

## Hábito de tabagismo pode diminuir a sobrevida em pacientes com câncer de mama

### Smoking habit may decrease survival in breast cancer patients

*Luiz Henrique Fernandes Spolador<sup>1</sup>, Alberto Yoichi Sakaguchi<sup>1</sup>, Nathália de Sousa Pereira<sup>1</sup>, Bruna Karine Banin Hirata<sup>2</sup>, Glauco Akelington Freire Vitiello<sup>1,3</sup>, Caroline Motoori Fernandes<sup>1</sup>, Sarah Lott Moretto<sup>1</sup>, Isaura Maria Fuzinato<sup>1</sup>, Marla Karine Amarante<sup>1,5</sup>, Roberta Losi Guembarovski<sup>4</sup>, Maria Angelica Ehara Watanabe<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Departamento de Ciências Patológicas, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR

<sup>2</sup>Departamento de Imunologia, Universidade Estadual de Maringá, PR

<sup>3</sup>Instituto de Pesquisa ao Câncer, UNICENTRO, Guarapuava, PR

<sup>4</sup>Departamento de Biologia, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR

<sup>5</sup>Departamento de Patologia e Análises Clínicas, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR

#### Endereço para correspondência:

Nathália de Sousa Pereira

Laboratório de Polimorfismos de DNA e Imunologia

Departamento de Ciências Patológicas, CCB, Universidade Estadual de Londrina

Londrina, PR, Brasil, Rodovia Celso Garcia Cid - PR 445, Km 380, CEP 86057-970

Telefone: (43) 33715629

**E-mail:** nathaliasousapereira@gmail.com

#### Resumo

O câncer de mama é uma neoplasia complexa, de heterogeneidade clínica, morfológica e biológica elevadas, com diferentes respostas terapêuticas. Embora seja considerado de bom prognóstico quando detectado precocemente, este tumor maligno continua sendo a principal causa de morte por câncer entre as mulheres no mundo. Esse estudo objetivou uma análise crítica de pesquisas previamente publicadas em periódicos indexados nas bases de dados PubMed, Medline e Scielo a respeito do tema abordado. É conhecido que o tabagismo aumenta o risco para inúmeros problemas de saúde, incluindo o câncer. A associação entre tabagismo e risco de câncer de mama tem sido amplamente avaliada em estudos epidemiológicos, porém resultados discrepantes foram atribuídos à variação nos métodos de avaliação da exposição a fumaça do tabaco. Dentre os componentes químicos identificados no cigarro, existem aqueles que são considerados carcinogênicos e atualmente, sabe-se que muitos desses carcinógenos reagem com o DNA, resultando em adutos, que causam alterações genéticas. Além disso, esta doença apresenta evolução variável, devido às diferentes formas moleculares existentes. Portanto, esta revisão de literatura reporta o tabagismo como um fator ambiental, estudado ao longo dos anos, que pode ser reconhecido como um agente carcinogênico com evidência de risco e de piora na resposta terapêutica do câncer de mama, levando a maior mortalidade durante o tratamento, em relação a uma paciente que nunca foi tabagista.

**Palavras-chaves:** cigarro, fumantes, câncer de mama, resposta terapêutica.

## Abstract

Breast cancer is a complex neoplasm of high clinical, morphological and biological heterogeneity, with different therapeutic responses. Although considered of good prognosis when detect early, this malign tumor remains the leading cause of cancer death in women worldwide. The current study aimed at a critical analysis of published previously research from indexed periodicals in the PubMed, Medline and Scielo databases. It is known that smoking increases the risk for several health problems, including breast cancer. Association between smoking and breast cancer has been widely evaluated in epidemiological studies, but discrepant results have been attributed to variation in methods for measurement of tobacco smoke exposure. Among the chemical components identified in the cigarette, there are those that are considered carcinogenic. It is now known that many of these carcinogenic compounds react with DNA, resulting in adducts, which cause many genetic changes. In addition, breast cancer presents a variable evolution, due to the different molecular forms. Therefore, this review reports the smoking as an environmental factor, studied over the years, which can be recognize as a carcinogenic agent with evidence of risk and worsening of the therapeutic response of breast cancer, leading to higher mortality during treatment, in relation to a patient who has never been a smoker.

**Keywords:** cigarette, smokers, breast cancer, therapeutic response.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma doença heterogênea, apresentando comportamentos biológicos distintos. A heterogeneidade destes tumores pode ser observada pelas várias manifestações clínicas e morfológicas, diferentes assinaturas genéticas e, conseqüentemente, respostas terapêuticas distintas. Constituem as neoplasias de maior incidência entre as mulheres em todo mundo, com cerca de 1,7 milhões de casos novos<sup>(1)</sup>. O INCA estimou cerca de 66.280 novos casos de câncer de mama para o ano de 2020 no Brasil, com um risco estimado de 61,61 casos para cada 100 mil mulheres. No ano de 2017, ocorreram 16.724 óbitos em todo território nacional<sup>(2)</sup>.

Embora seja considerado de bom prognóstico quando detectado precocemente, ainda continua sendo a principal causa de morte por câncer entre as mulheres<sup>(3, 4)</sup>. No Brasil, excluindo os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama também é o mais incidente em mulheres de todas as regiões<sup>(2)</sup>.

O Brasil apresenta valores intermediários no padrão de incidência e mortalidade por câncer de mama. Cabe destacar que, proporcionalmente, as diferenças entre as taxas de incidência e mortalidade nos países desenvolvidos são maiores, sugerindo maior alcance das ações de rastreamento em diagnosticar precocemente a doença e acesso aos avanços no tratamento<sup>(5)</sup>.

Tem sido demonstrado que o carcinoma de mama pode ser classificado em subgrupos, levando-se em consideração aspectos biológicos e clínicos. Dessa forma, costuma-se dividi-lo em quatro subtipos principais, com cursos clínicos distintos e respostas ao tratamento diferenciadas. Esta classificação considera o *status* dos receptores hormonais de estrógeno e progesterona, a superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) e o marcador de proliferação celular Ki67<sup>(6)</sup>. Neste contexto, os 4 subtipos principais do carcinoma da mama referem-se ao Luminal A, de melhor prognóstico e definido como receptor de estrógeno (RE) e/ou receptor de progesterona (RP) positivo, sem superexpressão de HER2 e Ki67 baixo (<14%); Luminal B, que possui prognóstico intermediário, com RE e/ou RP positivo e

Ki67 alto (>14%); HER2 superexpresso (ou positivo), que exibe receptores hormonais negativos e a superexpressão do HER2; e por fim, o subtipo triplo-negativo (TN) que possui negatividade para os receptores hormonais e para a superexpressão de HER2<sup>(6)</sup>.

Ainda, os carcinomas de mama classificados pela expressão de RE e RP possuem diferentes características clínicas, patológicas e moleculares<sup>(7)</sup>. Esses receptores são expressos tanto no epitélio quanto no estroma mamário<sup>(8-10)</sup>. Postula-se que determinados fatores de risco estão intimamente associados com os tumores RE+ e RP+ e podem envolver mecanismos relacionados à exposição a estes hormônios<sup>(11, 12)</sup>.

Tem sido relatado que o hábito contínuo de tabagismo por pacientes com câncer pode diminuir a sobrevida<sup>(13)</sup>, aumentar o risco para cânceres secundário<sup>(14)</sup> e reduzir a efetividade do tratamento<sup>(15-20)</sup>, com conseqüente diminuição da qualidade de vida. Em conseqüência disso, os estudos relacionados ao tratamento do tabagismo no contexto oncológico vêm se destacando muito na área da pesquisa<sup>(21)</sup>.

O tabagismo tem sido estudado ao longo dos anos com resultados contraditórios, sendo reconhecido pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) também como um agente carcinogênico com limitada evidência de aumento do risco de câncer de mama em humanos<sup>(22)</sup>. Neste contexto, esta revisão demonstra que o tabagismo pode ser reconhecido como agente carcinogênico com evidência de aumento do risco de câncer de mama e levando a maior mortalidade em relação à paciente que nunca foi tabagista.

### ***Aspectos gerais da carcinogênese***

A iniciação do câncer pode ocorrer devido a modificações genéticas e/ou epigenéticas de uma ou mais células. A subsequente progressão tumoral é conseqüência do acúmulo de alterações em genes reguladores do crescimento e diferenciação celular que, geralmente, resultam na expansão clonal e seleção dessas células<sup>(23)</sup>.

As alterações genéticas relacionadas com o desenvolvimento do câncer envolvem principalmente a expressão aumentada de oncogenes e/ou à inativação de genes supressores tumorais, instabilidades cromossômicas, alterações nos genes de reparo do DNA, reativação da telomerase e alterações epigenéticas<sup>(24, 25)</sup>.

Dentro deste contexto, o desenvolvimento do câncer depende de genes chamados “genes críticos do câncer” – os quais contribuem para a tumorigênese. De modo geral, estes são divididos em duas classes principais, de acordo com o risco de surgimento decorrente de uma atividade aumentada ou diminuída de seu produto gênico. Os genes em que as mutações causam aumento em sua função são denominados de proto-oncogenes, e seus mutantes, as formas hiperativas, os oncogenes. Proto-oncogenes são genes normais presentes em todas as células, e com as mutações, os oncogenes podem adquirir uma nova função ou apenas terem sua atividade aumentada. Estão envolvidos em processos celulares importantes, tais como modulação do crescimento, proliferação e diferenciação celular<sup>(26)</sup>. Mutações em um único alelo destes genes podem promover o crescimento tumoral, sendo classificadas como dominantes<sup>(27)</sup>.

Já os genes em que ocorre diminuição ou perda de função são denominados genes supressores de tumor. Nestes as mutações são geralmente recessivas (apesar de alguns supressores tumorais terem efeito dominante negativo), isto é, os dois alelos presentes na célula somática diplóide devem ser inativados para que algum efeito em relação ao desenvolvimento tumoral possa ser observado<sup>(28)</sup>. Também atuam em processos muito importantes como regulação negativa do ciclo celular, reparo a danos de DNA e indução

da apoptose. Os genes de reparo a danos têm sido considerados como uma classe a parte de genes do câncer, dada sua importância no controle da homeostase celular<sup>(29)</sup>.

As alterações epigenéticas representam um mecanismo importante no desenvolvimento de vários tipos de câncer por alterar a expressão de genes críticos, podendo resultar na expressão aumentada de oncogenes e/ou na inativação de genes supressores tumorais<sup>(25)</sup>. O termo epigenética refere-se a todas as mudanças reversíveis e herdáveis no genoma funcional que não alteram a sequência de nucleotídeos do DNA. Existem três mecanismos principais de alterações epigenéticas: metilação do DNA, modificações de histonas e ação de RNAs não codificadores<sup>(30)</sup>. Os padrões de metilação de DNA são os mais estudados e melhor entendidos dentre estes mecanismos, embora modificações de histonas também sejam bastante discutidas<sup>(31,32)</sup>. Assim, a carcinogênese representa um processo em etapas, envolvendo alterações genéticas e epigenéticas. Isso explica porque o câncer pode se desenvolver anos após exposição à carcinógenos e a sua incidência aumenta com a idade, estando associado ao envelhecimento<sup>(33)</sup>.

Com o aumento do entendimento dos mecanismos moleculares da evolução do câncer, entendeu-se que esse conjunto de alterações que transformam células normais em malignas está relacionado a sinais celulares para prevenir seu crescimento e, em alguns casos, sinais que direcionam as células a apoptose. A maioria das células que adquire características potencialmente malignas não apresenta um tempo de vida longo, exceto algumas raras exceções na qual o defeito nas vias de sinalização e de apoptose permite a sobrevivência e uma consequente progressão maligna<sup>(34)</sup>. O carcinoma de mama não tem uma causa única e diversos fatores estão relacionados ao aumento do risco de desenvolver a doença, tais como: idade, fatores hereditários, fatores hormonais e fatores comportamentais/ambientais<sup>(35)</sup>.

Alguns fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama são bem conhecidos, como idade, fatores relacionados à vida reprodutiva da mulher, história familiar de câncer de mama, consumo de álcool, excesso de peso, sedentarismo, exposição à radiação ionizante e alta densidade do tecido mamário, definida como a razão entre o tecido glandular e o tecido adiposo da mama. A idade continua sendo um dos mais importantes fatores de risco. As taxas de incidência aumentam até os 50 anos. Após essa idade, o aumento ocorre de forma mais lenta, o que reforça a participação dos hormônios femininos na etiologia da doença. A história familiar está associada a um aumento no risco de cerca de duas a três vezes para o desenvolvimento desse tipo de neoplasia. Alterações em alguns genes, principalmente BRCA1 e BRCA2, aumentam o risco de desenvolver câncer de mama, embora essas mutações sejam raras e contribuam para uma parcela mínima dos casos<sup>(36)</sup>. O risco de câncer de mama devido à radiação ionizante é proporcional à dose e à frequência<sup>(35)</sup>, sendo que doses altas ou moderadas, como as que ocorrem nas mulheres expostas a tratamento de radioterapia no tórax, ou mesmo doses baixas e frequentes, como as que ocorrem em mulheres expostas a dezenas de exames de mamografia, parecem aumentar o risco<sup>(37)</sup>.

Dentre os fatores ambientais, o tabagismo tem sido alvo de estudos ao longo dos anos com resultados contraditórios e considerado um fator de risco bem estabelecido para muitos tipos comuns de câncer<sup>(38,39)</sup>.

## **Tabagismo**

O tabagismo aumenta o risco para inúmeros problemas de saúde, incluindo o câncer, distúrbios cardiovasculares e pulmonares<sup>(40, 41)</sup>.

Dentre os vários componentes químicos identificados no cigarro, muitos são considerados carcinógenos de acordo com a IARC. Atualmente, sabe-se que muitos desses carcinógenos do cigarro reagem com o DNA, resultando em aductos, que causam alterações genéticas. Heesch, Chang<sup>(42)</sup> forneceram evidências anatômicas e funcionais de que a nicotina induz angiogênese. Eles também mostraram que a nicotina acelera o crescimento do tumor e causa ateroma em associação com o aumento da neovascularização. Além disso, aumenta o crescimento endotelial e acelera o crescimento fibrovascular *in vivo*.

A associação entre câncer de mama e tabagismo ativo e passivo varia de acordo com a intensidade e o período de exposição. A exposição aos componentes do cigarro pode modificar mecanismos epigenéticos, de modo que a metilação/demetilação anormal do DNA pode causar instabilidade genômica, silenciamento de genes supressores de tumores ou ativação de oncogenes<sup>(43)</sup>.

A fumaça de cigarro contém mais de 7.000 produtos químicos, dos quais 69 são considerados carcinogênicos<sup>(44)</sup>, sendo que 20 foram confirmados como carcinógenos mamários<sup>(45)</sup>. Estudos em humanos indicam que os produtos químicos do cigarro podem atingir o tecido mamário<sup>(46)</sup>, com metabólitos do fumo do cigarro detectados no fluido mamário das fumantes<sup>(47)</sup>.

A associação entre o tabagismo e o risco de câncer de mama tem sido amplamente avaliada em estudos epidemiológicos, porém resultados discrepantes têm sido atribuídos à variação nos métodos de avaliação da exposição, ao consumo de álcool e à exposição passiva ao fumo<sup>(48)</sup>. Neste contexto, torna-se plausível uma revisão da literatura sobre o envolvimento do tabagismo com o câncer de mama.

## **Câncer de mama e tabagismo**

Foi demonstrado que os fumantes ativos durante 1 ano antes ao diagnóstico de câncer de mama apresentavam maior probabilidade de ir a óbito por câncer de mama. Mesmo as mulheres que continuaram a fumar após o diagnóstico eram mais propensas ao óbito quando comparadas a nunca fumantes. Ainda, quando realizada comparação com as mulheres que continuaram a fumar após o diagnóstico, aquelas que deixaram de fumar apresentaram menor taxa de mortalidade. Sendo assim, pacientes tabagistas que permanecem com o hábito de fumar antes ou depois do diagnóstico de neoplasia mamária foram associadas a uma maior mortalidade<sup>(49)</sup>.

Duan, Li<sup>(50)</sup>, ao realizar um estudo de meta-análise, indicaram que o tabagismo leva a maior mortalidade por câncer de mama em comparação com pacientes que nunca foram tabagistas. Ademais, em outro estudo de meta-análise envolvendo 39.725 casos, foi observado que maior consumo de cigarros com maior tempo de tabagismo está associado ao risco elevado de mortalidade por câncer de mama<sup>(51)</sup>.

Do ponto de vista epigenético, é conhecido que a metilação pode modificar determinados segmentos de DNA com presença de ilhas CpG, levando a uma alteração na expressão de genes<sup>(32)</sup>. Conway, Edmiston<sup>(52)</sup> realizaram um estudo envolvendo 933 ilhas CpGs em 517 tumores de mama invasivos para verificar se os padrões de metilação diferem pela exposição ao tabaco. De acordo com os resultados obtidos, diferenças modestas na metilação foram detectadas em tumores de fumantes comparados com

pacientes que nunca fumaram. Em análise estratificada, os tumores do subtipo receptores hormonais positivos de fumantes exibiram principalmente hipometilação em comparação com tumores de nunca fumantes. Além disso, a hipermetilação relacionada ao tabagismo foi mais pronunciada nos tumores com receptores hormonais positivos de pacientes de etnia negra quando comparados com etnia caucasiana. Portanto, tem sido sugerido que os padrões de metilação dos tumores mamários podem diferir em resposta a exposição ao fumo<sup>(52)</sup>.

Tem sido demonstrado, através de análises bioquímicas utilizando células tratadas com nicotina, que a proteína fosfatase  $Mg^{2+}/Mn^{2+}$  dependente 1F (PPM1F), uma fosfatase serina/treonina<sup>(53)</sup>, promove o câncer de mama induzido pelo tabagismo através da inativação de sinais induzidos pela proteína p53 fosforilada, uma proteína supressora tumoral. Neste contexto, é sugestivo de que a PPM1F pode ter um papel de mediador que ativa os sinais cancerígenos induzidos pelo tabagismo<sup>(54)</sup>.

Kispert, Schwartz<sup>(55)</sup> demonstraram pela primeira vez que o tabagismo leva a um aumento do fator ativador de plaquetas (PAF) e expressão do receptor PAF em células de câncer de mama humano. A produção de PAF poderia ser abolida em células de câncer de mama triplo-negativas por inibição de fosfolipase A2 independente de cálcio (iPLA2). Estes estudos indicaram que as vias metabólicas dependentes do iPLA2 desempenham um papel importante na iniciação ou progressão do tumor em fumantes, representando novos alvos terapêuticos para pacientes fumantes com câncer de mama.

De uma forma relevante, têm sido verificadas diferenças étnicas em relação ao risco de câncer de mama associadas à intensidade e à duração da exposição ao tabagismo. Connor, Baumgartner<sup>(56)</sup> verificaram que essas associações têm sido principalmente limitadas a mulheres do México. Além disso, ex-fumantes mexicanas, com histórico de consumo de álcool, têm aumento no risco de desenvolver câncer de mama. Neste contexto, Parada, Sun<sup>(57)</sup> realizaram um estudo na população de Carolina do Norte, nos Estados Unidos, a fim de examinar as diferenças raciais nas taxas de tabagismo no momento do diagnóstico de câncer de mama e subsequente sobrevivência entre mulheres afro-americanas e não-afro-americanas. Embora as taxas de tabagismo tenham sido semelhantes entre mulheres afro-americanas e não-afro-americanas, o risco de mortalidade para câncer de mama foi elevado entre as afro-americanas. O risco de mortalidade para câncer de mama também foi elevado entre os fumantes em relação aos nunca fumantes diagnosticados para o subtipo receptor de estrógeno negativo.

A população feminina com mutações herdadas em BRCA1 ou BRCA2 enfrentam riscos elevados no desenvolvimento de câncer de mama e ovário<sup>(58)</sup>. A identificação de fatores modificáveis é crítica para essa população de alto risco, frente a penetrância incompleta de uma mutação BRCA implicando em fatores exógenos independentes que podem modificar o risco de câncer<sup>(59)</sup>. Ko, Kim<sup>(60)</sup> apontaram, por meio de uma avaliação prospectiva, um risco aumentado e significativo no desenvolvimento de câncer de mama e ovário frente a um histórico de tabagismo. Em comparação com o grupo controle não fumante, o aumento da duração do tabagismo foi associado a um aumento significativo no risco de todos os cânceres e de câncer de mama, bem como um aumento no risco de câncer de ovário. Além disso, implicaram que essa população de alto risco confere um risco aumentado de desenvolver câncer de mama associado ao BRCA.

Takada, Kashiwagi<sup>(61)</sup>, ao realizar um estudo retrospectivo com 149 pacientes submetidos a quimioterapia pré-operatória para câncer de mama subtipo TN e HER2 superexpresso com e sem histórico de tabagismo, indicaram que tais subtipos estavam relacionados ao tabagismo e ao microambiente imunológico do tumor. Os linfócitos

infiltrantes de tumor e sua densidade foram também associados ao hábito de tabagismo pré-diagnóstico. Esses resultados demonstraram que as reações microimunes locais são ativadas por inflamação crônica nos microvasos, o que pode estar relacionado à liberação de antígenos como resultado de danos ao DNA relacionados ao tabagismo.

Gram, Park<sup>(62)</sup> realizaram um estudo no qual 79.890 mulheres com câncer de mama foram avaliadas com relação aos hábitos tabagistas. Comparadas com as que nunca fumaram, as que já fumaram tiveram um risco 9% maior de desenvolver câncer de mama. Também foram observadas associações diretas com o risco geral de desenvolver câncer de mama com relação ao tempo de duração do tabagismo, o número de cigarros fumados diariamente e número de maços por ano, além de uma associação inversa para idade de início do tabagismo. Neste estudo, também foi observado que mulheres que fumaram por mais de 5 anos antes de seu primeiro parto tiveram um risco geral maior de desenvolver câncer de mama, sendo de 31% em comparação com mulheres que nunca fumaram. Além disso, essas mulheres que começaram a fumar por mais de 5 anos antes do primeiro parto tiveram um risco maior para todas as quatro categorias de receptores hormonais: para tumores ER+ 37%, para ER- 44%, para PR + 33% e para PR - 60%.

Berrandou, Mulo<sup>(63)</sup> conduziram um estudo a partir de amostras de 1.201 mulheres com câncer de mama, objetivando investigar os efeitos combinados do risco de desenvolver câncer de mama de 585 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em 68 genes na via do metabolismo de xenobióticos (XM), além de comparar esses SNPs com o status tabagista das pacientes. Os resultados obtidos indicaram que a variação genética geral nesta via foi associada ao câncer de mama em mulheres na pré-menopausa. Esta associação foi influenciada principalmente pela variação genética nos genes *AKR1C2*, *ALDH1A3*, *CYP2C18*, *CYP2C19* e *NAT2*. Também foi descoberto que a associação de variação genética na via XM com câncer de mama estava presente em fumantes ou ex-fumantes, mas não em mulheres que nunca fumaram. Uma interação significativa entre tabagismo e variação genética foi detectada para toda a via XM e para *CYP3A43* e *COMT*. Os autores sugerem que essas descobertas com relação às variantes genéticas da via XM contribuem indiretamente para a hipótese de que exposições ambientais a agentes químicos, como os provenientes do tabaco, desempenham um papel na etiologia do câncer de mama.

Por conseguinte, este artigo de revisão indica que o tabagismo é um fator que leva a maior mortalidade por câncer de mama em relação ao paciente que nunca foi tabagista e ex-tabagista. Ainda há a necessidade de estudos para compreender melhor os mecanismos moleculares com intenção de obter um diagnóstico e prognóstico mais notório em nível de carcinoma mamário. Não obstante, o grande desafio é amenizar o consumo de cigarro na população mundial, numa diligência de pensar tanto em aspecto ambiental quanto em aspecto epidemiológico.

## AGRADECIMENTOS

À Pro-Reitoria de Extensão da Universidade Estadual de Londrina.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0. IARC CancerBase No. 11, 2013.
2. INCA, Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2019.
3. Boyle F, Forbes J. Breast cancer survivors. *Aust Fam Physician*, 37(10): 791, 2008.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 136(5): E359-86, 2015.
5. INCA, Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil, I.N.d.C.J.A.G.d. Silva, Editor. 2017: Rio de Janeiro.
6. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*, 22(8): 1736-47, 2011.
7. Althuis MD, Fergenbaum JH, Garcia-Closas M, Brinton LA, Madigan MP, Sherman ME. Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: a systematic review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13(10): 1558-68, 2004.
8. Haslam SZ, Shyamala G. Relative distribution of estrogen and progesterone receptors among the epithelial, adipose, and connective tissue components of the normal mammary gland. *Endocrinology*, 108(3): 825-30, 1981.
9. Daniel CW, Silberstein GB, Strickland P. Direct action of 17 betaestradiol on mouse mammary ducts analyzed by sustained release implants and steroid autoradiography. *Cancer Res*, 47(22): 6052-7, 1987.
10. Haslam SZ. The ontogeny of mouse mammary gland responsiveness to ovarian steroid hormones. *Endocrinology*, 125(5): 2766-72, 1989.
11. Yoo K, Tajima K, Park S, Kang D, Kim S, Hirose K, Takeuchi T, Miura S. Postmenopausal obesity as a breast cancer risk factor according to estrogen and progesterone receptor status (Japan). *Cancer Lett*, 167(1): 57-63, 2001.
12. Manjer J, Malina J, Berglund G, Bondeson L, Garne JP, Janzon L. Smoking associated with hormone receptor negative breast cancer. *Int J Cancer*, 91(4): p. 580-4, 2001.
13. Zhou W, Heist RS, Liu G, Park S, Neuberg DS, Asomaning K, Wain JC, Lynch TJ, Christiani DC. Smoking cessation before diagnosis and survival in early stage non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*, 53(3): 375-380, 2006.

14. Garces YI, Schroeder DR, Nirelli LM, Croghan GA, Croghan IT, Foote RL, Hurt RD. Second primary tumors following tobacco dependence treatments among head and neck cancer patients. *Am J Clin Oncol*, 30(5): 531-539, 2007.
15. Rades D, Setter C, Schild SE, Dunst J. Effect of smoking during radiotherapy, respiratory insufficiency, and hemoglobin levels on outcome in patients irradiated for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 71(4): 1134-42, 2008.
16. Vander Ark W, DiNardo LJ, Oliver DS. Factors affecting smoking cessation in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*, 107(7): 888-92, 1997.
17. Tsao AS, Liu D, Lee JJ, Spitz M, Hong WK. Smoking affects treatment outcome in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 106(11): 2428-36, 2006.
18. Carter CL, Key J, Marsh L, Graves K. Contemporary Perspectives in Tobacco Cessation: What Oncologists Need to Know. *The oncologist* 6: 496-505, 2001.
19. Duarte RL, Luiz RR, Paschoal ME. The cigarette burden (measured by the number of pack-years smoked) negatively impacts the response rate to platinum-based chemotherapy in lung cancer patients. *Lung Cancer*, 61(2): 244-54, 2008.
20. Browman GP, Mohide EA, Willan A, Hodson I, Wong G, Grimard L, MacKenzie RG, El-Sayed S, Dunn E, Farrell S. Association between smoking during radiotherapy and prognosis in head and neck cancer: a follow-up study. *Head Neck*, 24(12): 1031-7, 2002.
21. Gritz ER, Fingeret MC, Vidrine DJ, Lazev AB, Mehta NV, Reece GP. Successes and failures of the teachable moment. *Cancer*, 106(1):17-27, 2006.
22. IARC. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans. *IARC Monographs Vol. 1-117*. 2016.
23. Polyak K. Breast cancer: origins and evolution. *J Clin Invest*, 117(11): 3155-63, 2007.
24. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61(5): 759-67, 1990.
25. Rodenhiser D, Mann M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *CMAJ*, 174(3): 341-8, 2006.
26. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. 9th edition, 2015.
27. Knudson AG Jr. Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. *Cancer Res*, 45(4): 1437-43, 1985.
28. Alberts BBD, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. *Biologia Molecular da Célula*. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

29. Weinberg RA. Tumor suppressor genes. *Science*, 254(5035): 1138-46, 1991.
30. Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nat Rev Genet*, 17: 487, 2016.
31. Feinberg AP, Epigenetics at the Epicenter of Modern Medicine. *Jama*, 299(11): 1345, 2008.
32. Osborne A. The role of epigenetics in human evolution. *Bioscience Horizons: The International Journal of Student Research*, 10, 2017.
33. Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. *Trends Genet*, 9(4): 138-41, 1993.
34. Vousden KH, Lu X. Live or let die: the cell's response to p53. *Nat Rev Cancer*, 2(8): 594-604, 2002.
35. Trichopoulos D, Adami HO, Ekblom A, Hsieh CC, Lajou P. Early life events and conditions and breast cancer risk: from epidemiology to etiology. *Int J Cancer*, 122(3): 481-5, 2008.
36. INCA, Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2014.
37. Golubicic I, Borojevic N, Pavlovic T. Risk factors for breast cancer: is ionizing radiation among them? *J BUON*, 13(4): 487-94, 2008.
38. Lee PN, Forey BA, Coombs KJ. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence in the 1900s relating smoking to lung cancer. *BMC Cancer*, 12: 385, 2012.
39. IARC, Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 83. 2004.
40. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 36(1): 597-613, 1996.
41. Asma S, Song Y, Cohen J, Eriksen M, Pechacek T, Cohen N, Iskander J; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC Grand Rounds: global tobacco control. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 63(13): 4, 2014.
42. Heeschen C, Chang E, Aicher A, Cooke JP. Endothelial progenitor cells participate in nicotine-mediated angiogenesis. *J Am Coll Cardiol*, 48(12): 2553-2560, 2006.
43. Callahan CL, Bonner MR, Nie J, Wang Y, Tao MH, Shields PG, Marian C, Eng KH, Trevisan M, Freudenheim JL. Active and secondhand smoke exposure throughout life and DNA methylation in breast tumors. *Cancer causes control*, 30(1): 53-62, 2019.

44. Gao J, Ke Q, Ma H, Wang Y, Zhou Y, Hu Z, Zhai X, Wang X, Qing J, Chen W, Jin G, Liu J, Tan Y, Wang X, Shen H. Functional polymorphisms in the cyclooxygenase 2 (COX-2) gene and risk of breast cancer in a Chinese population. *J Toxicol Environ Health A*, 70(11): 908-915, 2007.
45. Johnson KC, Miller AB, Collishaw NE, Palmer JR, Hammond SK, Salmon AG, Cantor KP, Miller MD, Boyd NF, Millar J, Turcotte F. Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk (2009). *Tob Control*, 20(1): p. e2, 2011.
46. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol*, 10(11): 1033-4, 2009.
47. Petrakis NL, Maack CA, Lee RE, Lyon M. Mutagenic activity in nipple aspirates of human breast fluid. *Cancer Res*, 40(1): 188-9, 1980.
48. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Diver WR, Hannan LM, Thun MJ. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 105(8): 515-25, 2013.
49. Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Titus LJ, Egan KM, Baron JA, Willett WC. Cigarette Smoking Before and After Breast Cancer Diagnosis: Mortality From Breast Cancer and Smoking-Related Diseases. *J Clin Oncol*, 34(12): 1315-1322, 2016.
50. Duan W, Li S, Meng X, Sun Y, Jia C. Smoking and survival of breast cancer patients: A meta-analysis of cohort studies. *Breast*, 33: 117-124, 2017.
51. Wang K, Li F, Zhang X, Li Z, Li H. Smoking increases risks of all-cause and breast cancer specific mortality in breast cancer individuals: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies involving 39725 breast cancer cases. *Oncotarget*, 7 (50), 2016.
52. Conway K, Edmiston SN, Parrish E, Bryant C, Tse CK, Swift-Scanlan T, McCullough LE, Kuan PF. Breast tumor DNA methylation patterns associated with smoking in the Carolina Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res Treat*, 163(2): 349-361, 2017.
53. Hoon JL, Li HY, Koh CG. POPX2 phosphatase regulates cell polarity and centrosome placement. *Cell Cycle*, 2014. 13(15): p. 2459-2468.
54. Tu SH, Lin YC, Huang CC, Yang PS, Chang HW, Chang CH, Wu CH, Chen LC, Ho YS. Protein phosphatase Mg<sup>2+</sup>/Mn<sup>2+</sup> dependent 1F promotes smoking-induced breast cancer by inactivating phosphorylated-p53-induced signals. *Oncotarget*, 7(47), 2016.
55. Kispert S, Schwartz T, McHowat J. Cigarette Smoke Regulates Calcium-Independent Phospholipase A2 Metabolic Pathways in Breast Cancer. *Am J Pathol*, 187(8): 1855-1866, 2017.

56. Connor AE, Baumgartner KB, Baumgartner RN, Pinkston CM, Boone SD, John EM, Torres-Mejía G, Hines LM, Giuliano AR, Wolff RK, Slattery ML. Cigarette Smoking and Breast Cancer Risk in Hispanic and Non-Hispanic White Women: The Breast Cancer Health Disparities Study. *J Womens Health*, 25(3): 299-310, 2016.
57. Parada H Jr, Sun X, Tse CK, Olshan AF, Troester MA, Conway K. Active smoking and survival following breast cancer among African American and non-African American women in the Carolina Breast Cancer Study. *Cancer Causes & Control*, 28(9): 929-938, 2017.
58. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 266 (5182): 66-71, 1994.
59. Nkondjock A, Ghadirian P. Epidemiology of breast cancer among BRCA mutation carriers: an overview. *Cancer Lett*, 205(1): p. 1-8, 2004.
60. Ko KP, Kim SJ, Huzarski T, Gronwald J, Lubinski J, Lynch HT, Armel S, Park SK, Karlan B, Singer CF, Neuhausen SL, Narod SA, Kotsopoulos J; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. The association between smoking and cancer incidence in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer*, 142(11): 2263-2272, 2018.
61. Takada K, Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Takahashi K, Fujita H, Takashima T, Tomita S, Hirakawa K, Ohira M. Clinical verification of the relationship between smoking and the immune microenvironment of breast cancer. *J Transl Med*, 17(1): 13, 2019.
62. Gram IT, Park SY, Maskarinec G, Wilkens LR, Haiman CA, Le Marchand L. Smoking and breast cancer risk by race/ethnicity and oestrogen and progesterone receptor status: the Multiethnic Cohort (MEC) study. *Int J Epidemiol*, 48(2): 501-511, 2019.
63. Berrandou T, Mulot C, Cordina-Duverger E, Arveux P, Laurent-Puig P, Truong T, Guénel P. Association of breast cancer risk with polymorphisms in genes involved in the metabolism of xenobiotics and interaction with tobacco smoking: A gene-set analysis. *Int J Cancer*, 144(8): 1896-1908, 2019.