevalência do tumor do tipo ductal infiltrante para ambas as etnias, uma incidência de 56,6% de tumores em estágios iniciais ao diagnóstico (IA, IB, IIA e tumor *in situ*), enquanto cerca de 38,5% apresentavam tumores localmente avançados (IIB, IIIA e IIIB) e apenas 4,9% dos tumores apresentavam doença metastática ao diagnóstico, sendo os ossos o principal sítio de metástases ao diagnóstico.

Com relação ao grau histológico a maioria apresentou grau moderado de diferenciação celular (grau 2). Com base no perfil IHQ verificou-se uma maior prevalência do tumor luminal A, tanto na população afrodescendente quanto na não afrodescendente, e em todas as faixas etárias, exceto entre 51 e 60 anos (Gráfico 4). A presença de infiltrado angiolímfático foi menos evidente nessa população, obtendo significância estatística ( $p=0,034$ ).



Tabela 3. Associação ente variáveis clínicas e afrodescendência nas pacientes portadoras de câncer de mama, atendidas no Centro de Oncologia e Hematologia (ONCOCENTER) em Santo Antônio de Jesus (BA), no período de 2012 a 2020.

Variáveis	Afrodescendentes n (%)	Não Afrodescendentes n (%)	Valor de p
<b>Tipo histológico</b>			
Ductal infiltrante	174 (91,1)	52 (89,7)	0,912
Lobular infiltrante	5 (2,6)	2 (3,4)	
Ductal <i>in situ</i>	8 (4,2)	2 (3,4)	
Metaplásico	3 (1,6)	1 (1,7)	
Outros	1 (0,5)	1 (1,7)	
<b>Grau</b>			
1	9 (4,7)	4 (6,9)	0,781
2	135 (70,7)	41 (70,7)	
3	47 (24,6)	13 (22,4)	
<b>Perfil imunohistoquímico</b>			
Luminal A	70 (36,6)	27 (46,6)	0,603
Luminal B	48 (25,1)	12 (20,7)	
Triplo negativo	45 (23,6)	12 (20,7)	
HER-2 (+++)	28 (14,7)	7 (12,1)	
<b>Estadiamento clínico</b>			
IA	48 (25,1)	21 (36,2)	0,430
IB	3 (1,6)	0	
IIA	49 (25,7)	12 (20,7)	
IIB	27 (14,1)	6 (10,3)	
IIIA	30 (15,7)	6 (10,3)	
IIIB	21 (11)	6 (10,3)	
IV	7 (3,7)	5 (5,6)	
Tumor <i>in situ</i>	6 (3,1)	2 (3,4)	
<b>Comprometimento linfonodal</b>			
Sem comprometimento	115 (60,2)	39 (67,2)	0,616
Até 2 linfonodos	34 (17,8)	8 (13,8)	
3 ou mais linfonodos	42 (22)	11 (19)	
<b>Infiltrado angiolinfático</b>			
Sim	69 (36,1)	30 (61,7)	0,034
Não	122 (63,9)	28 (48,3)	
<b>Local de metástase ao diagnóstico</b>			
Sem metástase	182 (95,3)	52 (89,7)	0,119
Osso	5 (2,6)	5 (8,6)	
Pulmão e pleura	3 (1,6)	0	
Múltiplos locais	1 (0,5)	1 (1,7)	

<b>Tratamento primário</b>			
Quadrantectomia	98 (51,3)	31 (53,4)	0,184
Mastectomia	34 (17,8)	14 (24,1)	
Quimioterapia neoadjuvante	53 (27,7)	10 (17,2)	
Tratamento paliativo	3 (1,6)	3 (5,2)	
Hormonioterapia neoadjuvante	3 (1,6)	0	
<b>Radioterapia</b>			
Não realizou	19 (9,9)	10 (17,2)	0,234
Realizou sem fossa	115 (60,2)	35 (60,2)	
Realizou com fossa	57 (29,8)	13 (22,4)	
<b>Hormonioterapia (HTx)</b>			
Não realizou	81 (42,4)	24 (41,3)	0,476
Tamoxifeno	63 (33)	20 (34,4)	
Inibidor de aromatase	35 (18,3)	13 (22,4)	
Inibidor de aromatase + Análogo LHRL	13 (0,07)	1 (0,02)	
<b>Recidiva</b>			
Sim	24 (12,6)	8 (13,8)	0,807
Não	167 (87,4)	50 (86,2)	
<b>Óbito</b>			
Sim	13 (6,8)	4 (6,9)	0,981
Não	178 (93,2)	54 (93,1)	

A tabela 4 evidencia significância estatística favorecendo o baixo índice de recidiva quanto ao estadiamento ( $p=0,027$ ) e quanto ao perfil IHQ ( $p=0,026$ ). Os dados que para recidiva foram apresentados como “não se aplica” referem-se aos tumores metastáticos ao diagnóstico. Os resultados demonstraram também que a idade e o número de filhos das pacientes deste estudo não se associaram a uma maior taxa de recidiva.

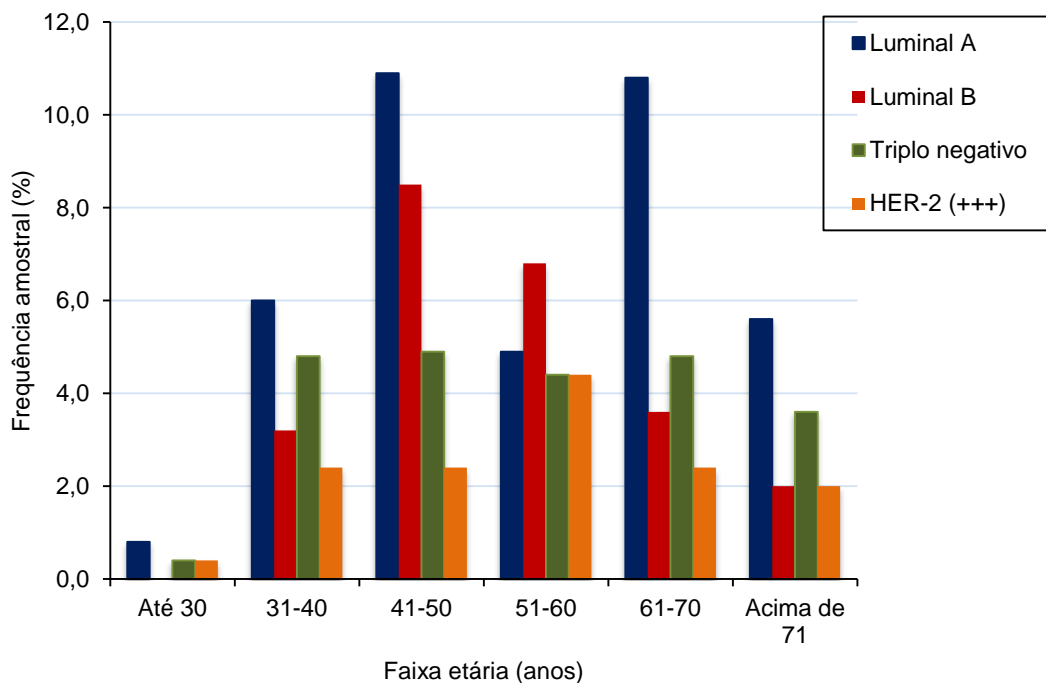
Tabela 4. Associação entre as características clínicas, estadiamento patológico e perfil IHQ com recidiva nas pacientes atendidas no Centro de Oncologia e Hematologia (ONCOCENTER) em Santo Antônio de Jesus (BA), no período de 2012 a 2020.

Variáveis	Recidiva NÃO n (%)	Recidiva SIM n (%)	Valor de p
<b>Estadiamento patológico</b>			
IA	65 (26,1)	4 (1,6)	0,027
IB	2 (0,8)	1 (0,4)	
IIA	56 (22,5)	5 (2,0)	
IIB	58 (11,2)	5 (2,0)	
IIIA	31 (12,4)	5 (2,0)	

IIIB	18 (7,2)	9 (3,6)	
IV	10 (4,0)	2 (0,8)	
Tumor <i>in situ</i>	7 (2,8)	1 (0,4)	
<b>Perfil IHQ</b>			
LUMINAL A	91 (35,6)	6 (2,4)	
LUMINAL B	48 (19,3)	12 (4,8)	0,026
TRIPLO NEGATIVO	46 (18,5)	11 (4,4)	
HER-2 (+++)	32 (12,9)	3 (1,2)	

Os tumores HER-2 (+++) foram os menos incidentes, entretanto, os mais frequentes na faixa etária entre 51 e 60 anos. Em geral a distribuição dos tipos luminal B e triplo negativo foi bastante semelhante (24,1 e 22,9%, respectivamente), porém o luminal B foi mais incidente em mulheres entre 41 e 60 anos, enquanto o TN apresentou incidência semelhante nas mulheres de todas as faixas etárias analisadas, exceto as que tinham menos de 30 anos (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Frequência relativa (%) do perfil imunohistoquímico dos tumores de mama nas diferentes faixas etárias das pacientes atendidas no Centro de Oncologia e Hematologia (ONCOCENTER) em Santo Antônio de Jesus (BA), no período de 2012 a 2020.

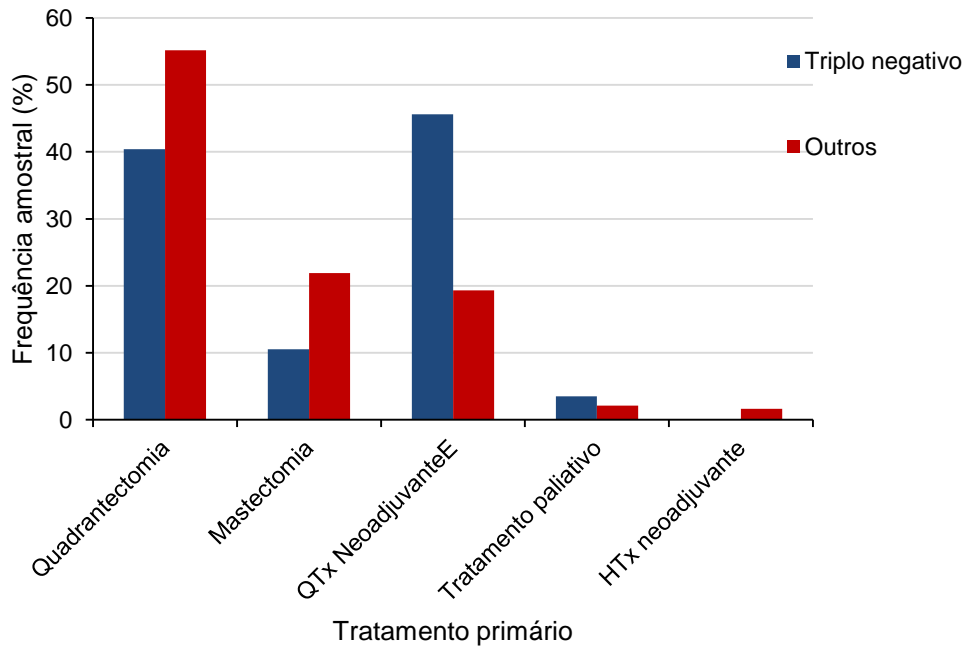


Os tumores de maior agressividade, como o HER-2 (+++) ou triplo negativos, apresentaram maiores graus histológicos ao diagnóstico. Para os HER-2 (+++), 62,8%

(22/35) expressaram grau II e 31% (11/35) grau III. Quanto aos triplo negativos 33% (19/57) foram identificados como grau II e 62% (35/57) como grau III (Gráfico 1).

Quanto ao tratamento primário realizado após o diagnóstico, a cirurgia foi utilizada em 71,1% das pacientes, e destas, aproximadamente 52% foram submetidas a cirurgia conservadora (quadrantectomia). A quimioterapia neoadjuvante foi administrada em 25,3% das pacientes como modalidade inicial de tratamento. A análise dos tumores com o perfil IHQ triplo negativo, demonstrou que esta modalidade terapêutica foi realizada em 45,6% das pacientes (Tabela 4; Gráfico 2).

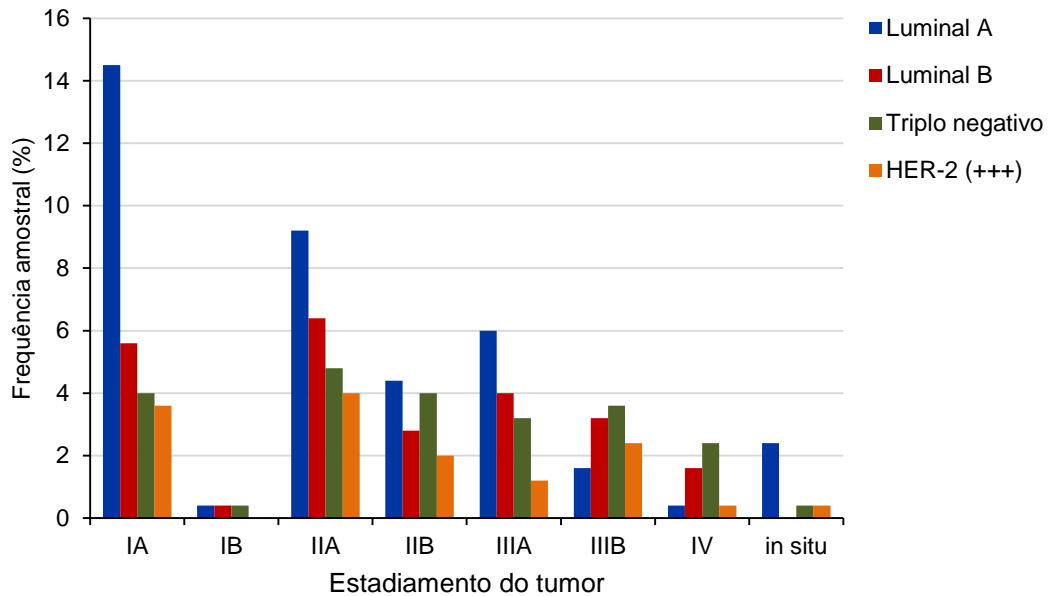
Gráfico 2 – Frequência relativa (%) do tipo tratamento primário nos tumores de mama triplo negativo e outros (não TN) das pacientes atendidas no Centro de Oncologia e Hematologia (ONCOCENTER), em Santo Antônio de Jesus (BA), no período de 2012 a 2020.



Quanto à análise entre as variáveis estadiamento clínico e perfil IHQ observou-se uma prevalência de 26,5% de luminais A nas pacientes diagnosticadas em estadiamentos precoces (IA, IB, IIA e *in situ*). Entretanto para os estadiamentos localmente avançados e avançado (IIB, IIIA, IIIB e IV), observou-se uma prevalência elevada (13,2%) do perfil triplo negativo, superior até mesmo ao perfil luminal A (12,4%). Dos 57 casos de tumores triplo negativos, 29,8% apresentaram

estadiamento III (IIIA e IIIB), enquanto que 10,5% apresentaram estadiamento IV (Gráfico 3).

Gráfico 3 – Frequência relativa (%) do estadiamento clínico e perfil imunohistoquímico dos tumores de mama, das pacientes atendidas no Centro de Oncologia e Hematologia (ONCOCENTER) em Santo Antônio de Jesus (BA), no período de 2012 a 2020.



Devido ao fato da população do estudo ser majoritariamente afrodescendente e segundo estudos anteriores, esta etnia apresentar uma maior incidência de tumores agressivos, o tumor com o perfil IHQ triplo negativo foi analisado separadamente para a verificação de algumas de suas características específicas. Das 57 pacientes com perfil triplo negativo, 78,9% eram afrodescendentes, 77,2% possuíam uma renda inferior a 3 salários mínimos, 47,3% não possuíam ensino médio completo e apenas 15,8% possuíam ensino superior completo. Além disso, 73,7% tiveram até 2 filhos e somente 26,3% tiveram 3 filhos ou mais. Quanto as características histopatológicas 61,4% apresentaram grau histológico 3 e 42,1% apresentavam infiltrado angiolinfático. Ao diagnóstico 56,1% não apresentaram comprometimento linfonodal e 17,4% apresentaram mais de 4 linfonodos comprometidos. Durante o período de acompanhamento destas pacientes 15,8% apresentaram recidiva e 12,3% evoluíram para óbito.

## 7. DISCUSSÃO

Este estudo foi realizado com mulheres do Recôncavo da Bahia, onde a população é predominantemente afrodescendente. Recentes evidências sugerem que a neoplasia de mama é uma das principais causas de morte relacionadas ao câncer, em mulheres com 45 anos de idade <sup>235</sup>.

O câncer de mama é uma patologia altamente heterogênea, com características biológicas complexas, algumas delas ainda inexploradas e potencialmente agressivas. As estratégias de gestão, recomendações e opções de rastreamento precisam levar em consideração diferentes variáveis, como idade, fatores sociodemográficos, hábitos de vida, histórico familiar e biologia tumoral, dentre outros.

De Santis e colaboradores<sup>236</sup> descreveram que a idade média ao diagnóstico do câncer de mama foi de 61 anos, sendo de 58 anos em mulheres afrodescendentes e de 62 anos em mulheres não afrodescendentes. O atual estudo demonstrou uma idade média de 54,4 anos ao diagnóstico, sendo de 53,5 anos em mulheres afrodescendentes e de 57,3 anos nas mulheres não afrodescendentes.

A maioria dos estudos anteriores demonstraram que a incidência do câncer de mama é maior em mulheres com idade acima dos 50 anos<sup>42,236,237</sup>, período no qual são realizados os exames de rastreamento do câncer de mama no Brasil. Entretanto, sociedades referências em oncologia como a National Comprehensive Cancer Network (NCCN), a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), dentre outras, sugerem que os exames de rastreamento sejam realizados a partir dos 40 anos, visando diagnosticar as doenças mais agressivas, sobretudo nas mulheres com maior vulnerabilidade como as afrodescendentes. Ainda que a população brasileira apresente uma extensa miscigenação étnica e uma elevada percentagem de afrodescendentes, o Ministério da Saúde não recomenda a realização do rastreamento com mamografia em mulheres com idade inferior a 50 anos<sup>238</sup>. Apesar da idade média ao diagnóstico ter sido acima de 50 anos, uma parcela significativa (44,6%) das participantes deste estudo tinha idade inferior a 50 anos. Corroborando com Boyle e colaboradores<sup>45</sup>, a não identificação precoce da patologia nestas mulheres jovens, afrodescendentes, socialmente vulneráveis e sujeitas a uma variante mais agressiva, perpetuam

diagnósticos mais avançados, não sendo possível a realização de tratamentos conservadores e a minimização de agravos da doença como sequelas cirúrgicas, secundárias a quimioterapia e radioterapia. Assim, a taxa de mortalidade e os custos com o tratamento poderiam se manter mais elevados. Logo, a redução da idade de realização da primeira mamografia de rastreamento do câncer de mama para 40 anos, possivelmente poderia trazer um impacto significativo no aumento do diagnóstico de câncer de mama em estágios iniciais, com benefício da redução da mortalidade, principalmente em uma população socialmente vulnerável e sujeita a variantes mais agressivas.

Estudos anteriores demonstraram que o número de gestações e o número de filhos, poderiam estar diretamente associados ao aumento do risco de câncer de mama triplo negativo e redução nos subtipos luminais. Por outro lado, o tempo de amamentação estaria associado à redução do risco de acometimento do tumor triplo negativo<sup>239,240,241</sup>. Segundo Palmer<sup>239</sup>, o perfil mais agressivo do câncer de mama, como o triplo negativo, acomete principalmente mulheres afrodescendentes em condições sociais desprivilegiadas, com maior número de filhos em idade precoce e menor período de amamentação, quando comparadas com as mulheres de etnia branca. O atual estudo não evidenciou significância estatística entre a relação do número de filhos, etnia com o perfil do câncer triplo negativo.

Recentemente, uma metanálise que avaliou 25 estudos, sugeriu que as condições sociodemográficas, como renda e escolaridade, poderiam estar associadas com os índices de sobrevida ao câncer de mama<sup>242</sup>. Apesar da população deste estudo apresentar características sociodemográficas desfavoráveis, a maioria dos tumores diagnosticados apresentou comportamento de baixa agressividade, sendo mais de 50% submetidos a cirurgia conservadora como tratamento primário, apresentando taxas de recidiva e de mortalidade bastante reduzidas. Além disso, a relação entre taxa de recidiva e presença de infiltrado angiolinfático demonstrou significância estatística favorável a um perfil de doença de baixa agressividade.

Quanto ao perfil imunohistoquímico dos tumores de mama, os resultados deste estudo corroboram com recentes achados, quanto à elevada prevalência dos tumores luminais A e B, e a baixa dos com perfil HER-2 (+++). Entretanto, mesmo com baixa prevalência, o tumor triplo negativo ainda foi superior (23,6% para mulheres

afrodescendentes e 20,7% para as não afrodescendentes) ao observado em alguns estudos, que descreveram uma variação entre 12% a 15%, independente da etnia<sup>242,243</sup>. A relação entre taxa de recidiva com o estadiamento inicial ao diagnóstico e os subtipos histológicos também demonstraram significância estatística favoráveis a um perfil de doença de baixa agressividade.

Diferente dos resultados encontrados por Li e colaboradores<sup>244</sup>, que evidenciou uma elevada incidência de tumores com grau I de diferenciação histológica, este estudo apresentou 70,7% dos tumores caracterizados histologicamente como grau II, que é um grau moderado de diferenciação. Vale ainda ressaltar que mesmo com um perfil histológico de maior agressividade (grau II), 68% das pacientes foram diagnosticadas ainda em estadiamentos iniciais, demonstrando um comportamento clínico tumoral mais indolente. Quanto aos tumores mais agressivos, como HER-2 (+++) e triplo negativo, os resultados corroboraram com estudos anteriores, apresentando maior grau histológico (graus II e III)<sup>42,66</sup>.

Quanto ao estadiamento e prognóstico dos tumores triplo negativos, os resultados encontrados demonstraram baixas incidências para os estadiamentos III e IV, menor risco de recidiva e mortalidade precoce, quando comparados com os encontrados em estudos anteriores<sup>69,245</sup>.

Na última década, a realização da quimioterapia neoadjuvante tem sido preferencialmente indicada por modificar em até 25% a indicação de mastectomia para a cirurgia conservadora, por permitir observar a sensibilidade do tumor ao tratamento em tempo real e por favorecer o aumento da sobrevida global nas pacientes que alcançaram resposta patológica completa<sup>246,247</sup>. Apesar destas evidências, o estudo atual não indicou diferenças entre os resultados obtidos para as pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante e aquelas tratadas com cirurgia como primeira opção terapêutica. Estes achados possivelmente estão associados ao elevado índice de estadiamento precoce evidenciado na população estudada, situação à qual a quimioterapia neoadjuvante não apresenta tanto impacto no prognóstico<sup>248</sup>.

Independente do perfil imuhistoquímico, o tratamento com radioterapia adjuvante é mandatório quando é realizada cirurgia conservadora ou mastectomia com doença de alto risco (câncer de mama inflamatório, mais de 03 linfonodos axilares



comprometidos, margens cirúrgicas comprometidas ou tumores maiores que 5,0 cm). Nas pacientes com perfil triplo negativo, mesmo com doença localizada submetidas à mastectomia, ainda que a indicação da radioterapia seja controversa, há uma tendência em indicá-la por esta contribuir para a redução das taxas de recidiva local<sup>249,250</sup>. Os resultados obtidos demonstraram que a grande maioria (92%) das pacientes com câncer de mama triplo negativo foram submetidas a radioterapia, independente da cirurgia realizada, corroborando com as atuais indicações terapêuticas<sup>251</sup>.

## **8. CONCLUSÃO**

O presente estudo oferece indícios que o rastreamento do câncer de mama poderia ser realizado em uma idade mais precoce, podendo no âmbito populacional aumentar o diagnóstico de tumores em estágios mais iniciais, com melhores chances de tratamentos menos agressivos e maiores chances de cura, sobretudo na população afrodescendente.

As características biológicas identificadas nos cânceres de mama da população estudada, como elevada prevalência de tumores com moderado grau de diferenciação histológica, elevada prevalência de comprometimento linfonodal mesmo em doenças precoces e taxa de tumores triplo negativos não se relacionou a uma maior frequência de recidiva ou mortalidade.

A população deste estudo apresentou uma prevalência maior de tumores triplo negativos, entretanto, sem cursar para um pior prognóstico, como esperado.

Como os resultados encontrados neste estudo, principalmente os referentes aos tumores triplo negativos evidenciaram características clínicas diferentes de muitos estudos anteriores, e para melhor elucidar o comportamento biológico menos agressivo destes tumores, sugere-se ainda um estudo mais detalhado da biologia celular e uma análise do perfil genético desta população.

## 9. REFERÊNCIAS

- 1- Instituto Nacional de Câncer [homepage na internet]. Controle do câncer de mama – Conceito e Magnitude. (2021). [acesso em 27 mar 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>
- 2- Goldstein MR, Mascitelli L. Incidence rate of breast cancer in young women. JAMA. [periódicos na Internet]. 2013 Jun [acesso em 27 mar 2021]; 309(23):2434. doi: 10.1001/jama.2013.6447. PMID: 23780449. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1697952>
- 3- Thornton H, Pillarisetti RR. 'Breast awareness' and 'breast self-examination' are not the same. What do these terms mean? Why are they confused? What can we do? Eur J Cancer. [Periódicos na Internet] 2008 Out [acesso em 27 mar 2021]; 44(15):2118-21. doi: 10.1016/j.ejca.2008.08.015. Epub 2008 Sep 20. PMID: 18805689. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18805689/>
- 4- Anders CK, Carey LA. Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer. Clin Breast Cancer. [Periódicos na Internet] 2009 Jun [Acesso em 27 mar 2021]; 9 Suppl 2(Suppl 2):S73-81. doi: 10.3816/CBC.2009.s.008. PMID: 19596646; PMCID: PMC2919761. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19596646/>
- 5- Kheirelseid EH, Boggs JM, Curran C, Glynn RW, Dooley C, Sweeney KJ, et al. Younger age as a prognostic indicator in breast cancer: a cohort study. BMC Cancer. [Periódicos na Internet] 2011 Aug [Acesso em 27 mar 2021]; 11:383. doi: 10.1186/1471-2407-11-383. PMID: 21871129; PMCID: PMC3184119. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21871129/>
- 6- Lund MJ, Trivers KF, Porter PL, Sobieraj JE, Chi DD, Westrup JL, et al. Race and triple negative threats to breast cancer survival: a population-based study in Atlanta, GA. Breast Cancer Res Treat. [Periódicos na Internet] 2009 Jan. [Acesso em 27 mar 2021]; 113, 357–370. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10549-008-9926-3>
- 7- Stead LA, Lash TL, Sobieraj JE, Chi DD, Westrup JL, Charlot M, et al. Triple-negative breast cancers are increased in black women regardless of age or body mass index. Breast Cancer Res. [Periódicos da Internet] 2009 [Acesso em 27 mar 2021]; 11(2):R18. doi: 10.1186/bcr2242. Epub 2009 Mar 25. PMID: 19320967; PMCID: PMC2688946. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19320967/>
- 8- Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. [Periódicos na Internet] 2000 Ago [Acesso em 27 mar 2021]; 406(6797):747-52. doi: 10.1038/35021093. PMID: 10963602. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963602/>

- 9- Metzger-Filho O, Tutt A, de Azambuja E, Saini KS, Viale G, Loi S, et al. Dissecting the heterogeneity of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. [Periódicos na Internet] 2012 Mai [Acesso em 27 mar 2021]; 30(15):1879-87. doi: 10.1200/JCO.2011.38.2010. Epub 2012 Mar 26. PMID: 22454417. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22454417/>
- 10-Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol*. [Periódicos na Internet] 2016 Nov [Acesso em 27 mar 2021]; 13(11):674-690. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.66. Epub 2016 May 17. PMID: 27184417; PMCID: PMC5461122. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27184417/>
- 11-Mukherjee S. O Imperador de todos os Males. 1ª ed. São Paulo. Campanha das Letras; 2012. p57-66.
- 12-Teixeira LA, Fonseca CO. De doença desconhecida a problema de saúde pública: o INCA e o controle do câncer no Brasil. [Livro na Internet] Rio de Janeiro. Ministério da Saúde. 2007. [Acesso em 27 mar 2021]. p13-24. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca\\_desconhecida\\_saude\\_publica.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_desconhecida_saude_publica.pdf)
- 13-Gilman A, Philips FS. The Biological Actions and Therapeutic Applications of the B-Chloroethyl Amines and Sulfides. *Science*. [Periódicos na Internet] 1946 Apr [Acesso em 27 mar 2021]; 103(2675):409-36. doi: 10.1126/science.103.2675.409. PMID: 17751251. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17751251/>
- 14-Chabner BA, Roberts TG Jr. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer*. [Periódicos na Internet] 2005 Jan [Acesso em 27 mar 2021]; 5(1):65-72. doi: 10.1038/nrc1529. PMID: 15630416. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15630416/>
- 15-Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester Jr. RF, Wolff JA. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med*. [Periódicos na Internet] 1948 Jun [Acesso em 27 mar 2021]; 238(23):787-93. doi: 10.1056/NEJM194806032382301. PMID: 18860765. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM194806032382301>
- 16-Berlin NI, Rall D, Mead JA, Freireich EJ, Vanscott E, Hertz R, et al. Folic acid antagonist. Effects on the cell and the patient. Combined clinical staff conference at the national institutes of health. *Ann Intern Med*. [Periódicos na Internet] 1963 Dec [Acesso em 27 mar 2021]; 59:931-56. doi: 10.7326/0003-4819-59-6-931. PMID: 14082744. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14082744/>

- 17-Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Bruognatelli L, Brambilla C, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med*. [Periódicos na Internet] 1976 Feb [Acesso em 27 mar 2021]; 294(8):405-10. doi: 10.1056/NEJM197602192940801. PMID: 1246307. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1246307/>
- 18-Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. [Periódicos na Internet] 1998 Nov 26 [Acesso em 27 mar 2021]; 339(22):1609-18. doi: 10.1056/NEJM199811263392207. PMID: 9828250. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9828250/>
- 19-Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. [Periódicos na Internet] 2012 Feb [Acesso em 27 mar 2021]; 379(9814):432-44. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5. Epub 2011 Dec 5. PMID: 22152853; PMCID: PMC3273723. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22152853/>
- 20-Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*. [Periódicos na Internet] 2005 Oct [Acesso em 27 mar 2021]; 353(17):1784-92. doi: 10.1056/NEJMoa050518. PMID: 16251534.
- 21-Park JH, Anderson WF, Gail MH. Improvements in US Breast Cancer Survival and Proportion Explained by Tumor Size and Estrogen-Receptor Status. *J Clin Oncol*. [Periódicos na Internet] 2015 Sep [Acesso em 27 mar 2021]; 33(26):2870-6. doi: 10.1200/JCO.2014.59.9191. Epub 2015 Jul 20. PMID: 26195709; PMCID: PMC4554748. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26195709/>
- 22-Piccart MJ, Lohrisch C, Duchateau L, Buyse M. Taxanes in the adjuvant treatment of breast cancer: why not yet? *J Natl Cancer Inst Monogr*. [Periódicos na Internet] 2001 [Acesso em 27 mar 2021]; (30):88-95. doi: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003468. PMID: 11773299. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11773299/>
- 23-Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, Grzybowska E, Budryk M, Stawicka M, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. [Periódicos na Internet] 2010 Jan [Acesso em 27 mar 2021]; 28(3):375-9. doi: 10.1200/JCO.2008.20.7019. Epub 2009 Dec 14. PMID: 20008645. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008645/>
- 24-Werner B, Campos AC, Nadjji M, Torres LFB. Uso prático da imuno-histoquímica em patologia cirúrgica. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [Periódicos na Internet] 2005 [Acesso 27 mar 2021]; v. 41, n. 5 , pp. 353-364. Epub 10 Fev 2006. ISSN 1678-4774. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442005000500011>.

- 25-Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al; Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* [Periódicos na Internet] 2005 Oct [Acesso em 27 mar 2021]; 353(16):1659-72. doi: 10.1056/NEJMoa052306. PMID: 16236737. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16236737/>
- 26-Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* [Periódicos na Internet] 2015 Jan [Acesso em 27 mar 2021]; 372(2):134-41. doi: 10.1056/NEJMoa1406281. Erratum in: *N Engl J Med.* 2015 Nov 12;373(20):1989. PMID: 25564897; PMCID: PMC4313867. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1406281>
- 27-Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* [Periódicos na Internet] 2020 Apr [Acesso em 27 mar 2021]; 21(4):519-530. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32171426. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171426/>
- 28-Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* [Periódicos na Internet] 2012 Jan [Acesso em 27 mar 2021]; 13(1):25-32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9. Epub 2011 Dec 6. PMID: 22153890. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22153890/>
- 29-Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* [Periódicos na Internet] 2013 Sep [Acesso em 27 mar 2021]; 24(9):2278-84. doi: 10.1093/annonc/mdt182. Epub 2013 May 22. PMID: 23704196. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23704196/>
- 30-Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* [Periódicos na Internet]. 2018 Jan [Acesso em 27 mar 2021]; 19(1):115-126. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30716-7. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29175149. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29175149/>
- 31-Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* [Periódicos na Internet] 2011 Mar-Apr [Acesso em

27 mar 2021]; 61(2):69-90. doi: 10.3322/caac.20107. Epub 2011 Feb 4. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):134. PMID: 21296855. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21296855/>

- 32-Brouckaert O, Wildiers H, Floris G, Neven P. Update on triple-negative breast cancer: prognosis and management strategies. *Int J Womens Health*. [Periódicos na Internet] 2012 [Acesso em 27 mar 2021]; 4:511-20. doi: 10.2147/IJWH.S18541. Epub 2012 Sep 24. PMID: 23071421; PMCID: PMC3469230. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23071421/>
- 33-Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJ, Naghavi M. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet*. [Periódicos na Internet] 2011 Oct [Acesso em 27 mar 2021]; 378(9801):1461-84. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61351-2. Epub 2011 Sep 14. PMID: 21924486. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21924486/>
- 34-Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. [Periódicos na Internet] 2010 [Acesso em 27 mar 2021] 60: 277-300. <https://doi.org/10.3322/caac.20073>
- 35-Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Warren W, Rahman N, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. [Periódicos na Internet] 1999 Jun [Acesso em 27 mar 2021]; 91(11):943-9. doi: 10.1093/jnci/91.11.943. PMID: 10359546. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10359546/>
- 36-Instituto Nacional de Câncer [homepage na internet]. Estatísticas de câncer – Causa e Prevenção. (2021) [acesso em 27 mar 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
- 37-Organização Mundial de Saúde (OMS). [homepage na internet]. Redação - Folhas informativas - Detalhe - Câncer de mama. (2021). [acesso em 27 mar 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- 38-Instituto Nacional de Câncer [homepage na internet]. Controle do câncer de mama – Dados e números - Incidência. (2021) [acesso em 27 mar 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/dados-e-numeros/incidencia>
- 39-Autier P, Boniol M, La Vecchia C, Vatten L, Gavin A, Héry C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*. [Periódicos na Internet] 2010 Aug [Acesso em 27 mar 2021]; 341:c3620. doi: 10.1136/bmj.c3620. Erratum in: *BMJ*. 2010;341:c4480. LaVecchia, Carlo [corrected to La Vecchia, Carlo]. PMID:

20702548; PMCID: PMC2920378. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20702548/>

- 40-Boyle P. The globalisation of cancer. *Lancet*. [Periódicos na Internet] 2006 Aug [Acesso em 2021]; 368(9536):629-30. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69225-8. PMID: 16920452. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16920452/>
- 41-Millikan RC, Newman B, Tse CK, Moorman PG, Conway K, Dressler LG, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. [Periódicos na Internet] 2008 May [Acesso em 27 mar 2021]; 109(1):123-39. doi: 10.1007/s10549-007-9632-6. Epub 2007 Jun 20. Erratum in: *Breast Cancer Res Treat*. 2008 May;109(1):141. Dressler, Lynn G [added]. PMID: 17578664; PMCID: PMC2443103. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17578664/>
- 42-Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J*. [Periódicos na Internet] 2009 Nov-Dec [Acesso em 27 mar 2021]; 15(6):593-602. doi: 10.1111/j.1524-4741.2009.00822.x. Epub 2009 Sep 17. PMID: 19764994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19764994/>
- 43-Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. [Periódicos na Internet] 2006 Jun [Acesso em 27 mar 2021]; 295(21):2492-502. doi: 10.1001/jama.295.21.2492. PMID: 16757721. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16757721/>
- 44-Vona-Davis L, Rose DP, Hazard H, Howard-McNatt M, Adkins F, Partin J, et al. Triple-negative breast cancer and obesity in a rural Appalachian population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. [Periódicos na Internet] 2008 Dec [Acesso em 27 mar 2021]; 17(12):3319-24. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0544. PMID: 19064545; PMCID: PMC4665096. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19064545/>
- 45-Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Ann Oncol*. [Periódicos na Internet] 2012 Aug [Acesso em 27 mar 2021]; 23 Suppl 6:vi7-12. doi: 10.1093/annonc/mds187. PMID: 23012306. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23012306/>
- 46-Koker MM, Kleer CG. p63 expression in breast cancer: a highly sensitive and specific marker of metaplastic carcinoma. *Am J Surg Pathol*. [Periódicos na Internet] 2004 Nov [Acesso em 27 mar 2021]; 28(11):1506-12. doi: 10.1097/01.pas.0000138183.97366.fd. PMID: 15489655. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15489655/>

- 47-Wood LD, Parsons DW, Jones S, Lin J, Sjöblom T, Leary RJ, et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science*. [Periódicos na Internet] 2007 Nov [Acesso em 27 mar 2021]; 318(5853):1108-13. doi: 10.1126/science.1145720. Epub 2007 Oct 11. PMID: 17932254. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17932254/>
- 48-Bell DW. Our changing view of the genomic landscape of cancer. *J Pathol*. [Periódicos na Internet] 2010 Jan [Acesso em 27 mar 2021]; 220(2):231-43. doi: 10.1002/path.2645. PMID: 19918804; PMCID: PMC3195356. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19918804/>
- 49-Yerushalmi R, Tyldesley S, Kennecke H, Speers C, Woods R, et al. Tumor markers in metastatic breast cancer subtypes: frequency of elevation and correlation with outcome. *Ann Oncol*. [Periódicos na Internet] 2012 Feb [Acesso em 27 mar 2021]; 23(2):338-45. doi: 10.1093/annonc/mdr154. Epub 2011 May 4. PMID: 21543625. Disponível em: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)34405-9/fulltext#relatedArticles](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)34405-9/fulltext#relatedArticles)
- 50-Carroll JC, Cremin C, Allanson J, Blaine SM, Dorman H, Gibbons CA, et al. Hereditary breast and ovarian cancers. *Can Fam Physician*. [Periódicos na Internet] 2008 Dec [Acesso em 27 mar 2021]; 54(12):1691-2. PMID: 19074707; PMCID: PMC2602616. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2602616/>
- 51-Rosenthal TC, Puck SM. Screening for genetic risk of breast cancer. *Am Fam Physician*. [Periódicos na Internet] 1999 Jan [Acesso em 27 mar 2021]; 59(1):99-104, 106. PMID: 9917577. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9917577/>
- 52-Kerr P, Ashworth A. New complexities for BRCA1 and BRCA2. *Curr Biol*. [Periódicos na Internet] 2001 Aug [Acesso em 27 mar 2021]; 11(16):R668-76. doi: 10.1016/s0960-9822(01)00389-x. PMID: 11525763. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11525763/>
- 53-Amendola LCB, Vieira R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. *Rev. Bras. Cancerol*. [Periódico na Internet]. 2005 dez [Acesso em 27 mar 2021]; 51(4):325-30. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/1927>
- 54-White VB, Walsh KK, Foss KS, Amacker-north L, Lenarcic S, Mcneely L, et al. Genetic testing for hereditary breast cancer: the decision to decline. *Am Surg*. [Periódicos na Internet] 2018 [Acesso em 27 mar 2021]; 84:154-160. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29428045/>
- 55-Coppa A, Nicolussi A, D'Inzeo S, Capalbo C, Belardinilli F, Colicchia V, et al. Optimizing the identification of risk-relevant mutations by multigene panel testing in selected hereditary breast/ovarian cancer families. *Cancer Med*. [Periódicos na



Internet] 2018 Jan [Acesso em 27 mar 2021]; 7(1):46-55. doi: 10.1002/cam4.1251. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29271107; PMCID: PMC5773970. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5773970/>

- 56-Kurian AW, Kingham KE, Ford JM. Next-generation sequencing for hereditary breast and gynecologic cancer risk assessment. *Curr Opin Obstet Gynecol*. [Periódicos na Internet] 2015 Feb [Acesso em 27 mar 2021]; 27(1):23-33. doi: 10.1097/GCO.000000000000141. PMID: 25502425. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25502425/>
- 57-Crawford B, Adams SB, Sittler T, van den Akker J, Chan S, Leitner O, et al. Multi-gene panel testing for hereditary cancer predisposition in unsolved high-risk breast and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. [Periódicos na Internet] 2017 Jun [Acesso em 27 mar 2021]; 163(2):383-390. doi: 10.1007/s10549-017-4181-0. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28281021; PMCID: PMC5410210. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28281021/>
- 58-Encinas G, Sabelnykova VY, de Lyra EC, Hirata Katayama ML, Maistro S, de Vasconcellos Valle PWM, et al. Somatic mutations in early onset luminal breast cancer. [Periódicos na Internet] *Oncotarget*. 2018 Apr [Acesso em 27 mar 2021]; 9(32):22460-22479. doi: 10.18632/oncotarget.25123. PMID: 29854292; PMCID: PMC5976478. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29854292/>
- 59-Steven D, Fitch M, Dhaliwal H, Kirk-Gardner R, Sevean P, Jamieson J, et al. Knowledge, attitudes, beliefs, and practices regarding breast and cervical cancer screening in selected ethnocultural groups in Northwestern Ontario. [Periódico na Internet] *Oncol Nurs Forum*. 2004 Mar-Apr [Acesso em 27 mar 2021]; 31(2):305-11. doi: 10.1188/04.ONF.305-311. PMID: 15017446. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15017446/>
- 60-Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ, Baehner FL, Decker T, Eusebi V, et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod Pathol*. [Periódicos na Internet] 2011 Feb [Acesso em 27 mar 2021]; 24(2):157-67. doi: 10.1038/modpathol.2010.200. Epub 2010 Nov 12. PMID: 21076464. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21076464/>
- 61-Weigelt B, Reis-Filho JS. Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy? *Nat Rev Clin Oncol*. [Periódicos na Internet] 2009 Dec [Acesso em 27 mar 2021]; 6(12):718-30. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.166. PMID: 19942925. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19942925/>
- 62-Sabel MS, Weaver DL. Paget disease of the breast (PDB). [Base de Dados na Internet] In Chagpar AB, Hayes DF, Pierce LJ, ed. *UpToDate*. Waltham, Massachusetts, 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/paget-disease-of-the-breast-pdb?search=paget-disease-of-the->

breast.&source=search\_result&selectedTitle=1~18&usage\_type=default&display\_rank=1

- 63-Anders C, Carey LA. Understanding and treating triple-negative breast cancer. *Oncology (Williston Park)*. [Periódicos na Internet] 2008 [Acesso em 27 mar 2021]; 22(11):1233-1243. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18980022/>
- 64-Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. [Periódicos na Internet] 2013 Sep [Acesso em 28 mar 2021]; 24(9):2206-23. doi: 10.1093/annonc/mdt303. Epub 2013 Aug 4. PMID: 23917950; PMCID: PMC3755334. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23917950/>
- 65-Ehinger A, Malmström P, Bendahl PO, Elston CW, Falck AK, Forsare C, et al. Histological grade provides significant prognostic information in addition to breast cancer subtypes defined according to St Gallen 2013. *Acta Oncol*. [Periódicos na Internet] 2017 Jan [Acesso em 28 mar 2021]; 56(1):68-74. doi: 10.1080/0284186X.2016.1237778. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27762648. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27762648/>
- 66-Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer*. [Periódico na Internet] 2007 Mai [Acesso em 28 mar 2021]; 109(9):1721-8. doi: 10.1002/cncr.22618. PMID: 17387718. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17387718/>
- 67-Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, Jones C, Gillett CE, Hanby A, et al. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Res*. [Periódicos na Internet] 2007 [Acesso em 28 mar 2021]; 9(1):R4. doi: 10.1186/bcr1636. PMID: 17217540; PMCID: PMC1851397. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17217540/>
- 68-Turner NC, Reis-Filho JS, Russell AM, Springall RJ, Ryder K, Steele D, Savage K, Gillett CE, Schmitt FC, Ashworth A, Tutt AN. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *Oncogene*. [Periódicos na Internet] 2007 Mar [Acesso em 28 mar 2021]; 26(14):2126-32. doi: 10.1038/sj.onc.1210014. Epub 2006 Oct 2. PMID: 17016441. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17016441/>
- 69-Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10;26(8):1275-81. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4147. Epub 2008 Feb 4. PMID: 18250347. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18250347/>

- 70-Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15):2568-81. doi: 10.1200/JCO.2007.13.1748. PMID: 18487574. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18487574/>
- 71-Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. [Periódicos na Internet] 2006 Feb [Acesso em 28 mar 2021];19(2):264-71. doi: 10.1038/modpathol.3800528. PMID: 16341146. Disponível em : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16341146/>
- 72-Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC, Mangu PB, Temin S. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Oncol Pract*. [Periódicos na Internet] 2010 Jul [Acesso em 28mar 2021]; 6(4):195-7. doi: 10.1200/JOP.777003. Epub 2010 Jun 23. PMID: 21037871; PMCID: PMC2900870. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2900870/>
- 73-Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel)*. [Periódicos na Internet] 2013 May [Acesso em 28 mar 2021]; 8(2):102-9. doi: 10.1159/000351193. PMID: 24000280; PMCID: PMC3683952. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24000280/>
- 74-Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. [Periódicos na Internet] 2011 Jul [Acesso em 28 mar 2021];121(7):2750-67. doi: 10.1172/JCI45014. PMID: 21633166; PMCID: PMC3127435. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21633166/>
- 75-Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist*. [Periódicos na Internet] 2016 Sep [Acesso em 28 mar 2021]; 21(9):1050-62. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0067. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27401886; PMCID: PMC5016071. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27401886/>
- 76-Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, Sofronis A, Gillett CE, Lakhani SR, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology*. [Periódicos na Internet] 2006 Jul [Acesso em 28 mar 2021]; 49(1):22-34. doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02453.x. PMID: 16842243. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16842243/>
- 77-Thike AA, Cheek PY, Jara-Lazaro AR, Tan B, Tan P, Tan PH. Triple-negative breast cancer: clinicopathological characteristics and relationship with basal-like breast cancer. *Mod Pathol*. [Periódicos na Internet] 2010 Jan [Acesso em 28 mar

2021]; 23(1):123-33. doi: 10.1038/modpathol.2009.145. Epub 2009 Oct 23. PMID: 19855377. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19855377/>

- 78-Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res.* [Periódicos na Internet] 2004 Aug [Acesso em 28 mar 2021]; 10(16):5367-74. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0220. PMID: 15328174. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15328174/>
- 79-Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, Perou CM, Nielsen TO. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res.* [Periódicos na Internet] 2008 Mar [Acesso em 28 mar 2021]; 14(5):1368-76. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1658. PMID: 18316557. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18316557/>
- 80-Reis-Filho JS, Pinheiro C, Lambros MB, Milanezi F, Carvalho S, Savage K, et al. EGFR amplification and lack of activating mutations in metaplastic breast carcinomas. *J Pathol.* [Periódicos na Internet] 2006 Aug [Acesso em 28 mar 2021]; 209(4):445-53. doi: 10.1002/path.2004. PMID: 16739104. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16739104/>
- 81-Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* [Periódicos na Internet] 2007 Aug [Acesso em 28 mar 2021]; 13(15 Pt 1):4429-34. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3045. PMID: 17671126. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17671126/>
- 82-van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med.* [Periódicos na Internet] 2002 Dec [Acesso em 28 mar 2021]; 347(25):1999-2009. doi: 10.1056/NEJMoa021967. PMID: 12490681. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12490681/>
- 83-Roy R, Chun J, Powell S. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer.* [Periódicos na Internet] 2012 [Acesso em 28 mar 2021]; 12, 68–78. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrc3181>.
- 84-Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med.* [Periódicos na Internet] 2008 Nov [Acesso em 28 mar 2021]; 359(20):2143-53. doi: 10.1056/NEJMra0802968. PMID: 19005198. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra0802968>
- 85-Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer.* [Periódicos na Internet] 2004 Sep [Acesso em 28 mar 2021]; 4(9):665-76. doi:

10.1038/nrc1431. PMID: 15343273. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15343273/>

- 86-Shah PD, Domchek SM. The contemporary landscape of genetic testing and breast cancer: Emerging issues. *Breast J.* [Periódicos na Internet] 2020 Aug [Acesso em 28 mar 2021]; 26(8):1549-1555. doi: 10.1111/tbj.13968. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32691458. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32691458/>
- 87-Beitsch PD, Whitworth PW, Hughes K, Patel R, Rosen B, Compagnoni G, et al. Underdiagnosis of Hereditary Breast Cancer: Are Genetic Testing Guidelines a Tool or an Obstacle? *J Clin Oncol.* [Periódicos na Internet] 2019 Feb 20 [Acesso em 28 mar 2021]; 37(6):453-460. doi: 10.1200/JCO.18.01631. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30526229; PMCID: PMC6380523. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30526229/>
- 88-Sun L, Brentnall A, Patel S, Buist DSM, Bowles EJA, Evans DGR, et al. A Cost-effectiveness Analysis of Multigene Testing for All Patients With Breast Cancer. *JAMA Oncol.* [Periódicos na Internet] 2019 Oct 3 [Acesso em 28 mar 2021]; 5(12):1718–30. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.3323. Epub ahead of print. PMID: 31580391; PMCID: PMC6777250. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31580391/>
- 89-Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, Straume O, Chappuis PO, Bégin LR. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res.* [Periódicos na Internet] 2004 Feb [Acesso em 28 mar 2021]; 64(3):830-5. doi: 10.1158/0008-5472.can-03-2970. PMID: 14871808. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14871808/>
- 90-Vaziri SA, Tubbs RR, Darlington G, Casey G. Absence of CCND1 gene amplification in breast tumours of BRCA1 mutation carriers. *Mol Pathol.* [Periódicos na Internet] 2001 Aug [Acesso em 28 mar 2021]; 54(4):259-63. doi: 10.1136/mp.54.4.259. PMID: 11477142; PMCID: PMC1187078. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11477142/>
- 91-Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, Penault-Llorca F, van der Vijver M, Parry S, et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res.* [Periódicos na Internet] 2005 Jul [Acesso em 28 mar 2021]; 11(14):5175-80. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2424. PMID: 16033833. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16033833/>
- 92-Hosey AM, Gorski JJ, Murray MM, Quinn JE, Chung WY, Stewart GE, et al. Molecular basis for estrogen receptor alpha deficiency in BRCA1-linked breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* [Periódicos na Internet] 2007 Nov [Acesso em 28 mar 2021]; 99(22):1683-94. doi: 10.1093/jnci/djm207. Epub 2007 Nov 13. PMID:

18000219; PMCID: PMC6485437. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18000219/>

- 93-D'Andrea AD, Grompe M. The Fanconi anaemia/BRCA pathway. *Nat Rev Cancer*. [Periódicos na Internet] 2003 Jan [Acesso em 28 mar 2021]; 3(1):23-34. doi: 10.1038/nrc970. PMID: 12509764. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12509764/>
- 94-Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*. [Periódicos na Internet] 2001 May [Acesso em 28 mar 2021]; 411(6835):366-74. doi: 10.1038/35077232. PMID: 11357144. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11357144/>
- 95-Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*. [Periódicos na Internet] 2005 Apr [Acesso em 28 mar 2021]; 434(7035):917-21. doi: 10.1038/nature03445. PMID: 15829967. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15829967/>
- 96-Fadare O, Tavassoli FA. The phenotypic spectrum of basal-like breast cancers: a critical appraisal. *Adv Anat Pathol*. [Periódicos na Internet] 2007 Sep [Acesso em 28 mar 2021]; 14(5):358-73. doi: 10.1097/PAP.0b013e31814b26fe. PMID: 17717437. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17717437/>
- 97-Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. [Periódicos na Internet] 2001 Sep [Acesso em 28 mar 2021]; 98(19):10869-74. doi: 10.1073/pnas.191367098. PMID: 11553815; PMCID: PMC58566. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11553815/>
- 98-Nabholtz JM, Abrial C, Mouret-Reynier MA, Dauplat MM, Weber B, Gligorov J, et al. Multicentric neoadjuvant phase II study of panitumumab combined with an anthracycline/taxane-based chemotherapy in operable triple-negative breast cancer: identification of biologically defined signatures predicting treatment impact. *Ann Oncol*. [Periódicos na Internet] 2014 Aug [Acesso em 28 mar 2021]; 25(8):1570-7. doi: 10.1093/annonc/mdu183. Epub 2014 May 14. PMID: 24827135. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24827135/>
- 99-Zsebik B, Citri A, Isola J, Yarden Y, Szöllosi J, Vereb G. Hsp90 inhibitor 17-AAG reduces ErbB2 levels and inhibits proliferation of the trastuzumab resistant breast tumor cell line JIMT-1. *Immunol Lett*. [Periódico na Internet] 2006 Apr [Acesso em 28 mar 2021]; 104(1-2):146-55. doi: 10.1016/j.imlet.2005.11.018. Epub 2005 Dec 12. PMID: 16384610. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16384610/>
- 100- Nieto Y, Nawaz F, Jones RB, Shpall EJ, Nawaz S. Prognostic significance of overexpression and phosphorylation of epidermal growth factor receptor (EGFR)

- and the presence of truncated EGFRvIII in locoregionally advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. [Periódicos na Internet] 2007 Oct [Acesso em 28 mar 2021]; 25(28):4405-13. doi: 10.1200/JCO.2006.09.8822. PMID: 17906204. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17906204/>
- 101- Nogi H, Kobayashi T, Suzuki M, Tabei I, Kawase K, Toriumi Y, Fukushima H, Uchida K. EGFR as paradoxical predictor of chemosensitivity and outcome among triple-negative breast cancer. *Oncol Rep*. [Periódicos na Internet] 2009 Feb [Acesso em 28 mar 2021]; 21(2):413-7. PMID: 19148516. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19148516/>
- 102- Kuenen-Boumeester V, Van der Kwast TH, Claassen CC, Look MP, Liem GS, Klijn JG, Henzen-Logmans SC. The clinical significance of androgen receptors in breast cancer and their relation to histological and cell biological parameters. *Eur J Cancer*. [Periódicos na Internet] 1996 Aug [Acesso em 28 mar 2021]; 32A(9):1560-5. doi: 10.1016/0959-8049(96)00112-8. PMID: 8911118. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8911118/>
- 103- Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, Tubiana-Hulin M, Fumoleau P, Larsimont D, Macgrogan G, Bergh J, Cameron D, Goldstein D, Duss S, Nicoulaz AL, Brisken C, Fiche M, Delorenzi M, Iggo R. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene*. [Periódicos na Internet] 2005 Jul [Acesso em 28 mar 2021]; 24(29):4660-71. doi: 10.1038/sj.onc.1208561. PMID: 15897907. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15897907/>
- 104- Díaz-Chico BN, Rodríguez FG, González A, Ramírez R, Bilbao C, León AC, et al. Androgens and androgen receptors in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. [Periódicos na Internet] 2007 Jun-Jul [Acesso em 28 mar 2021]; 105(1-5):1-15. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.11.019. Epub 2007 May 17. PMID: 17631997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17631997/>
- 105- Lippman M, Bolan G, Huff K. The effects of androgens and antiandrogens on hormone-responsive human breast cancer in long-term tissue culture. *Cancer Res*. [Periódicos na Internet] 1976 Dec [Acesso em 28 mar 2021]; 36(12):4610-8. PMID: 1000506. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1000506/>
- 106- Wysowski DK, Comstock GW, Helsing KJ, Lau HL. Sex hormone levels in serum in relation to the development of breast cancer. *Am J Epidemiol*. [Periódicos na Internet] 1987 May [Acesso em 28 mar 2021]; 125(5):791-9. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114596. PMID: 3565354. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3565354/>
- 107- Sapp M, Malik A, Hanna W. Hormone receptor profile of apocrine lesions of the breast. *Breast J*. [Periódicos na Internet] 2003 Jul-Aug [Acesso em 28 mar 2021]; 9(4):335-6. doi: 10.1046/j.1524-4741.2003.09422.x. PMID: 12846876. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12846876/>

- 108- Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, Viña JR, Lluch A. Triple-negative breast cancer: molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treat Rev.* [Periódicos na Internet] 2010 May [Acesso em 28 mar 2021]; 36(3):206-15. doi: 10.1016/j.ctrv.2009.12.002. Epub 2010 Jan 8. PMID: 20060649. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20060649/>
- 109- Søreide JA, Lea OA, Varhaug JE, Skarstein A, Kvinnsland S. Androgen receptors in operable breast cancer: relation to other steroid hormone receptors, correlations to prognostic factors and predictive value for effect of adjuvant tamoxifen treatment. *Eur J Surg Oncol.* [Periódicos na Internet] 1992 Apr [Acesso em 28 mar 2021]; 18(2):112-8. PMID: 1582503. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1582503/>
- 110- Gucalp A, Traina TA. Triple-negative breast cancer: role of the androgen receptor. *Cancer J.* [Periódicos na Internet] 2010 Jan-Feb [Acesso em 28 mar 2021]; 16(1):62-5. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181ce4ae1. Erratum in: *Cancer J.* 2010 Nov-Dec;16(6):643. PMID: 20164692. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20164692/>
- 111- Gucalp A, Tolaney S, Isakoff SJ, Ingle JN, Liu MC, Carey LA, et al. Translational Breast Cancer Research Consortium (TBCRC 011). Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* [Periódicos na Internet]. 2013. [Acesso em 28 mar 2021]. 1;19(19):5505-12. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3327. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23965901; PMCID: PMC4086643. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23965901/>
- 112- Nelson WJ. Regulation of cell-cell adhesion by the cadherin-catenin complex. *Biochem Soc Trans.* [Periódicos na Internet] 2008 Apr [Acesso em 28 mar 2021]; 36(Pt 2):149-55. doi: 10.1042/BST0360149. PMID: 18363555; PMCID: PMC3368607.
- 113- Shiozaki H, Tahara H, Oka H, Miyata M, Kobayashi K, Tamura S, et al. Expression of immunoreactive E-cadherin adhesion molecules in human cancers. *Am J Pathol.* [Periódicos na Internet] 1991 Jul [Acesso em 28 mar 2021]; 139(1):17-23. PMID: 1713020; PMCID: PMC1886128. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1713020/>
- 114- Oka H, Shiozaki H, Kobayashi K, Tahara H, Tamura S, Miyata M, et al. Immunohistochemical evaluation of E-cadherin adhesion molecule expression in human gastric cancer. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* [Periódicos na Internet] 1992 [Acesso em 28 mar 2021]; 421(2):149-56. doi: 10.1007/BF01607048. PMID: 1514246. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1514246/>
- 115- Behrens J, Mareel MM, Van Roy FM, Birchmeier W. Dissecting tumor cell invasion: epithelial cells acquire invasive properties after the loss of uvomorulin-mediated cell-cell adhesion. *J Cell Biol.* [Periódicos na Internet] 1989 Jun



- [Acesso em 28 mar 2021]; 108(6):2435-47. doi: 10.1083/jcb.108.6.2435. PMID: 2661563; PMCID: PMC2115620. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2661563/>
- 116- Frixen UH, Behrens J, Sachs M, Eberle G, Voss B, Warda A, et al. E-cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. *J Cell Biol.* [Periódicos na Internet] 1991 Apr [Acesso em 28 mar 2021]; 113(1):173-85. doi: 10.1083/jcb.113.1.173. PMID: 2007622; PMCID: PMC2288921. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2007622/>
- 117- Schmalhofer O, Brabletz S, Brabletz T. E-cadherin, beta-catenin, and ZEB1 in malignant progression of cancer. *Cancer Metastasis Rev.* [Periódicos na Internet] 2009 Jun [Acesso em 28 mar 2021]; 28(1-2):151-66. doi: 10.1007/s10555-008-9179-y. PMID: 19153669. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19153669/>
- 118- Barsky SH, Green WR, Grotendorst GR, Liotta LA. Desmoplastic breast carcinoma as a source of human myofibroblasts. *Am J Pathol.* [Periódicos na Internet] 1984 Jun [Acesso em 28 mar 2021]; 115(3):329-33. PMID: 6329001; PMCID: PMC1900522. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1900522/>
- 119- Yen TW, Aardal NP, Bronner MP, Thorning DR, Savard CE, Lee SP, et al. Myofibroblasts are responsible for the desmoplastic reaction surrounding human pancreatic carcinomas. *Surgery.* [Periódicos na Internet] 2002 Feb [Acesso em 28 mar 2021]; 131(2):129-34. doi: 10.1067/msy.2002.119192. PMID: 11854689. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11854689/>
- 120- De Wever O, Mareel M. Role of tissue stroma in cancer cell invasion. *J Pathol.* [Periódicos na Internet] 2003 Jul [Acesso em 28 mar 2021]; 200(4):429-47. doi: 10.1002/path.1398. PMID: 12845611. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12845611/>
- 121- Sebastian A, Hum NR, Martin KA, Gilmore SF, Peran I, Byers SW, et al. Single-Cell Transcriptomic Analysis of Tumor-Derived Fibroblasts and Normal Tissue-Resident Fibroblasts Reveals Fibroblast Heterogeneity in Breast Cancer. *Cancers (Basel).* [Periódicos na Internet] 2020 Mai [Acesso em 28 mar 2021]; 12(5):1307. doi: 10.3390/cancers12051307. PMID: 32455670; PMCID: PMC7281266. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32455670/>
- 122- Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell.* [Periódicos na Internet] 2006 Nov [Acesso em 28 ma 2021]; 127(4):679-95. doi: 10.1016/j.cell.2006.11.001. PMID: 17110329. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17110329/>
- 123- Savagner P. Leaving the neighborhood: molecular mechanisms involved during epithelial-mesenchymal transition. *Bioessays.* [Periódicos na Internet] 2001 Oct [Acesso em 28 mar 2021]; 23(10):912-23. doi: 10.1002/bies.1132. PMID: 11598958. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11598958/>

- 124- Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer*. [Periódicos na Internet] 2002 Jun [Acesso em 28 mar 2021]; 2(6):442-54. doi: 10.1038/nrc822. PMID: 12189386. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12189386/>
- 125- Sarrió D, Rodriguez-Pinilla SM, Hardisson D, Cano A, Moreno-Bueno G, Palacios J. Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer relates to the basal-like phenotype. *Cancer Res*. [Periódicos na Internet] 2008 Feb [Acesso em 28 mar 2021]; 68(4):989-97. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2017. PMID: 18281472. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18281472/>
- 126- Jeong H, Ryu YJ, An J, Lee Y, Kim A. Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer correlates with high histological grade and triple-negative phenotype. *Histopathology*. [Periódicos na Internet] 2012 May [Acesso em 28 mar 2021]; 60(6B):E87-95. doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04195.x. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22439911. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22439911/>
- 127- Satelli A, Li S. Vimentin in cancer and its potential as a molecular target for cancer therapy. *Cell Mol Life Sci*. [Periódicos na Internet] 2011 Sep [Acesso em 28 mar 2021]; 68(18):3033-46. doi: 10.1007/s00018-011-0735-1. Epub 2011 Jun 3. PMID: 21637948; PMCID: PMC3162105. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21637948/>
- 128- Schmidt G, Solomayer EF, Bohle RM, Gerlinger C, Radosa JC, Endrikat J, et al. Is vimentin a potential prognostic factor for patients with triple-negative breast cancer? *J Cancer Res Clin Oncol*. [Periódicos na Internet] 2020 Aug [Acesso em 28 mar 2021]; 146(8):2109-2116. doi: 10.1007/s00432-020-03210-0. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32266539. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32266539/>
- 129- Neumeister V, Agarwal S, Bordeaux J, Camp RL, Rimm DL. In situ identification of putative cancer stem cells by multiplexing ALDH1, CD44, and cytokeratin identifies breast cancer patients with poor prognosis. *Am J Pathol*. [Periódicos na Internet] 2010 May [Acesso em 28 mar 2021]; 176(5):2131-8. doi: 10.2353/ajpath.2010.090712. Epub 2010 Mar 12. PMID: 20228222; PMCID: PMC2861079. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20228222/>
- 130- Bunting KD, Townsend AJ. De novo expression of transfected human class 1 aldehyde dehydrogenase (ALDH) causes resistance to oxazaphosphorine anti-cancer alkylating agents in hamster V79 cell lines. Elevated class 1 ALDH activity is closely correlated with reduction in DNA interstrand cross-linking and lethality. *J Biol Chem*. [Periódicos na Internet] 1996 May [Acesso em 28 mar 2021]; 271(20):11884-90. doi: 10.1074/jbc.271.20.11884. PMID: 8662658. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8662658/>
- 131- Resetkova E, Reis-Filho JS, Jain RK, Mehta R, Thorat MA, Nakshatri H, et al. Prognostic impact of ALDH1 in breast cancer: a story of stem cells and tumor

- microenvironment. *Breast Cancer Res Treat.* [Periódicos na Internet] 2010 Aug [Acesso em 28 mar 2021]; 123(1):97-108. doi: 10.1007/s10549-009-0619-3. Epub 2009 Nov 13. PMID: 19911270. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19911270/>
- 132- Abraham BK, Fritz P, McClellan M, Hauptvogel P, Athellogou M, Brauch H. Prevalence of CD44+/CD24-/low cells in breast cancer may not be associated with clinical outcome but may favor distant metastasis. *Clin Cancer Res.* [Periódicos na Internet] 2005 Feb [Acesso em 28 mar 2021]; 11(3):1154-9. PMID: 15709183. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15709183/>
- 133- Sarkar P, Basu K, Sarkar P, Chatterjee U, Mukhopadhyay M, Choudhuri MK, et al. Correlations of aldehyde dehydrogenase-1 (ALDH1) expression with traditional prognostic parameters and different molecular subtypes of breast carcinoma. *Clujul Med.* [Periódicos na Internet] 2018 [Acesso em 28 mar 2021]; 91(2):181-187. doi: 10.15386/cjmed-925. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29785156; PMCID: PMC5958983. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29785156/>
- 134- Duffy MJ, Synnott NC, Crown J. Mutant p53 in breast cancer: potential as a therapeutic target and biomarker. *Breast Cancer Res Treat.* [Periódicos na Internet] 2018 Jul [Acesso em 28 mar 2021]; 170(2):213-219. doi: 10.1007/s10549-018-4753-7. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29564741. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29564741/>
- 135- Barbareschi M, Pecciarini L, Cangi MG, Macrì E, Rizzo A, Viale G, et al. p63, a p53 homologue, is a selective nuclear marker of myoepithelial cells of the human breast. *Am J Surg Pathol.* [Periódicos na Internet] 2001 Aug [Acesso em 28 mar 2021]; 25(8):1054-60. doi: 10.1097/00000478-200108000-00010. PMID: 11474290. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11474290/>
- 136- DiRenzo J, Signoretti S, Nakamura N, Rivera-Gonzalez R, Sellers W, Loda M, et al. Growth factor requirements and basal phenotype of an immortalized mammary epithelial cell line. *Cancer Res.* [Periódicos na Internet] 2002 Jan [Acesso em 28 mar 2021]; 62(1):89-98. PMID: 11782364. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11782364/>
- 137- Reis-Filho JS, Milanezi F, Paredes J, Silva P, Pereira EM, Maeda SA, de Carvalho LV, Schmitt FC. Novel and classic myoepithelial/stem cell markers in metaplastic carcinomas of the breast. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* [Periódicos na Internet] 2003 Mar [Acesso em 28 mar 2021]; 11(1):1-8. doi: 10.1097/00129039-200303000-00001. PMID: 12610349. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12610349/>
- 138- Koker MM, Kleer CG. p63 expression in breast cancer: a highly sensitive and specific marker of metaplastic carcinoma. *Am J Surg Pathol.* [Periódicos na Internet] 2004 Nov [Acesso em 28 mar 2021]; 28(11):1506-12. doi:

- 10.1097/01.pas.0000138183.97366.fd. PMID: 15489655. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15489655/>
- 139- Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol.* [Periódicos na Internet] 2010 Feb [Acesso em 28 mar 2021]; 11(2):174-83. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70262-1. PMID: 20152769. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20152769/>
- 140- Luporsi E, André F, Spyrtos F, Martin PM, Jacquemier J, Penault-Llorca F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat.* [Periódicos na Internet] 2012 Apr [Acesso em 28 mar 2021]; 132(3):895-915. doi: 10.1007/s10549-011-1837-z. Epub 2011 Nov 3. PMID: 22048814; PMCID: PMC3332349. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22048814/>
- 141- Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* [Periódicos na Internet] 2007 Nov [Acesso em 28 mar 2021]; 25(33):5287-312. doi: 10.1200/JCO.2007.14.2364. Epub 2007 Oct 22. PMID: 17954709. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17954709/>
- 142- de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer.* [Periódicos na Internet] 2007 Mai [Acesso em mar 28 2021]; 96(10):1504-13. doi: 10.1038/sj.bjc.6603756. Epub 2007 Apr 24. PMID: 17453008; PMCID: PMC2359936. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17453008/>
- 143- Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast.* [Periódicos na Internet] 2008 Aug [Acesso em 28 mar 2021]; 17(4):323-34. doi: 10.1016/j.breast.2008.02.002. Epub 2008 May 2. PMID: 18455396. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18455396/>
- 144- Van der Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science.* [Periódicos na Internet] 2009 May [Acesso em 06 abr 2021]; 324(5930):1029-33. doi: 10.1126/science.1160809. PMID: 19460998; PMCID: PMC2849637. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19460998/>
- 145- Ma Y, Bai RK, Trieu R, Wong LJ. Mitochondrial dysfunction in human breast cancer cells and their trans-mitochondrial cybrids. *Biochim Biophys Acta.* [Periódicos na Internet] 2010 Jan [Acesso em 06 abr 2021]; 1797(1):29-37. doi:

- 10.1016/j.bbabbio.2009.07.008. Epub 2009 Aug 4. PMID: 19647716; PMCID: PMC2787670. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19647716/>
- 146- Pelicano H, Zhang W, Liu J, Hammoudi N, Dai J, Xu RH, et al. Mitochondrial dysfunction in some triple-negative breast cancer cell lines: role of mTOR pathway and therapeutic potential. *Breast Cancer Res.* [Periódicos na Internet] 2014 Sep [Acesso em 06 abr 2021]; 16(5):434. doi: 10.1186/s13058-014-0434-6. PMID: 25209360; PMCID: PMC4303115. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25209360/>
- 147- Elsberger B, Fullerton R, Zino S, Jordan F, Mitchell TJ, Brunton VG, et al. Breast cancer patients' clinical outcome measures are associated with Src kinase family member expression. *Br J Cancer.* [Periódicos na Internet] 2010 Sep [Acesso em 06 abr 2021]; 103(6):899-909. doi: 10.1038/sj.bjc.6605829. Epub 2010 Aug 17. PMID: 20717116; PMCID: PMC2966624. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20717116/>
- 148- Verbeek BS, Vroom TM, Adriaansen-Slot SS, Ottenhoff-Kalff AE, Geertzema JG, Hennipman A, et al. c-Src protein expression is increased in human breast cancer. An immunohistochemical and biochemical analysis. *J Pathol.* [Periódicos na Internet] 1996 Dec [Acesso em 06 abr 2021]; 180(4):383-8. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199612)180:4<383::AID-PATH686>3.0.CO;2-N. PMID: 9014858. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9014858/>
- 149- Djeungoue-Petga MA, Lurette O, Jean S, Hamel-Côté G, Martín-Jiménez R, Bou M, et al. Intramitochondrial Src kinase links mitochondrial dysfunctions and aggressiveness of breast cancer cells. *Cell Death Dis.* [Periódicos na Internet] 2019 Dec [Acesso em 06 abr 2021]; 10(12):940. doi: 10.1038/s41419-019-2134-8. PMID: 31819039; PMCID: PMC6901437. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31819039/>
- 150- Chourasia AH, Tracy K, Frankenberger C, Boland ML, Sharifi MN, Drake LE, et al. Mitophagy defects arising from BNip3 loss promote mammary tumor progression to metastasis. *EMBO Rep.* [Periódicos na Internet] 2015 Sep [Acesso em 06 abr 2021]; 16(9):1145-63. doi: 10.15252/embr.201540759. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26232272; PMCID: PMC4576983. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26232272/>
- 151- Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia Básica*. 11ª ed. Rio de Janeiro: Ed. GEN Guanabara Koogan S.A. 2008.
- 152- Dângelo JG, Fattini CA. *Anatomia Humana Sistêmica e Segmentar*. 2ª Ed. São Paulo, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto, Belo Horizonte. Atheneu, 2003.
- 153- Netter FH. *Atlas de anatomia humana*. 3ª Ed. University of Rochester School of Medicine and Dentistry Rochester New York: Artmed. 2004.

- 154- Hall JE, Hall ME. Guyton e Hall, Tratado de Fisiologia Médica. 12ª ed. Rio de Janeiro 2011; Saunders elsevier. 2011.
- 155- Urano M, Denewar FA, Murai T, Mizutani M, Kitase M, Ohashi K,. Internal mammary lymph node metastases in breast cancer: what should radiologists know? Jpn J Radiol. [Periódicos na Internet] 2018 Nov [Acesso em 06 abr 2021]; 36(11):629-640. doi: 10.1007/s11604-018-0773-9. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30194586. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30194586/>
- 156- Freedman GM, Fowble BL, Nicolaou N, Sigurdson ER, Torosian MH, Boraas MC, et al. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? Int J Radiat Oncol Biol Phys. [Periódicos na Internet]. 2000 Mar [Acesso em 06 abr 2021]; 46(4):805-14. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00481-2. PMID: 10705000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10705000/>
- 157- Chen RC, Lin NU, Golshan M, Harris JR, Bellon JR. Internal mammary nodes in breast cancer: diagnosis and implications for patient management -- a systematic review. J Clin Oncol. [Periódicos na Internet] 2008 Oct [Acesso em 06 abr 2021]; 26(30):4981-9. doi: 10.1200/JCO.2008.17.4862. Epub 2008 Aug 18. PMID: 18711171. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18711171/>
- 158- Marchick J, Henson DE. Correlations between access to mammography and breast cancer stage at diagnosis. Cancer. [Periódicos na Internet] 2005 Apr [Acesso em 06 abr 2021]; 103(8):1571-80. doi: 10.1002/cncr.20915. PMID: 15772962. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15772962/>
- 159- Hortobagyi GH, Connolly JL, D'Orsi CJ, Stephen BE, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. Breast. In AJCC Cancer Staging Manual, 8ª Edi. Chicago, Springer. 2018. p589-633.
- 160- Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med. [Periódicos na Internet] 2016 Aug [Acesso em 06 abr 2021]; 375(8):717-29. doi: 10.1056/NEJMoa1602253. PMID: 27557300. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27557300/>
- 161- Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, Weaver DL, Winchester DJ, Hortobagyi GN. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. [Periódicos na Internet] 2017 Jul [Acesso em 06 abr 2021]; 67(4):290-303. doi: 10.3322/caac.21393. Epub 2017 Mar 14. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2017 Jul 8;67(4):345. PMID: 28294295. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28294295/>
- 162- Perou CM, Børresen-Dale AL. Systems biology and genomics of breast cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol. [Periódicos na Internet] 2011 Feb [Acesso em 06 abr 2021]; 3(2):a003293. doi: 10.1101/cshperspect.a003293. PMID:

- 21047916; PMCID: PMC3039533. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21047916/>
- 163- Bonacho T, Rodrigues F, Liberal J. Immunohistochemistry for diagnosis and prognosis of breast cancer: a review. *Biotech Histochem.* [Periódicos na Internet] 2020 Feb [Acesso em 06 abr 2021];95(2):71-91. doi: 10.1080/10520295.2019.1651901. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31502889. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31502889/>
- 164- Verbeek AL, Hendriks JH, Holland R, Mravunac M, Sturmans F. Mammographic screening and breast cancer mortality: age-specific effects in Nijmegen Project, 1975-82. *Lancet.* [Periódicos na Internet] 1985 Apr [Acesso em 06 abr 2021]; 1(8433):865-6. doi: 10.1016/s0140-6736(85)92223-8. PMID: 2858721. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2858721/>
- 165- Shapiro S. The status of breast cancer screening: a quarter of a century of research. *World J Surg.* [Periódicos na Internet] 1989 Jan-Feb [Acesso em 06 abr 2021]; 13(1):9-18. doi: 10.1007/BF01671148. PMID: 2658359. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2658359/>
- 166- Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Rydén S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet.* [Periódicos na Internet] 1993 Apr [Acesso em 06 abr 2021]; 341(8851):973-8. doi: 10.1016/0140-6736(93)91067-v. Erratum in: *Lancet* 1993 Nov 27;342(8883):1372. PMID: 8096941. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8096941/>
- 167- Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* [Periódicos na Internet] 2002 Sep [Acesso em 06 abr 2021]; 137(5 Part 1):347-60. doi: 10.7326/0003-4819-137-5\_part\_1-200209030-00012. PMID: 12204020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12204020/>
- 168- Fletcher SW, Elmore JG. Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med.* [Periódicos na Internet] 2003 Apr [Acesso em 06 abr 2021]; 348(17):1672-80. doi: 10.1056/NEJMcp021804. PMID: 12711743; PMCID: PMC3157308. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12711743/>
- 169- Broeders M, Moss S, Nyström L, Njor S, Jonsson H, Paap E, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen.* [Periódicos na Internet] 2012 [Acesso em 06 abr 2021]; 19 Suppl 1:14-25. doi: 10.1258/jms.2012.012078. PMID: 22972807. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22972807/>
- 170- Gordon PB, Goldenberg SL. Malignant breast masses detected only by ultrasound. A retrospective review. *Cancer.* [Periódicos na Internet] 1995 Ago [Acesso em 06 abr 2021]; 76(4):626-30. doi: 10.1002/1097-

- 0142(19950815)76:4<626::aid-cnrcr2820760413>3.0.co;2-z. PMID: 8625156.  
Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8625156/>
- 171- Buchberger W, Niehoff A, Obrist P, DeKoekkoek-Doll P, Dünser M. Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high-resolution sonography. *Semin Ultrasound CT MR*. [Periódicos na Internet] 2000 [Acesso em 06 abr 2021] Ago; 21(4):325-36. doi: 10.1016/s0887-2171(00)90027-1. PMID: 11014255. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11014255/>
- 172- Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. [Periódicos na Internet] 2002 Out [Acesso em 06 abr 2021]; 225(1):165-75. doi: 10.1148/radiol.2251011667. PMID: 12355001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12355001/>
- 173- Crystal P, Strano SD, Shcharynski S, Koretz MJ. Using sonography to screen women with mammographically dense breasts. *AJR Am J Roentgenol*. [Periódicos na Internet] 2003 Jul [Acesso em 06 abr 2021]; 181(1):177-82. doi: 10.2214/ajr.181.1.1810177. PMID: 12818853. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12818853/>
- 174- Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA*. [Periódicos na Internet] 2008 May [Acesso em 06 abr 2021]; 299(18):2151-63. doi: 10.1001/jama.299.18.2151. Erratum in: *JAMA*. 2010 Apr 21;303(15):1482. PMID: 18477782; PMCID: PMC2718688. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18477782/>
- 175- Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol*. [Periódicos na Internet] 2008 Jul [Acesso em 01 mai 2021]; 18(7):1307-18. doi: 10.1007/s00330-008-0863-7. Epub 2008 Apr 4. PMID: 18389253; PMCID: PMC2441490. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2441490/>
- 176- Sardanelli F. Overview of the role of pre-operative breast MRI in the absence of evidence on patient outcomes. *Breast*. [Periódicos na Internet] 2010 Feb [Acesso em 01 mai 2021]; 19(1):3-6. doi: 10.1016/j.breast.2009.11.003. PMID: 20159456. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20159456/>
- 177- Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA*. [Periódicos na Internet] 2004 Sep [Acesso em 01 mai 2021]; 292(11):1317-25. doi: 10.1001/jama.292.11.1317. PMID: 15367553. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15367553/>



- 178- Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol.* [Periódicos na Internet] 2005 Nov [Acesso em 01 mai 2021]; 23(33):8469-76. doi: 10.1200/JCO.2004.00.4960. PMID: 16293877. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16293877/>
- 179- Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD, Pisano ED, Ascher SM, Weatherall PT, et al. Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. *Radiology.* [Periódicos na Internet] 2007 Aug [Acesso em 01 mai 2021]; 244(2):381-8. doi: 10.1148/radiol.2442060461. PMID: 17641362. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17641362/>
- 180- Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA.* [Periódicos na Internet] 2004 Dec [Acesso em 01 mai 2021]; 292(22):2735-42. doi: 10.1001/jama.292.22.2735. PMID: 15585733. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15585733/>
- 181- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* [Periódicos na Internet] 2011 Mar [Acesso em 01 mai 2021]; 331(6024):1565-1570. DOI: 10.1126/science.1203486. PMID: 21436444. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/21436444>
- 182- Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Müller BM, Komor M, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* [Periódicos na Internet] 2010 Jan [Acesso em 01 mai 2021]; 28(1):105-13. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7370. Epub 2009 Nov 16. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2010 Feb 1;28(4):708. PMID: 19917869. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19917869/>
- 183- Disis ML, Stanton SE. Triple-negative breast cancer: immune modulation as the new treatment paradigm. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* [Periódicos na Internet] 2015 [Acesso em 01 mai 2021]; e25-30. doi: 10.14694/EdBook\_AM.2015.35.e25. PMID: 25993181. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25993181/>
- 184- Issa-Nummer Y, Darb-Esfahani S, Loibl S, Kunz G, Nekljudova V, Schrader I, et al. Prospective validation of immunological infiltrate for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer--a substudy of the neoadjuvant GeparQuinto trial. *PLoS One.* [Periódicos na Internet] 2013 Dec [Acesso em 01 mai 2021]; 8(12):e79775. doi: 10.1371/journal.pone.0079775. PMID: 24312450; PMCID: PMC3846472. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24312450/>

- 185- Loi S, Sirtaine N, Piette F, Salgado R, Viale G, Van Eenoo F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol*. [Periódicos na Internet] 2013 Mar [Acesso em 01 mai 2021]; 31(7):860-7. doi: 10.1200/JCO.2011.41.0902. Epub 2013 Jan 22. PMID: 23341518. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23341518/>
- 186- Brufsky A, Valero V, Tiangco B, Dakhil S, Brize A, Rugo HS, et al. Second-line bevacizumab-containing therapy in patients with triple-negative breast cancer: subgroup analysis of the RIBBON-2 trial. *Breast Cancer Res Treat*. [Periódicos na Internet] 2012 Jun [Acesso em 01 mai 2021]; 133(3):1067-75. doi: 10.1007/s10549-012-2008-6. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22415477. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22415477/>
- 187- Adams S, Gray RJ, Demaria S, Goldstein L, Perez EA, Shulman LN, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol*. [Periódicos na Internet] 2014 Sep [Acesso em 01 mai 2021]; 32(27):2959-66. doi: 10.1200/JCO.2013.55.0491. PMID: 25071121; PMCID: PMC4162494. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25071121/>
- 188- Loi S. Tumor-infiltrating lymphocytes, breast cancer subtypes and therapeutic efficacy. *Oncoimmunology*. [Periódicos na Internet] 2013 Jul [Acesso em 01 mai 2021]; 2(7):e24720. doi: 10.4161/onci.24720. Epub 2013 Apr 30. PMID: 24073365; PMCID: PMC3782009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24073365/>
- 189- Yardley DA, Reeves J, Dees EC, Osborne C, Paul D, Ademuyiwa F, et al. Ramucirumab With Eribulin Versus Eribulin in Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Anthracycline and Taxane Therapy: A Multicenter, Randomized, Phase II Study. *Clin Breast Cancer*. [Periódicos na Internet] 2016 Dec [Acesso em 01 mai 2021]; 16(6):471-479.e1. doi: 10.1016/j.clbc.2016.07.005. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27569274. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27569274/>
- 190- Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. [Periódicos na Internet] 2018 Ago [Acesso em 01 mai 2021]; 36(24):2465-2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909. Epub 2018 Jun 3. PMID: 29860922. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860922/>
- 191- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. [Periódicos na Internet] 2016 Nov [Acesso em 01 mai 2021];

- 375(18):1738-1748. doi: 10.1056/NEJMoa1609709. Epub 2016 Oct 7. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2582. PMID: 27717303. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717303/>
- 192- Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. [Periódicos na Internet] 2017 Nov [Acesso em 01 mai 2021]; 35(32):3638-3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155. Epub 2017 Oct 2. PMID: 28968163. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28968163/>
- 193- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. [Periódicos na Internet] 2018 Jul [Acesso em 01 mai 2021]; 29(7):1541-1547. doi: 10.1093/annonc/mdy155. Erratum in: *Ann Oncol*. 2019 Nov 1;30(11):1842. PMID: 29718092. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29718092/>
- 194- Aggelis V, Johnston SRD. Advances in Endocrine-Based Therapies for Estrogen Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *Drugs*. [Periódicos na Internet] 2019 Nov [Acesso em 01 mai 2021]; 79(17):1849-1866. doi: 10.1007/s40265-019-01208-8. PMID: 31630379. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31630379/>
- 195- Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. [Periódicos na Internet] 2020 Feb [Acesso em 01 mai 2021]; 382(6):514-524. doi: 10.1056/NEJMoa1911149. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31826360. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31826360/>
- 196- Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. [Periódicos na Internet] 2015 Feb [Acesso em 01 mai 2021];372(8):724-34. doi: 10.1056/NEJMoa1413513. PMID: 25693012; PMCID: PMC5584549. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25693012/>
- 197- Rakha EA, Ellis IO. Triple-negative/basal-like breast cancer: review. *Pathology*. [Periódicos na Internet] 2009 Jan [Acesso em 01 mai 2021]; 41(1):40-7. doi: 10.1080/00313020802563510. PMID: 19089739.
- 198- Reeder-Hayes KE, Anderson BO. Breast Cancer Disparities at Home and Abroad: A Review of the Challenges and Opportunities for System-Level Change. *Clin Cancer Res*. [Periódicos na Internet] 2017 Jun [Acesso em 01 mai 2021]; 23(11):2655-2664. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2630. PMID: 28572260; PMCID: PMC5499686.
- 199- Byrski T, Huzarski T, Dent R, Gronwald J, Zuziak D, Cybulski C, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients.

- Breast Cancer Res Treat. [Periódicos na Internet] 2009 Mai [Acesso em 01 mai 2021]; 115(2):359-63. doi: 10.1007/s10549-008-0128-9. Epub 2008 Jul 23. PMID: 18649131. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18649131/>
- 200- Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, Wang ZC, Szallasi Z, Li Q, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. [Periódicos na Internet] 2010 Mar [Acesso em 01 mai 2021]; 28(7):1145-53. doi: 10.1200/JCO.2009.22.4725. Epub 2010 Jan 25. PMID: 20100965; PMCID: PMC2834466. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100965/>
- 201- Hoadley KA, Weigman VJ, Fan C, Sawyer LR, He X, Troester MA, et al. EGFR associated expression profiles vary with breast tumor subtype. *BMC Genomics*. [Periódicos na Internet] 2007 Jul [Acesso em 15 mai 2021]; 8:258. doi: 10.1186/1471-2164-8-258. PMID: 17663798; PMCID: PMC2014778. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17663798/>
- 202- Marty B, Maire V, Gravier E, Rigail G, Vincent-Salomon A, Kappler M, et al. Frequent PTEN genomic alterations and activated phosphatidylinositol 3-kinase pathway in basal-like breast cancer cells. *Breast Cancer Res*. [Periódicos na Internet] 2008 [Acesso em 15 mai 2021]; 10(6):R101. doi: 10.1186/bcr2204. Epub 2008 Dec 3. PMID: 19055754; PMCID: PMC2656897. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19055754/>
- 203- Rydén L, Jirström K, Haglund M, Stål O, Fernö M. Epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor 2 are specific biomarkers in triple-negative breast cancer. Results from a controlled randomized trial with long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. [Periódicos na Internet] 2010 Apr [Acesso em 01 mai 2021]; 120(2):491-8. doi: 10.1007/s10549-010-0758-6. Epub 2010 Feb 5. PMID: 20135347. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20135347/>
- 204- Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*. [Periódicos na Internet] 2009 Jul [Acesso em 15 mai 2021]; 361(2):123-34. doi: 10.1056/NEJMoa0900212. Epub 2009 Jun 24. PMID: 19553641. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19553641/>
- 205- O'shaughnessy J, Osborne C, Pippen J, Yoffe M, Patt D, Rocha GM, et al. Efficacy of BSI-201, a poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): results of a randomized phase II trial. [Abstract] *J Clin Oncol* 2009 may [Acesso em 15 mai 2021]; 27:Suppl:15s. doi:10.1200/jco.2009.27.15\_suppl.3. Disponível em: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15\\_suppl.3](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.3)
- 206- O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen J, Patt D, Rocha C, Ossovskaya V, et al. Final Results of a Randomized Phase II Study Demonstrating Efficacy and Safety of BSI-201, a Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor, in Combination

- with Gemcitabine/Carboplatin (G/C) in Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC). [Abstract]. *Cancer Research*. 2009 [Acesso em 15 mai 2021]. 69:Suppl:24s. doi:10.1158/0008-5472.SABCS-09-3122. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/269960692\\_Final\\_Results\\_of\\_a\\_Randomized\\_Phase\\_II\\_Study\\_Demonstrating\\_Efficacy\\_and\\_Safety\\_of\\_BSI-201\\_a\\_Poly\\_ADP-Ribose\\_Polymerase\\_PARP\\_Inhibitor\\_in\\_Combination\\_with\\_GemcitabineCarboplatin\\_GC\\_in\\_Metastatic\\_Triple](https://www.researchgate.net/publication/269960692_Final_Results_of_a_Randomized_Phase_II_Study_Demonstrating_Efficacy_and_Safety_of_BSI-201_a_Poly_ADP-Ribose_Polymerase_PARP_Inhibitor_in_Combination_with_GemcitabineCarboplatin_GC_in_Metastatic_Triple)
- 207- Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*. [Periódicos na Internet] 2010 Jul [Acesso em 15 mai 2021]; 376(9737):235-44. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60892-6. Epub 2010 Jul 6. PMID: 20609467. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20609467/>
- 208- Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. [Periódicos na Internet] 2018 Aug [Acesso em 15 mai 2021]; 379(8):753-763. doi: 10.1056/NEJMoa1802905. Epub 2018 Aug 15. PMID: 30110579. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30110579/>
- 209- Dienstmann R, Rodon J, Serra V, Tabernero J. Picking the point of inhibition: a comparative review of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors. *Mol Cancer Ther*. [Periódicos na Internet] 2014 May [Acesso em 15 mai 2021]; 13(5):1021-31. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0639. Epub 2014 Apr 18. PMID: 24748656. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24748656/>
- 210- Altomare DA, Testa JR. Perturbations of the AKT signaling pathway in human cancer. *Oncogene*. [Periódicos na Internet] 2005 Nov [Acesso em 15 mai 2021]; 24(50):7455-64. doi: 10.1038/sj.onc.1209085. PMID: 16288292. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16288292/>
- 211- Hollander MC, Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN loss in the continuum of common cancers, rare syndromes and mouse models. *Nat Rev Cancer*. [Periódicos na Internet] 2011 Apr [Acesso em 15 mai 2021]; 11(4):289-301. doi: 10.1038/nrc3037. Erratum in: *Nat Rev Cancer*. 2011 Jun;11(6):458. PMID: 21430697; PMCID: PMC6946181. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21430697/>
- 212- LoRusso PM. Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Solid Tumors. *J Clin Oncol*. [Periódicos na Internet] 2016 Nov [Acesso em 15 mai 2021]; 34(31):3803-3815. doi: 10.1200/JCO.2014.59.0018. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27621407; PMCID: PMC6366304. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27621407/>
- 213- Saal LH, Holm K, Maurer M, Memeo L, Su T, Wang X, et al. PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are

- mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. *Cancer Res.* [Periódicos na Internet] 2005 Apr [Acesso em 15 mai 2021]; 65(7):2554-9. doi: 10.1158/0008-5472-CAN-04-3913. PMID: 15805248. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15805248/>
- 214- Ghayad SE, Vendrell JA, Ben Larbi S, Dumontet C, Bieche I, Cohen PA. Endocrine resistance associated with activated ErbB system in breast cancer cells is reversed by inhibiting MAPK or PI3K/Akt signaling pathways. *Int J Cancer.* [Periódicos na Internet] 2010 Jan [Acesso em 15 mai 2021]; 126(2):545-62. doi: 10.1002/ijc.24750. PMID: 19609946. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19609946/>
- 215- André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* [Periódicos na Internet] 2019 May [Acesso em 15 mai 2021]; 380(20):1929-1940. doi: 10.1056/NEJMoa1813904. PMID: 31091374. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31091374/>
- 216- Khan F, Esnakula A, Ricks-Santi LJ, Zafar R, Kanaan Y, Naab T. Loss of PTEN in high grade advanced stage triple negative breast ductal cancers in African American women. *Pathol Res Pract.* [Periódicos na Internet] 2018 May [Acesso em 15 mai 2021]; 214(5):673-678. doi: 10.1016/j.prp.2018.03.020. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29653745; PMCID: PMC5963715. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653745/>
- 217- Locopo N, Fanelli M, Gasparini G. Clinical significance of angiogenic factors in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* [Periódicos na Internet] 1998 [Acesso em 15 mai 2021]; 52(1-3):159-73. doi: 10.1023/a:1006175504673. PMID: 10066080. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10066080/>
- 218- Holash J, Wiegand SJ, Yancopoulos GD. New model of tumor angiogenesis: dynamic balance between vessel regression and growth mediated by angiopoietins and VEGF. *Oncogene.* [Periódicos na Internet] 1999 Sep [Acesso em 15 mai 2021]; 18(38):5356-62. doi: 10.1038/sj.onc.1203035. PMID: 10498889. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10498889/>
- 219- Zhu X, Zhou W. The Emerging Regulation of VEGFR-2 in Triple-Negative Breast Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* [Periódicos na Internet] 2015 Oct [Acesso em 15 mai 2021]; 6:159. doi: 10.3389/fendo.2015.00159. PMID: 26500608; PMCID: PMC4598588. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26500608/>
- 220- Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* [Periódicos na Internet] 2007 Dec [Acesso em 15 mai 2021]; 357(26):2666-76. doi: 10.1056/NEJMoa072113. PMID: 18160686. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18160686/>

- 221- Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. [Periódicos na Internet] 2011 Apr [Acesso em 15 mai 2021]; 29(10):1252-60. doi: 10.1200/JCO.2010.28.0982. Epub 2011 Mar 7. PMID: 21383283. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21383283/>
- 222- Wimberly H, Brown JR, Schalper K, Haack H, Silver MR, Nixon C, et al. PD-L1 Expression Correlates with Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Cancer Immunol Res*. [Periódicos na Internet] 2015 Abr [Acesso em 15 mai 2021]; 3(4):326-32. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0133. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25527356; PMCID: PMC4390454. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25527356/>
- 223- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. [Periódicos na Internet] 2012 Jun [Acesso em 15 mai 2021]; 366(26):2443-54. doi: 10.1056/NEJMoa1200690. Epub 2012 Jun 2. PMID: 22658127; PMCID: PMC3544539. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22658127/>
- 224- Reiss KA, Forde PM, Brahmer JR. Harnessing the power of the immune system via blockade of PD-1 and PD-L1: a promising new anticancer strategy. *Immunotherapy*. [Periódicos na Internet] 2014 [Acesso em 15 mai 2021]; 6(4):459-75. doi: 10.2217/imt.14.9. PMID: 24815784; PMCID: PMC4732706. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24815784/>
- 225- Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. [Periódicos na Internet] 2020 Dec 5 [Acesso em 15 mai 2021]; 396(10265):1817-1828. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9. PMID: 33278935. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278935/>
- 226- Kwapisz D. Pembrolizumab and atezolizumab in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Immunother*. [Periódicos na Internet] 2021 Mar [Acesso em 15 mai 2021]; 70(3):607-617. doi: 10.1007/s00262-020-02736-z. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33015734. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33015734/>
- 227- Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. [Periódicos na Internet] 2020 Jan [Acesso em 15 mai 2021]; 21(1):44-59. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30689-8. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31786121. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31786121/>

- 228- Schmid P, Cortes J, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. [Periódicos na Internet] 2020 Feb [Acesso em 15 mai 2021]; 382(9):810-821. doi: 10.1056/NEJMoa1910549. PMID: 32101663. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32101663/>
- 229- Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. [Periódicos na Internet] 2018 Nov 29 [Acesso em 15 mai 2021];379(22):2108-2121. doi: 10.1056/NEJMoa1809615. Epub 2018 Oct 20. PMID: 30345906. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30345906/>
- 230- Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. [Periódicos na Internet] 2020 Oct 10 [Acesso em 15 mai 2021]; 396(10257):1090-1100. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31953-X. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32966830. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32966830/>
- 231- Coughlin SS. Social determinants of breast cancer risk, stage, and survival. *Breast Cancer Res Treat*. [Periódicos na Internet] 2019 Oct [Acesso em 15 mai 2021]; 177(3):537-548. doi: 10.1007/s10549-019-05340-7. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31270761. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31270761/>
- 232- Dreyer MS, Nattinger AB, McGinley EL, Pezzin LE. Socioeconomic status and breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat*. [Periódicos na Internet] 2018 Jan [Acesso em 15 mai 2021]; 167(1):1-8. doi: 10.1007/s10549-017-4490-3. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28884392; PMCID: PMC5790605. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28884392/>
- 233- Newman LA, Kaljee LM. Health Disparities and Triple-Negative Breast Cancer in African American Women: A Review. *JAMA Surg*. [Periódicos na Internet] 2017 May 1 [Acesso em 15 mai 2021]; 152(5):485-493. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0005. PMID: 28355428. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/article-abstract/2613703>.
- 234- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE [Homepage na Internet]. Conheça o Brasil - População COR OU RAÇA - IBGE Educa. [Acesso em 15 mai 2021]. Disponível em: <https://educa.ibge.gov.br/jovens/conheca-o-brasil/populacao/18319-cor-ou-raca>.
- 235- Johnson HM, Irish W, Muzaffar M, Vohra NA, Wong JH. Quantifying the relationship between age at diagnosis and breast cancer-specific mortality. *Breast Cancer Res Treat*. [Periódicos na Internet] 2019 Oct [Acesso em 15 mai



- 2021]; 177(3):713-722. doi: 10.1007/s10549-019-05353-2. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31297648. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31297648/>.
- 236- DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* [Periódicos na Internet] 2015 Oct [Acesso em 15 mai 2021]; 24(10):1495-506. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0535. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26359465. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26359465/>
- 237- DeSantis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin.* [Periódicos na Internet] 2011 Nov-Dec [Acesso em 15 mai 2021]; 61(6):409-18. doi: 10.3322/caac.20134. Epub 2011 Oct 3. PMID: 21969133. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21969133/>
- 238- Instituto Nacional de Câncer. Notícias. Confira as recomendações do Ministério da Saúde para o rastreamento do câncer de mama. [homepage na internet] 2019 oct 14 [acesso em 15 mai 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/noticias/confira-recomendacoes-do-ministerio-da-saude-para-o-rastreamento-do-cancer-de-mama#:~:text=O%20Minist%C3%A9rio%20da%20Sa%C3%BAde%20recomenda,claramente%20superam%20os%20poss%C3%ADveis%20benef%C3%ADcios> ).
- 239- Palmer JR, Viscidi E, Troester MA, Hong CC, Schedin P, Bethea TN, et al. Parity, lactation, and breast cancer subtypes in African American women: results from the AMBER Consortium. *J Natl Cancer Inst.* [Periódicos na Internet] 2014 Sep [Acesso em 15 mai 2021]; 106(10):dju237. doi: 10.1093/jnci/dju237. PMID: 25224496; PMCID: PMC4271113. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25224496/>
- 240- Anstey EH, Shoemaker ML, Barrera CM, O'Neil ME, Verma AB, Holman DM. Breastfeeding and Breast Cancer Risk Reduction: Implications for Black Mothers. *Am J Prev Med.* [Periódicos na Internet] 2017 Sep [Acesso em 15 mai 2021]; 53(3S1):S40-S46. doi: 10.1016/j.amepre.2017.04.024. PMID: 28818244; PMCID: PMC6069526. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28818244/>
- 241- Islami F, Liu Y, Jemal A, Zhou J, Weiderpass E, Colditz G, et al. Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status--a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* [Periódicos na Internet] 2015 Dec [Acesso em 15 mai 2021]; 26(12):2398-407. doi: 10.1093/annonc/mdv379. Epub 2015 Oct 26. PMID: 26504151; PMCID: PMC4855244. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26504151/>
- 242- Howard FM, Olopade OI. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review. *Cancer J.* [Periódicos na Internet] 2021 Jan-Feb [Acesso em 15 mai 2021]; 27(1):8-16. doi: 10.1097/PPO.0000000000000500. PMID: 33475288. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33475288/>

- 243- Nunnery SE, Mayer IA, Balko JM. Triple-Negative Breast Cancer: Breast Tumors With an Identity Crisis. *Cancer J*. [Periódicos na Internet] 2021 Jan-Feb [Acesso em 15 mai 2021]; 27(1):2-7. doi: 10.1097/PPO.0000000000000494. PMID: 33475287; PMCID: PMC8109153. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33475287/>
- 244- Li J, Chen Z, Su K, Zeng J. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. [Periódicos na Internet] 2015 Jul [Acesso em 15 mai 2021];8(7):8500-5. PMID: 26339424; PMCID: PMC4555752. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26339424/>
- 245- Anders CK, Carey LA. Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer*. [Periódicos na Internet] 2009 Jun [Acesso em 15 mai 2021]; 9 Suppl 2(Suppl 2):S73-81. doi: 10.3816/CBC.2009.s.008. PMID: 19596646; PMCID: PMC2919761. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19596646/>
- 246- Machiels M, Kaidar-Person O, Rubio IT, Poortmans P. Local Treatment of Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Journal*. [Periódicos na Internet] 2021 Jan-Feb [Acesso em 15 mai 2021]; 27(1):32-40. DOI: 10.1097/ppo.0000000000000496. PMID: 33475291. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/33475291>
- 247- Marra A, Curigliano G. Adjuvant and Neoadjuvant Treatment of Triple-Negative Breast Cancer With Chemotherapy. *Cancer J*. [Periódicos na Internet] 2021 Jan-Feb [Acesso em 15 mai 2021]; 27(1):41-49. doi: 10.1097/PPO.0000000000000498. PMID: 33475292. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33475292/>
- 248- Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. [Periódicos na Internet] 2021 May 1 [Acesso em 15 mai 2021]; 39(13):1485-1505. doi: 10.1200/JCO.20.03399. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33507815; PMCID: PMC8274745. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/33507815>
- 249- Wang J, Shi M, Ling R, Xia Y, Luo S, Fu X, et al. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: a prospective randomized controlled multi-center trial. *Radiother Oncol*. [Periódicos na Internet] 2011 Ago [Acesso em 15 mai 2021]; 100(2):200-4. doi: 10.1016/j.radonc.2011.07.007. Epub 2011 Aug 16. PMID: 21852010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21852010/>
- 250- Recht A, Comen EA, Fine RE, Fleming GF, Hardenbergh PH, Ho AY, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Pract Radiat Oncol*. [Periódicos na Internet] 2016

Nov-Dec [Acesso em 15 mai 2021]; 6(6):e219-e234. doi: 10.1016/j.prro.2016.08.009. Epub 2016 Sep 19. PMID: 27659727. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27659727/>

- 251- He MY, Rancoule C, Rehailia-Blanchard A, Espenel S, Trone JC, Bernichon E, et al. Radiotherapy in triple-negative breast cancer: Current situation and upcoming strategies. *Crit Rev Oncol Hematol*. [Periódicos na Internet] 2018 Nov [Acesso em 15 mai 2021]; 131:96-101. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.09.004. Epub 2018 Sep 12. PMID: 30293712. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30293712/>