



**FACULDADE UNIÃO DE GOYAZES
CURSO DE FARMÁCIA**

A CORRELAÇÃO DO CÂNCER DE MAMA TRIPLO-NEGATIVO E O BRCA1

**FABIANA LÚCIA DE LIMA SOUZA
FRANCIELLE SOUZA SILVA LOPES**

Trindade - GO

2019

FABIANA LÚCIA DE LIMA SOUZA
FRANCIELLE SOUZA SILVA LOPES

A CORRELAÇÃO DO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO E O BRCA1

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade União de
Goyazes como requisito à obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Me. Hellen Karine Paes Porto.

Trindade - GO

2019

Fabiana Lúcia de Lima Souza
Francielle Souza Silva Lopes

A CORRELAÇÃO DO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO E O BRCA1

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade União de
Goyazes como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Farmácia, aprovada pela seguinte banca
examinadora:

Prof.^a Me. Hellen Karine Paes Porto (Orientadora)
Faculdade União de Goyazes

Prof. Dr. Cesar Augusto Sam Tiago Vilanova Costa
Associação de Combate ao Câncer em Goiás

Prof.^a Dr. Kézia Aguiar Delmond
Faculdade União de Goyazes

Dedicamos este trabalho a nossa família,
especialmente aos nosso queridos filhos por
estarem sempre ao nosso lado nos apoiando.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos, primeiramente a Deus, por ser o autor de tudo, por iluminar nossos caminhos, nos dar sabedoria, por ser aquele que está sempre nos guiando.

Aos nossos familiares e amigos pelo constante apoio, não nos deixando desamparadas durante esse caminho percorrido. Juntos desempenharam um papel fundamental em nossas vidas e acabaram adquirindo um pouco de nosso nervosismo e preocupação, mas nunca nos deixando sozinhos. Em especial nossos agradecimentos aos pais, irmãos, esposo, filhos, amigos e colegas aos quais criamos vínculos durante a graduação, em especial nosso amigo Lucas Petter Carneiro Borges que não mediu esforços para nos ajudar. Sem a ajuda de vocês jamais conseguiríamos chegar onde estamos.

A nossa querida orientadora, professora Ma. Hellen Karine Paes Porto, pelas suas competentes orientações, sempre nos ensinando e nos conduzindo para que pudéssemos concluir este trabalho.

Ao Professor Doutor Cesar Augusto Sam Tiago Vilanova Costa, que indiscutivelmente se manteve ao nosso lado até os últimos dias, nos ajudando e sanando dúvidas que foi fundamental para a conclusão deste trabalho. Temos um grande carinho por essa pessoa tão adorável e esforçado pelo trabalho que tanto ama.

A CORRELAÇÃO DO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO E O BRCA1

Fabiana Lúcia de Lima Souza¹

Francielle Souza Silva Lopes¹

Hellen Karine Paes Porto²

RESUMO

Este estudo tem como objetivo mostrar a correlação do câncer de mama triplo-negativo associado a mutações nos genes BRCA1, por meio de uma metanálise. O câncer de mama é o câncer mais comum e também a principal causa de mortalidade por câncer em mulheres em todo o mundo. O câncer de mama triplo negativo (TNBC) ocorre em 15 a 20% dos casos e está associado a um crescimento rápido, metástase precoce e pior prognóstico do que outros subtipos de câncer de mama. Como os tumores triplos negativos esporádicos geralmente apresentam as mesmas características histológicas e resultado clínico dos portadores da mutação BRCA1, vários estudos postularam que a inativação do BRCA1 também pode ter um papel nos TNBCs esporádicos. Realizou-se uma busca no banco de dados da PubMed, de artigos publicados no período de 01/01/2008 a 31/12/2018, utilizando os descritores em inglês “((*triple-negative breast cancer*) AND (*BRCA1*) AND (*Associated*) AND (*expression*))”. Foram encontrados 189 artigos, que foram analisados individualmente e aqueles cujo título e resumo mostraram concordância com o objetivo deste estudo (um total de 23 artigos) foram analisados integralmente e 11 foram incluídos na realização da metanálise. Os resultados de nossa metanálise apresentaram grande correlação entre a ausência de expressão da proteína BRCA1, o fenótipo de câncer de mama triplo negativo e um pior prognóstico ($p=0,0001$). A quimioterapia continua sendo a base do tratamento sistêmico para pacientes com câncer de mama portadoras da mutação BRCA1. Após o tratamento do câncer de mama feminino triplo-negativo, pode ocorrer uma recidiva, ou seja, o reaparecimento da doença. A recorrência do tumor e a resistência à terapia continuam sendo um problema desafiador no câncer de mama.

Palavras-chave: Câncer. Correlação. Triplo-Negativo. BRCA1. Tratamento.

¹ Acadêmicas do Curso de Farmácia da Faculdade União de Goyazes.

² Orientadora: Professora Mestre do Curso de Farmácia da Faculdade União de Goyazes e de outras instituições.

TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER AND BRCA1 CORRELATION

ABSTRACT

This study aims to show the correlation of triple-negative breast cancer associated with mutations in the BRCA1 genes by means of a meta-analysis. Breast cancer is the most common cancer and the leading cause of cancer mortality in women worldwide. Triple negative breast cancer (TNBC) occurs in 15 to 20% of cases and is associated with rapid growth, early metastasis and worse prognosis than other breast cancer subtypes. Since sporadic triple negative tumors generally have the same histological characteristics and clinical outcome as BRCA1 mutation carriers, several studies have postulated that BRCA1 inactivation may also play a role in sporadic TNBCs. A literature search was performed in PubMed, using the key-words “((*triple-negative breast cancer*) AND (*BRCA1*) AND (*Associated*) AND (*expression*))”. Of the 189 studies initially identified, 11 studies were included in this meta-analysis after applying the inclusion and exclusion criteria. Results shows a hight prevalence of BRCA1 mutations on triple negative breast cancer patients. Chemotherapy remains the basis of systemic treatment for breast cancer patients with the BRCA1 mutation. After treatment for triple-negative breast cancer, recurrence may occur, ie recurrence of the disease. Tumor recurrence and resistance to therapy remain a challenging problem in breast cancer.

Key-words: Cancer. Correlation. Triple-negative breast cancer. BRCA1. Treatment.

1. INTRODUÇÃO

A incidência de câncer no Brasil e em todo o mundo cresce de forma descontroladamente acelerada, em um ritmo que acompanha o envelhecimento populacional decorrente do aumento da expectativa de vida. Pode se dizer que esta é uma consequência das inúmeras transformações globais das últimas décadas, que alteraram a situação da saúde pública, pela aquisição de novos modos de vida e padrões de consumo (BRASIL, 2018).

Dentre os tipos de câncer mais letais, o câncer de mama está em segundo lugar dentre as principais neoplasias (ANDRADE et al., 2013), e é o principal tipo que atinge a população feminina. O câncer de mama é o câncer mais comum e também a principal causa de mortalidade por câncer em mulheres em todo o mundo. Aproximadamente 1,38 milhão de novos casos de câncer de mama foram diagnosticados no ano de 2008, com quase metade de todos os casos de câncer de mama e quase 60% das mortes ocorrendo em países de baixa renda. Existe uma grande variação nas taxas de sobrevivência de câncer de mama em todo o mundo, com uma sobrevida estimada para 5 anos de 80% em países de alta renda para abaixo de 40% para países de baixa renda (SHAH; ROSSO; NATHANSON, 2014).

No Brasil, foi estimado pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), 59.700 casos novos de câncer de mama, para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco considerado de 56,33% casos a cada 100 mil mulheres. No ano de 2015, teve um total de 15.403 óbitos por câncer de mama (BRASIL, 2017).

Silva, Ruil (2010) aponta que os principais fatores de risco do câncer de mama feminino, encontra-se associado a idade, fatores reprodutivos, história pessoal ou familiar de doença mamária, predisposição genética e fatores ambientais têm sido associados a um aumento do risco para o desenvolvimento da doença. Fatores de risco modificáveis, incluindo o uso excessivo de álcool, obesidade e inatividade física, representam 21% de todas as mortes por câncer de mama no mundo (SHAH; ROSSO; NATHANSON, 2014).

Outros tipos de fatores de risco, refere-se a mutação genética hereditária. Alterações genéticas acometem com mais frequência mulheres estando, envolvidos os genes BRCA2, BRCA1, CHEK2, PTEN e menopausa tardia (SHAH; ROSSO; NATHANSON, 2014).

Metade das síndromes de predisposição ao câncer de mama está associada a mutações no BRCA1 e no BRCA2. Mulheres com mutações deletérias BRCA1 ou BRCA2 têm um risco significativamente maior de desenvolver câncer de mama (CAREY et al., 2018). O risco de câncer de mama ao longo da vida varia de 65% a 81% para portadores de mutações no BRCA1 e de 45% a 85% para portadores do BRCA2 (BUIST et al., 2010; BIANCHINI et al., 2016).

Genes de risco moderado incluindo mutações homozigóticas de ataxia-telangiectasia (ATM), mutações somáticas no gene supressor de tumor CHEK2 e genes modificadores BRCA1 e BRCA2³, BRIP1 e PALB2 conferem um risco de vida de 20% -40% de Câncer de mama (BOGAN et al., 2017). Numerosos alelos comuns de baixo risco foram identificados em grande parte através de estudos de associação genômica ampla e a aplicação clínica na presença dessas mutações ainda está por ser determinada (LALLO; EVANS, 2012).

Conforme Nolan et al. (2017), os tumores da mama que surgem nos portadores da mutação BRCA1 geralmente se manifestam como câncer de mama basal de alto grau e com prognóstico ruim. Como esses tumores frequentemente exibem um fenótipo "triplo-negativo" com relação à expressão do receptor de estrogênio (ER), receptor de progesterona (PR) e receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), o uso de terapias endócrinas ou anti-HER2 é impedido.

A quimioterapia continua sendo a base do tratamento sistêmico para pacientes com câncer de mama portadoras da mutação BRCA1 (LORD; ASHWORTH, 2016; NANDA et al., 2016). O produto proteico do gene BRCA1 é uma fosfoproteína nuclear de 220 kD com 1863 aminoácidos e diferentes funções celulares importantes (LI et al., 2015). A proteína BRCA1 ajuda a reparar as quebras de fita dupla do DNA e desempenha um papel crítico na manutenção da estabilidade genômica, na regulação do ciclo celular e na apoptose (DARBEHESHTI et al., 2018). Consequentemente, a deficiência de BRCA1 pode ativar o processo de tumorigênese. A associação entre mutações germinativas do BRCA1 e a forma

³ Os genes BRCA1 e BRCA2 são classificados como genes supressores tumorais, no qual estão relacionados aos aspectos centrais do metabolismo celular, tais como reparo de danos ao DNA, regulação da expressão gênica e controle do ciclo celular (Fonte: COELHO, A.S., et al. Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura. *brother. Isr Med Assoc J.* v. 16, n. 12, p. 787-92, 2014. Disponível em: <<http://www.rbac.org.br/artigos/predisposicao-hereditaria-ao-cancer-de-mama-e-sua-relacao-com-os-genes-brca1-e-brca2-revisao-da-literatura/>>. Acesso em: 05. Abr. 2019.

hereditária de câncer de mama é bem conhecida (SAELEE et al., 2014; ZHANG et al., 2015).

A identificação de alvos terapêuticos adicionais e combinações de medicamentos para o tratamento eficaz de câncer de mama com mutação no BRCA1 permanece, portanto, uma área premente de necessidade (LIPS et al., 2013; BOUEMAN; JONKERS, 2014).

Diante aos fatores de risco da doença foi instituído pelo Ministério da Saúde, as Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil, onde recomenda-se que as mulheres procurem os serviços de saúde, para que a doença possa ser identificada em seu estágio inicial, principalmente as de baixa renda, pois quando descobrem a doença, já encontra-se em estágio mais avançado. Deste modo, é recomendado pela presente diretriz a detecção precoce, catalogadas nas ações de rastreamento e diagnóstico precoce (BRASIL, 2017).

Indica-se como principal estratégia de rastreamento para mulheres com idade entre 50 a 69 anos. Quanto ao diagnóstico precoce deve ser realizado, quando se tem sintomas suspeitos, sendo realizado por profissionais da área da saúde. Assim sendo deve-se procurar serviços de saúde, para que seja confirmado o diagnóstico oportuno e com qualidade (BRASIL, 2015; AKRAM et al., 2018).

Países de baixa e média renda enfrentam restrições de recursos e infraestrutura que desafiam o objetivo de melhorar os resultados do câncer de mama por meio de detecção precoce, diagnóstico e tratamento. Assim, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), melhorar o resultado do câncer de mama e a sobrevivência por detecção precoce continua sendo a base do controle do câncer de mama (MOHAMED et al., 2015).

Evidências sugerem uma relação entre o uso da terapia de reposição hormonal (TRH) e o risco de câncer de mama. Os cânceres de mama relacionados ao uso da TRH geralmente são positivos para receptores de hormônios. Quando comparado com pacientes que não usam TRH, o risco de câncer de mama é maior em usuários de TRH (AKRAM; SIDDIQUI, 2012). Uma metanálise internacional examinando o risco de câncer de mama com TRH constatou que em mulheres que não usaram TRH, o risco aumentou em um fator de 1.028 para cada ano mais velho na menopausa, comparável ao risco relativo de 1.023 por ano em mulheres que

usam TRH ou para aqueles que deixaram de usar até quatro anos antes (SHAH; ROSSO; NATHANSON, 2014).

No estudo de Shah, Rosso e Nathanson (2014), foi realizado um ensaio de controle randomizado, em mulheres que utilizam o estrogênio combinado com progesterona em mulheres na pós-menopausa com útero intacto, aumentou significativamente o risco de câncer de mama, atraso na detecção e diagnóstico do câncer de mama e aumentou significativamente a mortalidade por câncer de mama. No mesmo estudo, o uso de estrogênio sozinho por mulheres na pós-menopausa sem útero não interferiu na detecção do câncer de mama e diminuiu estatisticamente significativamente o risco de câncer de mama.

Conforme Ferreira et al. (2016), uma das formas de tratamento para o câncer de mama é a quimioterapia, considerada abordagem sistêmica que permite a cura e admite o tratamento antecipado de metástases que não são detectáveis.

A quimioterapia incide na utilização de agentes químicos, isolados ou em combinação, sendo uma das mais formidáveis e promissoras maneiras de combate ao câncer. É um tipo de tratamento sistêmico da doença, que contrasta com a cirurgia e a radioterapia (BRASIL, 2018).

De acordo com os protocolos de quimioterapia, é preconizado a administração dos fármacos pelas seguintes vias de acesso: oral, intramuscular, subcutânea, intratecal e endovenosa (MANSANO-SCHLOSSER; CEOLIM, 2012).

Os cânceres de mama são tipicamente classificados em sete subtipos: luminal A (positivo e histológico de baixo grau), luminal B (positivo e histológico de alto grau, maioria dos tumores do tipo luminal B são ER + e/ou PR +), HER2 superexpressivo, basal (2 tipos - BL1 e BL2), imunomodulador (IM), mesenquimais (M), mesenquimais (MSL) e Triplo negativo (são negativos para ER, PR, receptores hormonais e HER2, uma proteína promotora de crescimento). Muitos cânceres de mama basais são triplos negativos, sendo equivalentes em termos de assinaturas de expressão gênica e análise IHC (subtipo de câncer de mama que, baseado imunohistoquímica) (COLLIGNON et al., 2016; FERREIRA et al., 2016).

Neste estudo, será dado enfoque ao câncer de mama feminino triplo negativo. Quando o câncer de mama é semelhante às células basais da mama, é classificado como triplo negativo. Portanto, o triplo negativo, é considerado um dos piores prognósticos da doença.

O câncer de mama triplo-negativo (TN) refere-se a tumores que, quando estudados por imunohistoquímica⁴. Este tipo de câncer de mama, apresenta particularidades patológicas e clínicas bem diferentes dos demais subtipos de câncer de mama (CORRÊA et al., 2010).

90% dos casos de mulheres com câncer triplo-negativo, são portadoras de mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2, ou seja, existe uma carência nos três receptores celulares, como: receptor de fatores de crescimento epidermal (HER2/Erb2), receptor de progesterona (PR), e receptor de estrógeno (ER) (COELHO et al., 2014). Esses cânceres representam um subtipo de câncer de mama heterogêneo com um mau prognóstico. Existem poucas opções de tratamento sistêmico além do uso de quimioterapia (COLLIGNON et al., 2016).

Mulheres com faixa etária menor que 50 anos, são mais propícias em adquirir o câncer de mama triplo-negativo, que têm comportamento mais agressivo, apresentam resistência aos protocolos de tratamento existentes, além de prevalecer com mais frequência em mulheres afrodescendentes. O triplo-negativo também encontra-se conexo a mutações no gene BRCA1 (CORRÊA et al., 2010).

Diante da gravidade do câncer de mama triplo-negativo, estão sendo desenvolvidas pesquisas para identificação de alvos específicos e desenvolver opções adicionais e melhores de tratamento sistêmico. Deste modo, o progresso no tratamento do câncer de mama triplo-negativo continua sendo um desafio importante.

A escolha pelo presente tema justifica-se pelo fato do câncer de mama triplo-negativo ser considerado entre os cânceres de mama mais invasivos e atingir mulheres com idade menor de 50 anos e ter poucos estudos relacionado a este tipo de câncer, pois a maioria dos estudos abordam apenas sobre o câncer de mama de maneira geral, fatores de risco e tipos de tratamentos. A sobrevivência das pacientes ser menor do que outros subtipos, além de estar associado a mutações nos genes BRCA1 e ser mais prevalente entre afrodescendentes, contribuindo assim para o aumento da mortalidade. Assim sendo, surgiu a necessidade de obter melhores conhecimentos sobre câncer de mama triplo-negativo. Por ser mais invasivo, muitas mulheres acabam se tornando resistentes ao tratamento. Este estudo é de grande relevância social, pelo fato que todas as mulheres saibam da importância da

⁴ A imunohistoquímica é um método de localização de antígenos em tecidos, explorando o princípio da ligação específica de anticorpos a antígenos no tecido biológico.

realização da prevenção e diagnóstico tardio do câncer de mama, evitando assim que quando descobrir a doença não esteja em estágio avançado, tornando-se difícil o tratamento.

Também apresenta relevância acadêmica, principalmente aos estudantes da área da saúde, onde os mesmos poderão adquirir melhores conhecimentos sobre o tema que encontra-se escasso de publicações.

A escolha deste tema justifica-se porque o tema câncer triplo-negativo é pouco discutido no meio acadêmico, sendo assim de suma importância a discussão sobre o mesmo, pois é um tipo de câncer que vem atingindo muito as mulheres. Deste modo, é importante que todos tenham o conhecimento sobre este tipo de câncer.

O desafio é conduzir estudos em populações de pacientes mais selecionados, devido à importância da heterogeneidade no câncer triplo-negativo. As novas abordagens mais promissoras incluem imunoterapia com inibidores dos pontos de controle, inibidores de PARP (A enzima poli (ADP-ribose) polimerase-1 (PARP-1) representa um novo alvo importante na terapia-alvo do câncer). Além disso, a pesquisa ativa para descobrir alvos específicos adicionais sobre o câncer triplo-negativo encontra-se em curso (COLLIGNON et al., 2016).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Este estudo tem como objetivo avaliar por meio de revisão sistemática, a correlação entre o câncer de mama triplo negativo e mutações no gene BRCA1.

2.2 Objetivos Específicos

- Realizar uma revisão sobre a incidência e os casos de câncer de mama feminino, em especial os de fenótipo triplo-negativo, no Brasil e no mundo;
- Realizar uma metanálise com os estudos publicados sobre casos de pacientes com câncer de mama feminino triplo-negativo associado às mutações nos genes BRCA1.

3. METODOLOGIA

O presente estudo se constitui de um estudo exploratório e descritivo realizado por meio de uma revisão da literatura. Foi realizada uma metanálise de estudo publicados sobre o câncer de mama feminino triplo negativo associado a mutações nos genes BRCA1.

Analizando a estimativa das pacientes com câncer de mama feminino triplo negativo associado a mutações nos genes BRCA1 realizamos uma correlação das publicações de casos dessas pacientes.

A metanálise é um procedimento destinado a examinar, de modo simultâneo, os resultados de várias investigações sobre um mesmo tópico. Esse tipo de estudo é bastante utilizado nas áreas médicas, pois com o uso de numerosos dados, de diversos trabalhos sobre um mesmo assunto, aumenta-se o nível de confiança nas inferências estatísticas, para vários fins. A metanálise se justifica porque muitos estudos sobre um determinado tema são concordantes, mas podem também apresentarem discordância, fato que aumenta a necessidade de análises conjuntas para que se possam gerar conclusões com maior segurança (LUIZ et al, 2002).

Segundo Silva et al. (2019), a metanálise é compreendida como uma análise estatística de resultados de diferentes estudos individuais, com o objetivo de integrá-los, combinando e resumindo seus resultados. Os principais passos de uma metanálise são: (1) a pesquisa bibliográfica, (2) a transformação dos resultados de cada estudo do agrupamento em uma medida comum, (3) a verificação da homogeneidade dos resultados, (4) a modelagem da variação entre estudos e, finalmente, (5) a análise de sensibilidade (BERWANGER et al., 2007).

Estudos relevantes em seres humanos foram identificados no banco de dados da PubMed do NCBI (*National Center for Biotechnology Information*, USA), entre as datas: 01/01/2008 e 31/12/2018 (início deste estudo). Para a busca foram utilizados os seguintes descritores em inglês: *Triple-negative breast cancer*, *BRCA1*, *associated* e *expression*, utilizando-se a chave: ((Triple-negative breast cancer) AND (BRCA1) AND (Associated) AND (expression)). Não foi feita restrição quanto ao formato de estudo e disponibilidade.

Todos os artigos (total de 189 artigos) foram analisados individualmente e aqueles cujo título e resumo mostraram concordância com o objetivo deste estudo (um total de 23 artigos) foram analisados integralmente (Figura 1).

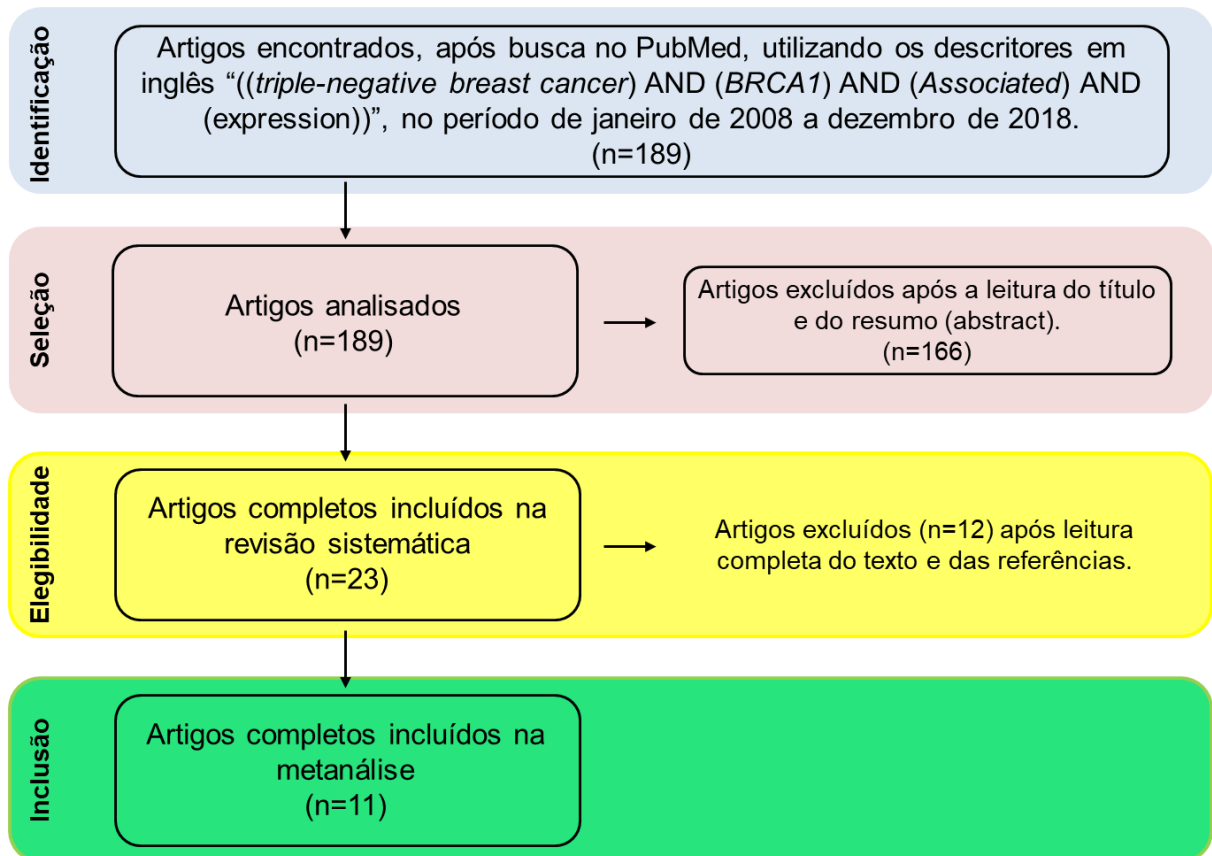


Figura 1 - Fluxograma da busca e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos incluídos no presente Metanálise.

Quanto aos critérios de elegibilidade, incluímos artigos que discorrem sobre a relação entre mutações de BRCA1 e sua influência no câncer de mama triplo-negativo. Além disso, os estudos incluídos deveriam pesquisar somente seres humanos, que possuíam grupos caso e controle e que apresentavam os resultados quantitativos do estudo de forma clara e objetiva.

Os critérios de exclusão do nosso estudo foram: estudos que não utilizaram comparação entre os resultados, diferindo do delineamento caso-controle, estudos aplicados em animais e *in vitro*, estudos que apresentavam resultados apenas qualitativos.

No contexto das metanálises, é importante avaliar a heterogeneidade entre os estudos agrupados, pois a natureza distinta dos diferentes estudos, em termos de delineamento e em relação aos métodos empregados em cada um é o principal obstáculo na combinação de resultados. Assim, a heterogeneidade pode ser de três tipos: clínica, metodológica ou estatística. Com o intuito de minimizar estes parâmetros, definem-se com alargada precisão os critérios de inclusão e exclusão

(BERWANGER et al., 2007). Assim, a seleção dos artigos seguiu os seguintes critérios de inclusão e exclusão: (1) foram publicados no período de 2008 a 2018, (2) eram artigos originais que avaliam mutações de BRCA1 e sua influência sobre cancer de mama triplo-negativo em um grupo controle e pacientes com câncer (3) utilizavam método quantitativo para a avaliação dos resultados.

A heterogeneidade é definida como a diversidade entre os estudos, podendo interferir fortemente nos resultados. A diversidade então pode ser avaliada pelo teste do X^2 de heterogeneidade. Assim, as sensibilidades diagnósticas de todos os artigos foram agrupadas em tabela única e a diversidade foi avaliada com o emprego do teste do X^2 de heterogeneidade em tabelas de contingência 2x2, para a comparação das diferentes OddsRatios (ORs), com intervalo de confiança de 95%, determinadas em seus respectivos estudos (BERWANGER et al., 2007).

Caso o teste do X^2 de heterogeneidade revele um p-valor $> 0,05$, a hipótese nula é confirmada, ou seja, os estudos são homogêneos. Recomenda-se então utilizar os testes de efeito fixo que pressupõem que todos os estudos apontam em uma mesma direção. Neste contexto, o mais utilizado é o teste de Mantel-Haenszel. Por outro lado, se o teste do X^2 de heterogeneidade resultar em um p-valor $< 0,05$, isso indica diversidade e heterogeneidade entre os estudos. Desta forma, recomenda-se o uso de testes de efeito randômico ou aleatório, como os testes de DerSimonian-Laird (SANTOS & CUNHA, 2013).

Tanto para testes de efeito fixo quanto para os de efeito randômico, calculam-se as OddsRatios, seus intervalos de confiança (95%) e os pesos para cada estudo individualmente e combinados, gerando a estimativa de efeito conjunto. Estudos com maior poder estatístico, ou seja, com maior população e maior efeito de intervenção, possuirão maior peso (BERWANGER et al., 2007). Adicionalmente, os testes elaboram gráficos do tipo *forestplot*. A vantagem destes gráficos é sumarizar no mesmo espaço todas as informações sobre o efeito e a contribuição de cada estudo para a análise.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O câncer de mama triplo negativo (TNBC) ocorre em 15 a 20% dos casos e está associado a um crescimento rápido, metástase precoce e pior prognóstico do que outros subtipos de câncer de mama (LIPS et al., 2013).

Como os tumores triplos negativos esporádicos geralmente apresentam as mesmas características histológicas e resultado clínico dos portadores da mutação BRCA1, vários estudos postularam que a inativação do BRCA1 também pode ter um papel nos TNBCs esporádicos (JOOSSE et al., 2011)).

Após a revisão bibliográfica na plataforma de dados Pubmed com os descritores e que contemplasse as datas pesquisadas, foram encontrados ao todo 189 artigos. Destes, 166 foram excluídos após a leitura do título e do resumo, pois não contemplavam de imediato o assunto de interesse. Dos 23 artigos restantes, 12 foram excluídos após leitura completa do texto e das referências, por terem sido realizados, por exemplo, em cultura de células *in vitro*. Assim, os resultados do presente estudo serão baseados em 11 artigos, que possuíam todos os dados necessários para confecção da presente metanálise (Figura 1).

A maioria dos artigos (63%) foram realizadas na Europa, seguida pelo continente africano com 18% de contribuições e o pelo continente americano, com 9% do estudos (Tabela 1). Ao todo, dados foram coletados de 1363 participantes de todos os artigos estudados, entre pacientes com câncer de mama de fenótipo triplo-negativo e câncer de mama não triplo-negativo.

Em estudo realizado por Constantinidou, Jones E Reis-Filho (2010), paciente jovens, com câncer de mama, apresentam menos tumores Luminal A e mais casos da doença triplo-negativo quando comparados a pacientes mais idosas. Para tanto, pacientes mais jovens tem um pior prognóstico que mulheres mais velhas. Estes pacientes com câncer de mama triplo-negativos apresentam maior resistência ao tratamento.

Bogan et al. (2017), realizaram um estudo observacional no Instituto Nacional do Câncer, Universidade do Cairo (Cairo, Egito). Os dados de todas as pacientes diagnosticadas com câncer de mama, entre 2009 e 2012, foram revisados. A expressão de BRCA1 medida usando RT / PCR em tempo real nas amostras de tumor desses pacientes foi correlacionada às características do tumor, como

características clínicopatológicas, respostas terapêuticas e resultados de sobrevivência.

Tabela 1 - Estudos incluídos na metanálise, avaliando a associação entre o câncer de mama triplo-negativo e mutações nos genes BRCA1.

Autor e Ano	País do Estudo	Grupo caso (TNBC)		Grupo Controle (Não-TNBC)		Total
		BRCA+	BRCA-	BRCA+	BRCA-	
Litwiniuk et al., 2008	Polônia	23	25	86	34	168
Lips et al. 2011	Holanda	19	16	44	17	96
Ben Gacem et al., 2012	Tunísia	15	13	35	31	94
Wang et al., 2012	EUA	18	3	44	9	74
Alshareeda et al., 2013	Inglaterra	15	19	54	10	98
Jacot et al., 2013	França	34	14	103	4	155
Koletsa et al., 2013	Grécia	6	103	6	79	194
Aleskandarany et al., 2015	Inglaterra	17	31	33	15	96
Warmoes et al., 2016	Holanda	27	73	85	17	202
Agboola et al. 2017	Nigéria	43	14	85	7	149
M'hamed et al., 2017	Tunísia	9	15	9	4	37
Total		226	326	584	227	1363

No referido estudo foram observados 96 pacientes sendo 45% eram câncer de mama triplo-negativo e 55% eram de outros subtipos (doravante, não-TNBC). Todos os pacientes apresentaram carcinomas ductais invasivos. Não foi observada diferença significativa para fatores de risco, como idade e status da menopausa entre os grupos câncer de mama triplo-negativo e não com o referido câncer, exceto após a consideração da expressão BRCA1-IRIS. A maioria dos tumores nos dois grupos foi de ≤ 5 cm na cirurgia ($p = 0,013$). No entanto, no grupo de câncer de mama não triplo-negativo, os tumores ≤ 5 cm apresentavam superexpressão de BRCA1-IRIS, enquanto no grupo câncer de mama triplo-negativo eram negativos para BRCA1-IRIS ($p = 0,00007$). A maioria dos pacientes com câncer de mama não triplo-negativo diagnosticados com grau 1 ou 2 apresentava superexpressão de

BRCA1-IRIS, enquanto que os câncer de mama triplo-negativo eram negativos para IRIS ($p = 0,00035$) (BOGAN et al., 2017).

A recidiva após a quimioterapia ($p < 0,00001$) e a recorrência local / metástase distante após a cirurgia ($p = 0,0028$) foram mais pronunciadas em pacientes com câncer de mama triplo-negativo com tumores superexpressores de BRCA1-IRIS em comparação com pacientes não-TNBC. Finalmente, a redução da sobrevida livre de doença em pacientes com superexpressão de TNBC / BRCA1-IRIS em comparação com pacientes com TNBC / BRCA1-IRIS-negativo e a sobrevida global reduzida em pacientes com TNBC e não-TNBC foram impulsionadas pela superexpressão de BRCA1-IRIS (BOGAN et al., 2017).

Conforme observado neste estudo apresentado por Bogan et al. (2017), a recidiva, ou seja, o reaparecimento da doença foi muito mais comum em pacientes com câncer de mama triplo-negativo do que nos casos não-TNBC. De fato, entre os pacientes não TNBC, 16,9% (9/53) recidivaram, contra 62,8% (27/43) no grupo TNBC. A maioria dos pacientes recidivados no grupo TNBC (20/27; 74%) apresentava ausência de expressão, de BRCA1.

Segundo Carey et al. (2018), em pacientes com câncer de mama feminino triplo-negativo esporádicos / mutantes de BRCA, a amplificação do gene MYC está correlacionada com o aumento da expressão da enzima de recombinação homóloga de DNA RAD51 e os tumores que superexpressam ambos os genes estão associados a pior sobrevida global.

Lips et al. (2013), realizaram um estudo observacional, ocorrendo em três séries de amostras, onde foram analisadas amostras de câncer de mama feminino triplo-negativo (a série neoadjuvante) analisando biópsias de pré-tratamento de tumores primários de mama de 152 mulheres. Todas as pacientes receberam tratamento neoadjuvante no Instituto do Câncer da Holanda entre 2004 e 2012 como parte de ensaios clínicos em andamento. Após o último curso de quimioterapia, todos os pacientes foram submetidos a terapia conservadora ou mastectomia. A segunda série de amostras (a 'série familiar') consistiu em tumores de pacientes com suspeita de uma forma hereditária de câncer de mama que foram encaminhados para mais testes de diagnóstico molecular, geralmente após um resultado negativo no rastreamento da mutação no BRCA1 ou se o DNA da linha germinativa no rastreamento da mutação não estava disponível. A terceira série de amostras (a

'série adjuvante') consistiu em tumores de pacientes que receberam quimioterapia adjuvante. O status da mutação BRCA1 foi obtido nos prontuários dos pacientes. Os resultados de nossa metanálise apresentaram grande correlação entre a ausência de expressão da proteína BRCA1, o fenótipo de câncer de mama triplo negativo e um pior prognóstico ($p=0,0001$)(Figura 2).

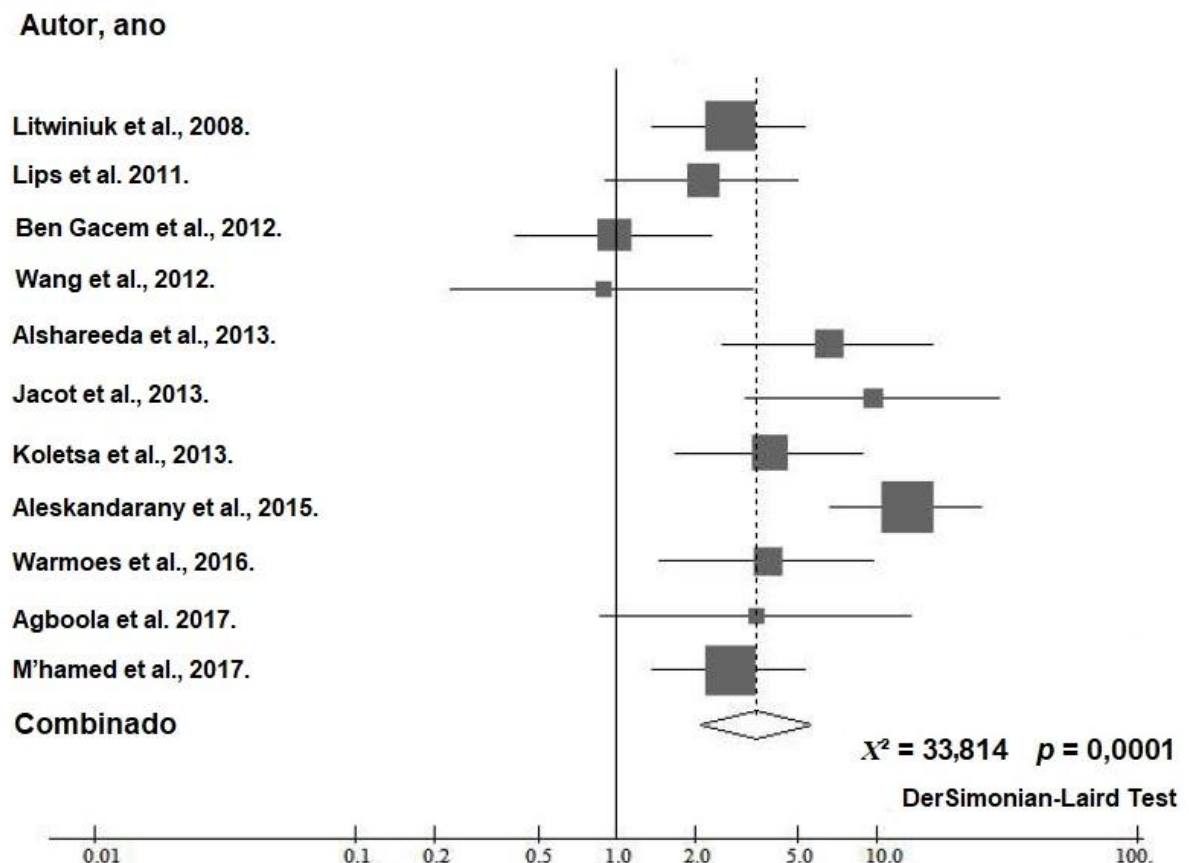


Figura 1 - Gráfico forest plot mostrando os resultados da metanálise sobre os estudos sobre a associação entre mutações em BRCA1 e o câncer de mama triplo-negativo.

Em todas as séries, a porcentagem de tumores grau 3 foi alta, embora na série neoadjuvante uma parte substancial (30%) apresentasse tumores grau 1 ou 2 ($P < 0,001$). A classificação nesta série foi avaliada em material de biópsia. Como os tumores de mama geralmente são heterogêneos, pode ser que apenas a parte de baixo grau esteja presente na biópsia. Isso pode levar a uma subestimação de nota nesta série de amostras (LIPS et al., 2013).

Na série neoadjuvante, a análise da mutação BRCA1 da linha germinativa foi realizada em 112 pacientes, 27 mostraram uma mutação (24%). Na série de câncer

de mama familiar, nenhuma mutação estava presente, pois esses tumores foram encaminhados para testes moleculares adicionais após um resultado negativo no teste de mutação no BRCA1. No entanto, uma porcentagem substancial possui uma variante não classificada para BRCA1 (22%). Para a série Adjuvante, souberam apenas quais pacientes têm uma mutação na linha germinativa BRCA1 ou BRCA2, e não quais pacientes foram realmente testados, tornando não confiável fornecer porcentagens (LIPS et al., 2013).

As séries neoadjuvantes são pacientes tratadas com quimioterapia neoadjuvante e, portanto, são todos tumores mamários localmente avançados. A série de câncer de mama familiar foi um conjunto de pacientes que foram encaminhadas para testes moleculares adicionais após um teste de mutação BRCA negativo. Esses dois grupos de pacientes são geralmente mais jovens e apresentam tumores mais agressivos que a população total de câncer de mama. A série adjuvante é provavelmente a mais representativa da população de TNBC, pois é uma série consecutiva de todos os TNBCs tratados em um hospital comunitário (LIPS et al., 2013).

Os resultados do estudo de Lips et al. (2013), mostraram que pacientes com uma mutação BRCA1 tiveram uma taxa de resposta mais alta para quimioterapia neoadjuvante (63%) do que pacientes sem uma mutação (33%) ($P = 0,02$). Não houve tumores que mostrassem mutação no BRCA1 e metilação no promotor do BRCA1. Isso sugere que o BRCA1 é mutuamente exclusivo inativado por um evento genético ou epigenético. Neste estudo, 27-37% de todos os tumores apresentaram metilação do promotor BRCA1.

No estudo de Lips et al. (2013), demonstrou que a resposta quimioterápica de pacientes com câncer de mama feminino triplo-negativo foi significativamente menor nos tumores com BRCA1 negativo, sendo que nos tumores com BRCA positivos (63% (12 em 19) vs 35% (18 em 52) taxa de remissão completa patológica, respectivamente).

Segundo Nolan et al. (2017), pacientes com câncer de mama feminino triplo-negativo avançado, incluindo aqueles portadores de mutações na linha germinativa do BRCA1, costumam responder bem à quimioterapia inicialmente, mas a duração da resposta pode durar pouco e ser seguida por recorrência e morte.

Conforme Lord e Ashworth (2016), pacientes com mutações na linha germinativa BRCA1 exibem altas taxas de resposta a inibidores da PARP e agentes de platina; no entanto, a resistência invariavelmente ocorre.

No estudo de Nolan et al. (2017), aponta que por meio do uso combinado dos inibidores do ponto de verificação imune anti-PD-1 e anti-CTLA4, juntamente com a quimioterapia à base de platina, demonstrou-se uma acentuada atenuação no crescimento de tumores mamários com deficiência de Brca1 e uma melhora substancial na sobrevida.

Segundo Bianchini et al. (2016), o tratamento combinado com quimioterapia (que pode ter papéis pleiotrópicos na modulação do sistema imunológico) ou outros agentes de imunoterapia pode ser necessário para pacientes com câncer de mama feminino triplo-negativo, estimularem efetivamente uma resposta imune antitumoral eficaz. Existem muitos ensaios clínicos em andamento para estabelecer a eficácia dos inibidores do ponto de verificação isoladamente ou como um complemento à quimioterapia ou aos inibidores da PARP em pacientes com câncer de mama feminino triplo-negativo não selecionado para o status BRCA1.

Diante a metanálise realizada, ficou demonstrado estudos de pacientes com câncer de mama feminino triplo-negativo associado a mutações nos genes BRCA1. No estudo de Bogan et al. (2017), observou-se que após o tratamento do câncer de mama feminino triplo-negativo, pode ocorrer uma recidiva, ou seja, o reaparecimento da doença e entre estes pacientes apresentaram ausência de expressão negativa de BRCA1. Já no estudo de Lips et al. (2013), pacientes com câncer de mama feminino não triplo-negativo apresentaram uma boa resposta ao tratamento quimioterápico.

Ficou demonstrado no estudo de Nolan et al. (2017), que a quimioterapia continua sendo a base do tratamento sistêmico para pacientes com câncer de mama portadoras da mutação BRCA1, portanto pode ocorrer uma recidiva da doença.

Diante aos resultados encontrados, sugere-se que todos os cânceres de mama triplo-negativo abaixo de 50 anos sejam rastreados quanto às mutações BRCA1 e 2. Se a análise de metilação (ligação) do promotor BRCA1 for realizada como um teste de pré-triagem, uma mutação poderá ser excluída em muitos pacientes (ROBERTSON et al., 2012).

Segundo Bianchini et al. (2016), os genes BRCA1 codificam proteínas críticas para manter a integridade do DNA e a estabilidade genômica. BRCA1 são proteínas

supressoras de tumor essenciais para a divisão celular, controle de erros de replicação de DNA, reparo de DNA e apoptose.

Pacientes com câncer de mama triplo-negativo geralmente apresentam um resultado relativamente pior em comparação com aqueles com outros subtipos de câncer de mama devido a um comportamento clínico inerentemente agressivo e à falta de alvos moleculares reconhecidos para a terapia (BIANCHINI et al., 2016).

Conforme Al-Mahmood et al. (2018), os principais tipos convencionais atuais de tratamentos para câncer de mama triplo-negativo incluem cirurgia, radiação, terapia hormonal, quimioterapia ou imunoterapia. A introdução de medicamentos biológicos, tratamento direcionado e terapia genética pode potencialmente reduzir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida em pacientes com câncer de mama triplo-negativo. No entanto, geralmente é recomendada a combinação de vários tipos de tratamento.

De acordo com Bianchini et al. (2016), a quimioterapia é o principal tratamento sistêmico estabelecido para pacientes com câncer de mama triplo-negativo, nos estágios inicial e avançado da doença. A falta de terapias direcionadas e o mau prognóstico de pacientes com câncer de mama triplo-negativo promoveram um grande esforço para descobrir alvos moleculares acionáveis para tratar pacientes com esses tumores. Estes autores também dizem que a imunoterapia é bastante utilizada no decorrer do tratamento.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A quimioterapia continua sendo a base do tratamento sistêmico para pacientes com câncer de mama portadoras da mutação BRCA1. A identificação de alvos terapêuticos adicionais e combinações de medicamentos para o tratamento eficaz de câncer de mama com mutação no BRCA1 permanece, portanto, uma área premente de necessidade.

Os resultados de nossa metanálise apresentaram grande correlação entre a ausência de expressão da proteína BRCA1, o fenótipo de câncer de mama triplo negativo e um pior prognóstico.

A recorrência do tumor e a resistência à terapia continuam sendo um problema desafiador no câncer de mama. Para pacientes com câncer de mama triplo-negativo, a sobrevida livre de doença e a sobrevida global são muito piores do que nos pacientes com tumores ER-positivos devido a uma alta taxa de recidiva.

Deste modo, são necessárias novas terapias ou combinações de medicamentos que atinjam uma resposta eficaz e duradoura ao tratamento. Evidências crescentes sugerem que pode ser necessário matar células tumorais eficientemente com um regime de quimioterapia ideal, bem como estimular uma resposta imune para manter as células tumorais residuais sob controle, com o bloqueio do ponto de verificação imune demonstrando recentemente um controle impressionante e duradouro do tumor em muitos tipos de tumores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AKRAM, M.; SIDDIQUI, S.A. Breast cancer management: past, present and evolving. **Indian J Cancer**. 49, n. 3, p. 277–282, 2012.
2. AL-MAHMOOD, S.; SAPIEZYNSKI, J.; GARBUZENKO, O.B.; MINKO, T. Metastatic and triple-negative breast cancer: challenges and treatment options. *Drug Delivery and Translational Research*, v. 8, p. 1483-1507, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6133085/pdf/13346_2018_Article_551.pdf>. Acesso em: 15. set. 2019.
3. ANDRADE, D.A.P.; ZUCCA-MATTHES, G.; VIEIRA, R.A.C.; ANDRADE, C.T.A.E.; COSTA, A.M.; MONTEIRO, A.J.C.; LAGO, L.D.; NUNES, J.S. Quimioterapia neoadjuvante e resposta patológica: coorte retrospectiva. **Einstein**. v. 11, n. 4, p. 446-50, 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/eins/v11n4/07.pdf>>. Acesso em: 24. mar. 2019.
4. BERWANGER O, SUZUMURA EA, BUEHLER AM, OLIVEIRA JB. Como avaliar sistematicamente revisões sistemáticas e metanálises? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, nº 4, 2007
5. BIANCHINI, G.; BALKO, J.M.; MAYER, I.A.; SANDERS, M.E.; GIANNI, L. Triple-negative breast cancer: Challenges and opportunities of a heterogeneous disease. **Nat Rev Clin Oncol**. n. 13, p. 674-690, 2016.
6. BOGAN, D.; MEILE, L.; BASTAWISY, A.E.; YOUSEF, H.F.; ZEKRI, R.N.; BAHNASSY, A.A.; ELSAMY, W.M. The role of BRCA1-IRIS in the development and progression of triple negative breast cancers in Egypt: possible link to disease early lesion. **BMC Cancer**, v. 17, n. 239, p. 1-10, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5429567/pdf/12885_2017_Article_3283.pdf>. Acesso em: 15. set. 2019.
7. BOUEMAN, P.; JONKERS, J. Molecular pathways: How can BRCA-mutated tumors become resistant to PARP inhibitors? **Clin Cancer Res**. v. 20, p. 540-547, 2014.
8. BUIST, D.S. et al. Diagnosis of second breast cancer events after initial diagnosis of early stage breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, v. 12, n. 4, p. 863-873, 2010.
9. BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2018**: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-incidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf>>. Acesso em: 24. mar. 2019.

10. BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil**. Rio de Janeiro, 2015.
11. CAREY, J.P.W. et al. Synthetic lethality of PARP inhibitors in combination with MYC blockade is independent of BRCA status in triple negative breast cancer. **Cancer Res.** v. 78, n. 3, p. 742-757, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5811386/pdf/nihms920446.pdf>>. Acesso em: 15. set. 2019.
12. COELHO, A.S., et al. Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura. *brother. Isr Med Assoc J.* v. 16, n. 12, p. 787-92, 2014. Disponível em: <<http://www.rbac.org.br/artigos/predisposicao-hereditaria-ao-cancer-de-mama-e-sua-relacao-com-os-genes-brca1-e-brca2-revisao-da-literatura/>>. Acesso em: 05. Abr. 2019.
13. COLLIGNON, J. et al. Triple-negative breast cancer: treatment challenges and solutions. **Breast Cancer: Targets and Therapy.** v. 8, p. 93-107, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4881925/pdf/bctt-8-093.pdf>>. Acesso em: 05. Abr. 2019.
14. CONSTANTINIDOU, A.; JONES, R.L.; REIS-FILHO, J.S. Beyond triple-negative breast cancer: the need to define new subtypes. **Expert Rev Anticancer Ther.** v. 10, n. 8, p. 1197-213, 2010.
15. CORRÊA, P.B. et al. Câncer de mama triplo negativo e sua associação com ancestralidade africana. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas.** v. 9, n. 1, p. 3-7, 2010.
16. DARBEHESHTI, F. et al. Comparison of BRCA1 Expression between Triple-Negative and Luminal Breast Tumors. **Iranian Biomedical Journal.** v. 22, n. 3, p. 210-214, 2018.
17. FERREIRA, I.B. et al. Consumo alimentar e estado nutricional de mulheres em quimioterapia. **Ciência & Saúde Coletiva,** v. 21, n. 7, p. 2209-2218, 2016. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v21n7/1413-8123-csc-21-07-2209.pdf>>. Acesso em: 29. mar. 2019.
18. JOOSSE, S.A.; BRANDWIJK, K.I.; MULDER, L.; WESSELING, J.; HANNEMANN J. Genomic signature of BRCA1 deficiency in sporadic basal-like breast tumors. **Genes Chromosomes Cancer.** v. 50, p. 71-81, 2011.
19. LALLO, F.; EVANS, D.G. Familial breast cancer. **Clin Genet.** V. 82, p. 105-11, 2012.
20. LI, Q.; WEI, W.; JIANG, Y.; YANG, H.; LIU, J. Promoter methylation and expression changes of BRCA1 in cancerous tissues of patients with sporadic breast cancer. **Oncology letters,** v. 9, n. 4, p. 1807-1813, 2015.

21. LIPS, E.H, et al. Triple-negative breast cancer: BRCAness and concordance of clinical features with BRCA1-mutation carriers. **British journal of cancer**, v. 108, n. 10, p. 2172-2177, 2013.
22. LORD, C.J.; ASHWORTH, A. BRCAness revisited. **Nat Rev Cancer**. v. 16, p. 110-120, 2016.
23. LUIZ RR, STRUCHINER CJ. **Inferência causal em epidemiologia: o modelo de respostas potenciais**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2002.
24. MANSANO-SCHLOSSER, T.C; CEOLIM, M.F. Qualidade de vida de pacientes com câncer no período de quimioterapia. **Texto Contexto Enferm**, Florianópolis, v. 21, n. 3, p. 600-7, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3461211/pdf/520_2012_Article_1385.pdf> Acesso em: 29. mar. 2019.
25. MOHAMED, I., et al. Breast Cancer: Conventional Diagnosis and Treatment Modalities and Recent Patents and Technologies. **Breast Cancer: Basic and Clinical Research**. v. 9, n. S2, p. 17-34, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4589089/pdf/bcbcr-suppl.2-2015-017.pdf>>. Acesso em: 29. mar. 2019.
26. NANDA, R. et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 study. **J Clin Oncol**. v. 34, p. 2460-2467, 2016.
27. NOLAN, E. et al. Combined immune checkpoint blockade as a therapeutic strategy for *BRCA1*-mutated breast cancer. **Sci Transl Med**. 2017 June 07; v. 9, n. 393, p. 1-25, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5822709/pdf/nihms943024.pdf>>. Acesso em: 15. set. 2019.
28. ROBERTSON, L.; HANSON, H.; SEAL, S.; WARREN-PERRY, M.; HUGHES D.; HOWELL I. BRCA1 testing should be offered to individuals with triple-negative breast cancer diagnosed below 50 years. **Br J Cancer**. v. 106, p. 1234-1238, 2012.
29. SAELEE, O. et al. Clinicopathological significance of BRCA1 promoter hypermethylation in Thai breast cancer patients. **Asian Pacific journal of cancer prevention**, v. 15, n. 24, p. 10585-10589, 2014.
30. SANTOS, E.J.F.; CUNHA, M. **Interpretação Crítica dos Resultados Estatísticos de uma Meta-Análise: Estratégias Metodológicas**. Millenium, 44, p.85-98, Janeiro/Junho), 2013.
31. SHAH, R.; ROSSO, K.; NARHASON, D. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast câncer. **WJCO - World Journal of Clinical Oncology**. v. 5, n. 3, p. 283-298, 2014. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4127601/>>. Acesso em: 29. mar. 2019.

32. SILVA ACS. Avaliação do software BioEstat para o ensino de estatística nos cursos de graduação, **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 12, n. 2, p. 375-385, ago./dez. 2014.
33. SILVA, PAMELLA ARAÚJO DA SILVA; RUIL, SUELI DA SILVA. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce, **Revista Brasileira de Enfermagem**, volume 64, Brasília, Nov/dez 2010.
34. ZHANG, L. et al. Androgen receptor, EGFR, and BRCA1 as biomarkers in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. **Biomed research international**, v. 35, p. 357485, 2015.