



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
FACULDADE DE MEDICINA

DIEGO DE SOUSA SENA
GEOVANA HELENA LIRA RIBEIRO DE ANDRADE

**CÂNCER DE MAMA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS
BARRETO: PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO E CLASSIFICAÇÃO
MOLECULAR.**

BELÉM
2023

DIEGO DE SOUSA SENA
GEOVANA HELENA LIRA RIBEIRO DE ANDRADE

**CÂNCER DE MAMA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS
BARRETO: PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO E CLASSIFICAÇÃO
MOLECULAR.**

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado como requisito parcial para
obtenção de grau de Bacharel em Medicina,
pela Universidade Federal do Pará.
Orientadora: Prof^a Dra. Samia Demachki
Coorientadora: Ma. Ana Karyssa Mendes
Anaissi

BELÉM
2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S474c Sena, Diego de Sousa.
CÂNCER DE MAMA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
JOÃO DE BARROS BARRETO: : PERFIL CLÍNICO E
EPIDEMIOLÓGICO E CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR. /
Diego de Sousa Sena, Geovana Helena Lira Ribeiro de Andrade . —
2023.
51 f. : il. color.

Orientador(a): Prof^ª. Dra. Samia Demachki
Coorientador(a): Prof^ª. MSc. Ana Karyssa Mendes Anaissi
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade
Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde, Faculdade de
Medicina, Belém, 2023.

1. Câncer de mama. 2. histopatologia. 3. classificação
molecular. I. Título.

CDD 610

DIEGO DE SOUSA SENA
GEOVANA HELENA LIRA RIBEIRO DE ANDRADE

**CÂNCER DE MAMA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS
BARRETO: PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO E CLASSIFICAÇÃO
MOLECULAR.**

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado como requisito parcial para
obtenção de grau de Bacharel em Medicina,
pela Universidade Federal do Pará.
Orientadora: Prof^a Dra. Samia Demachki
Coorientadora: Ma. Ana Karyssa Mendes
Anaissi

Data de aprovação: ___/___/___

Conceito:

Banca Examinadora:

Nome / Instituição

Nome / Instituição

Nome / Instituição

Dedico, acima de tudo, a Deus por ter me dado forças e resiliência para chegar até aqui, além de me abençoar imensamente com a oportunidade de poder ingressar no curso que sempre sonhei. Dedico também à Nossa Senhora de Nazaré, cuja intercessão me ajudou a achar um caminho nos momentos onde me encontrava perdido.

Dedico às minhas três mães: Emir Oeiras de Araújo, Maria Dinete Oeiras de Araújo (*in memoriam*) e Rosineide de Sousa. Muita gratidão por todo o amor, carinho e educação que elas me proporcionaram. Não seria 10% do homem que me tornei hoje se não fosse por esse trio de mulheres incríveis. Dedico ao meu pai, Paulo Sena (*in memoriam*), por todo o carinho, atenção, amor e por sempre me incentivar a ser uma boa pessoa, independente da situação. Sei que, aí de cima, o senhor estará comigo no dia da minha formatura.

Dedico ao meu primo Sandro Cavallero por ser minha primeira referência, pelo cuidado e paciência durante a infância, pelos conselhos e orientações na adolescência/vida adulta, e por mostrar uma visão da medicina e oncologia que fez toda a diferença na minha formação acadêmica. Dedico ao meu primo Dickson Cavallero pelo companheirismo, parceria e por influenciar nas minhas primeiras experiências musicais, algo que foi importante nos momentos em que eu buscava desestressar, pois como diria Nietzsche: “A vida sem a música é simplesmente um erro, uma tarefa cansativa (...)”.

Dedico à Mônica Maúes Cavallero, que me ajudou e orientou em diversos momentos importantes desde a infância. Dedico aos meus primos Alessandro, Bernardo e Manuela que, em suas visitas, trouxeram a pureza, carinho e alegria que só as crianças conseguem.

Dedico a minha família de Santarém, em especial minha avó Maria Raimunda e meus tios, que mesmo distantes fisicamente, estão sempre orando, torcendo por mim e me ajudando como podem.

Dedico a minha então namorada, Sarah Faro, pelo amor, companheirismo, por sempre acreditar no meu potencial, e por impactar positivamente na minha vida nos últimos 2 anos.

Dedico à nossa orientadora Dra Samia Demachki e coorientadora Ana Karyssa Anaissi, pela paciência, dedicação e oportunidade de poder realizar essa pesquisa.

Dedico a todos os meus amigos que de alguma forma contribuíram para eu chegar até aqui. Em especial à Geovana Andrade, minha amiga de infância e pessoa responsável por me convidar a participar do estudo que tornou-se nosso TCC.

E por último, mas não menos importante, dedico ao Sox. Esse parceiro que, desde que foi adotado, se tornou minha principal companhia nas horas de estudo e labuta.

Diego de Sousa Sena

Uma frase que repito para mim mesma é: 'Deus é bom o tempo todo!' Ao ter fé em Deus e em Seu filho Jesus alcanço essa grande bênção graças à perseverança, força e disciplina que me foram concedidas desde o nascimento, às oportunidades que recebi ao longo do crescimento e à benevolência que me foi estendida mesmo diante dos meus erros.

Sou profundamente grata pelo amor, suporte e paciência que minha família teve comigo. Agradeço a meu pai, Heleno Andrade, por sua personalidade e coração, que moldaram em mim a bondade e a gentileza. Agradeço a minha mãe, Flávia Andrade, pelo amor e companheirismo constantes, e por me ensinar que ouvir e ter empatia são os maiores atos de carinho que se pode oferecer a alguém. Agradeço ao meu irmão, Guilherme Andrade, por ser um exemplo de homem desde a infância, uma luz que sigo com admiração. Agradeço às minhas avós, Palmira Lira e Honorata Tavares, por serem uma fonte inesgotável de carinho e amor. Agradeço à minha tia Francileide Lira, por ser um exemplo de profissional a ser seguido, por todo o apoio e amor.

Agradeço ao meu parceiro de jornada acadêmica e amigo de infância, Diego Sena, por toda amizade e colaboração durante esses anos. Agradeço à Dra Samia Demachki e a Doutoranda Ana Anaisse, por toda orientação que fez com que esse trabalho fosse bem sucedido. Agradeço aos meus amigos Adalberto Von Paumgarten, Giovana Vieira e Alexa Assis, por todos os momentos de alívio e de risada que fizeram a jornada na Medicina mais leve. Sem vocês, nada disso teria sido realizado.

Geovana Helena Lira Ribeiro de Andrade

AGRADECIMENTOS

À nossa orientadora, Samia Demachki, por nos aceitar no Laboratório de Anatomia Patológica e pelo esforço de sempre tentar aprimorar nosso trabalho.

À nossa coorientadora, Ana Karyssa Mendes Anaissi, por toda a paciência de nos ensinar o funcionamento das ferramentas metodológicas e por sempre sanar nossas dúvidas.

À Dra Marcella Mesquita Fernandes e à Dra Cynthia Lins por terem aceitado compor a banca examinadora e corrigir nosso TCC.

Ao funcionário do Laboratório de Anatomia Patológica, Marcos Tadeu Castro, por sempre ser solícito e não poupar esforços para nos ajudar nessa jornada.

Ao amigo Daniel Mackert, por nos auxiliar nos momentos mais complexos desse estudo.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O carcinoma de mama é a principal causa de mortalidade relacionada ao câncer em mulheres no mundo todo e o Brasil apresenta altas taxas de incidência e de prevalência. **OBJETIVOS:** Investigar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes, as características histopatológicas, a classificação molecular com base na imuno-histoquímica do carcinoma de mama e a resposta ao tratamento. **METODOLOGIA:** 320 pacientes tiveram prontuários médicos analisados e, destes, 263 laudos histopatológicos e imuno-histoquímicos foram estudados de pacientes tratadas no HUIBB no período de 2018 a 2022. Posteriormente, as informações foram inseridas em uma plataforma segura, REDCap (Research Electronic Data Capture), para realização de análises estatísticas e para elaboração de relatórios e de tabelas. A análise de dados explorou as seguintes variáveis: idade, tipos histológicos, classificação molecular, tratamento neoadjuvante e resposta patológica. **RESULTADOS:** Todas as pacientes foram do sexo feminino com idade média de 54 anos. Houve 220 casos de carcinoma invasivo do tipo não especial e 11 de lobular invasivo, como os mais frequentes. Quanto à classificação molecular, 29,6% foram Luminal B-like; 28,6% triplo negativo-like; 24,5% Luminal A-like; 9,9% HER-2 positivo e 7,5% Luminal B com HER-2 positivo. A taxa de óbitos foi de 16,9%. Em 52 dos 98 pacientes submetidos a terapia neoadjuvante a resposta patológica foi analisada. Em 26,9% foi observada resposta completa; 63,5% resposta incompleta e 9,6% não obtiveram resposta terapêutica. Dessas 52 pacientes, não houve associação com resposta patológica, número de óbitos, classificação molecular e tipo histológico. **CONCLUSÃO:** O carcinoma invasivo do tipo não especial foi o tipo histológico mais frequente, assim como os perfis moleculares Luminal B-like e triplo negativo. Os pacientes com resposta completa não apresentaram óbitos registrados. Uma análise detalhada de todos esses aspectos contribuiu para a compreensão da doença e ajuda a promover melhorias no diagnóstico e estratégias de tratamento.

Palavras-chave: câncer de mama; histopatologia; classificação molecular.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Breast carcinoma is the main cause of cancer-related mortality in women worldwide and Brazil has high incidence and prevalence rates. **OBJECTIVES:** To investigate the clinical-epidemiological profile of patients, such as histopathological characteristics, molecular classification based on immunohistochemistry of breast carcinoma and response to treatment. **METHODOLOGY:** 320 patients had detailed medical records and, of these, 263 histopathological and immunohistochemical reports were prepared from patients treated at HUIBB from 2018 to 2022. Subsequently, the information was entered into a secure platform, REDCap (Research Electronic Data Capture), to carry out statistical analyzes and prepare reports and tables. Data analysis explored the following variables: age, histological types, molecular classification, neoadjuvant treatment and pathological response. **RESULTS:** All patients were female with a mean age of 54 years. There were 220 cases of invasive carcinoma of the non-special type and 11 of invasive lobular carcinoma, the most common. Regarding molecular classification, 29.6% were Luminal B-like; 28.6% triple negative; 24.5% Luminal A type; 9.9% HER-2 positive and 7.5% Luminal B with HER-2 positive. The death rate was 16.9%. In 52 of the 98 patients undergoing neoadjuvant therapy, the pathological response was proven. A complete response was observed in 26.9%; 63.5% had an incomplete response and 9.6% had no therapeutic response. Of the 52 patients, there was no association with pathological response, number of deaths, molecular classification and histological type. **CONCLUSION:** Invasive carcinoma of the non-special type was the most frequent histological type, as well as the Luminal B-like and triple negative molecular profiles. Patients with a complete response had no recorded deaths. A detailed analysis of all these aspects contributes to the understanding of the disease and helps to promote improvements in diagnosis and treatment strategies.

Keywords: breast cancer; histopathology; molecular classification.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.....	19
Figura 2.....	21

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	16
Quadro 2	17
Quadro 3	17
Quadro 4	18
Quadro 5	22

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	29
Gráfico 2	29
Gráfico 3	30
Gráfico 4	30
Gráfico 5	31
Gráfico 6	31
Gráfico 7	32
Gráfico 8	32
Gráfico 9	33
Gráfico 10	33
Gráfico 11	34
Gráfico 12	35
Gráfico 13	35
Gráfico 14	37
Gráfico 15	38
Gráfico 16	38
Gráfico 17	39
Gráfico 18	39
Gráfico 19	40
Gráfico 20	40
Gráfico 21	41
Gráfico 22	41
Gráfico 23	42
Gráfico 24	42
Gráfico 25	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	36
Tabela 2.	36
Tabela 3.	37
Tabela 4.	37

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.2 OBJETIVOS	14
1.2.1 OBJETIVO GERAL	14
1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
2.1. PATOLOGIA	15
2.2 FATORES PROGNÓSTICOS E PREDITIVOS	19
2.2.1. EXPRESSÃO DOS RECEPTORES DE ESTRÓGENO E PROGESTERONA.....	19
2.2.2 PRODUTO DO ONCOGÊNICO HER2	20
2.2.3. MARCADOR DE PROLIFERAÇÃO CELULAR KI-67	20
2.3 CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR DO CARCINOMA DE MAMA	21
2.3.1. CÂNCER DE MAMA - LUMINAL	22
2.3.2. CÂNCER DE MAMA AMPLIFICAÇÃO DO HER2	23
2.3.3. CÂNCER DE MAMA TRIPLO-NEGATIVO.....	24
3. METODOLOGIA	27
3.1. TIPO DE PESQUISA	27
3.2. LOCAL DO ESTUDO	27
3.3. AMOSTRA	27
3.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	27
3.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	27
3.6. COLETA DE DADOS	27
3.7. ANÁLISE DOS DADOS	28
3.8. ASPECTOS ÉTICOS	28
4. RESULTADOS	29
5. DISCUSSÃO	44
6. CONCLUSÃO	47
REFERÊNCIAS	48

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tumor maligno que apresenta a maior prevalência, maior incidência e a maior mortalidade entre as mulheres em todo o mundo, com aproximadamente 7.760.000 casos, 2.261.000 novos casos e 684.000 mortes no ano de 2020, segundo o Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). Segundo dados do INCA de 2017, o número de mortes por câncer estimado foi de cerca de 200 mil casos, sendo os tumores de pulmão em homens e de mama em mulheres os de maior mortalidade no país, são cerca de 73.610 novos casos estimados para o triênio de 2023 a 2025.

Na América do Sul, o carcinoma de mama ocorreu em uma proporção de 56,4 para cada 100 mil mulheres no ano de 2020, conforme dados do GLOBOCAN. O Brasil é o detentor da 9ª maior taxa de incidência da América do Sul com um total de mais de 66 mil casos novos de acordo com o INCA. Nesse contexto, a taxa de mortalidade do carcinoma de mama é 13,6 para cada 100 mil mulheres no mundo, segundo o GLOBOCAN. A taxa de mortalidade por câncer de mama foi de 11,71 óbitos para cada 100.000 mulheres, em 2021, segundo dados do Relatório Anual de 2023 do INCA.

De acordo com o INCA, a região norte do país possui uma taxa estimada de 24,99 novos casos por 100 mil mulheres para o ano de 2023. No mesmo ano, o estado do Pará, o mais populoso da região, possui a taxa estimada de 23,88 novos casos por 100 mil habitantes e sua capital Belém com a estimativa de 42,41 novos casos por 100 mil habitantes. No norte do país, registradas cerca de 792 mortes por câncer de mama, desses 356 no estado do Pará em 2020. (Brasil, 2020). Estatisticamente, a região tem uma taxa de 8,76 mortes por 100 mil habitantes, o estado do Pará de 8,8 mortes por 100 mil habitantes (INCA,2020).

O Brasil ainda necessita de identificação do perfil de pacientes com câncer de mama, mais evidente em locais com carência de assistência médica, como os municípios do Pará, alguns com referência em assistência oncológica para o Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB). Desta maneira, essa pesquisa pretende caracterizar o perfil clínico-epidemiológico das pacientes atendidas no HUJBB no período proposto e o tipo molecular do câncer de mama.

De acordo com a literatura atual, a boa descrição do Anátomo-patológico, as técnicas de imunohistoquímica apresentam-se como um importante meio de identificação in situ de estruturas celulares e teciduais que podem estar associadas, em nível funcional e morfológico, a diversas patologias. Nas últimas décadas houve uma crescente valorização de diagnósticos diferenciais em Anatomia Patológica, o que implicou em um desenvolvimento no cenário da

imunohistoquímica, levando a um progresso de metodologias. (Ferro, 2014; Cimino-Mathews, 2021).

No contexto das patologias mamárias, a imunohistoquímica tem inúmeras aplicações importantes, pois além de contribuir no diagnóstico, na diferenciação entre hiperplasias epiteliais benignas e proliferações neoplásicas, também pode ajudar na identificação do prognóstico e na decisão de qual conduta terapêutica adotar. Desse modo, a identificação do perfil clínico, epidemiológico e histopatológico em pacientes com carcinoma mamário é um fator que deve ser levado em consideração sempre que possível.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 OBJETIVO GERAL

Câncer de mama no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB): perfil clínico e epidemiológico e classificação molecular.

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a frequência de aspectos clínicos e epidemiológicos de pacientes com Carcinoma mamário invasivo no HUIBB.
- Descrever as características histopatológicas do carcinoma mamário invasivo.
- Identificar quais os perfis moleculares de carcinoma mamário invasivo mais frequentes em pacientes do HUIBB.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. PATOLOGIA

Atualmente, o estadiamento do carcinoma de mama é de extrema importância, levando em consideração outros fatores além da extensão anatômica. É feito a partir do sistema TNM e também do perfil imunohistoquímico e painéis genéticos, pois esses permitem um tratamento mais direcionado, portanto, mais individualizado. (Amin; Edge; American, 2017; Krishnamurthy; Kumar, 2016)

Cerca de mais de 20 tipos histológicos são definidos pela Organização Mundial de Saúde. Sendo dois tipos principais: carcinoma in situ e invasivo. O carcinoma in situ pode ser dividido em ductal e lobular e são diferenciados por padrão de crescimento, achados citológicos e arquitetura tumoral. O carcinoma invasivo é classificado pela arquitetura tumoral, secreção e forma estrutural. Apesar de ter mais de 20 tipos histológicos, essa classificação não consegue refletir a heterogeneidade biológica do câncer de mama. Dessa maneira, mais de 70% de todos os cânceres invasivos são classificados como tipo não-especial, pois a morfologia não exibe uma arquitetura específica de outro tipo histológico específico, como exemplo carcinoma com diferenciação neuroendócrina. (Mueller et al, 2018; Tsang, Julia; Tse, Gary, 2020)

Segundo a 8ª edição do Comitê Conjunto Americano de Estadiamento de Câncer (AJCC), pode-se classificar patologicamente uma peça a partir do pTNM, caso exista a confirmação histológica do carcinoma mamário, depois da retirada cirúrgica do tumor. Sendo o pT, a classificação patológica o tumor que requer um exame rigoroso das margens durante a ressecção, pois são tumores in situ ou com componentes pouco invasivos, sendo classificado conforme a Quadro 1. O pN dirige-se a classificação para nódulos linfáticos regionais ao tumor, em casos de metástase nos linfonodos regionais, sendo descrito na Quadro 2. As cadeias linfonodais que circundam a mama, como os linfonodos axilares e da cadeia clavicular podem ser utilizados para o exame de punção por agulha grossa, como também para classificação pTNM. O pM tem como objetivo classificar as metástases em sítios distantes a mama, como cérebro, pulmões, ovários, sendo descrito na Quadro 3. Classificar o tumor em pTNM faz-se necessário para melhorar o tratamento e o prognóstico da pessoa com câncer de mama, sendo estagiado de I a IV, como descrito na Quadro 4. (Amin; Edge; American, 2017; Plichta, Jennifer et al.2018)

Quadro 1 - Classificação pT no estadiamento AJCC, 8a edição. (Adaptado)

pT	Definição
Ptx	Tumor primário não pôde ser avaliado
pT0	Sem evidência de tumor primário
Ptis	Tumor in situ
pTis (DCIS)	Tumor ductal in situ
pTis (Paget)	Doença de Paget
pT1	≤ 20 mm
pT2	>20; ≤ 50mm
pT3	>50 mm
pT4	Tumor de qualquer tamanho, com extensão direta para a parede torácica e/ou para pele*

Legenda: *Como úlceras ou nódulos macroscópicos, somente a invasão da derme não se classifica como T4;

Quadro 2 - Classificação pN no estadiamento AJCC, 8a edição. (Adaptado)

pN	Definição
pNX	Linfonodo não pode ser avaliado
pN0	Sem metástases identificadas em linfonodo regional.
pN1	Metástases em 1-3 linfonodos axilares
pN2	Metástases em 4-9 linfonodos axilares
pN3	Metástases em mais de 10 linfonodos axilares

Quadro 3 - Classificação pM no estadiamento AJCC, 8a edição. (Adaptado)

pM	Definição
pM0	Metástases distantes ausentes
pM1	Metástases distantes presentes

Quadro 4 - Estadiamento pela classificação da AJCC, 8a edição. (Adaptado)

Estadiamento	Categoria T	Categoria N	Categoria M
Estágio 0	Tis	N0	M0
Estágio I	T1	N0	M0
Estágio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estágio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estágio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estágio IIIB	T4	Qualquer N	M0
Estágio IIIC	Qualquer T	N3	M0
Estágio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

A classificação de Nottingham, modificação feita a partir do sistema Scarff-Bloom-Richardson, é utilizada para categorizar um tumor levando em consideração especificidades anatomopatológicas as quais definem seu Grau Histológico (GH) e estabelecem, assim, seu grau de diferenciação tumoral. Essas características são: grau tubular (GT), pleomorfismo ou grau nuclear (GN) e o índice mitótico (IM). O grau histológico é organizado em grau 1 (de 3 a 5 pontos totais) sendo classificado como baixo, grau 2 (6 ou 7 pontos totais) sendo classificado como intermediário e grau 3 (8 ou 9 pontos totais) sendo classificado como alto, cada categoria pontua-se 1 a 3, sendo o mínimo de 3 pontos e máximo de 9 pontos, sendo o 1 mais favorável e o 3 mais

desfavorável. O Grau 1 é um tumor bem diferenciado que demonstra alta homologia à unidade do ducto lobular terminal da mama normal, formação tubular (>75%), um nível médio de pleomorfismo nuclear e baixo grau mitótico. O Grau 2 é um tumor moderadamente diferenciado. O Grau 3: um tumor pouco diferenciado com acentuado grau de pleomorfismo celular e mitoses frequentes, sem formação tubular (<10%), como visto na Figura 1. (Aquino et al, 2017; Plichta et al. 2018; Rakha et al. 2010)

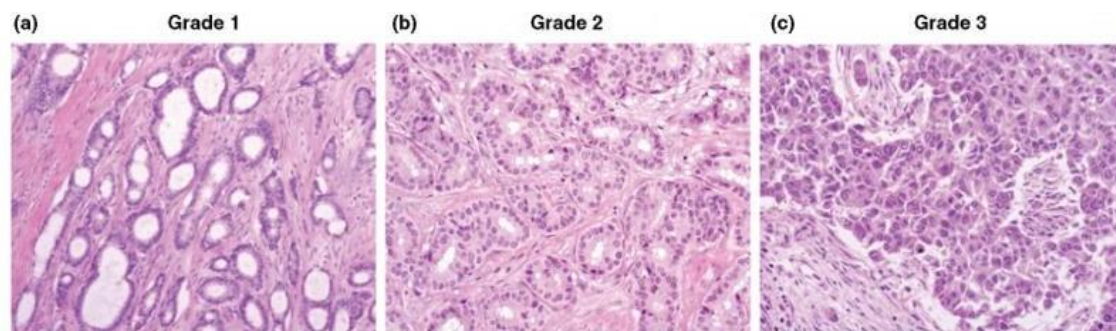


Figura 1: Grau Histológico pelo Sistema de Classificação de Nottingham de Câncer de Mama. Fonte: Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. Breast cancer research, v. 12, n. 4, p. 3, 2010.

2.2 FATORES PROGNÓSTICOS E PREDITIVOS

2.2.1. EXPRESSÃO DOS RECEPTORES DE ESTRÓGENO (RE) E PROGESTERONA (RP)

A expressão de receptores de estrógeno, além de um tipo molecular do carcinoma mamário baseado na imuno-histoquímica, também é considerada um biomarcador, tanto prognóstico, quanto preditivo, de alta aplicabilidade clínica, tendo em vista que tumores que expressam 1% ou mais de RE apresentam, estatisticamente, maior chance de sobrevida quando tratados com terapias hormonais como moduladores seletivos de receptores de estrógeno. (Allison, 2020; Barzaman et al, 2020).

Os receptores hormonais, estrógeno e progesterona, respectivamente, são esteróides sexuais que estimulam o crescimento neoplásico do tecido mamário, eles são expressos em mais de 75% dos carcinomas mamários, sendo usados para terapia hormonal. Geralmente, tumores mamários com RE/RP positivos são associados a menor agressividade e melhor prognóstico. A maioria dos cânceres são positivos aos dois receptores, aqueles que são positivos apenas a um receptor estão associados a menor resposta terapêutica hormonal e são mais agressivos. (Tsang; Tse, 2020)

O aumento na proporção da proliferação de RE/RP nas células é a marca para lesões pré-carcinogênicas e tumores mamários e, em seguida, uma mudança no tipo celular de parácrino para autócrino na regulação por hormônios esteróides. A terapia hormonal necessita que os pacientes respondam aos RE e/ou RP, pois ela tem como foco a ação estrogênica, como os moduladores seletivos do receptor de estrogênio (tamoxifeno), inibidores da aromatase (letrozol, anastrozol e exemestano) e infra-reguladores (fulvestrant). (Li et al., 2022)

2.2.2 PRODUTO DO ONCOGENE HER2

O receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) é um receptor de tirosina quinase. Quando ocorre um carcinoma, algumas cascatas de tirosina quinase são ativadas causando proliferação, migração, invasão e proliferação celular e, por consequência, aumentam a expressão do HER2. A medição do HER2 é principalmente por imuno-histoquímica, onde a expressão da proteína HER2 é avaliada, mas também pode ser feita por meio da hibridização *in situ*, que, por sua vez, avalia o número de cópias do gene. (Marchiò et al, 2020; Wolff, 2013)

O gene que codifica o HER2 está localizado no cromossomo 17q21. O HER2 atua como um oncogene e sua amplificação resulta na superexpressão da proteína HER2. A superexpressão está associada a um pior prognóstico, incluindo a recorrência e a metástase do câncer de mama. Sendo esta a terapia-alvo, como anticorpos monoclonais (mAbs) – trastuzumabe e pertuzumabe, inibidores da tirosina quinase – lapatinibe, tucatinibe.(Swain et al, 2022).

2.2.3.MARCADOR DE PROLIFERAÇÃO CELULAR KI-67

O Ki-67 é uma proteína nuclear associada à proliferação celular que é expressa em diferentes fases do ciclo celular cujo método de análise mais prevalente é a imuno-histoquímica. Ela é tida como uma medida de prognóstico, tendo em vista sua associação a um importante fator de avaliação da agressividade da doença. Logo, uma taxa de expressão mais alta está relacionada com um prognóstico menos favorável. A partir disso também é possível usar a proteína como uma guia de tratamento neoadjuvante e medidor de benefícios da quimioterapia principalmente em carcinomas de mama RE + / HER2-. (Thomssen et al, 2021; Zhu et al, 2020; Gilchrist et al., 1985).

2.3 CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR DO CARCINOMA DE MAMA

A Classificação Molecular do Câncer de mama atualmente é baseado no Consenso Internacional de Especialistas de *St. Gallen* do ano de 2013, o qual o classificou com base na avaliação imuno-histoquímica de biomarcadores (RE, RP, HER2 e Ki-67). Classificando o carcinoma mamário em quatro subtipos moleculares: Luminal A, Luminal B, Amplificação de HER2 e Triplo-negativo (TN). Dessa maneira, pode-se encontrar diversos caminhos terapêuticos e diferentes prognósticos para cada subtipo molecular. (Goldhirsch et al., 2013)

O perfil de expressão gênica foi categorizado em dois grandes grupos baseados na expressão do receptor de estrógeno, devido carcinomas positivos para receptor de estrogênio são mais associados a fatores de expressão hormonal que carcinomas que não o expressam. Pode-se classificar a partir da origem celular, como Luminal ou Basal, sendo também chamado de *basal-like* e *não-basal-like*. O câncer de mama Triplo-negativo corresponde a cerca de 15-20%, enquanto os carcinomas *não-basal-like* correspondem a cerca de 70-75%, conforme a Figura 2. (De Cicco et al., 2019)

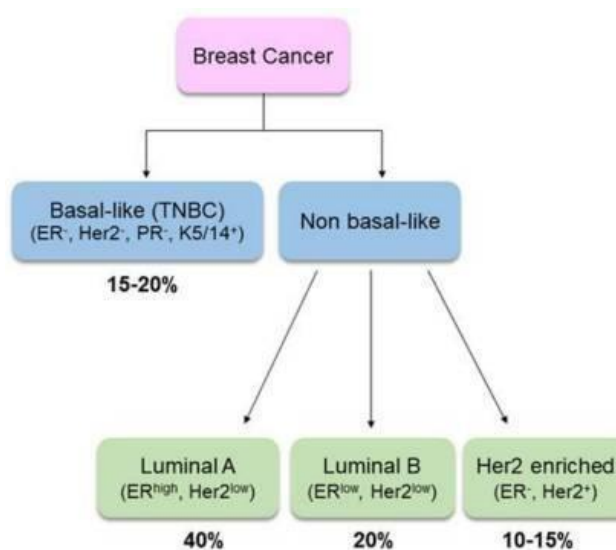


Figura 2. Representação esquemática da classificação do Câncer de Mama e sua incidência. Fonte: Nutrition and breast cancer: a literature review on prevention, treatment, and recurrence. **Nutrients**, v. 11, n. 7, p. 1514, 2019.

O subtipo imunohistoquímico Luminal A entende-se como aquele que expressa altamente o receptor hormonal, sendo estrógeno e/ou progesterona e não expressa o HER2. Enquanto o Luminal B pode ou não expressar positividade para o HER2, além de positividade para os receptores hormonais. O subtipo Amplificação de HER2, ou amplificação HER2, apresenta negatividade aos receptores hormonais, estrógeno e

progesterona, porém apresenta Amplificação de HER2. O triplo-negativo apresenta negatividade para os três fatores classificatórios, receptor de estrógeno, receptor de progesterona e superexpressão do oncogene HER2. A proteína, Ki-67 é utilizada para fatores de tratamento e prognóstico, pois é inversamente proporcional a um melhor prognóstico, ou seja, quanto maior a porcentagem expressa, pior o prognóstico dos pacientes. Essa classificação está sumarizada na Quadro 5. (Kashyap et al., 2022)

Quadro 5 – Descrição da Classificação Molecular do Câncer de Mama

Classificação	RE	RP	Ki-67	HER2
Luminal A	>10%	>20%	<14%	Ausente
Luminal B	>10%	<20% ou >14%		Ausente
Luminal B-like	>10%	QN	QN	Presente
Amplificação HER2	<10%	<20%		Presente
Triplo-negativo	<10%	<20%		Ausente

Legenda: RE - Receptor de Estrógeno; PR - Receptor de Progesterona; QN: Qualquer Nível. Fonte: Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. BioMed Research International, v. 2022, 2022 (adaptado)

2.3.1. CÂNCER DE MAMA - LUMINAL

O câncer de mama luminal é caracterizado pela positividade dos receptores de estrógeno, é comumente classificado histologicamente como carcinoma invasivo do tipo não especial, sendo subdividido em Luminal A e Luminal B. Em comparação com o primeiro, o segundo tem maiores estadiamentos e piores prognósticos. Tumores Luminal A são caracterizados pela presença do receptor de estrógeno positivo, receptor de progesterona maior ou igual a 20%, ausência da amplificação do HER2 e Ki-67 <14%. (Łukasiewicz et al. 2021); (Gao; Swain, 2018)

Tumores Luminal B-like HER2 negativo são classificados por receptor de estrógeno positivo, ausência da amplificação de HER2 e um dos seguintes: Ki-67 > 20%,

receptor de progesterona negativo ou < 20%. Tumores Luminal B-like HER2 positivo são definidos como receptor de estrógeno positivo, presença da amplificação do HER2, qualquer nível Ki-67, assim como qualquer nível do receptor de progesterona. (Gao; Swain, 2018)

Os carcinomas mamários positivos para RE são o subtipo mais comum. O estrógeno, incluindo o hormônio estradiol, tem um papel importante no crescimento e desenvolvimento da mama e da reprodução fisiológica. Dessa maneira, terapias hormonais, como os moduladores seletivos do receptor de estrógeno, inibidores da aromatase e degradadores seletivos do receptor de estrógeno são os tratamentos adjuvantes aprovados em pacientes com receptor de estrógeno positivo. (Hanker; Sudhan; Arteaga, 2020)

2.3.2. CÂNCER DE MAMA AMPLIFICAÇÃO DO HER2

O Câncer de mama HER2 representa cerca de 15-20% de todos os casos. O HER2 é receptor da tirosina quinase, que faz parte da cascata de sinalização celular para proliferação celular, migração, invasão e sobrevivência. Quando amplificado ou superexpresso esse receptor está em cerca de 15% dos cânceres de mama. É um fator negativo para o carcinoma mamário, pois está associado a um prognóstico ruim e é alvo da terapia por meio de anticorpo monoclonal, trastuzumabe. (Duro-Sánchez; Alonso; Arribas, 2023); (Marchiò et al., 2021)

Atualmente, o nível de sobrevida das pacientes HER2 em estágios iniciais está em torno de 90% quando tratadas com quimioterapia e terapia de anticorpo dupla, devido a dependência do tumor no HER2, sendo utilizadas drogas alvo, como trastuzumabe, pertuzumabe e T-DXd (tucatinibe, trastuzumabe, deruxtecano). Apesar disso, tumores metastáticos HER2 inevitavelmente desenvolvem resistência, levando a progressão da doença, devido a quatro fatores: diminuição da ligação dos agentes ao receptor (HER2), hiperativação de moléculas adjacentes ao HER2, sinalização por meio de cascatas alternativas ou falha ao engatilhar a resposta imunológica adequada ao tumor. (Swain; Shastry; Hamilton, 2023); (Duro-Sánchez; Alonso; Arribas, 2023)

2.3.3. CÂNCER DE MAMA TRIPLO-NEGATIVO

O Câncer de mama Triplo-negativo (CMTN) é definido pela ausência de expressão dos receptores de estrogênio e progesterona, HER2, sendo classificado como basal-like (BL), mais de 50% do perfil genético do CMTN e do BL sobrepõe-se, chegando até a 90%, em comparação com o câncer de mama não-basal-like que essa semelhança genética é de apenas 11.5%. Em relação a quimioterapia adjuvante pós-cirurgia no CMTN o resultado não é satisfatório, devido aos resíduos metastáticos levarem a recorrência do tumor, o Bevacizumabe tem sido utilizado em conjunto com a quimioterapia, porém o tempo de sobrevida não aumentou significativamente. (Prat et al. 2015); (Collignon et al. 2016)

Em 2011, Lehmann et al. realizou um estudo com 587 CMTN e fez o perfil genético dos tumores, classificando-os em 6 subtipos: Basal-like 1 (BL1), Basal-like 2 (BL2), Mesenquimal (M), Mesenquimal stem-like (MSL), Imunomodulatório (IM), Luminal Receptor Andrógeno (LAR). Dessa maneira, cada subtipo tem um mecanismo de ação próprio necessitando de uma droga de escolha específica. (Yin et al 2020)

Pacientes BL1 podem utilizar inibidores da poli (ADP-ribose) polimerase (PARP) e agentes genotóxicos, como a cisplatina, já pacientes BL2 e M tem como alvo-terapêutico drogas que incluem inibidores do mTOR e inibidores do fator de crescimento como Lapatinibe, Gefitinibe e Cetuximabe. Ademais, especula-se que pacientes MSL podem ser tratados com inibidores PI3K, antagonistas Src ou drogas anti-angiogênicas, estudos apontam que o inibidor Abl/Src, Dasatinibe, pode ser utilizado em pacientes M e MSL. Também, pacientes IM são similares ao carcinoma medular de mama, sendo recomendado a utilização de inibidores de checkpoint, como PD1, PDL1 e CTLA-1. Por fim, para pacientes LAR, utiliza-se terapia anti-LAR, sendo esta uma terapia hormonal similar à utilizada no subtipo Luminal. (Yin et al. 2020)

Como o CMTN tem limitações em relação ao tratamento, a quimioterapia tem sido a principal escolha terapêutica, pois a quimioterapia neoadjuvante tem taxas de remissão patológica altas ao comparar a terapia hormonal, o que pode melhorar o prognóstico desses pacientes. A recomendação atual é a combinação de taxano, antraciclina, ciclofosfamida, cisplatina e fluorouracil. Atualmente, taxel/docetaxel + adriamicina + ciclofosfamida (AC-T), docetaxel + ciclofosfamida (TC), adriamicina + ciclofosfamida (AC), ciclofosfamida + metotrexato + fluoracil (CMF), ciclofosfamida +

adriamicina + fluorouracil (CAF) e ciclofosfamida + epirrubicina + fluorouracil + placitaxel/docetaxel (CEF-T) são os regimes favoritos para terapia adjuvante em CMTN. (Yin et al. 2020)

Para a indicação da terapia adjuvante nas pacientes TN dá-se a partir de um perfil de receptores hormonais negativos, tumor maior que 0,5 cm ou pN1mi. Para a indicação da quimioterapia neoadjuvante são utilizados 3 critérios: doença localmente avançada, casos específicos de doença inicial e contraindicação temporária à cirurgia. A doença localmente avançada caracteriza-se por câncer de mama inflamatório, doença primária avançada (T4) ou doença linfonodal extensa (N2 e N3), os casos específicos são descritos como pacientes estágio I e II, quando a cirurgia conservadora é desejada e no caso de CMTN, mesmo em T1C e um caso comum de contra indicação temporária à cirurgia é a gestação. (Vieira et al., 2017)

O esquema adjuvante que também atua no esquema neoadjuvante são os seguintes: 1- AC por 4 ciclos a cada 14 dias (dose densa) seguidos de paclitaxel semanal por 12 ciclos ou paclitaxel a cada 14 dias por 4 ciclos; 2- AC por 4 ciclos a cada 21 dias seguidos de paclitaxel semanal por 12 ciclos ou docetaxel por 4 ciclos a cada 21 dias; 3- TC por 4 a 6 ciclos. Como também, o uso de antracíclicos e taxanos, que são associados a aumento nas taxas de resposta, por exemplo, AC seguido de Paclitaxel ou docetaxel ou esquemas sem antracíclicos, como TC que são utilizados em tumores sem amplificação de HER2. Além da utilização de CMF com benefício da adição de taxanos ao esquema contendo antracíclicos. (Vieira et al., 2017)

Nos tumores Triplo-negativos, um esquema comumente utilizado é o ACT dose densa (AC por 4 ciclos a cada 14 dias associado a fator estimulante de colônia de granulócitos) seguido de paclitaxel semanal por 12 ciclos. Em relação a quimioterapia adjuvante em pacientes que não obtiveram RCp após a quimioterapia neoadjuvante utiliza-se a Capecitabina 2500 mg/m²/dia por 14 dias, a cada 3 semanas, durante 8 ciclos. Esse esquema representou um aumento na sobrevida livre da doença e global em 5 anos. (Vieira et al., 2017)

Embora não haja resultados de longo prazo, como a RCp está associada à sobrevida global, a adição de carboplatina deve ser considerada com esquemas de taxano e antraciclina em tumores Triplo-negativos. A Carboplatina pode ser utilizada em dois esquemas: 1- Carboplatina AUC 2 semanal em concomitância com paclitaxel semanal por 12 ciclos seguido de AC (dose densa) por 4 ciclos; 2- Carboplatina AUC 6 por 4

ciclos a cada 21 dias em concomitância com paclitaxel semanal por 12 ciclos seguido de AC (dose densa) por 4 ciclos. (Vieira et al., 2017)

3.METODOLOGIA

3.1. TIPO DE PESQUISA

Trata-se de um estudo descritivo transversal.

3.2. LOCAL DO ESTUDO

Foi realizado na Unidade de Anatomia Patológica que faz parte do Hospital Universitário João de Barros Barreto que conta com a Unidade de Alta Complexidade em Oncologia.

3.3. AMOSTRA

Este estudo contém o perfil patológico e o tratamento realizado pelas pacientes atendidas por câncer de mama durante os anos de 2018 a 2021.

3.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes do sexo feminino que foram atendidas e/ou realizaram o exame Anatomico Patológico e IHC na Unidade de Anatomia Patológica HUIBB ou sendo encaminhados pela mesma.
- Pacientes registradas no AGHU no período de 2018 a 2021
- Pacientes classificadas como Triplo-negativo que tenham seu tratamento oncológico registrado em prontuário eletrônico no AGHU

3.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes do sexo masculino que foram atendidos e/ou realizaram o exame Anatomico Patológico e IHC na Unidade de Anatomia Patológica HUIBB ou sendo encaminhados pela mesma.
- Pacientes sem informações completas a respeito do exame imuno- histoquímica.
- Pacientes sem prontuários localizados.
- Pacientes sem matrícula no AGHU.

3.6. COLETA DE DADOS

A coleta dos dados foi realizada por meio de busca ativa de prontuários e exames anatomopatológico e imuno-histoquímico no sistema interno do Hospital Universitário João de Barros Barreto.

3.7. ANÁLISE DOS DADOS

Os dados do estudo foram coletados, tabulados no Excel 2010, foram utilizadas as ferramentas do REDCap (Research Electronic Data Capture) que é uma plataforma de software segura projetada para oferecer suporte à captura de dados para estudos de pesquisa, fornecendo uma interface intuitiva para captura de dados validados, como também uma maneira de realizar auditoria para rastreamento de manipulação de dados e procedimentos de exportação, procedimentos de exportação automatizados para downloads contínuos de dados para pacotes estatísticos comuns e procedimentos para integração de dados e interoperabilidade com fontes externas, para produção de relatórios estatísticos e tabelas.

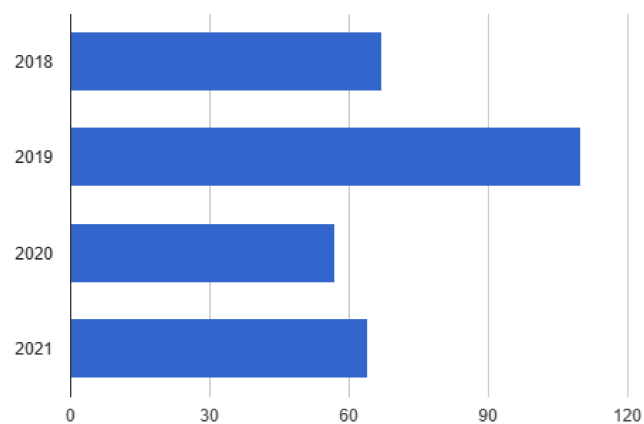
3.8. ASPECTOS ÉTICOS

A presente pesquisa segue as normas e diretrizes regulamentadoras de estudos envolvendo seres humanos do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 196/96 e 340/04), e será executada após sua aprovação pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto. A pesquisa comprometeu-se com a confidencialidade das informações identitárias dos participantes do estudo, conforme a RESOLUÇÃO CNS nº 466/12, através da assinatura do Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD) assinado pelos pesquisadores.

4. RESULTADOS

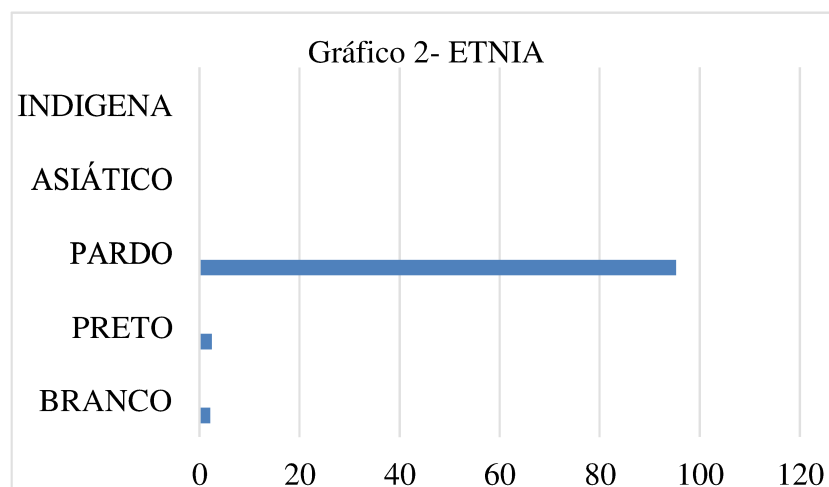
No presente estudo, foram incluídas 320 pacientes, assistidas pelo serviço de Oncologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto no período de 2018 a 2021, que receberam o diagnóstico de carcinoma mamário invasivo. Desses pacientes, 67 iniciaram a investigação em 2018, 110 em 2019, 57 em 2020 e 64 em 2021, conforme mostra o gráfico 1.

GRÁFICO 1 – FREQUÊNCIA DE PACIENTES ATENDIDAS POR ANO



Legenda: 2018 (67, 21,5%), 2019 (110, 36,9%), 2020 (57, 19,1%), 2021 (64, 22,5%). . Fonte: Pesquisa

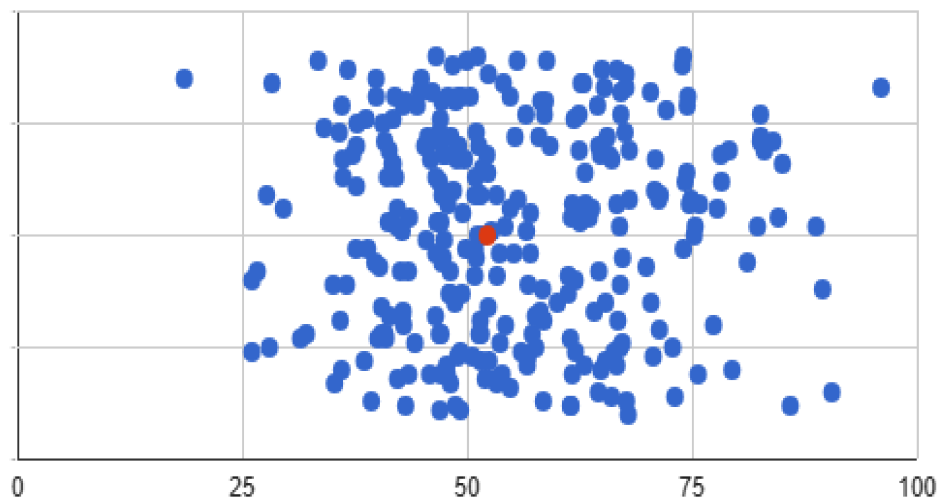
Desses 316 pacientes, 301 pacientes autodenominam-se pardas, configurando mais de 95% do total, sendo 2,5% para pessoas pretas, 2,2% para pessoas brancas e nenhum paciente autodeminar-se Indígenas ou Asiáticos (Gráfico 2).



Legenda: Branco (7, 2,2%), Preto (8, 2,5%), Pardo (301, 95,3%), Asiático (0, 0,0%), Indígena (0, 0,0%), Outra (0, 0,0%) N= 316. Fonte: Pesquisa

De 294 pacientes, a média das idades foi de 54 anos, a mediana 52,15, a idade mínima de 18 e a máxima 95. Como também, a distribuição das idades ficou entre 38 e 74 anos (Gráfico 3).

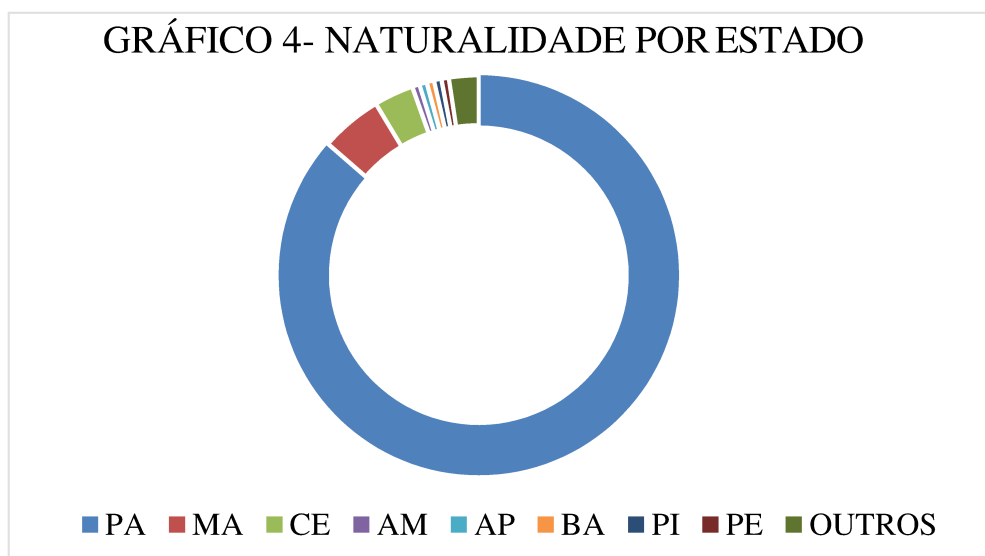
GRÁFICO 3 – DISTRIBUIÇÃO DAS IDADES



Fonte: Pesquisa

Com relação à procedência desses pacientes, cerca de 86% são provenientes do estado do Pará e desses a maioria do interior, cerca de 32%. O estado do Maranhão representou 5% das pacientes assistidas no período, seguido pelo estado do Ceará, com 3,2%, conforme os gráficos 4 e 5, respectivamente.

GRÁFICO 4- NATURALIDADE POR ESTADO



Legenda: PA (274, 86,4%), MA (16, 5,0%), CE (10, 3,2%), AM (2, 0,6%), AP (2, 0,6%), TO (1, 0,3%), BA (2, 0,6%), GO (1, 0,3%), PE (2, 0,6%), PI (2, 0,6%), RN (1, 0,3%), AL (1, 0,3%), MG (1, 0,3%), ES (1, 0,3%), PB (1, 0,3%). Fonte: Pesquisa

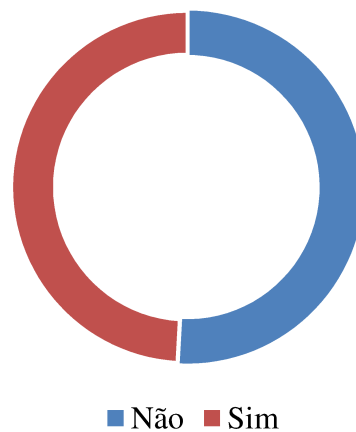
GRÁFICO 5 - PROCEDÊNCIA MUNICIPAL



Legenda: Belém (77, 24,4%), Outros municípios do PA (101, 32,0%), Outros municípios da Região Norte (29, 9,2%), Municípios do Nordeste (87, 27,5%), Municípios de Outras Regiões (22, 7,0%) N= 316. Fonte: Pesquisa

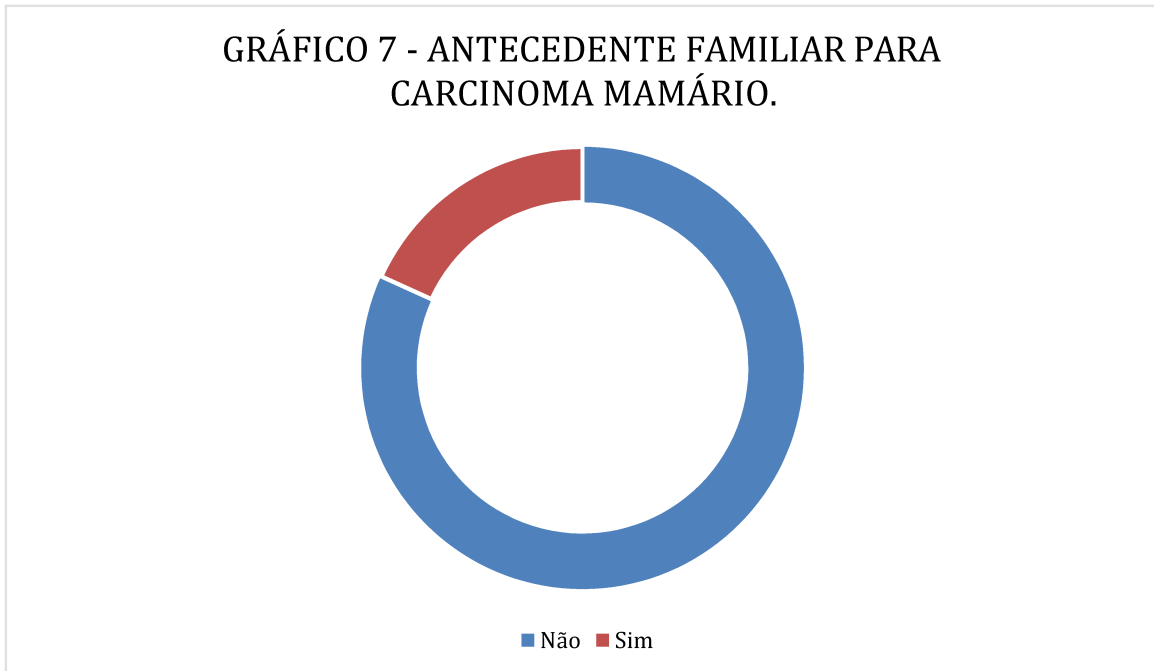
Cerca de 49,1% dos pacientes têm histórico de câncer na família, sendo representadas no gráfico 6. Em relação ao histórico de carcinoma mamário apenas 18,2% das pacientes apresentam, conforme gráfico 7.

GRÁFICO 6 - ANTECEDENTE FAMILIAR PARA CÂNCER



Legenda: Não (161, 50,9%), Sim (155, 49,1%), N= 316. Fonte: Pesquisa.

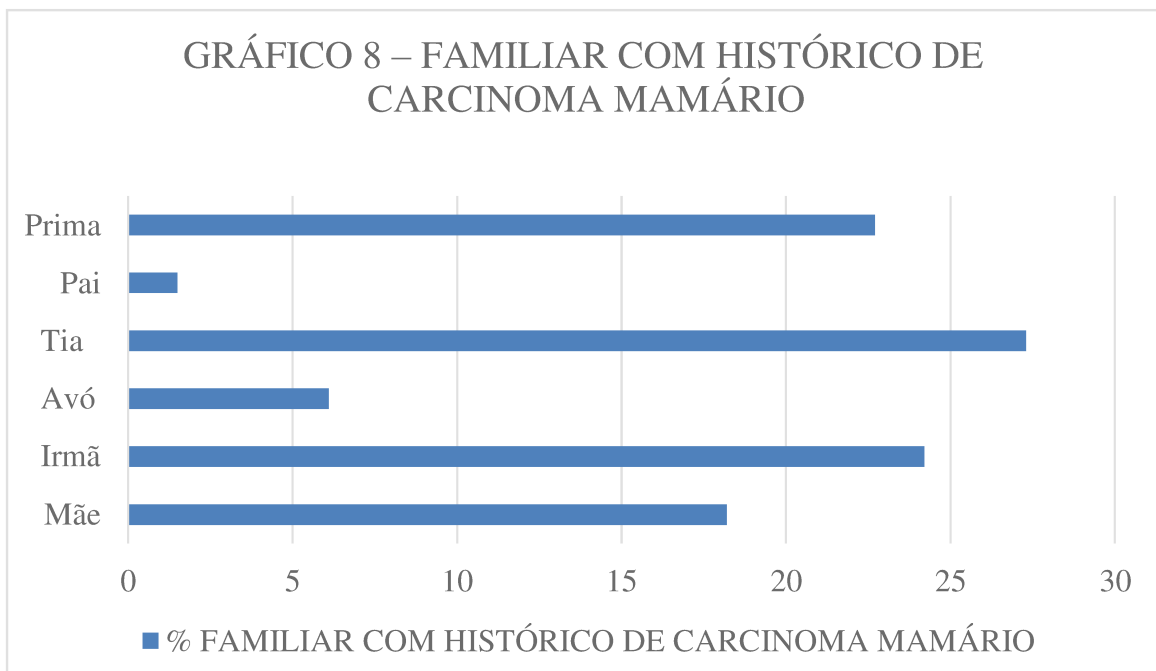
GRÁFICO 7 - ANTECEDENTE FAMILIAR PARA CARCINOMA MAMÁRIO.



Legenda: Não (256, 81,8%), Sim (57, 18,2%), N = 313. Fonte: Pesquisa.

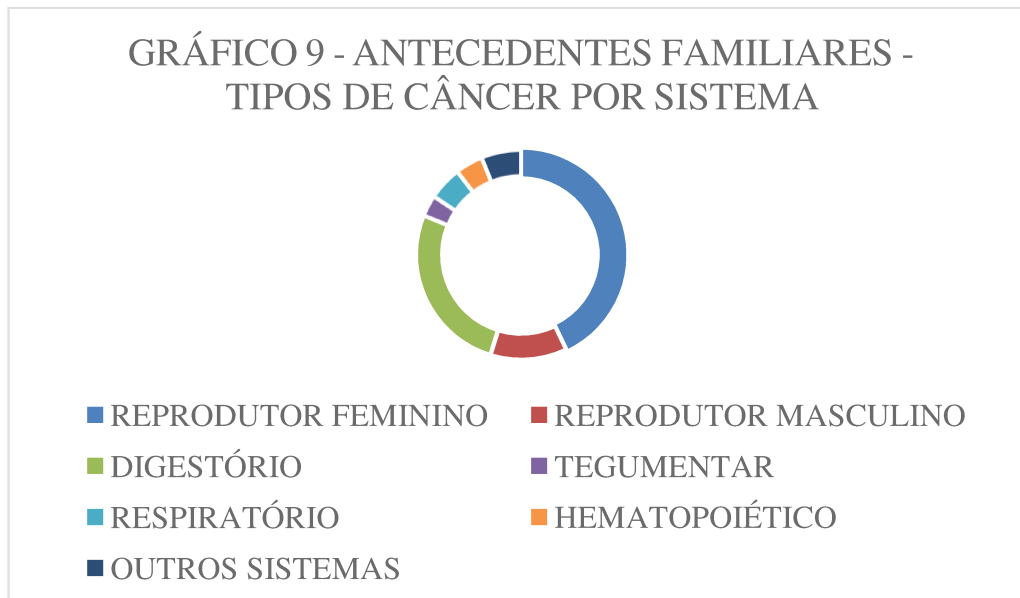
Quando o paciente possui histórico de carcinoma mamário, este está relacionado mais a Tia do paciente, chegando a 27,3%, seguido pela prima com 22,7%. Dos parentes de primeiro grau, a irmã do paciente representa 24,2% e a mãe apenas 18,2% dos casos.

GRÁFICO 8 – FAMILIAR COM HISTÓRICO DE CARCINOMA MAMÁRIO

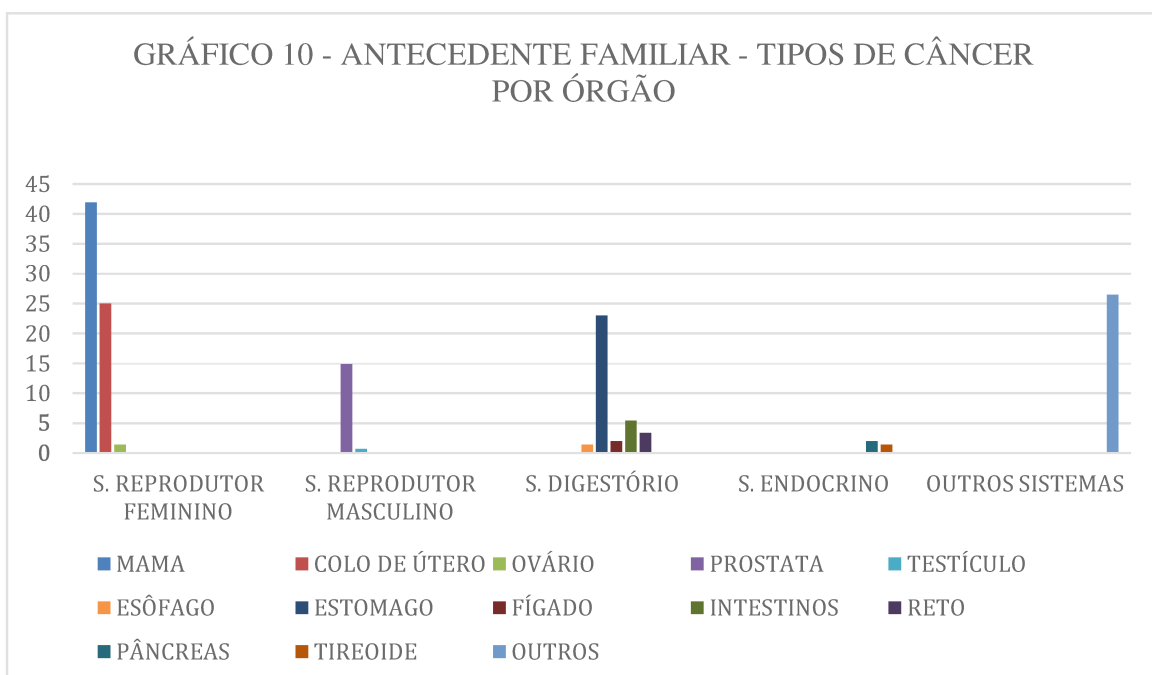


Legenda: Mãe (12, 18,2%), Irmã (16, 24,2%), Avó (4, 6,1%), Tia (18, 27,3%), Prima (15, 22,7%), Pai (1, 1,5%). Fonte: Pesquisa

Os sistemas mais afetados na história familiar da paciente são o sistema reprodutor feminino (58,7%), o sistema digestório (36,1%) e o sistema reprodutor masculino (16,1%), conforme gráfico 9. Nesses sistemas, os órgãos mais afetados são a mama (41,9%), o útero (25,0%) e o estômago (23,0%) , conforme gráfico 10.



Legenda: S. Reprodutor Feminino (91, 58,7%), S. Reprodutor Masculino (25, 16,1%), S. Digestório (56, 36,1%), S. Tegumentar (7, 4,5%), S. Respiratório (11, 7,1%), S. Hematopoiético (9, 5,8%), Outros Sistemas (13, 8,4%). Fonte: Pesquisa

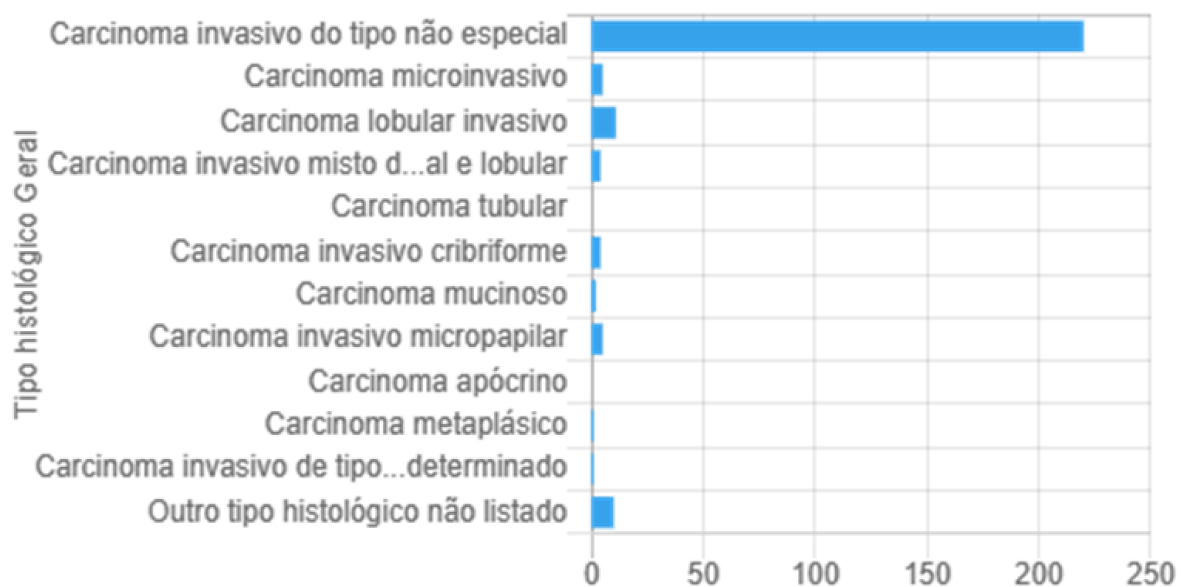


Legenda: Mama (62, 41,9%), Colo de Útero (37, 25,0%), Ovário (2, 1,4%), Próstata (22, 14,9%), Testículo (1, 0,7%), Boca (1, 0,7%), Laringe (7, 4,7%), Esôfago (2, 1,4%), Estômago (34, 23,0%), Fígado (3, 2,0%), Pâncreas (3, 2,0%), Intestino (8, 5,4%), (CONTINUA)

(CONTINUAÇÃO); Reto (5, 3,4%), Pele (6, 4,1%), Tireóide (2, 1,4%), Pulmão (10, 6,8%), Leucemia (8, 5,4%), Osso (3, 2,0%), Rins (3, 2,0%), Bexiga (1, 0,7%), Linfoma (2, 1,4%), Cabeça e Pescoço (1, 0,7%), Olho (1, 0,7%). Fonte: Pesquisa.

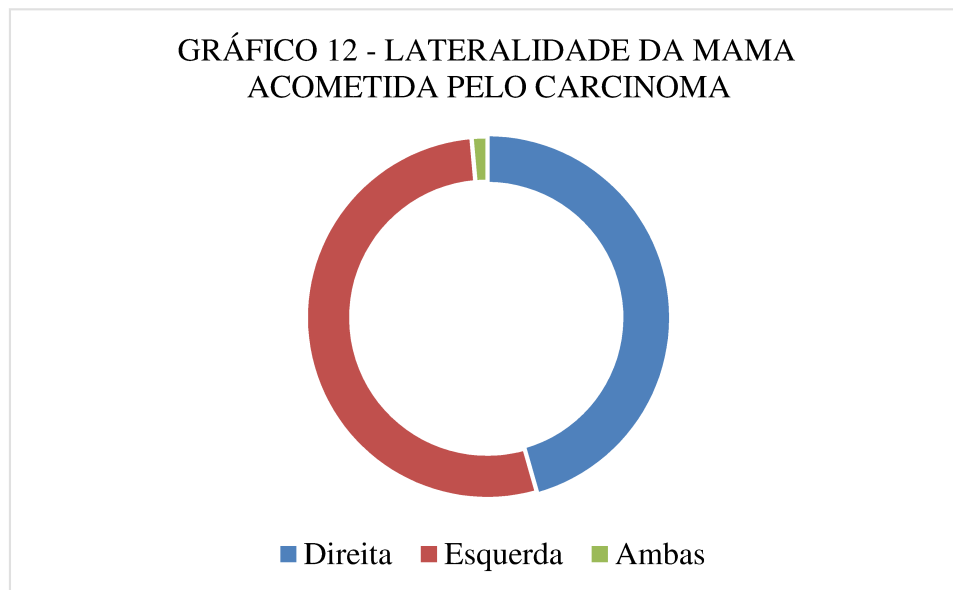
O tipo histológico mais frequente das mamas é o carcinoma invasivo tipo não especial (83,7%). Os demais tipos histológicos foram Lobular invasivo (4,2%), Carcinoma invasivo misto ductal e lobular (1,5%), Carcinoma invasivo cribriforme (1,5%), Carcinoma mucinoso (0,8%), Carcinoma invasivo micropapilar (1,9%), como visto no gráfico 11.

GRÁFICO 11 - TIPO HISTOLÓGICO

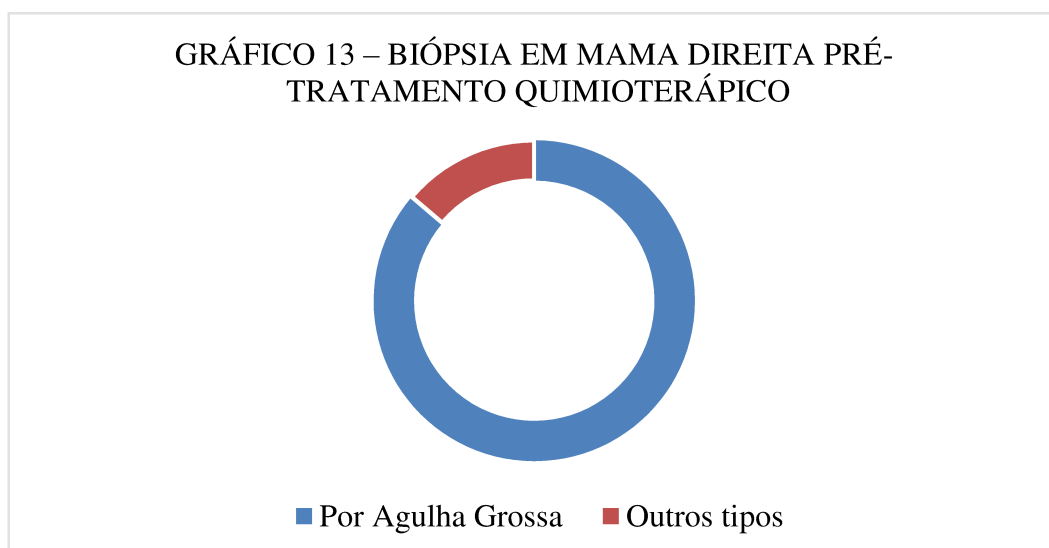


Legenda: Carcinoma invasivo do tipo não especial (220, 83,7%), Carcinoma microinvasivo (5, 1,9%), Carcinoma lobular invasivo (11, 4,2%), Carcinoma invasivo misto ductal e lobular (4, 1,5%), Carcinoma tubular (0, 0,0%), Carcinoma invasivo cribriforme (4, 1,5%), Carcinoma mucinoso (2, 0,8%), Carcinoma invasivo micropapilar (5, 1,9%), Carcinoma apócrino (0, 0,0%), Carcinoma metaplásico (1, 0,4%), Carcinoma invasivo de tipo histológico não determinado (1, 0,4%), Outro tipo histológico não listado (10, 3,8%)

Quanto à lateralidade das lesões, a mama esquerda ocorreu em 53%, a direita 45,6% e em ambas 1,4%, como comprovado no gráfico 12. A técnica de biópsia realizada no pré-tratamento quimioterápico, em 86,2% das pacientes que o carcinoma desenvolveu-se na mama direita fizeram biópsia de fragmento com agulha grossa, enquanto 13,8% fizeram outros tipos de biópsia, como punção aspirativa com agulha fina e biópsia de fragmento assistida a vácuo, de acordo com o gráfico 13.



Legenda: Mama Direita (128, 45,6%), Mama Esquerda (149, 53,0%), Mamas Direita e Esquerda (4, 1,4%). Fonte: Pesquisa



Legenda: Biópsia por agulha grossa. (56, 86,2%), Outros tipos de biópsia (9, 13,8%), (N = 65). Fonte: Pesquisa

O Grau de Nottingham em pacientes, obteve um total de 118 pacientes, pode ser visto na Tabela 1. Pode-se notar a maior frequência do Grau 2 (67,7%), seguido pelo Grau 3 (18,4%), Grau 1 (11,8%), não se aplica a escala em 1,6% dos casos.

TABELA 1 – GRAU DE NOTTINGHAM EM PACIENTES

N	NÃO SE APLICA	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3
118	2 (2%)	14 (11,8%)	80 (67,7%)	22 (18,6%)

Em relação ao estadiamento TNM desses pacientes, dividimos em dois grupos, antes da quimioterapia (QT) e após a quimioterapia. Como pode-se notar na Tabela 2, que demonstra que 81 pacientes foram classificados pelo estadiamento pTNM pré-quimioterapia, sendo que a classificação do Tumor apresentou pT1(10 pacientes), seguido por pT2 (9 pacientes) e por fim empatados por pT3 e pT4, com 8 pacientes. Enquanto a avaliação dos linfonodos regionais, foi de pN0 em 16 pacientes, pN2 em 8 pacientes, pN3 em 2 pacientes e pNX em 1 paciente. A maior parte da avaliação metastática não foi possível ser realizada, classificando a maioria como pMX (10 pacientes) e apenas uma metastase foi avaliada, classificando este caso como pM1.

TABELA 2 – ESTADIAMENTO pTNM EM PACIENTES PRÉ-QUIMIOTERAPIA EM MAMAS

N = 81	Estadiamento pTNM				
pT (n=35)	pT1 = 10	pT2 = 9	pT3 = 8	pT4 = 8	-
pN (n=33)	pNX = 1	pN0 = 16	pN1 = 6	pN2 = 8	pN3 = 2
pM (13)	pMX = 10	pM0 = 2	pM1 = 1	-	-

Como pode-se notar na Tabela 3, que demonstra que 158 pacientes foram classificados pelo estadiamento ypTNM, sendo que a classificação do Tumor apresentou: ypT0 (4 pacientes), ypT1(21 pacientes), ypT2 (21 pacientes), ypT3 (13 pacientes) e ypT4 (4 pacientes). Enquanto a avaliação dos linfonodos regionais, foi de ypN0 em 36 pacientes, pN1 em 16 pacientes ypN2 em 9 pacientes, ypN3 em 6 pacientes. A maior parte da avaliação metastática foi possível ser realizada, classificando a maioria como pM0 (21 pacientes), não foi possível realizar a avaliação em 10 pacientes, classificando-os como ypMX,) e apenas uma metastase foi avaliava, classificando este caso como pM1.

TABELA 3 – ESTADIAMENTO ypTNM EM PACIENTES

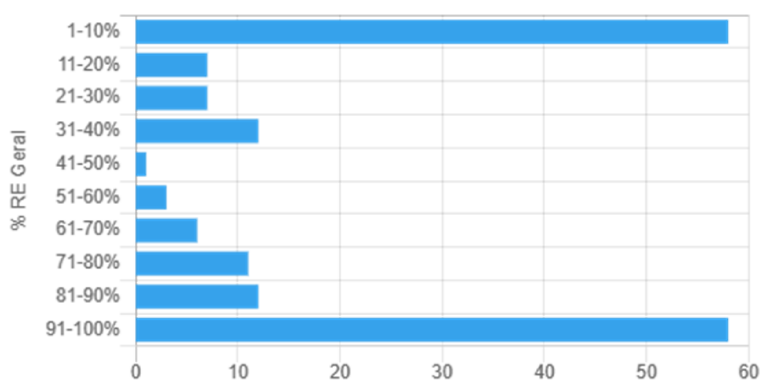
N = 158		Estadiamento ypTNM em pacientes					Ausência de CRI = 4
ypT (n=63)	ypT0 = 4	ypT1 = 21	ypT2 = 21	ypT3 = 13	ypT4 = 4	-	
ypN (n=63)	ypN0 = 36	ypN1 = 16	ypN2 = 9	ypN3 = 6	-	-	
ypM (32)	ypMX = 10		ypM0 = 21	ypM1 = 1	-	-	

O carcinoma de mama foi positivo para o receptor de estrógeno em 64,3% dos casos e o receptor de progesterona foi positivo em 48,5% dos casos, de acordo com a Tabela 4. Sendo a porcentagem >90% a mais frequente para o receptor de estrógeno e <10% para o de progesterona, segundo o gráfico 14 e 15, respectivamente.

TABELA 4 - PORCENTAGEM DE PACIENTES QUE EXPRESSAM O RECEPTOR DE ESTRÓGENO (RE) E O RECEPTOR DE PROGESTERONA (RP)

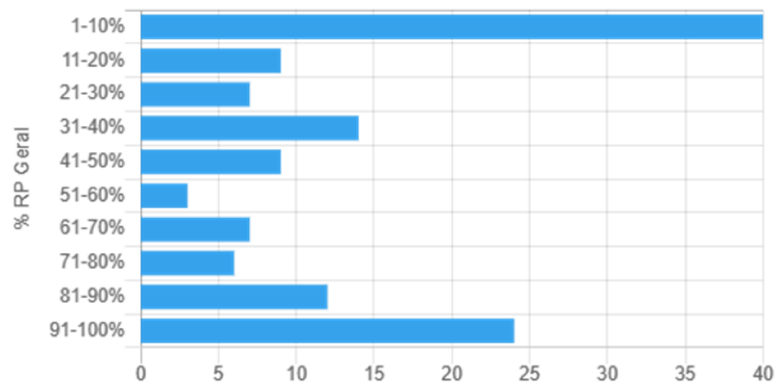
	RE	RP
N	272	270
Positivo	64,3%	48,5%
Negativo	35,7%	51,5%

GRÁFICO 14 - PORCENTAGEM DO RECEPTOR DE ESTRÓGENO



Legenda: 1-10% (58, 33,1%), 11-20% (7, 4,0%), 21-30% (7, 4,0%), 31-40% (12, 6,9%), 41-50% (1, 0,6%), 51-60% (3, 1,7%), 61-70% (6, 3,4%), 71-80% (11, 6,3%), 81-90% (12, 6,9%), 91-100% (58, 33,1%)

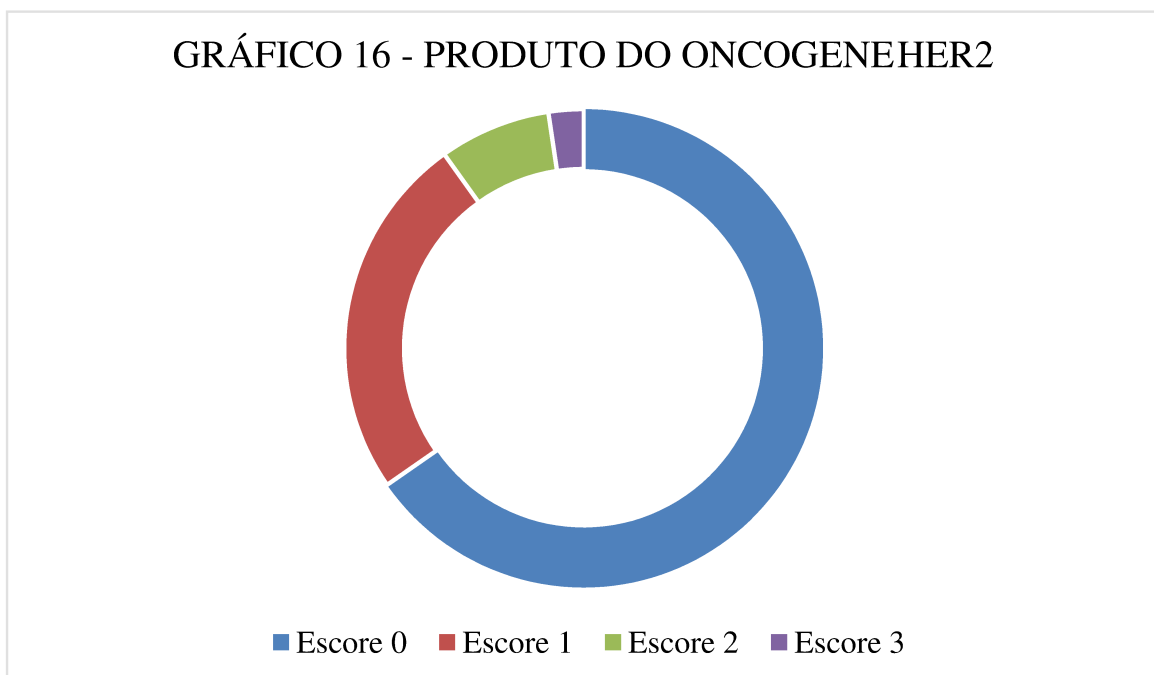
GRÁFICO 15 - PORCENTAGEM DO RECEPTOR DE PROGESTERONA



Legenda: 1-10% (40, 30,5%), 11-20% (9, 6,9%), 21-30% (7, 5,3%), 31-40% (14, 10,7%), 41-50% (9, 6,9%), 51-60% (3, 2,3%), 61-70% (7, 5,3%), 71-80% (6, 4,6%), 81-90% (12, 9,2%), 91-100% (24, 18,3%)

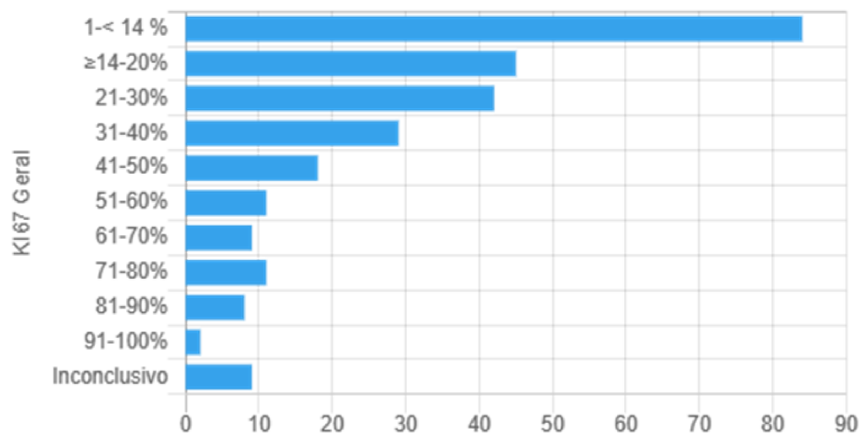
Enquanto o escore de HER2 ficou mais predominantemente no escore 0 com cerca de 55,4% dos casos, de acordo com o gráfico 16. A respeito do marcador Ki-67, mais de 30% dos casos são <14%, segundo gráfico 17.

GRÁFICO 16 - PRODUTO DO ONCOGENEHER2



Legenda: ESCORE 0 (148, 55,4%), ESCORE 1+ (56, 21,0%), ESCORE 2+ (17, 6,4%), ESCORE 3+ (46, 17,2%)

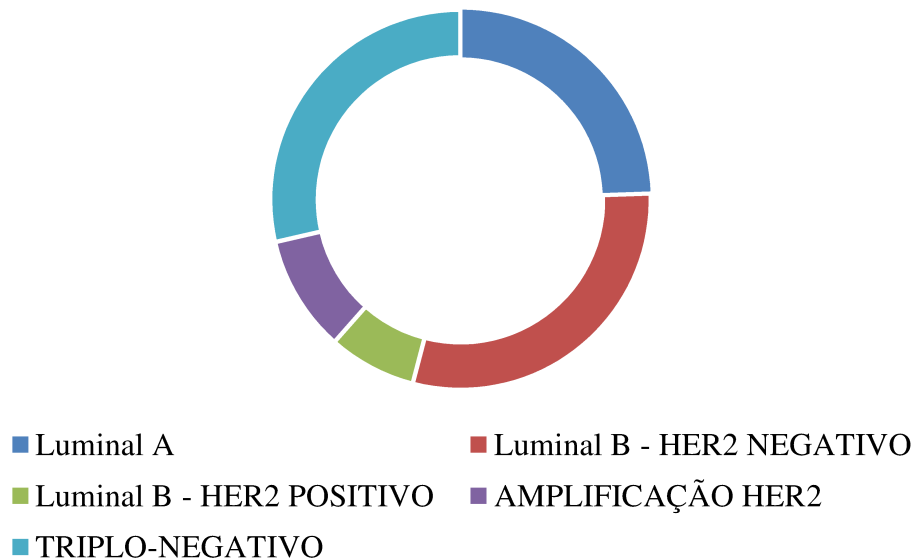
GRÁFICO 17 - PORCENTAGEM DO KI-67



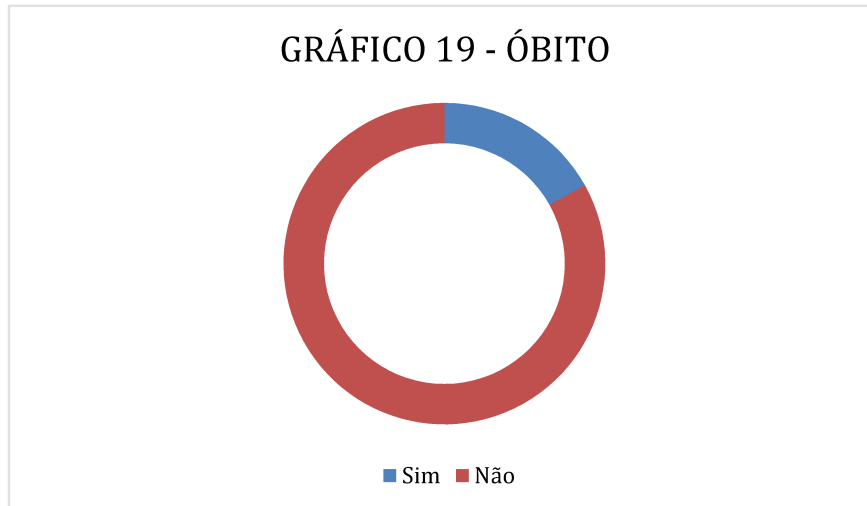
Legenda: 1-< 14 % (84, 31,3%), ≥14-20% (45, 16,8%), 21-30% (42, 15,7%), 31-40% (29, 10,8%), 41-50% (18, 6,7%), 51-60% (11, 4,1%), 61-70% (9, 3,4%), 71-80% (11, 4,1%), 81-90% (8, 3,0%), 91-100% (2, 0,7%), Inconclusivo (9, 3,4%)

Com relação à classificação molecular desses pacientes foram distribuídas da seguinte maneira: Luminal B HER2 negativo: 29,6%, Triplo-negativo 28,6%, Luminal A 24,5% , HER2 9,9% e Luminal B HER2 positivo 7,5%, conforme gráfico 18. A porcentagem de óbitos no período foi de 16,9%, conforme gráfico 19. Sendo totalizados 54 óbitos, no período de 2018 a 2021.

GRÁFICO 18 - CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR

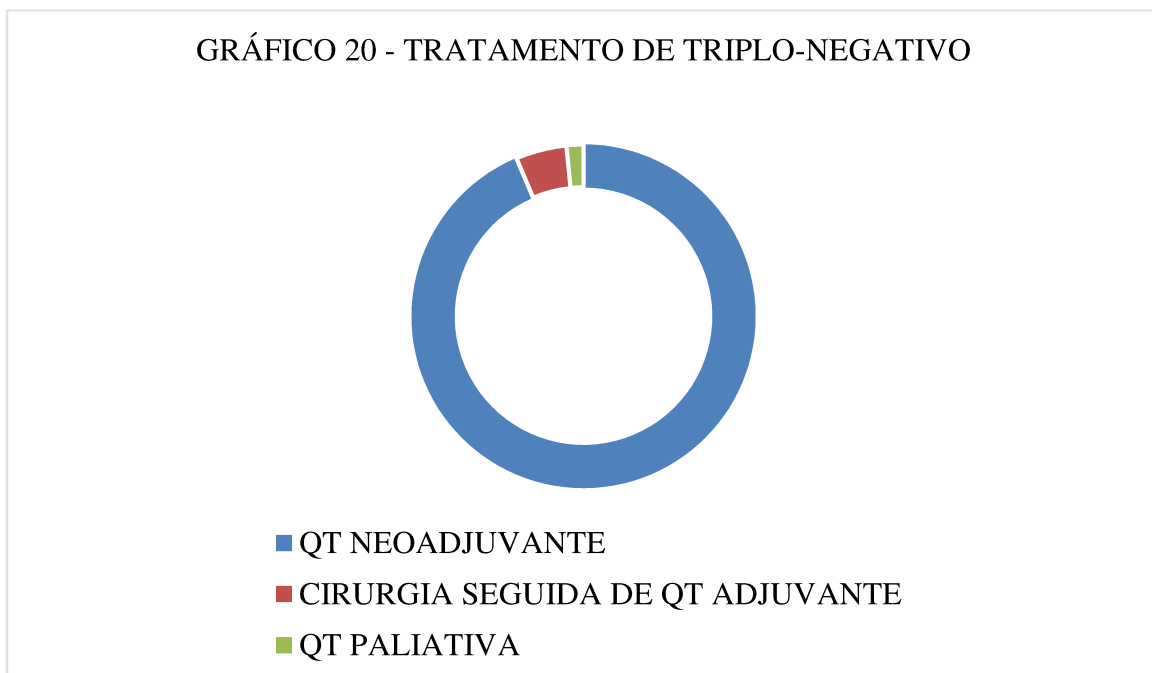


Legenda: Luminal A: RE e/ou RP positivos, HER2 negativo e Ki-67 < 14% (72, 24,5%), Luminal B HER2 negativo: RE e/ou RP positivos, HER2 negativo e Ki-67 ≥14% (87, 29,6%), Luminal B HER2 positivo: RE e/ou RP positivos, HER2 positivo e Ki-67 ≥14% (22, 7,5%), HER2: RE e RP negativos e HER2 positivo (29, 9,9%), Triplo-negativo: ausência de expressão de RE, RP, HER2 e KI-67 alto (84, 28,6%).
Fonte: Pesquisa.



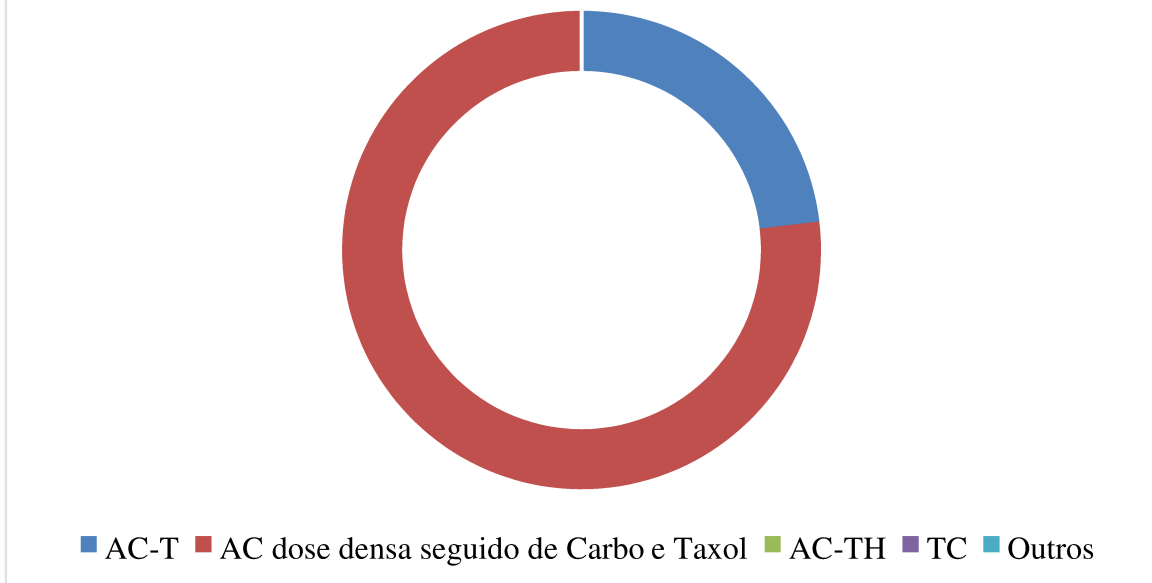
Legenda: Sim (54, 16,9%), Não (266, 83,1%); N: 320

São 84 pacientes TN no presente estudo, sendo 63 pacientes com o prontuário localizado, desses 59 pacientes receberam como tratamento quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia, 3 fizeram cirurgia e quimioterapia adjuvante e 1 quimioterapia paliativa, conforme gráfico 20. No gráfico 21 é exposto que cerca de 76,9% fizeram o esquema terapêutico AC dose densa seguido de Carboplatina + Docetaxel, enquanto 23,1% utilizaram o AC- T.



Legenda: QT neoadjuvante seguida de cirurgia (59, 93,7%), Cirurgia seguida de QT adjuvante. (3, 4,8%), QT Paliativa (1, 1,6%), N=63. Fonte: Pesquisa

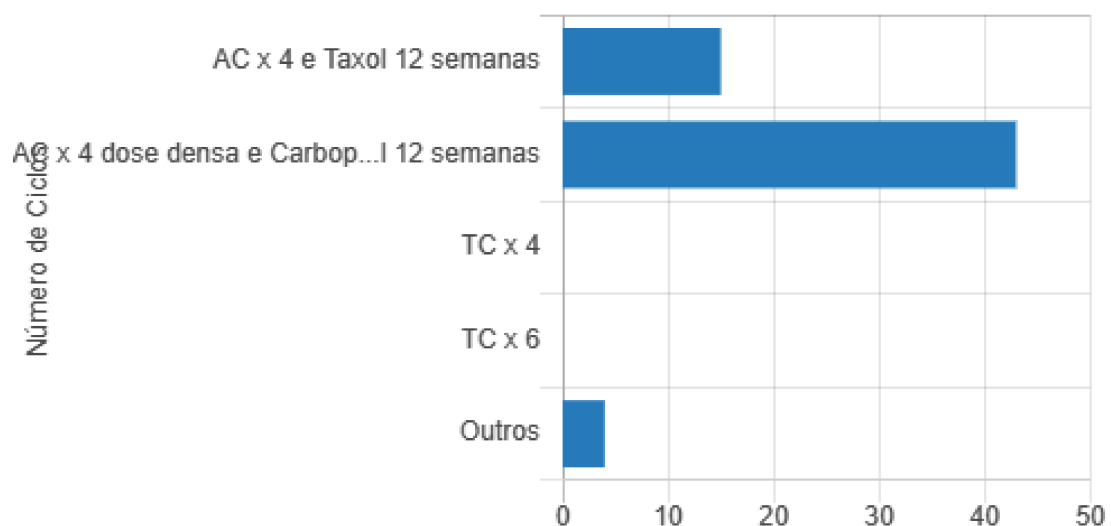
GRÁFICO 21 - ESQUEMATERAPÊUTICO



Legenda: AC- T (23,1%), AC dose densa seguido de Carbo e Taxol (76,9%), AC-TH (0,0%), TC (0,0%), Outros (0,0%). Fonte: Pesquisa.

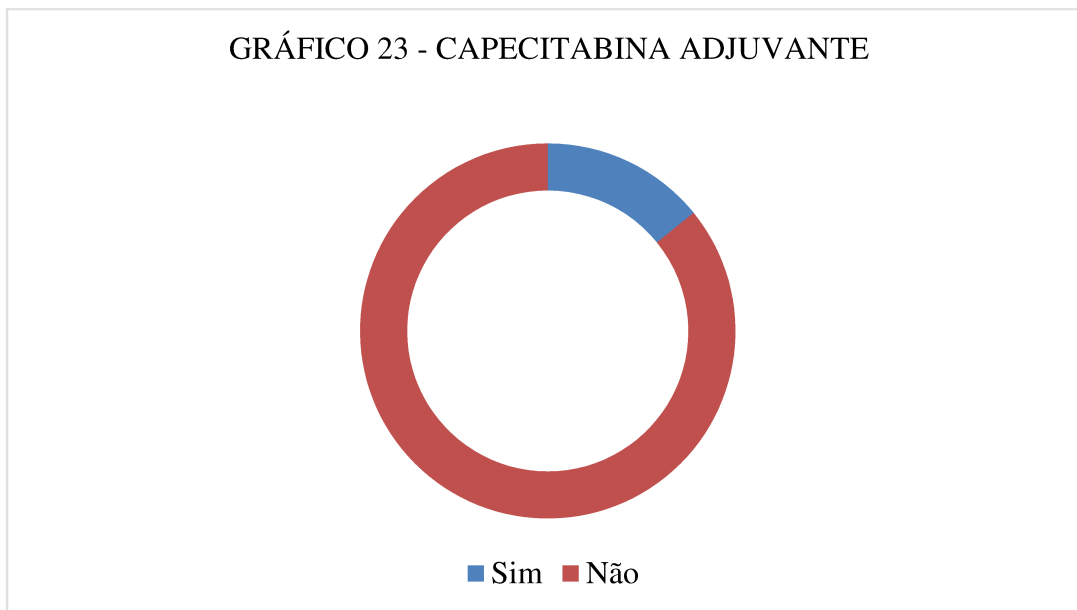
Aproximadamente 70% dos pacientes realizaram o ciclo AC por 4 ciclos dose densa seguidos de Carboplatina + Docetaxel semanal por 12 semanas. Além disso, 24,2%, realizaram o ciclo AC por 4 ciclos e Docetaxel por 12 semanas e cerca de 6,5% fizeram outras formas de ciclos, conforme gráfico 22.

GRÁFICO 22 - NÚMERO DE CICLOS



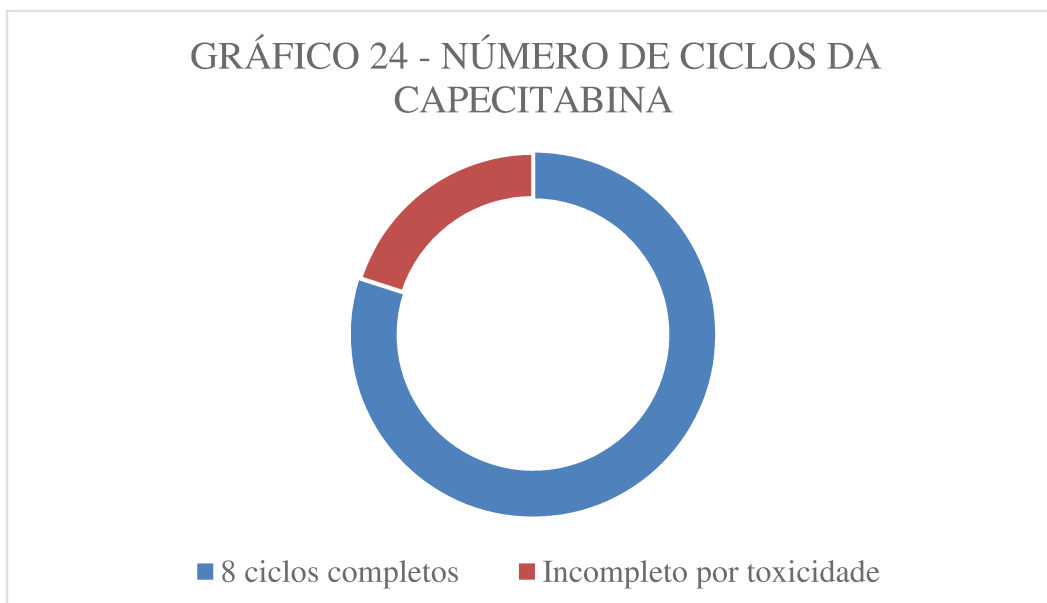
Legenda: AC x 4 e Taxol 12 semanas (24,2%), AC x 4 dose densa e Carboplatina + Taxol semanal 12 semanas (69,4%), TC x 4 (0,0%), TC x 6 (0,0%), Outros (6,5%). Fonte: Pesquisa.

Cerca de 12,7% dos pacientes precisaram fazer uso da capecitabina adjuvante e 87,3% não a utilizaram, demonstrado no gráfico 23. Destes 12,7%, 80% dos pacientes realizaram 8 ciclos completos e 20% não fizeram o tratamento completo por toxicidade do fármaco, conforme gráfico 24. Em relação ao tratamento radioterápico, cerca de 64,3% dos pacientes não o realizaram, enquanto 35,7% o realizou, conforme gráfico 25.



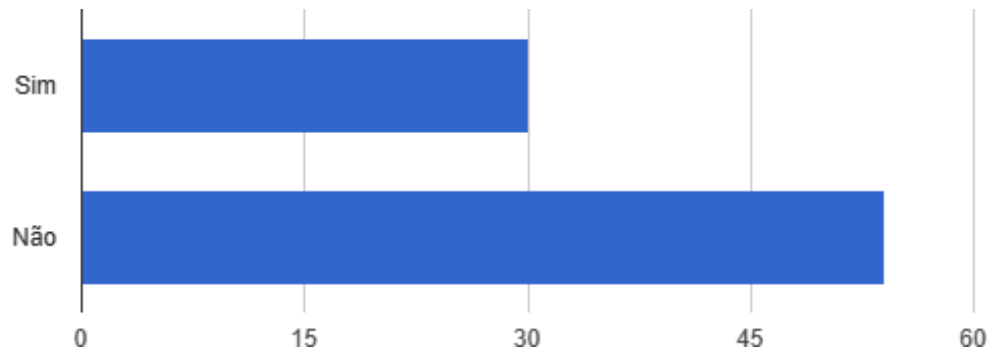
Legenda: Sim (12,7%), Não (87,3%). Fonte: Pesquisa

GRÁFICO 24 - NÚMERO DE CICLOS DA CAPECITABINA



Legenda: 8 ciclos completos (80,0%), Incompleto por toxicidade (especificar nº) (20,0%). Fonte: Pesquisa

GRÁFICO 25 - TRATAMENTO RADIOTERÁPICO



Legenda: Sim (30, 35,7%), Não (54, 64,3%). Fonte: Pesquisa

5. DISCUSSÃO

Na análise da quantidade de pacientes atendidas por ano, algo perceptível é a queda de 2019 para 2020, o que se pode relacionar com o início da pandemia de Covid-19 em março deste ano. A situação sanitária calamitosa causou prejuízos não apenas aos afetados pelo vírus SARS-CoV-2, mas em todos aqueles que necessitavam de cuidados médicos específicos, o que colocou os pacientes oncológicos como grandes afetados pela falta de assistência adequada ao longo desse ano. O cenário ficou ainda mais preocupante frente o perfil socioeconômico da maioria das pacientes, muitas oriundas de municípios distantes e do interior. Desse modo, o posterior aumento dessa quantidade em 2021 também é um indicativo de como o serviço, assim como o resto do mundo, conseguiu se adaptar e adequar ao contexto pandêmico (MARTINS et al., 2022)

O estudo contou com a análise de 320 prontuários, anátomo-patológicos e IHC, de pacientes com diagnóstico de carcinoma mamário durante os anos de 2018 a 2021. A pesquisa demonstrou que o maior contingente de pacientes atendidas no serviço autodeclaram-se pardas, mesmo sendo a etnia/cor com menor proporção de exames, segundo o Relatório Anual de Dados e Números do Câncer de Mama 2022. Segundo este Relatório, a incidência do câncer de mama aumenta com a idade, sendo a maior parte dos casos a partir dos 50 anos, em concordância com o presente estudo que a média de idade foi de 54 anos.

Na análise dos gráficos acerca da procedência das pacientes, é importante notar como, apesar de o Pará ser a origem da maioria, menos de 1/3 da população estudada é oriunda de Belém. Diversos municípios do interior paraense e da região Norte (41,2%) são afetados positivamente pelo serviço de oncologia do HUIBB, o que é um grande exemplo da importância desse hospital como referência estadual e regional. Além disso, nota-se que aproximadamente 35% das pacientes estudadas vieram de municípios de outras regiões, o que demonstra o quão abrangente o SUS consegue ser para os cidadãos brasileiros (LEAL, MIRANDA, 2020).

Na análise do histórico familiar de câncer, cerca 49,1% das pacientes apresentavam histórico familiar de câncer em parentes de primeiro e/ou segundo grau, enquanto que o histórico de câncer de mama foi para 18,2%, equiparando à literatura médica que revela cerca de 13 a 19% das pacientes de câncer de mama têm antecedentes familiar de câncer de mama sendo este em parentes de primeiro grau, enquanto nosso estudo demonstrou que as pacientes analisadas têm maior relação com parentes de segundo grau, cerca de 27%. (ŁUKASIEWICZ, SERGIUSZ et al. 2021). Foi perceptível que as pacientes possuem uma quantidade notável de parentes com histórico de neoplasias no Sistema Reprodutor Feminino (58,7%) e Sistema Digestório (36,1%). Nesse contexto, ao verificar-se quais os órgãos específicos mais

acometidos, o de Mama lidera (41,9%) como esperado, porém, os índices de câncer de colo de útero (25%) e estômago (23%) são relevantes ao serem comparados com os outros sistemas. Isso não necessariamente significa que exista de fato uma correlação entre neoplasias em si, pois sabe-se que a região norte do Brasil é a única onde o câncer de colo de útero supera os casos registrados de câncer de mama, por conta das infecções pelo HPV. Assim como também existem estudos que reconhecem os altos índices de câncer gástrico em pacientes originários da referida região, embora o motivo disso ainda não seja totalmente esclarecido, supõe-se que tenha relação com certos hábitos alimentares. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022)

Observa-se que mais da metade das pacientes (53%) apresentaram o câncer na mama esquerda, logo, os achados da amostra populacional estudada condiz com o descrito na limitada literatura acerca da lateralidade, onde historicamente o lado esquerdo tem sido o mais afetado. Assim como também não foi constatada nenhuma correlação entre a lateralidade e o prognóstico da paciente. Além disso, foi possível encontrar 4 mulheres com carcinoma bilateral, casos raros, porém que vêm se tornando cada vez mais comuns ao longo das últimas quatro décadas (ABDOU et al., 2022; LI et al., 2023)

A maioria de todos os cânceres invasivos são classificados como tipo não-especial, configurando cerca de 70% dos carcinomas invasivos. Dessa maneira, a pesquisa corroborou para este fato, pois o tipo histológico mais frequente foi o carcinoma invasivo tipo não-especial, notando-se este em mais de 80% das pacientes. (MUELLER et al, 2018; TSANG, JULIA; TSE, GARY ME, 2020)

Nesta pesquisa foi averiguado que os tumores não-*basal-like* representam 71,4% dos casos, como é demonstrado nos estudos que esses tipos tumorais correspondem a 70-75%. O carcinoma de mama luminal representou cerca de 61,6% e o HER2 cerca de 10%, o primeiro correspondendo a média de 60% dos casos e o segundo abaixo da média descrita na literatura de 15-20%. Os casos Luminal A correspondem a 40% dos casos, enquanto no estudo representou cerca de 24,5%. (DE CICCIO, PAOLA et al., 2019); (DURO-SÁNCHEZ, SANTIAGO; ALONSO, MACARENA ROMÁN; ARRIBAS, JOAQUÍN, 2023)

A pesquisa registrou 63 prontuários de pacientes TN ao longo dos anos, destes mais de 90% realizou quimioterapia neoadjuvante com o objetivo de reduzir o tumor, diminuir as complicações pós-operatórias e que permite a avaliação precoce da terapêutica sistêmica. Para isso, cerca de 76,9% das pacientes utilizou o esquema AC dose densa seguidos de carboplatina e docetaxel, destes 70% realizaram 4 ciclos. Seguidos por 23,1% das pacientes utilizarem o esquema AC-T, sendo os dois esquemas quimioterápicos adjuvantes que também são utilizados no tratamento neoadjuvante. Em 12,7% dos pacientes com CMTN foi necessário o uso de

xeloda, destes 20% não realizaram 8 ciclos completos, devido a toxicidade do fármaco como diarreia, neutropenia e síndrome mão-pé. (VIEIRA, Sabas Carlos et al., 2017)

A necessidade de radioterapia começa quando não há RCp após a quimioterapia neoadjuvante e cirurgia, no trabalho 64,3% das pacientes necessitaram de radioterapia após o procedimento cirúrgico. Sendo que o uso da radioterapia adjuvante, representa a diminuição significativa da mortalidade, mas não é bem descrita na população CMTN. (WANG, JIANHUA et al. 2011)

Em relação à mortalidade, o Relatório Anual de Dados e Números do Câncer de Mama 2022 declara que a taxa da região norte é de 13,6%, enquanto a taxa do estudo foi de cerca 16,59% de óbitos. Pode ser observado um aumento da proporção de cânceres *in situ* e em estágio I, com redução da apresentação em estágio II. Cerca de 40% dos casos são diagnosticados em fase avançada (III e IV).

6. CONCLUSÃO

Ao analisar a frequência de aspectos clínicos e epidemiológicos das pacientes com Carcinoma mamário invasivo no HUIBB, foi possível obter uma visão abrangente onde se constatou o impacto da pandemia nos atendimentos às pacientes oncológicas. Notou-se a influência e importância do HUIBB como referência de atendimento para pacientes de diversos municípios do Pará, outros da região Norte – e até de outras regiões Brasil.

Predominam mulheres que se autodeclararam pardas e a idade média de diagnóstico da doença foi de 54 anos. Quanto aos antecedentes familiares, verificou-se 18,2% de com parentes que já haviam tido carcinoma mamário, assim como foi possível observar muitos casos de câncer gástrico e colo de útero, que por sua vez provavelmente possuem maior relação com aspectos epidemiológicos da região do que com o câncer de mama em si. O Carcinoma Invasivo do tipo Não Especial foi o tipo histológico mais frequente nas pacientes com Carcinoma mamário do HUIBB. Os demais tipos histológicos foram Lobular invasivo (4,2%), Carcinoma invasivo misto ductal e lobular (1,5%), Carcinoma invasivo cribriforme (1,5%), Carcinoma mucinoso (0,8%), Carcinoma invasivo micropapilar (1,9%).

Os perfis moleculares mais frequentes de carcinoma mamário invasivo são os tumores não *basal-like* representam aproximadamente 3/4 dos casos estudados, sendo os tipos Luminal A e Luminal B equivalendo a mais da metade do total, enquanto a Amplificação do HER2 10% do total de casos. O tipo Triplo-negativo em 28,6% dos casos.

A análise minuciosa de todos esses aspectos não apenas contribui para uma melhor compreensão da doença, mas também fomenta reflexões valiosas para aprimorar estratégias de diagnóstico, tratamento e prognóstico.

REFERÊNCIAS

- ABDOU, Y. et al. Left sided breast cancer is associated with aggressive biology and worse outcomes than right sided breast cancer. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 13377, 4 ago. 2022.
- ALLISON, Kimberly H. et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: **ASCO/CAP guideline update**. 2020.
- AMIN, M. B. et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 67, n. 2, p. 93–99, 17 jan. 2017.
- AQUINO, Ranniere Gurgel Furtado de et al. Carcinoma ductal invasor: relação de características anatomopatológicas com a presença de metástases axilares em 220 casos. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 44, p. 163-170, 2017.
- BARBA, M. A terapia de aceitação e compromisso no manejo dos transtornos psicológicos de pacientes com câncer. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 3, p. 12347–12368, 12 jun. 2023.
- BARRADAS, C.; TEIXEIRA, L. A.; ARAÚJO NETO, L. A. Para além das classificações biomédicas: a experiência do câncer de mama no Brasil, 1990-2015. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 29, p. 625–643, 5 set. 2022.
- BARZAMAN, Khadijeh et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. **International immunopharmacology**, v. 84, p. 106535, 2020.
- BEN-DROR, J.; SHALAMOV, M.; SONNENBLICK, A. The history of early breast cancer treatment. **Genes**, v. 13, n. 6, 2022.
- BRAY, F. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: a Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 12 set. 2018.
- CIMINO-MATHEWS, Ashley. Novel uses of immunohistochemistry in breast pathology: interpretation and pitfalls. **Modern pathology**, v. 34, n. 1, p. 62-77, 27 jan. 2021.
- CIRQUEIRA, Magno Belém et al. Subtipos moleculares do câncer de mama. **Femina**, v. 39, n. 10, p. 499-503, 1 out. 2011.
- COLLIGNON, Joëlle et al. Triple-negative breast cancer: treatment challenges and solutions. **Breast Cancer: Targets and Therapy**, p. 93-107, 2016.
- DE CICCIO, Paola et al. Nutrition and breast cancer: a literature review on prevention, treatment and recurrence. **Nutrients**, v. 11, n. 7, p. 1514, 2019.
- DURO-SÁNCHEZ, Santiago; ALONSO, Macarena Román; ARRIBAS, Joaquín. Immunotherapies against HER2-Positive Breast Cancer. **Cancers**, v. 15, n. 4, p. 1069, 2023.

- FERRO, Amadeu Borges. *Imunohistoquímica*. 1. ed. Lisboa, 2014. 147 p. ISBN 978-989-20-5416-2.
- FICARRA, S. et al. Impact of exercise interventions on physical fitness in breast cancer patients and survivors: a systematic review. **Breast cancer** (Tokyo, Japan), v. 29, n. 3, p. 402–418, 2022.
- GAO, Jennifer J.; SWAIN, Sandra M. Luminal a breast cancer and molecular assays: a review. **The oncologist**, v. 23, n. 5, p. 556-565, 2018.
- GILCHRIST, K. W. et al. Interobserver reproducibility of histopathological features in stage II breast cancer. An ECOG study. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 5, n. 1, p. 3–10, 1985.
- GOLDHIRSCH, Aron et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. **Annals of oncology**, v. 24, n. 9, p. 2206-2223, 2013.
- HANKER, Ariella B.; SUDHAN, Dhivya R.; ARTEAGA, Carlos L. Overcoming endocrine resistance in breast cancer. **Cancer cell**, v. 37, n. 4, p. 496-513, 2020.
- HARDT, L. et al. Plant-based diets and cancer prognosis: A review of recent research. **Current nutrition reports**, v. 11, n. 4, p. 695–716, 2022.
- HILL, Deirdre A. et al. Temporal trends in breast cancer survival by race and ethnicity: A population-based cohort study. **PLoS One**, v. 14, n. 10, p. e0224064, 2019.
- JASSIM, G. A. et al. Psychological interventions for women with non-metastatic breast cancer. **Cochrane database of systematic reviews**, v. 1, n. 1, p. CD008729, 2023.
- KASHYAP, D. et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. **BioMed Research International**, v. 2022, 2022.
- KRISHNAMURTHY, J.; KUMAR, P. Sandeep. Significance of prognostic indicators in infiltrating duct carcinoma breast: Scenario in developing country. **Indian journal of cancer**, v. 53, n. 1, p. 34-38, 2016.
- LEAL, L. S.; MIRANDA, C. S. Sanatório Barros Barreto (Belém-Pa). **Revista CPC**, v. 15, n. 29, p. 124–150, 31 jul. 2020.)
- LI, B. et al. A study of clinical and molecular characteristics in bilateral primary breast cancer. **Cancer Medicine**, 9 jun. 2023
- LI, Z. et al. The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 16, p. 305, 2022.
- ŁUKASIEWICZ, Sergiusz et al. Breast cancer—epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—an updated review. **Cancers**, v. 13, n. 17, p. 4287, 2021.f

MARCHIÒ, Caterina et al. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, 2021. p. 123-135.

MARTINS, Y. et al. Fluxos de trabalho para atendimento de pacientes com COVID-19 em um hospital universitário. p. 60–68, 1 nov. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019. 122 p.

_____ (Brasil). Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. 156 p.

MUELLER, Claudius et al. Protein biomarkers for subtyping breast cancer and implications for future research. **Expert review of proteomics**, v. 15, n. 2, p. 131- 152, 2018.

ORRANTIA-BORUNDA, E. et al. Subtypes of Breast Cancer. In: MAYROVITZ, H.N. **Breast Cancer**. [S. l.]: Exon Publications, 2022. cap. 3, p. 31-39.

PRAT, Aleix et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. **The Breast**, v. 24, p. S26-S35, 2015.

PLICHTA, Jennifer K. et al. Anatomy and breast cancer staging: is it still relevant?. **Surgical Oncology Clinics**, v. 27, n. 1, p. 51-67, 2018.

RAKHA, Emad A. et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. **Breast cancer research**, v. 12, n. 4, p. 1-12, 2010.

REN, W. et al. Global guidelines for breast cancer screening: A systematic review. **Breast** (Edinburgh, Scotland), v. 64, p. 85–99, 2022.

SCARFF R. W. **Histological typing of breast tumours**. Geneva: Who, 1981.

SWAIN, S. M.; SHASTRY, M.; HAMILTON, E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions. **Nature Reviews Drug Discovery**, p. 1-26, 2022.

TAMMINGA, S. J. et al. Prognostic factors for return to work in breast cancer survivors. **The Cochrane library**, v. 2022, n. 2, 2022.

THOMSEN, C. et al. St. Gallen/Vienna 2021: A Brief Summary of the Consensus Discussion on Customizing Therapies for Women with Early Breast Cancer. **Breast Care**, v. 16, n. 2, p. 135–143, 2021.

TRAYES, Kathryn P.; COKENAKES, Sarah EH. Breast cancer treatment. **American family physician**, v. 104, n. 2, p. 171-178, 2021.

TSANG, Julia; TSE, Gary M. Molecular classification of breast cancer. **Advances in anatomic pathology**, v. 27, n. 1, p. 27-35, 2020.

VIEIRA, Sabas Carlos et al. **Câncer de mama: Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia-Regional Piauí-2017**. Teresina: Edufpi, 2017.

WANG, Jianhua et al. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: a prospective randomized controlled multi-center trial. **Radiotherapy and Oncology**, v. 100, n. 2, p. 200-204, 2011.

WOLFF, A. C. et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 31, p. 3997–4013, nov. 2013.

YIN, Li et al. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. **Breast Cancer Research**, v. 22, p. 1-13, 2020.