

O potencial das células-tronco no tratamento do câncer de mama: uma abordagem promissora para a saúde da mulher

The potential of stem cells in breast cancer treatment: a promising approach for women's health

Camilla Sales Moura^a, Karen Lorraine Martins Teodoro da Silva^a, Monique Michel Hamuchea,
Verônica Souza Reis^a, Janaina Mendes Ferreira^b

a: Graduanda do curso de Biomedicina no Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU, Brasil

b: Bióloga, Docente de Biomedicina no Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU, Brasil

RESUMO

Este artigo investiga o potencial das células-tronco no tratamento do câncer de mama, analisando suas abordagens e destacando seu impacto potencial na evolução dos tratamentos. As células-tronco têm despertado interesse na pesquisa médica devido à sua capacidade única de diferenciação em várias linhagens celulares. O câncer de mama, que se origina nas células mamárias, geralmente é tratado por meio de cirurgia, radioterapia, quimioterapia e terapia hormonal. No entanto, dada a complexidade desse tipo de câncer, terapias inovadoras são necessárias. A terapia com células-tronco oferece abordagens promissoras, como a substituição da medula óssea, a ativação do sistema imunológico e terapias direcionadas.

Descritores: célula-tronco, câncer de mama, tratamento, terapia

ABSTRACT

This article investigates the potential of stem cells in the treatment of breast cancer, analyzing their approaches and highlighting their potential impact on the evolution of treatments. Stem cells have been of interest in medical research due to their unique ability to differentiate into various cell lineages. Breast cancer, which originates in breast cells, is usually treated through surgery, radiation therapy, chemotherapy, and hormone therapy. However, given the complexity of this type of cancer, innovative therapies are needed. Stem cell therapy offers promising approaches such as bone marrow replacement, immune system activation, and targeted therapies.

Descriptors: stem cell, breast cancer, treatment, therapy

INTRODUÇÃO

O câncer se desenvolve a partir de um processo progressivo de acumulação de alterações genéticas, resultando na transição gradual das células normais para células malignas. Essas mudanças genéticas podem desencadear um crescimento descontrolado das células, evitando sua morte programada (apoptose) e favorecendo a invasão de tecidos circundantes, além da formação de metástases em órgãos distantes¹.

As células-tronco são células especiais com a capacidade única de se transformar em diversos tipos celulares no corpo humano. A classificação das células-tronco tem sido abordada de várias maneiras por diferentes pesquisadores ao redor do mundo.²

Essas células possuem um alto potencial de diferenciação, o que significa que podem se converter em praticamente qualquer tipo de célula do corpo humano. As células-tronco adultas, também conhecidas como células-tronco somáticas ou células-tronco multipotentes, são encontradas em tecidos adultos do corpo, como a medula óssea, a pele e o tecido adiposo e apesar de terem um potencial de diferenciação mais limitado em comparação com as células-tronco embrionárias, ainda são capazes de se transformarem em vários tipos de células especializadas^{3 4}.

Essas células têm a vantagem de serem obtidas do próprio paciente, o que reduz os riscos de rejeição. Entretanto, as células-tronco embrionárias, por serem células pluripotentes, também possuem a capacidade de direcionar-se seletivamente para células cancerosas, o que sugere a possibilidade de terapias direcionadas e personalizadas contra o câncer⁵. No entanto, é preciso enfatizar que o uso de células-tronco embrionárias é um tema controverso, principalmente devido às questões éticas associadas à obtenção dessas células, pois geralmente são retiradas de embriões em um estágio inicial de desenvolvimento, que não foram usados em um procedimento de fertilização in vitro (FIV). Esse controle já pode ser conseguido em cultivos in vitro, porém ainda não se tem o conhecimento necessário do comportamento dessas células in vivo⁶.

MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma pesquisa bibliográfica de natureza descritiva, que investiga a relação entre o tratamento com células-tronco e o câncer de mama. Para embasar cientificamente a pesquisa, foram consultados artigos nas bases de dados do Scielo, Google Acadêmico e PubMed, com ênfase em publicações no período de 2005 a 2022. Na busca, foram utilizados descritores em português e inglês, incluindo termos como célula-tronco, câncer de mama, tratamento e terapia, *stem cell, breast cancer, treatment, therapy*.

Aspectos epidemiológicos do câncer de mama

No mundo, o câncer de mama é a principal causa global de incidência, com 11,7% do total de casos. Em 2020, ocorreram cerca de 2,3 milhões de casos novos, equivalente a 24,5% de todos os cânceres em mulheres, incluindo-se o câncer de pele não melanoma⁷. O número estimado de casos novos de câncer de mama no Brasil, para o triênio de 2023 a

2025, é de 73.610 casos, correspondendo a um risco estimado de 66,54 casos novos a cada 100 mil mulheres. Em termos de mortalidade no Brasil, ocorreram, em 2020, 17.825 óbitos por câncer de mama feminina, o equivalente a um risco de 16,47 mortes por 100 mil mulheres⁷.

O câncer de mama feminina apresenta as maiores taxas ajustadas nas Regiões Sudeste e Centro-Oeste (84,46 e 52,20/100 mil mulheres, respectivamente). As Regiões Sul e Nordeste, apresentam os valores, 71,44/100 mil mulheres e 52,20/100 mil, enquanto a Região Norte apresenta a menor taxa 24,99/100 mil mulheres⁷.

Dados recentes referentes à incidência de câncer de mama nos Estados Unidos estimam 310.720 novos casos em 2024, ocupando 32% da incidência entre os 10 tipos mais frequentes de cânceres em mulheres. Em relação a estimativa de morte, o câncer de mama representa 15% de incidência entre os 10 tipos mais frequentes totalizando 42.250 mortes⁸.

Anatomia da glândula mamária

O câncer de mama pode se originar em diferentes regiões do seio, que é um órgão localizado acima das costelas superiores e dos músculos do peito, composto por duas mamas, direita e esquerda, ambas contendo glândulas, tecido adiposo e ductos. As mamas femininas possuem várias glândulas, sendo uma delas responsável pela produção do hormônio prolactina, que fornece leite para a alimentação de recém-nascidos e bebês (Figura 1). O seio é constituído por diferentes partes, incluindo:⁹

- **Lóbulo mamário:** É a menor parte da glândula, onde ocorre a produção do leite durante a lactação. Os tumores que se iniciam nesta região são chamados de cânceres lobulares⁹.
- **Ductos mamários:** Responsáveis por conduzir a secreção do leite aos mamilos. Os tumores que se iniciam nesta região, são nomeados de cânceres ductais, sendo o local mais comum para dar início ao câncer de mama⁹.
- **Mamilos:** Onde ocorre a abertura da pele da mama e uma protuberância elástica, sendo o ponto de união dos ductos mamários para a excreção do leite. Ao redor, há uma pele mais escura e espessa chamada de aréola. Nesta região, pode ocorrer a doença de Paget da mama, um câncer de mama menos comum⁹.
- **Gordura e o tecido conjuntivo (estroma):** Circulam os ductos e lóbulos, ajudando a fixá-los no lugar. Um tipo menos comum de câncer de mama, chamado tumor filóide, pode se originar neste tecido⁹.

- Vasos sanguíneos e vasos linfáticos: Encontrados em toda a extensão de ambas as mamas, podem ser o local de origem de um câncer de mama menos comum, chamado angiossarcoma⁹.

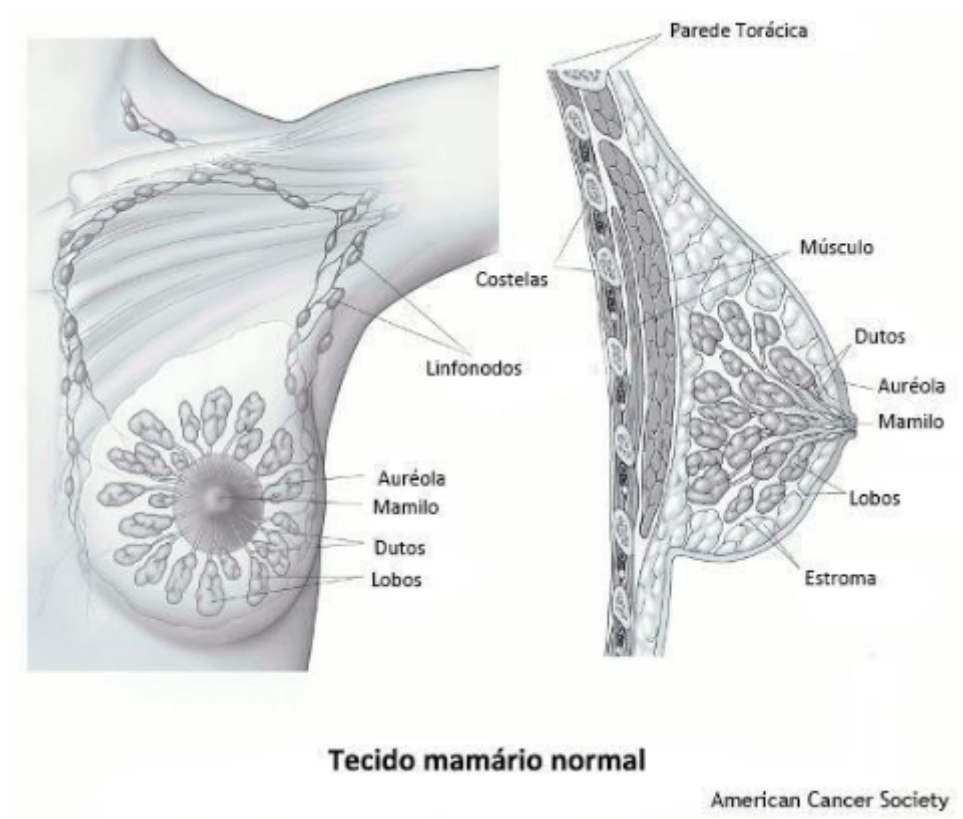


Figura 1. Tecido mamário normal e as áreas que podem ser afetadas pelo câncer.

Legenda: A figura 1 mostra o tecido mamário normal, destacando a área dos ductos e lobos que podem começar a ser afetados pela doença.

FONTE: (American Cancer Society;2021)⁹.

Texto originalmente publicado no site da American Cancer Society, em 19 de novembro de 2021, livremente traduzido e adaptado pelas autoras.

Tratamento convencional do câncer de mama

A cirurgia para remover o tumor é frequentemente indicada quando o câncer está em estágio inicial. Existem dois tipos principais de procedimentos cirúrgicos utilizados:¹⁰

- Lumpectomia: Consiste na remoção apenas da parte da mama que contém o tumor, preservando o máximo possível do tecido mamário saudável ao redor¹⁰.
- Mastectomia: Envolve a remoção completa da mama afetada. Dependendo do caso, também pode incluir a remoção de tecidos próximos, como os linfonodos axilares¹⁰.

Além da cirurgia, a radioterapia é outro tratamento comumente utilizado. A radioterapia utiliza feixes de alta energia para destruir as células cancerígenas. Pode ser realizada através de uma máquina externa ao corpo, conhecida como radioterapia externa, ou pela aplicação da radiação interna diretamente da área afetada, chamada braquiterapia¹⁰. Outra opção de tratamento são os moduladores seletivos do receptor de estrogênio, que são moléculas capazes de se ligar ao receptor de estrogênios em tecidos específicos, apresentando ações agonistas e antagonistas. Essas moléculas têm efeitos estrogênicos e anti estrogênicos em diversos órgãos, sendo úteis no tratamento do câncer de mama¹¹.

A ação dessas moléculas envolve a ligação aos receptores de estrogênio (ER) alfa ou beta (α ou β), e causa mudanças conformacionais, que resultam na dissociação das *heat shock* proteins (HSP) associadas ao receptor, liberando um receptor monomérico. Ocorrem, várias interações com proteínas coativadoras ou correceptoras e posterior translocação do ER monomérico do citosol para o núcleo. Ocorre a dimerização dos complexos ER-ligante. Por conta desse complexo que há uma ligação nas sequências promotoras regulatórias específicas de genes-alvos, levando à iniciação ou supressão da transcrição gênica. Além dessas opções, a quimioterapia é outro tratamento importante, utilizando medicamentos administrados via oral ou intravenosa. Se o câncer de mama for afetado por hormônios, a terapia hormonal pode ser indicada, visando atingir as células cancerígenas em todo o corpo¹¹.

Tratamento com células tronco

A pesquisa realizada no início dos anos 2000 por Perou, Sorlie e colaboradores foi fundamental para a compreensão genética do câncer de mama. Neste trabalho, foi descrita uma nova classificação, subdividindo o câncer de mama com base na expressão de diferentes grupos de genes^{12 13 14 15}.

Essa nova classificação divide o câncer de mama em cinco subtipos principais: luminal A, luminal B, normal breast-like, HER2 e basal-like. O carcinoma mamário basal(HER2), um dos subtipos, apresenta um dos piores prognósticos. Há um grande interesse neste subtipo, pois é semelhante ao carcinoma triplo negativo, sendo que a maioria dos carcinomas basais não responde às terapias antiestrogênicas e anti-HER2^{15 16 17 18}.

Os subtipos moleculares de câncer de mama, como o luminal A, luminal B, HER2-enriquecido e triplo negativo, representam grupos distintos de tumores de mama com características e prognósticos diferentes. Estudos recentes têm investigado a relação entre a expressão de marcadores de células-tronco e esses subtipos moleculares¹⁸. Os subtipos moleculares Luminal A e Luminal B são classificações baseadas na expressão de genes relacionados à

proliferação celular e à resposta hormonal. Esses subtipos estão frequentemente associados a tumores que possuem receptores de estrogênio (ER) e/ou receptores de progesterona (PR), o que significa que essas células cancerígenas são estimuladas pelo estrogênio e/ou progesterona a crescer e se multiplicar¹⁹.

O subtipo molecular HER2-positivo é caracterizado pela alta expressão do receptor HER2 (receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano) pelas células do câncer de mama. Quando esse receptor está exagerado ou aumentado em células cancerígenas, pode levar a um crescimento celular descontrolado e mais agressivo²⁰.

O subtipo molecular triplo negativo do câncer de mama é caracterizado por células cancerígenas sem receptor de estrogênio, receptor de progesterona ou amplificação do receptor HER2. Isso significa que a terapia hormonal direcionada e as terapias direcionadas ao HER2 não são eficazes nesse tipo de câncer de mama²¹.

A aplicação direta de células-tronco hematopoiéticas no tratamento dos subtipos moleculares, Luminal A e Luminal B não é uma prática estabelecida. No entanto, existem várias maneiras teóricas que as células-troncos hematopoiéticas poderiam ser estudadas em relação a esses subtipos:²²

- **Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas:** O tratamento com transplante de medula óssea resultou do seguinte raciocínio: como todas as células do sangue e do sistema imunológico são originadas a partir de células-tronco presentes na medula, caso haja algum dano ou problema com esse sistema em uma pessoa, ele pode ser substituído por um sistema saudável. O transplante é indicado para o tratamento de várias doenças graves que afetam as células do sangue, como anemia aplásica grave (doença em que não há formação das células sanguíneas), algumas doenças hereditárias (exemplo, talassemias) e vários tipos de leucemias (exemplos, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crônica, leucemia linfóide aguda). Os pacientes são inicialmente tratados com altas doses de quimioterápicos e radiação para eliminar as células da medula óssea doente. O tecido saudável de um doador é então introduzido através de uma veia do receptor e as células migram para a medula²⁸. Em casos raros, um transplante de célula-tronco hematopoiéticas pode ser usado como parte do tratamento de câncer de mama avançado. No entanto, isso é mais comum em outros tipos de câncer, como leucemia e linfoma. Um transplante envolve a substituição das células-tronco do sangue do paciente por células-tronco saudáveis de um doador, o que pode ajudar a reconstruir o sistema imunológico e atacar as cancerígenas²².
- **Obtenção de células-tronco embrionárias** a partir de um embrião em fase inicial de desenvolvimento, o blastocisto. O uso dessas células, muito comum em pesquisas

com animais, tem gerado muita polêmica no caso dos humanos, pois impede o desenvolvimento do embrião. Uma proposta viável seria a utilização dos embriões humanos excedentes produzidos por fertilização in vitro (em laboratório) e que ficam congelados nas clínicas de fertilização assistida. A grande questão é se seria ético utilizar estes embriões para a obtenção de células-tronco que poderão ser usadas na pesquisa de futuras terapias²².

- **Clonagem Terapêutica Na Fase do Blastocisto:** Na clonagem terapêutica, um ovócito sem núcleo de uma doadora recebe um núcleo de uma célula somática do indivíduo doador. Se houvesse desenvolvimento embrionário até a fase do blastocisto, as células-tronco poderiam ser retiradas e utilizadas no estabelecimento de linhagens celulares geneticamente idênticas às células do indivíduo doador. As células obtidas desta maneira poderiam ser empregadas no tratamento de doenças sem que haja problemas de rejeição²².
- **Terapia Celular:** para uma abordagem mais experimental, as células-tronco hematopoiéticas podem ser geneticamente modificadas para produzir terapias direcionadas aos tumores luminais A e B. Essas células modificadas poderiam então ser reintroduzidas em pacientes para atingir especificamente as células cancerígenas, semelhante as terapias com células CAR-T que foram usadas com sucesso para alguns tipos de câncer de sangue²³.
- **Imunoterapia:** podem estar envolvidas em estratégias de imunoterapia, como a terapia celular com células T (CAR-T), em que essas células do sistema imunológico de um paciente modificadas em laboratório para reconhecer especificamente células cancerígenas e depois ser reintroduzidas no paciente para atacar os tumores. O tratamento para câncer de mama HER2-positivo envolve terapia direcionada que visa especificamente o receptor HER2, com o objetivo de interromper o crescimento de células cancerígenas. O medicamento mais conhecido para tratar esse subtipo é o trastuzumab^{24 25}.
- A imunoterapia representa uma abordagem inovadora no tratamento do câncer, envolvendo estratégias como a terapia celular com células T (CAR-T). Nesse processo, as células do sistema imunológico são modificadas em laboratório para identificar e atacar células cancerígenas de forma específica. Esse avanço é particularmente relevante no tratamento de cânceres específicos, como o câncer de mama HER2-positivo, onde terapias direcionadas visam interromper o crescimento das células cancerígenas, como o trastuzumab (trastuzumab). A obtenção dos linfócitos T não estimulados para essa terapia é realizada por meio de leucaférese,

seguida de um processo de enriquecimento para apresentar os antígenos específicos do tecido tumoral. A imunoterapia com células T modificadas, como o CAR-T, tem se destacado como uma terapia promissora e cada vez mais importante no tratamento do câncer, oferecendo novas perspectivas para pacientes com diversos tipos de tumores. Estudos recentes mostram eficácia média de 90% para cânceres como leucemia linfocítica de células B, leucemia linfoblástica aguda infantil (LLA) e linfoma não-Hodkin agressivo, demonstrando seu potencial no combate à doença^{26 27}.

- Terapia celular com anticorpos: podem ser usadas para desenvolver células que secretam anticorpos HER2 permitindo que o sistema imunológico do paciente ataque as células cancerígenas HER2 positivas²⁸.
- Imunoterapia de células dendríticas: neste modelo podem ser usadas para gerar células do sistema imunológico que desempenham um papel importante na apresentação de antígenos. As células dendríticas podem ser usadas para induzir uma resposta imune específica contra células HER2 positiva. A figura 2 mostra a imunização com células dendríticas autólogas pulsadas com antígenos tumorais²⁸.

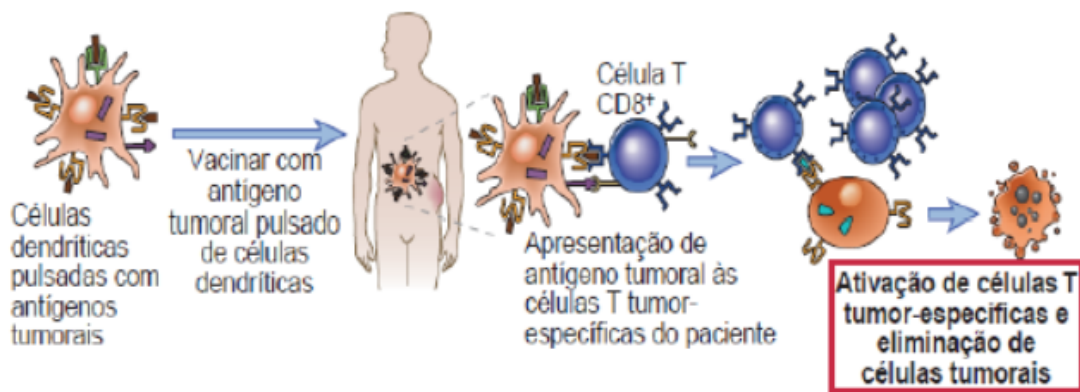


Figura 2. Processo de imunoterapia com células dendríticas pulsadas com antígenos tumorais.

Legenda: As células T CD8 +, que são ativadas para reconhecer e eliminar as células tumorais, promovendo uma resposta imunológica específica contra o câncer.

Adaptado pelo autor. Fonte: ABBAS et al., (2012).

DISCUSSÃO

Stadtmauer e seus colaboradores analisaram em 1990, 553 pacientes diagnosticadas com câncer de mama, das quais 110 pacientes foram aleatoriamente designadas para receber quimioterapia em altas doses acompanhadas de células-tronco hematopoéticas. O estudo comparou o transplante autólogo de medula óssea com a quimioterapia convencional em mulheres com câncer de mama metastático após tratamento adjuvante de quimioterapia. Não

houve diferença significativa entre os dois tratamentos no tempo médio de progressão da doença, que foi de 9,6 meses para o grupo que recebeu quimioterapia em altas doses com células-tronco hematopoéticas e 9,0 meses para o grupo que recebeu quimioterapia em doses convencionais. O estudo foi finalizado em 1997²⁹.

De acordo com Conger, durante o ensaio clínico, realizado entre dezembro de 1996 e fevereiro de 1998, Blume e seus colaboradores, empregaram anticorpos para identificar marcadores específicos nas células-tronco sanguíneas, permitindo a purificação e o isolamento dessas células tanto do sangue normal quanto de possíveis células cancerígenas³⁰. Em seguida, essa população purificada de células-tronco foi aplicada em 22 mulheres diagnosticadas com câncer de mama metastático. Essa amostra de pacientes foi essencial para a análise dos desfechos a longo prazo do tratamento, revelando uma taxa de sobrevivência significativamente superior em comparação com aquelas que receberam transplantes de sangue não manipulados³⁰.

Tempos após, Conger relatou que Mueller e sua equipe analisaram a taxa de sobrevivência livre de progressão e global de seu grupo experimental, com um grupo de 74 mulheres que já haviam recebidos tratamentos de quimioterapias idênticos, entre Fevereiro de 1995 e Junho de 1999, porém eram tratamentos com sangue periférico mobilizado e não manipulado³⁰. Após 12 a 14 anos, foi observado que 5 das 22 mulheres, equivalente a 23% que receberam as células-tronco purificadas, ainda estavam vivas, e quatro delas não apresentavam sinais da doença, com uma sobrevida média global de 60 meses. Em comparação, apenas 9% das 74 mulheres que receberam as células não tratadas estavam vivas, com uma sobrevida média global de 28 meses³⁰. Esses resultados sugeriram que a abordagem da terapia de alta dose com células-tronco sanguíneas purificadas pode ser adaptada para obter resultados mais positivos em mulheres com câncer de mama avançado³⁰.

Zhao e seus colaboradores analisaram o impacto das células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo no tratamento do câncer de mama. Os resultados revelaram que a administração intravenosa de células-tronco mesenquimais em camundongos com tumores mamários causou uma redução significativa no crescimento tumoral, na formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese) e metástase. Além disso, exibiram propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, alterando o ambiente ao redor do tumor e aumentando a eficácia da quimioterapia^{31 32}.

Os pesquisadores Bayan Al-Share e Hadeel Assad, analisaram o tratamento de câncer de mama triplo negativo em estágio II ou III com quimioterapia intensiva seguida de transplante autólogo de células-tronco nas pacientes com a doença. Composto por 29 mulheres, o estudo demonstrou que o transplante de células-tronco hematopoéticas melhorou a sobrevida livre

de progressão da doença em comparação com a quimioterapia convencional. A análise de subgrupo revelou uma melhoria significativa na sobrevida global em pacientes HER2-negativos, com maior benefício entre aqueles com câncer de mama triplo-negativo, observando-se uma redução de 33% no risco de morte. Dois pacientes apresentaram evidência clínica de doença residual antes da coleta de células-tronco autólogas, sem terapia anticancerígena adicional antes do transplante³³.

Jorgensen e seus colaboradores perceberam que pacientes com linfedema relacionado ao câncer de mama (BCRL) sofrem com redução da qualidade de vida e função do braço, com tratamentos atuais focados apenas em controle paliativo. No entanto, estudos pré-clínicos indicam que as células-tronco do tecido adiposo podem oferecer alívio³⁴. Um estudo recente avaliou a terapia com essas células em 10 pacientes, observando melhorias significativas em sintomas como incapacidade dos membros, peso e tensão nos braços³⁴. Cinco pacientes relataram uma melhora substancial, com a maioria desejando repetir o tratamento³⁴. Não houve recorrência do câncer de mama local³⁴. Os resultados sugeriam que a terapia com células-tronco é segura e eficaz, proporcionando alívio imediato e mantido por até quatro anos³⁴. São necessários ensaios clínicos randomizados para validar esses resultados³⁴.

CONCLUSÃO

Podemos concluir que os avanços na imunoterapia, especialmente no desenvolvimento de terapias com células troncos, estão revolucionando o tratamento do câncer de mama, particularmente o subtipo triplo negativo. Embora os desafios ainda existam, como a seleção de antígenos alvos, os estudos pré-clínicos mostram eficácia nas terapias CAR-T e oferecem esperança para o desenvolvimento de tratamento mais eficazes e direcionadas para o câncer de mama, abrindo novos caminhos para a melhoria de qualidade de vida e sobrevivência dos pacientes.

Neste artigo, foram analisadas diversas pesquisas sobre o uso do transplante de células-tronco hematopoiéticas no tratamento do câncer de mama, devido a falta de consenso sobre sua eficácia, acaba sendo limitado a casos raros no tratamento. Além disso, a modificação genética dessas células para terapias direcionadas também é um tema controverso devido a questões éticas. Apesar dos estudos clínicos estarem em andamento e da necessidade de mais dados, os progressos nas pesquisas com células-tronco apresentam um potencial promissor. Diante desse cenário, é crucial que as pesquisas nesse campo continuem avançando, visando ampliar as opções terapêuticas para pacientes que enfrentam essa doença desafiadora.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer (INCA) - Coordenação Geral de Ações Estratégicas Coordenação de Educação (CEDC) Rio de Janeiro, 2011.
2. Ruairi Friel, Sjaak van der Sar, Patrick J. Mee. Embryonic stem cells: understanding their history, cell biology and signalling, 2005. *Advanced drug delivery reviews*, v. 57, n. 13, p. 1894-1903.
3. Cha J, Falanga V. Stem cells in cutaneous wound healing, *Clinics in Dermatology*, Volume 25, Issue 1, 2007. Pages 73-78.
4. Munoz M, Diez C, Caamano JN, Jouneau Alice, Hue Isabelle, Gomez E. *Genetica y Reproduccion Animal*, Received 16 October 2007; received in revised form 15 February 2008. Accessed March 22, 2024.
5. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors, 2006. *Cell.*; 126(4):663- 76.
6. Marodin GSJ, Motta MdL, Santos LMP. Diretrizes nacionais para biorrepositório e biobanco de material biológico humano, 2013. *Rev Assoc Med Bras*, 59 (1):72- 7.
7. Brasil. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Instituto Nacional de Câncer Estimativa 2022: Incidência do Câncer no Brasil. INCA, 2022. Acesso em 22 mar 2024.. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>
8. Siegel RL., Giaquinto AN., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024 Jan-Feb;74(1):12-49. doi: 10.3322/caac.21820. Epub 2024 Jan 17. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2024 Mar-Apr;74(2):203. PMID: 38230766. 2024.
9. American Cancer Society. What is breast cancer? [Internet]. Atlanta (GA): American Cancer Society; [atualizado em 19 de janeiro de 2023; citado em 2 de abril de 2024]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html>
10. Tiezz DG, Andrade JMD, Reis FJCD, Deriggi DJP, Zola FE, Marana HRC. Impacto prognóstico da recorrência local em pacientes com câncer inicial de mama submetidas a tratamento conservador. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias*, 35, 284-291. 2008.
11. Clarke BL, Khosla S. New selective estrogen and androgen receptor modulators. *Curr Opin Rheumatol*. 2009.
12. Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, Rees CA, Eisen MB, Ross DT, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. (1999) Aug 3;96 (16):9212-7. PubMed PMID: 10430922. Epub 1999/08/04. Eng. 1999.
13. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747- 52. PubMed PMID: 10963602. Epub (2000/08/30). Eng. 2000.
14. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Sep 11;98(19):10869-74. PubMed PMID: 11553815. Epub (2001/09/13). Eng. 2001.
15. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jul 8;100(14):8418-23. PubMed PMID: 12829800. Epub (2003/06/28). Eng. 2003.
16. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. Aug 15;10(16):5367-74. PubMed PMID: 15328174. Epub (2004/08/26). Eng. 2004.

17. De Ronde J, Wessels L, Wesseling J. Molecular subtyping of breast cancer: ready to use? *Lancet Oncol.* 2010 Apr;11(4):306-7. PubMed PMID: 20359657. Epub (2010/04/03). Eng. 2010.
18. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000; 406 (6797):747-52.
19. Weigel MT, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. *Endocr Relat Cancer.* 2010; 17(4):245-62.
20. Arias VEA. et al. Assessment of HER-2 status in invasive breast cancer in Brazil. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 63, n. 7, p.566–574, 2017.
21. Haddad CF. Trastuzumab no câncer de mama. *Femina*, 2010.
22. Netto RCM, Dessen EMB. Células tronco: o que são e o que serão? *Genética na Escola*, 2006, 1(1), 12-15.
23. Barriga F, Ramírez P, Wietstruck A, Rojas N. Hematopoietic stem cell transplantation: clinical use and perspectives. *Biol Res.* 2012; 45 (3):307-16. doi: 10.4067/S0716-97602012000300012. PMID: 23283440.
24. Zanetti JS, Oliveira LR, Ribeiro-Silva A.. Câncer de mama: De perfis moleculares a células tronco *Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações*, v. 9, n. 1, jan./jul. 2011. p. 277-292.
25. Uchôa DDM. Expressão de marcadores de células-tronco tumorais em carcinomas mamários basais e pentanegativos: estudo em uma série de tumores triplonegativos. Porto Alegre, BR-RS. 2012.
26. Evangelista B, Silva B, Loureiro RR. Terapia com células T modificadas: avanço para o tratamento de neoplasias malignas. *Atas de Ciências da Saúde (ISSN 2448-3753)*, 11(4). 2023.
27. Rocha MCDS. Terapia com células CAR-T; um avanço na imuno-oncologia. 2018.
28. Sharma P, Siddiqui BA, Anandhan, S, Yadav SS, Subudhi SK, Gao J. et al. The future of immune checkpoint therapy. *Cancer Immunology And Immunotherap*, [s. l.], v. 348. Disponível em: <http://science.sciencemag.org>.2019.
29. Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, Crilley PA, Mangan KF, Ingle JN, Brodsky I, Martino S, Lazarus HM, Erban JK, Sickles C, Glick JH. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. Philadelphia Bone Marrow Transplant Group. *N Engl J Med.* 2000 Apr 13;342(15):1069-76. doi: 10.1056/NEJM200004133421501. PMID: 10760307.2000.
30. Conger K. Survival of stage IV breast cancer patients improves with stem cell treatment. 2011.
31. Li T, Zhou X, Wang J, Liu Z, Han S, Wan L, Sun X, Chen H. Adipose-derived mesenchymal stem cells and extracellular vesicles confer antitumor activity in preclinical treatment of breast cancer. *Pharmacol Res.* 2020 Jul;157:104843. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104843. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32360582.
32. Zhao M, Sachs PC, Wang X, Dumur CI, Idowu MO, Robila V, Francis MP, Ware J, Beckman M, Rizki A, Holt SE, Elmore LW. Mesenchymal stem cells in mammary adipose tissue stimulate progression of breast cancer resembling the basal-type. *Cancer Biol Ther.* 2012 Jul;13(9):782-92. doi: 10.4161/cbt.20561. Epub 2012 Jun 6. PMID: 22669576; PMCID: PMC3399703.
33. Al-Share B, Assad H, Abrams J, Deol A, Alavi A, Modi D, Kin A, Ratanatharathorn V, Uberti J, Ayash L. Role of High-Dose Adjuvant Chemotherapy Followed by Autologous Stem Cell Transplantation in Locally Advanced Triple-Negative Breast Cancer: A Retrospective Chart Review. *J Oncol.* 2022 Sep 30;2022:3472324. doi: 10.1155/2022/3472324. PMID: 36213836; PMCID: PMC9546640.

34. Jørgensen MG, Toyserkani NM, Jensen CH, D Andersen DC, Sheikh SP, Sørensen JA. Adipose-derived regenerative cells and lipotransfer in alleviating breast cancer-related lymphedema: An open-label phase I trial with 4 years of follow-up, *Stem Cells Translational Medicine*, Volume 10, Issue 6, June 2021, .20-0394. Pages 844–854. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/sctm>.

REFERÊNCIAS

Janaina Mendes Ferreiral: janaina.mendes@fmu.com