

Prevalência do subtipo molecular triplo negativo em pacientes com Câncer de Mama em hospital de referência da Amazônia

Prevalence of triple negative molecular subtype in patients with Breast Cancer in a reference hospital in the Amazônia

DOI:10.34119/bjhrv5n4-005

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

Fabiana Martins da Silva

Médica Residente de Ginecologia e Obstetrícia
Instituição: Universidade Federal do Amazonas (UFAM)
Endereço: R Afonso Pena, 1053, Centro
E-mail: fabiana.fabi.martins@gmail.com

Thais Cristina Fonseca da Silva

Acadêmica de Medicina
Instituição: Universidade Federal do Amazonas (UFAM)
Endereço: R Afonso Pena, 1053, Centro
E-mail: thascristina7@gmail.com

Henrique Vieira Pereira

Acadêmico de Medicina
Instituição: Universidade Federal do Amazonas (UFAM)
Endereço: R Afonso Pena, 1053, Centro
E-mail: Henrique.vpereira@hotmail.com

Tainah Bezerra Pinheiro

Acadêmica de Medicina
Instituição: Universidade Federal do Amazonas (UFAM)
Endereço: R Afonso Pena, 1053, Centro
E-mail: tainah_pinheiro@hotmail.com

Márcio Henrique de Carvalho Ribeiro

Acadêmico de Medicina
Instituição: Universidade Nilton Lins (UNL)
Endereço: Av. Prof. Nilton Lins, 3259, Flores, Manaus - AM,
CEP: 69058-0306, 6 Km
E-mail: Hmarcio504@gmail.com

Lucas Barbosa Arruda

Acadêmico de Medicina

Instituição: Universidade Nilton Lins (UNL)

Endereço: Av. Prof. Nilton Lins, 3259, Flores, Manaus - AM,

CEP: 69058-0306, 6 Km

E-mail: lucasarrudamustang71@gmail.com

Hilka Flávia Barra Espirito Santo Alves Pereira

Doutora pelo Programa de Pós Graduação em Tocoginecologia Botucatu (UNESP)

Instituição: Universidade Nilton Lins (UNL)

Endereço: Av. Prof. Nilton Lins, 3259, Flores, Manaus - AM,

CEP: 69058-0306,6 Km

E-mail: hilkaespiritosanto@me.com

RESUMO

Introdução: O subtipo triplo negativo é conhecido por apresentar um comportamento agressivo e se refere a tumores que não expressam receptores de estrogênio, progesterona e HER2. Metodologia: É um estudo epidemiológico observacional, transversal e retrospectivo que abrange o período de 2010 a 2014. Foram analisados 1208 prontuários de pacientes com câncer de mama primário dispensados pelo Laboratório de Patologia da FCECON. A tabulação dos dados foi feita através do Microsoft® Office Excel 2013 e a análise foi conduzida através do software estatístico R versão 3.5.3 (R Core Team). Objetivos: Avaliar a frequência do subtipo triplo negativo e correlacionar com a idade, tipo histológico, estadiamento e tratamento inicial das pacientes com câncer de mama da FCECON-AM. Resultados: Dos prontuários analisados, 147 (12,2%) das mulheres possuíam subtipo triplo negativo, a idade das pacientes variou de 33 a 85 anos, com idade média de $53,6 \pm 11,9$ anos, mediana igual a 52 e a maioria das pacientes eram procedentes de Manaus (60%). No que concerne ao tipo histológico, o ductal foi o mais frequente(86,4%); em relação ao estadiamento clínico, os estádios IIA e IIIB foram os mais frequentes, com 25,9% e 27,2% respectivamente; sobre a abordagem terapêutica inicial, a mastectomia esteve presente em 57,8% dos casos. Conclusão: Conclui-se que a faixa etária de 41 a 48 anos foi a que mais apresentou o subtipo triplo negativo (23,8%). Além disso, o tratamento inicial mais frequente foi a mastectomia.

Palavras-chave: tumores, prevalência, idade, estadiamento, Câncer de Mama.

ABSTRACT

Introduction: The triple negative subtype is known to present an aggressive behavior and refers to tumors that do not express estrogen, progesterone and HER2 receptors. Methodology: This is an observational, cross-sectional and retrospective epidemiological study covering the period from 2010 to 2014. 1208 medical records of patients with primary breast cancer discharged by the Pathology Laboratory of FCECON were analyzed. Data tabulation was performed using Microsoft® Office Excel 2013 and the analysis was conducted using statistical software R version 3.5.3 (R Core Team). Objectives: To evaluate the frequency of the triple negative subtype and correlate it with age, histological type, staging and initial treatment of breast cancer patients from FCECON-AM. Results: Of the medical records analyzed, 147 (12.2%) of the women had a triple negative subtype, the age of the patients ranged from 33 to 85 years, with a mean age of 53.6 ± 11.9 years, median equal to 52 and most patients were from Manaus (60%). Regarding the histological type, ductal was the most frequent (86.4%); in relation to clinical staging, stages IIA and IIIB were the most frequent, with 25.9% and 27.2% respectively; regarding the initial therapeutic approach, mastectomy was present in 57.8% of the cases.

Conclusion: It is concluded that the age group from 41 to 48 years old was the one that most presented the triple negative subtype (23.8%). In addition, the most frequent initial treatment was mastectomy.

Keywords: tumors, prevalence, age, staging, Breast Cancer.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo mais prevalente e incidente de neoplasia em mulheres no Brasil e no mundo depois do câncer de pele não melanoma. Estima-se para 2020 sendo responsável por 29,7% dos novos casos dentro do gênero feminino no país [1].

O prognóstico da doença não depende apenas de fatores como a idade e o tempo de evolução da neoplasia, mas depende também de outros fatores que são intrínsecos àqueles. O tipo histopatológico e o perfil imunohistoquímico (classificação molecular), assim como o estadiamento, definem a melhor conduta concernente à extensão da exérese cirúrgica e ao tratamento adjuvante. Tal informação também é fundamental para a previsão do prognóstico individual de cada paciente [3,4,5 e 6].

Esta neoplasia também possui uma classificação em subtipos moleculares. Os subtipos luminais são aqueles cujos genes alterados são essencialmente os mesmos responsáveis pela regulação do funcionamento normal da mama, e suas células neoplásicas possuem similaridade com as células mamárias normais, chamadas células luminais, pois ficam em contato direto com o lúmen dos ductos mamários [10 e 11].

O subtipo molecular luminal A representa 60% dos casos de carcinoma de mama e o melhor prognóstico em relação aos demais. Na maioria dos casos, apresentam receptor de estrogênio positivo e baixo grau histológico. Classificam-se como luminais A os tumores positivos para receptor de estrogênio (RE) e/ou receptor de progesterona (RP), negativos para amplificação e/ou superexpressão de HER2 e um índice de Ki-67 (marcador de proliferação celular utilizado para avaliar o prognóstico, visto que os tumores que mais se dividem apresentam Ki-67 mais elevado) inferior a 14% [12 e 13].

Já os tumores do subtipo luminal B são caracterizados por expressarem genes associados ao HER2 e a um maior número de genes de proliferação celular, tais como Ki-67, CCNB1 e MYBL2, o que indica um pior prognóstico em relação aos tumores luminais A. Além disso, apresenta positividade de pelo menos um dos receptores hormonais; HER2 positivo; e, quando o HER2 é negativo, tem um índice de Ki-67 igual ou superior a 14%. Este subtipo também é

significativamente associado a um maior risco de recorrência e a uma menor sobrevida livre da doença [14].

Outro tipo molecular é o de superexpressão de HER que, como indica o próprio nome, possui uma expressão elevada da oncoproteína HER2, mas apresenta negatividade para receptores hormonais. Esse subgrupo apresenta o segundo pior prognóstico em relação aos outros[15].

Por último, apresenta-se o subtipo molecular triplo negativo, que se refere a tumores que, quando analisados por imunohistoquímica, não expressam receptores de estrogênio, progesterona e HER2. Este subtipo representa 15% a 20% dos casos de câncer de mama no mundo e afeta, geralmente, mulheres com menos de 50 anos, afrodescendentes e predominantemente na pré-menopausa. Além disso, é conhecido por apresentar um comportamento agressivo e por ter pobre resultado com o uso da hormonioterapia, com altas taxas de recorrências e sobrevida inferior, bem como possuem características histológicas desfavoráveis, como baixa diferenciação e alto grau histológico [16].

O conhecimento do perfil molecular de pacientes diagnosticadas com câncer de mama em hospital de referência é indispensável, visto que ao demonstrar o perfil de pacientes atendidas na Amazônia, se pode definir qual o melhor método diagnóstico e tratamento para essa população. O subtipo triplo negativo chama atenção devido seu aspecto mais agressivo e pela característica de acometimento de pacientes, em geral, mais jovens. Dessa forma, o objetivo do trabalho é de avaliar a frequência do subtipo molecular triplo negativo em pacientes com câncer de mama atendidas na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON-AM) no período de 2010 a 2014, relacionando a frequência do subtipo molecular triplo negativo com a idade das pacientes, correlacionando a frequência do tipo histológico das pacientes com subtipo, relacionando a frequência do subtipo molecular triplo negativo e o estadiamento das pacientes e fazendo associação da frequência com a abordagem terapêutica inicial.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo epidemiológico observacional, transversal, retrospectivo sobre pacientes do sexo feminino que apresentem câncer de mama primário do subtipo triplo negativo, abrangendo o período de 1º de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2014 realizado na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON-AM) .

Foram analisados 1208 prontuários de pacientes com câncer de mama primário, cujos laudos

serão dispensados pelo Departamento de Anatomia Patológica no período de 1º de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2014.

As variáveis analisadas foram: idade, tipo histológico, estadiamento, abordagem terapêutica inicial e painel molecular. Para a coleta, foi utilizada uma ficha contendo as variáveis.

O recrutamento dos dados foi realizado através da análise de prontuários físicos das pacientes cujos laudos serão dispensados pelo Departamento de Anatomia Patológica da FCECON. Como critério de seleção e contexto, utilizamos mulheres com diagnóstico de câncer de mama (primário) que já realizaram o estudo anatomopatológico e imunoquímico da lesão neoplásica com diagnóstico de subtipo molecular triplo negativo.

Critérios de inclusão: Mulheres com diagnóstico de câncer de mama identificado como Triplo Negativo; mulheres maiores que 18 anos. **Critérios de exclusão:** Pacientes que não tem o laudo imunohistoquímico preenchido corretamente e com prontuários não preenchidos devidamente.

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas (FCECON) obtendo aprovação, cujo CAEE: 35386920.8.0000.0004.

A tabulação dos dados foi feita através do Microsoft® Office Excel 2013 e a análise foi conduzida através do software estatístico **R versão 3.5.3 (R Core Team)**. Para avaliar a distribuição das idades, foram utilizadas ferramentas gráficas como histogramas e *boxplots*, bem como o teste de Shapiro-Wilk para verificar a aderência à distribuição normal. Para avaliar a relação da idade com os demais fatores, foi utilizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Para verificar a dependência entre as variáveis qualitativas, foi empregado o Teste de Fisher generalizado para tabelas com dimensão superior a 2x2. Foi fixado um nível de 0,05 de significância para tirar conclusões.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo, foram analisados 1208 prontuários de mulheres com câncer de mama, dos quais foram incluídas 147 (12,2%) mulheres diagnosticadas com câncer de mama e pertencentes ao subgrupo triplo negativo, atendidas na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON) entre os anos de 2010 e 2014. Um estudo realizado no México(2016), que analisou 4.411 pacientes com câncer de mama, encontrou resultado similar, 14,6% das mulheres com câncer de mama eram triplo negativo. Porém, de acordo com um estudo realizado em Criciúma(2018), onde foram analisados 190 prontuários, a frequência de tumores triplo negativo foi de 17,4% [20 e 21].

A idade das pacientes variou de 33 a 85 anos, com idade média de $53,6 \pm 11,9$ anos, e mediana igual a 52, indicando uma simetria positiva em torno da idade média das jovens. Um estudo realizado em um hospital de Goiânia analisou 75 prontuários de pacientes com câncer de mama triplo negativo e obteve resultado similar, uma média de idade de $53,7 \pm 13,5$ anos, por outro lado, o estudo de Lopes CM(2015), no Paraná, obteve um resultado discordante, uma média de $54,8 \pm 14,10$ anos. Outrossim, a maioria das pacientes era procedente da capital Manaus (60%), conforme a tabela 1[16 e 22].

Tabela 1: Distribuição da faixa etária e procedência de mulheres diagnosticadas com câncer de mama triplo negativo atendidas na FCECON entre 2010 e 2014.

Variável	N = 147 (%)
Faixa etária (anos)	
33 a 40	20 (13,6)
41 a 48	35 (23,8)
49 a 56	34 (23,1)
57 a 64	30 (20,4)
65 a 72	16 (10,9)
73+	12 (8,2)
Procedência	
Interior	30 (20,4)
Manaus	88 (59,9)
Outro estado	29 (19,7)

No que concerne ao tipo histológico, o ductal foi o mais frequente(86,4%), esse resultado é similar ao encontrado por Martins LC(2017) no Hospital Araújo Jorge, no qual 90% das pacientes com câncer de mama triplo negativo apresentaram o tipo histológico ductal invasivo.

Em relação ao estadiamento clínico, IIA e IIIB foram os mais frequentes, com 25,9% e 27,2% respectivamente. Esses dados concordam com o estudo feito em um laboratório de patologia de Ponta Grossa-PR(2015), que envolveu 97 mulheres com diagnóstico de câncer de mama triplo negativo, no qual os estádios mais frequentes foram o IIA (25,26%) e IIIB (26,32%), entretanto, discordam do estudo de Ferreira BN(2018) realizado em uma clínica privada de Santa Catarina, onde 63,7% das pacientes triplo negativo estavam no estágio II.

Sobre a abordagem terapêutica inicial, a mastectomia esteve presente em 57,8% dos casos (tabela 2). Dado semelhante ao encontrado por Lopes CM(2015), no qual 67,39% das pacientes foram submetidas à mastectomia, mas que discorda do estudo de Criciúma-SC(2018), em que 78,8% das pacientes realizaram quimioterapia neoadjuvante. É importante salientar que a literatura não recomenda iniciar o tratamento pela cirurgia, tendo em vista que a quimioterapia

neoadjuvante tem a capacidade de diminuir o tamanho do tumor antes da realização da mastectomia [16, 21, 22 e 23].

Tabela 2: Frequência das pacientes diagnosticadas com câncer de mama triplo negativo atendidas na FCECON entre 2010 e 2014 de acordo com o tipo histológico, estadiamento e abordagem terapêutica inicial.

Variável	N = 147 (%)	Média DP	Mediana	IQR	P-valor
Tipo histológico					0,3524
Ductal	127 (86,4)	54,1 ± 12,3	52	17,5	
In situ	4 (2,7)	54,5 ± 7	55	11	
Lobular	6 (4,1)	52,5 ± 10,3	50,5	13	
Medular	7 (4,8)	44,9 ± 5,7	47	8,5	
Metaplásico	1 (0,7)	64	64	0	
Papilífero	2 (1,4)	51 ± 12,7	51	9	
Estadiamento clínico					0,8249
IA	1 (0,7)	50	50	0	
IB	2 (1,4)	53,5 ± 5	53,5	3,5	
IIA	38 (25,9)	55,9 ± 13,3	56,5	17,8	
IIB	29 (19,7)	53,5 ± 13,2	50	17	
IIIA	20 (13,6)	50,6 ± 9,4	48	15,5	
IIIB	40 (27,2)	54,1 ± 11,6	52	13,2	
IIIC	5 (3,4)	50,6 ± 5,5	49	2	
IV	12 (8,2)	51,3 ± 12,6	50	15,8	
Abordagem terapêutica					0,0732
Quimioterapia Neoadjuvante	39 (26,5)	50,1 ± 9,3	49	12	
Mastectomia	85 (57,8)	54,7 ± 12,6	54	20	
Quadrantectomia	22 (15)	56,4 ± 12,3	52,5	12,2	
Radioterapia Neoadjuvante	1 (0,7)	37	37	0	

IQR: intervalo interquartilico

Observando a tabela 3, mulheres com o estadiamento clínico IIB e IIIA realizaram mastectomia em 69% e 65% dos casos, respectivamente. Esse resultado está de acordo com o estudo de Pereira realizado na Fcecon(2017), que avaliou 211 pacientes com câncer de mama abaixo dos 40 anos, das quais o subtipo triplo negativo foi o mais predominante (34,3%), demonstrando que a mastectomia foi realizada em 78,2% dos casos com estádios mais avançados (IIA, IIB, IIIA e IIIB). Por outro lado, discorda do estudo de Ferreira BN(2018), em que mulheres com câncer de mama triplo negativo foram submetidas à cirurgia como tratamento inicial em 18,2% dos casos, de acordo com a literatura, a quimioterapia neoadjuvante vem sendo mais eficiente no tratamento quando se trata de subtipo molecular triplo negativo em comparação à mastectomia [17, 21 e 23].

Tabela 3: Relação entre o estadiamento clínico e a abordagem terapêutica inicial em mulheres diagnosticadas com câncer de mama triplo negativo atendidas na FCECON entre 2010 e 2014.

Variável	N = 147 (%)	Média DP	Mediana	IQR	P-valor
Tipo histológico					0,3524
Ductal	127 (86,4)	54,1 ± 12,3	52	17,5	
In situ	4 (2,7)	54,5 ± 7	55	11	
Lobular	6 (4,1)	52,5 ± 10,3	50,5	13	
Medular	7 (4,8)	44,9 ± 5,7	47	8,5	
Metaplásico	1 (0,7)	64	64	0	
Papilífero	2 (1,4)	51 ± 12,7	51	9	
Estadiamento clínico					0,8249
IA	1 (0,7)	50	50	0	
IB	2 (1,4)	53,5 ± 5	53,5	3,5	
IIA	38 (25,9)	55,9 ± 13,3	56,5	17,8	
IIB	29 (19,7)	53,5 ± 13,2	50	17	
IIIA	20 (13,6)	50,6 ± 9,4	48	15,5	
IIIB	40 (27,2)	54,1 ± 11,6	52	13,2	
IIIC	5 (3,4)	50,6 ± 5,5	49	2	
IV	12 (8,2)	51,3 ± 12,6	50	15,8	
Abordagem terapêutica					0,0732
Quimioterapia Neoadjuvante	39 (26,5)	50,1 ± 9,3	49	12	
Mastectomia	85 (57,8)	54,7 ± 12,6	54	20	
Quadrantectomia	22 (15)	56,4 ± 12,3	52,5	12,2	
Radioterapia Neoadjuvante	1 (0,7)	37	37	0	

4 CONCLUSÃO

Conclui-se que das mulheres diagnosticadas com câncer de mama na Fundação Cecon de 2010 a 2014, aproximadamente 12,2% são do subtipo molecular triplo negativo. No que se refere à idade, as mulheres entre 41 a 48 anos (23,8%) foram as que mais apresentaram subtipo molecular triplo negativo, assim como a faixa etária entre 49 e 56 anos (23,1%), portanto essas faixas etárias estão associadas a um maior risco de acometimento pelo subtipo triplo negativo.

No tocante à procedência, a maior parte das pacientes é de Manaus (60%). No que concerne ao tipo histológico, o ductal invasivo foi o mais frequente (86,4%), logo, esse tipo é o mais prevalente quando se refere ao subtipo triplo negativo. Além disso, o estadiamento clínico mais frequente nessas pacientes foi o IIIB (27,2%).

Outrossim, o tratamento de primeira escolha para essas pacientes foi a mastectomia (57,8%), que, por sua vez, teve uma frequência ainda maior em pacientes com estadiamento clínico mais avançados, IIB (69%) e IIIA (65%).

REFERÊNCIAS

- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro : INCA, 2019. Acesso em 11 de maio de 2020.
- Makki J. Diversity of breast carcinoma: histological subtypes and clinical relevance. *Clinical Medicine Insights: Pathology*, v. 8, p. 23-31, 2015.
- Sledge GW, et al. Past, present, and future challenges in breast cancer treatment. *Journal of Clinical Oncology*, v. 32, n. 19, p. 1979–1986, jul. 2014.
- Soni A, et al. Breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases. *American journal of clinical pathology*, v. 143, n. 4, p. 471-478, 2015.
- Taherian-Fard A, Srihari S, Ragan MA. Breast cancer classification: linking molecular mechanisms to disease prognosis. *Briefings in bioinformatics*, v. 16, n. 3, p. 461-474, 2014.
- Júnior RF, et al. Fatores prognósticos do câncer de mama e sobrevida global em cinco e dez anos na cidade de Goiânia, Brasil: estudo de base populacional. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 44, n. 5, p. 435-443, 2017.
- Rakha EA, Green AR. Molecular classification of breast cancer: what the pathologist needs to know. *Pathology*, v. 49, n. 2, p. 111-119, 2017.
- Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *The Lancet*, v. 389, n. 10087, p. 2415-2429, 2017.
- Turner NC, et al. Advances in the treatment of advanced oestrogen-receptor-positive breast cancer. *The Lancet*, v. 389, n. 10087, p. 2403-2414, 2017.
- Espinola JP. Concordância entre estancamento clínico e estancamento patológico em função dos diferentes subtipos moleculares de cancer de mama. Campinas, SP [s.n.], 2015.
- Carmo PO, Leite ICG, Guerra MR. Sobrevida de mulheres com câncer de mama subtipo luminal assistidas em Juiz de Fora, MG. *Revista Brasileira de Mastologia*. v. 26, n. 3, p.118-125, 2016.
- Jerônimo AFA. Associação entre fatores de risco e subtipos moleculares do câncer de mama invasivo. 2017. 94f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública – PPGSP) – Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2017.
- Barreto Neto NJS, Pinheiro AB, Oliveira JF, Crusoé NSDR, Bertrand SAB, Machado MCM, et al. Perfil epidemiológico dos subtipos moleculares de carcinoma ductal da mama em população de pacientes em Salvador, Bahia. *Revista Brasileira de Mastologia*. v. 24, n.4, p. 98-102, 2014.
- Peruzzi CP, Andrade VRM. Análise dos marcadores imuno-histoquímicos associados com câncer de mama em mulheres na Região das Missões, Rio Grande do Sul, Brasil. *Revista Brasileira de Mastologia*. v. 26, n. 3, p.181-185, 2016.

Barros ACSD, Leite KRM. Classificação molecular dos carcinomas de mama: uma visão contemporânea. *Revista Brasileira de Mastologia*. v. 25, n.4, p. 146-155, 2015.

Martins LC, Rezende RMD, Cordeiro JABL, De Paula HSC, De Bastos DR, Villanova-Costa CAST, et al. Padrão de metástase no câncer de mama triplo negativo. *Revista Brasileira de Mastologia*. v. 27, n.1, p.8-14, 2017.

Pereira HFBESA, Viapiana PS, Silva KLT. Aspectos Clínicos e Patológicos do Câncer de Mama em Mulheres Jovens Atendidas na FCECON entre 2003 e 2013. *Câncer de Mama em Mulheres Jovens*, *Revista Brasileira de Cancerologia* 2017, p. 103-109, 11 dez. 2017. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/rbc/n_63/v02/pdf/03-artigo-aspectos-clinicos-e-patologicos-do-cancer-de-mama-em-mulheres-jovens-atendidas-na-fcecon-entre-2003-e-2013.pdf. Acesso em: 17 maio 2020.

Pereira HFBESA. Perfil epidemiológico e clínico de mulheres jovens com câncer de mama no Amazonas: estudo de dez anos. 82 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Amazonas, Manaus. 2016

Carvalho LV, et al. Molecular characterization of breast cancer in young brazilian women. Study conducted at Centro Universitário Lusíada, Santos, SP. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(3): 278-87.

Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Espejo-Fonseca A, Rodríguez-Cuevas S. Clinical and pathological features of breast cancer in a population of Mexico. *Fundación de Cáncer de Mama, A.C. (FUCAM)*. Copyright © 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Ferreira BN, Bonfante, TM, Madeira K. Comportamento, características clínicas e anatomopatológicas das pacientes com câncer de mama triplo-negativo em uma clínica privada de Criciúma. Artigo apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel, no Curso de Medicina, da Universidade do Extremo Sul Catarinense-UNESC. Dez-2018.

Lopes Camila M., Montemor Netto Mário R., Mansani Fábio P., Stival Rebecca S. M., Cassapula Maíra R., Oliveira Tainá Fernanda B.. Clinical, histomorphological, and therapeutic prognostic factors in patients with triple-negative invasive breast cancer. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* [Internet]. 2015 Dec [cited 2021 Feb 19]; 51 (6): 397-406. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442015000600397&lng=en. <http://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20150062>.

Andrade DAP, Zucca-Matthes G, Vieira RAC, Andrade CTAE, Costa AM, Monteiro AJC, et al. Quimioterapia neoadjuvante e resposta patológica: coorte retrospectiva. *Einstein (São Paulo)* [Internet]. 2013 Dec [cited 2021 Feb 19]; 11(4): 446-450. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082013000400007&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082013000400007>.