

Câncer de mama: importância dos marcadores tumorais

Breast cancer: importance of tumor markers

Cáncer de mama: importancia de los marcadores tumorales

Recebido: 19/05/2023 | Revisado: 30/05/2023 | Aceitado: 01/06/2023 | Publicado: 06/06/2023

Stela Morais Jacinto

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4704-6608>
Centro Universitário UniFUNVIC, Brasil
E-mail: stelaamorais@gmail.com

Heleneide Cristina Campos Brum

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6903-1679>
Centro Universitário UniFUNVIC, Brasil
E-mail: prof.heleneide.pinda@unifunvic.edu.br

Resumo

O câncer de mama é a patologia mais comum entre as mulheres no Brasil e no mundo, responsável por altas taxas de mortalidade, e considerado como um grande problema de saúde pública. O câncer de mama apresenta diversos marcadores tumorais que podem ser encontrados em diferentes estágios do desenvolvimento do tumor desde o início até possíveis recidivas. Os biomarcadores tumorais são utilizados para o diagnóstico diferencial em pacientes sintomáticos, estadiamento clínico, estabelecimento do diagnóstico, monitoramento da eficiência terapêutica, localização de metástases, tratamento por imuno radioterapia e detecção precoce da recorrência. Portanto foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa com o objetivo de demonstrar a importância dos biomarcadores, consultando publicações disponíveis nos principais bancos de dados como Google Acadêmico, PubMed, SciELO, também artigos publicados pela INCA. Foram selecionados 22 artigos que contribuíram para a conclusão do estudo, que apresentam a grande importância dos biomarcadores tumorais na avaliação do tumor desde que descoberto até seu reaparecimento, podendo avaliar o prognóstico, grau de estadiamento, tratamento e posteriormente para acompanhar a sua eficácia.

Palavra-chave: Tumor; Câncer de mama; Biomarcadores tumorais.

Abstract

Breast cancer is the most common pathology among women in Brazil and in the world, responsible for high mortality rates, and considered a major public health problem. Breast cancer has several tumor markers that can be found at different stages of tumor development from the beginning to possible recurrences. Tumor biomarkers are used for the differential diagnosis in symptomatic patients, clinical staging, establishment of the diagnosis, monitoring of therapeutic efficiency, location of metastases, treatment by immunoradiotherapy and early detection of recurrence. Therefore, a narrative bibliographic review was carried out in order to demonstrate the importance of biomarkers, consulting publications available in the main databases such as Google Scholar, PubMed, SciELO, as well as articles published by INCA. 22 articles were selected that contributed to the conclusion of the study, which show the great importance of tumor biomarkers in the evaluation of the tumor since it is discovered until its reappearance, being able to evaluate the prognosis, degree of staging, treatment and later to monitor its effectiveness.

Keywords: Tumor; Breast cancer; Tumor markers.

Resumen

El cáncer de mama es la patología más común entre las mujeres en Brasil y en el mundo, responsable de altas tasas de mortalidad y considerada un importante problema de salud pública. El cáncer de mama tiene varios marcadores tumorales que se pueden encontrar en diferentes etapas de desarrollo del tumor desde el comienzo hasta las posibles recurrencias. Los biomarcadores tumorales se utilizan para el diagnóstico diferencial en pacientes sintomáticos, estadificación clínica, establecimiento del diagnóstico, seguimiento de la eficacia terapéutica, localización de metástasis, tratamiento mediante inmunoradioterapia y detección precoz de recidivas. Por ello, se realizó una revisión bibliográfica narrativa con el fin de demostrar la importancia de los biomarcadores, consultando publicaciones disponibles en las principales bases de datos como Google Scholar, PubMed, SciELO, así como artículos publicados por INCA. Se seleccionaron 22 artículos que contribuyeron a la conclusión del estudio, los cuales muestran la gran importancia de los biomarcadores tumorales en la evaluación del tumor desde que se descubre hasta su reaparición, pudiendo evaluar el pronóstico, grado de estadificación, tratamiento y posteriormente monitorear su efectividad.

Palabra clave: Tumor; Cáncer de mama; Marcadores tumorales.

1. Introdução

O câncer de mama tornou-se de grande importância para saúde pública, sendo relacionado à principal causa de mortalidade por câncer entre mulheres no Brasil. Podendo ocorrer por diversos fatores entre eles: histórico familiar, susceptibilidade genética, idade, menstruação precoce, menopausa, ausência de gravidez, obesidade e reposição hormonal. (Pereira da Silva, et al. 2020).

Os avanços na Biotecnologia bem como a Biologia Molecular têm favorecido o conhecimento dos mecanismos que regulam a proliferação e diferenciação celular assim como os tumores e suas metástases. (Andrade, 2014).

O câncer de mama apresenta diversos marcadores tumorais que podem ser encontrados em diferentes estágios do desenvolvimento do tumor desde o início até possíveis recidivas. (Pereira da Silva, et al. 2020).

Esses biomarcadores são úteis no diagnóstico clínico dos pacientes, auxiliando no processo de avaliação de resposta terapêutica, na detecção de recidivas e no prognóstico, bem como, no desenvolvimento de novas modalidades de tratamento. Podem ser quantificados por meios bioquímicos no sangue ou imuno-histoquímicos nos tecidos e por testes genéticos, para pesquisas de oncogênese, genes supressores de tumores e alterações genéticas. (Van Poznak et al. 2001).

Os biomarcadores tumorais são utilizados para triagem populacional, diagnóstico diferencial em pacientes sintomáticos, estadiamento clínico, estabelecimento do diagnóstico, monitoramento da eficiência terapêutica, localização de metástases, tratamento por imuno radioterapia e detecção precoce da recorrência. (Van Poznak, Somerfield, & Bast et al. 2001).

Sendo assim o presente trabalho tem como objetivo averiguar a importância no diagnóstico do câncer de mama utilizando a avaliação de determinados marcadores tumorais.

2. Metodologia

Realizou-se uma revisão bibliográfica narrativa consultando publicações disponíveis em bancos de dados acadêmicos como Google Acadêmico, PubMed, SciELO, Artigos publicados pela Instituto Nacional do Câncer (INCA). Sendo seus temas correlacionados com: tumor, câncer de mama, marcadores tumorais, diagnóstico, marcadores sorológicos, entre outros. Foram obtidos entre 50 artigos de 1990 a 2022, dentro deles foram selecionados 22 artigos e 28 artigos foram excluídos por não apresentarem relevância ao tema ou por se mostrarem repetidos nas fontes de busca. Com o objetivo de estudar e analisar a importância dos marcadores tumorais no diagnóstico e estadiamento do câncer de mama. Em virtude da metodologia especificada, o suporte metodológico desse trabalho é Almeida et al (2007), apresentando uma pesquisa de “revisão da literatura nacional e internacional sobre o papel dos marcadores tumorais no manejo clínico de pacientes com câncer”.

3. Resultados

O câncer de mama é a patologia mais comum entre as mulheres no Brasil e no mundo, responsável por altas taxas de mortalidade, e considerado como um grande problema de saúde pública (Migowski et al., 2018). É uma doença que envolve várias causas, como fatores de riscos ambientais, genéticos, culturais, estilos de vida e o próprio envelhecimento (Francisco et al., 2020).

A carcinogênese é o processo em que células normais são alteradas e se transformam em células cancerosas sob a influência de fatores adquiridos ou hereditários. A formação do câncer de mama ocorre gradativamente e com isso pode levar vários anos para que forme um tumor visível para diagnóstico, por isso geralmente a incidência é sempre maior na faixa etária acima dos 55 anos. Esse processo é dividido em três estágios: iniciação, promoção e progressão (Cândido et al., 2016).

Os principais exames utilizados para o diagnóstico são a mamografia (a principal técnica utilizada), exame clínico, ultrassonografia, ressonância magnética, dosagens dos marcadores tumorais, exames de sangue, raio-X, cintilografia, biópsia,

exames citopatológicos, histopatológicos e moleculares- BRCA1 e BRCA2 (Bernardes et al, 2019). O diagnóstico na fase inicial possibilita maior chance de se obter sucesso no tratamento e a confirmação é por meio da biópsia (Barbosa, 2020).

Os marcadores tumorais são macromoléculas presentes no tumor, sangue e em outros líquidos biológicos em decorrência da presença de células neoplásicas, essas substâncias são sintetizadas pelo próprio tumor ou pelo sistema imune do organismo em resposta a presença desse agente estranho. Os principais marcadores de câncer de mama são o MCA (antígeno mucoide associado ao carcinoma), CA15.3, CA 27.29, Catepsina D, C-erbB-2 (fator de crescimento epidérmico humano tipo 2) e 27 o CEA (antígeno carcinoembrionário) que estão representados no quadro 02 (Barbosa, 2020).

O marcador ideal deve ser sensível, específico e precisa está em níveis que possa ser detectado mesmo em pouca quantidade e demonstrar com precisão a presença, evolução e regressão da doença. Essas substâncias podem ser proteínas, antígenos de superfície presentes em células, fluidos corporais (sangue, urina ou líquidos), hormônios ou enzimas (Cabral et al., 2020).

Portanto podemos observar na tabela a seguir, dados importantes sobre os principais biomarcadores tumorais relacionados ao câncer de mama, tal como o que cada marcador é, quais tumores estão associados e seus valores de referência. Desse formar utiliza-se essas informações para determinar em que estágio o câncer pode estar ou se houve uma melhora ou piorar no tratamento.

Tabela1 - Relação entre os biomarcadores sorológicos, suas características e os tumores a eles associados.

Marcadores sorológicos	Abreviatura	Tumores associados	Descrição	Valor de referência	Primeiro autor e ano
Antígeno mucoide associado ao carcinoma	MCA	Ovário e mama	Glicoproteína usada para monitoramento de recidivas de carcinoma	11 U/mL	Almeida JRC, 2004
CA 15.3	CA 15.3	Ovário e mama	Marcador tumoral sanguíneo sensível e específico	25 U/mL	Cambruzzi E, et al, 2014
CA 27.29	CA 27.29	Mama, pulmão, colo uterino e linfoma	Marcador tumoral sanguíneo para detecção precoce de recorrência	38 U/mL	Van Poznak C., et al.2001
Catepsina D	-----	Mama e linfonodos de mama	Endoprotease lisossomal ácida	-----	Donepudi MS, et al. 2014
C-erbB-2	C-erbB-2	Mama	Marcador associado a fator de crescimento	15 U/mL	Molland JG, et al. 1996
Antígeno carcinoembrionário	CEA	Colorectal e mama	O antígeno carcinoembrionário é uma glicoproteína envolvida na adesão celular	5,5 U/mL	Veronesi U, et al. 2002

Fonte: Autoria própria.

Conforme os dados apresentados, vamos nos aprofundar mais em cada um dos biomarcadores, apresentando outros autores de relevância sobre o tema.

3.1 Marcadores

3.1.1 MCA

O MCA (antígeno mucóide associado ao carcinoma) é encontrado na maioria das células de câncer de mama, indiferentemente do grau histológico. Com base em sua expressão, o mRNA é altamente restrito no tecido mamário e expressão contínua durante a tumorigênese e progressão da mama. Esse marcador apresenta níveis mais elevados em metástases do carcinoma de mama, correspondendo às alterações encontradas nos níveis do CA 15-3. (Conley et al. 2016).

Possui especificidade de 87% e sensibilidade inferior ao CA 15.3, sendo 60% nos casos de doença metastática. Existem outras situações nas quais este marcador pode se encontrar elevado, como por exemplo, em doenças benignas de mama (15%), tumores de ovário, de colo uterino, endométrio e próstata. (Almeida, 2004).

3.1.2 CA 15.3

Outro marcador relevante, o antígeno tumoral CA15.3, é uma glicoproteína produzida pelas células epiteliais glandulares. Esse biomarcador é mais sensível e específico, principalmente se associado com outros marcadores, pois consegue detectar recidivas antes mesmo de o paciente vir a sentir sintomas. É utilizado principalmente para câncer de mama, porém vem sendo útil para câncer de ovário e endométrio. (Cambuzzi et al. 2014).

O CA15-3 foi definido inicialmente como parte da glicoproteína mucina 1 (MUC1) detectada com dois anticorpos, um reconhecendo uma repetição no núcleo do peptídeo e o outro é um epítipo de carboidrato. O CA15-3 é conhecido por ser um biomarcador independente de prognóstico para a doença e é rotineiramente usado para monitorar respostas de tratamento e pós-operatório de recorrência da doença. Qualquer alteração no nível de CA15-3 é usada para detectar doença metastática em aproximadamente 70% dos pacientes assintomáticos. (Cambuzzi et al, 2014).

Estudos indicam que a elevação do CA 15.3 varia de acordo com o estadiamento da paciente, sendo de 5% a 30% no estágio I, 15% a 50% no estágio II, 60% a 70% no estágio III, e de 65% a 90% no estágio IV. A sensibilidade varia de acordo com a massa tumoral e o estadiamento clínico, sendo de 88% a 96% na doença disseminada. Na fase inicial, apenas 23% dos casos apresentam aumento deste marcador. Aumento superior a 25% na concentração do CA 15.3 correlaciona-se com a progressão da doença em 80% a 90% dos casos, e a diminuição em sua concentração está associada à regressão em 70% a 80% (Guimarães et al., 2002).

A grande utilização do CA 15.3 é para diagnóstico precoce de recidiva, precedendo os sinais clínicos em até 13 meses. Recomenda-se a realização de dosagens seriadas de CA 15.3 no pré-tratamento, 2-4 semanas após tratamento cirúrgico e/ou início da quimioterapia e repetição a cada 3-6 meses (Guedes Neto et al., 1995).

Níveis elevados de CA 15.3 são também observados em várias outras doenças, tais como: hepatite crônica, tuberculose, sarcoidose e lúpus eritematoso sistêmico. Assim, devido à baixa especificidade e sensibilidade, o CA 15.3 não é recomendado para diagnóstico (Almeida, 2004).

3.1.3 CA 27.29

O antígeno do câncer 27.29, à semelhança do CA 15.3, também não tem sensibilidade e especificidade suficientes para ser utilizado como um teste diagnóstico, tendo sido liberado pelo FDA para a detecção de recorrência de câncer de mama. Quando utilizado com este fim, possui sensibilidade de 58% e especificidade de 98%, e seu valor de referência é até 38U/mL². Então, a indicação do CA 27.29 fica limitada ao seguimento de pacientes com diagnóstico dessa neoplasia. Sua maior vantagem é possibilitar a detecção precoce de recorrências, permitido tempo suficiente para decisões terapêuticas apropriadas, sendo considerado melhor do que o CA 15.3 para esta finalidade. Este marcador apresenta também boa correspondência com o curso da doença havendo, em geral, um paralelo entre sua concentração sérica e a atividade da doença (Chan et al. 1997).

A determinação dos níveis pode ser usada com a mamografia e pesquisa de outros biomarcadores sorológicos tumorais no acompanhamento da recorrência do câncer em mulheres previamente tratadas para câncer de mama estádios II e III. (Van Poznak et al. 2001).

3.1.4 CEA (antígeno carcinoembrionário)

Os níveis pré-operatórios do CEA possuem algum significado para o prognóstico, visto que o nível de elevação está relacionado com a carga corporal do tumor. Em pacientes com câncer de cólon CEA-positivos, a presença de níveis elevados de CEA, dentro de seis semanas, após terapia, indica a existência de doenças residuais. A ocorrência de recidiva é indicada por um nível crescente de CEA, sendo a doença clinicamente detectável quase sempre precedida de um aumento do marcador tumoral. Os níveis séricos do CEA também são úteis para monitorizar o tratamento de câncer de mama metastático (Veronesi et al., 2002).

3.1.5 Catepsina D

A catepsina D é uma endoprotease lisossomal ácida, encontrada em todas as células dos mamíferos e é um biomarcador tumoral muito estudado em câncer de mama, que estimula a síntese de DNA e a mitose durante a regeneração tecidual. Devido ao seu poder proteolítico, facilita a disseminação tumoral, por digestão de proteoglicanos da matriz intersticial e membrana basal. A síntese de catepsina é realizada a partir de pré-enzimas e está envolvida na degradação das proteínas teciduais tanto em condições normais como patológicas. Essas evidências levaram à elaboração da hipótese de que a secreção da catepsina D pelas células tumorais facilitaria a iniciação e a progressão do processo metastático. A catepsina D é o maior representante de aspártico endopeptidases identificada nos lisossomos, é ativa somente em $\text{pH} < 6$ e não requer um ambiente redutor. (Donepudi et al., 2014). Alguns estudos têm demonstrado que altos níveis de catepsina D associam-se com pior prognóstico de câncer de mama.

3.1.6 C-erbB-2

O oncogene C-erbB-2 pertence a uma família de receptores de membrana cujo domínio extracelular pode ser identificado, dosado em cultura ou liberado na circulação. Este é amplificado e hiperexpresso em 20% a 40% dos carcinomas primários de mama (Gusterson et al. 1992).

A relação entre o C-erbB-2 e o prognóstico do câncer de mama tem sido extensivamente examinada, com considerável atenção à recidiva tumoral e à sobrevida de pacientes. Vários autores apontam que a expressão aumentada de C-erbB-2 é um indicador de prognóstico ruim. De acordo com alguns investigadores, as pacientes cujos tumores exibem expressão aumentada de C-erbB-2 apresentam uma sobrevida livre de doença menor e também sobrevida geral menor. Entretanto outros autores, na análise multivariada, falharam em encontrar uma associação significativa entre a sobrevida geral, a sobrevida livre de doença e o C-erbB-2 (Molland et al., 1996).

O estudo do c-erbB-2 em pacientes com câncer de mama, do ponto de vista clínico, pode tornar-se importante para uma posterior quimioterapia. Aparentemente as pacientes cujos tumores exibem uma expressão aumentada de c-erbB-2 podem ter um maior benefício com altas doses de quimioterapia. A expressão aumentada de c-erbB-2 poderia, portanto, ser um marcador útil para identificar as pacientes que iriam provavelmente mais se beneficiar de altas doses de quimioterapia adjuvante. (Molland et al., 1996).

3.1.7 Receptores hormonais

No corpo humano existem alguns hormônios que tem a função de regular e apresentar características sexuais, tanto às masculinas quanto as femininas, porém quando se tem a elevação de alguns desses hormônios pode estar associado a presença de células tumorais (Rosen, 1997).

Os receptores hormonais (RH) são proteínas que se ligam aos hormônios circulantes, mediando seus efeitos celulares. Os mais estudados em carcinomas de mama são os receptores de estrogênio (RE) e os receptores de progesterona (RP). (Rosen, 1997)

A observação de que o crescimento de certos tumores, principalmente aqueles derivados dos órgãos reprodutivos (mama, próstata, endométrio, ovário), é regulado pelos hormônios esteroides (estrógenos e andrógenos) tem tido um impacto fundamental na abordagem terapêutica desse grupo de tumores (Cote & Taylor, 1994).

Desde que foi demonstrado que o crescimento dos carcinomas de mama é regulado por estrógenos, a presença de receptores específicos para o estrogênio em tumores mamários e a terapia ablativa desse hormônio tem produzido remissão clínica em pacientes com carcinoma de mama. Os tumores que respondem à terapia hormonal expressam altos níveis de receptores de estrogênio, enquanto os tumores que não respondem têm níveis baixos ou indetectáveis. (Cote & Taylor, 1994)

Por intermédio da análise dos marcadores de receptor de estrogênio, receptor de progesterona, oncoproteína HER2 / c-erbB-2 e antígeno Ki-67, é possível definir um dos quatro perfis moleculares do adenocarcinoma de mama: tipos Luminal A, Luminal B, Her2 Ou Basal / Triplo Negativo. Essa definição tem valor preditivo, uma vez que auxilia na escolha do tratamento mais adequado. (Cintra, et al. 2012).

4. Discussão

Notou-se que de acordo com Almeida JRC o MCA possui especificidade de 87% e sensibilidade inferior ao CA 15.3, sendo 60% nos casos de doença metastática, sendo assim apresenta uma piora dos prognósticos da doença.

O CA 15-3 não é muito específico e sensível, é melhor utilizado para o monitoramento da doença do que diagnóstico, desse modo é de grande importância para demonstração da variação do estadiamento e melhora ou piora do câncer de mama. Já o CA 27-29 também não é utilizado para o diagnóstico, e sim, para detecção de recorrência precoce, permitindo assim a melhor de escolha de tratamento para a paciente.

Nota-se também que o CEA mostra valores significativos em relação a elevação dos seus níveis com o a existência de doenças residuais, dando um parecer sobre o prognóstico do câncer.

Um dos biomarcadores que têm demonstrado ser muito importante é catepsina D, pois sua elevação pode estar associada ao pior prognóstico da doença. Outro marcador que é de muito interesse para os pesquisadores é o C-erbB-2, visto que, causa muitas controvérsias entre os autores, alguns apontam que as pacientes cujos tumores exibem expressão aumentada de C-erbB-2 apresentam uma sobrevida livre de doença menor e também sobrevida geral menor Entretanto outros autores, na análise multivariada, falharam em encontrar uma associação significativa entre a sobrevida geral, a sobrevida livre de doença e o C-erbB-2. Mas também as pacientes cujos tumores exibem uma expressão aumentada de c-erbB-2 podem ter um maior benefício com altas doses de quimioterapia.

E por fim de acordo com Cote e Taylor (1994), desde que foi demonstrado que o crescimento dos carcinomas de mama é regulado por estrógenos, a presença de receptores específicos para o estrogênio em tumores mamários e a terapia ablativa desse hormônio tem produzido remissão clínica em pacientes com carcinoma de mama. Os tumores que respondem à terapia hormonal expressam altos níveis de receptores de estrogênio, enquanto os tumores que não respondem têm níveis baixos ou indetectáveis

5. Considerações Finais

Após análise de literatura o estudo dos marcadores tumorais tem se mostrado de grande importância, no câncer como um todo, são eles que irão nortear a conduta do médico quanto ao prognóstico, grau de estadiamento, tratamento e posteriormente para acompanhar a sua eficácia. É um exame complementar, que visa auxiliar no diagnóstico e em possíveis recidivas.

Com os dados levantados pode-se observar a relevância de marcadores tumorais no diagnóstico e estadiamento do câncer de mama, sendo um dos caminhos para a redução da mortalidade, para terapia precoce e alteração do curso da doença.

Os artigos analisados mostram que o câncer continua sendo bastante estudado apresentando diversas formas de diagnóstico e acompanhamento imuno-histoquímico. Porém deve-se continuar os estudos e pesquisas sobre os marcadores visto que se precisa de uma resposta mais clara e precisa desses exames, além de que, com as novas tecnologias podem-se descobrir novos tipos de biomarcadores.

Referencias

- Almeida J. R. C. (2004). *Farmacêuticos em oncologia: uma nova realidade*. Atheneu; 61-72.
- Almeida J. R. C et al. (2007). Marcadores Tumorais: Revisão de Literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 53(3): 305-316.
- Andrade, S. A. F. (2014). Câncer de mama: um problema de saúde pública. *Revista UNILUS Ensino e Pesquisa*, 11(23):70.
- Barbosa, M. G.A. et al. (2020). Alterações citológicas e marcadores tumorais específicos para o câncer de mama. *Braz. J. of Develop*, 6(8): 59977-59992.
- Bernardes, N. B., Sá, A. C. F., Facioli, L. S., Ferreira, M. L., Sá, O. R. & Costa, R. M. (2019). Câncer de Mama X Diagnóstico. *Id on Line Revista Multidisciplinar e de Psicologia*, Jabotão dos Guararapes, 13(44): 877-885.
- Cabral, R.F. et al. (2020). Use of tumor markers for câncer diagnosis: a literature review. *Research, Society and Development*, 9(11): e8391110601.
- Cambruzzi E., Lima R. de & Teixeira S. L., et al. (2014). The relationship between serum levels of CA 125 and the degree of differentiation in ovarian neoplasms. *J Bras Patol e Med Lab*, 50: 20-25.
- Cândido, C. et al. (2016). A carcinogênese e o câncer de mama. *Revista Maiêutica Indaial*, 4(1): 45-52.
- Chan D. W, Beveridge R.A, Muss H, Fritsche H.A, Hortobagyi G., & Theriault R, et al. (1997). Use of Truquant BR radioimmunoassay for early detection of breast cancer recurrence in patients with stage II and stage III disease. *J Clin Oncol*,15(6):2322-2328.
- Cintra, J. R et al. (2012). Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. *Rev. Assoc. Med. Bras*, 58(2):178-187.
- Cote R. J & Taylor C. R. (1994). Immunohistochemical detection of steroid hormone receptors. In: Taylor C. R, Cote RJ, eds. *Immunomicroscopy: a diagnostic tool for the surgical pathologist*. 2th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. (Major problems in pathology, vol. 19).
- Conley S. J, Bosco E. E & Tice D. A, et al. (2016). HER2 drives Mucin-like 1 to control proliferation in breast cancer cells. *Oncogene*, 35: 4.225-4234.
- Donepudi M. S, Kondapalli K. & Amos S. J, et al. (2014). Breast cancer statistics and markers. *J Cancer Res Ther*, 10: 506-511.
- Francisco, P. S. B. et al. (2020). Prevalência de diagnóstico e tipos de câncer em idosos: dados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol*, 23(2): e200023.
- Guimarães R. C, Rodrigues V.H, Pádua C. A. J., & Andrade F. A. F. (2002). Uso dos marcadores tumorais na prática clínica. *Prática Hospitalar (Belo Horizonte)*, IV (23):1-8.
- Guedes Neto E. P, Monteggia P., Fuhrmeister F., Basso A., & Siqueira D. P. (1995). Avanços médicos: marcadores tumorais versus câncer de mama. *Rev Bras Cancerol*, 41(1):39-42.
- Gusterson B. A, Gelber R. D, Goldhirsch A., Price K. N, SävveSöderborgh J., & Anbazhagan R, et al. (1992). Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. *International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol*,10(7):1049-1056.
- Molland J. G, Barraclough B. H, Gebiski V., Milliken J., & Bilous M. (1996). Prognostic significance of c-erbB-2 oncogene in axillary nodenegative breast cancer. *Aust N Z J Surg*, 66:64-70.
- Pereira da silva, M. Aparecida de Campos, R., & Ucelli Simionii, P. (2020). Biomarcadores sorológicos tumorais de câncer de mama: revisão da literatura. *SAÚDE REV., Piracicaba*, 20(52): 67-73.
- Rosen P. P. (1997). Breast Pathology. Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Van Poznak C., Somerfield M. R., & Bast R. C, et al. (2015). Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*, 33: 2.695-2.704.4
- Veronesi U., Luini A., Costa A., & Andreoli C. (2002). Mastologia oncológica. *Milão: Medsi*.