



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE - FACES
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ANA BEATRIZ DA SILVA BAPTISTA GERMANO

ASPECTOS GENÉTICOS RELACIONADOS AO CÂNCER DE MAMA

Trabalho de conclusão de curso em formato de artigo elaborado como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, sob a orientação da Prof.^a Dr.^a Fernanda Costa Vinhaes de Lima.

BRASÍLIA
2020

*Dedico este trabalho ao meu pai,
pois sem ele, eu não seria quem
sou hoje.*

Agradecimentos

Agradeço ao meu pai, Eduardo, e à minha avó, Maria, por todo esforço que fizeram por mim durante a minha criação e por sempre me ensinarem a defender o que acredito.

À minha irmã, Maria Luísa, por ser a minha parceira de madrugada, por aguentar o meu mau humor e por sempre me obrigar a dar o meu melhor.

Às minhas amigas Ana Luiza, Anna Caroline, Brunna e Isabela, por me ajudar nos momentos de dúvidas, ouvir as minhas reclamações e sempre brigar comigo todas as vezes que eu falava em desistir.

À minha amiga Giulia por sempre me aconselhar e iluminar os meus pensamentos nos momentos mais difíceis.

À minha amiga Inara, que sempre enalteceu as minhas qualidades até mesmo as que eu achava que não tinha.

À minha amiga Maité, que nunca desistiu de mim, mesmo aguentando todo o meu estresse, reclamações e indisponibilidade.

À minha orientadora, Fernanda, que me ajudou durante todo o processo de elaboração desse trabalho, enriquecendo-o com suas correções.

E, por fim, agradeço a todas as pessoas que estão na minha vida e que eu posso ter esquecido de mencionar. Vocês foram fundamentais para a realização desse trabalho e ainda são essenciais na minha jornada.

*Somos o que pensamos. Tudo o que
somos surge com nossos pensamentos.
Com nossos pensamentos, fazemos o
mundo.*

Sidarta Gautama (Buda)

Aspectos Genéticos Relacionados ao Câncer de Mama

Ana Beatriz da Silva Baptista Germano¹
Fernanda Costa Vinhaes de Lima²

Resumo

O câncer se caracteriza como um conjunto de doenças com crescimento anormal de células que podem atingir qualquer parte do corpo. O câncer de mama é uma doença multifatorial que apresenta alta frequência e mortalidade. Este trabalho é uma revisão narrativa da literatura que tem como objetivo apresentar essa patologia, destacando principalmente os aspectos genéticos deste tipo de tumor. Alguns casos de câncer de mama são decorrentes de mutações em alguns genes, como BRCA1, BRCA2, PTEN, STK11, TP53 e ATM. O diagnóstico do câncer de mama ocorre principalmente por meio de exames laboratoriais e de imagem, havendo inovações como o MammaPrint, Oncotype DX e Prosigna. O tratamento, por sua vez, depende do estadiamento da doença e das condições do paciente, podendo ser realizada a mastectomia, radioterapia ou quimioterapia. Por fim, observa-se a relevância do câncer de mama no contexto atual e a necessidade de realizar mais pesquisas sobre o tema.

Palavras-chave: Câncer de mama. Genes. Oncogênese.

Genetic Aspects Related to Breast Cancer

Abstract

Cancer is characterized as a set of diseases with abnormal cell growth that can affect any part of the body. Breast cancer is a multifactorial disease with high frequency and mortality. This work is a narrative review of the literature that aims to present this pathology, highlighting mainly the genetic aspects of this type of tumor. Some cases of breast cancer are due to mutations in some genes, such as BRCA1, BRCA2, PTEN, STK11, TP53 and ATM. The diagnosis of breast cancer occurs mainly through laboratory and imaging tests, with innovations such as MammaPrint, Oncotype DX and Prosigna. Treatment, in turn, depends on the stage of the disease and the patient's condition, and mastectomy, radiotherapy or chemotherapy can be performed. Finally, the relevance of breast cancer in the current context and the need to conduct further research on the topic are observed.

Key words: Breast cancer. Genes. Oncogenesis.

¹Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

²Doutora em Patologia Molecular. Professora do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

1 INTRODUÇÃO

Câncer, tumores malignos e neoplasias são termos utilizados para caracterizar um vasto conjunto de doenças capazes de atingir qualquer parte do corpo. A principal particularidade do câncer é a sua rápida capacidade de criar células anormais. Estas são capazes de crescer desordenadamente, ultrapassando seus limites, e de invadir tanto locais próximos quanto se espalhar para órgãos mais distantes – por meio do processo de metástase (OMS, 2018).

O câncer não possui um único fator desencadeante, sendo influenciado pela interação de fatores internos – como hormônios, mutações, condições imunológicas – e externos, ou seja, sofrem influência de estímulos ambientais. O estilo de vida de cada indivíduo é responsável por desencadear cerca de 80 a 90% dos cânceres, e apenas 10 a 20% possuem, como fator desencadeante, influências internas (INCA, 2018a).

As melhores estratégias de promoção da saúde da população são baseadas na prevenção e no desenvolvimento de políticas intersetoriais de saúde. As estratégias de prevenção são compostas pela redução dos fatores de risco (prevenção primária) e pelo diagnóstico precoce de câncer (prevenção secundária). Sempre que possível, priorizam-se as estratégias de prevenção primária e conclui-se com a secundária. Além disso, é preciso desenvolver estratégias para garantir que toda a população se beneficie das políticas de prevenção e que não ocorram desigualdades na exposição e no desenvolvimento de doenças (SALLAS; PEIRÓ, 2013).

Enquanto os fatores ambientais, denominados carcinógenos ou cancerígenos, alteram o material genético das células; os fatores internos estão relacionados com as repostas do organismo a agressões externas. As alterações genéticas que se originam de uma herança familiar, embora possuam grande importância na formação dos tumores, raramente desenvolvem, de forma exclusiva, casos de câncer (INCA, 2018a).

As células com material genético mutado perdem sua função e sua especificação e se multiplicam descontroladamente em uma quantidade maior e de forma mais rápida que o normal. Isso permite que haja a invasão do tecido ao seu redor. Essas células podem formar novos vasos sanguíneos, os quais serão responsáveis por nutrir e, conseqüentemente, manter esse crescimento desordenado. O agrupamento de células cancerígenas forma os tumores malignos e estes, enquanto invadem tecidos vizinhos, podem chegar aos vasos sanguíneos. Dessa forma, o tumor consegue se espalhar por diferentes órgãos, inclusive os que estão longe do local de origem da célula-mãe. A medida que as células mutadas invadem o tecido, este perde sua funcionalidade. Esse processo de disseminação é conhecido como metástase, a qual pode resultar, muitas vezes, em morte (INCA, 2018b; OMS, 2018).

Apesar de expostas a um mesmo estímulo cancerígeno, algumas pessoas desenvolvem câncer enquanto outras não. Isso pode ser explicado pela existência de alguns fatores genéticos capazes de tornar certas pessoas mais suscetíveis do que outras. Além disso, durante o processo de envelhecimento, as células humanas sofrem mudanças que as tornam mais suscetíveis à carcinogênese, processo no qual o câncer se forma. E isso, quando associada ao maior tempo de exposição das pessoas idosas à diferentes estímulos cancerígenos, pode explicar o motivo dessa doença ser mais comum nessa etapa da vida (INCA, 2018a).

O câncer de mama é o tumor diagnosticado com maior frequência e é considerado a principal causa de morte, por câncer, entre as mulheres (SCHNITT; LAKHANI, 2014). Esta patologia possui etiologia multifatorial, já que nela há a intervenção de fatores genéticos, endócrinos, socioculturais, fisiopatológicos, entre outros (BARBA et al., 2020), e é resultado do aumento desordenado das células mamárias. Há diversos tipos de câncer de mama e, por este motivo, tem diferentes formas de evolução (enquanto uns têm rápida progressão, outros se desenvolvem de forma mais lenta). O câncer de mama se caracteriza como o câncer de maior incidência, exceto pelo câncer de pele não melanoma, e com a maior taxa de mortalidade na população feminina mundial. Por esse motivo representa um grande problema de saúde pública (ALLEMANI et al., 2015; INCA, 2019a).

O câncer de mama também afeta, de maneira mais rara, o público masculino, representando apenas 1% do total de casos da doença (INCA, 2019a). Essa doença possui alguns fatores de risco que podem ser similares – como exposição à radiação e mutação nos genes BRCA1 e BRCA2 (sendo este gene o mais comum), acometendo os mais jovens e criando um prognóstico desfavorável – ou distintos aos das mulheres – como a síndrome de Klinefelter (caracterizada pela presença de um cromossomo X extra – cariótipo 47XXY) que pode apresentar um risco 20 a 50 vezes maior do que homens sem alterações cromossômicas (NOGUEIRA; MENDONÇA; PASQUALETTE, 2014).

Em uma coorte transversal retrospectiva analisou os dados da Fundação Oncocentro de São Paulo durante o período de 2000 a 2015 e constatou que, quando comparado com os casos femininos, o câncer de mama masculino apresentava estádios mais avançados e tinha o carcinoma ductal invasivo como o principal tipo histológico observado (SPREAFICO; VALE, 2019).

Este trabalho teve como objetivo apresentar os aspectos epidemiológicos, genéticos, clínicos, moleculares, de diagnóstico e tratamento sobre o câncer de mama.

2 METODOLOGIA

Esse projeto se caracteriza como uma revisão da literatura tradicional ou narrativa, que, segundo Rother (2007), é uma interpretação e análise crítica literária com teor qualitativo de artigos, revistas, livros. A revisão narrativa apresenta uma temática mais abrangente (CORDEIRO et al., 2007), caracterizando-se como o pilar da literatura médica (FERRARI, 2015).

Para a sua realização foram coletadas informações das bases de dados SciELO, PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Research Gate, SIBiUSP e Capes Periódicos, bem como o site de buscas Google Acadêmico, EBSCOhost e livros disponibilizados pela biblioteca do UniCEUB. Para a busca foram utilizadas as palavras-chave: “câncer de mama”, “genes”, “BRCA 1”, “BRCA 2”, “oncogênese”, “diagnóstico” e “tratamento”, todas em inglês e português, utilizadas separadamente e aos pares com o auxílio do conector “AND/E”.

Foram selecionados 10 sites institucionais, 90 artigos científicos e 10 livros publicados entre 1997 e 2020 nos idiomas inglês, português e espanhol, disponíveis com texto completo na íntegra. Alguns artigos científicos com data de publicação que antecedem esse período também foram incluídos no trabalho por serem considerados clássicos e relevantes para o tema.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 EPIDEMIOLOGIA

O câncer de mama possui uma etiologia multifatorial, ou seja, possui alguns fatores de risco para o desenvolvimento dessa patologia, como os fatores endócrinos e reprodutivos (incluindo nuliparidade, primeiro filho após os 30 anos e histórico hormonal), fatores ambientais – como consumo de bebidas alcoólicas, exposição à radiação ionizante e uso de certos contraceptivos e terapia da menopausa (reposição hormonal) – e fatores relacionados ao estilo de vida, como dietas ricas em calorias e falta de exercício (SCHNITT; LAKHANI, 2014).

Com a ingestão de alimentos ricos em calorias e a ausência de exercícios físicos, por exemplo, há um aumento no peso corporal, tornando-o excessivo. A obesidade, por sua vez, influencia no desenvolvimento e na progressão do câncer de mama devido ao aumento da síntese do estrogênio (com uma maior disponibilidade de tecido adiposo, considerado um sítio de conversão, ocorre um aumento na conversão desse hormônio), resistência à insulina, ativação de vias inflamatórias e aumento dos fatores de crescimento, que aumentam a concentração sérica de testosterona livre e estrogênio, piorando o prognóstico e diminuindo a sobrevida dos pacientes (OLIVEIRA et al., 2014; PINHEIRO et al., 2014).

Entre 2006 e 2016, houve um aumento de 11,2% na prevalência de adultos que estão com excesso de peso. Cerca de 53,8% da população brasileira está com o peso acima do desejável, sendo que cerca de 33,3% das crianças e 20% dos adolescentes estão nessa situação. Esse aumento de gordura corporal ocasiona um quadro de inflamação crônica e eleva os níveis de alguns hormônios. Com isso há um crescimento de células cancerígenas e, conseqüentemente, ocorre um aumento nas chances de desenvolvimento da doença (MELO; PINHO, 2017).

Em 2018, estimou-se que haveriam 2,1 milhões de novos casos de câncer de mama e 627.000 mortes em todo o mundo, tornando esse tipo de câncer o mais comumente diagnosticado e a principal causa de morte por câncer na população feminina mundial (HANKINSON; POLYAK; GARBER, 2020).

As taxas de incidência tendem a ser elevadas nos países que atingem os mais altos níveis de desenvolvimento humano (cerca de 70 a 90 novos casos por 100.000 mulheres), entretanto a taxa de mortalidade, nesses países, é menor. O número de mortos vem diminuindo nos países desenvolvidos desde o final dos anos 80 e o início dos anos 90, resultado de uma combinação de detecção aprimorada e diagnóstico precoce (através de triagem populacional) e regimes de tratamento mais eficazes. Já nos países onde a industrialização é um fenômeno mais recente, a incidência tende a ser crescente e mortalidade maior (SCHNITT; LAKHANI, 2014).

Logo, também é possível estabelecer uma associação entre status socioeconômico e risco de câncer de mama, pois essas condições socioeconômicas estão relacionadas com alguns fatores de risco para essa patologia. Dessa forma, as taxas de incidência e mortalidade variam de acordo com o país analisado (HANKINSON; POLYAK; GARBER, 2020).

Atualmente, mais da metade dos casos de câncer de mama são diagnosticados em países de baixa e média renda, onde uma proporção maior de casos é diagnosticada em estágios tardios, os quais estão relacionados à pior sobrevida. Por isso, é fundamental, nesses países, identificar estratégias viáveis para melhorar a prevenção e a detecção precoce do câncer de mama (HANKINSON; POLYAK; GARBER, 2020).

No Brasil, o percentual de novos casos, estimado para 2020, é de 29,7%. Para cada ano do triênio 2020-2022, são esperados 66.280 casos novos de câncer de mama no Brasil (Figura 1). Sem contar o câncer de pele não melanoma, o câncer de mama é tipo mais frequente na população feminina de todas as regiões brasileiras. De acordo com o Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), em 2017 ocorreram 16.927 mortes por câncer de mama, sendo que 16.724 foram mulheres e 203 homens (INCA, 2019a; INCA, 2019b).

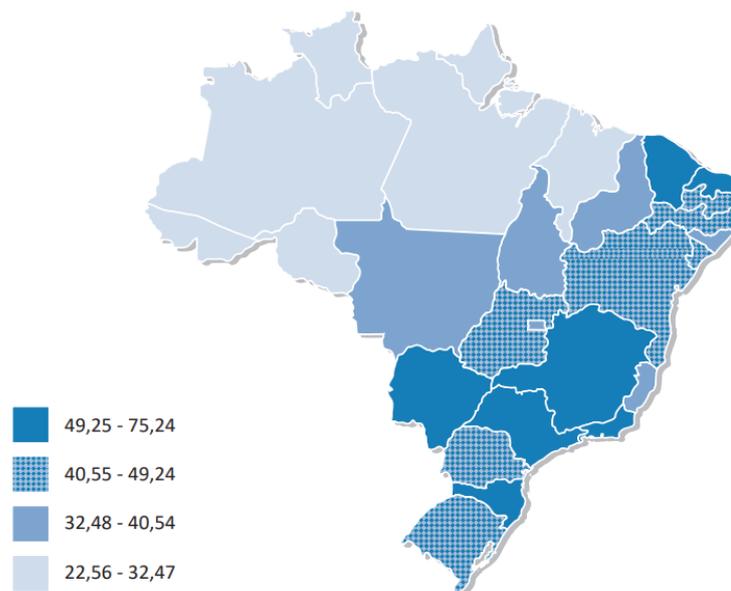
Figura 1: Distribuição proporcional, em mulheres, dos dez tipos de câncer mais incidentes, estimados para 2020, exceto pele não melanoma, em mulheres em 2020.

	Localização Primária	Casos	%
Mulheres 	Mama feminina	66.280	29,7%
	Cólon e reto	20.470	9,2%
	Colo do útero	16.590	7,4%
	Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
	Glândula tireoide	11.950	5,4%
	Estômago	7.870	3,5%
	Ovário	6.650	3,0%
	Corpo do útero	6.540	2,9%
	Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
	Sistema nervoso central	5.220	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10. Fonte: INCA, 2019b.

O câncer de mama apresenta os maiores índices para todas as regiões geográficas do Brasil (Figura 2). A Região Sudeste se caracteriza como a região geográfica com maior incidência, cerca de 60%, a Região Nordeste é a segunda (27,8%) e a Sul, a terceira (com 23,4%). Em relação à magnitude, há uma grande variação quando se observa as regiões brasileiras, cerca de duas a três vezes maior que a do segundo mais frequente, exceto na Região Norte, pois as taxas de câncer de mama e câncer de colo do útero dessa região são muito semelhantes (INCA, 2019b).

Figura 2: Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil mulheres, de neoplasia maligna da mama feminina, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação.



Fonte: INCA, 2019b.

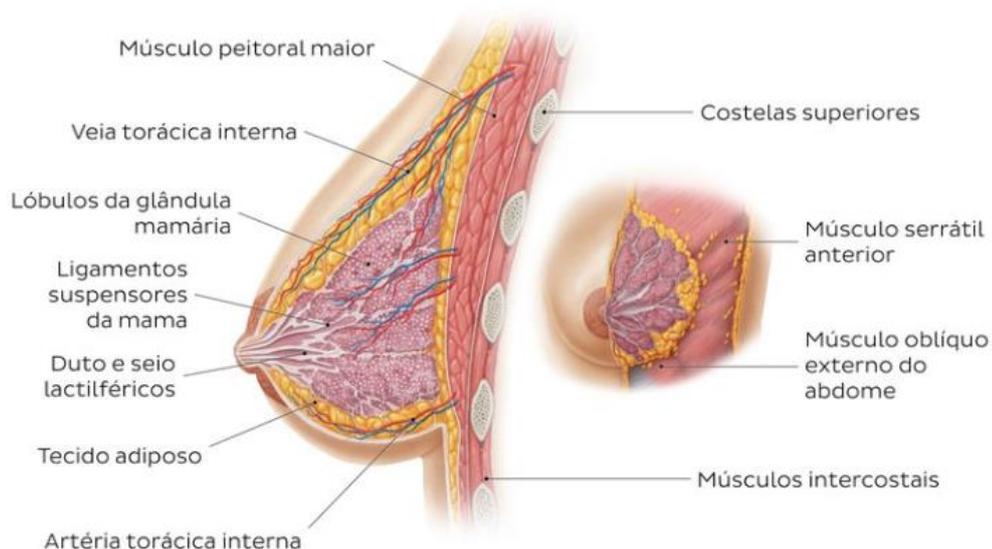
Já em relação ao público masculino, a incidência do câncer de mama varia de acordo com a região e a etnia de cada indivíduo. Alguns estudos epidemiológicos concluíram que a incidência desse tipo de câncer aumenta gradualmente, atingindo um pico entre 60 e 70 anos. Além disso, apesar de possuir uma taxa de mortalidade estável, essa doença possui uma taxa de sobrevivência global mais baixa, devido ao diagnóstico tardio e, conseqüentemente, aos estágios mais avançados da doença (SALOMON et al., 2015).

3.2 MORFOLOGIA E FISIOLOGIA MAMÁRIA

As glândulas mamárias possuem função de nutrir e transferir proteção imunológica para a prole, características pertencentes aos mamíferos. As mamas (Figura 3) repousam sobre o músculo peitoral na parede torácica superior e são constituídas de pele (formada por tecido epitelial de revestimento simples escamoso queratinizado), aréolas (zona mais escura de tamanho variável) e mamilos (região proeminente e cilíndrica formada por fibras musculares lisas) (ORFÃO; GOUVEIA, 2009; KUMAR et al., 2010).

As mamas também são compostas por componentes estruturais e funcionais. Os componentes estruturais sustentam e protegem o estroma mamário, que se divide em: interlobular (composto por tecido conjuntivo denso fibroso e tecido adiposo) e intralobular (composto por tecido conjuntivo frouxo e alguns linfócitos). Já os componentes funcionais são compostos por células epiteliais e são responsáveis por desempenhar as principais funções mamárias, como produzir e secretar leite (CONCEIÇÃO, 2008).

Figura 3: Diagrama da mama feminina.



Fonte: KENHUB, 2020.

As mamas possuem ductos que se ramificavam em ductos maiores, formando uma unidade ductal lobular terminal. Aqui existe uma célula precursora que irá originar células epiteliais luminais, que são responsáveis por revestir os microepitélios, e células lobulares luminais, as únicas produtoras de leite. Quando as mulheres chegam à idade adulta, esses ductos terminais se ramificam em um agrupamento de ácinos (agrupamento em formato de cacho de uva capazes de secretar leite), formando os lóbulos (KUMAR et al., 2010; BRASIL, 2014).

Cada mama contém de 6 a 10 ductos principais, estrutura capaz de ocupar mais de um quadrante da mama e, que em algumas mulheres, pode se estender para o tecido subcutâneo da parede torácica e para a axila. Os ductos são responsáveis por drenar os lóbulos e, assim como os ácinos, são constituídos por uma dupla camada de epitélios cuboideis. Os ácinos são compostos por dois tipos de células: uma camada interna de células epiteliais e uma camada externa de células mioepiteliais, células contráteis contendo microfilamentos que repousam num padrão em forma de rede na membrana basal. Os microepitélios permitem a extrusão de leite e dão suporte estrutural aos lóbulos. Por fim, cada glândula mamária possui de 15 a 20 lóbulos (estruturas de contorno circular, formados por um conglomerado de ácinos e ductos e circundados pelo estroma interlobular) (CONCEIÇÃO, 2008; KUMAR et al., 2010).

A mama também é composta por vasos sanguíneos, vasos linfáticos e fibras nervosas (MELO, 2012). Os vasos sanguíneos da região mamária são divididos em: quadrante súperolateral (QSL), onde estão localizadas a artéria torácica lateral e a artéria axilar; porções centrais e mediais, local da artéria torácica interna e seus ramos perfurantes; e tecidos laterais, região das artérias intercostais. As veias axilares, intercostais e torácicas internas e realizam a drenagem venosa, podendo proporcionar três rotas para a metástase. Já os vasos linfáticos se originam nas paredes dos ductos lactíferos e em plexos subareolar e interlobulares. Os linfonodos sentinelas, caracterizados como um ou dois gânglios linfáticos localizados na região axilar, são responsáveis por promover a drenagem primária e o seu comprometimento por células cancerígenas são importantes para uma decisão terapêutica (BRASIL, 2014).

Na adolescência, tanto em homens quanto em mulheres, há uma mínima formação lobular ao final do ducto principal terminal. O período reprodutivo é marcado por mudanças dinâmicas e profundas durante o ciclo menstrual. Na primeira metade do ciclo, os lóbulos estão relativamente inativos. Após a ovulação, a influência do estrogênio e o aumento de progesterona induz o aumento da proliferação celular e, conseqüentemente dos ácinos por lóbulos (o estroma intralobular fica edemaciado). Durante a menstruação, a queda nos níveis de estrogênio e progesterona resulta na regressão dos lóbulos e no desaparecimento do edema estromal (KUMAR et al., 2010).

O aumento sérico de estrógeno, progesterona e prolactina acarretam em mudanças na fisiologia mamária, tornando-a madura e funcional, durante o período gestacional. Durante o primeiro trimestre, os vasos sanguíneos mostram um crescimento notável e há um aumento progressivo no número e tamanho dos lóbulos. No final do período gestacional, a mama está composta por muitos lóbulos separados e estroma escasso. Na fase puerperal, sob a influência dos hormônios prolactina e ocitocina, as células luminiais dos lóbulos produzem colostro (rico em proteínas), que se transforma em leite (rico em gordura e calorias) durante os 10 dias seguintes (queda da progesterona). Depois do período de lactação, o epitélio mamário sofre apoptose, parte dos lóbulos regridem e atrofiam e há a diminuição do volume mamário (KUMAR et al., 2010; YU et al., 2013).

A involução mamária é um processo que ocorre entre 30 e 40 anos (antes da menopausa) e envolve a regressão de lóbulos e estroma. Em mulheres com 45 a 60 anos, o processo se torna mais intenso. Quando estas se tornam idosas, os lóbulos mamários se tornam completamente atrofiados e o estroma fibroso (abundante em mulheres jovens) se torna tecido adiposo. É importante destacar que cerca de 70% dos cânceres se desenvolvem no parênquima mamário (BRASIL, 2014; KUMAR et al., 2010). Observa-se que a maioria dos cânceres de mama começa nos ductos ou lóbulos (CDC, 2018).

3.3 ASPECTOS GENÉTICOS E MOLECULARES

Existem dois tipos de genes responsáveis por controlar a apoptose: proto-oncogenes, que estimulam o crescimento celular, e genes supressores tumorais, que são capazes de interromper a multiplicação das células. Os oncogenes, genes criados a partir de mutações nos proto-oncogenes ou supressores tumorais, permitem que as células cancerosas realizem um crescimento celular autônomo, logo não há necessidade de sinais que induzam ao seu crescimento (KUMAR et al., 2010).

Uma grande parte dos oncogenes codifica fatores de transcrição cuja expressão desregulada ou ativada, assim como mutada e translocada, são importantes na tumorigênese. A maioria das vias de sinalização oncogênicas convergem para conjuntos de fatores de transcrição que controlam o padrão de expressão gênica da célula, resultando em desenvolvimento tumoral, progressão e metástase (LUO et al., 2010).

De acordo com a hipótese de Knudson, são necessários dois eventos mutacionais para a inativação de um gene supressor tumoral. No caso dos cânceres hereditários, a primeira mutação é transmitida pela linhagem germinativa e a segunda é somática. No caso dos cânceres

esporádicos as duas mutações acontecem no tecido somático como eventos independentes (KNUDSON, 1971).

Uma pequena proporção de câncer de mama sofre influência da predisposição familiar e de dois genes de alto risco e alta penetrância: BRCA1 (*Breast Cancer 1*, o qual favorece o aparecimento do câncer de mama e de ovário) e BRCA2 (*Breast Cancer 2*, relacionado ao câncer de mama, tanto na mulher quanto no homem), que são reconhecidos como essenciais para a manutenção da estabilidade genômica devido a sua capacidade de reparar as quebras na fita dupla de DNA e de remodelar as forquilhas de replicação paralisadas (BRASIL, 2014; SCHNITT, LAKHANI, 2014; GOVEIA, 2018; HANKINSON; POLYAK; GARBER, 2020).

O BRCA 1, localizado em 17q21.31, é um supressor tumoral que codifica uma fosfoproteína nuclear que desempenha um papel na manutenção da estabilidade genômica. A proteína codificada combina-se com transdutores de sinal, outros supressores tumorais e sensores de dano ao DNA para formar um grande complexo de proteínas com várias subunidades, conhecido como complexo de vigilância do genoma associado ao BRCA1 (BASC). Este produto gênico se associa à RNA polimerase II e, através do domínio C-terminal, também interage com os complexos de histona desacetilase. Logo, essa proteína desempenha um papel na transcrição, reparo do DNA de quebras de fita dupla e recombinação (BRCA1, 2020). O BRCA1 é expresso no momento em que há uma instabilidade genômica mediada por estrogênio com o intuito de reparar o DNA por recombinação homóloga, por excisão de nucleotídeos (REN) e de regular do ciclo celular (COELHO et al., 2018).

Assim como o BRCA1, o BRCA2 também é um supressor tumoral envolvido na manutenção da estabilidade do genoma, atuando especificamente na via de recombinação homóloga para reparo do DNA de fita dupla. Esse gene está localizado em 13q13.1 (RIBOVSKI, 2015; BRCA2, 2020). O BRCA2 possui uma função através da interação com a RAD51 de reparar as quebras na dupla fita de DNA (COELHO et al., 2018). A mutação no gene BRCA 2 pode estar presente em 4-40% dos casos de câncer e por isso é considerada a mais comum. Os tumores associados às mutações nesses genes geralmente acometem pacientes mais jovens, tornando o prognóstico desfavorável (NOGUEIRA; MENDONÇA; PASQUALETTE, 2014).

Os genes BRCA1 e BRCA2 possuem característica autossômica dominante e são responsáveis por evitar o aparecimento das mutações somáticas que levam ao câncer. As mutações nesses genes possuem característica germinativa, ou seja, indivíduo portador as herdou de um de seus pais (RIBOVSKI, 2015). Além disso, a presença de genes BRCA1 e 2 mutados aumenta o risco de desenvolvimento do câncer de mama junto com outros genes

envolvidos no reparo do DNA, que foram identificados por meio de estudos que visavam elucidar suas vias de reparo (NOGUEIRA; MENDONÇA; PASQUALETTE, 2014; HANKINSON; POLYAK; GARBER, 2020).

O efeito cancerígeno em células germinativas pode aparecer quando os genes BRCA1 e BRCA2 perderem sua função nos dois alelos (Hipótese de Knudson). Com isso, estes genes não conseguem realizar uma pausa no ciclo celular, deixam de estimular o sistema de reparo e não induzem as células ao processo de apoptose, provocando um efeito carcinogênico (COELHO et al., 2018).

Os genes BRCA1 e BRCA2, quando mutados, suprimem os chamados genes protetores (*gatekeepers*) que regulam diretamente o crescimento celular, ou na inibição, e os genes de manutenção (*caretakers*), que estão envolvidos na reparação de danos do DNA e de manutenção da integridade genômica. Em indivíduos portadores de mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2, 90% dos casos são caracterizados como "triplo-negativo", ou seja, existe uma deficiência nos três receptores celulares, como: receptor de estrógeno (ER), de progesterona (PR) e de fatores de crescimento epidermal (HER2/Erb2) (COELHO et al., 2018).

Os tumores basaloide têm baixa expressão do gene BRCA1, causada por metilação de seu gene – promotor, por inativação de transcrição de BRCA1, ou por ambos. Na verdade, quase todos os tumores de mama associados a uma mutação BRCA1, seja esporádica ou hereditária, têm um fenótipo basaloide triplo negativo. Demonstra-se forte relação entre a disfunção da via BRCA1 e a expressão de CK5 (CIRQUEIRA et al., 2011).

Com base em estudos retrospectivos, as estimativas cumulativas de risco de câncer de mama, para indivíduos com 70 anos variam de 40% a 87% para o BRCA1 e de 27% a 84% para os portadores de BRCA2. As estimativas de risco desses estudos tiveram amplos intervalos de confiança. Diferenças na amostragem (de base populacional/famílias de alto risco), características de população e mutação, métodos analíticos e outros fatores genéticos e de estilo de vida/hormonais são explicações plausíveis para a variação nas estimativas de risco (MILNE; ANTONIOU, 2016).

Como as mutações BRCA1 e BRCA2 são raras na população, a maioria das estimativas retrospectivas de penetrância foi derivada de estudos de base familiar. Normalmente, a triagem de mutações foi realizada entre as mulheres afetadas, selecionadas com base na idade jovem no diagnóstico ou no histórico familiar de câncer. Os riscos de câncer são então estimados usando os genótipos conhecidos ou inferidos dos parentes. As estimativas desses estudos retrospectivos de base familiar tendem a sofrer viés se as análises não forem ajustadas corretamente para o

processo de apuração ou se houver imprecisões no histórico familiar (MAVADDAT et al., 2013; SENST et al., 2013; EVANS et al., 2014).

Além das alterações nos genes BRCA-1 e BRCA-2, considerados importantes devido à alta penetrância para o câncer de mama (FIGUEIREDO; MONTEIRO; FERREIRA, 2013; CARMO, 2018), podem haver alterações germinativas em genes associados ao alto risco de câncer de mama, com frequência populacional abaixo de 1% (como PTEN, STK11 e TP53), e a um risco pequeno-moderado, como observado nos genes CHEK2, ATM, NBS1, RAD51, BRIP1 e PALB2 (BALMAÑA et al., 2011; IBARRA, 2017).

O gene *Phosphatase and Tensin Homolog* (PTEN) (LYNCH; VENNE; BERSE, 2015), localizado em 10q23.3, é capaz de codificar uma proteína da família das fosfatases que está envolvida em diversos processos celulares relacionados a polaridade celular, metabolismo, crescimento, migração, progressão do ciclo celular e renovação celular. Essa proteína, quando disfuncional, leva a problemas na ativação da apoptose e na interrupção do ciclo celular, proporcionando uma sobrevivência anormal das células (WANG; HUANG; YOUNG, 2015; LESLIE; LONGY, 2016).

A PTEN tem uma função antagonista à da enzima fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), pois atua como um catalizador ao retirar um grupo fosfato de fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3), transformando-o em fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP2). Essa proteína atua no citoplasma da célula, perto da membrana celular onde os receptores para PI3K se localizam, por meio da via *Phosphatidylinositol-3 Kinase/Protein Kinase B* (PI3K/AKT) (COSTA, 2012; BONONI; PINTON, 2015).

PTEN também pode ser encontrada no interior do núcleo da célula, onde desempenha papel importante na estabilidade do cromossomo, no reparo do DNA e na parada do ciclo celular (WORBY; DIXO, 2014). Na presença de estresse oxidativo, PTEN é acumulado no núcleo, e se liga à proteína TP53 interrompendo o ciclo celular em G1 (CHANG et al., 2008).

Na ausência de PTEN, PIP3 não é convertido em PIP2, e os níveis intracelulares de PIP3 aumentam, fazendo com que a cascata de sinalização PI3K/AKT esteja constantemente ativada na célula, comprometendo vários processos (HOPKINS et al., 2014). Isso ocorre porque, uma vez ativado, PI3K converte PIP2 em PIP3, a qual recruta várias proteínas, incluindo AKT (LIM; CROWE; YANG, 2015). O PIP3 direciona a AKT à membrana celular, onde esta é fosforilada, em seus aminoácidos treonina 308 e serina 473, e ativada por quinases fosfoinositol-dependentes (PDK) também recrutadas pelo PI3P e proteína reguladora de mamífero para rapamicina C2 (mTORC2, *mammalian Target Of Rapamycin 2*) (COSTA, 2012; SOUZA et al., 2014). Esta, uma vez ativada por AKT, regula outras proteínas que contribuem para a

proliferação e sobrevivência da célula (WORBY; DIXO, 2014; LIPKIN et al., 2015; ZHANG et al., 2015).

As mutações no PTEN podem resultar na Síndrome de Cowden (CS), uma doença de herança autossômica dominante recorrente em 80% dos casos de mutação (MARSH et al., 1999; HOBERT et al., 2009), ou Síndrome do tumor PTEN-hamartoma (PHTS), que causa hamartomas – proliferações benignas de tecido glandular, fibroso e gorduroso, que possuem um aspecto de nódulo heterogêneo quando observado ecograficamente – em qualquer parte do corpo, como na mama (risco de 50%), e aumento do risco de desenvolvimento de tumores malignos (DUARTE et al., 2005; ALLAIN, 2008; BLUMENTHAL; DENNIS, 2008; ECONOMOPOULOU; DIMITRIADIS; PSYRRI, 2015; WEITZEL, 2015).

O câncer de mama é a manifestação maligna mais comum entre os portadores de Síndrome de Cowden. Apesar de ser responsável por menos de 1% do total de casos da doença, as mulheres com mutações no gene PTEN têm um risco maior para o desenvolvimento da doença (cerca de 50%), com uma idade média ao diagnóstico muito inferior ao observado nos casos esporádicos (ECONOMOPOULOU; DIMITRIADIS; PSYRRI, 2015). Curiosamente, a CS é uma das poucas síndromes associadas ao câncer de mama na qual o exame físico pode apresentar uma sensibilidade clínica superior à do teste molecular (WEITZEL, 2015).

Localizado em 19p13.3 (MEHENNI et al., 1998), o gene *Serine/Threonine Kinase* (STK11) – também chamado de *Liver Kinase B1* (LKB1) (GAN; LI, 2014) – herdado de forma autossômica dominante (GONZÁLEZ; HONRUBIA, 2018), codifica uma proteína chamada de serina/treonina quinase, um supressor tumoral capaz de parar o ciclo celular na fase G1. Esse gene também participa da polarização celular, da via de sinalização WNT e atua como regulador negativo de mTOR na via de sinalização TSC, sendo todos esses processos deflagrados a partir de estresse genotóxico (CARMO, 2018).

Enquanto o PTEN converte PIP3 em PIP2, o LKB1 ativa a 5'-monofosfato-adenosina proteína quinase (AMPK). A quinase AKT e o complexo cinase mTORC1 podem desempenhar papéis importantes na carcinogênese, pois quando estão ativados, o duplo nocaute de PTEN e LKB1 – genes que codificam fosfatase e homólogo de tensina e quinase hepática B1, respectivamente – contribui para aspectos específicos de células distintas do desenvolvimento e progressão do tumor. O mTORC1 promove a iniciação e a progressão do câncer através do crescimento, sobrevivência e proliferação celular. Já a AKT, quando está ativada, possibilita a indução independente da molécula inibidora imune PD-L1, permitindo que os tumores evitem a imunovigilância (CHEN; ZHANG; PROUD, 2015).

O STK11 está ligado à Síndrome de Peutz-Jegher (PJS), uma doença rara de predisposição autossômica dominante capaz de causar múltiplas hamartomas, alterações mucocutâneas por causa do crescimento celular descontrolado e um alto risco herdado de desenvolver cânceres em idade precoce, com uma média de 32 anos no momento do primeiro diagnóstico. Apesar de o sistema gastrointestinal e a mama serem os dois locais mais comuns de câncer associado à PJS, as características imuno-histoquímicas e moleculares desses tumores em portadores da variante STK11 não são conhecidas (CAMPOS; FIGUEIREDO; MARTINEZ, 2015; CHIANG; CHEN, 2017; LIPSA; KOWTAL; SARIN, 2019).

O TP53 (*Tumor Protein 53* ou “guardião do genoma”) está localizado em 17p13.1 e tem um papel importante na proteção celular contra o câncer. Esse supressor tumoral codifica a fosfoproteína nuclear p53, que tem um dos papéis mais importantes na regulação do ciclo celular, atua como fator de transcrição que controla a apoptose induzida em situações de stress celular ou de danos no material genético. O TP53 promove a estabilidade do genoma, exerce efeitos anti-angiogênicos, controla a inflamação e a resposta imune e reprime a formação e evolução de metástases (FETT-CONTE; SALLES, 2002; BROWN; ATTARDI, 2005; VAN DER GROEP; VAN DER WALL; VAN DIEST, 2011; BERTHEAU et al., 2013; ECONOMOPOULOU; DIMITRIADIS; PSYRRI, 2015; LYNCH; VENNE; BERSE, 2015).

O gene TP53 codifica uma proteína nuclear encontrada em baixos níveis nas células. O gene é ativado em resposta a sinais de dano celular. Seu fator de transcrição interage com regiões específicas do DNA, regulando a expressão de outros genes. Por exemplo, liga-se ao promotor do gene p21, cujo produto proteico é um inibidor de quinase dependente de ciclina que bloqueia a inativação de pRb por CDK4. Esta atividade promove a parada do ciclo celular na fase G1, portanto, antes de ocorrer a duplicação do DNA (fase S), permitindo o reparo do DNA danificado. Uma alternativa de atuação da p53 a danos não reparados, caso a via com a proteína pRb não esteja intacta, é a indução da apoptose. Além disso, p53 também promove um *checkpoint* de S para G2, que depende da integridade do domínio C-terminal do gene. Logo, essa proteína age restringindo a proliferação celular inapropriada, funcionando como inibidor do crescimento (FETT-CONTE; SALLES, 2002; DOWSETT; DUNBIER, 2008).

Os portadores de mutações no TP53 têm um risco de cerca de 90% para o desenvolvimento de câncer em qualquer idade, sendo a média de idades do primeiro diagnóstico de 25 anos (ECONOMOPOULOU; DIMITRIADIS; PSYRRI, 2015) e de 32 anos para o câncer de mama em particular (WEITZEL, 2015).

Tendo em conta o total de casos de câncer de mama reportados, verifica-se que a Síndrome de Li-Fraumeni (LFS, uma doença autossômica dominante responsável por causar

câncer), é responsável apenas por uma pequena fração destes (cerca de 1%). No entanto, uma mulher com LFS tem um risco de 56% e 90% aos 45 e 60 anos de idade respectivamente, o que confere um risco 60 vezes maior quando comparado com a população em geral (ECONOMOPOULOU; DIMITRIADIS; PSYRRI, 2015).

O gene TP53, quando comparado com o câncer de mama não associado ao BRCA, encontra-se alterado no câncer de mama relacionado com o BRCA1 (56-100% dos casos) e BRCA2 (29% dos casos). Com isso, pode-se considerar este gene como um útil biomarcador no diagnóstico e tratamento do câncer (VAN DER GROEP; VAN DER WALL; VAN DIEST, 2011; SOUSA, 2016).

O gene ATM (*Ataxia Telangiectasia Mutated*) (FIGUEIREDO; MONTEIRO; FERREIRA, 2013) está localizado em 11q22.3 (STAGNI et al., 2015; FENG et al., 2015). Ele é responsável pelo reparo efetivo de danos ao DNA requer mecanismos celulares apropriados, com a transdução desse sinal para proteínas envolvidas na parada do ciclo celular e reparo de danos. As proteínas quinases ATM – recrutada na presença de danos na fita dupla resultantes de exposições a radiações ionizantes – e ATR – relacionada aos danos na fita simples causadas por exposições à luz UV – são as sensibilizadas inicialmente. Danos à ATM eliminam os pontos de checagens nas transições entre as fases G1-S, na fase S, e entre G2 e M (TUTT; ASHWORTH, 2002; FELIX, 2014).

Após o recrutamento das quinases ATM e ATR, os sinais de dano ao DNA são transduzidos e amplificados pelas serino-treonino quinases funcionalmente complementares. Esse supressor tumoral que codifica a proteína multifuncional checkpoint kinase, uma das mais importantes para a manutenção da estabilidade genômica do DNA e do ciclo celular (VAN DER GROEP; VAN DER WALL; VAN DIEST, 2011; STAGNI et al., 2015). O ATM vai atuar em resposta a danos no DNA (como as quebras da dupla cadeia de DNA) através da fosforilação e ativação de uma série de outras proteínas envolvidas em fases mais avançadas do processo de reparação, como a p53, as proteínas da família Cdc25A e Cdc25C e as proteínas BRCA1 e BRCA2 (GUO et al., 2013; FELIX, 2014; FENG et al., 2015).

A mutação nesse gene pode causar Ataxia Telangiectasia, uma síndrome autossômica recessiva rara que pode se manifestar através da degeneração neuronal progressiva, imunodeficiência, hipersensibilidade para a radioterapia e elevada predisposição para alguns tipos de câncer, como linfomas e câncer de mama. Há um maior risco para a ocorrência de tumores sólidos, em particular o câncer de mama, aos portadores heterozigóticos, cerca de 2 a 5 vezes maior que a registada para a população em geral (ECONOMOPOULOU;

DIMITRIADIS; PSYRRI, 2015; STAGNI et al., 2015). Algumas análises apresentaram 1% das mulheres com câncer de mama apresentam mutações nesse gene (TUNG et al., 2016).

Esse gene também pode promover o crescimento e proliferação celular, a síntese proteica, a angiogênese do tumor, modular a resposta à hipóxia (característica do câncer) e do metabolismo da glicose e até promover a função mitocondrial, todos eles aspectos necessários para o rápido crescimento de células neoplásicas (STAGNI et al., 2015). Também foi observado que esse gene ATM pode aumentar sua expressão em fases mais avançadas do câncer de mama, o que contribui para o processo de metástase (GUO et al., 2013).

Existem também genes relacionados aos receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP). Os REs são codificados por genes distintos, denominados ESR1 – presente no *locus* 6q24-q27 e responsável por originar RE α – e ESR2 – presente no *locus* 14q22-q24 e codifica RE β (DOWSETT et al., 1997; ENMARK et al., 1997).

Os REs podem ter dois mecanismos de ação: genômico ou não genômico. O primeiro, também chamado de clássico, consiste na ligação do estrogênio aos REs no citoplasma. Após a dimerização destes, há a formação de um complexo ativo que é direcionado para o núcleo, modulando a expressão de genes alvos. Esse complexo interage com fatores de transcrição e se ligam a regiões específicas do DNA (elementos de resposta ao estrogênio – EREs) localizadas próximas aos promotores. Logo, eles atuam na regulação da atividade do maquinário transcricional da RNA polimerase II e promoção do recrutamento de corretores que influenciam modificações pós transcricionais de histonas e outros fatores de transcrição (BILLAM; WITT; DAVIDSON, 2009; ZILLI et al., 2009).

Já as ações não genômicas envolvem mecanismos que promovem o crescimento e a proliferação, suprimindo a apoptose (CALDON, 2014). Os REs ancorados à membrana citoplasmática se ligam ao estrogênio e iniciam a ativação de uma variedade de sinais citoplasmáticos de vias de transdução, podendo ocasionar tanto na regulação da expressão gênica quanto em funções diferenciais para proteínas citoplasmáticas (ZILLI et al., 2009). Na ausência do hormônio, o receptor é mantido no citoplasma como um complexo com proteínas inibitórias (NIELSEN et al., 2014).

O gene PGR, localizado no 11q22, origina a proteína do receptor de progesterona, que é responsável por desenvolver a glândula mamária e o aparelho reprodutor feminino. Logo, o RP induz a proliferação celular, podendo ser expresso tanto em tecidos normais quanto em neoplásicos. Em células saudáveis, há uma expressão equilibrada de RPA e RPB, porém, quando a célula é neoplásica, há um predomínio de RPA. A ausência de receptor de

progesterona pode ser um marcador de crescimento alterado e, conseqüentemente, um mecanismo para a resistência anti-estrogênio (CAVALIERI, 2013).

PgR é um fator de transcrição nuclear ativado por ligante que medeia a atividade da progesterona. Sabe-se que desempenha um papel na sinalização do RE e é expresso em mais de dois terços dos cânceres de mama RE+ (DANIEL; HAGAN; LANGE, 2011). Existem inter-relações importantes entre RE e PgR na modulação de respostas biológicas, e os cânceres de mama positivos para PgR (PgR +) são considerados dependentes de RE, possuem uma via de sinalização RE α funcional e têm melhor prognóstico, pois a doença é passível de terapia hormonal endócrina (EBCTCG, 2005).

Por outro lado, embora os tumores PgR negativos (PgR-) sejam mais propensos a serem agressivos, o status da PgR nos cânceres de mama RE+ não parece conduzir a tomada de decisão clínica; os tumores RE+ / PgR+ e RE+ / PgR- são tratados da mesma forma em termos de terapia adjuvante, e progresso limitado foi feito no desenvolvimento de terapias especificamente direcionadas à doença por PgR- no cenário clínico (SINGHAL, 2017). Finalmente, a negatividade da PgR está associada a reduções significativas na sobrevida livre de doença e no câncer de mama RE+ (BOLAND, 2020).

Outros dois genes podem ser associados ao câncer de mama: FOXA1 e TWIST1. A expressão de FOXA1, localizado em 14q21.1, está ligada ao câncer de mama luminal com bom prognóstico e tem um papel essencial no alívio da migração, invasão e metástase de células cancerígenas. Já a expressão de TWIST1, gene presente em 7p21.1, está relacionada com o câncer de mama do basalóide com mau prognóstico. No entanto, as relações regulatórias e funcionais entre estes genes na progressão do câncer de mama ainda são desconhecidas. Um estudo demonstrou que nas células luminais positivas para receptores de estrogênio, o gene FOXA1 é silenciado pelo TWIST1. O câncer com alta expressão de TWIST1 e baixa de FOXA1 está relacionado com a baixa sobrevida livre de metástases à distância (XU et al., 2017; FOXA1, 2020; TWIST1, 2020).

Além disso, um estudo mostrou que a superexpressão de MEGF11, localizado em 15q22.31, gera um pior prognóstico e aumenta a expressão de várias quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias por meio da ativação de AKT, mas sem aumento na proliferação celular. Esse gene desempenha um papel importante na sobrevivência do tumor, favorecendo o microambiente do tumor em termos de metástases distantes e podendo ser um alvo terapêutico para a prevenção da reincidência do câncer de mama triplo negativo (CHIU et al., 2020, MEGF11, 2020).

Na tabela 1, é possível observar algumas características dos genes citados (BRCA1, BRCA2, PTEN, STK11, TP53, ATM, genes dos receptores hormonais, FOXA1, TWIST1 e MEGF11) e os riscos de causarem alguma malignidade após eventos mutacionais.

Tabela 1: Características gênicas e malignidade no câncer de mama.

GENE	LOCUS	CLASSE GÊNICA	MALIGNIDADE
<i>BRCA 1</i>	17q21.31	Supressores tumorais	Alto risco
<i>BRCA 2</i>	13q13.1		
<i>PTEN</i>	10q23.3	Supressor tumoral	Alto risco
<i>STK11/LKB1</i>	19p13.3	Supressor tumoral	Alto risco
<i>TP53</i>	17p13.1	Supressor tumoral	Alto risco
<i>ATM</i>	11q22.3	Supressor tumoral	Risco intermediário/moderado
<i>ESR1</i>	6q24-q27	Proto-oncogenes	Genes em estudo
<i>ESR2</i>	14q22-q24		
<i>PGR</i>	11q22		
<i>FOXA1</i>	14q21.1	Supressor tumoral	Genes em estudo
<i>TWIST1</i>	7p21.1	Proto-oncogene	
<i>MEGF11</i>	15q22.31	Proto-oncogene	Gene em estudo

Fonte: DOWSETT et al., 1997; ENMARK et al., 1997; MEHENNI et al., 1998; FETT-CONTE; SALLES, 2002; BALMAÑA et al., 2011; CAVALIERI, 2013; FENG et al., 2015; WANG; HUANG; YOUNG, 2015; IBARRA, 2017; BRCA1, 2020; BRCA2, 2020; FOXA1, 2020; MEGF11, 2020; TWIST1, 2020.

3.4 CLASSIFICAÇÃO

Os diferentes tipos de câncer de mama são determinados pelo tipo de célula afetada. Os tipos mais comuns de câncer de mama são nomeados com base em onde eles se originam e até onde se espalharam. A maioria dos cânceres de mama são carcinomas, que são tumores originários de células epiteliais responsáveis por revestir os órgãos e tecidos encontrados em todo o corpo. Dentre os tipos mais comuns estão os carcinomas ductal *in situ*, ductal invasivo e lobular invasivo. Também podem ocorrer outros tipos de câncer de mama menos comuns, como sarcomas, tumores de filóides, doença de Paget e angiosarcomas (ACS, 2017a).

Embora alguns aspectos anatômicos, como as condições dos linfonodos e o tamanho do tumor primário, permaneçam sendo relevantes na avaliação prognóstica, várias características histológicas e biológicas – tais como grau histológico, grau nuclear, dosagem de receptores

hormonais e outros aspectos analisados pela imunohistoquímica – são determinantes para o prognóstico da evolução da doença (BUITRAGO; UEMURA; SENA, 2011).

Atualmente, classificação morfológica, grau histológico, status do receptor de estrogênio (ER), receptor de progesterona (PR) e receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2), juntamente com o estágio do tumor, são utilizados para orientar a conduta clínica. A análise imunohistoquímica de rotina para ER, PR e HER2 fornece informações prognósticas e preditivas críticas para câncer de mama invasivo (IBC) (TANG; TSE, 2016).

Com base em seu perfil genômico, o câncer de mama pode ser classificado em seis subtipos: luminal A, luminal B, HER2-enriquecido, *basal-like* (ou basalóide), *claudin-low* e *normal-like*. Essa classificação estratifica pacientes com características prognósticas adversas, e os subtipos *basal-like* e *claudin-low* conferem a menor sobrevida geral (ORLANDINI et al., 2018).

A fenotipagem imunohistoquímica baseada nos receptores de estrogênio e progesterona (ER e PR), expressão de HER2 e Ki67 – uma proteína expressa no núcleo das células durante diferentes fases do ciclo celular, exceto no estado de repouso G0, e um dos antígenos de proliferação imuno-histoquímica mais amplamente utilizados, sendo quantificado para medir a proliferação do tumor – foi proposta como uma alternativa para classificar o câncer de mama em diferentes subtipos (ANDRE et al., 2015; ORLANDINI et al., 2018).

De acordo com essa abordagem de imunofenotipagem, o câncer de mama pode ser dividido em luminal A (HR+, HER2-, baixo índice de Ki67), luminal B (HR+, HER2+ ou HER2-, mais alto índice de Ki67), HER2-enriquecido (HR-, HER2+) e triplo negativo – TNBC (HR- e HER2, como os subtipos *basal-like*, *normal-like* e *claudin-low*) (ORLANDINI et al., 2018).

Considera-se como estágio 0, o câncer de mama que está em uma fase inicial (carcinoma *in situ*). Em seguida, há uma variação do estágio I ao IV. Como regra, quanto menor o número, menos o câncer se espalhou. Um número maior, como o estágio IV, significa que o câncer se espalhou mais. E dentro de um estágio, uma letra anterior significa um estágio inferior (ACS, 2017b).

A análise histopatológica do câncer de mama também fornece informações sobre o estágio da doença. O tamanho do tumor (T), o envolvimento de linfonodos regionais (N) e as metástases à distância (M) são fatores prognósticos usados para representar a extensão anatômica da doença e para separar pacientes com câncer em estágios com resultados comparáveis. O estadiamento geral do paciente é registrado no Comitê Conjunto Americano de Câncer (AJCC) no sistema de estadiamento do câncer usando a classificação tumor-linfonodo-

metástase (TNM). Esse sistema de estadiamento oferece aos médicos uma linguagem comum para discutir o prognóstico de pacientes com câncer de mama recém-diagnosticado e proporciona uma estrutura para relatar e comparar os resultados do tratamento (BAGARIA et al., 2014; SCHNITT; LAKHANI, 2014).

A oitava edição do Manual de Estadiamento do AJCC tem, como diferencial das demais, a incorporação de biomarcadores ao sistema anatômico tradicional de estadiamento. Esses biomarcadores – ER, PR, HER2, grau do tumor (G) e ensaios multigênicos - são uma modificação do sistema TNM amplamente utilizada para definir o prognóstico e determinar a terapia (GIULIANO; EDGE; HORTOBAGYI, 2017).

3.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do câncer de mama ocorre principalmente por meio de exames clínicos e pela mamografia. Também se utiliza exames de sangue, raio-X, ultrassonografia, ressonância, cintilografia, biópsias, exames citopatológicos e histopatológicos e exames de BRCA1 e BRCA2 (BERNARDES et al., 2019). Há também algumas inovações, como o Molecular Breast Imaging (MBI) e a triagem genética, como o teste MammaPrint e o Oncotype Dx (NASCIMENTO; PITTA; RÊGO, 2015).

O diagnóstico do câncer de mama no público masculino é similar ao realizado no feminino (história clínica, métodos de imagem e estudo anatomopatológico) e é considerado tardio quando comparado às mulheres (40% dos casos apresenta tumores avançados) (ARAÚJO et al., 2018), ou seja, ele raramente é diagnosticado na fase assintomática, o que se justifica pela ausência de qualquer tipo de rastreamento, como ocorre nas mulheres. O câncer mamário, em ambos os sexos, tem predileção pelo lado esquerdo em relação ao direito (NOGUEIRA; MENDONÇA; PASQUALETTE, 2014). Nos homens, cerca de 90% dos casos é do tipo carcinoma ductal invasivo (SALOMON et al., 2015) e a ocorrência de câncer de mama bilateral em homens é muito rara (NOGUEIRA; MENDONÇA; PASQUALETTE, 2014).

O exame clínico das mamas (ECM) é o primeiro método de diagnóstico não confirmatório realizado por profissionais da saúde em homens ou mulheres. Utilizam-se exames de imagem como complemento e diagnóstico diferencial de lesões palpáveis da mama. Para detectar alguma alteração nas mamas, a inspeção da pele (cor, textura e padrão vascular), mamas (tamanho, simetria, contorno e elasticidade) e mamilos (formato, tamanho, simetria e presença de secreção) devem ser realizada com frequência (INCA, 2015; MIRANDA, 2019).

O diagnóstico complementar de câncer de mama utiliza os exames de imagem – mamografia, ultrassonografia ou ressonância magnética – associados a biópsia (NOBESCHI et

al., 2017). A mamografia é considerada método de imagem mais utilizado para diagnosticar o câncer de mama (ASSIS; MAMEDE, 2016). A avaliação por esta técnica utiliza a classificação BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*), permitindo a padronização de laudos e auxiliando as condutas dos médicos. Essa classificação indica benignidade nas classes I e II, baixa probabilidade de um tumor maligno na classe III, variabilidade de malignidade na classe IV e presença de lesões cancerosas na classe V (VIEIRA; TOIGO, 2002).

Em mulheres com implantes mamários, o exame depende das condições da paciente. No caso da mamografia, realiza-se uma técnica chamada Manobra de Eklund para deslocar a prótese de silicone. Nessas mulheres, sempre que possível, devem ser realizadas duas incidências básicas e duas incidências com a manobra de Eklund em cada mama (OLIVEIRA, 2017). Em alguns casos, durante a ressonância magnética, é possível observar o Sinal de Linguine, indicando o rompimento da prótese (SCARANELO, 2001).

A Tomossíntese Mamária é uma técnica de imagem capaz de resolver alguns dos problemas apresentados pela mamografia. Nesse exame, a mama é analisada a partir da aquisição de múltiplos raios-X de baixa dose que são posteriormente reconstruídas para criar imagens tridimensionais, melhorando a definição das lesões e minimizando o impacto da sobreposição de tecido mamário. Entretanto, para a realização da mamografia e da tomossíntese na prática clínica, deve-se levar em consideração a taxa de detecção do câncer, dose de radiação adicional, tempo de realização, entre outros (VILAVERDE et al., 2016).

A ultrassonografia é um método de diagnóstico por imagem que não utiliza radiação ionizante nem depende da densidade mamária. É o segundo exame de imagem mais utilizado na investigação de alterações mamárias suspeitas e é responsável por complementar a mamografia na abordagem de diferentes situações clínicas (HOUSSAMI; LORD; CIATTO, 2009).

A ultrassonografia auxilia na caracterização de lesões mamográficas e realização de biópsias. Essa técnica é essencial em mulheres com mamas densas – consegue identificar lesões adicionais em 14% das mulheres com mamas densas – e com alto risco de câncer de mama, além de pacientes jovens, gestantes e lactantes. Para melhorar a especificidade do exame e diminuir os casos de falsos positivos, a ultrassonografia utiliza algumas ferramentas, como efeito Doppler, uso de contrastes, ultrassonografia tridimensional, ultrassonografia automatizada, imagem de harmônica e elastografia mamária. O Ministério da Saúde não recomenda o uso de ultrassonografia como forma de rastreamento do câncer de mama, exceto quando utilizada em conjunto com a mamografia (NASTRI; MARTINS; LENHARTE, 2011; INCA, 2015).

A ressonância magnética (RM) é considerada o melhor método de diagnóstico por imagem em pacientes que apresentam mamas densas, pois apresenta alta sensibilidade quando comparado às outras técnicas. A RM utiliza, principalmente, o meio de contraste gadolínio, que se impregna no tecido acometido, permitindo uma melhor visualização do tumor, e a possibilita a saturação seletiva do sinal da gordura (NOBESCHI et al., 2017). Além disso, a RM tem capacidade de detectar uma possível angiogênese pelo aumento da captação de contraste (BALLEYGUIER; CANALE; DROMAIN, 2013). O Ministério da Saúde não recomenda o uso de ressonância magnética no rastreamento do câncer de mama, exceto se a técnica for utilizada como complementar à mamografia (INCA, 2015).

Recentemente, os procedimentos percutâneos guiados por imagem se tornaram opções bastante confiáveis para os diagnósticos histológicos de câncer de mama, tornando-se o padrão ouro para o diagnóstico desta patologia. Com intuito de evitar a realização de biópsias cirúrgicas, a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) passou a ser utilizada com o intuito de evitar a realização de biópsias cirúrgicas. Entretanto, passaram a ser substituídas pelas biópsias por agulha grossa (BAG), como a *core* biópsia e biópsia a vácuo (ROCHA et al., 2013; INCA, 2015).

A imagem molecular da mama (*Molecular Breast Imaging* – MBI) é uma técnica de medicina nuclear que utiliza pequenas câmeras γ baseadas em semicondutores em uma configuração mamográfica para fornecer imagens funcionais de alta resolução da mama. O procedimento é relativamente simples de executar. A imagem pode ser realizada dentro de 5 minutos após a injeção de Tc-99m sestamibi, com a mama levemente comprimida entre os dois detectores. As imagens de cada mama são adquiridas nas projeções oblíqua craniocaudal e mediolateral, facilitando a comparação com a mamografia. O MBI é um exame complementar às demais técnicas de diagnóstico existentes e apresenta alta sensibilidade para a detecção de pequenas lesões mamárias – a detecção de tumores não parece depender do tipo de tumor, mas do tamanho do tumor (O'CONNOR; RHODES; HRUSKA, 2009).

O MammaPrint é um teste que determina quão agressivo é um tumor de mama por intermédio do uso de *microarray*. É capaz de indicar com precisão o estágio do tumor mamário, para que se escolha o melhor tratamento para o paciente, já que 50% das mulheres são tratadas com quimioterapia desnecessariamente. Trata-se de uma assinatura de 70 genes desenvolvida por meio de um estudo dos tumores de mulheres com doença linfonodo-negativa. A análise desses genes permite prever, com boa precisão, como o câncer vai progredir no futuro, além de prever o risco de metástase. Logo, o resultado do MammaPrint é muito claro: baixo risco de metástase (bom prognóstico) ou alto risco (mau prognóstico) (CESAR et al., 2012).

O Oncotype DX usa uma reação em cadeia de polimerase da transcriptase reversa (RT-PCR) para quantificar as expressões de RNA mensageiros específicos de 21 genes (16 genes ligados à carcinogênese mamária – como invasão, proliferação e vias relacionadas a receptores hormonais e sinalização de HER2 – e 5 genes de referência), que foram selecionados com base em seu valor preditivo e prognóstico, em pacientes com linfonodos negativos e ER positivo, tratadas com tamoxifeno. Em seguida, um algoritmo matemático calcula o score de recorrência para cada paciente e resultado do teste prediz o retorno do tumor em 10 anos independentemente da idade e do tamanho dele (FREITAS; SIMON, 2011; CESAR et al., 2012).

O teste de assinatura genética do prognóstico do câncer de mama Prosigna é um dos testes genômicos mais modernos baseado na assinatura da expressão do gene PAM50. O teste gera uma pontuação do risco de recorrência (ROR), categoria de risco, subtipo (Luminais A e B, HER2-enriquecido, *Basal-like*) e pode ser utilizado para avaliar o benefício da terapia hormonal e quimioterapia. Os valores do risco de recorrência são fornecidos entre zero e 100, as categorias de risco são divididas em baixa, intermediária e alta, determinando o risco de recorrência após dez anos de diagnóstico (NIELSEN et al., 2014; DELMONICO; ALVES; AMARAL, 2015; WALLDEN et al., 2015).

Muitos testes que exploram as assinaturas gênicas têm permitido avanços no prognóstico tumoral. Com eles, os processos terapêuticos, como a quimioterapia, têm se tornado mais preciso, individualizado e, muitas vezes, responsável por diminuir as situações desconfortáveis para os pacientes. Estes testes também apresentam um melhor custo para os sistemas de saúde. Atualmente, diversas validações estão em andamento, logo testes mais específicos e sensíveis em breve serão disponibilizados na prática clínica (DELMONICO; ALVES; AMARAL, 2015).

O sequenciamento de nova geração (*Next Generation Sequencing* – NGS) permite analisar múltiplos genes simultaneamente em testes no formato de painéis, a um custo reduzido em comparação ao sequenciamento pela metodologia de Sanger, incluindo a análise de genes considerados de alto e moderado risco para o câncer de mama, como BRCA1, BRCA2, PTEN, STK11, CDH1, PALB2, TP53, ATM, CHEK2, entre outros (SÁS, 2015; TEMES, 2017).

3.6 TRATAMENTO

O tratamento para o câncer de mama depende do estadiamento da doença e das condições do paciente, podendo ser classificado em: local, sistêmica, adjuvante e neoadjuvante. A terapia local, exemplificada pela avaliação do acometimento axilar, cirurgia e radioterapia,

visa a recuperação do paciente por meio de procedimentos na região afetada, minimizando o impacto no resto do corpo (BRASIL, 2018; INSTITUTO ONCOGUIA, 2019).

O tratamento sistêmico utiliza medicamentos, administrados por via oral ou endovenosa, para afetar células cancerígenas em qualquer parte do corpo. Fazem parte deste tipo de tratamento, a quimioterapia, terapia hormonal, terapia alvo e imunoterapia (INSTITUTO ONCOGUIA, 2019). Além disso, o tratamento sistêmico também pode ser neoadjuvante, um tipo de tratamento prévio que utiliza a quimioterapia ou terapia hormonal para reduzir o tumor e tornar a cirurgia menos invasiva, ou adjuvante, ocorrendo após a terapia local para eliminar as células neoplásicas remanescentes (BARROS et al., 2016; BRASIL, 2018).

O tratamento de câncer de mama em estágios iniciais conta com diversas opções: cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia. A cirurgia é o principal tratamento seguido por diferentes terapias. A cirurgia é a ressecção cirúrgica do tumor e utiliza a mastectomia ou mastectomia parcial (uma opção cirúrgica na qual o tumor é removido, preservando o tecido saudável que o cerca). O uso de radioterapia, de maneira adjuvante à mastectomia parcial, é conhecido como terapia de conservação da mama (GARCÍA; ALONSO, 2017).

Os tratamentos cirúrgicos dependem do estadiamento clínico e do tipo histológico do tumor, podendo ser conservador com a ressecção de um segmento da mama, com retirada dos gânglios axilares ou linfonodo sentinela; ou não conservadora através dos diferentes tipos de mastectomia, que pode ser: simples, radical, radical modificada, com reconstrução imediata; e poupadora de pele (INCA, 2004).

A radioterapia é um tipo de tratamento que utiliza raios X de alta energia, geralmente após a cirurgia, para destruir as células cancerígenas restantes. Podem ser aplicadas dois tipos de radioterapia: externa e interna. A primeira utiliza um equipamento fora do corpo enviando radiação até o câncer, a segunda utiliza agulhas ou cateteres para colocar uma substância radioativa diretamente no local do câncer. A radioterapia pode ser interna (braquiterapia) em que se tenta irradiar o local do tumor, ou externa, abrangendo toda a mama (GARCÍA; ALONSO, 2017; PISCONTE, 2017; COSTA, 2018).

A terapia hormonal, após um tratamento radical, demonstrou reduzir a taxa de recorrência e retardou a progressão da doença disseminada, prolongando a sobrevida nos tumores que expressam receptores hormonais (GARCÍA; ALONSO, 2017). Dentre os medicamentos utilizados, observa-se, o uso do Tamoxifeno como um fármaco quimiopreventivo bastante utilizado para o tratamento do câncer de mama, principalmente em

casos de metástase, no tratamento adjuvante (pós-operatório) de pacientes tanto em fase inicial quanto avançada, em pacientes que podem ter ou não acometimento de linfonodos e em pacientes com carcinoma ductal *in situ*. Esse medicamento, no tecido mamário, age ligando-se ao receptor tumoral para estradiol, competindo, assim, com esse hormônio (LEITE et al., 2011; BARROS et al., 2016).

Os imunoterápicos constituem atualmente o maior número de moléculas em desenvolvimento para a composição de novos biofármacos. Uma grande inovação da indústria biotecnológica é a produção de anticorpos monoclonais, sendo de extrema importância na área médica, pois estão se estabelecendo de forma consistente (CORDEIRO et al., 2014). Os anticorpos monoclonais, quando utilizados na terapia alvo, possuem alta especificidade, poucos efeitos colaterais e podem ser aplicados intactos ou acoplados a outra molécula, servindo como tratamento alternativo para algumas patologias (ROQUE; LOWE; TAIPA, 2004; SANTOS et al., 2006).

Por exemplo, o Trastuzumabe (Herceptin®) é um medicamento fornecido pelo Estado brasileiro para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático (CONITEC, 2017). Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado com a função de ligar-se à porção extracelular do receptor do fator de crescimento epidermóide humano (HER-2), inativando-os, pois, a amplificação destes receptores está relacionada a um pior prognóstico em tumores malignos da mama (PINHO, 2004). O mesmo é aplicado com sucesso no câncer mamário metastático bem como no câncer mamário em estágios iniciais (CORDEIRO et al., 2014).

Outro exemplo é o uso de inibidores da poli-ADP-ribose-polimerase (PARP), uma família de proteínas que atuam na modulação da estrutura da cromatina, na transcrição, na replicação, na recombinação e no reparo da fita simples de DNA. Ao utilizar esses fármacos, as células cancerígenas com genes BRCA1 ou BRCA2 mutados – ou seja, não há reparo de DNA por recombinação homóloga – sofrem o processo de apoptose (MORALES et al., 2014; CLARK; LONGO, 2020).

Em 1990, a terapia gênica, ou geneterapia, começou a surgir como uma esperança no tratamento de inúmeras doenças consideradas incuráveis por métodos convencionais. Essa forma de tratamento envolve uma série de procedimentos capazes de usar técnicas de DNA recombinante para substituir genes mutados. Dessa forma, há a introdução de cópias de genes em células específicas do paciente (LINDEN, 2008; AZEVÊDO, 2009; FÉCCHIO; MACEDO; RICCI, 2015). No câncer de mama, a terapia gênica visa abranger a introdução de alterações no crescimento e comportamento celular, tal como a inibição da proliferação e da invasão ou capacidade metastática das células cancerígenas (SANTOS, 2013).

O carcinoma de mama masculino apresenta características imuno-histoquímicas e moleculares distintas daquelas encontradas em mulheres, o que implica uma via patogênica diferente na evolução e na progressão da doença. Tais diferenças podem determinar manejo terapêutico diferenciado em comparação com o câncer de mama feminino (NOGUEIRA; MENDONÇA; PASQUALETTE, 2014).

Um estudo constatou que boa parte dos pacientes homens diagnosticados com câncer de mama apresentavam positividade para os receptores hormonais, possibilitando que a terapia adjuvante seja utilizada nesses casos, diferentemente da população feminina (ARAÚJO et al., 2018).

Os sítios mais comuns de metástases dos cânceres de mama são os pulmões, ossos e fígado, mas também podem afetar o cérebro, ovários, cavidade abdominal e pele (INSTITUTO ONCOGUIA, 2018). Desta forma, para evitar a reincidência do câncer, o tratamento deve ser o mais adequado possível.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de mama é uma patologia bastante incidente, letal e que varia de acordo com as diversas regiões do planeta nos quais está presente. Isso ocorre devido ao fato de que cada país possui hábitos de vida que predispõem a sua população ao câncer, como o aumento de sobrepeso e obesidade na população. Apesar de raro, os homens também são afetados pelo câncer de mama, possuindo uma incidência que varia com a idade e com os fatores de risco associados.

Quando há a alteração em proto-oncogenes ou em supressores tumorais, há a criação de um oncogene, que irá estimular desenvolvimento do tumor. Dentre os diversos genes envolvidos no processo de carcinogênese mamária, destacam-se os BRCA1, BRCA2, STK11, TP53, PTEN, ATM, ESR1, ESR2 e PGR. Ademais, recentemente alguns genes estão sendo estudados devido a sua possível relação com o câncer de mama, como é o caso do MEGF11, TWIST1 e FOXA1. Contudo, ainda há poucos relatos sobre o comportamento desses genes.

Na maioria das vezes, o câncer de mama pode afetar duas estruturas fundamentais da mama: os lóbulos e os ductos, os quais sofrem diversas alterações durante o período reprodutivo feminino. Na região mamária, também estão localizados nervos, vasos sanguíneos e linfáticos, os quais desempenham um papel importante no desenvolvimento tumoral (por exemplo, o acometimento de linfonodos indica um pior prognóstico e alguns vasos sanguíneos podem indicar “uma porta” para a metástase).

O câncer de mama recebe o nome a partir do tipo de célula afetada, que na maioria das vezes são as células epiteliais (recebendo o nome de carcinoma). O câncer de mama também pode ser classificado de acordo com a presença de receptores de estrógeno e progesterona e com a expressão de HER2 e Ki67, recebendo o nome de Luminal A, Luminal B, HER2-enriquecido ou Triplo Negativo. Além disso, observam-se o grau, tamanho, capacidade de invadir linfonodos e a presença de metástase para definir o estadiamento da doença.

O primeiro exame que acaba sendo realizado no diagnóstico do câncer de mama é o exame clínico das mamas. Em seguida, realizam-se exames complementares, de imagem (principalmente a mamografia) e laboratoriais, os quais podem indicar a presença de nódulos na região mamária. Por fim, o diagnóstico definitivo é obtido por meio da biópsia, geralmente por agulha grossa e com o auxílio de uma técnica de imagem (ultrassonografia ou ressonância magnética). Recentemente, também é possível utilizar exames de medicina nuclear ou biologia molecular para complementar o diagnóstico, entretanto, a mamografia continua sendo a principal forma de detectar o câncer de mama.

Deve-se levar em consideração as características do tumor e as condições clínicas do paciente para escolher o tipo de tratamento que será realizado, podendo ser uma mastectomia, uma radioterapia (tratamentos locais) ou então o uso de algum fármaco (tratamento sistêmico). Dentre os fármacos utilizados para o tratamento do câncer de mama, encontram-se o Tamoxifeno, o Trastuzumabe (Herceptin®) e os inibidores da PARP, que atuam de diferentes maneiras tanto em fases iniciais da doença quanto após o processo de metástase. A terapia gênica, apesar de recente, mostra-se importante, pois é capaz de impedir o desenvolvimento do tumor ao alterar os genes responsáveis pela proliferação celular, a invasão de tecidos e as ações que possibilitam o processo de metástase.

Dessa forma, observa-se a relevância do câncer de mama no contexto atual (principalmente quando se analisa a incidência e mortalidade dessa doença) e a necessidade de realizar maiores pesquisas sobre o tema (como os genes MEGF11, FOXA1 e TWIST1, que não possuem tantas informações disponíveis acerca da sua relação com essa neoplasia).

REFERÊNCIAS

ACS (American Cancer Society). **Types of Breast Cancer**. 2017a. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/types-of-breast-cancer.html>>. Acesso em: 21 set. 2019.

ACS (American Cancer Society). **Breast Cancer Stages**. 2017b. Disponível em: <<http://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/stages-of-breast-cancer.html>>. Acesso em: 5 set. 2019.

ALLAIN, D. C. Genetic Counseling and Testing for Common Hereditary Breast Cancer Syndromes. **The Journal of Molecular Diagnostics**, Bethesda, v. 10, n. 5, p. 383-395, set. 2008. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.2353%2Fjmol dx.2008.070161>>. Acesso em: 17 jun. 2020.

ALLEMANI, C.; WEIR, H. K.; CARREIRA, H.; HAREWOOD, R.; SPIKA, D.; WANG, X.; BANNON, F.; AHN, J. V.; JOHNSON, C. J.; BONAVENTURE, A.; MARCOS-GRAGERA, R.; STILLER, C.; SILVA, G. A.; CHEN, W.; OGUNBIYI, O. J.; RACHET, B.; SOEBERG, M. J.; YOU, H.; MATSUDA, T.; BIELSKA-LASOTA, M.; STORM, H.; TUCKER, T. C.; COLEMAN, M. P. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25, 676, 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). **Lancet**, Londres, v. 385, n. 9972, p. 977-1010, mar. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25467588>>. Acesso em: 27 ago. 2019.

ANDRE, F.; ARNEDES, M.; GOUBAR, A.; GHOUADNI, A.; DELALOGUE, S. Ki67 - no evidence for its use in node-positive breast cancer. **Nature**, Berlim, v. 12, n. 5, p. 296-301, mar. 2015. Disponível: <<https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2015.46>>. Acesso em: 24 jul. 2020.

ARAÚJO, I. B. S.; LEITE, C. B.; AMORIM, T. O.; SILVA, A. N. L.; FERNANDES, R. S. Q.; CARMO, M. S. Câncer de mama em homens. **Revista de Investigação Biomédica**, São Luís, v. 10, n. 3, p. 272-279, 2018. Disponível em: <<http://www.ceuma.br/portalderevistas/index.php/RIB/article/view/347>>. Acesso em: 10 jul. 2020.

ASSIS, C. F.; MAMEDE, M. A mamografia e os seus desafios: fatores socioeducacionais associados ao diagnóstico tardio do câncer de mama. **Iniciação Científica Cesumar**, Maringá, v. 18, n. 1, p. 63-72, jan.-jun. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.17765/1518-1243.2016v18n1p63-72>>. Acesso em: 06 abr. 2020.

BAGARIA, S. P.; RAY, P. S.; SIM, M.; YE, X.; SHAMONKI, J. M.; CUI, X.; GIULIANO, A. E. Personalizing Breast Cancer Staging by the Inclusion of ER, PR, and HER2. **JAMA Surgery**, Chicago, v. 149, n. 2, p. 125-129, fev. 2014. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/1788160>>. Acesso em: 2 out. 2019.

BALLEYGUIER, C.; CANALE, S.; DROMAIN, C. Imagerie dans la câncer du sein. **La Revue du praticien**, Paris, v. 63, n. 10, p. 1378-1383, dec. 2013. Disponível em: <<https://www.larevuedupraticien.fr/archive/imagerie-dans-la-cancer-du-sein>>. Acesso em: 06 abr. 2020.

BALMAÑA, J.; DÍEZ, O.; RUBIO, I. T.; CARDOSO, F. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Annals of Oncology**, Dordrecht, v. 22, n. 6, p. vi31-vi34, set. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/annonc/mdr373>>. Acesso em: 13 fev. 2019.

BARBA, K. E. A.; GONZÁLEZ, A. M. C.; ARÉVALO, R. A. F.; BECERRA, D. F. R. Câncer de mama ligado al gen BRCA1. **RECIMUNDO**, Milagro, v. 4, n. 1, p. 100-113, mar. 2020. Disponível em: <<https://recimundo.com/index.php/es/article/view/783>>. Acesso em: 21 jul. 2020.

BARROS, K. N. M.; CUNHA, L. M. R.; SILVA, R. B. V.; SANTOS, G. B. Terapias utilizadas em pacientes diagnosticados com câncer de mama em uma cidade do sul de Minas Gerais. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 14, n. 1, p. 867-873, jan.-jul. 2016. Disponível em: <<http://periodicos.unincor.br/index.php/revistaunincor/article/view/2766>>. Acesso em: 14 abr. 2020.

BERNARDES, N. B.; SÁ, A. C. F.; FACIOLI, L. S.; FERREIRA, M. L.; SÁ, O. R.; COSTA, R. M. Câncer de Mama X Diagnóstico. **Id on Line Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, Jaboatão dos Guararapes, v. 13, n. 44, p. 877-885, fev. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.14295/idonline.v13i44.1636>>. Acesso em: 10 nov. 2019.

BERTHEAU, P.; LEHMANN-CHE, J.; VARNA, M.; DUMAY, A.; POIROT, B.; PORCHER, R.; TURPIN, E.; PLASSA, L.; DE ROQUANCOURT, A.; BOURSTYN, E.; DE CREMOUX, P.; JANIN, A.; GIACCHETTI, S.; ESPIÉ, M.; DE THÉ, H. P53 in Breast Cancer Subtypes and New Insights Into Response To Chemotherapy. **The Breast**, Edimburgo, v. 22, n. 2, p. S27-S29, ago. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.07.005>>. Acesso em: 10 jun. 2020.

BILLAM, M.; WITT, A. E.; DAVIDSON, N. E. The silent estrogen receptor. Can we make it speak?. **Cancer Biology & Therapy**, Filadélfia, v. 8, n. 6, p. 485-496, mar. 2009. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.4161%2Fcbt.8.6.7582>>. Acesso em: 13 jun. 2020.

BLUMENTHAL, G. M.; DENNIS, P. A. PTEN hamartoma tumor syndromes. **European Journal of Human Genetics**, Londres, v. 16, n. 11, p. 1289-1300, nov. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.162>>. Acesso em: 17 jun. 2020.

BOLAND, M. R.; RYAN, É. J.; DUNNE, E.; AHERNE, T. M.; BHATT, N. R.; LOWERY, A. J. Meta-analysis of the impact of progesterone receptor status on oncological outcomes in oestrogen receptor-positive breast cancer. **The British Journal of Surgery**, Chichester, v. 107, n. 1, p. 33-43, jan. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31755998/>>. Acesso em: 16 jun. 2020.

BONONI, A.; PINTON, P. Study of PTEN subcellular localization. **Methods**, Duluth, v. 77-78, p. 92-103, mai. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25312582/>>. Acesso em: 15 jun. 2020.

BRASIL. **Portaria Conjunta Nº 04**, de 23 de janeiro de 2018. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Brasília, 2018. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_CarcinomaMama_2018_site.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Curso de atualização em mamografia para técnicos e tecnólogos em radiologia**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/bvsmis/resource/pt/mis-37379>>. Acesso em: 17 abr. 2020.

BRCA1. **BRCA1 DNA repair associated [*Homo sapiens* (human)]**. Gene ID: 672. 24 may 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/672>>. Acesso em: 27 maio 2020.

BRCA2. **BRCA2 DNA repair associated [*Homo sapiens* (human)]**. Gene ID: 675. 24 may 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/675>>. Acesso em: 27 maio 2020.

BROWN, J. M.; ATTARDI, L. D. The role of apoptosis in cancer development and treatment response. **Nature Reviews Cancer**, Londres, v. 5, n. 3, p. 231-237, mar. 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrc1560>>. Acesso em: 10 jun. 2020.

BUITRAGO, F.; UEMURA, G.; SENA, M. C. F. Fatores prognósticos em câncer de mama. **Comunicação em Ciências Saúde**, Brasília, v. 22, n. 1, p. 69-82, 2011. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/artigos/fatores_prognosticos.pdf>. Acesso em: 4 out. 2019.

CALDON, C. E. Estrogen Signaling and the DNA Damage Response in Hormone Dependent Breast Cancers. **Frontiers in Oncology**, Lausanne, v. 4, n. 106, p. 1-9, mai. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4030134/>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

CAMPOS, F. G.; FIGUEIREDO, M. N.; MARTINEZ, C. A. R. Colorectal cancer risk in hamartomatous polyposis syndromes. **World Journal of Gastrointestinal Surgery**, Pleasanton, v. 7, n. 3, p. 25-32, 2015. Disponível em: <<https://observatorio.fm.usp.br/handle/OPI/12524>>. Acesso em: 14 jun. 2020.

CARMO, G. B. **Estudo de genes e variantes genéticas associadas ao câncer de mama familiar: impactos no aconselhamento genético**. 2018. 105 f. Dissertação (Mestrado) do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.11606/D.41.2019.tde-16042019-084208>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

CAVALIERI, E. A. S. R. **Perfil epigenético dos genes CXCR4, CXCL12, ESR1, PGR e MMP2 envolvidos com o mecanismo molecular de metástase em câncer de mama**. 2013. 118 f. Dissertação (Doutorado) do Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013. Disponível em: <<https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/33774>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). **What is Breast Cancer?**. 2018. Disponível em: <https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/what-is-breast-cancer.htm>. Acesso em: 25 set. 2019.

CESAR, P. G. C.; FONSECA, F. L. A.; GEHRKE, F. S.; ALVES, B. C. A.; KUNIYOSHI, R. K.; GIGLIO, A. D. Utilização de plataforma gênica no prognóstico do câncer de mama. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, Santo André, v. 37, n. 3, p. 154-161, set.-dez. 2012. Disponível em: <<https://www.portalnepas.org.br/abcs/article/view/30>>. Acesso em: 08 abr. 2020.

CHANG, C.; MULHOLLAND, D. J.; VALAMEHR, B.; MOSESSIAN, S.; SELLERS, W. R.; WU, H. PTEN Nuclear Localization Is Regulated by Oxidative Stress and Mediates p53-dependent Tumor Suppression. **Molecular and Cellular Biology**, Washington, v. 28, n. 10, p. 3281-3289, mai. 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18332125/>>. Acesso em: 15 jun. 2020.

CHEN, J.; ZHANG, X. D.; PROUD, C. Dissecting the signaling pathways that mediate cancer in PTEN and LKB1 double-knockout mice. **Science Signaling**, Washington, v. 8, n. 392, p. 1-3, set. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1126/scisignal.aac8321>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

CHIANG, J.; CHEN, T. Clinical manifestations and STK11 germline mutations in Taiwanese patients with Peutz–Jeghers syndrome. **Asian Journal of Surgery**, Taipei, v. 41, n. 5, p. 480-485, set. 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1015958417302543>>. Acesso em: 16 jun. 2020.

CHIU, J.; TSENG, L.; HUANG, T.; LIU, C.; WANG, J.; HUANG, C.; TSAI, Y.; HSU, C. MEGF11 is related to tumour recurrence in triple negative breast cancer via chemokine upregulation. **Nature**, Londres, v. 10, n. 8060, p. 1-12, mai. 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-020-64950-0>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

CIRQUEIRA, M. B.; MOREIRA, M. A. R.; SOARES, L. R.; FREITAS-JUNIOR, R. Subtipos moleculares do câncer de mama. **FEMINA**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 10, p. 499-503, out. 2011. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-641386>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

CLARK, J. W.; LONGO, D. L. Biologia Celular do Câncer. In: JAMESON, L.; FAUCI, A. S.; KASPER, D. L.; HAUSER, S. L.; LONGO, D. L.; LOSCALZO, J. (Org.). **Medicina Interna de Harrison**. Porto Alegre: AMGH, 2020. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=CeDDDwAAQBAJ>>. Acesso em: 12 mai. 2020.

COELHO, A. S.; SANTOS, M. A. S.; CAETANO, R. I.; PIOVESAN, C. F.; FIUZA, L. A.; MACHADO, R. L. D.; FURINI, A. A. C. Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 50, n. 1, p. 17-21, 2018. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-911927>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

CONCEIÇÃO, A. L. C. **Caracterização estrutural de tecidos mamários normais e neoplásicos através de espalhamento de raios X**. 2008. 120 f. Dissertação (Mestrado) da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/59/59135/tde-03052010-114647/pt-br.php>>. Acesso em: 02 abr. 2020.

CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde). **Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento**. Brasília, 2017. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio_Trastuzumabe_CA_MamaMetastatico_SECRETARIO.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2019.

CORDEIRO, A. M.; OLIVEIRA, G. M.; RENTERÍA, J. M.; GUIMARÃES, C. A. Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v.34, n. 6, p. 428-431, nov.-dez. 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-69912007000600012>>. Acesso em: 19 out. 2019.

CORDEIRO, M. L. S.; SILVA, N. L. F.; VAZ, M. R. F.; NÓBREGA, F. F. F. Anticorpos Monoclonais: implicações terapêuticas no câncer. **Revista Saúde e Ciência**, Rio de Janeiro, v. 3, n. 3, p. 252-262, set.-dez. 2014. Disponível em:

<<https://pdfs.semanticscholar.org/0a8c/32b34ee3609f9630d2304866a055a733dd11.pdf>>.

Acesso: 11 jun. 2020.

COSTA, F. G. S. S. **Abordagem diagnóstica e terapêutica do Carcinoma Lobular Invasor**. 2018. 31 f. Dissertação (Mestrado) do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, Porto, 2018. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/115381>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

COSTA, J. R. **Análise da expressão da proteína PTEN em carcinoma papilar de tireoide**. 2012. 54 f. Dissertação (Mestrado) do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012. Disponível em: <<https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/BUOS-AQ3PQK>>. Acesso em: 15 jun. 2020.

DANIEL, A. R.; HAGAN, C.R.; LANGE, C. A. Progesterone receptor action: defining a role in breast cancer. **Expert Review of Endocrinology & Metabolism**, Londres, v. 6, n. 1, p. 359-369, mai. 2011. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1586%2Fem.11.25>>. Acesso em: 16 jun. 2020.

DELMONICO, L.; ALVES, G.; AMARAL, L. F. P. A biologia do câncer de mama e testes moleculares de prognóstico. **Revista HUPE**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 1, p. 59-65, ago. 2015. Disponível em: <<https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/17928>>. Acesso em: 08 abr. 2020.

DOWSETT, M.; DAFFADA, A.; CHAN, C. M. W.; JOHNSTON, S. R. D. Oestrogen receptor mutants and variants in breast cancer. **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 33, n. 8, p. 1177-1183, jul. 1997. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(97\)00100-7](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(97)00100-7)>. Acesso em: 11 jun. 2020.

DOWSETT, M.; DUNBIER, A. K. Emerging biomarkers and new understanding of traditional markers in personalized therapy for breast cancer. **Clinical Cancer Research**, Denville, v. 14, n. 24, p. 8019-8026, dez. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-08-0974>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

DUARTE, R. D.; FURTADO, A. A.; LERMEN JÚNIOR, A.; BORGES, L.; CARVALHO, E. M.; NEVES, H. Z.; DUARTE FILHO, D. L.; DUARTE, D. L. Lesões mamárias incomuns: ensaio iconográfico. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 38, n. 5, p. 371-376, set.-out. 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-39842005000500012>>. Acesso em 24 jul. 2020.

EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. **Lancet**, Londres, v. 365, n. 9472, p. 1687-1717, mai. 2005. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)66544-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)66544-0)>. Acesso em: 16 jun. 2020.

ECONOMOPOULOU, P.; DIMITRIADIS, G.; PSYRRI, A. Beyond BRCA: New hereditary breast cancer susceptibility genes. **Cancer Treatment Reviews**, Amsterdã, v. 41, n. 1, p. 1-8,

jan. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.10.008>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

ENMARK, E.; PELTO-HUIKKO, M.; GRANDIEN, K.; LAGERCRANTZ, S.; LAGERCRANTZ, J.; FRIED, G.; NORDENSKJÖLD, M.; GUSTAFSSON, J. A. Human Estrogen receptor β -gene structure, chromosomal localization, and expression patterns. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 82, n. 12, p. 4258-4265, dez. 1997. Disponível em: <<https://doi.org/10.1210/jcem.82.12.4470>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

EVANS, D.G.; HARKNESS, E.; LALLOO, F.; HOWELL, A. Long-term prospective clinical follow-up after BRCA1/2 presymptomatic testing: BRCA2 risks higher than in adjusted retrospective studies. **Journal of Medical Genetics**, Londres, v. 51, n. 9, p. 573-580, ago. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25053764>>. Acesso em: 3 set. 2019.

FÉCCHIO, D. C.; MACEDO, L. C.; RICCI, G. C. L. O uso da terapia gênica no tratamento de doenças. **Revista Uningá Review**, Maringá, v. 21, n. 1, p. 44-49, jan.-mar. 2015. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1614>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

FELIX, G. E. S. **Estudo de mutações pontuais de BRCA1, BRCA2, CHEK2 e TP53 em pacientes com alto risco para câncer de mama e ovário hereditário**. 2014. 88 f. Dissertação (Mestrado) do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2018. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/7634>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

FENG, X.; LI, H.; DEAN, M.; WILSON, H. E.; KORNAGA, E.; ENWERE, E. K.; TANG, P.; PATERSON, A.; LEES-MILLER, S. P.; MAGLIOCCO, A. M.; BEBB, G. Low ATM protein expression in malignant tumor as well as cancer-associated stroma are independent prognostic factors in a retrospective study of early-stage hormononegative breast cancer. **Breast Cancer Research**, Londres, v. 17, n. 1, p. 1-14, mai. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13058-015-0575-2>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

FERRARI, R. Writing narrative style literature reviews. **Medical Writing**, v. 24, n. 4, p. 230-235, dez. 2015. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/288039333_Writing_narrative_style_literature_reviews>. Acesso em: 29 out. 2019.

FETT-CONTE, A. C.; SALLES, A. B. C. F. A importância do gene p53 na carcinogênese humana. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 24, n. 2, p. 85-89, 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-84842002000200004>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

FIGUEIREDO, E.; MONTEIRO, M.; FERREIRA, A. **Tratado de Oncologia**. Rio de Janeiro: Revinter, 2013. 2298 p.

FOXA1. **FOXA1 forkhead box A1 [*Homo sapiens* (human)]**. Gene ID: 3169. 22 jul 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3169>>. Acesso em: 23 jul. 2020.

FREITAS, M. R. P.; SIMON, S. D. Comparação entre o teste Oncotype DX e critérios prognósticos padronizados em câncer de mama receptor de estrogênio positivo em estágio inicial. **Einstein**, São Paulo, v. 9, n. 3, p. 354-358, jul.-set. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/s1679-45082011ao2039>>. Acesso em: 08 abr. 2020.

GAN, R.; LI, H. Recent Progress on Liver Kinase B1 (LKB1): Expression, Regulation, Downstream Signaling and Cancer Suppressive Function. **International Journal of Molecular Sciences**, Basiléia, v. 15, n. 9, p. 16698-16718, set. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4200829>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

GARCÍA, M. E.; ALONSO, N. G. **Braquiterapia en el cáncer de mama**. 2017. 19 f. Dissertação (Trabalho de Conclusão de Curso) do Departamento de Anatomía y Radiología da Universidad de Valladolid, Valladolid, 2017. Disponível em: <<https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/24217/TFG-M-M743.pdf>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

GIULIANO, A. E.; EDGE, S. B.; HORTOBAGYI, G. N. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, New York, v. 25, n. 7, p. 1783–1785, jul. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1245/s10434-018-6486-6>>. Acesso em: 17 out. 2019.

GONZÁLEZ, I. C.; HONRUBIA, V. G. Câncer de mama hereditario más allá de BRCA1/BRCA2. **Genética Médica y Genómica**, Valência, v. 2, n. 2, p. 67-77, abr. 2018. Disponível em: <<https://genotipia.com/revista-genetica-medica/numero-2/>>. Acesso em: 11 jun.

GOVEIA, R. M. **Análise de deleção/ duplicação nos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes de Goiás-Brasil com suspeita da Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditário**. 2018. 80 f. Dissertação (Mestrado) do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2018. Disponível em: <<https://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/8723>>. Acesso em: 13 jun. 2020.

GUO, X.; YANG, C.; QIAN, X.; LEI, T.; LI, Y.; SHEN, H.; FU, L.; XU, B. Estrogen receptor alpha regulates ATM expression through miRNAs in breast cancer. **Clinical Cancer Research**, Denville, v. 19, n. 18, p. 4994–5002, set. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-12-3700>>. Acesso em: 02 jun. 2020.

HANKINSON, S. E.; POLYAK, K.; GARBER, J. E. Breast Cancer. In: WILD, C. P.; WEIDERPASS, E.; STEWART, B. W. (Org.). **World Cancer Report 2020**. Lyon: IARC, 2020. p. 382-393.

HOBERT, J. A.; ENG, C. PTEN hamartoma tumor syndrome: an overview. **Genetics in Medicine**, Baltimore, v. 11, n. 10, p. 687-694, out. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/gim.0b013e3181ac9aea>>. Acesso em: 21 mai. 2020.

HOPKINS, B. D.; HODAKOSKI, C.; BARROWS, D.; MENSE, S. M.; PARSONS, R. E. PTEN Function: The Long and the Short of It. **Trends in Biochemical Sciences**, Amsterdã, v. 39, n. 4, p. 183-190, abr. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24656806/>>. Acesso em: 15 jun. 2020.

HOUSSAMI, N.; LORD, S. J.; CIATTO, S. Breast cancer screening: emerging role of new imaging techniques as adjuncts to mammography. **Medical Journal of Australia**, Sydney, v. 190, n. 9, p. 493-498, mai. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19413520>>. Acesso em: 06 abr. 2020.

IBARRA, J. A. Pathology of BRCA Tumors. In: CHAGPAR, A. B. **Managing BRCA Mutation Carriers**. Cham: Springer, 2017.

INCA (Instituto Nacional de Câncer). **Controle do Câncer de Mama**: Documento de Consenso. Rio de Janeiro: INCA, 2004. Disponível em: <<https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/controlado-cancer-de-mama-documento-do-consenso/>>. Acesso em: 12 jun. 2020.

INCA (Instituto Nacional do Câncer). **Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2015. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/diretrizes-para-deteccao-precoce-do-cancer-de-mama-no-brasil>>. Acesso em: 06 abr. 2020.

INCA (Instituto Nacional do Câncer). **O que causa o câncer?** 2018a. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/o-que-causa-cancer>>. Acesso em: 29 ago. 2019.

INCA (Instituto Nacional do Câncer). **Como se comportam as células cancerosas?** 2018b. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/como-se-comportam-celulas-cancerosas>>. Acesso em: 8 set. 2019.

INCA (Instituto Nacional do Câncer). **Câncer de mama – versão para Profissionais de Saúde**. 2019a. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/profissional-de-saude>>. Acesso em: 15 set. 2019.

INCA (Instituto Nacional do Câncer). **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019b. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em: 12 fev. 2020.

INSTITUTO ONCOGUIA. **Disseminação da Doença no Câncer de Mama Avançado**. 2018. Disponível em: <www.oncoguia.org.br/conteudo/disseminacao-da-doenca-no-cancer-de-mama-avancado/6292/804/>. Acesso em: 24 jul. 2020.

INSTITUTO ONCOGUIA. **Tratamentos do Câncer de Mama**. 2019. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamentos/15/12/>>. Acesso em: 14 abr. 2020.

KENHUB. **Anatomia da mama feminina**. 2020. Disponível em: <<https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/anatomia-da-mama-feminina>>. Acesso em: 30 abr. 2020.

KNUDSON, A. G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 68, n. 4, p. 820- 823, abr. 1971. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC389051/>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; ASTER, J. C. **Robbins & Cotran: Patologia – Bases Patológicas das Doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

LEITE, F. M. C.; BUBACH, S.; AMORIM, M. H. C.; CASTRO, D. S.; PRIMO, C. C. Mulheres com Diagnóstico de Câncer de Mama em Tratamento com Tamoxifeno: Perfil Sociodemográfico e Clínico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 57, n. 1, p. 15-21, jan.-mar. 2011. Disponível em: <<https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/680>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

LESLIE, N. R.; LONGY, M. Inherited PTEN mutations and the prediction of phenotype. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, Londres, v. 52, p. 30-38, abr. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.semcd.2016.01.030>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

LIM, H. J.; CROWE, P.; YANG, J. Current Clinical Regulation of PI3K/PTEN/Akt/mTOR Signalling in Treatment of Human Cancer. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, Berlim, v. 141, n. 4, p. 671-689, abr. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25146530/>>. Acesso em: 15 jun. 2020.

LINDEN, R. **Genes contra doenças – Terapia gênica: uma nova era na genética**. Rio de Janeiro: Vieira e Lent, 2008.

LIPKIN, J. S.; RIZVI, S. M.; GATALICA, Z.; SARWANI, N. E.; HOLDER, S. L.; KAAG, M.; DRABICK, J. J.; JOSHI, M. Therapeutic Approach Guided by Genetic Alteration: Use of MTOR Inhibitor in Renal Medullary Carcinoma With Loss of PTEN Expression. **Cancer Biology & Therapy**, Georgetown, v. 16, n. 1, p. 28-33, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc4622500/>>. Acesso em: 15 jun. 2020.

LIPSA, A.; KOWTAL, P.; SARIN, R. Novel germline STK11 variants and breast cancer phenotype identified in an Indian cohort of Peutz–Jeghers syndrome. **Human Molecular Genetics**, Londres, v. 28, n. 11, 1, p. 1885–1893, jun. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/hmg/ddz027>>. Acesso em: 16 jun. 2020.

LUO, Y.P.; ZHOU, H.; KRUEGER, J.; KAPLAN, C.; LIAO, D.; MARKOWITZ, D.; LIU, C.; CHEN, T.; CHUANG, T. H.; XIANG, R.; REISFELD, R. A. The role of proto-oncogene Fra-1 in remodeling the tumor microenvironment in support of breast tumor cell invasion and progression. **Oncogene**, Basingstoke, v. 29, n. 5, p. 662-673, fev. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/onc.2009.308>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

LYNCH, J. A., VENNE, V.; BERSE, B. Genetic tests to identify risk for breast cancer. **Seminars in Oncology Nursing**, Filadélfia, v. 31, n. 2, p. 100-107, mai. 2015. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.soncn.2015.02.007>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

MARSH, D. J.; KUM, J. B.; LUNETTA, K. L.; BENNETT, M. J.; GORLIN, R. J.; AHMED, S. F.; BODURTHA, J.; CROWE, C.; CURTIS, M. A.; DASOUKI, M.; DUNN, T.; FEIT, H.; GERAGHTY, M. T.; GRAHAM JR., J. M.; HODGSON, S. V.; HUNTER, A.; KORF, B. R.; MANCHESTER, D.; MIESFELDT, S.; MURDAY, V. A.; NATHANSON, K. L.; PARISI, M.; POBER, B.; ROMANO, C.; ENG, C. PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden

syndrome. **Human Molecular Genetics**, Oxford, v. 8, n. 8, p. 1461-1472, ago. 1999. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/hmg/8.8.1461>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

MAVADDAT, N.; PEOCK, S.; FROST, D.; ELLIS, S.; PLATTE, R.; FINEBERG, E.; EVANS, D. G.; IZATT, L.; EELES, R. A.; ADLARD, J.; DAVIDSON, R.; ECCLES, D.; COLE, T.; COOK, J.; BREWER, C.; TISCHKOWITZ, M.; DOUGLAS, F.; HODGSON, S.; WALKER, L.; PORTEOUS, M. E.; MORRISON, P. J.; SIDE, L. E.; KENNEDY, M. J.; HOUGHTON, C.; DONALDSON, A.; ROGERS, M. T.; DORKINS, H.; MIEDZYPBRODZKA, Z.; GREGORY, H.; EASON, J.; BARWELL, J.; MCCANN, E.; MURRAY, A.; ANTONIOU, A. C.; EASTON, D. F. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 105, n. 11, p. 812-822, abr. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23628597>>. Acesso em: 3 set. 2019.

MEGF11. **MEGF11 multiple EGF like domains 11 [*Homo sapiens* (human)]**. Gene ID: 84465. 22 jul 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/84465>>. Acesso em: 23 jul. 2020.

MEHENNI, H.; GEHRI, C.; NEZU, J.; OKU, A.; SHIMANE, M.; ROSSIER, C.; GUEX, N.; BLOUIN, J.; SCOTT, H. S.; ANTONARAKIS, S. E. Loss of LKB1 Kinase Activity in Peutz-Jeghers Syndrome, and Evidence for Allelic and Locus Heterogeneity. **American Society of Human Genetics**, Baltimore, v. 63, n. 6, p. 1641-1650, dez. 1998. Disponível em: <<https://doi.org/10.1086/302159>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

MELO, J. S. S. **Arquitetura orientada a serviços para integração de tecnologias aplicadas a um atlas tridimensional interativo da anatomia mamária**. 2012. 156 f. Dissertação (Doutorado) da Faculdade de Tecnologia da Universidade de Brasília, Brasília, 2012. Disponível em: <<https://repositorio.unb.br/handle/10482/14149>>. Acesso em: 04 abr. 2020.

MELO, M. E.; PINHO, A. C. Câncer e obesidade: um alerta do INCA. **Rede Câncer**, Rio de Janeiro, n. 38, p. 34-35, ago. 2017. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//rrc-38-artigo-cancer-e-obesidade-um-alerta-do-inca.pdf>>. Acesso em: 9 nov. 2019.

MILNE, R.L.; ANTONIOU, A. C.; Modifiers of breast and ovarian cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. **Endocrine-Related Cancer**, Bristol, v. 23, n. 10, p. 69-T84, out. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27528622>>. Acesso em: 3 set. 2019.

MIRANDA, C. R. M. **Guia do exame físico mamário para estudantes de medicina**. 2019. 48 f. Dissertação (Mestrado) do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2019. Disponível em: <<https://repositorio.ufrn.br/jspui/handle/123456789/28312>>. Acesso em: 06 abr. 2020.

MORALES, J. C.; LI, L.; FATTAH, F. J.; DONG, Y.; BEY, E. A.; PATEL, M.; GAO, J.; BOOTHMAN, D. A. Review of Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP) Mechanisms of Action and Rationale for Targeting in Cancer and Other Diseases. **Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression**, Boca Raton, v. 24, n. 1, p. 15–28, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4806654/>>. Acesso em: 12 mai. 2020.

NASCIMENTO, F. B.; PITTA, M. G. R.; RÊGO, M. J. B. M. Análise dos principais métodos de diagnóstico de câncer de mama como propulsores no processo inovativo. **Arquivos de Medicina**, Porto, v. 29, n. 6, p. 153-159, dez. 2015. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0871-34132015000600003>. Acesso em: 10 nov. 2019.

NASTRI, C. O.; MARTINS, W. P.; LENHARTE, R. J. Ultrassonografia no rastreamento do câncer de mama. **FEMINA**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 2, p. 97-102, fev. 2011. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n2/a2454.pdf>>. Acesso em: 06 abr. 2020.

NIELSEN, T.; WALLDEN, B.; SCHAPER, C.; FERREE, S.; LIU, S.; GAO, D.; BARRY, G.; DOWIDAR, N.; MAYSURIA, M.; STORHOFF, J. Analytical validation of the PAM50-based Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and nCounter Analysis System using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens. **BMC Medical Genomics**, Londres, v. 14, n. 177, p. 1-14, mar. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-177>>. Acesso em: 08 abr. 2020.

NOBESCHI, L.; KATAYOSE, J.; GOTO, R. E.; MUNHOZ, B. N. S.; MELO, H. J. F. Aplicação de métodos de saturação de gordura por ressonância magnética no diagnóstico de câncer de mama. **Revista Brasileira de Mastologia**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 1, p. 26-30, jan.-mar. 2017. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-831958>>. Acesso em: 06 abr. 2020.

NOGUEIRA, S. P.; MENDONÇA, J. V.; PASQUALETTE, H. A. P. Câncer de mama em homens. **Revista Brasileira de Mastologia**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p. 109-114, out.-dez. 2014. Disponível em: <<https://www.mastology.org/edicao/volume-24-numero-4-out-dez-2014/>>. Acesso em: 23 mai. 2020.

O'CONNOR, M.; RHODES, D.; HRUSKA, C. Molecular breast imaging. **Expert Review of Anticancer Therapy**, Londres, v. 9, n. 8, p. 1073-1080, ago. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2748346/>>. Acesso em: 08 abr. 2020.

OLIVEIRA, D. R.; CARVALHO, E. S. C.; CAMPOS, L. C.; LEAL, J. A.; SAMPAIO, E. V.; CASSALI, G. D. Avaliação nutricional de pacientes com câncer de mama atendidas no Serviço de Mastologia do Hospital das Clínicas, Belo Horizonte (MG), Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 5, p. 1573-1580, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232014195.02262013>. Acesso em: 21 jul. 2020.

OLIVEIRA, E. R. **Avaliação do padrão de desempenho das equipes técnicas de mamografia frente ao uso de tecnologias digitais**. 2017. 91 f. Dissertação (Mestrado) do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2017. Disponível em: <<repositorio.utfpr.edu.br/jspui/handle/1/2626>>. Acesso em: 24 jul. 2020.

OMS (Organização Mundial da Saúde). **Cancer**. 2018. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>. Acesso em: 8 set. 2019.

ORFÃO, A.; GOUVEIA, C. Apontamentos de anatomia e fisiologia da lactação. **Revista Portuguesa de Medicina Geral**, Lisboa, v. 25, n. 3, p. 347-354, mai. 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.32385/rpmgf.v25i3.10631>>. Acesso em: 05 abr. 2020.

ORLANDINI, L. F.; REIS, F. J. C.; SILVEIRA, W. A.; TIEZZI, M. G.; ANDRADE, J. M.; RIBEIRO-SILVA, A.; DEATON, R.; BOSLAND, M.; TIEZZI, D. G. Identification of a Subtype of Poorly Differentiated Invasive Ductal Carcinoma of the Breast Based on Vimentin and E-cadherin Expression. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 40, n. 12, p. 779-786, dez. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1673700>>. Acesso em: 4 out. 2019.

PINHEIRO, A. B.; BARRETO-NETO, N. J. S.; RIO, J. A.; CRUSOÉ, N. S. D. R.; PINTO, R. M. O.; SANTOS, I. O.; PITHON, C.; MACHADO, C. A. C.; CORREIA, L. C. L. Associação entre índice de massa corpórea e câncer de mama em pacientes de Salvador, Bahia. **Revista Brasileira de Mastologia**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 3, p. 76-81, jul.-set. 2014. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-782260>>. Acesso em: 21 jul. 2020.

PINHO, M. S. L. Anticorpos Monoclonais no Tratamento do Câncer Colorretal: Fundamentos e Estado Atual. **Revista Brasileira Coloproctologia**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p. 382-384, 2004. Disponível em: <http://www.jcol.org.br/pdfs/24_4/17.pdf>. Acesso em: 18 abr. 2020.

PISCONTE, R. P. O. **Desarrollo de un prototipo de aplicador basado en antenas para el tratamiento de tumores por hipertermia en la región de cabeza y cuello**. 2017. 76 f. Dissertação (Trabalho de Conclusão de Curso) da Facultad de Ciencias e Ingeniería da Pontificia Universidad Católica del Perú, Lima, 2017. Disponível em: <<http://tesis.pucp.edu.pe/repositorio/handle/20.500.12404/9914>>. Acesso em: 12 jun. 2020.

RIBOVSKI, L. **Biossensores eletroquímicos para fins ambientais e medicinais**. 2015. 108 f. Dissertação (Mestrado) do Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, São Carlos, 2015. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/76/76132/tde-16042015-104710/pt-br.php>>. Acesso em: 08 abr. 2020.

ROCHA, R. D.; PINTO, R. R.; TAVARES, D. P. B. A.; GONÇALVES, S. A. Passo-a-passo da core biópsia de mama guiada por ultrassonografia: revisão e técnica. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 46, n. 4, p. 234-241, jul.-ago. 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rb/v46n4/pt_0100-3984-rb-46-04-234.pdf>. Acesso em: 06 abr. 2020.

ROQUE, A. C. A.; LOWE, C. R.; TAIPA, M. A. Antibodies and Genetically Engineered Related Molecules: Production and Purification. **Biotechnology Progress**. New York, v. 20, n. 3, p. 639-654, mai.-jun. 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/bp030070k>>. Acesso em: 12 jun. 2020.

ROTHER, E. T. Revisão Sistemática x Revisão Narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 20, n. 2, abr.-jun. 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>>. Acesso em: 29 out. 2019.

SALLAS, D.; PEIRÓ, R. Evidencias sobre la prevención del câncer. **Revista Española de Sanidad Penitenciaria**, Barcelona, v. 15, n. 2, p. 66-75, mai. 2013. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/pdf/sanipe/v15n2/05_revision.pdf>. Acesso em: 8 nov. 2019.

SALOMON, M. F. B.; MENDONÇA, J. V.; PASQUALETTE, H. A. P.; PEREIRA, P. M. S.; SONDERMMAN, V. R. M. Câncer de mama no homem. **Revista Brasileira de Mastologia**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 4, p. 141-145, out.-dez. 2015. Disponível em: <<https://www.mastology.org/edicao/volume-25-numero-4-out-dez-2015/>>. Acesso em: 10 jul. 2020.

SANTOS, G. J. L. P. **Desenvolvimento de uma nova estratégia terapêutica para cancro da mama, envolvendo a acção combinada de terapia génica e quimioterapia**. 2013. 144 f. Dissertação (Mestrado) do Departamento de Ciências da Vida da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2013. Disponível em: <<https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/24692>>. Acesso em: 12 jun. 2020.

SANTOS, R. V.; LIMA, P. M. G.; NITSCHKE, A.; HARTH, F. M.; MELO, F. Y.; AKAMATSU, H. T.; LIMA, H. C. Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, São Paulo, v. 29, n. 2, p. 77-85, mar.-abr. 2006. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-454997>>. Acesso em: 12 jun. 2020.

SÁS, D. M. **Mutações em genes de predisposição para câncer de mama em pacientes brasileiros de risco**. 2015. 42 f. Dissertação (Mestrado) do Instituto de Biociências de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Botucatu, 2015. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/144042>>. Acesso em: 24 jul. 2020.

SCARANELO, A. M. Estudo comparativo entre bobinas de corpo e superfície na mamografia por ressonância magnética de próteses de silicone. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 34, n. 2, p. 71-77, mar.-abr. 2001. Disponível em: <www.rb.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1866>. Acesso em: 24 jul. 2020.

SCHNITT, S. J.; LAKHANI, S. R. Breast Cancer. In: STEWART, B. W.; WILD, C. P. (Org.). **World Cancer Report 2014**. Lyon: IARC, 2014. p. 362-373.

SENST, N.; LLACUACHAQUI, M.; LUBINSKI, J.; LYNCH, H.; ARMEL, S.; NEUHAUSEN, S.; GHADIRIAN, P.; SUN, P.; NAROD, S. A. Parental origin of mutation and the risk of breast cancer in a prospective study of women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. **Clinical Genetics**, v. 84, n. 1, p. 43-46, jul. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23066998>>. Acesso em: 3 set. 2019.

SINGHAL, H.; GREENE, M. E.; ZARNKE, A. L.; LAINE, M.; AL ABOSY, R.; CHANG, Y.; DEMBO, A. G.; SCHOENFELT, K.; VADHI, R.; QIU, X.; RAO, P.; SANTHAMMA, B.; NAIR, H. B.; NICKISCH, K. J.; LONG, H. W.; BECKER, L.; BROWN, M.; GREENE, G. L. Progesterone receptor isoforms, agonists and antagonists differentially reprogram estrogen signaling. **Oncotarget**, Albany, v. 9, n. 4, p. 4282-4300, set. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29435103/>>. Acesso em: 16 jun. 2020.

SOUSA, B. R. S. **Farmacogenómica do cancro da mama**. 2016. 121 f. Dissertação (Mestrado) da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve, Faro, 2016. Disponível em: <<https://sapientia.ualg.pt/handle/10400.1/9868>>. Acesso em: 12 jun. 2020.

SOUZA, W. F.; ARAÚJO, W. M.; FREITAS JUNIOR, J. C. M.; MORGADO-DÍAZ, J. A. Sinalização celular em câncer. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 66, n. 1, p. 30-33, 2014.

Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.21800/S0009-67252014000100013>>. Acesso em: 15 jun. 2020.

SPREAFICO, F. S.; VALE, D. B. Câncer de mama em homens: análise de 817 casos em São Paulo, Brasil. **Revista dos Trabalhos de Iniciação Científica da Unicamp**, Campinas, n. 27, p. 1, out. 2019. Disponível em: <<https://econtents.bc.unicamp.br/eventos/index.php/pibic/article/view/1578>>. Acesso em: 10 jul. 2020.

STAGNI, V.; MANNI, I.; OROPALLO, V.; MOTTOLESE, M.; DI BENEDETTO, A.; PIAGGIO, G.; FALCIONI, R.; GIACCARI, D.; DI CARLO, S.; SPERATI, F.; CENCIONI, M. T.; BARILÀ, D. ATM kinase sustains HER2 tumorigenicity in breast cancer. **Nature**, Londres, v. 6, n. 6886, p. 1-10, abr. 2015. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/ncomms7886>>. Acesso em: 12 jun. 2020.

TANG, P.; TSE, G. M. Immunohistochemical Surrogates for Molecular Classification of Breast Carcinoma: A 2015 Update. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, Chicago, v. 140, n. 8, p. 806-814, ago. 2016. Disponível em: <<https://www.archivesofpathology.org/doi/pdf/10.5858/arpa.2015-0133-RA>>. Acesso em: 4 out. 2019.

TEMES, B. A. B. **Síndromes de predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou ovário: análises genômicas, epidemiologia molecular e caracterização clínica**. 2017. 136 f. Dissertação (Doutorado) do Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/180783>>. Acesso em: 24 jul. 2020.

TUNG, N.; LIN, N. U.; KIDD, J.; ALLEN, B. A.; SINGH, N.; WENSTRUP, R. J.; HARTMAN, A.; WINER, E. P.; GARBER, J. E. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 34, n. 13, p. 1460-1468, mai. 2016. Disponível em: <<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2015.65.0747>>. Acesso em: 12 jun. 2020.

TUTT, A.; ASHWORTH, A. The relationship between the roles of BRCA genes in DNA repair and cancer predisposition. **Trends in Molecular Medicine**, Oxford, v. 8, n. 12, p. 571-576, dez. 2002. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s1471-4914\(02\)02434-6](https://doi.org/10.1016/s1471-4914(02)02434-6)>. Acesso em: 17 jun. 2020.

TWIST1. TWIST1 twist family bHLH transcription factor 1 [*Homo sapiens* (human)]. Gene ID: 7291. 21 jul 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7291>>. Acesso em: 23 jul. 2020.

VAN DER GROEP, P.; VAN DER WALL, E.; VAN DIEST, P. J. Pathology of hereditary breast cancer. **Cellular Oncology (Dordrecht)**, Dordrecht, v. 34, n. 2, p. 71-88, abr. 2011. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1007%2Fs13402-011-0010-3>>. Acesso em: 12 jun. 2020.

VIEIRA, A. V.; TOIGO, F. T. Classificação BI-RADS™: categorização de 4.968 mamografias. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 35, n. 4, p. 205-208, jul.-ago. 2002.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-39842002000400005>>. Acesso em: 06 abr. 2020.

VILAVERDE, F.; ROCHA, A.; SOUSA, M. R.; MESQUITA, R. REIS, A. Tomossíntese mamária: o que o radiologista deve saber. **Acta Radiológica Portuguesa**, Lisboa, v. 28, n. 109, p. 35-41, set.-dez. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.25748/arp.10439>>. Acesso em: 07 abr. 2020.

WALLDEN, B.; STORHOFF, J.; NIELSEN, T.; DOWIDAR, N.; SCHAPER, C.; FERREE, S.; LIU, S.; LEUNG, S.; GEISS, S.; SNIDER, J.; VICKERY, T.; DAVIES, S. R.; MARDIS, E. R.; GNANT, M.; SESTAK, I.; ELLIS, M. J.; PEROU, C. M.; BERNARD, P. S.; PARKER, J. S. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. **BMC Medical Genomics**, Londres, v. 8, n. 54, p. 1-14, ago. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12920-015-0129-6>>. Acesso em: 08 abr. 2020.

WANG, X.; HUANG, H.; YOUNG, K. H. The PTEN tumor suppressor gene and its role in lymphoma pathogenesis. **Aging**, Albany, v. 7, n. 12, p. 1032-1049, dez. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26655726/>>. Acesso em: 15 jun. 2020.

WEITZEL, J. N. The Genetics of Breast Cancer: What the Surgical Oncologist Needs to Know. **Surgical Oncology Clinics of North America**, Filadélfia, v. 24, n. 4, p. 705-732, out. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.06.011>>. Acesso em: 12 jun. 2020.

WORBY, C. A.; DIXON, J. E. PTEN, **Annual Review of Biochemistry**, Palo Alto, v. 83, p. 641-669, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24905788/>>. Acesso em: 15 jun. 2020.

XU, Y.; QIN, L.; SUN, T.; WU, H.; HE, T.; YANG, Z.; MO, Q.; LIAO, L.; XU, J. Twist1 promotes breast cancer invasion and metastasis by silencing Foxa1 expression. **Oncogene**, Basingstoke, v. 36, p. 1157-1166, fev. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/onc.2016.286>>. Acesso em: 12 jun. 2020.

YU, J. H.; KIM, M. J.; CHO, H.; LIU, H. J.; HAN, S.; AHN, T. Breast diseases during pregnancy and lactation. **Obstetrics & Gynecology Science**, Seul, v. 56, n. 3, p. 143-159, mai. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3784111/>>. Acesso em: 17 abr. 2020.

ZHANG, J.; YU, X.; YAN, Y.; WANG, C.; WANG, W. PI3K/Akt Signaling in Osteosarcoma. **Clinica Chimica Acta**, Amsterdã, v. 444, p. 182-192, abr. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.12.041>>. Acesso em: 15 jun. 2020.

ZILLI, M.; GRASSADONIA, A.; TINARI, N.; DI GIACOBBE, A.; GILDETTI, S.; GIAMPIETRO, J.; NATOLI, C.; IACOBELLI, S. Molecular Mechanisms of Endocrine Resistance and Their Implication in the Therapy of Breast Cancer. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdã, v. 1795, n. 1, p. 62-81, jan. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2008.08.003>>. Acesso em: 13 jun. 2020.