

Atualização em Câncer de Mama

Breast Cancer - Update

Maurício Magalhães Costa

Membro Titular da Academia Nacional de Medicina
Mestre e Doutor em Ginecologia pela UFRJ
Ex-Presidente da Senologic International Society (2019-2021)
e da Federação Latino-americana de Mastologia (2011-2013)
Membro do Grupo de trabalho da Global Breast Cancer
Initiative – OMS

Correspondência

Maurício Magalhães Costa
Centro Médico Sorocaba
Rua Sorocaba 464 sala 202 - Botafogo
Rio de Janeiro - RJ CEP: 22271-110
E-mail: mamcosta@yahoo.com

RESUMO

As mamas representam o símbolo maior da sexualidade e feminilidade. Qualquer ameaça a sua integridade exerce sobre as mulheres grande impacto emocional e psíquico, assim como situações de tensão e depressão também podem dar origem a sintomas mamários ou se manifestar através deles. Os esclarecimentos sobre o desenvolvimento e funcionamento mamário são extremamente importantes para as mulheres e permitem que elas adotem hábitos mais saudáveis que beneficiarão todo o organismo. Certamente, uma população instruída saberá usar de forma adequada o que a medicina moderna desenvolveu para promover uma vida com mais qualidade. O câncer de mama é uma grande ameaça para as mulheres, porém houve uma enorme evolução no diagnóstico e tratamento nos últimos anos. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado possibilitam significativas chances de cura. Este artigo tem o objetivo de transmitir os conhecimentos científicos e promover uma atualização para os médicos não especialistas. Nele abordamos desde as causas, os métodos diagnósticos e as opções terapêuticas.

Palavras-chave: Câncer de mama; diagnóstico; tratamento; fatores de risco

ABSTRACT

The breast represents the greatest symbol of sexuality and femininity. Any threat to their integrity exerts a great emotional and psychological impact on women, as well as situations of tension and depression, can also originate or manifest themselves through breast symptoms. Information about breast development and functioning is extremely important for women and allows them to adopt healthier habits that will benefit the entire body. Certainly, an educated population will know how to properly use what modern medicine has developed to promote a better quality of life. Breast Cancer is a major threat to women and there has been tremendous progress in diagnosis and treatment in recent years. Early diagnosis and proper treatment allow high chances of cure. This article aims to transmit scientific knowledge and provide an update for non-specialist physicians. In it we approach from the causes, diagnostic methods and therapeutic options.

Keywords: Breast cancer; risk factors; diagnosis; treatment

INTRODUÇÃO

Verifica-se um aumento global da incidência de câncer de mama. Doença que foi sempre mais comum em países desenvolvidos, passou a ser frequentemente diagnosticada nos países latinos, asiáticos e, mesmo, africanos. Estima-se que serão diagnosticados, este ano, 2.100.000 novos casos no mundo, sendo 50% nos países de baixa e média renda; e que de cada quatro mortes por câncer de mama, três serão nestes países, caracterizando o impacto da qualidade de assistência nos resultados.⁽¹⁾

Câncer de mama é uma doença de origem multifatorial. Estão envolvidos a predisposição genética, estilo de vida e fatores ambientais. A grande maioria dos casos (75%) não tem histórico familiar, são chamados de esporádicos. Em 5% das pacientes há mutações dos genes que conferem, a estas famílias, um risco bem elevado de desenvolvimento de novos casos.⁽²⁾

A grande arma de que dispomos para combater esta ameaça à mulher é a prevenção, o diagnóstico precoce e o acesso ao tratamento adequado. A prevenção requer um estilo de vida saudável com dieta balanceada, controle de peso e prática de exercícios físicos regulares.⁽³⁾

A mamografia anual a partir dos 40 anos, ultrassonografia e, em casos selecionados, ressonância magnética, possibilitam diagnósticos cada vez mais precoces, determinando tratamentos conservadores com preservação da mama, cirurgias plásticas e, conseqüentemente, melhores resultados estéticos e com maiores chances de cura. O diagnóstico tardio do câncer de mama leva a tratamentos mutiladores, onerosos e com resultados precários, levando muitas mulheres à morte precoce evitável, deixando em suas famílias um vazio irreparável.⁽⁴⁾

O tratamento do câncer de mama teve grande progresso nos últimos anos e a incorporação da oncogenética e da medicina de precisão permite terapias mais eficazes e mais bem toleradas.

Assinatura gênica é um exame realizado no tecido tumoral, que avalia o benefício de cada paciente aos tratamentos e o risco de recorrência da doença, quando em estágios iniciais. Objetiva auxiliar na seleção do melhor tratamento para tumores de mama invasivos, de forma totalmente individualizada.

A terapia-alvo, também chamada tratamento de precisão, corresponde a um tratamento personalizado, de acordo com o tipo de câncer da paciente, agindo sobre alvos moleculares específicos do tumor. Essa recente alternativa apresenta maior eficácia e menos efeitos colaterais, pois age especificamente na proteína e atinge as células cancerosas, causando danos menores nas células saudáveis, em comparação com medicamentos convencionais.

Mundialmente, recomenda-se que mulheres com patologias mamárias sejam tratadas em Centros de mama, onde seus casos serão decididos e acompanhados, em todas as etapas do tratamento, por equipes multiprofissionais. Verificou-se que determinam maior agilidade, adesão ao tratamento e satisfação e produzem melhores resultados, com redução da mortalidade.⁽⁵⁾

Uma linha de cuidado é um time de profissionais de saúde que se organiza em torno de necessidades específicas de pacientes em cada condição médica. Eles têm de operar de forma coordenada para que os melhores resultados sejam gerados. O resultado de uma linha se mede pela qualidade dos resultados que produz, não por aquilo que

seus profissionais fazem individualmente. Não basta “juntar competências”, tem que “coordenar competências”. Isso se faz gerenciando processos e recursos tecnológicos.

FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA

Fator de risco é qualquer situação que aumente a probabilidade de ocorrência de uma doença ou agravamento à saúde. Mulheres com fatores de risco para câncer de mama não necessariamente virão a ter câncer, assim como a ausência de fatores de risco não elimina o risco de tê-lo. Quanto mais fatores de risco um indivíduo possui, maiores são as possibilidades de desenvolver determinada doença.

Cerca de 70% das mulheres acometidas com câncer de mama não apresentam um fator de risco claramente identificável. Porém, quando comparamos mulheres com fatores de risco e mulheres sem fatores de risco, a incidência de câncer é claramente maior no primeiro grupo.⁽⁶⁾

História familiar/fatores genéticos

Ter um parente de primeiro grau com câncer de mama aumenta o risco de tê-lo em 1,8 vezes. Ter dois parentes de primeiro grau com câncer de mama aumenta o risco em 2,9 vezes. Se você tem um parente de primeiro grau com diagnóstico de câncer de mama antes dos 40 anos, então seu risco de também tê-lo antes dos 40 aumenta em 5,7 vezes.

Entretanto, apesar destes dados, apenas 15% das mulheres com câncer de mama apresentam história familiar positiva. Os outros 85% dos casos ocorrem em mulheres sem história familiar.

A história familiar também é importante na identificação de algumas mutações genéticas que favorecem o surgimento do câncer de mama. Quando vários familiares apresentam a doença, provavelmente estamos lidando com uma família que possui mutações germinativas. Mulheres com estes genes alterados apresentam 65% de risco de virem a ter câncer de mama até os 70 anos. Os genes *BRCA1* e *BRCA2* são responsáveis por algo em torno de 5% dos casos de câncer de mama.⁽⁷⁾

Apesar de aproximadamente 10% a 30% de todos os casos de câncer de mama serem atribuídos a fatores hereditários, somente de 5% a 10% dos casos são correlacionados com um fator hereditário de alta penetrância (porcentagem de indivíduos com determinado genótipo que expressa o fenótipo correspondente), ao passo que somente uma pequena fração destes casos (4% a 5%) pode ser explicada por mutações em genes transmitidos de forma autossômica dominante.

Mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* são responsáveis por, aproximadamente, 50% do total do risco para o câncer de mama hereditário. As prevalências estimadas para portadores de mutações em *BRCA1* e *BRCA2* são, respectivamente, 0,11% e 0,12% na população

geral e entre 12,8% e 16% em famílias de alto risco, com três ou mais casos de câncer de mama ou ovário.⁽⁴¹⁾

Avanços tecnológicos recentes na área de sequenciamento paralelo em larga escala identificaram que os restantes 50% dos casos de câncer de mama se devem a uma combinação dos efeitos produzidos por mutações em genes de alta, moderada e baixa penetrância. Atualmente, dentre os casos diagnosticados como hereditários, somente 5% a 7% são reconhecidos em genes específicos com mutações de hereditariedade (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *LKB1*, *MSH*, *PALB2*, entre outros) e podem ser descobertos em testes e exames. Vários destes genes já foram previamente identificados e associados a outras neoplasias.

Os testes genéticos são mais úteis para os seguintes grupos: mulher com câncer de mama diagnosticado antes dos 50 anos ou bilateral; mulheres que tenham tido pelo menos dois parentes próximos com câncer de mama e/ou ovário, um deles diagnosticado antes dos 50 anos – parentes próximos são irmãs, mãe, filhas, avós ou tias; homem com câncer de mama.

Anticoncepcionais hormonais

A relação entre as pílulas anticoncepcionais e a incidência de câncer de mama perdeu força nos últimos anos com a redução da quantidade de hormônios presentes

no medicamento. O risco foi maior em quem usava o anticoncepcional há mais de dez anos e estava acima dos 40. Além da pílula, o dispositivo intrauterino (DIU) com progesterona também foi vinculado a riscos. A ameaça ligada aos métodos contraceptivos citados é pequena, e temos que avaliar se a pílula traz mais riscos do que benefícios.

O risco relativo geral de câncer de mama invasivo entre mulheres que eram ou permaneceram usuárias de qualquer contracepção hormonal é de 1,20 (intervalo de confiança de 95% [IC], 1,14–1,26). O risco relativo aumentou com a duração do uso, variando de 1,09 (IC 95%, 0,96–1,23) para menos de 1 ano de uso a 1,38 (IC 95%, 1,26–1,51) para uso por mais de 10 anos. Em geral, o risco foi semelhante entre as diferentes formulações ou preparações de contraceptivos orais combinados. Os resultados entre os métodos somente de progestágenos foram inconsistentes, sem aumento estatisticamente significativo de risco, mas apresentou um risco aumentado com outros, incluindo levonorgestrel oral (que não é comercializado para contracepção nos Estados Unidos). Entre as mulheres que usaram o dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG), o risco relativo de câncer de mama foi de 1,21 (IC 95%, 1,11–1,33), em comparação com as que nunca usaram contracepção hormonal, mas o risco não aumentou com a duração de uso.⁽⁸⁾

Terapia de reposição hormonal (TRH)

Os sintomas da menopausa podem ser graves em muitas mulheres. A TRH alivia esses sintomas e pode melhorar a qualidade de vida. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer analisou os efeitos a longo prazo da TRH, considerando a idade na primeira utilização e a duração do uso e o tempo decorrido desde a última utilização. Por sua vez, comparou o estrogênio isolado *versus* a não utilização e a terapia combinada (estrogênio e progesterona) *versus* a não utilização. Os dados mostraram que, comparando com não usuárias, as mulheres que iniciaram TRH logo após a menopausa tiveram risco significativamente aumentado de câncer da mama invasor. Os riscos relativos foram maiores para as usuárias de terapia combinada, *versus* não usuárias, do que para as usuárias de estrogênio isolado. Não houve aumento no risco de câncer de mama para TRH tomado por menos de um ano. Os riscos aumentaram com a duração do tratamento de TRH e foram visivelmente maiores se tomados por mais de cinco anos. Mas os riscos diminuíram quando o TRH foi interrompido. Em ex-usuárias de TRH, os riscos relativos foram mais baixos do que em usuárias atuais.^(9,10)

Obesidade

Quanto maior o tecido gorduroso, maior o risco de câncer de mama. Mulheres com índice de massa corporal (IMC) acima de 33kg/m² apresentam 27% mais risco que

mulheres com IMC normal. Este risco é ainda maior em mulheres após a menopausa.⁽¹¹⁾

Além da inflamação crônica, os especialistas destacam outros processos biológicos que explicam a relação:

- a) Desregulação da morte das células. Depois de algum tempo, as células se programam para morrer. O processo é natural e conhecido como apoptose celular. Estudos mostram, no entanto, que a obesidade pode desregular esse processo – o que contribui para que células disfuncionais permaneçam no organismo.
- b) Obesidade. Contribui para a secreção de substâncias pró-inflamatórias. Essas substâncias promovem o crescimento de células com perfil mais cancerígeno.
- c) Aumento de vasos sanguíneos. A obesidade favorece a formação de vasos sanguíneos, num processo conhecido como angiogênese. Os tumores acabam usando esses novos vasos sanguíneos para sua nutrição.
- d) Excesso de gordura abdominal. Um dos fatores que contribuem para o câncer é o excesso de gordura na região abdominal. A gordura nessa região se transforma em um órgão endócrino, capaz de produzir hormônios e estimular a multiplicação celular.
- e) Mudança na microbiota intestinal. Estudos também mostram que a obesidade contribui para uma mudança no perfil das bactérias que compõem o trato

intestinal, característica que também favorece uma maior inflamação.

- f) Maior secreção de insulina. A insulina, hormônio que contribui para que a glicose seja aproveitada pelas células, também está envolvida no processo de inflamação iniciado pela obesidade.
- g) Níveis elevados de hormônios sexuais. A obesidade contribui para maior produção de hormônios sexuais e isso é particularmente importante no aumento da produção do estrogênio, um hormônio feminino.

Consumo de álcool

O consumo de álcool aumenta o risco de câncer de mama. Quanto maior o consumo, maior o risco. Demonstrou-se uma tendência entre o aumento no risco de desenvolver câncer de mama e maior consumo de álcool, sendo observados aumentos de 32% para o consumo de 35 a 44 gramas de álcool por dia, e de 46% para o consumo maior ou igual a 45 gramas de álcool por dia, em comparação aos abstêmios. No entanto, não foram observadas diferenças no risco baseadas nos tipos de bebida alcoólica consumida (vinho, cerveja ou destilados). Um vinho com 12,5% vol. contém 12,5mL de álcool/100mL de vinho $\times 0,8\text{g/mL} = 10\text{g}$ de álcool/100mL de vinho.

Ausência de atividade física

Exercícios físicos diminuem o risco de câncer de mama, independente do seu efeito

na redução de peso. Cerca de 40 minutos de caminhada três vezes por semana já é suficiente para reduzir o risco. Mulheres que praticam exercícios mais intensos, como até 10 horas semanais de caminhada ou três horas semanais de corrida, chegam a ter até 40% menos risco de desenvolver câncer de mama.

Um estudo recente publicado na *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* verificou que o exercício regular moderado está associado a um menor risco de câncer de mama invasivo entre as mulheres pós-menopáusicas. Aquelas que se envolveram em pelo menos quatro horas de caminhada por semana, durante quatro anos tiveram um risco 10% menor da doença em comparação com aquelas que se exercitavam menos frequentemente no mesmo período de tempo. A Sociedade Americana de Oncologia Clínica recomenda 45 minutos diários de exercícios, por pelo menos cinco dias por semana.

Agrotóxicos e agentes poluentes

Os agrotóxicos podem atuar como iniciadores, promotores e aceleradores de mutações que originam um tumor. Isso porque substâncias tóxicas ambientais (xenobióticos) são capazes de induzir a mutações no DNA. Estudos epidemiológicos têm documentado a associação entre a exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento de câncer, em diferentes localizações anatômicas e faixas etárias, sobretudo em

populações agrícolas diretamente expostas, mas também pela contaminação dos alimentos nas populações urbanas.⁽¹²⁾

ESTRATÉGIAS PARA REDUÇÃO DE RISCO DE CÂNCER DE MAMA

As estratégias para redução do risco de câncer de mama têm sido cada vez mais estudadas, principalmente para o grupo de mulheres consideradas de alto risco.

As principais estratégias são rastreamento, mudanças de estilo de vida, quimioprevenção e cirurgia redutora de risco.

A realização de exercícios físicos e a mudança na dieta são os fatores mais explorados nos estudos. Nas grandes metrópoles, tem-se observado maior sedentarismo e alimentação inadequada.

A prática de exercícios diária, uma alimentação de baixa caloria, rica em verduras, frutas e vegetais, não fumar, não ingerir bebida alcoólica em excesso, manter-se dentro do peso ideal para sua idade, dormir bem, relaxamento e meditação são medidas simples que podem fazer toda a diferença.

Quimioprevenção é a utilização de medicamentos (agentes químicos naturais ou sintéticos) na reversão, bloqueio ou prevenção do surgimento do câncer em determinados grupos de risco.

Os moduladores seletivos dos receptores estrogênicos como tamoxifeno e raloxifeno (SERMs: *Selective Estrogen receptor Modulators*) são medicamentos que se ligam aos receptores de estrógeno e atuam como

agonistas estrogênicos em determinados tecidos (p.ex., tecido ósseo) e como antagonistas do estrógeno em outros (útero e mamas). Pelo fato de antagonizarem o efeito estrogênico na mama, os SERMs tornaram-se excelentes candidatos para serem utilizados na quimioprevenção de câncer de mama.^(13,14)

Inibidores da aromatase (IAs) potencialmente suprimem a conversão de androgênio para estrogênio e bloqueiam a produção de estrogênio, não somente nos tecidos normais, como também nas células neoplásicas. Devido ao seu diferente mecanismo de ação são mais bem tolerados que o tamoxifeno e apresentam menos risco cardiovascular e endometrial. O perfil de segurança dos IAs é superior ao do tamoxifeno, com exceção do potencial aumento de osteoporose, resultante da depleção de estrogênio.

A cirurgia profilática ou redutora de risco é um dos recursos que podem ser usados pelas mulheres que apresentam alto risco de desenvolver câncer de mama. Os recursos cirúrgicos são mastectomia profilática ou adenectomia. A técnica baseia-se na retirada do tecido glandular mamário, com preservação total da pele e imediata reconstrução, com prótese de silicone ou preenchimento da mama com tecido gorduroso intra-abdominal ou com retalho de pele e gordura da parede abdominal ou dorso.^(15,16)

Vale ressaltar que nenhuma técnica de mastectomia pode garantir a remoção total da glândula mamária em razão da

impossibilidade de se definir os seus reais limites, visto que ela apresenta muita intimidade com a pele e prolonga-se para a axila. Estima-se que a cirurgia proporcione uma redução de 90% do risco, portanto quanto mais radical a cirurgia maior a proteção.

Deve ser feita uma avaliação por equipe multidisciplinar – mastologista, oncologista, cirurgião plástico, psicólogo e geneticista – para definir se há indicação para a cirurgia, saber se a paciente está preparada para um eventual resultado estético insatisfatório, definir a melhor técnica cirúrgica e melhor opção de reconstrução. É fundamental a seleção individualizada da paciente.

DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama diagnosticado precocemente, quando ainda está em estágio inicial e não se disseminou, é mais fácil de ser tratado com sucesso. Fazer os exames de rastreamento regularmente é a maneira mais confiável de diagnosticar o câncer de mama precocemente.

Rastreamento é o conjunto de métodos aplicados para o diagnóstico precoce do câncer ou de lesões pré-cancerosas em determinada população que não apresenta sinais ou sintomas de câncer. A aplicação dos métodos de rastreamento só está indicada quando a incidência de câncer é alta. O método empregado é sensível, específico, barato, seguro e o desconforto provocado é aceitável.

Mamografia

A mamografia digital é obtida por detectores digitais utilizados em substituição à tela de filme. A imagem digital é processada e exibida como uma imagem em escala de cinza. A imagem digital pode ser processada pelo computador e exibida em vários formatos. O sinal digital pode ser enviado eletronicamente para a estação de visualização e exibido em monitores de alta resolução ou impressos também em alta resolução. A mamografia digital tem muitas vantagens sobre a mamografia de tela de filme (analógica).⁽¹⁷⁾

Tomossíntese mamária é uma tecnologia de última geração 3D que permite observar o tecido mamário em cortes transversais a partir de 0,5mm de espessura. Sua varredura produz uma série de imagens sob diversos ângulos que reconstroem a imagem mamária num formato tridimensional. A mamografia 3D é um método bem tolerado para grande parte das mulheres e a compressão da mama é similar à da mamografia.

Dados acerca da eficácia e impacto da ultrassonografia no rastreamento do câncer de mama demonstram que não deve ser utilizada como método principal. Deve ser utilizada como exame adicional à mamografia e em mulheres com mamas densas.

Não existem evidências para utilização da ressonância no rastreamento de pacientes consideradas de baixo risco. Segundo o Colégio Americano de Radiologia, a ressonância deve ser utilizada associada à

mamografia em rastreamento de mulheres de alto risco.

As recomendações para rastreamento são:

- Mulheres de baixo risco
 - Mulheres de baixo risco não têm histórico pessoal ou familiar de câncer de mama ou lesões precursoras (hiperplasias atípicas), sem mutação genética conhecida, e não fizeram radioterapia prévia na região do tórax antes dos 30 anos.
 - Rastreamento anual entre 40 e 74 anos de idade, se possível, com mamografia com técnica digital. Acima de 75 anos, deve-se considerar a expectativa de vida. Ultrassonografia e ressonância devem ser exames complementares à mamografia.
- Mulheres de alto risco
 - Mulheres portadoras de mutação no gene *BRCA1* ou *BRCA2* têm parente de primeiro grau (pai, irmão, irmã) com uma mutação do gene *BRCA1* ou *BRCA2*, fizeram radioterapia prévia na região do tórax entre 10 e 30 anos de idade, têm síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Cowden ou parentes de primeiro grau com uma dessas síndromes.
 - Iniciar mamografia, se possível digital, aos 30 anos, repetindo anualmente. Intercalar a cada 6 meses com ressonância magnética. Recomenda-se associar à ultrassonografia.

▪ Situações especiais

- Mulheres de baixo risco abaixo de 40 anos

Não existe recomendação para rastreamento em mulheres de baixo risco. Primeiramente pelo risco extremamente baixo de se diagnosticar câncer de mama nesta faixa etária. Associa-se a isso a baixa acurácia deste exame em mulheres jovens, o que determina um número elevado de imagens adicionais e exames complementares.

- Mulheres de baixo risco acima de 75 anos

Não existe consenso entre o limite da idade de rastreamento, nem o intervalo ideal, porém sabe-se que a idade é o principal fator de risco para desenvolvimento de câncer de mama, apresentando um crescimento exponencial após os 60 anos. Ao se determinar a indicação de rastreamento, deve-se considerar a expectativa de vida, as doenças associadas e os riscos de óbito pelo câncer.

TIPOS DE BIÓPSIAS PARA DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA

Existem vários tipos de biópsias, como biópsia de aspiração por agulha fina, biópsia por agulha grossa e biópsia cirúrgica, cada uma com seus prós e contras. A escolha do tipo de biópsia depende de cada

situação específica. Alguns dos fatores que o médico irá considerar incluem tipo de lesão, tamanho, localização, quantidade de tumores e outras situações clínicas.

CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR DO CÂNCER DE MAMA

A expressão das proteínas reflete a atividade genética das células. No exame da imunistoquímica as proteínas das células são analisadas, bem como sua quantidade e características. Isso é essencial para determinar a estratégia de tratamento.

Através da análise dos marcadores de receptor de estrogênio, receptor de progesterona, oncoproteína HER-2 / c-erbB-2 e antígeno Ki-67 é possível definir um dos quatro perfis moleculares do carcinoma de mama: luminal A, luminal B, HER-2 ou basal/triplo negativo. Esta definição tem valor preditivo, uma vez que auxilia na escolha do tratamento mais adequado.⁽¹⁸⁾

Esses subgrupos tumorais apresentam similaridades e diferenças, tanto em expressão de genes como em ritmo de crescimento, vias de sinalização, composição celular, prognóstico e sensibilidade à terapêutica.

Luminal A

É a forma tumoral com origem em células epiteliais diferenciadas dos lumens ducto-lobulares, tipicamente com presença de RE (receptor de estrogênio) e RP (receptor de progesterona) em grande quantidade de células, e ausência de HER-2. Corresponde

a cerca de 30% a 40% dos casos. A avaliação de Ki-67 evidencia baixa taxa de proliferação (<14%). São tumores bastante sensíveis à hormonioterapia.

Luminal B

Também se originam em células epiteliais luminais ricas em RE. Os RP, por seu lado, podem estar presentes tanto em alta como em baixa proporção de células. A proteína do oncogene HER-2 pode ser detectada e o ritmo de proliferação avaliado pelo Ki-67 é mais elevado (>14%). Este tumor também é sensível à hormonioterapia e o trastuzumabe pode ser empregado com sucesso, se for HER-2 positivo. O subtipo luminal B corresponde a cerca de 20% a 30% dos carcinomas de mama.

Superexpressor de HER-2

Em média são, deste subtipo, de 15% a 20% dos casos. O oncogene HER-2 está superexpresso por amplificação gênica. Em sua evolução natural classicamente está associado a prognóstico ruim, panorama que foi mudado com a introdução da terapia-alvo anti-HER-2, pelo trastuzumabe ou pertuzumabe combinados com quimioterapia. Na maioria, estes tumores são RE negativos.

Basaloide

Estima-se, também, que de 15% a 20% dos carcinomas de mama sejam basaloides. São lesões pouco diferenciadas ou indiferenciadas (geralmente GIII), com alta taxa

de proliferação. Na maior parte (80%), são tumores triplo negativos por reação imunoistoquímica, com negatividade de RE, RP e HER-2; entretanto, definitivamente, os termos basaloide e triplo negativo não são sinônimos: o primeiro é definido por expressão gênica em *microarray* de DNA, e o segundo, por critério imunoistoquímico. O painel de marcadores proposto para a classificação do tipo basal seria a ausência de expressão de RE, RP e HER-2, expressão de citoqueratinas de alto peso molecular/basais, CK5/6, 14 ou 17, e expressão de EGFR (HER-1).

TRATAMENTO PARA O CÂNCER DE MAMA

Após o diagnóstico da doença, a equipe multidisciplinar e a paciente discutirão as opções de tratamento, que dependerão do tipo e estadiamento do tumor, localização, perfil prognóstico, avaliação oncogenética e estado de saúde geral do paciente.

Os principais tipos de tratamentos contra o câncer são a cirurgia oncológica, o tratamento quimioterápico, a radioterapia, a hormonioterapia, a terapia-alvo e a imunoterapia.

A *cirurgia oncológica* é o mais antigo tipo de terapia contra o câncer e o principal tratamento utilizado para vários tipos de câncer; pode ser curativo, quando a doença é diagnosticada em estágio inicial. A cirurgia também pode ser realizada com o objetivo de diagnóstico, como na biópsia cirúrgica,

alívio de sintomas como a dor, e em alguns casos de remoção de metástases.⁽¹⁹⁾

O *tratamento quimioterápico* utiliza medicamentos antineoplásicos para destruir as células tumorais. Por ser um tratamento sistêmico, atinge não somente as células cancerosas, como também as células sadias do organismo. De forma geral, a quimioterapia é administrada por via venosa, embora alguns quimioterápicos possam ser administrados por via oral e geralmente um esquema de poliquimioterapia (vários fármacos). A quimioterapia, de acordo com seu objetivo, pode ser curativa (quando usada com o objetivo de obter o controle completo do tumor), adjuvante (quando realizada após a cirurgia, com objetivo de eliminar as células cancerígenas remanescentes, diminuindo a incidência de recidiva e metástases à distância), neoadjuvante (quando realizada para reduzir o tamanho do tumor, visando que o tratamento cirúrgico possa ter maior sucesso) e paliativa (sem finalidade curativa, é utilizada para melhorar a qualidade da sobrevivência do paciente).

A *radioterapia* é sempre cuidadosamente planejada de modo a preservar o tecido saudável, tanto quanto possível. No entanto, sempre haverá tecido saudável, que será afetado pelo tratamento, provocando possíveis efeitos colaterais. Existem vários tipos de radioterapia e cada um deles tem uma indicação específica, dependendo do tipo de tumor e estadiamento da doença: radioterapia externa, radioterapia conformacional 3D, radioterapia de intensidade

modulada (IMRT), radiocirurgia estereotáxica (*Gamma Knife*) e braquiterapia. A radioterapia pode ser utilizada como o tratamento principal do câncer, como tratamento adjuvante (após o tratamento cirúrgico), como tratamento neoadjuvante (antes do tratamento cirúrgico), como tratamento paliativo, para alívio de sintomas da doença, como dor ou sangramento, e para o tratamento de metástases.

A *hormonioterapia* é uma forma de tratamento sistêmico que leva à diminuição do nível de hormônios ou bloqueia a ação desses hormônios, nas células tumorais, com o objetivo de tratar os tumores malignos dependentes do estímulo hormonal. A hormonioterapia pode ser usada de forma isolada ou em combinação com outras formas terapêuticas.

A *terapia-alvo* é o tipo de tratamento sistêmico que utiliza medicamentos-alvo moleculares que atacam especificamente, ou ao menos preferencialmente, determinados elementos encontrados na superfície ou no interior das células cancerosas. Cada tipo de terapia-alvo funciona de uma maneira diferente, mas todos alteram a forma como uma célula cancerígena cresce, se divide, se autorrepara, ou como interage com outras células. Os medicamentos-alvo moleculares podem ser utilizados de forma isolada ou em combinação com outras formas terapêuticas.

A *imunoterapia* é o tratamento biológico cujo objetivo é potencializar o sistema imunológico, utilizando anticorpos produzidos

pelo próprio paciente ou em laboratório. Atuando no bloqueio de determinados fatores, a imunoterapia provoca o aumento da resposta imune, estimulando a ação das células de defesa do organismo, fazendo com que essas células reconheçam o tumor como um agente agressor.

Atualmente existem algoritmos ou diretrizes internacionais, permanentemente sendo atualizadas, que orientam todos os passos. O National Comprehensive Cancer Network (NCCN) é uma rede de centros de excelência e disponibiliza, na internet, todas as recomendações terapêuticas (www.nccn.org). Este é o padrão ouro de tratamento e é totalmente baseado em evidências científicas.

A decisão terapêutica inicial depende da forma de apresentação da doença. Podemos classificar como câncer de mama inicial, localmente avançado e metastático.

Em geral, as pacientes com câncer de mama em estágio inicial (até 2cm) são submetidas à cirurgia primária (cirurgia conservadora ou mastectomia com reconstrução) e avaliadas quanto ao linfonodo sentinela da axila, com ou sem radioterapia (RT).

Após tratamento local, a terapia sistêmica adjuvante é indicada com base nas características primárias do tumor, como tamanho do tumor, grau, número de linfonodos envolvidos, status dos receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP) e expressão do HER-2. No entanto, algumas pacientes com câncer de mama em estágio

inicial (particularmente aquelas com doença HER-2 positivo ou triplo negativo) podem ser tratadas com terapia neoadjuvante primeiro, seguida de cirurgia.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

A cirurgia do câncer de mama tem por objetivo a retirada do tumor primário, avaliação do comprometimento axilar, através do estudo do linfonodo sentinela e, eventualmente, dissecação dos linfonodos axilares, quando isso se faz necessário. O objetivo da cirurgia é que as margens de ressecção estejam livres de doença. Dessa forma, a extensão da cirurgia vai depender da região afetada e do tamanho do tumor a ser retirado, e do volume das mamas. A cirurgia conservadora ou quadrantectomia retira apenas as partes da mama em que há presença de tumor, preservando boa parte dos tecidos saudáveis, e a cirurgia de mastectomia radical modificada consiste na retirada total do seio.

Em tumores iniciais faz-se a análise do linfonodo mais próximo do tumor, denominado linfonodo sentinela. Caso ele esteja livre da doença, provavelmente os outros gânglios axilares também estarão.

No pré-operatório injeta-se um corante e/ou uma substância radioativa, que permitirá a localização deste primeiro linfonodo de drenagem da mama. Este gânglio é examinado pelo patologista, e caso esteja livre de neoplasia dispensa-se a dissecação dos outros gânglios axilares.

Pacientes com um ou dois linfonodos sentinela comprometidos não precisam de dissecação completa da axila. No entanto, se três ou mais linfonodos sentinela forem positivos, deve-se submeter a uma dissecação dos linfonodos axilares. Precisa-se levar em consideração todos os outros fatores de risco tumoral e o status de desempenho e comorbidades do paciente.

Quando há indicação para realização de mastectomia, que é a retirada total da mama em que se localiza o câncer, é possível a reconstrução mamária com implantes ou tecidos orgânicos (rotação de retalhos) para preservar a estética da mama à mulher.⁽²⁰⁾

Procuramos, preferencialmente, fazer o tratamento com uma única cirurgia, e para isto necessitamos usar recursos como estudos por imagem, biópsia guiada por imagem, técnicas de localização, técnicas intraoperatórias, patologista na sala de cirurgia e técnicas de reconstrução.

FATORES PREDITIVOS E PROGNÓSTICOS DE CÂNCER DE MAMA

O fator é considerado preditivo quando fornece informações úteis na seleção de pacientes suscetíveis a determinada terapêutica específica. O protótipo do marcador preditivo são os receptores hormonais, que medeiam a resposta à terapêutica hormonal adjuvante e o HER-2 na terapia-alvo.

Fator prognóstico é qualquer característica do paciente ou do tumor que pode

ser usada para se prever a história natural da neoplasia, resposta a um tratamento ou tempo de sobrevida global. Os fatores prognósticos mais considerados são o tamanho do tumor, grau de diferenciação, estado menopausal, comprometimento linfonodo axilar, receptores hormonais, HER-2 e índice de proliferação Ki-67.

A proposta da terapia adjuvante para o câncer mamário baseia-se no estadiamento clínico e no perfil molecular do tumor, associado em alguns casos a umas das assinaturas genéticas disponíveis, estabelecendo então o melhor tratamento. A indicação da terapia citotóxica e dos medicamentos-alvo moleculares no carcinoma de mama inicial pode também ser auxiliada por modelos matemáticos validados, como *Predict Breast Cancer* <https://breast.predict.nhs.uk/tool>

A programação da adjuvância sistêmica é direcionada de acordo com o perfil molecular dos tumores mamários, segundo a classificação, representada na Tabela 1.

Os tumores “Luminais A” têm baixa resposta ao tratamento quimioterápico, devido à baixa proliferação, não sendo, portanto, candidatos a tratamento quimioterápico adjuvante na doença inicial, e nestes casos a manipulação hormonal é o tratamento adjuvante de escolha. As opções são o tamoxifeno ou os inibidores da aromatase (exclusivamente para mulheres na pós-menopausa), por 5 a 10 anos.

Os tumores “Luminais B” apresentam proliferação intermediária, sendo responsivos tanto pela terapia citotóxica como pela hormonal. A diferenciação dos tumores luminais, embasada na determinação imunoistoquímica (IHQ) do índice proliferativo Ki-67, não se apresenta de forma segura, devido ao pleomorfismo tumoral. A utilização das assinaturas genéticas, como Oncotype Dx®1, Mammaprint®, Endopredict®, entre outras, tornou-se padrão para a escolha da terapia adjuvante; baixo risco, apenas hormonioterapia; alto risco, quimioterapia seguida da manipulação hormonal.

Tabela 1

Perfil molecular dos tumores mamários

	Receptores hormonais	HER-2	Ki-67
LUMINAL A	Estrogênio e progesterona positivos	Negativo	< 14
LUMINAL B	Estrogênio positivo, progesterona positivo ou negativo	Negativo	>= 14
HER	Positivo / negativo	Positivo (superexpresso)	N/A
TRIPLO NEGATIVO (basal-like)	Negativo	Negativo	N/A

Nos tumores de alto risco de recorrência é definida a indicação da quimioterapia adjuvante. A escolha do melhor esquema se baseia no perfil molecular e no potencial risco de cada paciente. Outro ponto de grande relevância está relacionado ao prazo de início da quimioterapia adjuvante; vários estudos sugerem que o atraso no início leva à redução do intervalo livre de recidiva e da sobrevida global. Recomenda-se que tratamento quimioterápico adjuvante deve iniciar até quatro semanas após a cirurgia.

Para pacientes com doença RE / RP e HER-2 negativa (câncer de mama triplo negativo), administra-se quimioterapia adjuvante se o tamanho do tumor for $\geq 0,5\text{cm}$. Como esses pacientes não são candidatos à terapia endócrina ou ao tratamento com agentes direcionados ao HER-2, a quimioterapia é sua única opção para tratamento adjuvante, após ou antes da radioterapia. Pacientes com câncer de mama triplo negativo com tamanho $< 0,5\text{cm}$ não são candidatas à quimioterapia. As perspectivas futuras caminham para o desenvolvimento de medicamentos-alvo moleculares nos tumores triplo negativos, ainda um desafio na oncologia mamária. Nos tumores portadores de mutação do gene *BRCA* os inibidores da enzima *poly ADP ribose polymerase* (PARP) e da *antiprogrammed death receptor-1* (PD-L1) surgem como esperança nesse subtipo molecular, de acordo com estudos realizados na doença metastática.

Pacientes com câncer de mama positivo para HER-2 com tamanho de tumor maior

que 1cm devem receber uma combinação de quimioterapia e terapia direcionada a HER-2. Atualmente recomenda-se o duplo bloqueio com trastuzumabe e pertuzumabe. O tratamento de pequenos cânceres de mama HER-2 positivos ($\leq 1\text{cm}$) é controverso. Nas pacientes com tumores entre $0,6\text{cm}$ e 1cm (T1b) com linfonodos negativos a utilização da quimioterapia adjuvante pode ser considerada, embora dados sejam ainda conflitantes, mas estudos recentes demonstram vantagem, tanto na recidiva local como à distância.

Após a quimioterapia, os pacientes com doença RE positiva também devem receber terapia endócrina adjuvante.

RADIOTERAPIA

Nos últimos anos, têm sido estudadas novas técnicas de radioterapia com menor exposição à radiação, sem reduzir chances de cura ao tumor. As três principais estratégias empregadas para redução de toxicidade cardíaca são: reduzir dose de radiação, reduzir campo e volume de radiação e usar as novas formas de aplicação da radioterapia.

Novas técnicas incluem radioterapia de intensidade modulada (IMRT), em que são utilizadas imagens tomográficas de três dimensões acopladas a uma programação computadorizada que controla o sistema dinâmico de radioterapia. Esta estratégia propicia que as doses de radioterapia sejam “esculpidas” em três dimensões usando de forma exata o desenho de áreas a serem tratadas e protegidas.

Outra técnica é a radioterapia guiada por imagem (IGRT), que surgiu da necessidade de localizar de forma mais precisa o tumor ou os órgãos internos, acometidos pela doença, no momento do tratamento, de modo que ocorra uma melhor correlação com as imagens de referência.

O objetivo da IGRT é garantir com a maior precisão possível que o tumor estará dentro do campo de irradiação em todos os dias do tratamento, uma vez que eles podem mudar de posição entre os tratamentos, ou ainda em um mesmo tratamento. Isso pode ocorrer devido aos movimentos respiratórios, ao preenchimento ou esvaziamento de alguns órgãos, ou mesmo por pequenas alterações de posicionamento de um dia para o outro.

A IGRT envolve radioterapia conformada guiada por imagem, como tomografia, ultrassom e raios X, realizados diariamente na sala de tratamento, antes do procedimento radioterápico. A imagem obtida é comparada com a imagem realizada no processo de planejamento e então são feitos os ajustes necessários. Isso permite maior precisão no tratamento, poupando os tecidos normais adjacentes. Em alguns casos, os médicos implantam pequenos marcadores no tumor, ajudando a visualizar a movimentação do tumor ou dos órgãos.⁽²¹⁾

TERAPIA-ALVO

A terapia-alvo, também chamada de tratamento de precisão, corresponde a um

tratamento personalizado, de acordo com o tipo de câncer da paciente, agindo sobre alvos moleculares específicos do tumor. Essa recente alternativa apresenta maior eficácia e menos efeitos colaterais, pois age especificamente na proteína e atinge as células cancerosas, causando danos menores nas células saudáveis, em comparação com medicamentos convencionais. A terapia-alvo age com o objetivo de inibir a ação das células cancerosas e reduzir o crescimento tumoral.

A imunoterapia inclui tratamentos que agem de diferentes formas. Alguns estimulam o sistema imunológico do corpo, de uma forma muito geral, enquanto outros ajudam o sistema imunológico a atacar especificamente as células cancerígenas.⁽²²⁾

As terapias-alvo diferem da quimioterapia padrão em vários pontos:

- Agem em locais moleculares específicos associados ao câncer, ao passo que a quimioterapia age de maneira geral em todas as células (normais e cancerosas) que estão em proliferação acelerada.
- A maior parte das terapias-alvo são citostáticas (isto é, bloqueiam a proliferação tumoral), ao passo que a quimioterapia padrão é citotóxica (isto é, matam as células).
- As terapias-alvo são atualmente o foco do desenvolvimento de medicamentos no combate ao câncer. Elas são a pedra angular da medicina de precisão, uma forma de medicina que usa

informações sobre genes e proteínas de uma pessoa para prevenir, diagnosticar e tratar a doença.

Os principais tipos de imunoterapia usados no tratamento do câncer incluem:

- Anticorpos monoclonais. São versões artificiais das proteínas do sistema imunológico. Os anticorpos são úteis no tratamento do câncer porque podem ser projetados para atacar uma parte muito específica de uma célula cancerosa.
- Inibidores do controle imunológico. Esses medicamentos basicamente eliminam os freios do sistema imunológico, ajudando a reconhecer e atacar as células cancerígenas. São os imunoterápicos mais usados na atualidade, contra diversos tipos de câncer.
- Vacinas. São normalmente produzidas a partir das próprias células tumorais do paciente ou de substâncias coletadas, a partir de células tumorais. As vacinas utilizadas no tratamento do câncer são diferentes daquelas usadas para a prevenção de doenças.

As principais terapias-alvo empregadas no câncer de mama são:

- Everolimo
- Via da ciclina (palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe)
- HER-2 (Trastuzumabe, Pertuzumabe,

Lapatinibe, Trastuzumabe deruxtecana e T-DM1)

- Bevacizumabe
- Atezolizumabe
- Olaparibe
- Deruxtecana

SOBREVIDA PARA CÂNCER DE MAMA

As taxas de sobrevida em cinco anos são calculadas com base nas pacientes tratadas pelo menos há cinco anos. Entretanto, recentes melhorias terapêuticas podem resultar em um prognóstico mais favorável para as pacientes que estão sendo agora diagnosticadas com câncer de mama.

A taxa de sobrevida relativa em cinco anos para mulheres com câncer de mama estágio 0 ou estágio I é perto de 100%.

Para mulheres com câncer de mama estágio II, a taxa de sobrevida relativa em cinco anos é de 93%.

A taxa de sobrevida relativa em cinco anos para câncer de mama estágio III é de 72%. Mas muitas vezes, as mulheres com esses cânceres de mama podem ser tratadas com sucesso.

Os cânceres de mama metastáticos ou em estágio IV têm uma taxa de sobrevida relativa de 22% em cinco anos. Ainda assim, existem muitas opções de tratamento disponíveis para mulheres com câncer de mama, neste estágio.

REFERÊNCIAS

1. R Sherman, R Firth, M Charlton, et al., eds. *Cancer in North America: 2014-2018. Volume One: Combined Cancer Incidence for the United States, Canada and North America*. North American Association of Central Cancer Registries, Inc; 2021.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Canc*. 2019;144(8):1941–1953. doi: 10.1002/ijc.31937. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30350310.
3. Brasil. Ministério da Saúde. *Informações de saúde: TABNET. Demográficas e socioeconômicas*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, c2008a. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206&id=6942>. Acesso em: 11 set. 2019.
4. Brasil. Ministério da Saúde. *SIM: Sistema de informações sobre mortalidade*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, c2008b. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em: 5 set. 2019.
5. Honma N, Matsuda Y, Mikami T. Carcinogenesis of Triple-Negative Breast Cancer and Sex Steroid Hormones. *Cancers (Basel)*. 2021 May 25;13(11):2588. doi: 10.3390/cancers13112588.
6. Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, Zaguia A, Koundal S, Belay A Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *Biomed Res Int*. 2022 Apr 18;2022:9605439. doi: 10.1155/2022/9605439. eCollection 2022.
7. Rocco N, Montagna G, Criscitiello C, Nava MB, Privitera F, Taher W, Gloria A, Catanuto G. Nipple Sparing Mastectomy as a Risk-Reducing Procedure for BRCA-Mutated Patients. *Genes (Basel)*. 2021 Feb 10;12(2):253. doi: 10.3390/genes12020253.
8. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377:2228-39.
9. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419-427. Doi: 10.1016/s0140-6736(03) 14065-2
10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394(10204):1159-1168.
11. Bhardwaj, Brown KA Obese Adipose Tissue as a Driver of Breast Cancer Growth and Development: Update and Emerging Evidence. *Front Oncol*. 2021 Mar 30;11:638918. doi: 10.3389/fonc.2021.638918. eCollection 2021.
12. Yu P, Guo S, Xu R, Ye T, Li S, Sim MR, Abramson MJ, Guo Y. Cohort studies of long-term exposure to outdoor particulate matter and risks of cancer: A systematic review and meta-analysis. *Innovation (N Y)*. 2021 Jul 13;2(3):100143. doi: 10.1016/j.xinn.2021.100143. eCollection 2021 Aug 28.
13. International Menopause Society. Comment on: Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant metaanalysis of the worldwide epidemiological evidence [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 22]. Disponível em: <https://www.imsociety.org/manage/images/pdf/5054afeb9b1bc763032333443f1c0bed.pdf>
14. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2014; 383(9922): 1041-1048.
15. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, et al. Breast Cancer Risk Following Bilateral Oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: An International Case Control Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:30, 7491-7496.
16. Valero MG, Moo TA, Muhsen S, Zabor EC, Stempel M, Pusic A, Gemignani ML, Morrow M, Sacchini V Use of bilateral prophylactic nipple-sparing mastectomy in patients with high risk of breast cancer. *Br J Surg*. 2020 Sep;107(10):1307-1312. doi: 10.1002/bjs.11616. Epub 2020 May 20

17. Magny SJ, Shikhman R, Keppke AL. Breast Imaging Reporting and Data System. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Jan 2022 Aug 29.
 18. Łukasiewicz S, Czezelewski 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 (Basel)*. 2021 Aug 25;13(17):4287. doi: 10.3390/cancers13174287.
 19. Magnoni F, Alessandrini S, Alberti L, Polizzi A, Rotili A, Veronesi P, Corso G. Breast Cancer Surgery: New Issues. *Curr Oncol*. 2021 Oct 11;28(5):4053-4066. doi: 10.3390/curroncol28050344.
 20. Bocian A, Kędzierawski P, Kurczyk K, Jasnowski P, Maliszewski D, Kołacińska A. Prz Menopauzalny. Nipple-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction - early complications and outcomes of the treatment. 2020 Sep;19(3):117-122. doi: 10.5114/pm.2020.99618. Epub 2020 Oct 2.
 21. Piruzan E, Vosoughi N, Mahdavi SR, Khalafi L, Mahani H. Target motion management in breast cancer radiation therapy. *Radiol Oncol*. 2021 Oct 8;55(4):393-408. doi: 10.2478/raon-2021-0040.
 22. Ye Y, Xu C, Chen F, Liu Q, Cheng N. Targeting Innate Immunity in Breast Cancer Therapy: A Narrative Review. *Front Immunol*. 2021 Nov 25;12:771201. doi: 10.3389/fimmu.2021.771201. eCollection 2021.
-