



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**



HENRIQUE DIAS LIMA

**ANÁLISE DOS PERFIS EPIDEMIOLÓGICO E HISTOPATOLÓGICO DE
PACIENTES PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA TRIPLO
NEGATIVO EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NA PARAÍBA**

**João Pessoa
2023**



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
GRADUAÇÃO EM MEDICINA



**ANÁLISE DOS PERFIS EPIDEMIOLÓGICO E HISTOPATOLÓGICO DE
PACIENTES PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA TRIPLO
NEGATIVO EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NA PARAÍBA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências Médicas, da Universidade Federal da Paraíba como parte dos requisitos à obtenção do grau de Médico.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Lins da Costa Almeida

João Pessoa
2023

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

L732a Lima, Henrique Dias.

Análise dos perfis epidemiológico e histopatológico de pacientes portadoras de câncer de mama triplo negativo em hospital de referência na Paraíba / Henrique Dias Lima. - João Pessoa, 2023.
17 f.

Orientação: Thiago Lins da Costa Almeida.
TCC (Graduação) - UFPB/CCM.

1. Neoplasias de mama. 2. Epidemiologia. 3. Brasil.
4. Estadiamento. 5. Histopatologia. I. Almeida, Thiago Lins da Costa. II. Título.

UFPB/CCM

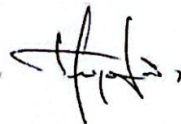
CDU 616-006(043.2)

**ANÁLISE DOS PERFIS EPIDEMIOLÓGICO E HISTOPATOLÓGICO DE
PACIENTES PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA TRIPLO
NEGATIVO EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NA PARAÍBA**

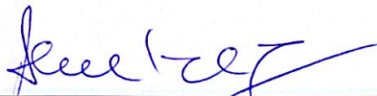
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Centro de Ciências Médicas, da
Universidade Federal da Paraíba como parte
dos requisitos à obtenção do grau de Médico.

Aprovado em: 30 / 08 / 2023.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Thiago Lins da Costa Almeida (Orientador)
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia (UFPB)



Prof. Dr. Alexandre Rolim da Paz
Departamento de Cirurgia (UFPB)



Dra. Lise Reis Melo
Ginecologia e Obstetra do Hospital
Universitário Lauro Wanderley (HULW)

**João
Pessoa
2023**

RESUMO

A partir da incorporação de tecnologias e estudos direcionados ao câncer de mama ao longo de anos, hoje é possível identificar diversos subtipos da doença, que acabam por influenciar o tratamento e prognóstico dos pacientes. Dentre esses subtipos, pode-se citar o que é composto na imuno-histoquímica por ausência de receptores hormonais e HER2, o triplo negativo (TN) sendo um desafio por apresentar menor quantidade de alvos terapêuticos, além de uma história natural e epidemiologia diferenciados. Foram incluídas 220 pacientes atendidas no hospital Napoleão Laureano, na Paraíba, no período de 2015 a 2020, para análise de características anatomopatológicas e epidemiológicas. Dentre elas, 25 apresentaram o subtipo TN. As variáveis idade, expressão de KI-67, histórico familiar de câncer, infiltrado tumoral linfocitário (TIL) e estadiamento clínico foram usadas para comparar o subtipo em relação aos demais, sendo este último dividido entre estádios I e II ou III e IV. Para a análise das idades ao diagnóstico, foi utilizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis para comparação dos postos médios entre os subtipos, havendo diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre o subtipo TN para idades mais avançadas. Já as demais variáveis, não foram observadas diferenças entre os subtipos a partir da análise por Odds Ratio e modelo de regressão logística para fatores de risco, exceto pela expressão de KI-67, maior no subtipo TN em comparação aos subtipos luminais, o que pode indicar maior proliferação celular. Maiores estudos devem ser empenhados para estratificar melhor o perfil da neoplasia que mais acomete as mulheres em todo o mundo, principalmente com o subtipo de pior prognóstico, o triplo negativo.

Palavras-chave: Neoplasias de mama. Epidemiologia. Brasil. Estadiamento. Histopatologia.

Abstract

Based on the incorporation of technologies and studies aimed at breast cancer over the years, it is now possible to identify several subtypes of the disease, which end up influencing the treatment and prognosis of patients. Among these subtypes, the immunohistochemical composition of the triple negative (TN), due to the absence of hormone and HER2 receptors, is a challenge because it has fewer therapeutic targets, in addition to a differentiated natural history and epidemiology. 220 patients attended from 2015 to 2020 at the Napoleão Laureano hospital, in Paraíba,, were included for the analysis of anatomopathological and epidemiological characteristics. Among them, 25 had the TN subtype. The variables age, KI-67 expression, family history of cancer, lymphocytic tumor infiltrate (TIL) and clinical staging were used to compare the subtype in relation to the others, the latter being divided into stages I and II or III and IV. For the analysis of age at diagnosis, the non-parametric Kruskal-Wallis test was used to compare the mean ranks between the subtypes, with a statistically significant difference ($p < 0.05$) between the TN subtype for older ages. As for the other variables, no differences were observed between the subtypes based on the Odds Ratio analysis and the logistic regression model for risk factors, except for the expression of KI-67, which is higher in the TN subtype compared to the luminal subtypes, which may indicate greater cell proliferation. Larger studies should be undertaken to better stratify the profile of the neoplasm that most affects women worldwide, especially with the worst prognosis subtype, the triple negative.

Keywords: Breast neoplasms. Epidemiology. Brazil. Staging; Histopathology.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	6
2	METODOLOGIA.....	7
3	RESULTADOS.....	9
4	CONCLUSÃO.....	15
	REFERÊNCIAS.....	16
	ANEXO A – TERMO DE APROVAÇÃO DO PARECER	
	CONSUBSTANCIADO DO CEP/CCM.....	17

1. Introdução

Por ser uma neoplasia amplamente heterogênea, o câncer de mama se apresenta de maneiras diversas, dificultando muitas vezes o prognóstico e o tratamento por necessidade de uma terapia específica para o subtipo do tumor. Inicialmente, o tamoxifeno era utilizado como fármaco de escolha para o tratamento geral dessa neoplasia, porém, posteriormente foi observado que este só surtia efeito com a presença de receptores hormonais, atentando para a necessidade de se utilizar técnicas de caracterização diferentes das tradicionais histopatológicas (DENT et al., 2007).

A partir da incorporação tecnológica da genômica, foi possível associar a evolução natural do câncer de mama na mulher com o perfil de expressão genética do tumor, identificando subtipos moleculares para individualizar e direcionar o tratamento junto aos critérios anatômicos do sistema TNM. Essa identificação é realizada, na prática, pela imunohistoquímica a partir da biópsia percutânea e utilização de anticorpos monoclonais. Os subtipos possíveis são os Luminais (Luminal A, Luminal B), superexpressão de receptor HER2 e Triplo Negativo (BONILLA; TABANERA; MENDOZA, 2017).

O câncer de mama Triplo Negativo recebe essa denominação por não indicar expressão de receptores de estrogênio, progesterona e HER2, e possui diversas singularidades que o diferenciam dos demais subtipos, incluindo maior prevalência dentre populações afro-americanas (CAREY et al., 2015), tendência de metástase visceral (em oposição à óssea) e relação com menores períodos de sobrevida geral ou de sobrevida livre de recorrência, fator que os coloca em associação com os piores prognósticos da doença (HUDIS; GIANNI, 2011). Além disso, muitos casos de ocorrência foram associados à mutações do gene BRCA1, indicando uma maior influência genética do subtipo, e, por conseguinte, a incidência em mulheres mais jovens (BROWN et al., 2007).

Ademais, a tecnologia de análise de expressão gênica permitiu considerar o câncer de mama Triplo Negativo como do subtipo intrínseco Basal em 70 a 80% dos casos, semelhante à expressão genética de células encontradas na camada basal ou mioepitelial do tecido mamário. Diversos autores citam a necessidade futura de se subestratificar ainda mais o câncer a partir de suas características moleculares devido à sua heterogeneidade, almejando uma terapia mais direcionada ou fatores que contribuem para o prognóstico (SHARMA, 2016).

A distribuição do subtipo Triplo Negativo dentre os demais foi estudada no Brasil por região, tendo sua prevalência estimada em: 14,0% na região Sudeste, 14,6% na região Sul, 17,4% na região Nordeste, 17,4% na região Centro-Oeste e 20,3% na região Norte. A idade média de

diagnóstico no estudo foi 53,1 anos, a menor dentre os subtipos principais (CARVALHO et al., 2014). O tratamento atualmente preconizado para câncer de mama Triplo Negativo em estágio avançado é quimioterapia, tanto em estágios precoces quanto em avançados, no entanto ainda há carência de estudos em relação à terapia-alvo direcionada ao subtipo, que pode abordar estratégias quimioterápicas com utilização de biomarcadores de mutação no gene BRCA1 (ELIAS, 2010).

Em um questionário conduzido em 2008 pela SLACOM (Latin American and Caribbean Society of Medical Oncology), 94% dos especialistas em câncer de mama consultados na América do Sul consideraram as pesquisas em relação à câncer de mama insuficientes em seus respectivos países (CAZAP et al., 2008). Diante desse quadro, vê-se necessário avaliar a evolução natural do câncer de mama com ênfase no subtipo Triplo Negativo, considerando sua natural escassez de dados, a partir da análise do contexto sócio-demográfico, de mortalidade, de recidiva e de cura dos pacientes no estado da Paraíba.

2. Procedimentos Metodológicos

2.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional, transversal e retrospectivo.

2.2 Local do estudo

A pesquisa foi realizada no Hospital Napoleão Laureano, em João Pessoa, Paraíba.

2.3 População e amostra

A população escolhida foi a de pacientes com câncer de mama atendidos no hospital em questão de 2015 a 2020 e a amostra foi selecionada ao acaso, a partir da amostragem não probabilística, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, pela qualidade dos dados informados.

Critérios de inclusão: Mulheres com idade entre 18 e 90 anos; diagnóstico de câncer de mama como tumor maligno primário; informações suficientes para coleta no prontuário da instituição (estadiamento clínico, imuno-histoquímica, anatomopatológico).

Critérios de exclusão: tipo histológico correspondente a ductal ou lobular *in situ*, epitelióide, tumor filoide.

2.4 Procedimento para coleta de dados

Foi feita a busca ativa dos prontuários dos pacientes selecionados pelos critérios de inclusão e de exclusão. Assim, foram levantados os dados manualmente, pela verificação dos referidos documentos, nas dependências do Hospital Napoleão Laureano. As informações de interesse são: idade, sexo, história familiar e pessoal de câncer, marcadores tumorais detectados, subtipo histológico, infiltrado tumoral linfocitário (TIL) e estadiamento clínico. Finalizada a coleta, os prontuários foram devolvidos de imediato.

2.5 Instrumento de coleta de dados

As informações necessárias para o levantamento de dados foram sistematizadas em uma tabela, elaborada no programa Excel v14.0 Windows programa Word para facilitar a comparação e a correta coleta dos dados.

2.6 Análise Estatística

Os dados colhidos em prontuários na instituição do Hospital Napoleão Laureano foram dispostos em tabelas para a análise descritiva. O dado de idade ao diagnóstico foi o único presente em 100% dos prontuários. Foram calculadas as médias aritméticas e postos médios das idades das pacientes atendidas no serviço, estratificadas por subtipo. Para verificar a presença de diferenças significativas entre as idades, foi utilizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis (ANOVA não-paramétrica). Havendo diferença, seria aplicado o teste a posteriori de Dunn entre os postos médios das idades, comparando os subtipos entre si.

Em seguida, foi feita a análise estatística para avaliar a associação dos dados de TIL, estadiamento e KI-67, diferenciando entre os subtipos TN e Luminal. Para isso, foi calculado o Odds Ratio para os dados como fatores de risco, a partir de um Intervalo de Confiança de 95%, e aplicado o teste de Qui-quadrado de Pearson. A seguir, para comparar separadamente os subtipos histológicos e verificar sua associação com os fatores clínicos que poderiam influenciar no prognóstico das pacientes, foi usado um modelo de regressão logístico binário múltiplo, onde foi comparado cada subtipo histológico (Luminal A, Luminal B e HER2) com a categoria de referência (TN).

Foi investigado ainda se o histórico familiar de câncer de mama teve associação com o subtipo imunohistoquímico TN, em relação aos demais. Para isso, foi utilizado o

teste de Qui-quadrado. O valor de p estabelecido para verificar diferença estatística em todas as análises foi de 0,05.

2.7 Aspectos éticos

O projeto será submetido ao Comitê de Ética do Centro de Ciências Médicas (UFPB), e o estudo será fundamentado em dados secundários, garantindo-se a privacidade e a confidencialidade, assegurando a não utilização das informações em prejuízo de pessoas, de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que dispõe sobre os aspectos éticos da pesquisa em seres humanos.

2.8 Riscos e benefícios

Embora toda pesquisa envolvendo seres humanos possa gerar risco aos sujeitos envolvidos, por utilizar-se de dados contidos em bancos, os riscos relativos à coleta de dados deste projeto apresentam risco previsíveis embora estes sejam pouco significantes.

Os benefícios, por outro lado, são inúmeros: a partir da análise do perfil da paciente com câncer de mama e sua correlação com a conduta terapêutica e sobrevida, é possível detectar características mais prevalentes e tratamentos mais eficazes.

3. Resultados

250 prontuários diferentes foram colhidos no arquivo do Hospital Napoleão Laureano, com o diagnóstico clínico de câncer de mama não especificado. A análise descritiva apontou 220 como tipo histológico ductal, lobular ou misto invasivo (88,0%), sendo 19 (7,6%) correspondentes a carcinoma *in situ*, ou seja, que não ultrapassaram a camada basal. Nesses casos, as informações imuno-histoquímicas não eram feitas ou estavam incompletas, bem como outros subtipos histológicos que não correspondem ao diagnóstico câncer de mama clássico. A análise descritiva dos subtipos está contida na tabela abaixo (Tabela 1).

Tabela 1 - Tipo histológico dos tumores de mama das pacientes atendidas no Hospital Napoleão Laureano em João Pessoa, 2021.

Variável	n	%
Tipo histológico do tumor		
Ductal invasivo	203	81,2
Ductal in situ	13	5,2
Lobular invasivo	11	4,4
Lobular in situ	6	2,4
Misto invasivo	5	2,0
Metaplasico invasivo	2	0,8
Câncer misto	1	0,4
Epiteloide	1	0,4
Infiltrante sólido-papilífero	1	0,4
Metaplásico com diferenciação escamosa	1	0,4
Micropapilífero invasivo multifocal	1	0,4
Mucinoso invasivo	1	0,4
Neoplasia mamária bifásica /fibroadenoma	1	0,4
Pleomorfo invasivo	1	0,4
Tumor filóide maligno	1	0,4
Sem informação	1	0,4
Total	250	100,0%

Fonte: HNL, 2021

Já a distribuição de subtipos imunohistoquímicos de todos os 250 prontuários está descrita na tabela a seguir a seguir (Tabela 2). Quando não havia informações para determinar essa categoria, como na maioria das neoplasias *in situ* ou de outro diagnóstico que não o câncer de mama clássico, colocava-se como indeterminado. A estratificação dependia de informações contidas no anatomopatológico, utilizando-se valores de expressão de HER-2 Receptores de Estrógeno, Receptores de Progesterona e proteína KI-67.

Tabela 2 - Subtipo imunohistoquímico dos tumores de mama das pacientes atendidas no Hospital Napoleão Laureano em João Pessoa, 2021.

Variável	n	%
----------	---	---

Subtipo histológico do tumor		
HER2	17	6,8
Luminal A	91	36,4
Luminal B	86	34,4
Triplo negativo	25	10,0
Indeterminado	31	12,4
Total	250	100,0%

Fonte: HNL, 2021

Todos os fatores anatomopatológicos não estavam contidos em todos os 250 prontuários, porém, um dado consistente presente em todos seria a idade ao diagnóstico, que pode ser constatado na amostra geral. Assim, foram obtidos os dados contidos nas tabelas a seguir (tabela 3 e 4) que contém, respectivamente, as medidas descritivas de idade para a amostra em geral e para os subtipos apresentados (incluindo *in situ*).

Tabela 3- Medidas descritivas da idade das pacientes atendidas no Hospital Napoleão Laureano em João Pessoa, 2021.

Medidas descritivas	Idade
Tamanho da amostra	250
Mínimo	26
Máximo	87
Amplitude Total	61
Mediana	56
Média Aritmética	57
Desvio Padrão	13
Erro Padrão	0,8
Coefficiente de Variação	23,0%

Fonte: HNL, 2021

Tabela 4 – Médias aritméticas e postos médios das idades das pacientes atendidas no Hospital Napoleão Laureano em João Pessoa, estratificadas por subtipo histológico, 2021.

Subtipos histológicos	Idade média	Postos médios
Triplo negativo	62,6	146,1

HER2	55,9	115,3
In situ	55,2	109,6
Luminal A	59,2	133,0
Luminal B	52,9	99,0

Fonte: HNL, 2021

Para verificar diferenças significativas entre as idades das pacientes de acordo com o subtipo histológico do tumor de mama, sugerindo uma associação entre esse fator e o prognóstico da doença, foi usado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis (ANOVA não-paramétrica).

Dentre as categorias subtípicas comparadas, houve diferença significativa ($H=15,41$; $gl= 4$; $p<0,01$) entre as idades do triplo negativo com luminal B e luminal A com luminal B (Tabela 5). Onde as pacientes com subtipo triplo negativo são estatisticamente mais velhas do que os subtipos luminal B e estes são mais novas que o luminal A (Tabela 4).

Tabela 5 – Comparações pelo teste a posteriori de Dunn (para teste não-paramétrico de Krukak-Wallis) entre os postos médios das idades das pacientes atendidas no Hospital Napoleão Laureano em João Pessoa, 2021.

Comparações (método de Dunn)	Dif. Postos	z calculado	z crítico	p-valor
Triplo neg. x HER2	30.74	1.43	2.80	>0,05
Triplo neg. x in situ	36.50	1.72	2.80	>0,05
Triplo neg. x Luminal A	13.04	0.84	2.80	>0,05

Triplo neg. x Luminal B	47.05	3.02	2.80	<0,05 ^a
HER2 x in situ	5.77	0.25	2.80	>0,05
HER2 x Luminal A	17.69	0.98	2.80	>0,05
HER2 x Luminal B	16.32	0.90	2.80	>0,05
In situ x Luminal A	23.46	1.33	2.80	>0,05
In situ x Luminal B	10.55	0.59	2.80	>0,05
Luminal A x Luminal B	34.01	3.30	2.80	<0,05 ^a

Fonte: HNL, 2021. ^a Resultado significativo com $p < 0,05$.

A seguir, seriam avaliados os fatores epidemiológicos (como histórico familiar) e anatomopatológicas, bem como o estadiamento clínico (que condiz com o prognóstico das pacientes), comparativamente do subtipo TN em relação aos demais. Para tal, a análise incluiu apenas os 220 prontuários com todos os dados disponíveis, comparando inicialmente o subtipo de escolha com o mais prevalente Luminal (A e B).

Para avaliar quais fatores patológicos tiveram associação com o subtipo tumoral entre as pacientes avaliadas (com as que apresentavam todos os dados disponíveis $n=220$) foi calculado o Odds Ratio (Razão de Chances) para cada um dos principais fatores possíveis, em relação ao subtipo Triplo Negativo (com seus Intervalos de Confiança IC-95%). Depois de avaliados os intervalos de confiança (se não passavam pela unidade) e o *p-valor* significativo, foram separados os fatores que mostraram influência significativa (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição dos principais fatores patológicos das pacientes com tumores de mama, atendidas no HNL em João Pessoa, 2021. Luminal A/B ($n= 174$) e TN ($n= 25$). TN=Triplo negativo.

Variáveis	Subtipo histológico		<i>p-valor</i>	Odds Ratio	IC 95%
	n (%)				
	Luminal A/B	TN			
TIL					
Alta concentração	23 (13,9)	6 (25,0)	0,49	0,27	0,17-1,35
Baixa concentração	142 (86,1)	18 (75,0)			
Estadiamento					
Melhor (estágios I e II)	97 (58,1)	15 (60,0)	0,92	0,97	0,39-2,18
Pior (estágios III e IV)	70 (41,9)	10 (40,0)			
Ki-67					
Menor quantidade	102 (59,3)	11 (44,0)	1,85	0,22	0,80-4,32

Maior quantidade	70 (40,7)	14 (56,0)
------------------	-----------	-----------

Fonte: HNL, 2021.

Após a análise individual dos fatores patológicos através dos subtipos imunohistoquímicos, comparando TN com os tumores Luminal, nenhum dos fatores se mostrou influenciar significativamente (Tabela 6). Foi também utilizado o modelo de regressão logístico binário múltiplo, para verificar a associação entre os fatores clínicos e suas interações com o desfecho Luminal A/B ou TN (Tabela 7).

Novamente, nenhuma das variáveis se mostrou influenciar significativamente no aparecimento de tumores subtipos TN em relação aos subtipos Luminal A/B.

Tabela 7 - Modelo de regressão logística com os principais fatores patológicos associados ao subtipo imunohistoquímico das pacientes com tumores de mama, atendidas no HNL em João Pessoa, 2021. TN (n=25) e Luminal A/B (n=174).

Variáveis	Coeficiente de regressão B	Teste de Wald	p-valor	Odds Ratio	IC 95% - Odds	
					Inferior	Superior
TIL	-0,62	1,35	0,25	0,54	0,19	1,53
Estadiamento	0,29	0,36	0,55	1,33	0,52	3,40
Ki-67	-0,59	1,65	0,20	0,55	0,22	1,37

Fonte: Pesquisa, 2021.

Foi investigado ainda se o histórico familiar de câncer de mama teve associação com subtipo histológico, especificamente tumores Triplos Negativos (TN). Não houve diferença significativa ($X^2_{Yates} = 0,84$; $p = 0,36$) entre a frequência de pacientes TN com histórico familiar em relação aos outros subtipos. Dentre os prontuários com essa informação, os dados foram os seguintes: subtipo TN, 12 (63,2%) tinham histórico positivo familiar e 9 (36,8%) tinham negativo, enquanto que, para os demais subtipos, 71 (55,5%) tinham histórico positivo familiar e 57 (44,5%) tinham negativo.

4. Conclusão

A coleta de dados foi realizada ao longo de dois anos, sendo prejudicada pela pandemia pelo SARS-COV-2. Além disso, diversas dificuldades foram observadas, principalmente pelo prontuário se encontrar em meio físico, com as informações pouco

padronizadas. Algumas informações eram pouco usuais de serem encontradas, a exemplo do histórico familiar de câncer.

O trabalho verificou diversos fatores possíveis que podem ajudar a melhor caracterizar o perfil de pacientes e a história natural da doença do câncer de mama, tanto do subtipo estudado triplo negativo, quanto dos demais. Embora tenha falhado em detectar diferenças estatisticamente relevantes com fatores isolados para apontar o subtipo Triplo Negativo como o de pior estadiamento, valores mais altos de KI-67 (maior proliferação celular) ou de infiltrado tumoral linfocitário, houve maior esclarecimento da heterogeneidade do câncer de mama em si, esclarecendo que não depende das características isoladas do tumor, mas de um conjunto delas.

Por exemplo, pode-se observar tumores que seriam teoricamente menos agressivos no anatomopatológico, mas que se apresentam com estadiamento menos favorável, o que pode ter ocorrido por fatores interpessoais ou sociais, como a dificuldade ao acesso ao serviço de saúde para rastreio ou diagnóstico.

Portanto, mais estudos são necessários, com maior amplitude, para melhor verificar o comportamento da neoplasia em determinada população, dada que é extremamente heterogênea dentro de cada estado federativo.

Referências

BAUER, KATRINA; BROWN, M. *et al.* Descriptive Analysis of Estrogen Receptor (ER) - and HER2-Negative Invasive Breast Cancer , the. *Cancer*, v. 109, n. 9, p. 1721–8, 2007.

BECKERS, R. K. *et al.* Programmed death ligand 1 expression in triple-negative breast cancer is associated with tumour-infiltrating lymphocytes and improved outcome. *Histopathology*, v. 69, p. 25–34, 2016.

BONILLA, J. A. M.; TABANERA, M. T.; MENDOZA, L. H. R. El cáncer de mama en el siglo xxi : de la detección precoz a los nuevos tratamientos. *Radiología*, n. xx, 2017. Disponible em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2017.06.003>>.

CAREY, L. A. *et al.* Race , Breast Cancer Subtypes , and Survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*, v. 295, n. 21, p. 2492–2502, 2015.

CARVALHO, F. M. *et al.* Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. *BMC Women's Health*, v. 14, n. 102, p. 1–8, 2014.

CAZAP, E. *et al.* Breast Cancer in Latin America. *Cancer*, v. 113, n. 8 suppl, p. 2359–65, 2008.

DENT, R. *et al.* Triple-Negative Breast Cancer : Clinical Features and Patterns of Recurrence riple-Negative Breast Cancer : Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clinical Cancer Research*, v. 13, p. 4429–4434, 2007.

ELIAS, A. D. Triple-Negative Breast Cancer. *American Journal of Clinical Oncology*, v. 33, n. 6, p. 637–645, 2010.

HUDIS, C. A.; GIANNI, L. Triple-Negative Breast Cancer: An Unmet Medical Need. *The Oncologist*, v. 16, n. suppl 1, p. 1–11, 2011.

SHARMA, P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *The Oncologist*, v. 21, p. 1–13, 2016.