

GENÉTICA, DIAGNÓSTICO E FERRAMENTAS DE PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA NO BRASIL

GENETICS, DIAGNOSIS AND PROGNOSIS TOOLS OF BREAST CANCER IN BRAZIL

CAROLINA MORAES¹, NATÁLIA MELO², FERNANDA TACON¹, CAROLINA MENDONÇA¹ E WALDEMAR AMARAL¹

RESUMO

Diversas evidências apontam a influência da genética no desenvolvimento de doenças. As alterações cromossômicas, deleções e alterações na expressão gênica participam ativamente na fisiopatologia das doenças e direcionam a conduta clínica e o tratamento. A detecção de alterações genéticas e sua associação com as características fenotípicas favorecem uma nova perspectiva de tratamento e diagnóstico para tumores de mama. Este câncer é conhecido pela sua complexidade genética, molecular e histopatológica que apresentam cursos clínicos variáveis. Artigos recentes discutem quais as síndromes estão associadas ao câncer de mama hereditário, classificação molecular, diagnóstico, quais as ferramentas de prognóstico molecular para detecção, conduta clínica e tratamento para tumores da mama. Com isso, o artigo tem por objetivo abordar os fatores relacionados à genética, diagnóstico e ferramentas de prognóstico do câncer de mama disponíveis no sistema público de saúde do Brasil

DESCRIPTORES: CÂNCER DE MAMA, GENÉTICA, BIOMARCADORES, DIAGNÓSTICO, PROGNÓSTICO.

ABSTRACT

Several evidences point to the influence of genetics in the development of diseases. Chromosome changes, deletions and changes in gene expression. Actively participate in the pathophysiology of diseases and guide clinical management and treatment. The detection of genetic changes and their association with phenotypic characteristics favor a new perspective of treatment and diagnosis for gynecological diseases related to breast tumors. This cancer is known for its genetic, molecular and histopathological complexity, which presents variable clinical courses. Recent articles discuss which syndromes are associated with hereditary breast cancer, molecular classification, diagnosis, which are the molecular prognostic tools for detection, clinical management and treatment for breast tumors. Thus, the article aims to address the factors related to genetic, diagnosis and prognostic tools for breast cancer in Brazil.

KEYWORDS: BREAST CANCER, GENETICS; BIOMARKERS, DIAGNOSE, PROGNOSIS.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o câncer tornou-se um problema de saúde pública mundial. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que para ano 2030, o câncer será responsável por 75 milhões de pessoas acometidas e 17 milhões de mortes. No Brasil, para os anos 2020-2022, estimou-se a ocorrência de 625 mil casos novos de câncer. Na população feminina destaca-se o câncer mais incidente, o câncer de mama, e o mais letal câncer de ovário^{1,2}.

O câncer de mama é uma compilação de distintas malignidades que se manifestam nas glândulas mamárias. Este câncer é conhecido pela sua complexidade genética, molecular e histopatológica que apresentam cursos clínicos variáveis^{3,4}. No Brasil são esperados 66.280 casos novos de câncer de mama em 2020-2022, com um risco estimado de 61,61 casos a cada 100.000 mulheres¹.

Em 2017 ocorreram 16.724 mortes por câncer de mama (16,16/100 mil mulheres) no Brasil. Em nível mundial, cor-

1 - Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás (UFG).

2 - Doutora em Ginecologia, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

1 - Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás (UFG).

1 - Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás (UFG).

1 - Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás (UFG) e Livre-docente pela Universidade Federal de São Paulo.

responde a 18,2% de todas as mortes por câncer⁵. Para um controle eficaz do câncer de mama, a detecção precoce da doença é de extrema importância. Essa medida ajuda a diminuir a mortalidade, além de minimizar repercussões sociais e psíquicas. Dessa forma, as políticas de saúde pública são fundamentais para aumentar o conhecimento da população em relação as medidas preventivas e oferecer o acesso da população à serviços de rastreamento mamográfico^{1,6-7}.

Este artigo tem por objetivo abordar os fatores relacionados à genética, diagnóstico e ferramentas de prognóstico do câncer de mama no Brasil.

ETIOLOGIA

Os fatores de risco para o câncer de mama, podem ser divididos em fatores genéticos e não genéticos. Dentre os fatores genéticos, tem sido bem documentado que o risco de desenvolver câncer de mama dobra na presença de um parente de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) diagnosticado com câncer de mama⁸. Porém, estudos mais recentes demonstraram que não há associações estatisticamente significativas entre consanguinidade e câncer de mama, embora haja uma tendência de proteção contra um histórico de consanguinidade^{9,10}.

O câncer de mama hereditário é responsável por 10% dos cânceres de mama, metade dos quais são devidos a mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2 (Tabela 1). A susceptibilidade genética do carcinoma mamário é herdada de maneira autossômica dominante e pode ser transmitida por ambos os sexos através das mutações em genes como o BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, ATM e STK11/LKB1, entre outros. O impacto da mutação BRCA1 e BRCA2 se expande além do câncer de mama, podendo estar também associado ao aumento no risco de câncer de ovário^{3, 11}.

Os cânceres BRCA1 mutados são cânceres, geralmente, do tipo carcinoma ductal infiltrativo com grau histológico III. Apresentam infiltrado linfocitário e necrose quando comparado com tumores da mesma categoria sem a mutação de BRCA1. As pacientes geralmente apresentam idade < 55 anos. A maioria dos cânceres do BRCA1 carecem de expressão do receptor de estrogênio (ER) e progesterona (PR), do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) e expressam marcadores basais, como as citoqueratinas (5,6,14,17), receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e beta-caderina. Já os cânceres BRCA2 mutados são do tipo lobular invasivo, apresentando alto grau histológico, mas são frequentemente ER positivo¹².

O estilo de vida e fatores de risco relacionados ao comportamento pessoal são responsáveis por cerca de 85% dos cânceres de mama. Estes cânceres podem ser causados por mutações que ocorrem devido a processos de envelhecimento e fatores de risco relacionados ao estilo de vida. Os principais fatores de

risco para o desenvolvimento de câncer de mama são: idade avançada, características reprodutivas, história familiar e pessoal, hábitos de vida e influências ambientais. Dentre as características reprodutivas, sabe-se que a menarca precoce (aos 11 anos ou menos), a menopausa tardia (aos 55 anos ou mais), a primeira gestação após os 30 anos e a nuliparidade podem aumentar o risco de câncer de mama. A influência da amamentação, do uso de contraceptivos e da terapia de reposição hormonal (TRH), após a menopausa, ainda são controversas^{3, 13, 14}.

Tabela 1. Síndromes associadas ao câncer de mama hereditário.

Síndrome	Gene envolvido	Características clínicas
Câncer de mama hereditário	BRCA1 (17q21)	Câncer de mama, alto risco (50 e 80%) Câncer de ovário, alto risco (40 e 50%)
Câncer de mama hereditário	BRCA2 (13q12.3)	Câncer de mama, alto risco (50 e 70%) Câncer de ovário, risco intermediário (10%) Câncer de próstata Câncer de pâncreas Melanoma
Mutações no PALB2	PALB2 (16p12.2)	Alto risco de desenvolvimento de câncer de mama (risco de câncer de mama para portadores de mutação em PALB2 pode se sobrepor com a mutação BRCA2)
Mutações CHEK2	CHEK2 (22q12.1)	Câncer de mama, risco intermediário Sarcomas Tumores cerebrais
Síndrome de Li-Fraumeni	TP53 (17p13.1)	Alta penetração para câncer de mama em tenra idade Risco de sarcomas de tecidos moles e osteossarcomas, tumores cerebrais, leucemia e carcinoma adrenocortical

Fonte: Adaptado de Pareja; Marchio; Reis-Filho (2018).

A influência da atividade física, em mulheres que foram acometidas pelo câncer de mama, demonstra grandes benefícios físicos (melhora do metabolismo, do sistema endócrino, respiratório, cardíaco e esquelético), psíquicos e sociais, melhorando a qualidade de vida dessas pacientes. Sendo que, é necessário respeitar a individualidade, a frequência e duração de cada exercício^{15, 16}.

Em relação aos hábitos alimentares e controle de peso, as recomendações para as mulheres com variantes do gene da linha germinativa patogênica BRCA 1/ 2, são as mesmas da população em geral¹⁷. A ingestão de bebidas alcoólicas ainda é bastante controversa, alguns estudos correlacionam ingestão de álcool e aumento do risco de câncer de mama 18-20, enquanto outros demonstram baixa evidência dessa associação^{21, 22}. Porém, considerando os danos já conhecidos do álcool, o uso não é aconselhável.

O conhecimento dos fatores de risco para o câncer de mama permite a identificação de pacientes com alto risco para

o desenvolvimento desta doença. No Brasil, a identificação dos fatores de risco e da doença em seu estágio inicial, bem como o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico desta neoplasia²³.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico precoce e o rastreamento do câncer de mama são condutas primordiais para a prevenção desta doença, contribuindo para a redução da mortalidade por essa neoplasia²³. Apesar do avanço do diagnóstico molecular, o rastreamento e detecção precoce do câncer de mama é feito através de exames de imagem. Diversas pesquisas buscam validar testes moleculares para rastreamento inicial do câncer de mama, entretanto, até o momento, nenhuma técnica foi aprovada²⁴. Portanto, o conhecimento dos exames de imagens utilizados na rotina dos serviços de saúde no Brasil, bem como suas principais indicações e achados sugestivos de malignidade, são importantes para melhor compreensão das condutas clínicas adotadas diante de uma lesão cancerosa.

O Ministério da Saúde (MS) não recomenda o exame clínico das mamas como estratégia de rastreamento, em função de ser incerto o balanço entre possíveis danos e benefícios²³. Contudo, os autores reforçam que o exame clínico das mamas faz parte do exame da mulher e deve ser realizado de rotina, principalmente no Brasil, onde o acesso aos exames de rastreamento pode não estar ao alcance de toda a população.

Além do rastreio mamográfico, a conscientização sobre os sinais e sintomas suspeitos e o encaminhamento para serviço de diagnóstico de câncer mamário são primordiais. Um dado recentemente publicado demonstra desigualdades no acesso a exames de rastreamento no Brasil, quando se analisa o nível de escolaridade e cor ou raça²⁵, sendo a educação da população sobre a importância da saúde das mamas, de extrema relevância.

O rastreamento com a mamografia é a estratégia de saúde pública que tem sido adotada pelo MS, sendo indicada para a população de baixo risco, com idade entre 50 e 69 anos, de dois em dois anos. Salienta-se que mulheres com alto risco para desenvolvimento de câncer de mama, com mutações genéticas hereditária, devem ter acompanhamento clínico individualizado^{23,25}.

A recomendação preconizada pelo MS diverge das recomendações da Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR) e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), que recomendam a mamografia anual para as mulheres a partir dos 40 anos de idade²⁶. Contudo, os questionamentos implicados acerca da faixa etária ideal de rastreamento do câncer de mama, fogem dos objetivos desta revisão.

Houve aumento de 19% da oferta de mamografias de rastreamento no SUS entre os anos de 2012 e 2017, sendo realizadas 4.609.094 mamografias no ano de 2018²⁵. A mamografia apresenta sensibilidade entre 40-73% e especificidade de 35-98%, sendo considerada a única metodologia adequada para o rastreamento^{26,27}. Também é indicada para acompanhamento pré e pós terapêutico de pacientes com câncer de mama, planejamento cirúrgico e pesquisa de sítio primário em câncer oculto. No Brasil, as regiões Norte e Centro-Oeste apresentam as menores razão de exames por mulheres rastreadas no SUS, quando comparadas as demais regiões do país²⁵.

Nódulos espiculados, de limites mal definidos com distorção do parênquima adjacente e presença de microcalcificações pleomórficas agrupadas são achados sugestivos de malignidade na mamografia. O Colégio Americano de Radiologia propôs em 1992 o sistema Bi-RADS, que estabelece categorias para a classificação dos achados mamográficos e foi adotado pela SBM²⁷.

O MS não recomenda o rastreamento do câncer de mama com ultrassonografia das mamas, seja isoladamente, seja em conjunto com a mamografia²⁵. Contudo, na prática clínica, a ultrassonografia é utilizada principalmente, para auxiliar a ajustar o BI-RADS mamográfico quando a avaliação mamográfica é incompleta e nos casos de achados propavelmente benignos e os de baixa suspeita de malignidade²⁷. Novamente, as discussões envolvendo a eficácia do rastreamento do câncer de mama, através da ultrassonografia, fogem dos escopos deste estudo.

Salienta-se, entretanto, que ultrassonografia apresenta duas importantes vantagens sobre a mamografia na investigação diagnóstica do câncer de mama: a ausência do uso de radiação ionizante, o que reforçaria seu uso em lactantes e gestantes, e o fato de sua acuidade diagnóstica não depender da densidade mamária, sendo interessante o uso em mamas densas. Os achados ultrassonográficos sugestivos de malignidade são margens irregulares, ipoecogenicidade, presença de sombra acústica posterior, entre outros. Todavia, é importante ressaltar que uma das maiores limitações deste método, é o fato de ele ser operador-dependente²⁸.

Assim como a ultrassonografia, a ressonância magnética não é recomendada pelo MS²⁶. Na prática clínica é utilizada em casos selecionados, com indicações precisas e criteriosas, pois é um exame de alto custo que, embora muito sensível, é pouco específico²⁸.

CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR

A iniciação do câncer de mama, de acordo com o modelo de origem clonal, ocorre devido a alterações de transformação genética e epigenética em uma única célula. A progressão é estabelecida pelo acúmulo de alterações genéticas combinadas com a seleção clonal e expansão da célula tumoral^{29, 30}.

Uma vez detectadas através de exames de imagem, as lesões mamárias são classificadas como benignas e malignas, de acordo com as características das células tumorais, observadas através de diversas técnicas aplicadas nos tecidos biopsiados, como a imuno-histoquímica, histologia, microscopia eletrônica, entre outras. Características que conferem as células padrão de malignidade são: redução da apoptose, replicação imortalizada, proliferação descontrolada, reprogramação energética, evasão do sistema imune, angiogênese e metástase^{29, 30}.

Ademais, histologicamente, o câncer de mama engloba uma extensão de subtipos, sendo o mais comum o carcinoma ductal-infiltrante não especificado (70 a 80% dos casos), seguido pelo carcinoma lobular infiltrante (5 a 15% dos casos), e pelos outros tipos histológicos³¹. Os cânceres também são classificados segundo o grau de diferenciação, proliferação e fenótipo celular²⁴. Em geral, essa classificação é adotada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que recentemente publicou uma atualização sobre a classificação dos tumores de mama³².

O câncer de mama difere significativamente em relação ao prognóstico e ao tratamento, em virtude dos diferentes padrões moleculares que pode expressar. Dessa forma, marcadores moleculares determinam a conduta terapêutica desta doença, sendo a avaliação molecular realizada pela técnica de imuno-histoquímica, que consiste na marcação do tecido mamário por anticorpos específicos^{33, 34}.

A estratificação molecular dos cânceres de mama relaciona-se à expressão gênica do ER (subtipos luminais), HER2, proliferação e um cluster único de genes chamados aglomerado basal^{35, 36}. São geralmente divididos em cinco subtipos: Luminal A, Luminal B, HER2+, triplo negativo (basal) e normal-like (Tabela 2).

O subtipo Luminal A é caracterizado por tumores que expressam o ER e PR, sendo o mais comum dos cinco subtipos. Estes possuem negatividade de HER/Erbb2 e alta positividade para citoqueratinas 7/8/18/19, além de apresentarem valor de Ki-67 (marcador de proliferação) inferior a 14%. Os tumores

luminais A possuem baixo grau, crescimento lento, além de serem responsivos a terapias anti-estrogênicas³⁶.

Os tumores Luminal B apresentam positividade para ER, PR e podem ou não expressar HER2/Erbb2. Este subtipo apresenta baixa ou moderada expressão de citoqueratinas 7/8/18/19 e possuem valor de Ki-67 maior que 14%. São tumores de bom prognóstico, mas quando comparados ao luminal A, são menos diferenciados e apresentam pior prognóstico³⁶.

Neoplasias de mama classificadas como HER2+ possuem positividade aumentada para HER2/Erbb2, e negatividade para ER e PR. Cânceres enriquecidos com HER2+ crescem rápido, possuem comportamento agressivo, curta sobrevida livre de doença e pior prognóstico, entretanto são responsivos a terapias direcionadas a proteína HER2³⁶.

O subtipo triplo negativo, também denominado basal, apresenta ausência de expressão dos receptores hormonais (ER/PR) e HER2. Triplo negativos são comuns em mulheres com mutações no gene BRCA1, com menos de 40 anos e afro-americanas. Este subtipo é composto por tumores agressivos, de alto grau histológico, que geralmente se comportam de maneira mais agressiva que os outros tipos de câncer de mama³.

O subtipo normal-like é semelhante ao Luminal A, apresenta positividade aos receptores ER e ou PR, negatividade ao HER2, e tem baixos níveis de proteína Ki-67. Este possui bom prognóstico, porém quando comparado ao câncer Luminal A, apresenta pior prognóstico³.

FERRAMENTAS DE PROGNÓSTICO MOLECULAR

Pacientes com câncer possuem características biológicas, patológicas e clínicas que, utilizadas sozinhas ou em combinação, podem prever a probabilidade de recidiva da doença ou sobrevivência do paciente, numa situação sem tratamento. Tipo tumoral, tamanho e classificação, além de comprometimento ou não do tecido linfóide adjacente, são considerados fatores prognósticos do câncer de mama³⁷. Contudo, em vir-

Tabela 2. Subtipos moleculares dos cânceres de mama e a terapia indicada.

SubtiposMoleculares	Padrão de Imunomarcção	Características	Tratamento
Luminal A	ER+, PR±, HER2-, Baixo Ki67	Epidemiologia: 70% dos casos Prognóstico: Bom	Terapia Hormonal Ex: (Tamoxifeno) AlvoTerapia
Luminal B	ER±, PR±, HER2-, Alto Ki67	Epidemiologia:10% e 20% dos casos Prognóstico: Bom< Luminal A	Terapia Hormonal AlvoTerapia
HER2	ER-, PR-, HER2+	Epidemiologia: 5%-15% Prognóstico: Ruim	AlvoTerapia (Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib)
TriploNegativo	ER-, PR-, HER2-	Epidemiologia: 15%-20% dos casos	Limitada AlvoTerapia
Normal-Like	ER+, PR±, HER2-, Baixo Ki67	Epidemiologia: Raro Prognóstico: Bom< Luminal A	AlvoTerapia

Fonte de Feng et al. (2018): Adaptado

tude da maior compreensão da biologia do câncer de mama e do conhecimento de seus diferentes padrões moleculares, ferramentas de prognóstico para essa doença estão sendo desenvolvidas e validadas com base nas principais alterações da carcinogênese, como alterações epigenéticas, inibição de supressores tumorais, expressão aumentada de oncogenes, instabilidades cromossômicas, alterações nas vias de reparo, entre outras²⁴.

O Oncotype DX® e o MammaPrint são os testes validados e liberados para a rotina clínica no Brasil. O Oncotype DX®, certamente, é o teste mais utilizado. Os genes analisados permitem a avaliação do ER, da proliferação celular, do HER2 e da invasão celular do câncer de mama. Já o MammaPrint avalia a expressão de genes envolvidos no ciclo celular, proliferação, invasão, metástase, angiogênese e transdução de sinal²⁴. A tabela 3 resume as principais características destas ferramentas de prognóstico molecular.

Outras ferramentas de prognóstico molecular são complementares e realizadas por decisões entre paciente e médico e também quando os tumores não entram nas especificações requeridas do teste. Em geral, são válidos para tumores pequenos, sem metástase, RE positivo e HER2 negativo²⁴.

Cabe salientar que o Oncotype DX® e o MammaPrint são testes caros, o que pode limitar o seu uso rotineiramente. Contudo, uma recente pesquisa realizada em nosso país, verificou que o Oncotype DX® foi capaz de identificar, com segurança e precisão, pacientes que realmente necessitavam de quimioterapia adjuvante, evitando o tratamento desnecessário em alguns casos. Esse estudo conclui, portanto, que além da redução do impacto clínico nas pacientes portadoras de câncer de mama, essa ferramenta foi capaz de reduzir o impacto econômico para o sistema de saúde, devendo ser considerada a sua incorporação ao Sistema Único de Saúde³⁸.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Projeto Genoma permitiu o sequenciamento do ácido desoxirribonucleico (DNA) humano e iniciou a era da medicina personalizada. O rastreamento de marcadores genéticos associados ao câncer podem auxiliar: na triagem populacional, diagnóstico diferencial em pacientes sintomáticos, estadia-

mento clínico, indicador de prognóstico, no diagnóstico e no seguimento da monitorização da eficiência terapêutica. Estas aplicações são, atualmente, mais aplicadas em doenças como o câncer mama, contudo, o Brasil ainda possui o desafio de incorporar estas técnicas e tratamentos nos sistemas de saúde de maneira individualizada, eliminando tratamentos agressivos e o otimizando a custo-efetividade das quimioterapias.

REFERÊNCIAS

1. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020. Brasil: Ministério da Saúde/ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (2020). Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2020/sintese-de-resultados-comentarios.asp>. Acesso em: 17 de março de 2021.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68: 394-424.
3. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zang Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes and Diseases*. 2018; 5(2): 77-106.
4. Bastos DR. Risk factors related to breast cancer development. *Mastology*, 2019; 29(4): 218-223.
5. Chlebowski RT, Luo J, Anderson GL, Barrington W, Reding K, Simon MS, et al. Weight loss and breast cancer incidence in postmenopausal women. *Cancer*, 2018; 15, p. 205-212.
6. Ozmen V, Boylu S, Ok E, Canturk NZ, Celik V, Kapkac M, et al. Factors affecting breast cancer treatment delay in Turkey: a study from Turkish Federation of Breast Diseases Societies. *Eur J Public Health*. 2015; 25(1): 9-14.
7. Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE, Rosner B. Family history and risk of breast cancer: Nurses' health study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012; 133(3): 1097-104.
8. Wild JB, Hwang MJ, Jones G. A meta-analysis of consanguinity and breast cancer. *Ir J Med Sci* 2018; 187(4): 895-99.
9. Lazarev I, Flaschner M, Geffen DB, Ariad S. Breast cancer in Bedouin-Arab patients in southern Israel: epidemiologic and biologic features in comparison with Jewish patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(18): 7533-37.
10. Larsen MJ, Thomassen M, Gerdes AM. Hereditary Breast Cancer: Clinical, Pathological and Molecular Characteristics. *Breast CanCer: Basic and Clinical Research*, 2014; (3): p.145-55.
11. Pareja F, Marchiò C, Reis-Filho JS. Molecular diagnosis in breast cancer. *Diagnostic Histopathology*. 2018; 24 (2): 72-82.
12. Harvie M, Howell A, Evans DG. Can diet and lifestyle can prevent breast cancer: what is the evidence? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2015: e66-73.
13. Dowsett M, Folkard E. Reduced progesterone levels explain the reduced risk of breast cancer in obese premenopausal women: a new hypothesis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015 ; 149: 1 – 4.
14. Filha JGL, Miranda AKP, Júnior FFM, Costa HA, Figueiredo KRFV, Junior MNSO, et al. Influences of physical exercise on quality of life in two groups of breast cancer patients. *Rev Bras Ciênc Esporte*. 2016; 38(2): 107-14.
15. Silva APA, Ferreira TTC, Santos IBVM, Henrique GCF, Correia TY. A influência do exercício físico na qualidade de vida de adultos sobreviventes de câncer. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2019; (34), p. 1-8.

Tabela 3. Ferramentas de prognóstico molecular

Ferramenta	Nº de genes avaliados	Técnica	Indicação	Interpretação
Oncotype DX® (Genomic Health, Redwood City, CA, USA)	21 genes	PCR em tempo real	Avaliação de Recorrência	score de recorrência (0-100) score < 18: baixo risco score 18 – 30: intermediário e score ≥ 31: avançado
MammaPrint (Agilent, Amsterdam, The Netherlands)	70 genes	Microarray	Avaliação de Metástase	Alto risco: taxas elevadas para chances de metástase; baixo risco: menores taxas para metástase.

16. Coletta AM, Peterson SK, Gatus LA, Krause KJ, Schembre SM, Gilchrist SC et al. Diet, weight control, physical activity and risk of ovarian and breast cancer in women with pathogenic genetic variants of BRCA1 / 2: systematic review. *Hered Cancer Clin Pract.* 2020; 18 (1): 5.
17. Shield KD, Soerjomataram I, Rehm J. Alcohol use and breast cancer: a critical review. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016; 40(6): 1166-81.
18. Howell A, Anderson AS, Clarke RB, Duffy SW, Evans DG, Garcia-Closas M et al. Determination of risks and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2014; 16: 446.
19. Liu Y, Ngugen N, Colditz GA. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. *Women's Health.* 2015; 11(1): 65-77.
20. Ali AMG, Schmidt MK, Bolla M, Wang Q, Gago-Dominguez M, Castelao JE, et al. Alcohol consumption and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis based on the literature and collaborative data analysis for 29,239 cases. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2014; 23(6): 934-45.
21. Cybulski C, Lubinski J, Huzarski T, Lynch HT, Randall SA, Neuhausen SL, et al. Prospective assessment of alcohol consumption and the risk of breast cancer in patients with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Breast Cancer Res Treat.* 2015, 51(2):435-41.
22. Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva. Informativo Detecção Precoce. Rio de Janeiro: INCA, ano 6, n. 1, jan/abr. 2015b.
23. Delmonico L, Alves G, Amaral LFP. A biologia do câncer de mama e testes moleculares de prognóstico. *Revista HUPE.* 2015;14(Supl. 1): 59-65.
24. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//a_situacao_ca_mama_brasil_2019.pdf. Acesso em: 17 de março de 2021.
25. Urban LABD, Chala LF, Bauab SP, Schaefer MB, Santos RP, Maranhão NMA, Kefalas AL, Kalaf JM, Ferreira CAP, Canella EO, Peixoto JE, Amorim HLE, Camargo Junior HSA. Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para o rastreamento do câncer de mama. *Radiol Bras.* 2017;50(4):244-49. 86552155115
26. American College Radiology. Atlas BIRADS® do ACR: sistema de laudos e registro de dados de imagem da mama. 5. ed. Tradução de Angela Caracik. São Paulo: Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, 2016.
27. Rogerio GV, Gilberto U, Tarciso S, Karinie MV. Ultrassografia mamária: aspectos contemporâneos. *Com. Ciências Saúde* – 22. 2011. Sup 1:S129-S140.
28. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100(1): 57-70.
29. Harwansh RK, Deshmukh R. Breast cancer: An insight into its inflammatory, molecular, pathological and targeted facets with update on investigational drugs. *Critical Reviews in Oncology / Hematology.* 2020; 154: 103070.
30. Lakhani SR (ed.) WHO Classification of Tumours of Breast. Geneve: International Agency for Research on Cancer, 2012.
31. PuayHT, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S. et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology.* 2020; 77: 181-185.