

1.1.4 Conceitos e definições sobre fatores de risco, classificação, procedimentos para diagnóstico e tratamentos do câncer de mama: uma revisão bibliográfica

Bárbara Thalita De Rezende Olim; Maria Luiza Passanezi Araújo Gomez;
Caio Luisi

Conceitos e definições sobre fatores de risco, classificação, procedimentos para diagnóstico e tratamentos do câncer de mama: uma revisão bibliográfica

OLIM, B.T.R.¹; GOMEZ, M.L.P.A.², LUISI, C.³

¹ Bacharel em Enfermagem pela Universidade Oswaldo Cruz.

² Bacharel em Farmácia e Bioquímica pela Universidade de São Paulo. Mestre e Doutora em Ciência dos Alimentos pela Universidade de São Paulo. Docente do Centro Universitário Ítalo Brasileiro.

³ Bacharel em Enfermagem pelo Centro Universitário São Camilo), Especialista em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC (FMABC). Coordenador da Especialização em Enfermagem em Emergência e Cuidados Intensivos das Faculdades Oswaldo Cruz e Centro Universitário Ítalo Brasileiro. E-mail para contato: caio.luisi@italo.br.

COMO CITAR O ARTIGO:

OLIM, B.T.R.; GOMEZ, M.L.P.A.; LUISI, C.. **Conceitos e definições sobre fatores de risco, classificação, procedimentos para diagnóstico e tratamentos do câncer de mama: uma revisão bibliográfica**. URL: [www.italo.com.br/portal/cepep/revista eletrônica.html](http://www.italo.com.br/portal/cepep/revista_eletronica.html). São Paulo SP, v.12, n.3, p. 11-36, jul/2022

RESUMO

O câncer de mama é uma das doenças que mais mata mulheres no Brasil e no mundo. Nesta revisão bibliográfica, pretendemos compilar informações acerca de diversos fatores relacionados ao câncer de mama, apresentando fatores de risco, definições e classificações dos tumores, procedimentos diagnósticos e tratamentos. Com isso, esperamos auxiliar na disseminação do conhecimento da doença entre os profissionais de saúde, a fim de agregar informações relevantes para uma correta abordagem, diagnóstico precoce e prevenção do câncer de mama.

PALAVRAS-CHAVES: Câncer de mama, Diagnóstico, Tratamento, Quimioterapia, Estadiamento de Neoplasias.

ABSTRACT

Breast cancer is one of the diseases that most kill women in Brazil and in the world. In this bibliographic review, we intend to compile information about several factors related to breast cancer, presenting risk factors, definitions and classifications of processes, diagnostic and treatment procedures. With these data, we hope to help in the dissemination of knowledge of the disease among health professionals, in order to add relevant information for a correct approach, early diagnosis and prevention of breast cancer.

KEYWORDS: Breast cancer, Diagnosis, Treatment, Chemotherapy, Neoplasm Staging.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a doença que mais mata mulheres no Brasil, e a tendência das taxas de incidência e mortalidade é aumentar nos próximos 40 anos (INCA, 2021). Para o ano de 2023, são esperados 73.610 novos casos, tornando o câncer de mama o segundo mais incidente, apenas atrás do câncer de pele não-melanoma (INCA, 2019a).

O câncer de mama é uma doença complexa, já que pode apresentar diversas manifestações clínicas e morfológicas, origens e respostas aos tratamentos disponíveis. Os sintomas também podem variar, desde o conhecido aparecimento de nódulos até edemas, retrações cutâneas ou inversão dos mamilos (INCA, 2022a). Dessa forma, conhecer mais sobre a doença é a forma mais segura e correta de detectar precocemente o seu aparecimento.

É importante que os profissionais de saúde tenham amplo conhecimento sobre o câncer de mama, e assim, o objetivo desta revisão de literatura foi reunir conceitos sobre a doença, a fim de agregar informações relevantes para uma correta abordagem, diagnóstico precoce e prevenção.

2 DESENVOLVIMENTO

O desempenho normal de uma célula deriva de uma perfeita sinergia entre diversas vias metabólicas, e o desvio nesse mecanismo pode levar a alterações genéticas. Grande parcela desse metabolismo é controlado por hormônios, excretados na corrente sanguínea que os leva aos órgãos alvo. Os hormônios e suas necessidades podem sofrer variações, tornando-se necessário que suas concentrações estejam sujeitas a regulação (HALL; HALL, 2017).

A produção local de estrogênios no tecido adiposo da mama também parece ser um fator-chave para o desenvolvimento e crescimento do câncer de mama, além de consistir em um mediador da resistência à terapia endócrina (BHARDWAJ *et al.*, 2019).

A carcinogênese abrange um grupo variado de doenças com manifestações clínicas e desempenho próprio, e tem na desordem da proliferação das células anormais sua principal característica, com grande potencial de invasão de tecidos e outros órgãos, sejam eles distantes do local de origem ou não (SARACCI; WILD, 2015).

2.1 Fatores de risco para o câncer de mama

Os fatores de risco associados à incidência do câncer de mama podem ser classificados em modificáveis ou não modificáveis. Fatores não modificáveis são alheios a vontade dos indivíduos, enquanto fatores modificáveis são passíveis de serem controlados por alteração nos hábitos dos indivíduos. Fatores não modificáveis são, por exemplo, idade, alta densidade mamária, histórico familiar de câncer, histórico prévio de câncer, menopausa tardia. Já os fatores modificáveis podem ser obesidade, sedentarismo, tabagismo, etilismo, uso de contraceptivos hormonais, dentre outros (DALY *et al.*, 2021). A seguir, discutiremos alguns destes fatores.

2.1.1 Estilo de vida

A atividade física é fator que significativamente atua na prevenção do câncer de mama. Wu *et al.* (2013) observaram risco de desenvolver o câncer de mama de 2 a 5% menores em mulheres na pré menopausa, não obesas e/ou com câncer ER e PR negativos, em cerca, dependendo da intensidade de atividade física praticada.

Uma meta-análise incluindo 11 estudos acerca da quantidade em horas de atividades por semana demonstrou uma relação dose-resposta importante entre o aumento da intensidade e/ou duração da atividade semanal e a redução do câncer de mama na pré menopausa. A atividade física regular se mostrou importante para população de mulheres adultas jovens; e assim, o estudo concluiu que adotar uma rotina de exercícios de média a alta intensidade pode ser uma maneira eficaz e significativa de reduzir o risco de desenvolver precocemente o câncer de mama (PIZOT *et al.*, 2016). Resultados similares foram observados por Chen *et al.* (2019) e Niehoff *et al.* (2019), que também confirmaram a importância da prática da atividade física como forma de prevenção do câncer de mama.

2.1.2 Privação do sono

A privação de sono a longo prazo, na idade adulta jovem, está intimamente relacionada ao aumento do risco de desenvolvimento do câncer de mama. Pausas no ciclo circadiano e alterações nos padrões de sono, como exposição à luz em períodos noturnos, e *jet lag* ocasionam o decréscimo na produção do hormônio melatonina (NOOSHINFAR, 2017; AHABRACH *et al.*, 2021; SAMANTA, 2022).

A correta concentração de melatonina circulante permite a regulação das vias de sinalização celular, induzindo a apoptose em casos específicos e inibindo a proliferação celular indefinida. Além disso, regula as funções dos receptores hormonais de estrogênio, sabidamente envolvidos na maioria dos casos de câncer de mama (NOOSHINFAR, 2017; SAMANTA, 2022).

2.1.3 Obesidade

Um estudo realizado com cerca de 1873 mulheres indianas destacou que o IMC ≥ 30 kg/m² é um fator de risco importante para o desenvolvimento de câncer de mama em mulheres na pré-menopausa. Os mecanismos propostos são que o excesso de peso nessa população leva ao aumento do nível de estrógeno circulante, visto que o tecido adiposo constitui o principal local de síntese de este hormônio. Esse fato leva ao aumento sérico da insulina e do fator de crescimento IGF-1 que, em conjunto com outros fatores pró-inflamatórios produzidos pelos adipócitos, como o fator de necrose tumoral (TNF), interleucinas (IL) e a proteína C reativa, influenciam a progressão do ciclo celular e a suspensão da apoptose, elevando assim, o risco de desenvolver o câncer de mama (WCRFI, 2007).

2.1.4 Etilismo

O consumo de bebidas alcoólicas caracteriza um potencial fator de risco, tanto para mulheres jovens quanto para mulheres mais velhas. Os tecidos mamários parecem ser mais sensíveis aos efeitos cancerígenos do etanol do que outros tecidos do organismo (FREUDENHEIM, 2020).

O etanol pode elevar a permeabilidade da membrana celular para compostos carcinogênicos, inibindo assim sua detoxificação pelo fígado, prejudicando ainda o metabolismo de nutrientes e induzindo ao estresse oxidativo e mutagênese por meio do seu metabólito acetaldeído; os níveis séricos de estrógeno podem aumentar, bem como a transcrição do seu receptor, levando a um aumento da resposta celular de ação deste hormônio (INCA, 2023).

Existem evidências de que a ingestão de menos de 10-15 gramas de etanol por dia está associada a um risco aumentado para o

desenvolvimento do câncer de mama. Além disso, evidências menores apontam para indicadores precoces de risco, como doença benigna e aumento da densidade da mama (FREUDENHEIM, 2020).

2.1.5 Menarca precoce e menopausa tardia

Menarca e menopausa são marcos entre o início e a cessação da atividade ovariana. A menarca precoce ou tardia, assim como histórico familiar e obesidade na menopausa, afetam diretamente o risco de desenvolver câncer de mama (HARTMAN *et al.*, 2012; CHAMORRO; COLTURATO; FATTORI, 2021).

Uma meta-análise analisou 117 estudos, incluindo 118.964 mulheres diagnosticadas com câncer de mama (caso) e 306.091 mulheres sem a doença (controle) em 35 países. O estudo, dentre outros objetivos, estimou o risco para o desenvolvimento do câncer de mama para cada ano mais jovem da menarca, levando em consideração a produção ovariana de hormônios esteroides que afetam o desenvolvimento e a função da mama. Os autores concluíram que, para cada ano de adiantamento da menarca, o risco de desenvolvimento do câncer de mama nessa população aumenta em 5%, e a relação entre menarca precoce e menopausa tardia estão incluídas nesse percentual (HARTMAN *et al.*, 2012).

Em sua revisão, CHAMORRO; COLTURATO; FATTORI (2021) observaram que a menarca ocorrida antes dos 12 anos de idade é o segundo principal fator de risco para o desenvolvimento de câncer de mama (27,5%), devendo ser objeto de atenção por parte dos profissionais de saúde, atrás apenas da idade avançada (63,7%) e ultrapassando fatores como tabagismo (18,3%) e histórico familiar (9,2%).

2.1.6 Gravidez e lactação

As alterações que ocorrem durante o período gestacional afetam diretamente o metabolismo, os perfis de expressão gênica e a dinâmica de proliferação das células epiteliais mamárias (MEC's) em resposta aos hormônios. Levando em consideração a profundidade dessas alterações, deve-se considerar o risco de desenvolvimento do câncer de mama (SLEPICKA *et al.*, 2019).

Em relação à lactação, a prolactina age como sinalizador estimulando as estruturas lobuloalveolares, o que torna a mama muito densa; a partir disso, ao final da gestação, o leite é liberado em resposta ao hormônio oxitocina. Após o término do período da lactação e amamentação, a mama começa a se remodelar, voltando para um estado semelhante ao anterior. Para que isso possa acontecer, o sistema imunológico, em conjunto com macrófagos não especializados, exerce a função de “limpadores” do leite residual e restos de células para que não acumulem (SLEPICKA *et al.*, 2019).

O efeito protetor da amamentação pode estar associado à diferenciação completa das células do tecido mamário e ao menor tempo de exposição da mulher aos hormônios sexuais, que durante a amenorreia se encontram diminuídos, induzidos pela lactação. Além disso, a acentuada esfoliação do tecido mamário e a apoptose abundante das células epiteliais, decorrentes da amamentação podem diminuir o risco de câncer de mama através da eliminação de células que tenham sofrido algum tipo de dano potencial do DNA (WCRFI, 2007).

2.1.7 Contraceptivos Hormonais

No Brasil, segundo os últimos resultados disponíveis da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS), realizada em 2006, cerca de

22% das mulheres entre 15 e 49 anos utilizavam anticoncepcionais orais e 3,5% utilizava injeções hormonais mensais como método contraceptivo (BRASIL, 2008).

Mørch *et al.* (2017), em um estudo de coorte prospectivo com duração de 10,9 anos avaliou, na Dinamarca, 1,8 milhões de mulheres, usuárias ou não de contraceptivos orais, para mensurar os riscos atrelados ao seu uso nessas populações. Ao longo do período de acompanhamento, houve 11.517 casos de câncer de mama, indicando um risco relativo de 1,2%; o risco absoluto foi de 13 casos de câncer de mama para cada 100.000 mulheres, o que demonstra um caso de câncer de mama por ano a cada 7.690 mulheres.

2.1.8 Densidade Mamária

A densidade mamária está associada a maior proporção de tecido estromal e epitelial e menor proporção de tecido adiposo, condição que é um fator de risco independente para o desenvolvimento do câncer de mama. O tecido mamário denso também pode ocultar a doença, e como resultado, o diagnóstico poderá ocorrer em estágios mais avançados (II a III). Estima-se que o risco relativo (RR) para desenvolvimento do câncer de mama seja de 4 a 6 vezes maior para mulheres com porcentagem $\geq 75\%$ de tecido fibroglandular quando comparado a mulheres com porcentagem $\leq 25\%$ (WAAL, 2018).

Esses dados resultam na classificação BI-RADS[®] (*Breast Image Reporting Data System*) do *American College Radiology* (ACR, 2021) que foram obtidos visualmente, comparando o tecido fibroglandular em relação ao tecido adiposo da mama, e classificados em 4 categorias: A, B, C e D, sendo A e B tecido pouco denso e C e D tecido denso ou extremamente denso (ACS, 2021a).

2.2 Classificação dos cânceres de mama

Os cânceres de mama podem ser distribuídos de acordo com seu tecido de origem. O carcinoma (tipo mais comum) tem origem nas células epiteliais; o adenocarcinoma tem origem no tecido glandular, e o sarcoma tem sua origem no tecido muscular, adiposo ou conjuntivo (INCA, 2018).

A migração de células cancerosas do tecido de origem para além das paredes dos ductos e lóbulos caracteriza o câncer invasivo ou infiltrante, que por sua vez, podem continuar migrando através dos sistemas linfáticos e sanguíneos, para outros tecidos e órgãos do corpo, metástase (INCA, 2020).

A identificação de um possível câncer através do exame clínico das mamas (ECM) e/ou mamografia requer uma biópsia, que é uma análise microscópica do tecido mamário que pode determinar a extensão (*in situ* ou invasivo) e o tipo da doença (ACS, 2021b).

O carcinoma *in situ* pode ser ductal (DCIS, sigla em inglês) ou lobular (LCIS, sigla em inglês), podendo também apresentar os dois aspectos ou ter sua origem desconhecida. Este tipo de carcinoma é considerado pré-invasivo ou não invasivo, já que as células epiteliais que constituem o ducto mamário não são capazes de migrar através das paredes desses ductos, ou seja, não invadem outros tecidos que circundam a mama. Porém mesmo levando essa característica, eles podem ser precursores de carcinoma invasivo. Já nos carcinomas lobulares *in situ* (LCIS), as células crescem nos lóbulos da mama sem transpor suas paredes, condição considerada risco para o desenvolvimento de um câncer invasivo (ACS, 2021b).

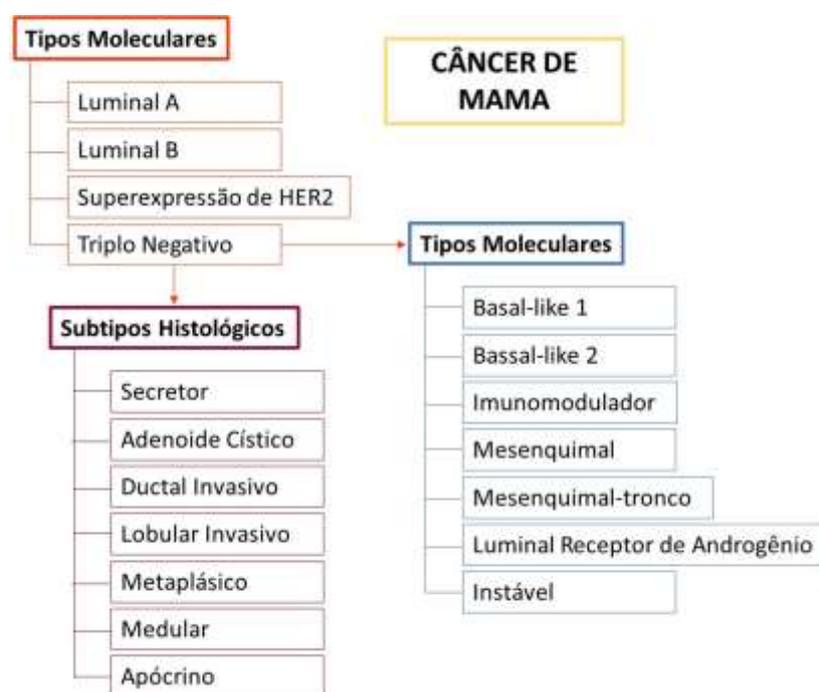
O câncer de mama também pode ser classificado em subtipos moleculares, ou seja, grupos específicos que apresentam respostas

próprias dependentes de receptores hormonais (luminal) e do seu nível de expressão. Os principais subtipos moleculares, a depender da presença ou ausência dos marcadores (descritos a seguir), de acordo com a *American Cancer Society* (2021b) são:

- Luminal A: positivo para RE e RPg, negativo para HER-2, baixo em Ki67, de crescimento celular lento;
- Luminal B: positivo para ER e PR, negativo para HER2 e alta presença de Ki67, de crescimento celular rápido;
- Triplo negativo, não expressa os receptores hormonais (ER e PR) nem HER2, e
- HER2 positivo, que expressa exclusivamente HER2.

A figura 2 apresenta a classificação molecular dos cânceres de mama, com os subtipos dos cânceres de mama triplo negativo.

Figura 2 - Classificação dos cânceres de mama com subtipos do câncer de mama triplo negativo.



Fonte: Rossoni *et al.*, 2020 (adaptado)

Os cânceres de mama triplos negativos são considerados os mais agressivos, com maior chance de recidiva e com pior taxa de sobrevida, o que gera grande preocupação já que a taxa de ocorrência aumenta em mulheres com menos de 50 anos, na pré-menopausa e afrodescendentes (ROSSONI *et al.*, 2020).

2.3 Biomarcadores

Os biomarcadores são substâncias que apresentam uma produção muito aumentada nas células tumorais, e podem utilizados para acompanhar a resposta do indivíduo ao tratamento ou no caso de metástase ou recidiva (KABEL, 2017). Existem pelo menos 13 biomarcadores para o câncer de mama; apresentamos abaixo alguns dos mais utilizados para a pesquisa da doença.

2.3.1 Ki67

A Ki67 é uma proteína nuclear que não é expressa nas células em repouso (fase G0), mas pode ser detectada na fase G1 e M do ciclo celular. Seu uso como marcador de proliferação mostrou que o percentual de células positivas para Ki67 pode separar grupos de bom ou mal prognóstico, visto que, a proteína Ki67 só se expressa entre as células em proliferação e ela está ausente de células em repouso, o que levou à maior avaliação de Ki67 como marcador de proliferação (BUITRAGO *et al.*, 2011).

2.3.2 Receptores de estrogênio

A expressão do receptor de estrogênio alfa (ERa) está relacionada ao crescimento, proliferação e diferenciação celulares e certamente é o

mais importante biomarcador do câncer de mama, pois oferece o índice de sensibilidade ao tratamento. Tumores com REa-positivo usam o esteroide hormonal estradiol como principal estímulo para crescimento; ERa é, portanto, o alvo direto das terapias endócrinas (BUIRAGO *et al.*, 2011; KABEL, 2017).

O receptor de estrogênio beta (Erb) tem a capacidade de mediar efeitos, as vezes opostos ao ERa devido a diferentes regiões de ligação. Seu papel no surgimento dos tumores tem sido sugerido devido à sua significativa regulação do câncer de mama quando comparado ao tecido mamário normal, em contraposição ao ERa (LIU *et al.*, 2009).

2.3.3 Receptores de Progesterona

Os receptores de progesterona (PR) são membros dos receptores hormonais que se ligam exclusivamente à progesterona, e podem ser diferenciados em receptores do tipo A e do tipo B, sendo este último o mais relacionado aos casos de câncer de mama. Os produtos resultantes dos genes dos PR podem estar envolvidos em diversas atividades celulares, como metabolismo de lipídeos, crescimento celular e apoptose, o que remete à sua participação no desenvolvimento de tumores. É imprescindível que a presença de PR seja avaliada tanto em recidivas quanto em metástases de câncer de mama, já que os resultados podem interferir no plano de tratamento da paciente (KABEL, 2017).

2.3.4 Receptor 2 do fator de crescimento epidermal humano (HER-2)

A família de receptores do fator de crescimento epidermal humano (HER-1, HER-2, HER-3 e HER-4, também chamados de ErbB), é fundamental para o desenvolvimento de diversos tecidos humanos,

porém a superativação de sua expressão ou desregulação dos mecanismos de diferenciação celular podem levar à formação de tumores e a um mau prognóstico (FREITAS, 2008), como maior agressividade e com alto índice de recidiva após tratamento com terapia adjuvante (PARAKH *et al.*, 2017).

2.3.5 Proteína p53

A proteína p53 (ou proteína tumoral p53 ou p53) é uma proteína nuclear que atua na regulação do ciclo celular, prevenindo, assim, a formação de tumores. A mutação do gene p53 é a alteração genética mais comum verificada em tumores de diversas naturezas, sendo que no câncer de mama, embora sua ocorrência seja baixa, está relacionada a um prognóstico mais agressivo e piores chances de sobrevida (KABEL, 2017).

2.4 Diagnóstico por Imagem

2.4.1 Ultrassonografia das mamas

Alguns estudos sugerem que a ultrassonografia das mamas é eficaz no rastreamento do câncer de mama em mulheres jovens. Na prática clínica, alguns fatores como o tamanho da mama, profundidade das lesões, heterogeneidade do parênquima mamário e o despreparo do profissional que realiza o exame, podem limitar o desempenho da ultrassonografia no rastreamento precoce do câncer de mama em mulheres jovens, trazendo também, um risco de falsos positivos (KOLB *et al.*, 2002).

A Sociedade Brasileira de Mastologia recomenda, para a solicitação da ultrassonografia das mamas pelos profissionais de saúde, a adoção de alguns critérios como: avaliação dos nódulos palpáveis em mulheres

abaixo de 40 anos; rastreamento suplementar do câncer de mama em pacientes com mamas densas à mamografia; diferenciação de achados na mamografia, dentre outros (BADAN *et al.*, 2017).

2.3.2 Tipos de ultrassonografia

A. Harmônica: esse tipo de ultrassonografia proporciona a obtenção de imagens a partir de ecos de maior frequência, que resultam das alterações de feixe sonoro com os tecidos da mama, permitindo assim uma melhor visualização dos pontos de microcalcificação. Esse tipo de ultrassonografia não é muito eficaz em mamas volumosas e/ou densas, porém, é capaz de fazer a diferenciação entre cistos complexos e lesões sólidas, o que por sua vez reduz o número de punções e biopsias para lesões benignas (CHA *et al.*, 2007).

B. Doppler: a ultrassonografia com doppler é utilizada a fim de detectar a angiogênese de nódulos mamários, para a diferenciação da malignidade da lesão, através do número e morfologia dos vasos tumorais. O doppler colorido, que é uma variante do doppler convencional, é utilizado para lesões intraductais. O uso da ultrassonografia com doppler pode auxiliar na abordagem e tratamento das lesões, visto que esse tipo de exame mostra a rede de vasos que a lesão possui (GOKALP; TOPAL; KIZILKAYA, 2009).

C. Ultrassonografia tridimensional (US3D): mostra lesões em três dimensões em um curto espaço de tempo e construção imediata, possibilitando observar características da lesão (forma, contorno, orientação, ecotextura, ecogenicidade, presença de microcalcificações) de forma mais abrangente, proporcionando ainda, imagens em múltiplos

planos, incluindo o plano coronal, o que no ultrassom bidimensional é de difícil visualização. A imagem tridimensional possibilita identificar lesões com maior precisão e mais precocemente (LUCCAS, 2020).

2.5 Mamografia

A mamografia é um tipo de exame radiológico que deve ser realizado para rastreamento de alterações da mama. Atualmente, a recomendação do Ministério da Saúde é que o exame seja realizado a cada dois anos em mulheres entre 50 e 69 anos, que não apresentem sintomas. Isso porque antes dos 50 anos, a densidade dos tecidos mamários pode influenciar o resultado do exame, e após os 70 anos existe a possibilidade de identificação de um achado que não acarretaria danos à saúde da mulher. Além disso, a exposição à radiação pode acarretar danos à saúde, apesar dos benefícios que a mamografia oferece. No caso de uma indicação clínica, é realizada a mamografia diagnóstica, que pode ser feita a qualquer momento da vida da mulher (INCA, 2022b).

2.6 *Polygenic Risk Score* (Pontuação de Risco Poligênico)

O *Polygenic Risk Score* (PRS - pontuação de risco poligênico) é uma estimativa da competência genética de um indivíduo para uma característica ou desenvolvimento de uma doença, calculada de acordo com o seu perfil genotípico e dados relevantes do estudo da associação do genoma (GWAS). Dentre uma gama de aplicações, o PRS também é utilizado para avaliar etiologia de doenças complexas, como por exemplo, o câncer de mama (CHOI; MAK; O'REILLEY, 2020).

O estudo de algumas variantes podem apontar riscos que distinguem pelo subtipo do câncer de mama, como por exemplo, os

receptores de estrogênio positivo ou negativo (ER), mostrando que PRS específico para subtipos podem permitir uma melhor previsão dessas doenças e, incluindo o ER-, subtipo mais agressivo e que mais acomete mulheres jovens, essa abordagem pode abrir caminho para que mulheres com risco possam ser tratadas com medidas preventivas, aumentando as chances de sobrevida (MAVADDAT *et al.*, 2018).

2.11 Estadiamento

O estadiamento é o processo que estabelece a quantidade de células cancerosas no corpo do paciente e onde elas estão instaladas, expondo a gravidade da doença a partir da magnitude do tumor original (primário), assim como a extensão no corpo do paciente. Entender o estadiamento da doença auxilia os médicos para a determinação de um prognóstico, bem como na elaboração do tratamento (AJC, 2019).

A classificação das neoplasias malignas considera as seguintes variáveis: tamanho ou volume do tumor, localização, invasão direta e linfática, metástases a distância, diagnóstico histopatológico, manifestações sistêmicas, produção de substâncias, duração de sinais e sintomas, idade da paciente etc. (INCA, 2019c).

Existem muitos métodos para o estadiamento dos tumores de mama, que podem ter como base algumas das variáveis citadas acima. A União Internacional para o Controle do Câncer (UICC) preconiza o sistema “TNM” de Classificação de Tumores Malignos. Esse sistema se baseia na extensão do corporal do tumor primário (T), as características dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza (N), e a presença ou ausência de metástases a distância (M) (BRASIL, 2004).

Estes parâmetros recebem uma graduação, geralmente de T0 a T4, de N0 a N3 e de M0 a M1. Além da classificação numérica, o sistema TNM também utiliza letras como, a, b e c (graduação alfabética); a letra X é utilizada quando uma categoria não pode ser avaliada corretamente. Quando previamente agrupadas, são estabelecidos estágios que podem variar entre I a V (Quadro 2), também podendo ser subclassificados em A ou B, que expressam o nível de evolução da doença (BRASIL, 2004).

O estadiamento pode ter duas vertentes, clínico e patológico. No clínico os dados são determinados a partir do exame físico e dos exames complementares oportunos para o caso. Já o estadiamento patológico é determinado pelos achados cirúrgicos, bem como pelo exame anatomopatológico realizado a partir da peça cirúrgica. Vale salientar que nem sempre os resultados dos processos citados anteriormente podem ser coincidentes (INCA, 2019c).

Quadro 2 — Descrição do Estadiamento

Estádio	Descrição
Estádio I	Tumores ≤ 2cm com linfonodos negativos
Estádio II	Tumores ≤ 2cm com linfonodos comprometidos ou Tumores de 2 a 5cm com linfonodos negativos ou comprometidos ou Tumores > 5cm com linfonodos negativos
Estádio III	Tumores ≤ 5cm com linfonodos grosseiramente comprometidos e/ou fixos (imóveis) ou Tumores > 5cm com linfonodos comprometidos ou Tumores que se estendam para a parede torácica e/ou pele com ou sem linfonodos envolvidos ou Câncer de mama inflamatório (tipo de câncer que se assemelha a uma inflamação da mama)
Estádio IV	Metástase em algum órgão à distância (ossos, pulmões, fígado etc.)

Fonte:: MALUF, BUZAID E VARELLA, 2014 (p.191). Adaptado.

2.7 Exame Clínico das Mamas (ECM)

De acordo com a *American Cancer Society* (ACS), o exame clínico da mama (ECM) deve ser indicado para mulheres aos 20 anos de idade, a cada três anos (trienal), e a partir dos 30 anos deve ser realizado anualmente. Atualmente no Brasil, o Consenso de Controle do Câncer de Mama, principal documento do Programa Nacional de Controle de Mama, recomenda o ECM a partir dos 40 anos com periodicidade anual (BRASIL, 2013).

O ECM é dividido em história clínica, inspeção estática, dinâmica e palpação (mamas e linfonodos). A história clínica é parte indispensável do exame, quando o profissional de saúde irá se informar sobre: alterações mamárias crônicas, alterações mamárias com o fluxo menstrual; secreção mamilar ou dor no local (para mulheres sintomáticas); história pessoal ou antecedentes familiares de doença na mama; história reprodutiva (menarca, paridade, lactação, uso de contraceptivos ou hormônios); uso de álcool; tabagismo (FIOCRUZ, 2019).

No momento da consulta, seguindo as orientações do exame, é imprescindível observar a coloração do tecido mamário, erupções cutâneas, descamações, pele com aspecto de casca de laranja, proeminência venosa, massas visíveis, retrações de pele ou pequenas depressões. Movimentos dos membros superiores também podem auxiliar, evidenciando alterações sutis nas mamas que, sem a realização desse procedimento, poderiam passar despercebidas. No exame dos linfonodos, é necessário avaliar o número de linfonodos apalpados, seu tamanho, consistência e mobilidade, sendo que o profissional da saúde deve se comunicar com a paciente, referindo a técnica e achados durante

o exame. É de suma importância que as mamas sejam examinadas por inteiro e bilateralmente (FIOCRUZ, 2019).

2.8 Tratamento

O tratamento do câncer de mama em mulheres jovens deve ser conduzido de maneira mais cautelosa. Fatores como a preservação da fertilidade e questões psicossociais são de suma importância. Diante disso, o acompanhamento psicológico é um dos pontos de sustentação da mulher a partir do diagnóstico. A alternativa de guardar óvulos para futuras gestações também devem ser incluído no planejamento do tratamento de mulheres acometidas pelo câncer de mama em idade fértil. Para essa manutenção, pode utilizar-se a ooforopexia (em casos de radioterapia) e a criopreservação do embrião (MENDONÇA, 2014; BONASSA, 2005).

2.8.1 Quimioterapia Antineoplásica Adjuvante e Neoadjuvante

De acordo com dicionário médico Blaskiston, a definição de quimioterapia é “prevenção ou tratamento de moléstias por meio de agentes químicos” e “quimioterapia antineoplásica ou antitumoral é o emprego de quimioterápicos no tratamento do câncer” (ANELLI, 1996). Apesar de agirem destruindo as células tumorais, os quimioterápicos antineoplásicos são inespecíficos, atuando também em células sadias (BONASSA, 2005).

A quimioterapia adjuvante é indicada após a abordagem cirúrgica, onde todo o tumor foi removido, sem metástases detectadas, ou após a radioterapia. Já a quimioterapia neoadjuvante é utilizada antes da abordagem cirúrgica ou radiológica, com o intuito de reduzir o risco de metástases, bem como, o tamanho dos tumores (BONASSA, 2005).

A classificação dos quimioterápicos se dá por sua forma e função química ou por sua especificidade no ciclo celular: os de função química são os antimetabólitos, antibióticos antitumorais, alquilantes, alcalóides de vinca e nitrosuréias; existem também os medicamentos hormonais. As definições estão apresentadas a seguir (ANELLI, 1996):

- Antimetabólitos: substâncias que se assemelham aos metabólitos naturais do corpo, fundamentais para o desempenho celular; essa condição permite que a substância entre nas células, transmitindo assim mensagens erradas, “atrapalhando” a produção de enzimas que promovem a síntese de DNA (fase S) e de RNA;

- Antibióticos antitumorais: substâncias que resultam de um processo químico de fermentação de fungos que possuam propriedades citotóxicas; o resultado desse processo consiste em um produto capaz de interferir na síntese do DNA e do RNA, impedindo que haja a duplicação e separação de suas cadeias;

- Alquilantes: compostos que impedem a replicação do DNA em qualquer fase do ciclo, estando elas em repouso ou ativas, até mesmo na fase ativa;

- Alcalóides de vinca: atuam na fase de mitose celular, mais especificamente inibem a produção de microtúbulos que são responsáveis pela proliferação dos cromossomos essenciais na divisão celular;

- Nitrosuréias: substâncias cuja ação é bem parecida com a dos alquilantes, porém, são lipossolúveis, o que facilita sua entrada através da barreira hematoliquórica.

Na hormonioterapia utiliza-se substâncias supressoras dos hormônios envolvidos no processo da neoplasia (estrogênio, progesterona). É importante salientar que cerca de 75% das mulheres

apresentam tumores positivos para receptores de hormônio, as quais apresentam excelente resposta a este tipo de terapia. Os medicamentos mais utilizados são o tamoxifeno e o anastrozol (DE BOTELHO *et al.*, 2022).

O tamoxifeno, mais utilizado, é um importante redutor de mortalidade e recidiva, independentemente da idade. Em mulheres na pré-menopausa, reduz a concentração plasmática de prolactina, justamente por inibir sua liberação pela hipófise que, por sua vez, é induzida pelo estradiol. Atualmente, seu uso é indicado pelos médicos oncologistas durante cinco anos, com melhora na incidência de recidiva da doença, mesmo em doses menores (DAVIES *et al.*, 2013; HOWELL; HOWELL, 2023).

2.8.4 Radioterapia

Técnica que utiliza radiação ionizante para destruição de um tumor ou impedir que ele aumente de tamanho. Pode ser utilizada em associação com a quimioterapia (INCA, 2018).

2.8.5 Cirurgia

Existem várias categorias de mastectomia, que irão depender da situação de cada paciente (ACS, 2021c):

- Mastectomia simples ou total: o cirurgião retira toda a mama, alguns gânglios axilares também podem ser removidos;
- Mastectomia poupadora de pele: quase toda a pele sobre a mama é poupada, apenas o tecido mamário, mamilo e aréola são removidos;
- Mastectomia poupadora de mamilo: o tecido mamário é removido, já a pele e o mamilo são preservados;

- Mastectomia radical modificada: técnica que combina a mastectomia simples com a remoção dos gânglios linfáticos axilares;
- Mastectomia radical: o cirurgião retira toda a mama, os gânglios linfáticos e os músculos peitorais;
- Mastectomia dupla: retirada de ambas as mamas.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem muitas informações sobre o câncer de mama que devem ser conhecidas pelos profissionais de saúde para que estes possam exercer seu papel de orientador, na busca da prevenção, dos procedimentos para um diagnóstico precoce e do correto tratamento de mulheres com a doença. Reconhecer os fatores de predisposição para o desenvolvimento da doença, a correta orientação sobre os fatores modificáveis e a realização dos exames diagnósticos auxiliam na prevenção e na detecção precoce. Após detectada a presença da doença, conhecer os biomarcadores que caracterizam os tumores de maneira individual para cada paciente é também uma forma de orientar corretamente o melhor tratamento e aumentar as suas chances de cura e sobrevida. A melhor forma de auxiliar um paciente é sempre estar bem informado.

REFERÊNCIAS

AHABRACH, Hanan *et al.* Circadian Rhythm and Concentration of Melatonin in Breast Cancer Patients. **Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets**, v. 21, n.10, pp. 1869-1881, 2021. Disponível em <doi:10.2174/1871530320666201201110807>. Acesso em 04 Jul. 2023.

ACS. American Cancer Society. **Breast Cancer Risk Factors You Cannot Change** [internet]. 2021a. Disponível em

<<https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/risk-and-prevention/breast-cancer-risk-factors-you-cannot-change.html>>. Acesso em 02 Jul. 2023.

ACS. American Cancer Society. **Mastectomy** [internet]. 2021c. Disponível em <<https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/treatment/surgery-for-breast-cancer/mastectomy.html>>. Acesso em 02 Jul. 2021.

ACS. American Cancer Society. **Types of Breast Cancer** [internet]. 2021b. Disponível em <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer.html>. Acesso em 02 Jul. 2023.

AJC. American Joint Committee. **Sistema de estadiamento do câncer**. 2019. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/Pages/What-is-Cancer-taging.aspx>. Acesso em: 28 jun. 2021.

ACR. American College of Radiology. ACR BI-RADS®. Atlas-mammography, p. 124-132. Oct., 2021. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/surgery-for-breast-cancer/mastectomy.html>. Acesso em: 3 nov. 2021.

ANELLI, Tânia de Fátima Moreno. Princípios gerais de quimioterapia antineoplásica. In: COELHO, F.R.G. (ed.) **Curso básico de oncologia do Hospital A.C. Camargo**. Rio de Janeiro: Medsi, 1996. pp. 117-131.

BADAN, Gustavo Machado. **Ultrassonografia das mamas**. Sociedade Brasileira de Mastologia. 2017. Disponível em: <https://www.sbmastologia.com.br/medicos/wp-content/uploads/2017/09/USG-Quando-indicar.pdf>. Acesso em: 22 jun. 2021.

BHARDWAJ Priya, AU CheuckMan C., BENITO-MARTIN Alberto, *et al.* Estrogens and breast cancer: Mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression. **J Steroid Biochem Mol Biol.**, v. 189, pp.161-170, 2019. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6502693/pdf/nihms-1523917.pdf>. Acesso em 02 Jul. 2023.

BONASSA, Edva Moreno Aguilar. Conceitos gerais em quimioterapia antineoplásica. In: BONASSA, Edva Moreno Aguilar, SANTANA, Tatiana

Rocha. **Enfermagem em terapêutica oncológica**. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 3-19.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Controle dos cânceres do colo do útero e da mama**. 2. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013. P.81-107.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. PNDS 2006: **Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher**: relatório. Brasília: Ministério da Saúde, 2008a. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/pnds/img/relatorio_final_pnds2006.pdf>. Acesso em 07 Jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. União Internacional Contra o Câncer. **TNM**: classificação dos tumores malignos. 6 ed. Rio de Janeiro: ESDEVA, 2004. 119 p.

BUITAGO, Fabrid; UEMURA, Gilberto; SENA, Maria Cristina. Fatores prognósticos em câncer de mama. **Com. Ciências Saúde**, v. 22, Sup 1, p. S69-S82, 2011. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/artigos/fatores_prognosticos.pdf. Acesso em: 7 jun. 2021.

CHA, Joo Hee, MOON, Woo Kiung, CHO, Nariya, *et al.* Characterization of benign and malignant solid breast masses: comparison of conventional US and tissue harmonic imaging. **Radiology**, v. 242, n. 1, pp. 63-9, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17090709/>. Acesso em: 22 jun. 2021.

CHAMORRO, Hugo Meneghel; COLTURATO, Pedro Luís, FATTORI, Nielse Cristina de Melo. Câncer de mama: fatores de risco e a importância da detecção precoce. **Revista Científica Eletrônica de Ciências Aplicadas da FAIT**. n.1. Maio, 2021. Disponível em <http://www.fait.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/ObsnYePSzKioRja_2021-7-2-16-36-0.pdf>. Acesso em 06 Jul. 2023.

CHEN, Xuyu, *et al.* Physical Activity and Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis of 38 Cohort Studies in 45 Study Reports, *Value in Health*, v.22, n.1, pp. 104-128, 2019. Disponível em <<https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.06.020>>. Acesso em 14 Jul. 2023.

CHOI, Shing Wan; Mak, Timothy Shin Heng; O'Reilly, Paul F. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. **Nature protocols**, v. 15, n.9, pp. 2759-2772, 2020. Disponível em <doi:10.1038/s41596-020-0353-1>. Acesso em 10 Jul. 2023.

DALY, Alex A. *et al.* A Review of Modifiable Risk Factors in Young Women for the Prevention of Breast Cancer. **Breast Cancer: Targets and Therapy**. v.13, pp. 241-257, 2021. Disponível em: <https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=68449>. Acesso em: 12 jul. 2021.

DAVIES, Christina *et al.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. **Lancet** (London, England) v. 381, n.9869, pp. 805-16, 2013. Disponível em <doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1>. Acesso em 07 Jul. 2023.

DE BOTELHO, Lorena Oliveira, *et al.* Adesão à Terapia Hormonal Adjuvante com Tamoxifeno e Anastrozol utilizando ARMS-12 e MMAS-4. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.68, n.2, 2022. Disponível em <<https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/1960>>. Acesso em 02 Jul. 2023.

FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. Ministério da Saúde. Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente. **Exame Clínico das Mamas** [internet]. 2019. Disponível em <<https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/exame-clinico-das-mamas/>>. Acesso em 05 Jul. 2023.

FREITAS, Claudia Sondermann. Estendendo o Conhecimento sobre a Família Her- Receptores para o Fator de Crescimento Epidérmico e seus ligantes às Malignidades Hematológicas. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.54, n.1, pp. 79-86, 2008. Disponível em <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/download/1763/1051/13183>>. Acesso em 03 Jul. 2023.

FREUDENHEIM, Jo L. Alcohol's Effects on Breast Cancer in Women. **Alcohol Res.**, v.18, n.40, p. 11, 2020. Disponível em doi: 10.35946/arcr.v40.2.11. Acesso em 02 Jul. 2023.

GOKALP, Gokhan ; TOPAL , Ugur ; KIZILKAYA, Esref. Power Doppler sonography: anything to add to BI-RADS US in solid breast masses?

Eur J Radiol., v. 70, n. 1, pp. 77-85, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18243623/>. Acesso

HALL, John E.; HALL, Michael E. (org.). **Guyton & Hall tratado de fisiologia médica**. 13 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. Cap. 2, p.11-26.

HARTMAN, Anne-Renee et al. Prevalence of BRCA mutations in an unselected population of triple-negative breast cancer. **Cancer**, v. 118, n.11, pp 2787-95, 2012. Disponível em <doi:10.1002/cncr.26576>. Acesso em 14 Jul. 2023.

HOWELL, A.; HOWELL, S.C. Tamoxifen evolution. **Br. J. Cancer**, v.128, pp. 421–425, 2023. Disponível em <<https://doi.org/10.1038/s41416-023-02158-5>>. Acesso em 06 Jun. 2023.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. **Bebidas alcoólicas**. [internet] 2023. Disponível em <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer/bebidas-alcoolicas>>. Acesso em 03 Jul. 2023.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. **Estadiamento**. [internet] 2019c. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estadiamento>. Acesso em: 28 jun. 2021.

INCA. Instituto Nacional De Câncer Ministério da Saúde. **Dieta, nutrição, atividade física e câncer**: uma perspectiva global: um resumo do terceiro relatório de especialistas com uma perspectiva brasileira. Rio de Janeiro: INCA, 2020.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. **Atlas da mortalidade**. Rio de Janeiro: INCA, 2021. base de dados. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>

INCA. Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. **Confira as recomendações do Ministério da Saúde para o rastreamento do câncer de mama**: Mamografia de rotina deve ser feita entre os 50 e os 69 anos, a cada dois anos. [internet]. 2019b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/noticias/confira-recomendacoes-do-ministerio-da-saude-para-o-rastreamento-do-cancer-de-mama>. Acesso em: 3 dez. 2022.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. **Controle do Câncer de Mama: Conceito e Magnitude**. [internet]. 2022. Disponível em < <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude> >. Acesso em 02 Jul. 2023.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. **Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019a. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa> Acesso em: 25 nov 2022.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. **O que é Radioterapia**. [internet]. 2018b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/o-que-e-radioterapia>. Acesso em: 3 nov. 2021.

KABEL, Ahmed M. Tumor markers of breast cancer: New perspectives. **Journal of Oncological Sciences**, v.3, n.1, pp. 5-11, 2017. Disponível em <<https://doi.org/10.1016/j.jons.2017.01.001>>. Acesso em 05 Jul. 2023.

KOLB, Thomas M.; LICHY, Jacob ; NEWHOUSE, Jeffrey H . Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. **Radiology**, v. 225, n.1, pp.165-75, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12355001/>. Acesso em: 22 jul. 2021.

LIU, Yawen *et al.* The genome landscape of ERalpha- and ERbeta-binding DNA regions. **Proc Natl Acad Sci USA.**, v.105, n. 7, pp. 2604-9, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18272478/>. Acesso em: 20 jan. 2021.

LUCCAS, Vivian Ayres de Souza . **Protocolo de imagem 3D de mama multimodal: Modo -B, Doppler e sonoelastografia**. Ribeirão Preto , v. 1, f. 109, 2020. p Trabalho de Conclusão de Curso (Física médica) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

MALUF, Fernando Cotait; BUZAID, Antonio Carlos; VARELLA, Drauzio. **Vencer o Câncer**. São Paulo: Dendrix, 2014. 512 p.

MAVADDAT, Nasim *et al.* Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. **American Journal of Human Genetics**, v.104, n. 1, pp. 21-34, 2019. Disponível em: <http://europepmc.org/article/MED/30554720>. Acesso em: 13 jul. 2021.

MENDONÇA, Marcos . Repercussões do tratamento quimioterápico sobre a função ovariana. **J. Bras. Med.** v. 102, n.2, pp. 38-41, 2014. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0047-2077/2014/v102n2/a4203.pdf>. Acesso em: 3 nov. 2022.

MØRCH, Lina S *et al.* Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. **The New England journal of medicine** v. 377, n.23, pp. 2228-2239, 2017. Disponível em <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700732>>. Acesso em 25 Mai. 2023.

NIEHOFF, Nicole M *et al.* Adult Physical Activity and Breast Cancer Risk in Women with a Family History of Breast Cancer. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention**: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, v. 28, n.1, pp. 51-58, 2019. Disponível em <[doi:10.1158/1055-9965.EPI-18-0674](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0674)> Acesso em 14 Jul. 2023.

NOOSHINFAR, E., SAFAROGHLI-AZAR, A., BASHASH, D., AKBARI, M.E. Melatonin, an inhibitory agent in breast cancer. *Breast Cancer*, v. 24, n.1, pp.42-51, 2017. Disponível em doi: 10.1007/s12282-016-0690-7. Acesso em 22 Jul. 2021.

PARAKH, S., *et al.* Evolution of anti-HER2 therapies for cancer treatment. **Cancer Treat Ver.**, v. 59, n.1, pp. 1-21, 2017.

PIZOT, Cecile *et al.* Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective studies **Eur J Cancer**, v.52, pp. 138-154, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26687833/>>. Acesso em 12 Jul. 2023.

ROSSONI, Emanuela Sinimbu, *et al.* Perfil molecular do câncer de mama triplo negativo: Uma revisão sistemática. *Braz. J. of Develop.*, Curitiba, v. 6, n. 10 , p.82283-82303, oct. 2020. Disponível em <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/18909/15205>>. Acesso em 23 Jun 2023.

SAMANTA, S. Melatonin: A Potential Antineoplastic Agent in Breast Cancer. **J Environ Pathol Toxicol Oncol.**, v.2, n.4, pp.55-84, 2022. Disponível em <doi:10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol. 2022041294.> Acesso em 04 Jul. 2023.

SARACCI, R., WILD, C.P. Fifty years of the International Agency for Research on Cancer. **Int J Cancer**, v.138, n.6, pp. 1309-11, 2016. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29929>. Acesso em 21 Jun. 2022.

SLEPICKA, Priscila F; CYRILL , Samantha L; SANTOS, Camila O. dos. Pregnancy and breast cancer: pathways to understand risks and prevention. **Trends in Molecular Medicine**, v. 25, n. 10, pp. 866-881, 2019. Disponível em: <doi:10.1016/j.molmed.2019.06.003>. Acesso em: 9 jul. 2021.

WAAL , Daniëlle van der, *et al.* Densidade da mama e sobrevida específica ao câncer de mama por modo de detecção. **Cancer BMC.**, v.18, n.1, p. 386, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29618328/>. Acesso em: 13 jul. 2021.

WCRFI. World Cancer Research Fund International. **Diet, nutrition, physical activity and breast cancer survivor.** Continuous Update Project. Breast Cancer Survivors Report. 2014. 53 p. Disponível em: <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/03/Breast-Cancer-Survivors-2014-Report.pdf>. Acesso em: 8 jun. 2021.

WU, Yili *et al.* "Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies." Breast cancer research and treatment, v. 137, n.3, pp.869-82, 2013. Disponível em <doi:10.1007/s10549-012-2396-7>. Acesso em 12 Jul. 2023.