

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 02/02/2024.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO
DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

DANIELE CARVALHAIS FRANÇA

**Perfil epidemiológico e biologia tumoral do
câncer de mama em mulheres da Região
Norte do Brasil**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre(a) em Tocoginecologia

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho
Coorientadora: Prof. Dra. Anisse Marques Chami

**Botucatu
2023**

Daniele Carvalhais França

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E BIOLOGIA TUMORAL DO CÂNCER
DE MAMA EM MULHERES DA REGIÃO NORTE DO BRASIL

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre(a) em Tocoginecologia

Orientador (a): Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho
Coorientadora: Prof. Dra. Anisse Marques Chami

Botucatu
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

França, Daniele Carvalhais.

Perfil epidemiológico e biologia tumoral do câncer de mama em mulheres da região norte do Brasil / Daniele Carvalhais França. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Agnaldo Lopes da Silva Filho
Coorientador: Anisse Marques Chami
Capes: 40101150

1. Mamas - Câncer. 2. Oncologia - Estudos brasileiros.
3. Perfil de Saúde. 4. Câncer - Diagnóstico.

Palavras-chave: Amazônia; Brasil; Câncer de mama; Região norte.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE DANIELE CARVALHAIS FRANÇA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TOCGINECOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 02 dias do mês de agosto do ano de 2023, às 17:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de DANIELE CARVALHAIS FRANÇA, intitulada **PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E BIOLOGIA TUMORAL DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES DA REGIÃO NORTE DO BRASIL**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. AGNALDO LOPES DA SILVA FILHO (Participação Virtual) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Belo Horizonte - UFMG, Prof. Dr. EDUARDO CARVALHO PESSOA (Participação Virtual) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. FABIENE BERNARDES CASTRO VALE (Participação Virtual) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Belo Horizonte - UFMG. Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: _ _ _ _ _ . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. AGNALDO LOPES DA SILVA FILHO

Dedico este trabalho aos alicerces da
minha existência: Deus e minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me capacitar e me abençoar para que eu desenvolvesse este trabalho. Obrigada por estar sempre ao meu lado, nas pequenas coisas do dia a dia às grandes conquistas.

Aos meus pais e ao meu irmão, responsáveis por tudo. Pela dedicação, amor e incentivos desprendidos. Pela formação do meu caráter e por estarem sempre comigo a cada desafio superado.

Ao meu marido, Lucas, por ser exemplo e companheiro. Obrigada por me ajudar a ir mais longe. Te amo.

Ao meu orientador, Dr Agnaldo, que me deu a oportunidade de ser sua aprendiz e construir este trabalho. Agradeço por compartilhar sua sabedoria e contribuir para aperfeiçoar minha formação acadêmica e profissional.

À minha coorientadora, Dra Anisse, pelo apoio e tutoria, pelas reuniões matinais de segunda e pela dedicação em me instruir. Obrigada pelos ensinamentos!

À Dra Letícia, pessoa fundamental presente nessa jornada. Agradeço por colaborar com seus conhecimentos, sua experiência e com seu precioso tempo. Obrigada por nossos caminhos terem se cruzado.

À Dra. Fabiene Vale, dra. Hilka Espírito Santo e dr. Eduardo Pessoa, por comporem as bancas de qualificação e final e contribuírem com considerações pertinentes que engrandeceram nosso trabalho.

À Solange Sako, que se dispõe a atender e auxiliar em todas as dúvidas e necessidades, junto à secretaria da pós-graduação.

Ao Núcleo de Epidemiologia e Bioestatística (NEB) do Hospital de Amor de Barretos, especialmente à Valiana Teodoro, pela importante orientação estatística.

Aos profissionais do Hospital de Amor da Amazônia, pelo comprometimento e responsabilidade para com as pacientes acolhidas no nosso serviço.

E por fim, à todas as mulheres que enfrentaram a jornada pelo tratamento do câncer de mama e que contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho e de outros estudos tão importantes para o avanço científico no combate a esta doença.

“Cada um que passa em nossa vida passa sozinho, mas não vai só, nem nos deixa só. Leva um pouco de nós mesmos, deixa um pouco de si mesmo.”

Antoine De Saint Exupery

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADC - anticorpos monoclonais droga-conjugados

AJCC - *American Joint Comission on Cancer*

CDI - carcinoma invasivo do tipo não especial

CDIS - carcinoma ductal *in situ*

CLI - carcinoma lobular invasivo

EA - esvaziamento axilar

HER2 - *human epidermal growth factor receptor 2*

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

INCA - Instituto Nacional do Câncer

MLPA - *multiplex ligation-dependent amplification*

NGS - *next generation sequencing*

OMS - Organização Mundial da Saúde

PLS - pesquisa do linfonodo sentinela

RE - receptor de estrogênio

RH - receptores hormonais

RP - Receptor de progesterona

SERMS - moduladores seletivos de receptores de estrogênio

VUS – variante de significado incerto

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma*. Fonte: Instituto Nacional de Câncer (INCA) - modificado, 2022. -----	5
Figura 2. Correlação dos subtipos moleculares com aspectos clinicopatológicos. Fonte: OMS, 5ª edição – modificado. -----	8
Quadro 1. Estadiamento anatômico. -----	10
Quadro 2. Fatores de risco e incorporação no modelo existente. -----	16
Quadro 3. Recomendações de rastreamento por mamografia. -----	19
Quadro 4. Número de mamografias realizadas em mulheres no SUS segundo tipo de procedimento, Brasil e Regiões, 2021. -----	20
Quadro 5. Diretrizes 2008 do NCCN para indicação do teste em pacientes com suspeita de HBOC. -----	23
Figura 3. Procedência das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021. -----	28
Figura 4. Naturalidade por regiões das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021. -----	28
Figura 5. Análise de sobrevida global. A. Análise de Kaplan-Meyer. B. Tabela demonstrando porcentagem de sobrevida ao longo dos anos. -----	39
Figura 6. Análise de sobrevida em relação a idade. Análise de Kaplan-Meyer. B. Tabela demonstrando porcentagem de sobrevida ao longo dos anos. -----	39
Figura 7. Análise de sobrevida em relação ao tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento A. Análise de Kaplan-Meyer. B. Tabela demonstrando porcentagem de sobrevida ao longo dos anos. -----	40
Figura 8. Análise de sobrevida em relação ao estadiamento A. Análise de Kaplan-Meyer. B. Tabela demonstrando porcentagem de sobrevida ao longo dos anos. -----	40
Figura 9. Análise de sobrevida em relação a cor/raça – A. Análise de Kaplan-Meyer. B. Tabela demonstrando porcentagem de sobrevida ao longo dos anos. -----	41
Figura 10. Análise de sobrevida em relação ao subtipo molecular – A. Análise de Kaplan-Meyer. B. Tabela demonstrando porcentagem de sobrevida ao longo dos anos. -----	41

TABELAS

Tabela 1. Características sociodemográficas das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021. --

-----27

Tabela 2 Características histopatológicas das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021. --

----- 30

Tabela 3. Tipos de tratamento realizados das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021. --

-----31

Tabela 4. Correlação entre idade e variáveis socioeconômicas, das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021. -----33

Tabela 5. Tempo até o início do tratamento em relação às variáveis das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021. -----36

Tabela 6. História familiar e aconselhamento genético das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021. -----42

Tabela 7. Principais mutações identificadas nas pacientes atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021 que fizeram teste genético para pesquisa de mutação germinativa – VARIANTES PATOGÊNICAS. -----

-----43

Tabela 8. Principais mutações identificadas nas pacientes atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021 que fizeram teste genético para pesquisa de mutação germinativa – VARIANTES DE SIGNIFICADO INCERTO (VUS). -----44

RESUMO

INTRODUÇÃO: Coorte retrospectiva com objetivo de descrever os dados epidemiológicos referentes às mulheres com diagnóstico de câncer de mama atendidas em centro de referência em oncologia na região Norte do Brasil entre janeiro de 2012 e dezembro de 2021. **RESULTADOS:** Foram incluídos 420 pacientes, a maioria do sexo feminino (99,5%), com primeiro grau completo (33,3%) e pardas (68%). A média de idade ao diagnóstico foi de 49 anos. A maioria das pacientes são procedentes de Rondônia (87,8%). Quarenta e cinco por cento nasceram na região Norte e 55% em outras regiões do Brasil. Oitenta por cento das lesões foram classificadas como CDI. Em relação aos subtipos moleculares, 32,7% foram luminais A, 25,1% luminais B, 19,4% HER2 superexpresso e 12,8%, triplo negativos. Receberam quimioterapia 76,8% das pacientes; radioterapia, 81,5%; 91,2% foram submetidas a cirurgia; 71,8% receberam hormonioterapia e 21,2%, terapia alvo. Ao subdividir as pacientes por idade ≤ 40 anos e > 40 anos, houve diferença estatisticamente significativa na associação com estadiamento ($p=0,000$), tipo histológico ($p= 0,035$), subtipo molecular ($p=0,000$), realização de quimioterapia neoadjuvante ($p= 0,005$) e aconselhamento genético ($p=0,001$). Houve correlação estatisticamente significativa com cor/raça ($p= 0,012$), estadiamento ($p= 0,005$), histórico familiar para qualquer tipo de câncer ($p= 0,040$), subtipo molecular ($p= 0,001$), quimioterapia neoadjuvante ($p=0,000$) e radioterapia ($p= 0,000$). A mediana de sobrevida foi de 7,99 anos. A sobrevida global em 5 anos foi 81%. A sobrevida em relação ao estadiamento foi menor quanto mais alto o estágio. Foram descritas 24 variantes distintas nas pacientes submetidas a teste genético, 16 de significado incerto (VUS) e 8, patogênicas. Foram descritas três novas variantes: ATM (c.8726G>C), BRCA2 (c.2232A>C) e ERCC5 (c.2164G>Ap). **CONCLUSÃO:** Neste trabalho, a idade ao diagnóstico do câncer de mama foi menor, os tumores são de subtipo mais agressivo e as pacientes são admitidas em estágios mais avançados. Aproximadamente 46% das pacientes não começaram a tratar no prazo estabelecido. Essa taxa é melhor em comparação com dados nacionais em que 50,9% das mulheres se encontram nessa situação. A sobrevida é menor em comparação com dados nacionais e internacionais. Apesar do pequeno número de pacientes encaminhadas para o teste genético, é importante a pesquisa de mutações germinativas nessa população.

Palavras-chave: câncer de mama, Amazônia, região Norte, Brasil.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Retrospective cohort to describe the epidemiological data of women with breast cancer at a referral center in oncology in the North region of Brazil between January 2012 and December 2021. **RESULTS:** 420 patients were included, most of them female (99.5%), with complete elementary school (33.3%) and brown (68%). The mean age at diagnosis was 49 years. Most patients are from Rondônia (87.8%). Forty-five percent were born in the North region and 55% in other regions of Brazil. Eighty percent of injuries were classified as CDI. Regarding molecular subtypes, 32.7% were luminal A, 25.1% luminal B, 19.4% HER2 overexpressed and 12.8% triple negative. 76.8% of patients received chemotherapy; radiotherapy, 81.5%; 91.2% underwent surgery; 71.8% received hormone therapy and 21.2% targeted therapy. When the patients were subdivided by age ≤ 40 years and > 40 years, there was a statistically significant difference in the association with staging ($p=0.000$), histological type ($p= 0.035$), molecular subtype ($p=0.000$), neoadjuvant chemotherapy ($p=0.000$). = 0.005) and genetic counseling ($p=0.001$). There was a statistically significant correlation with color/race ($p= 0.012$), staging ($p= 0.005$), family history of any type of cancer ($p= 0.040$), molecular subtype ($p= 0.001$), neoadjuvant chemotherapy ($p=0.000$) and radiotherapy ($p= 0.000$). The median survival was 7.99 years. The 5-year overall survival was 81%. Survival in relation to staging was lower the higher the stage. Twenty-four distinct variants were described in patients undergoing genetic testing, 16 of uncertain significance (VUS) and 8 pathogenic. Three new variants have been described: ATM (c.8726G>C), BRCA2 (c.2232A>C) and ERCC5 (c.2164G>Ap). **CONCLUSION:** In this study, the age at diagnosis of breast cancer was lower, the tumors are of a more aggressive subtype and patients are admitted in more advanced stages. Approximately 46% of patients did not start treatment within the established period. This rate is better compared to national data in which 50.9% of women are in this situation. Survival is lower compared to national and international data. Despite the small number of patients referred for genetic testing, it is important to search for germline mutations in this population.

Keywords: breast cancer, Amazon, North region, Brazil.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1 Breve histórico da região Norte	2
2.2 Epidemiologia do cancer de mama	3
2.3 Histologia e biologia molecular	5
2.4 Estadiamento	9
2.5 Tratamento	11
2.6 Fatores de risco	15
2.6.1 Fatores de risco não modificáveis	15
2.6.2 Fatores de risco modificáveis	15
2.6.3 Avaliação do risco	16
2.7 Políticas para diagnóstico e rastreamento	17
2.7.1 Pacientes de risco habitual	17
2.7.2 Pacientes de alto risco	21
3. OBJETIVOS	23
3.1 Objetivo geral	23
3.2 Objetivos específicos	24
4. METODOLOGIA	24
4.1 Critérios de inclusão	24
4.2 Critérios de exclusão	25
5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.	25
6. PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA	26
7. RESULTADOS	26
8. DISCUSSÃO	44
9. CONCLUSÃO	50
10. REFERÊNCIAS	52
11. ANEXO I – APROVAÇÃO DO CEP	58
12. ANEXO II – PRÉVIA DO ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO	59

1.INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma doença heterogênea e multifatorial. Apesar de haver dados de abrangência nacional, é necessário estratificar as variáveis associadas em relação às diferentes populações que habitam as regiões nosso país.

Após extensa revisão bibliográfica, percebe-se a escassez de dados da região Norte do Brasil. Foram encontrados poucos trabalhos e baixa representatividade da região nos estudos.

Não se sabe os motivos para essa falta de informações. A subnotificação, o acesso a dados, a baixa acessibilidade às políticas de saúde públicas podem ser alguns fatores que influenciam a falta de conhecimento sobre as características do câncer de mama no local.

Devido a grande contribuição genética de povos indígenas, latino-americanos e migrantes de outras regiões na formação do povo nortista, é possível que se encontre um padrão distinto da população em geral. A partir dessa avaliação epidemiológica, será possível descrever o perfil sociodemográfico e genômico dos indivíduos além do perfil molecular das lesões.

Considerando os impactos do câncer de mama em mortalidade, morbidade e no âmbito socioeconômico, estudos em relação a esta patologia são essenciais. Devido a escassez de dados na literatura sobre o câncer de mama na região Norte do Brasil, justificam-se estudos mais amplos, a começar por conhecer o perfil epidemiológico, as características dos tumores e o real comportamento desta doença nessa população.

Dessa forma, o objetivo desse estudo é descrever os dados epidemiológicos referentes às mulheres com diagnóstico de câncer de mama atendidas em centro de referência em oncologia na região Norte do Brasil no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2021.

9 . CONCLUSÃO

Considerando os resultados do trabalho, foi possível concluir que na população estudada em centro de referência em oncologia na região Norte, a idade ao diagnóstico do câncer de mama é mais baixa que no geral e tumores de subtipo mais agressivo (triplo negativo/*basal like*) são mais prevalentes. Apesar dessas pacientes conseguirem iniciar o tratamento antes de 60 dias, quase a metade (46%) só começam após esse prazo. Isso pôde ter implicação nos resultados de sobrevida, que foram abaixo de outros descritos na literatura.

Como meio de amenizar essa situação, esforços para diagnosticar precocemente a doença e facilitar os processos de navegação são importantes para que as pacientes consigam tratar essa doença passível de cura. Além disso, a avaliação do histórico familiar e o aconselhamento genético também devem ser incluídos com mais frequência quando se inicia o tratamento.

A incorporação de novas tecnologias como a criação de banco de tumor, de material genético, e avaliação molecular também devem ser aventadas, tendo em vista novas terapias. Dessa forma, batalhar por melhorias no SUS que solucionem a defasagem em termos de assistência para essas pacientes deve ser o objetivo primordial após a realização desse estudo.

Algumas fragilidades desse trabalho deverão ser refinadas para futuras publicações. O banco de dados pode conter um N maior de pacientes, objetivando um grande registro da região norte. Assim, mais pacientes de todos os estados poderão ser acrescentadas, tornando os dados mais homogêneos.

De forma inesperada, a população indígena não foi representada nesse estudo. Provavelmente, isso pode ser devido a difícil acessibilidade às comunidades e políticas assistenciais mais restritas que reduzem a presença dessa população nas

unidades de referência. Apesar do centro desse estudo contar com dispositivos móveis que oferecem exames de rastreamento, não há dados da cobertura, bem como dados sobre assistência terciária e quaternária na população indígena. Assim como este, outros estudos também tiveram amostragem reduzida dessa população (Suleiman *et al.* n=13; Rocha *et al.* n=1; demais estudos não especificaram população indígena).

A disponibilidade de geneticista no serviço foi intermitente ao longo dos anos e dependia da matriz do serviço em Barretos. Recentemente, com a contratação de especialista em oncogenética, mais pacientes passarão por aconselhamento genético e testagem, gerando conhecimento melhor das mutações germinativas na região.

Em conclusão, além dos resultados demonstrados nesse estudo, mais informações poderão ser retiradas desse grande banco de dados possibilitando o aprimoramento da assistência para as pacientes com câncer de mama da região norte do Brasil.

10. REFERÊNCIAS

1. Brasil M.C. CDU 325(817.2) Os fluxos migratórios na região norte nas décadas de 70 e 80: uma análise exploratória. Cad. Est. Soe. Recife, v.13(1): p.61-84,jan.1jun., 1997.
2. Vasconcellos, D. Sistema de ensino história e geografia de Rondônia História do Estado de Rondônia, 2018.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 71(3):209–492, 2021.
4. Arnold M, Morgan E, Rumgay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. Breast. 66:15–23, 2022.
5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer. José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro, 2019.
6. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2022.
7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, IBGE Censo demográfico. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/22827-censo-demografico-2022.html> - Acesso em 11/04/2022.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, IBGE Áreas territoriais. <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/estrutura-territorial/15761-areas-dos-municipios.html>. 11/04/2023
9. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer. José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro, 2017.
10. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
11. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. International Agency for Research on Cancer; 5th ed.; vol. 2, France 2019.
12. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer, Adv Anat Pathol vol. 27, No 1, 2020
13. Atlas BI-RADS do ACR: sistema de laudos e registro de dados de imagem da mama/American College of Radiology;[tradução Angel Caracik] - 2 ed. - São Paulo: Colégio Brasileiro de Radiologia, 2016.

14. Reinert TS, Cascelli F, Andrade De Resende CA, Coelho Gonç Alves A, Sanchez V, Godo P, et al. Clinical implication of low estrogen receptor (ER-low) expression in breast cancer. *Front. Endocrinol.* ,2022.
15. Dieci MV, Griguolo G, Bottosso M, Tsvetkova V, Giorgi CA, Vernaci G, et al. Impact of estrogen receptor levels on outcome in non-metastatic triple negative breast cancer patients treated with neoadjuvant/adjuvant chemotherapy, *npj Breast Cancer*, 2021.
16. College of American Pathologists (CAP). Protocol for the Examination of Resection Specimens from Patients with Invasive Carcinoma of the Breast , 2023. Disponível em :www.cap.org/cancerprotocols.
17. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. 113(7), *J Natl Cancer Inst*, p. 808–19. 2021
18. Shah R, Rosso K, David Nathanson S. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World Journal of Clinical Oncology*. Baishideng Publishing Group Co., Vol. 5, p. 283–98. 2014.
19. Derakhshan F, Reis-Filho JS. Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 17:181–204. 2022.
20. Hortobagyi GN, Connolly JL, D’Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. Breast. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer International Publishing; p. 589–636. .2017.
21. Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg*. Vol 20(5):497-555, 1894
22. Houcheimi EB. et al, Evolution of radical mastectomy for breast cancer. *J Med Life*. Vol. 9, p. 183–6, 2016.
23. Ernard B, Isher F, Nderson TA, Ohn J, Ryant B, Argolese IGM, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer abstract Vol. 347, *N Engl J Med*. 2002.
24. Veronesi U, Volterrani F, Luini A, Saccozzi R, Vecchio M Del, Zucali R, et al. Quadrantectomy versus Lumpectomy for Small Size Breast Cancer. Vol. 26, *EurJ Cancer*. 1990.
25. De Lorenzi F, Loschi P, Bagnardi V, Rotmensz N, Hubner G, Mazzarol G, et al. Oncoplastic Breast-Conserving Surgery for Tumors Larger than 2 Centimeters: Is it Oncologically Safe? A Matched-Cohort Analysis. *Ann Surg Oncol*. Vol. 23(6), p. 852–9. 2016.

26. Campbel EJ, Romics L. Oncological safety and cosmetic outcomes in oncoplastic breast conservation surgery, a review of the best level of evidence literature. Vol. 9, Breast Cancer: Targets and Therapy. Dove Medical Press Ltd. . p. 521–30, 2017.
27. Giuliano AE, Ballman K V., McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. JAMA - Journal of the American Medical Association. Vol. 318(10), p. 918–26, 2017.
28. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol. 15(12) p.1303–10 ,2014
29. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. Lancet Oncol. Vol. 14(7), p. 609–18, 2013.
30. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CMB, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: The SN FNAC study. Journal of Clinical Oncology. Vol, 33(3), p.258–63, 2015
31. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (alliance) clinical trial. JAMA. Vol. 310(14), p.1455–61, 2013
32. Boyages J, Baker L. Evolution of radiotherapy techniques in breast conservation treatment. Vol. 7, Gland Surgery. AME Publishing Company. p. 576–95, 2018.
33. Harris JR. Fifty Years of Progress in Radiation Therapy for Breast Cancer. ASCO educational book, 2014.
34. Haussmann J, Corradini S, Nestle-Kraemling C, Bölke E, Njanang FJD, Tamaskovics B, et al. Recent advances in radiotherapy of breast cancer. Radiation Oncology. BioMed Central Ltd. Vol. 15, 2020.
35. Ben-Dror J, Shalamov M, Sonnenblick A. The History of Early Breast Cancer Treatment. Genes. MDPI. Vol. 13, 2022.
36. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): A randomised controlled trial. Lancet Oncol. Vol. 16(3), p. 266–73. 2015.
37. Pondé NF, Zardavas D, Piccart M. Progress in adjuvant systemic therapy for breast cancer. Vol. 16, Nature Reviews Clinical Oncology. Nature Publishing Group; p. 27–44 ,2019.

38. Lambertini M, Blondeaux E, Perrone F, Del Mastro L. Improving adjuvant endocrine treatment tailoring in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. Vol. 38(12), p.1258–67, 2020.
39. Chen X, Xu D, Li X, Zhang J, Xu W, Hou J, et al. Latest overview of the cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitors in breast cancer: The past, the present and the future. Vol. 10, *Journal of Cancer*. Ivyspring International Publisher; p. 6608–17, 2019.
40. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 - or BRCA2 -Mutated Breast Cancer . *New England Journal of Medicine*. Vol. 384(25), p. 2394–405., 2021.
41. Łukasiewicz S, Czeczulewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast cancer—epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—An updated review. *Cancers*. MDPI; Vol. 13, 2021.
42. Ahrendt GM, Arun BK, Colditz GA, Fejerman L, Fisher C, Gandhi S, et al. NCCN Guidelines Version 1.2023 Breast Cancer Risk Reduction Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures, 2022.
43. Evans DGR, Howell A. Breast cancer risk-assessment models. *Breast Cancer Research*. Vol. 9, 2007.
44. Dwyer, Mary. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, 2023. Disponível em: <https://www.nccn.org/home/member->. Acesso em: 16/04/2023.
45. Frasson A et al. Doenças da mama: guia de bolso baseado em evidências. 3ª ed. Vol. 1, 193–199 p. Rio de Janeiro: Atheneu; 2022.
46. Vallejo Da Silva A, Casali-Da-Rocha JC. Síndromes de câncer de mama e ovário hereditárias: O que fazer em 2015? Hereditary breast and ovarian cancer syndrome: What to do in 2015? *Rev Bras Mastologia*, vol. 24(3), p.82-87, 2014.
47. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. Vol. 23, p. 276–92. *Journal of Clinical Oncology*. 2005.
48. Gomes Da Silva JA. Ministério da Saúde Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015.
49. Da Costa Vieira RA, Formenton A, Bertolini SR. Breast cancer screening in Brazil. Barriers related to the health system. *Revista da Associação Médica Brasileira*. Vol. 63, p. 466–74, 2017.
50. Ministério da Saúde. Mamografias no SUS. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/dados-e-numeros/mamografias-no-sus> - acesso 23/04/2023.

51. Ministério da Saúde. Rastreamento do câncer de mama na população-alvo. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/dados-e-numeros/rastreamento-do-cancer-de-mama-na-populacao-alvo> - acesso 23/04/2023.
52. Manual de boas práticas - Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos. 2019.
53. Rede nacional de câncer familiar: manual operacional / Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2009.
54. Ministério da Saúde. Rastreamento/Diagnóstico. <https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/cancer-de-mama/unidade-de-atencao-primaria/rastreamento-diagnostico/#pills-rastreamento-diagnostico> - acesso 23/04/2023.
55. Simon SD, Bines J, Werutsky G, Nunes JS, Pacheco FC, Segalla JG, et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. *Breast*. Vol. 44, p.113–9, 2019.
56. Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F, Werutsky G, Simon S, Jos´ J, et al. Advanced Stage at Diagnosis and Worse Clinicopathologic Features in Young Women with Breast Cancer in Brazil: A Subanalysis of the AMAZONA III Study (GBECAM 0115). *J Global Oncol.*, 2019.
57. Rosa DD, Bines J, Werutsky G, Barrios CH, Cronemberger E, Queiroz GS, et al. The impact of sociodemographic factors and health insurance coverage in the diagnosis and clinicopathological characteristics of breast cancer in Brazil: AMAZONA III study (GBECAM 0115). *Breast Cancer Res Treat*. Vol.183(3), p.749–57, 2020.
58. Suleiman NN, Nascimento N, Botelho JMS, Coelho RC. Panorama do câncer de mama em mulheres no norte do Tocantins - Brasil. *Rev Col Bras Cir*. Vol. 44(4),p.316–22, 2017.
59. National cancer institute(NIH). Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> - acesso 10/05/2023.
60. Pereira HFB do ESA, Nunes GPS, Viapiana P de S, Silva KLT. Profile of care in young women with breast cancer in Amazonas: 11 years study. *Mastology*. Vol. 29(1), p.20–4, 2019.
61. Fujimoto RHP, Koifman RJ, da Silva IF. Survival rates of breast cancer and predictive factors: A hospital-based study from western amazon area in Brazil. *Ciencia e Saude Coletiva*. Vol. 24(1),p.261–73, 2019.
62. Rocha FS, Silva W dos S, Nascimento ER do, Bacciotti AM. Epidemiological profile of breast cancer in a reference hospital in the North Region. *Mastology*. Vol. 3(3), p.169–75, 2018.

63. da Costa Vieira RA, Sant'Anna D, Laus AC, Bacchi CE, Silva RJC, de Oliveira-Junior I, et al. Genetic Ancestry of 1127 Brazilian Breast Cancer Patients and Its Correlation With Molecular Subtype and Geographic Region. *Clin Breast Cancer*, 2023.
64. Ministério da Saúde. Tempo para o início do tratamento. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/dados-e-numeros/tempo-para-o-tratamento> - acesso 15/05/2023.
65. National cancer institute(NIH). Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> - acesso 15/05/2023.
66. Cruz S de JV, Ribeiro AKP de L, Pinheiro M da CN, Carneiro VCCB, Neves LMT, Carneiro SR. Five-year survival rate and prognostic factors in women with breast cancer treated at a reference hospital in the Brazilian Amazon. *PLoS One*. Vol. 17(11):e0277194, 2022.
67. Angeli D, Salvi S, Tedaldi G. Genetic predisposition to breast and ovarian cancers: How many and which genes to test? *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; Vol. 21, 2020.
68. Dobbin EAF, Medeiros JAG, Costa MSCR, Rodrigues JCG, Guerreiro JF, Kroll JE, et al. Identification of variants (Rs11571707, rs144848, and rs11571769) in the BRCA2 gene associated with hereditary breast cancer in indigenous populations of the brazilian amazon. *Genes (Basel)*. Vol. 12(2), p. 1–10, 2021.