

**FATORES SOCIODEMOGRÁFICOS, ESTILO DE VIDA,  
BIOMARCADORES E SUBTIPOS MOLECULARES EM  
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**

**JOSÉ EUDERALDO COSTA GOMES FILHO**

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para  
obtenção do título de Mestre em Ciências  
Área de concentração: Oncologia**

**Orientadora: Profa. Dra. Maria Paula Curado  
Co-orientadora: Dra. Rossana Verónica Mendoza López**

**São Paulo  
2022**

*“Não existe evolução sem mudanças”  
Autor desconhecido.*

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, que nunca me pressionaram e nem exigiram que eu seguisse um caminho. Mesmo sem concordar com alguns dos meus passos, sempre se mostraram um porto seguro no qual eu posso me apoiar e ser acolhido.

À Dra. Maria Paula, que é para mim muito mais do que uma orientadora! Não tenho nem palavras para descrever o meu sentimento de gratidão. Muito obrigado por tudo.

À Dra. Rossana López, co-orientadora e estatística, pela paciência em ensinar, instrução e conselhos fortalecedores em momentos que fraquejei.

À Dra. Gisele Fernandes, epidemiologista e amiga, pelas contribuições fundamentais no processo de elaboração desta dissertação.

Ao Msc. Diego Rodrigues, pela solidariedade e amizade.

Sinto-me presenteado por ter conhecido e convivido com vocês.

Ao meu tio Edvaldo e sua esposa Luciana por terem me acolhido como um filho durante o período da pós-graduação. Sem esse apoio eu não teria nem feito a seleção para um mestrado fora do meu estado. Obrigado!

## RESUMO

Gomes Filho JEC. **Fatores sociodemográficos, estilo de vida, biomarcadores e subtipos moleculares em pacientes com câncer de mama.** [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2022.

**INTRODUÇÃO:** A estimativa mundial de novos casos de câncer de mama para o ano de 2020 foi de 2,26 milhões e representou a quinta causa de morte por câncer. A forma de acesso ao tratamento entre os centros públicos e privados são diferentes. Além disso, a depender da histologia e história clínica, há diferentes prognósticos e respostas terapêuticas. Essas diferenças podem ser justificadas, em parte, pela existência de diversos subtipos moleculares.

**OBJETIVO:** Descrever o perfil sociodemográfico, estilo de vida e biomarcadores em pacientes com câncer de mama. **MÉTODO:** Estudo transversal integrante do Projeto MIDMAMA. Foram incluídas 589 pacientes do sexo feminino com idade acima de 18 anos e diagnóstico de câncer de mama invasivo. Seguiu-se o preconizado no consenso de St. Gallen 2015. As variáveis qualitativas foram apresentadas de forma descritiva como frequências e porcentagens. A associação foi verificada por meio do teste qui-quadrado de Pearson ou teste Exato de Fisher. O nível de significância adotado foi de 5% para os testes de hipóteses. As análises foram realizadas no software estatístico SPSS for Windows v.23 e no Stata/MP 14.0 for Windows. **RESULTADOS:** Foi identificada associação entre o subtipo molecular e estadiamento clínico ( $p < 0,001$ ) e patológico ( $p < 0,001$ ), morfologia ( $p < 0,001$ ), grau histológico ( $p < 0,001$ ) e grau nuclear ( $p < 0,001$ ). Em relação ao acesso ao tratamento houve associação com a faixa etária ( $p = 0,008$ ), convivência marital ( $p < 0,001$ ), anos de estudo ( $p < 0,001$ ), consumo de tabaco ( $p = 0,003$ ) e consumo de bebida alcoólica ( $p = 0,008$ ), realização de mamografia ( $p < 0,001$ ) e número de filhos ( $p < 0,001$ ). **CONCLUSÃO:** O estudo revelou que a maioria dos cânceres de mama era receptor hormonal positivo subtipo luminal B HER2-, o estadiamento clínico I foi o mais frequente. As pacientes tratadas pelo sistema público de saúde apresentaram

maior vulnerabilidade social, uma vez que apresentaram menor proporção de convívio marital, menor escolaridade, menor frequência da realização da mamografia antes dos 40 anos.

**Descritores:** Neoplasias da mama. Subtipo molecular. Biomarcadores tumorais. Epidemiologia. Estudo transversal.

## ABSTRACT

Gomes Filho JEC. **Sociodemographic factors, lifestyle, biomarkers and molecular subtypes in patients with breast cancer.** [Dissertation]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2022.

**INTRODUCTION:** The world estimate of new cases of breast cancer for the year 2020 was 2.26 million and represented the fifth leading cause of cancer death. The form of access to treatment between public and private centers is different. In addition, depending on the histology and clinical history, there are different prognoses and therapeutic responses. These differences can be explained, in part, by the existence of different molecular subtypes.

**OBJECTIVE:** To describe the sociodemographic profile, lifestyle and biomarkers in breast cancer patients. **METHODS:** Cross-sectional study part of the MIDMAMA Project. A total

of 589 female patients aged over 18 years and diagnosed with invasive breast cancer were included. It followed what was advocated in the consensus of St. Gallen 2015. Qualitative variables were presented descriptively as frequencies and percentages. The association was verified using Pearson's chi-square test or Fisher's exact test. The significance level adopted was 5% for the hypothesis tests. Analyzes were performed using SPSS statistical software for

Windows v.23 and Stata/MP 14.0 for Windows. **RESULTS:** An association was identified between molecular subtype and clinical ( $p<0.001$ ) and pathological ( $p<0.001$ ), morphology ( $p<0.001$ ), histological grade ( $p<0.001$ ) and nuclear grade ( $p<0.001$ ). Regarding access to treatment, there was an association with age group ( $p=0.008$ ), marital relationship ( $p<0.001$ ), years of study ( $p<0.001$ ), tobacco consumption ( $p=0.003$ ) and alcohol consumption ( $p=0.008$ ), mammography ( $p<0.001$ ) and number of children ( $p<0.001$ ). **CONCLUSION:** The study

revealed that the majority of breast cancers were hormone receptor positive luminal B HER2-subtype, clinical stage I was the most frequent. Patients treated by the public health system were

more socially vulnerable, since they had less marital life, less education, and a lower frequency of mammograms before age 40.

**Key words:** Breast neoplasms. Molecular subtype. Tumor biomarkers. Epidemiology. Cross-sectional study.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Fluxograma 1</b>	População de estudo.....	5
---------------------	--------------------------	---



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Classificação morfológica do câncer de mama.....	4
<b>Tabela 2</b>	Variáveis de estudo.....	6
<b>Tabela 3</b>	Formas de realizar a classificação do Subtipo Molecular.....	9
<b>Tabela 4</b>	Classificação do Subtipo Molecular no câncer de mama.....	11
<b>Tabela 5</b>	Características sociodemográficas, estilo de vida, mamografia, rastreamento e histórico familiar associadas ao Subtipo Molecular de mulheres com câncer de mama atendidas no A.C.Camargo Cancer Center, 2017-2019.....	12
<b>Tabela 6</b>	Características de TNM e histopatológicas associadas ao Subtipo Molecular de mulheres com câncer de mama atendidas no A.C.Camargo Cancer Center, 2017-2019.....	15
<b>Tabela 7</b>	Características sociodemográficas, estilo de vida, mamografia, rastreamento e histórico familiar por tipo de acesso de mulheres com câncer de mama atendidas no A.C.Camargo Cancer Center, 2017-2019.....	17
<b>Tabela 8</b>	Características de TNM clínico e patológico, histopatológicas, biomarcadores e Subtipo Molecular por tipo de acesso de mulheres com câncer de mama atendidas no A.C.Camargo Cancer Center, 2017-2019.....	20

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

<b>CM</b>	Câncer de mama
<b>RE</b>	Receptor de estrógeno
<b>RP</b>	Receptor de progesterona
<b>TN</b>	Triplo negativo

## LISTA DE SIGLAS

<b>BRCA1</b>	Gene 1 do câncer de mama (BReast CAncer gene 1)
<b>BRCA2</b>	Gene 2 do câncer de mama (BReast CAncer gene 2)
<b>CID-O</b>	Classificação Internacional de Doenças para Oncologia
<b>HER 2</b>	Fator de crescimento da Epiderme Humana Receptor- tipo 2 ( <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> )
<b>WHO</b>	Organização Mundial de Saúde ( <i>World Health Organization</i> )

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	3
2.1 Objetivo geral: .....	3
2.2 Objetivos específicos:.....	3
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	3
3.1 Caracterização do estudo .....	3
3.2 População do estudo .....	3
3.3 Variáveis de estudo.....	5
3.4 Análise estatística .....	9
3.5 Aspectos éticos .....	10
<b>4. RESULTADOS</b> .....	10
<b>5. CONCLUSÃO</b> .....	24
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	25
<b>ANEXOS</b> .....	34
<b>Anexo 1</b> - Termo de aprovação do projeto pelo Comitê de Ética	
<b>Anexo 2</b> – Termo de aprovação do projeto inicial “Influência da Mídia no Diagnóstico do Câncer de mama por estágio clínico”	
<b>Anexo 3</b> – Variáveis sociodemográficas, estilo de vida, exame de mamografia, rastreamento e histórico familiar de mulheres com câncer de mama atendidas no A.C.Camargo Cancer Center, 2017-2019	
<b>Anexo 4</b> – Estadiamento e estágio clínico e patológico de mulheres com câncer de mama atendidas no A.C.Camargo Cancer Center, 2017-2019	

## 1. INTRODUÇÃO

Em 2020, a estimativa mundial de casos novos de câncer foi de 19,3 milhões e 9,96 milhões de óbitos. O câncer de mama (CM) representou 11,7% destes casos com previsão estimada de 2,26 milhões de casos novos. Foi a quinta causa de morte por câncer, sendo responsável por 684.996 mortes<sup>1</sup>. No Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, foram estimados 66.280 novos casos<sup>2</sup> de CM e, em 2019, 18.068 óbitos<sup>3</sup>, em São Paulo a estimativa para o mesmo período foi de 18.280 novos casos<sup>2</sup> e 4.665 óbitos<sup>3</sup>.

Os fatores de risco para o CM, são: idade, história reprodutiva, fatores endócrinos, comportamentais, ambientais e genéticos<sup>4</sup>. O CM pode ocorrer de forma esporádica, familiar e genética/hereditária. A forma esporádica é quando há desenvolvimento do tumor sem que haja histórico familiar e comprovação genética de hereditariedade do câncer. Agregação familiar de câncer, ou “câncer familiar” é evidenciada através da recorrência familiar de câncer, sem um padrão definido de herança, com tumores múltiplos e em idade precoce<sup>5-7</sup>. Os fatores genéticos/hereditários associados aos casos de CM estão relacionados à presença de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2<sup>8</sup>. As células com BRCA1 ou BRCA2 sofrem rearranjos por recombinação homóloga que resultam em morte celular, que levam ao surgimento de uma nova linhagem com habilidades de divisão autônoma e de potencial metastático<sup>9,10</sup>.

A maior parte das neoplasias malignas da mama são hormônio-dependentes. Na membrana da célula tumoral existem proteínas conhecidas como receptores, o status destes (positivo ou negativo) tem importantes implicações no diagnóstico, tratamento e sobrevida<sup>11</sup>. A imunomarcção de receptores para estrogênio (RE), progesterona (RP)<sup>12</sup>, HER2<sup>13</sup>, Ki-67<sup>14</sup>, e e-caderina<sup>15</sup> são importantes no diagnóstico e planejamento terapêutico do CM.

O receptor de estrogênio alfa, um fator de transcrição induzível por ligação codificado pelo gene ESR1, é um mediador chave da sinalização de estrogênio no CM RE positivo<sup>16</sup>. Alguns subtipos de receptores exercem o controle direto sobre os aparelhos de transcrição genética através da ligação dos cistromes de cromatina onde se monta em grandes complexos multiproteicos funcionais<sup>17</sup>. Estes complexos compreendem vários parceiros moleculares dotados de diferentes funções, incluindo co-reguladores<sup>18</sup> e moduladores epigenéticos<sup>19</sup> que provocam alterações na expressão genética e consecutivo desenvolvimento e progressão do CM<sup>20</sup>.

Os RP estão intimamente relacionados à família de receptores de esteroides e estão ligados à progressão do CM<sup>21</sup> pois levam a uma divisão celular descontrolada<sup>22</sup>, contudo o papel proliferante é controverso<sup>23</sup>.

O HER2 é um receptor transmembrana necessário à proliferação e a sobrevivência das células normais. Em torno de 20% das células do carcinoma de mama tem esse receptor aumentado, o que confere maior agressividade e resistência aos tratamentos quimioterápicos. Com o desenvolvimento do anticorpo monoclonal que bloqueia a ativação do HER2, essa desvantagem foi equilibrada e as chances de sobrevivência dessas pacientes aumentaram de forma significativa<sup>24</sup>.

A avaliação da porcentagem do Ki-67 refere-se a uma maneira comum de medir a taxa de proliferação das células malignas. Em geral, quanto maior a taxa de proliferação, mais agressivo é o tumor<sup>25</sup>. A e-caderina exerce importante papel na regulação da adesão intercelular em tecidos epiteliais. No CM parece existir uma significativa correlação entre a perda da expressão da e-caderina e outros indicadores clínicos de prognóstico ruim, como o tamanho tumoral e metástase axilar<sup>26</sup>.

Os tumores mamários, a depender da histologia e história clínica, apresentam diferentes prognósticos e respostas terapêuticas. Essas diferenças podem ser justificadas, em parte, pela existência de diversos subtipos moleculares do carcinoma de mama<sup>27</sup>. Os tumores que têm RE e/ou RP positivos e HER2 negativos são considerados de melhor prognóstico. Os subtipos com HER2 positivo, não importando se os RE e/ou RP são positivos ou negativos, tem um prognóstico intermediário. Finalmente, os subtipos com RE, RP e HER2 negativos, também chamados de triplo negativos (TN), são considerados de pior prognóstico quando comparados aos outros grupos<sup>28</sup>. A quimioterapia é eficaz para tratar CM TN, entretanto, tratamentos como a terapia hormonal com estrogênio, progesterona e HER2 são ineficazes, pois as células malignas não possuem estes receptores<sup>29</sup>. Este tumor ocorre em cerca de 15% dos CM diagnosticados no Brasil<sup>30</sup>.

Existem diferenças no acesso ao tratamento do câncer de mama entre centros de saúde público e Saúde Suplementar<sup>30,31</sup>. Estudos que avaliam o subtipo molecular e aspectos clínicos de mulheres portadoras de CM invasivo em populações miscigenadas como a brasileira poderá identificar características próprias desta população assim como o padrão de acesso ao tratamento. Desta forma, na população brasileira há poucos estudos<sup>30,32</sup> que avaliaram o subtipo molecular, as características clínicas e acesso ao tratamento em pacientes com CM invasivo.

## **2. OBJETIVOS**

### 2.1 Objetivo geral:

Analisar o perfil sociodemográfico, estilo de vida, biomarcadores e subtipo molecular em pacientes com câncer de mama invasivo.

### 2.2 Objetivos específicos:

- Analisar o tipo de acesso ao tratamento associado a variáveis sociodemográficas e clínicas nestas pacientes.
- Analisar os subtipos moleculares associado a variáveis sociodemográficas e clínicas.

## **3. MATERIAL E MÉTODOS**

### 3.1 Caracterização do estudo

Trata-se de uma estudo transversal vinculado ao Projeto departamental “MIDMAMA – Mídia e Câncer de Mama”, coordenado pelo grupo de Epidemiologia e Estatística do Hospital AC Camargo Cancer Center, e teve início com a pesquisa do aluno de doutorado José de Moura Leite Netto que analisou a “Influência da mídia no diagnóstico do câncer de mama por estágio clínico” e defendeu a tese em 2019<sup>33</sup>.

### 3.2 População do estudo

Foram incluídas as pacientes do sexo feminino com idade acima de 18 anos atendidas no Hospital A.C. Camargo Cancer Center, e entrevistadas no período de 10/05/2017 a 12/11/2019 com diagnóstico de CM invasivo CID-O-3 C50<sup>34</sup> e características morfológicas, conforme Tabela 1.

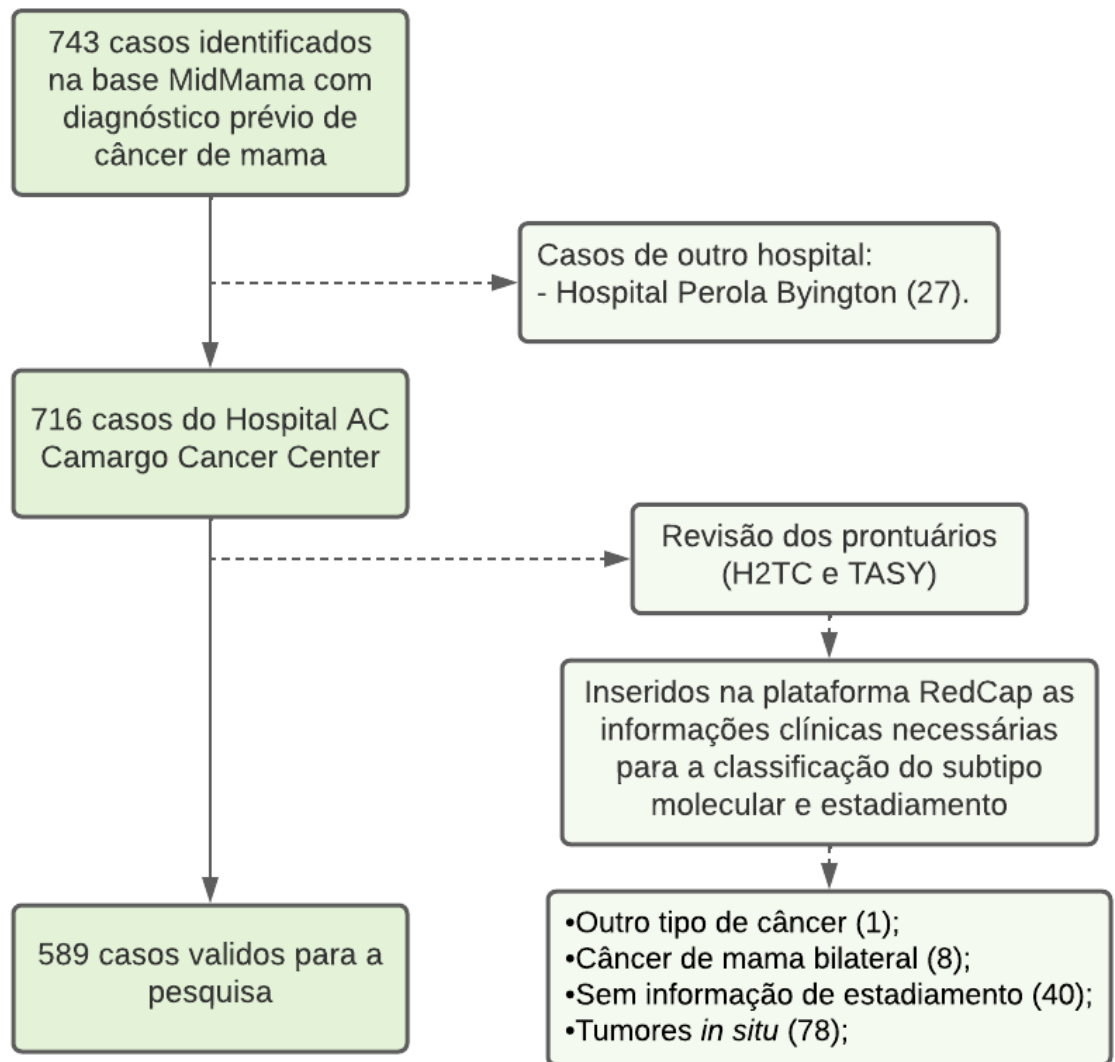
**Tabela 1** – Classificação morfológica do câncer de mama (CID-O-3 C50<sup>34</sup>)

<b>Codificação</b>	<b>Morfologia</b>
8032/3	Carcinoma fusocelular, SOE
8035/3	Carcinoma com células gigantes tipo osteoclasto
8041/3	Carcinoma neuroendócrino de células pequenas
8070/3	Carcinoma escamocelular, SOE
8200/3	Carcinoma adenóide cístico
8201/3	Carcinoma cribriforme, SOE
8211/3	Adenocarcinoma tubular
8246/3	Carcinoma neuroendócrino, SOE
8290/3	Adenocarcinoma oxifílico
8314/3	Carcinoma rico em lípidos
8315/3	Carcinoma rico em glicogênio
8410/3	Adenocarcinoma sebáceo
8430/3	Carcinoma mucoepidermóide
8500/3	Carcinoma ductal infiltrante, SOE
8502/3	Carcinoma secretor da mama
8503/3	Adenocarcinoma papilar intraductal com invasão
8507/3	Carcinoma micropapilar invasivo da mama
8510/3	Carcinoma medular, SOE
8513/3	Carcinoma medular atípico
8520/3	Carcinoma lobular, SOE
8522/3	Carcinoma ductal infiltrante e lobular
8525/3	Adenocarcinoma polimorfo de baixo grau
8550/3	Carcinoma de células acinosas
8570/3	Adenocarcinoma com metaplasia escamosa
8571/3	Adenocarcinoma com metaplasia cartilaginosa e óssea
8572/3	Adenocarcinoma com metaplasia fusocelular
8574/3	Adenocarcinoma com diferenciação neuroendócrina
8575/3	Carcinoma metaplásico, SOE
8982/3	Carcinoma mioepitelial maligno

Foram excluídos os casos de pacientes com diagnóstico de outro tipo de câncer, casos de CM bilateral, sem informação de estadiamento e tumores microinvasivos (Fluxograma 1).



**Fluxograma 1 – População de estudo**



**Fonte:** dados da pesquisa

Assim, obteve-se 589 casos de tumores invasivos e unilateral de mama atendidos no hospital AC Camargo Cancer Center na base de dados MIDMama.

### 3.3 Variáveis de estudo

As variáveis analisadas foram extraídas do Questionário MIDMAMA conforme Tabela 2.

**Tabela 2** – Variáveis de estudo

<b>Variáveis</b>	<b>Categorias</b>	<b>Descrição</b>
Acesso	Saúde Suplementar; Saúde Pública	As categorias atendimentos privados e Planos de saúde foram agrupadas em Saúde Suplementar.
Idade	<40 anos; 40 a 49 anos; ≥50 anos	-
Convivência marital	Sim; Não.	-
Escolaridade (anos de estudo)	≤ 11 anos; > 11 e ≤ 14 anos; > 14 anos	-
Etnia	Branco; Negro; Amarelo.	As etnias ‘negro’ e ‘pardo’ foram agrupadas.
Exerce ou exerceu atividade remunerada	Sim; Não.	-
Fuma atualmente	Nunca fumou; Fumava no passado; Fuma atualmente.	-
Consome álcool atualmente	Nunca consumiu; Consumo de álcool no passado; Consome atualmente.	-
Residência	Própria; Não própria	As categorias “alugada”, “fornecida pelo governo ou empresa que trabalha”, “pertence aos pais”, “emprestada/favor” e “outros” foram agrupadas em não própria.
IMC	Baixo peso; Eutrófico; Sobrepeso; Obesidade	O Índice de Massa Corporal (IMC) foi categorizado de acordo com a classificação da WHO <sup>35</sup> para indivíduos abaixo de 60 anos e da OPAS <sup>36</sup> para indivíduos com 60 anos ou mais.
Variação de peso no último ano	Variação de peso	-
Idade da primeira mamografia	<40 anos; 40 a 49 anos; ≥50 anos	-
Realização da mamografia sempre que solicitado	Sim; Não.	-

**Con/Tabela 2**

<b>Variáveis</b>	<b>Categorias</b>	<b>Descrição</b>
Tempo entre o pedido e a realização da última mamografia	0 a 30 dias; 31 a 60 dias; > 60 dias	-
Tempo entre a realização da última mamografia e a consulta médica	0 a 30 dias; 31 a 60 dias; > 60 dias	-
Suspeita médica de câncer de mama no exame clínico	Sim; Não.	-
Especialidade médica que suspeitou de câncer de mama	Mastologista; Ginecologista; Outros	As categorias oncologista e outro foram agrupadas em outros.
Histórico de câncer na família	Sim; Não.	-
Histórico de câncer de mama na família	Sim; Não.	-
Tumor Primário clínico	T1-T2; T3-T4	As categorias T1, T1a, T1b, T1c foram agrupadas em T1; T4, T4a, T4b, T4c e T4d em T4
Linfonodos clínico	N0; N+	As categorias N1, N1mi, N2, N2a, N2b, N3, N3a, N3b e N3c foram agrupadas em N+
Metástase clínico	M0; M1	-
Tumor Primário patológico	T0; T1-T2; T3-T4	As categorias T1, T1a, T1b, T1c foram agrupadas em T1; T4, T4a, T4b, T4c e T4d em T4
Linfonodos patológico	N0; N+	As categorias N1, N1mi, N2, N2a, N2b, N3, N3a, N3b e N3c foram agrupadas em N+
Metástase patológico	M0; M1	-
Morfologia-patologia	Carcinoma ductal invasivo; Carcinoma lobular invasivo; Subtipos especiais de carcinoma invasivo	-
Grau Histológico	G1; G2; G3	-
Grau Nuclear	1; 2; 3	-
Estrógeno	Positivo; Negativo	-
Progesterona	Positivo; Negativo	-
HER2	Positivo; Negativo	-
Ki-67	Positivo; Negativo	-
E-Caderina	Positivo; Negativo	-

**Con/Tabela 2**

<b>Variáveis</b>	<b>Categorias</b>	<b>Descrição</b>
Subtipo molecular	Luminal A; Luminal B HER2 +; Luminal B HER2-; Triplo negativo; HER2+	Utilizou-se o modelo proposto no Consenso de St. Gallen (2015) como exemplificado no Quadro 3
Estádio clínico	I; II; III; IV	Determinado de acordo com a oitava edição do <i>AJCC Cancer Staging Manual</i> . Contudo, houve o agrupamento de IA e IB em I; IIA e IIB em II; IIIA, IIIB e IIIC em III
Estádio clínico	I; II; III; IV	Determinado de acordo com a oitava edição do <i>AJCC Cancer Staging Manual</i> . Contudo, houve o agrupamento de IA e IB em I; IIA e IIB em II; IIIA, IIIB e IIIC em III

Os biomarcadores foram avaliados por imunofenotipagem. As classificações do subtipo molecular segundo Rosa et al. (2020)<sup>30</sup>, Serrano-Gomez, Fejerman e Zabaleta (2018)<sup>37</sup>, St. Gallen (2011), St. Gallen (2013) e St. Gallen (2015) estão descritas na Tabela 3.

**Tabela 3** – Formas de realizar a classificação do subtipo molecular

<b>Referência</b>	<b>Critérios de classificação</b>
Rosa et al. (2020) <sup>30</sup>	<u>Luminal A</u> : RE+ e/ou RP+, HER2-, GN 1 ou 2; <u>Luminal B HER2-</u> : RE+ e/ou RP+, HER2-, GN 3; <u>Luminal B HER2+</u> : RE+ e/ou RP, HER2+, qualquer GN; <u>HER2 + (não luminal)</u> : RE- e RP-, HER2+, qualquer GN; <u>Tripla negativo</u> : RE-, RP-, HER2-, qualquer GN
Serrano-Gomez, Fejerman e Zabaleta (2018) <sup>37</sup>	<u>Luminal A</u> : RE+ e/ou RP+, HER2-; <u>Luminal B</u> : RE+ e/ou RP+, HER2+; <u>HER2 + (não luminal)</u> : RE- e RP-, HER2+; <u>Tripla negativo</u> : RE-, RP-, HER2-.
St. Gallen (2011)	<u>Luminal A</u> : RE+ e/ou RP+, HER2-; Ki-67 <14%; <u>Luminal B HER2-</u> : RE+ e/ou RP+, HER2-; Ki-67 ≥14% <u>Luminal B HER2+</u> : RE+, HER2+, qualquer Ki-67; <u>HER2 + (não luminal)</u> : RE- e RP-, HER2 +, qualquer Ki-67; <u>Tripla negativo</u> : RE-, RP-, HER2-, qualquer Ki-67;
St. Gallen (2013)	<u>Luminal A</u> : RE+, RP ≥ 20%, HER2-; Ki-67 <20%; <u>Luminal B HER2-</u> : RE+, RP <20%, HER2-; Ki-67 ≥20% <u>Luminal B HER2+</u> : RE+, HER2+, qualquer Ki-67; <u>HER2 + (não luminal)</u> : RE- e RP-, HER2+, qualquer Ki-67; <u>Tripla negativo</u> : RE-, RP-, HER2-, qualquer Ki-67;
St. Gallen (2015)	<u>Luminal A</u> : RE+ e/ou RP+, HER2-; Ki-67 <30%; <u>Luminal B HER2-</u> : RE+ e/ou RP+, HER2-; Ki-67 ≥30% <u>Luminal B HER2+</u> : RE+, HER2+, qualquer Ki-67; <u>HER2 + (não luminal)</u> : RE- e RP-, HER2+, qualquer Ki-67; <u>Tripla negativo</u> : RE-, RP-, HER2-, qualquer Ki-67;

### 3.4 Análise estatística

As variáveis qualitativas foram apresentadas de forma descritiva como frequências e porcentagens. A associação foi verificada por meio do teste qui-quadrado de Pearson ou pelo teste Exato de Fisher. O nível de significância adotado foi de 5% para os testes de hipóteses.

As análises foram realizadas nos softwares estatísticos Statistical Package for the Social Sciences SPSS for Windows v.23<sup>38</sup> e no Stata/MP 14.0 for Windows<sup>39</sup>.

### 3.5 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi submetido para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center e aprovado em 02/06/2020 (Nº 2217/16B) (Anexo 1), como parte do projeto inicial “Influência da Mídia no Diagnóstico do Câncer de mama por estágio clínico” aprovado pelo CEP em 10/08/2016 com o número 2217/16 (Anexo 2).

## 4. RESULTADOS

Das pacientes incluídas neste estudo (589 pacientes), 57,9% com idade maior ou igual a 50 anos, 55,7% com mais de 14 anos de escolaridade, 76,1% eram brancas, o acesso ao tratamento mais frequente foi a saúde suplementar 59,6%, e 37,9% tinham IMC eutrófico. A maioria das mulheres (92,8%) fizeram a primeira mamografia antes dos 50 anos; 91,9% realizaram o exame entre 0 e 30 dias após a solicitação médica. Durante a consulta, houve suspeita de CM em 79,6% dos casos; 70,5% das mulheres referiram histórico de câncer na família (Anexo 3).

Quanto ao estadiamento clínico e patológico, houve maior frequência do T1-T2, N0; M0. O carcinoma ductal invasivo foi o mais frequente, assim como o grau histológico 2, grau nuclear 3, RE positivo, RP positivo, HER2 negativo, Ki-67 positivo, estágio clínico II; Luminal B (Anexo 4).

Ao classificar o subtipo molecular de acordo com os autores, nota-se que o TN e o HER2+ não muda (Tabela 3). Contudo, há variação no que tange à forma de classificar o luminal A e o luminal B. Rosa et al. (2020)<sup>30</sup>, St. Gallen (2011), St. Gallen (2013) e St. Gallen (2015) classificam o subtipo luminal B em dois, a depender da positividade do HER2.

De acordo com St. Gallen (2011), St. Gallen (2013) e St. Gallen (2015), a presente pesquisa demonstra haver maior frequência de luminal B HER2 negativo. Porém, ao seguir Serrano-Gomez, Fejerman e Zabaleta (2018)<sup>37</sup>, há maior representatividade de luminal A (Tabela 4). Neste estudo adotou-se o consenso de St. Gallen (2015) para a classificação do subtipo Molecular.

**Tabela 4** – Classificação do subtipo molecular no câncer de mama

Autores Subtipo Molecular	Rosa et al. (2020) <sup>30</sup>	Serrano-Gomez, Fejerman, Zabaleta (2018) <sup>37</sup>	St. Gallen (2011)	St. Gallen (2013)	St. Gallen (2015)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Luminal A	176 (30,1)	370 (63,2)	81 (13,8)	97 (16,6)	171 (29,3)
Luminal B	-	93 (15,9)	-	-	-
Luminal B HER2-	194 (33,2)	-	289 (49,4)	273 (46,7)	198 (33,9)
Luminal B HER2+	93 (15,8)	-	93 (15,9)	93 (15,8)	93 (15,9)
Triplo negativo	83 (14,2)	83 (14,2)	83 (14,2)	83 (14,2)	83 (14,2)
HER2+	39 (6,7)	39 (6,7)	39 (6,7)	39 (6,7)	39 (6,7)

A análise do subtipo molecular com as variáveis sociodemográficas, estilo de vida, mamografia, rastreamento e histórico familiar demonstrou haver associação entre a idade e suspeita médica prévia de câncer de mama no exame clínico. Todas as classificações do subtipo molecular do câncer de mama invasivo apresentaram maior frequência na faixa-etária 50 anos ou mais (Tabela 5).

**Tabela 5** – Características sociodemográficas, estilo de vida, mamografia, rastreamento e histórico familiar associadas ao subtipo molecular de mulheres com câncer de mama atendidas no A.C.Camargo Cancer Center, 2017-2019

Variáveis	Subtipo molecular					Valor de p
	Luminal A	Luminal B HER2-	Luminal B HER2+	HER2+	Triplo negativo	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Idade</b>						
<40 anos	18 (10,5)	29 (14,6)	24 (25,8)	7 (17,9)	19 (22,9)	0,040 <sup>1</sup>
40-49 anos	41 (24)	55 (27,8)	25 (26,9)	8 (20,5)	21 (25,3)	
≥50 anos	112 (65,5)	114 (57,6)	44 (47,3)	24 (61,6)	43 (51,8)	
<b>Convivência marital</b>						
Sim	72 (42,1)	75 (37,9)	39 (41,9)	18 (46,2)	34 (41)	0,856 <sup>1</sup>
Não	99 (57,9)	123 (62,1)	54 (58,1)	21 (53,8)	49 (59)	
<b>Escolaridade (anos de estudo)</b>						
≤ 11 anos	31 (18,1)	36 (18,2)	19 (20,4)	8 (20,5)	11 (13,3)	0,723 <sup>1</sup>
> 11 e ≤ 14 anos	37 (21,6)	56 (28,3)	26 (28)	12 (30,8)	22 (26,5)	
> 14 anos	103 (60,3)	106 (53,5)	48 (51,6)	19 (48,7)	50 (60,2)	
<b>Etnia</b>						
Branco	134 (78,4)	141 (71,6)	74 (79,5)	34 (89,5)	60 (72,3)	0,129 <sup>1</sup>
Preto/pardo	25 (14,6)	45 (22,8)	13 (14)	4 (10,5)	20 (24,1)	
Amarelo	12 (7)	11 (5,6)	6 (6,5)	0	3 (3,6)	
<b>Exerce ou exerceu atividade remunerada</b>						
Sim	158 (92,4)	175 (88,8)	80 (86)	31 (79,5)	75 (90,4)	0,156 <sup>1</sup>
Não	13 (7,6)	22 (11,2)	13 (14)	8 (20,5)	8 (9,6)	
<b>Acesso ao hospital</b>						
Saúde Suplementar	64 (66)	158 (57,9)	52 (55,9)	21 (53,8)	53 (63,9)	0,686 <sup>1</sup>
Sistema Público	33 (34)	115 (42,1)	41 (44,1)	18 (46,2)	30 (36,1)	
<b>Consumo de tabaco</b>						
Nunca fumou	121 (70,8)	131 (66,8)	75 (80,6)	27 (69,2)	63 (75,9)	0,099 <sup>1</sup>
Fumava no passado	33 (19,3)	50 (25,5)	14 (15,1)	11 (28,2)	18 (21,7)	
Fuma atualmente	17 (9,9)	15 (7,7)	4 (4,3)	1 (2,6)	2 (2,4)	
<b>Consumo álcool</b>						
Nunca consumiu	149 (87,1)	150 (76,6)	75 (80,6)	32 (84,2)	67 (80,7)	0,270 <sup>2</sup>
Consumo de álcool no passado	21 (12,3)	43 (21,9)	18 (19,4)	6 (15,8)	16 (19,3)	
Consome atualmente	1 (0,6)	3 (1,5)	0	0	0	
<b>Residência</b>						
Própria	144 (84,7)	158 (80,2)	70 (75,3)	31 (79,5)	68 (82,9)	0,427 <sup>1</sup>
Não própria	26 (15,3)	39 (19,8)	23 (24,7)	8 (20,5)	14 (17,1)	
<b>IMC</b>						
Baixo peso	9 (5,7)	11 (5,9)	8 (9,2)	1 (2,6)	2 (2,5)	0,584 <sup>1</sup>
Eutrófico	70 (44,6)	65 (34,9)	38 (43,7)	16 (42,1)	34 (42,5)	
Sobrepeso	42 (26,8)	57 (30,6)	17 (19,5)	10 (26,3)	21 (26,3)	
Obesidade	36 (22,9)	53 (28,6)	24 (27,6)	11 (28,9)	23 (28,7)	



Con/Tabela 5

Variáveis	Subtipo molecular					Valor de p
	Luminal A	Luminal B HER2-	Luminal B HER2+	HER2+	Triplo negativo	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Variação de peso no último ano</b>						
Sim	114(66,7)	138 (70,4)	60 (65,9)	28 (71,8)	52 (62,7)	0,712 <sup>1</sup>
Não	57 (33,3)	58 (29,6)	31 (34,1)	11 (28,2)	31 (37,3)	
<b>Idade da primeira mamografia</b>						
<40 anos	91 (55,5)	111 (57,8)	50 (56,8)	21 (63,6)	50 (63,3)	0,477 <sup>1</sup>
40 a 49 anos	63 (38,4)	62 (32,3)	33 (37,5)	12 (36,4)	23 (29,1)	
≥50 anos	10 (6,1)	19 (9,9)	5 (5,8)	0	6 (7,6)	
<b>Realização da mamografia sempre que solicitado</b>						
Sim	149 (87,6)	175 (88,8)	75 (80,6)	31 (79,5)	73 (88)	0,564 <sup>1</sup>
Não	21 (12,4)	22 (11,2)	18 (19,4)	8 (20,5)	10 (12)	
<b>Tempo entre o pedido e a realização da última mamografia</b>						
0 a 30 dias	143 (88,8)	174 (93,6)	79 (95,2)	31 (93,9)	69 (90,8)	0,673 <sup>2</sup>
31 a 60 dias	5 (3,1)	6 (3,2)	1 (1,2)	0	2 (2,6)	
> 60 dias	13 (8,1)	6 (3,2)	3 (3,6)	2 (6,1)	5 (6,6)	
<b>Tempo entre a realização da última mamografia e a consulta médica</b>						
0 a 30 dias	142 (89,9)	173 (93,5)	79 (95,2)	32 (97)	70 (92,1)	0,842 <sup>2</sup>
31 a 60 dias	9 (5,7)	8 (4,3)	1 (1,2)	1 (3)	4 (5,3)	
> 60 dias	7 (4,4)	4 (2,2)	3 (3,6)	0	2 (2,6)	
<b>Suspeita médica de câncer de mama no exame clínico</b>						
Sim	128 (74,9)	149 (75,6)	83 (89,2)	35 (89,7)	68 (81,9)	0,015 <sup>1</sup>
Não	43 (25,1)	48 (24,4)	10 (10,8)	4 (10,3)	15 (18,1)	
<b>Especialidade médica que suspeitou do câncer de mama</b>						
Mastologista	67 (53,6)	90 (60,8)	52 (62,7)	21 (60)	35 (51,4)	0,716 <sup>1</sup>
Ginecologista	50 (40)	46 (31,1)	25 (30,1)	11 (31,4)	25 (36,8)	
Outros	8 (6,4)	12 (8,1)	6 (7,2)	3 (8,6)	8 (11,8)	
<b>Histórico de câncer familiar</b>						
Sim, câncer de mama	38 (22,5)	63 (32,3)	22 (23,9)	14 (35,9)	18 (22,8)	0,254 <sup>1</sup>
Sim, outros canceres	77 (45,5)	84 (43,1)	36 (39,1)	15 (38,5)	37 (46,8)	
Não	54 (32)	48 (24,6)	34 (37)	10 (25,6)	24 (30,4)	

Con/Tabela 5

Variáveis	Subtipo molecular					Valor de p
	Luminal A	Luminal B HER2-	Luminal B HER2+	HER2+	Triplo negativo	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Possui filhos</b>						
Sim	133 (77,8)	159 (80,3)	68 (73,1)	32 (82,1)	64 (77,1)	0,676 <sup>1</sup>
Não	38 (22,2)	39 (19,7)	25 (26,9)	7 (17,9)	19 (22,9)	
<b>Número de filhos</b>						
1 a 2 filhos	97 (72,9)	111 (69,8)	53 (77,9)	24 (75)	47 (73,4)	0,899 <sup>2</sup>
3 a 5 filhos	35 (26,3)	45 (28,3)	15 (22,1)	8 (25)	16 (25)	
Mais de 5 filhos	1 (0,8)	3 (1,9)	0	0	1 (1,6)	

A avaliação do subtipo molecular com as características TNM e histopatológicas demonstrou associação entre o TNM clínico e patológico, morfologia-patologia, grau histológico, grau nuclear e estágio clínico. Houve maior frequência do luminal A no estágio clínico I (48%) e patológico I (45%); HER2+ na morfologia carcinoma ductal invasiva (97,4%) e grau nuclear 3 (87,2%); e TN entre aqueles com grau histológico 3 (66,3%) (Tabela 6).

**Tabela 6**– Características de TNM e histopatológicas associadas ao subtipo molecular de mulheres com câncer de mama atendidas no A.C.Camargo Cancer Center, 2017-2019

Variáveis	Subtipo molecular					Valor de p
	Luminal A	Luminal B HER2-	Luminal B HER2+	HER2+	Triplo negativo	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Tumor primário clínico</b>						
T1-T2	149 (87,1)	156 (78,8)	72 (77,4)	23 (59)	58 (69,9)	<0,001 <sup>1</sup>
T3-T4	22 (12,9)	42 (21,2)	21 (22,6)	16 (41)	25 (30,1)	
<b>Linfonodos clínico</b>						
N0	116 (67,8)	90 (45,5)	45 (48,4)	16 (41)	38 (45,8)	<0,001 <sup>1</sup>
N+	55 (32,2)	108 (54,5)	48 (51,6)	23 (59)	45 (54,2)	
<b>Metástase clínico</b>						
M0	170 (99,4)	188 (94,9)	83 (89,2)	36 (92,3)	80 (96,4)	0,004 <sup>2</sup>
M1	1 (0,6)	10 (5,1)	10 (10,8)	3 (7,7)	3 (3,6)	
<b>Estádio clínico</b>						
I	82 (48,0)	50 (25,3)	25 (26,9)	8 (20,5)	24 (28,9)	<0,001 <sup>1</sup>
II	61 (35,7)	94(47,5)	41 (44,1)	13 (33,3)	30 (36,1)	
III	27 (15,7)	44 (22,2)	17 (18,2)	15 (38,5)	26 (31,4)	
IV	1 (0,6)	10 (5,1)	10 (10,8)	3 (7,7)	3 (3,6)	
<b>Tumor primário patológico</b>						
T0	4 (2,3)	10 (5,1)	13 (14)	6 (15,4)	18 (21,7)	<0,001 <sup>1</sup>
T1-T2	148 (86,5)	163 (82,3)	68 (73,1)	22 (56,4)	52 (62,6)	
T3-T4	19 (11,2)	25 (12,6)	12 (12,9)	11 (28,2)	13 (15,7)	
<b>Linfonodos patológico</b>						
N0	107 (62,6)	94 (47,5)	60 (64,5)	16 (41)	52 (62,7)	0,002 <sup>1</sup>
N+	64 (37,4)	104 (52,5)	33 (35,5)	23 (59)	31 (37,3)	
<b>Metástase patológico</b>						
M0	170 (99,4)	185 (93,4)	83 (89,2)	36 (92,3)	81 (97,6)	0,003 <sup>2</sup>
M1	1 (0,6)	13 (6,6)	10 (10,8)	3 (7,7)	2 (2,4)	
<b>Estádio patológico</b>						
0	4 (2,4)	10 (5,1)	13 (14)	6 (15,4)	18 (21,7)	<0,001 <sup>1</sup>
I	77 (45)	53 (26,8)	32 (34,4)	5 (12,8)	27 (32,5)	
II	59 (34,5)	77 (38,8)	28 (30)	8 (20,5)	20 (24,1)	
III	30 (17,5)	45 (22,7)	10 (10,8)	14 (43,6)	16 (19,3)	
IV	1 (0,6)	13 (6,6)	10 (10,8)	3 (7,7)	2 (2,4)	

Con/Tabela 6

Variáveis	Subtipo molecular					Valor de p
	Luminal A	Luminal B HER2-	Luminal B HER2+	HER2+	Triplo negativo	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Morfologia-patologia</b>						
Carcinoma ductal invasivo	134 (78,4)	184 (92,9)	89 (95,7)	38 (97,4)	76 (91,6)	
Carcinoma lobular invasivo	28 (16,4)	11 (5,6)	3 (3,2)	1 (2,6)	1 (1,2)	<0,001 <sup>2</sup>
Subtipos especiais de carcinoma invasivo	9 (5,2)	3 (1,5)	1 (1,1)	0	6 (7,2)	
<b>Grau histológico</b>						
G1	52 (30,4)	15 (7,6)	7 (7,5)	0	4 (4,8)	<0,001 <sup>1</sup>
G2	92 (53,8)	89 (44,9)	50 (53,8)	20 (51,3)	24 (28,9)	
G3	27 (15,8)	94 (47,5)	36 (38,7)	19 (48,7)	55 (66,3)	
<b>Grau Nuclear</b>						
1	13 (7,6)	4 (2)	2 (2,2)	0	0	<0,001 <sup>2</sup>
2	100 (58,5)	58 (29,3)	31 (33,3)	5 (12,8)	11 (13,3)	
3	58 (33,9)	136 (68,7)	60 (64,5)	34 (87,2)	72 (86,7)	
<b>E- Caderina</b>						
Negativo	8 (36,4)	9 (34,6)	2 (18,2)	2 (50)	4 (57,1)	0,160 <sup>2</sup>
Positivo	14 (63,6)	17 (65,4)	9 (81,8)	2 (50)	3 (42,9)	

**Legenda:**<sup>1</sup>: Teste Qui-quadrado<sup>2</sup>: Teste exato de Fisher

Para análise do acesso ao tratamento a amostra foi dividida em dois grupos, Saúde Suplementar e Sistema Público. Foi encontrada associação entre as variáveis faixa etária, convivência marital, escolaridade, etnia, consumo de tabaco e bebida alcoólica, residência, idade da primeira mamografia, suspeita médica de câncer de mama no exame clínico, histórico de CM na família e número de filhos com o acesso ao tratamento.

Houve maior frequência na Saúde Suplementar de mulheres com companheiro (a) (66,7%), mais de 14 anos de escolaridade (72,6%), etnia branca (81,9%), não fumante (76,4%), residência própria (87%) e realização da mamografia com idade inferior a 40 anos (62,1%). Enquanto no Sistema Público houve maior frequência de mulheres acima de 50 anos (63,4%), sem companheiro (51,3%), entre 11 e 14 anos de estudo (36,1%), etnia branca (67,6%) não consumistas de bebida alcoólica (87%), mais de três filhos (38,4%), tempo acima de 30 dias entre o pedido e a realização da última mamografia (17,6%), assim como tempo entre a realização da última mamografia e a consulta médica (11,8%) (Tabela 7).

**Tabela 7** – Características sociodemográficas, estilo de vida, mamografia, rastreamento e histórico familiar por tipo de acesso de mulheres com câncer de mama atendidas no A.C.Camargo Cancer Center, 2017-2019

Variáveis	Acesso ao tratamento		Valor de p
	Saúde Suplementar	Sistema Público	
	n (%)	n (%)	
<b>Idade</b>			
<40 anos	55 (15,7)	42 (17,6)	0,008 <sup>1</sup>
40-49 anos	106 (30,2)	45 (18,9)	
≥50 anos	190 (54,1)	151 (63,5)	
<b>Convivência marital</b>			
Sim	117 (33,3)	122 (51,3)	<0,001 <sup>1</sup>
Não	234 (66,7)	116 (48,7)	
<b>Escolaridade (anos de estudo)</b>			
≤ 11 anos	27 (7,7)	79 (33,2)	<0,001 <sup>1</sup>
> 11 e ≤ 14 anos	69 (19,7)	86 (36,1)	
> 14 anos	255 (72,6)	73 (30,7)	
<b>Etnia</b>			
Branco	286 (81,9)	161 (67,6)	<0,001 <sup>1</sup>
Negro	41 (11,7)	67 (28,2)	
Amarelo	22 (6,4)	10 (4,2)	
<b>Exerce ou exerceu atividade remunerada</b>			
Sim	311 (89,4)	211 (88,7)	0,789 <sup>2</sup>
Não	37 (10,6)	27 (11,3)	
<b>Consumo de tabaco</b>			
Nunca fumou	265 (76,4)	154 (64,7)	0,003 <sup>1</sup>
Fumava no passado	59 (17)	67 (28,2)	
Fuma atualmente	23 (6,6)	17 (7,1)	
<b>Consumo de álcool</b>			
Nunca consumiu	267 (77,1)	207 (87)	0,008 <sup>2</sup>
Consumo de álcool no passado	76 (22,0)	30 (12,6)	
Consome atualmente	3 (0,9)	1 (0,4)	
<b>Residência</b>			
Própria	301 (87)	172 (72,3)	<0,001 <sup>1</sup>
Não própria	45 (13)	66 (27,7)	
<b>IMC</b>			
Baixo peso	14 (4,5)	18 (7,6)	0,137 <sup>1</sup>
Eutrófico	134 (42,7)	92 (38,7)	
Sobrepeso	90 (28,7)	57 (23,9)	
Obesidade	76 (24,1)	71 (29,8)	

Con/Tabela 7

Variáveis	Acesso ao tratamento		Valor de p
	Saúde Suplementar	Sistema Público	
	n (%)	n (%)	
<b>Variação de peso no último ano</b>			
Sim	224 (64,6)	171 (72,5)	0,047 <sup>1</sup>
Não	123 (35,4)	65 (27,5)	
<b>Idade da primeira mamografia</b>			
<40 anos	211 (62,1)	114 (51,8)	<0,001 <sup>1</sup>
40 a 49 anos	116 (34,1)	79 (35,9)	
≥50 anos	13 (3,8)	27 (12,3)	
<b>Realização da mamografia sempre que solicitado</b>			
Sim	311 (89,1)	195 (82,3)	0,020 <sup>1</sup>
Não	38 (10,9)	42 (17,7)	
<b>Tempo entre o pedido e a realização da última mamografia</b>			
0 a 30 dias	321 (98,2)	178 (82,4)	<0,001 <sup>1</sup>
31 a 60 dias	3 (0,9)	12 (5,6)	
> 60 dias	3 (0,9)	26 (12)	
<b>Tempo entre a realização da última mamografia e a consulta médica</b>			
0 a 30 dias	312 (95,7)	188 (88,3)	0,003 <sup>1</sup>
31 a 60 dias	9 (2,8)	14 (6,6)	
> 60 dias	5 (1,5)	11 (5,1)	
<b>Suspeita médica de câncer de mama no exame clínico</b>			
Sim	311 (89,1)	156 (65,5)	<0,001 <sup>1</sup>
Não	38 (10,9)	82 (34,5)	
<b>Especialidade médica que suspeitou de câncer de mama</b>			
Mastologista	178 (57,2)	87 (57,2)	<0,001 <sup>1</sup>
Ginecologista	119 (38,3)	42 (27,6)	
Outros	14 (4,5)	23 (15,2)	
<b>Histórico de câncer familiar</b>			
Sim, câncer de mama	87 (25)	71 (31,3)	0,110 <sup>1</sup>
Sim, outros canceres	161 (46,3)	86 (37,9)	
Não	100 (28,7)	70 (30,8)	
<b>Possui filhos</b>			
Sim	264 (75,2)	195 (81,9)	0,550 <sup>1</sup>
Não	87 (24,8)	43 (18,1)	

**Con/Tabela 7**

Variáveis	Acesso ao tratamento		Valor de p
	Saúde Suplementar	Sistema Público	
	n (%)	n (%)	
<b>Número de filhos</b>			
1 a 2 filhos	214 (81,1)	120 (61,6)	
3 a 5 filhos	48 (18,1)	72 (36,9)	<0,001 <sup>2</sup>
Mais de 5 filhos	2 (0,8)	3 (1,5)	

**Legenda:**<sup>1</sup>: Teste Qui-quadrado<sup>2</sup>: Teste exato de Fisher

Na comparação dos dados clínicos e patológicos com acesso ao tratamento foi identificada associação para a morfologia-patologia, o carcinoma ductal invasivo com maior frequência no Sistema Público (92%) (Tabela 8).

**Tabela 8** – Características de TNM clínico e patológico, histopatológicas, biomarcadores e subtipo molecular por tipo de acesso de mulheres com câncer de mama atendidas no A.C.Camargo Cancer Center, 2017-2019

Variáveis	Acesso ao tratamento		Valor de p
	Saúde Suplementar	Sistema Público	
	n (%)	n (%)	
<b>Tumor primário clínico</b>			
T1-T2	276 (79,1)	184 (77,6)	0,676 <sup>1</sup>
T3-T4	73 (20,9)	53 (22,4)	
<b>Linfonodos clínico</b>			
N0	190 (54,4)	115 (48,5)	0,159 <sup>1</sup>
N+	159 (45,6)	122 (51,5)	
<b>Metástase clínico</b>			
M0	333 (95,4)	226 (95,4)	0,974 <sup>1</sup>
M1	16 (4,6)	11 (4,6)	
<b>Estádio clínico</b>			
I	117 (33,5)	72 (30,4)	0,880 <sup>1</sup>
II	140 (40,1)	101 (42,6)	
III	76 (21,8)	53 (22,4)	
IV	16 (4,6)	11 (4,6)	
<b>Tumor primário patológico</b>			
T0	32 (9,2)	19 (8)	0,723 <sup>1</sup>
T1-T2	267 (76,5)	188 (79,3)	
T3-T4	50 (14,3)	30 (12,7)	
<b>Tumor primário patológico</b>			
T0	32 (9,2)	19 (8,0)	0,723 <sup>1</sup>
T1-T2	267 (76,5)	188 (79,3)	
T3-T4	50 (14,3)	30 (12,7)	
<b>Linfonodos patológico</b>			
N0	194 (55,6)	136 (57,4)	0,667 <sup>1</sup>
N+	155 (44,4)	101 (42,6)	
<b>Metástase patológico</b>			
M0	333 (95,4)	224 (94,5)	0,622 <sup>1</sup>
M1	16 (4,6)	13 (5,5)	
<b>Estádio patológico</b>			
0	32 (9,2)	19 (8,1)	0,585 <sup>1</sup>
I	108 (30,9)	87 (36,7)	
II	118 (33,8)	75 (31,6)	
III	75 (21,5)	43 (18,1)	
IV	16 (4,6)	13 (5,5)	



Con/Tabela8

Variáveis	Acesso ao tratamento		Valor de p
	Saúde Suplementar	Sistema Público	
	n (%)	n (%)	
<b>Morfologia-patologia</b>			
Carcinoma ductal invasivo	305 (87,4)	218 (92,0)	0,024 <sup>1</sup>
Carcinoma lobular invasivo	27 (7,7)	17 (7,2)	
Subtipos especiais de carcinoma invasivo	17 (4,9)	2 (0,8)	
<b>Grau Histológico</b>			
G1	48 (13,8)	31 (13,1)	0,948 <sup>1</sup>
G2	162 (46,4)	113 (47,7)	
G3	139 (39,8)	93 (39,2)	
<b>Grau Nuclear</b>			
1	14 (4)	5 (2,1)	0,395 <sup>1</sup>
2	125 (35,8)	82 (34,6)	
3	210 (60,2)	150 (63,3)	
<b>Estrógeno</b>			
Negativo	76 (21,8)	49 (20,7)	0,749 <sup>1</sup>
Positivo	273 (78,2)	188 (79,3)	
<b>Progesterona</b>			
Negativo	107 (30,7)	72 (30,4)	0,943 <sup>1</sup>
Positivo	242 (69,3)	165 (69,6)	
<b>HER2</b>			
Negativo	275 (79)	178 (75,1)	0,266 <sup>1</sup>
Positivo	73 (21)	59 (24,9)	
<b>Ki-67</b>			
<30%	126 (36,3)	80 (33,9)	0,550 <sup>1</sup>
≥30%	221 (63,7)	156 (66,1)	
<b>E- Caderina</b>			
Negativo	20 (46,5)	5 (18,5)	0,017 <sup>1</sup>
Positivo	23 (53,5)	22 (81,5)	
<b>Subtipo molecular</b>			
Luminal A	106 (30,5)	65 (27,4)	0,686 <sup>1</sup>
Luminal B HER2-	106 (33,1)	83 (35)	
Luminal B HER2+	52 (14,9)	41 (17,3)	
HER2+	21 (6,2)	18 (7,6)	
Triplo negativo	53 (15,3)	30 (12,7)	

**Legenda:**<sup>1</sup>: Teste Qui-quadrado<sup>2</sup>: Teste exato de Fisher

## DISCUSSÃO

Neste estudo de mulheres com CM invasivo foi identificada associação entre o subtipo molecular, estadiamento clínico e patológico, morfologia, grau histológico e grau nuclear dos tumores. Em relação ao acesso ao tratamento houve associação com a faixa etária, convivência marital, escolaridade, consumo de tabaco e bebida alcoólica, mamografia e número de filhos.

As mulheres com menos de 40 anos apresentaram maior frequência do subtipo molecular luminal B HER2+, corroborando com a pesquisa de Carvalho *et al.* (2014)<sup>40</sup>, em que evidenciou maior frequência de tumores com o subtipo Luminal B em todas as regiões do Brasil, com destaque para a região sudoeste com 39,5%. Outra pesquisa realizada na mesma instituição mostrou uma maior frequência de mulheres jovens com CM TN (29,6%) quando comparado a nossos achados (22,9%)<sup>41</sup>. As características comuns encontradas nestas pacientes referem-se a maior proporção de tumores pouco diferenciados, rápida proliferação e envolvimento de linfonodos regionais<sup>41</sup>. Estas neoplasias malignas mamárias apresentam maior agressividade e pior prognóstico quando comparadas ao Luminal A, que teve maior frequência entre as mulheres acima de 50 anos, este achado é similar ao encontrado na literatura<sup>42-45</sup>.

O acesso a Saúde Suplementar foi mais frequente em mulheres com companheiro, enquanto no Sistema Público sem companheiro, resultado semelhante foi encontrado por Rosa *et al.* (2020)<sup>30</sup>. Ter um companheiro influencia na maior probabilidade de diagnóstico precoce para o CM<sup>46</sup>. Contudo, nesta pesquisa não encontramos associação entre o subtipo molecular e convivência marital.

As pacientes que tiveram acesso ao tratamento pela Saúde Suplementar apresentaram maior escolaridade em relação àquelas do Sistema Público, assim como observado no estudo de Rosa *et al.* (2020)<sup>30</sup>. De acordo com Cintra, Guerra e Bustamante-Teixeira (2008)<sup>47</sup> e Melillo *et al.* (2020)<sup>48</sup>, as mulheres com maior conhecimento acerca do CM demonstram maior adesão as práticas de rastreamento e detecção precoce do câncer de mama.

A etnia não apresentou associação com o subtipo molecular, este achado difere de outros estudos que demonstram maior prevalência de CM TN em mulheres negras<sup>49-52</sup>. Nesta amostra, 76,1% das mulheres se autodeclararam brancas e de acordo com o IBGE 56,2% da população brasileira é composta por pretos e pardos<sup>53</sup>, portanto este estudo difere da realidade brasileira. O acesso ao tratamento pela Saúde Suplementar e Saúde Pública foi maior entre as mulheres brancas, assim como em outros estudos nacionais<sup>48,54</sup>.

O consumo de tabaco foi similar a outras pesquisas brasileiros, em que a maioria das participantes nunca fumaram<sup>30,54</sup>. Estudos sugerem uma associação do consumo de tabaco

(tempo, frequência e idade de início do consumo) e o CM<sup>55,56</sup>. Outros autores demonstram haver evidências sugestivas, mas não são suficientes para estabelecer uma relação causal entre o consumo de tabaco e o CM<sup>55-59</sup>. Sabe-se que a nicotina participa da carcinogênese pela sua atuação como intermediária de macromoléculas através da nitrosação<sup>59</sup>.

Foi encontrada associação entre o consumo de bebidas alcoólicas e acesso ao tratamento, no qual a maioria das pacientes nunca consumiram bebida alcoólica, este achado é similar a outros estudos brasileiros<sup>30,54</sup>. Entretanto, autores discorrem que consumo frequente e elevado de álcool é um fator de risco para o CM<sup>60-63</sup>.

A maioria das participantes realizaram a primeira mamografia antes dos 40 anos, em contraste ao preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil que instrui a realização do exame de rastreamento na faixa etária de 50 a 69 anos<sup>64</sup>. De acordo com o IBGE (2019), houve um aumento de 4% na proporção nacional de mulheres de 50 a 69 anos que realizaram exame de mamografia entre os anos de 2013 a 2019. A média nacional da realização do exame de mamografia nesta faixa etária é de 58,3% para o ano de 2019, o estado de São Paulo apresenta maior porcentagem com 69,3%<sup>65</sup>.

Nesta pesquisa encontrou-se associação entre o ‘tempo médio entre o pedido e a realização da última mamografia’ e a ‘realização da última mamografia e a consulta médica’, em que ocorreram com menos de 30 dias em ambas as formas de acesso, com maior proporção na Saúde Suplementar.

No presente estudo, houve maior frequência de acesso a mamografia das mulheres tratadas pela Saúde Suplementar em que, de acordo com Xavier et al. (2016)<sup>66</sup>, o menor quantitativo de mamografias feitas pela saúde pública pode ser devido à falta de equipamentos disponíveis e/ou profissionais habilitados, dificuldade de acesso devido à grandes distâncias geográficas e subutilização de equipamentos. Possivelmente este fato está associado a liberação pelo sistema suplementar de mamografias a partir dos 40 anos de idade.

A maior parte das mulheres com CM tiveram 1 ou 2 filhos e, ao analisar aquelas que tiveram mais de 3 filhos, nota-se uma maior frequência entre a Saúde Pública, observou-se associação entre o acesso ao tratamento e paridade, o que corrobora com outra pesquisa desenvolvida no Brasil<sup>30</sup>. Não houve associação entre o número de filhos e o subtipo molecular, em contrapartida Li et al. (2021)<sup>67</sup> encontraram associação entre o subtipo molecular luminal e a paridade.

Neste estudo, os tumores com Estadiamento clínico I foram mais frequentes entre os subtipos Luminal A, e aqueles com Estadiamento III e IV no subtipo HER2+, o que corrobora com Simon et al (2019)<sup>32</sup>.

A histologia mais frequente foi o carcinoma ductal invasivo, assim como em outros estudos<sup>68,69</sup>. O carcinoma ductal ocorre em 8 a cada 10 casos de CM invasivo, é considerado o tipo mais comum. O tumor tem início nas células que revestem o ducto de leite na mama, cresce e rompe a parede do ducto invadindo os tecidos mamários próximos, ocasionando metástase<sup>70</sup>.

Reforçando outros estudos<sup>71-74</sup>, nossos achados apontam que o grau histológico e nuclear esteve associado ao subtipo molecular do CM. Esse dado evidencia o comportamento biológico do tumor e a agressividade<sup>74</sup>.

Um ponto forte deste estudo é o fato de ser realizado em um *Cancer Center* que atende a pacientes provenientes do sistema público e privado e por tratar-se de uma coorte prospectiva. Uma limitação encontrada é a falta de dados acerca do biomarcador e-caderina que é mais preconizado entre os tumores *in situ* do câncer mama.

## 5. CONCLUSÃO

- O subtipo molecular mais frequente foi o Luminal B HER2- e foi associado com as variáveis: idade, estadiamento clínico e carcinoma ductal invasivo;
- As pacientes tratadas pelo Sistema Público de saúde apresentam maior vulnerabilidade social quando comparadas as mulheres do Sistema Suplementar, pois a maioria não possuía convivência marital, tinha menor escolaridade e menor frequência da realização da mamografia antes dos 40 anos;
- Sugere-se estudos com uma avaliação mais robusta do perfil molecular de mulheres com câncer de mama invasivo para identificação da melhor conduta terapêutica a ser seguida, e análises mais acuradas acerca do acesso ao tratamento na população brasileira.

## 7. REFERÊNCIAS

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf> [2021 14 abril]
2. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência do Câncer no Brasil. INCA; 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. [2021 05 julho].
3. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Atlas online de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA; 2020. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>. [2021 05 julho].
4. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, Shi W, Jiang J, Yao PP, Zhu HP. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017 Nov 1;13(11):1387-1397
5. Sirisena ND, Adeyemo A, Kuruppu AI, Neththikumara N, Samaranayake N, Dissanayake VHW. Genetic determinants of sporadic breast cancer in Sri Lankan women. *BMC Cancer* 2018 Feb 13;18(1):172-180.
6. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res Treat* 2017 Ago;165(1):193-200.
7. Cao A, Huang L, Shao Z. The Preventive Intervention of Hereditary Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1026:41-57.
8. Walsh T, Mandell JB, Norquist BM, Casadei S, Gulsuner S, Lee MK. et al. Genetic Predisposition to Breast Cancer Due to Mutations Other Than BRCA1 and BRCA2 Founder Alleles Among Ashkenazi Jewish Women. *JAMA Oncol*. 2017 Dez 1;3(12):1647-1653.

9. Narod SA, Salmena L. BRCA1 and BRCA2 Mutations and Breast Cancer. 2011 nov. *Discov Med* 12(66):445-453.
10. Zavala VA, Serrano-Gomez SJ, Dutil J, Fejerman, LG. Genetic Epidemiology of Breast Cancer in Latin America. *Genes (Basel)*. 2019 Feb 18;10(2):153-178.
11. Nagini S. Breast Cancer: Current Molecular Therapeutic Targets and New Players. *Anticancer Agents Med Chem*. 2017;17(2):152-163.
12. American Cancer Society. Breast Cancer. Hormone Receptor Status. Disponível em <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-hormone-receptor-status.html>. [2021 08 setembro].
13. American Cancer Society. Breast Cancer. Hormone Receptor Status. HER2 Status. Disponível em <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-her2-status.html>. [2021 08 setembro].
14. Maranta AF, Broder S, Fritzsche C, Knauer M, Thürlimann B, Jochum W. et al. Do you know the Ki-67 index of your breast cancer patients? Knowledge of your institution's Ki-67 index distribution and its robustness is essential for decision-making in early breast cancer. *Breast (Edinburgh)* 2020 jun;51:120-126
15. Padmanaban V, Krol I, Suhail Y, Szczerba BM, Aceto N, Bader JS. et al. E-cadherin is required for metastasis in multiple models of breast cancer. *Nature* 2019 Set;573(7774):439-444.
16. Chen GG, Zeng Q, Tse GM. Estrogen and its receptors in cancer. *Med Res Rev*. 2018; 28:954–74.
17. Cicatiello L, Mutarelli M, Grober OM, Paris O, Ferraro L, Ravo M. et al. Estrogen receptor alpha controls a gene network in luminal-like breast cancer cells comprising multiple transcription factors and microRNAs. *Am J Pathol*. 2010 Mai;176(5):2113-30
18. Lonard DM, O'Malley BW. Nuclear receptor coregulators: modulators of pathology and

- therapeutic targets. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Oct;8(10):598-604.
19. Nassa G, Salvati A, Tarallo R, Gigantino V, Alexandrova E, Memoli D. et al. Inhibition of histone methyltransferase DOT1L silences ER $\alpha$  gene and blocks proliferation of antiestrogen-resistant breast cancer cells. *Sci Adv*. 2019 Feb 6;5(2):1-14
  20. Ross-Innes CS, Stark R, Teschendorff AE, Holmes KA, Ali HR, Dunning MJ. et al. Differential oestrogen receptor binding is associated with clinical outcome in breast cancer. *Nature*. 2012 Jan 4;481(7381):389-93.
  21. Ogara MF, Rodríguez-Seguí SA, Marini M, Nacht AS, Stortz M, Levi V. et al. The glucocorticoid receptor interferes with progesterone receptor-dependent genomic regulation in breast cancer cells. *Nucleic Acids Research*. 2019 Nov;47(20):10645–10661
  22. Lange CA, Sartorius CA, Abdel-Hafiz H, Spillman MA, Horwitz KB, Jacobsen BM. Progesterone receptor action: translating studies in breast cancer models to clinical insights. *Adv Exp Med Biol*. 2008;630:94-111.
  23. Carroll JS, Hickey TE, Tarulli GA, Williams M, Tilley WD. Deciphering the divergent roles of progestogens in breast cancer. *Nat Rev Cancer* 2017 Jan;17(1):54-64.
  24. Ovcaricek T, Takac I, Matos E. Assinaturas de expressão multigênica em câncer de mama HER 2 negativo com receptor de hormônio precoce. *Radiol Oncol*. 2019 set 24; 53 (3): 285-292.
  25. Fulawka L, Halon A. Ki-67 evaluation in breast cancer: The daily diagnostic practice. *Indian J Pathol Microbiol*. 2017 abr-Jun;60(2):177-184
  26. Skálová H, Hájková N, Majerová B, Bártů M, Povýšil C, Tichá I. Impact of chemotherapy on the expression of claudins and cadherins in invasive breast cancer. *Exp Ther Med*. 2019 Oct;18(4):3014-3024.
  27. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018 Jan;27(1):95-120

28. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Clin Oncol*. 1988 Jul;6(7):1076-87.
29. National Breast Cancer Foundation. Triple Negative Breast Cancer. NBCF. Disponível em: <https://www.nationalbreastcancer.org/triple-negative-breast-cancer>. [2021 20 janeiro]
30. Rosa DD, Bines J, Werutsky G, Barrios CH, Cronemberger E, Queiroz GS, et al. The impact of sociodemographic factors and health insurance coverage in the diagnosis and clinicopathological characteristics of breast cancer in Brazil: AMAZONA III study (GBECAM 0115). *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Oct;183(3):749-757. Portuguese.
31. Kaliks RA, Matos TF, Silva VA, Barros LHC. Diferenças no tratamento do câncer sistêmico no Brasil: meu Sistema Único de Saúde é diferente do seu Sistema Público de Saúde. *Braz J Oncol*. 2017; 13:1-12
32. Simon SD, Bines J, Werutsky G, Nunes JS, Pacheco FC, Segalla JG. et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. *Breast*. 2019 Abr;44:113-119.
33. Leite Netto, JM. Influência da Mídia no Diagnóstico de câncer de mama por estágio clínico. [Tese]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2018.
34. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin D. et al. Editors. International classification of diseases for oncology. 3. ed. Geneva: World Health Organization, 2000.
35. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO; 1998. Disponível em <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63854>. [2021 20 Janeiro]
36. Organización Panamericana de la Salud. Encuesta Multicéntrica Salud Bienestar y Envejecimiento (SABE) en América Latina y el Caribe: informe preliminar. 36ª Reunión



- del Comité Asesor de Investigaciones en Salud. OPAS; 2001. Disponível em <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/pah-192445>. [2021 20 Janeiro]
37. Serrano-Gómez SJ, Fejerman L, Zabaleta J. Breast Cancer in Latinas: A Focus on Intrinsic Subtypes Distribution. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018 Jan;27(1):3-10
  38. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).
  39. StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP.
  40. Carvalho FM, Bacchi LM, Pincerato KM, Van de Rijn M, Bacchi CE. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. *BMC Womens Health.* 2014 Ago 29;14:102.
  41. Dutra MC, Rezende MA, Andrade VP, Soares FA, Ribeiro MV, Paula EC, et al. Imunofenótipo e evolução de câncer de mama: comparação entre mulheres muito jovens e mulheres na pós-menopausa. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* Fev 2009;31(2): 54-60
  42. Aebi S, Castiglione M. The enigma of young age. *Ann Oncol.* 2006 Out;17(10):1475-7.
  43. Dubsy PC, Gnant MF, Taucher S, Roka S, Kandioler D, Pichler-Gebhard B, et al. Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002 Abr;3(1):65-72.
  44. Azim HA, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res* 2014;16(4):427-436.
  45. Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F, Werutsky G, Simon S, Bines J, et al. Advanced Stage at Diagnosis and Worse Clinicopathologic Features in Young Women with Breast Cancer in Brazil: A Subanalysis of the AMAZONA III Study (GBECAM 0115). *J Glob Oncol.* 2019 Nov;5:1-10.

46. Buja A, Lago L, Lago S, Vinelli A, Zanardo C, Baldo V. Marital status and stage of cancer at diagnosis: A systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018 Jan;27(1):1-16.
47. Cintra JRD, Guerra MR, Bustamante-Teixeira MT. Sobrevida específica de pacientes com câncer de mama não-metastático submetidas à quimioterapia adjuvante. *Rev Assoc Med Bras* 2008; 54(4): 339-46
48. Melillo BCDL, Morais PLMA, Aleixo TB, Machado RRP, Figueiredo ACDS. Perfil epidemiológico das pacientes com câncer de mama atendidas em Juiz de Fora –Minas Gerais (MG), Brasil. *Braz. J. of Develop*. 2020; 6(10):80575-80592
49. Dunn BK, Agurs-Collins T, Browne D, Lubet R, Johnson KA. Health disparities in breast cancer: biology meets socioeconomic status. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jun;121(2):281-92.
50. Newman LA. Breast cancer disparities: high-risk breast cancer and African ancestry. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014 Jul;23(3):579-92.
51. Shoemaker ML, White MC, Wu M, Weir HK, Romieu I. Differences in breast cancer incidence among young women aged 20-49 years by stage and tumor characteristics, age, race, and ethnicity, 2004-2013. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Jun;169(3):595-606.
52. Gonçalves H Jr, Guerra MR, Duarte Cintra JR, Fayer VA, Brum IV, Bustamante Teixeira MT. Survival Study of Triple-Negative and Non-Triple-Negative Breast Cancer in a Brazilian Cohort. *Clin Med Insights Oncol*. 2018 Jul 27;12:1-10
53. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Características gerais dos domicílios e dos moradores 2019. IBGE; 2020. Disponível em: [https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101707\\_informativo.pdf](https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101707_informativo.pdf) [2022 22 fevereiro].

54. Dugno MLG, Soldatelli JS, Daltoé T, Rosado JO, Spada P, Formolo F. Perfil do câncer de mama e relação entre fatores de risco e estadiamento clínico em hospital do Sul do Brasil. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*. 2014; 10(36): 60-66.
55. Gram IT, Braaten T, Terry PD, Sasco AJ, Adami HO, Lund E. et al. Breast cancer risk among women who start smoking as teenagers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Jan;14(1):61-6.
56. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res*. 2017 Nov 22;19(1):104-118.
57. Terry PD, Rohan TE. Cigarette Smoking and the Risk of Breast Cancer in Women: A Review of the Literature. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2002 out;11: 953–971.
58. Figueiró LR, Ziulkoski AL, Dantas DC. Thirdhand smoke: when the danger is more than you can see or smell. *Cad Saude Publica*. 2016 Dez 1;32(11):e00032216
59. Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Titus LJ, Egan KM, et al. Cigarette Smoking Before and After Breast Cancer Diagnosis: Mortality From Breast Cancer and Smoking-Related Diseases. *J Clin Oncol*. 2016 Abr 20;34(12):1315-22.
60. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* 2015 Fev 3;112(3):580-93.
61. Iwase M, Matsuo K, Koyanagi YNY, Ito H, Tamakoshi A, Wang C, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk in Japan: A pooled analysis of eight population-based cohort studies. *International Journal of Cancer* 2021; 148(11), 2736–2747.
62. Rumgay H, Shield K, Charvat H, Ferrari P, Sornpaisarn B, Obot I, et al. Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: a population-based study. *The Lancet*

- Oncology 2021;22(8), 1071–1080.
63. Cogliano VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, Ghissassi FL, et al. Preventable Exposures Associated With Human Cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1827–1839
64. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil. Sumário Executivo. INCA; 2017. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//sumario-diretrizes-deteccao-precoce-mama-2017.pdf> [2022 22 fevereiro].
65. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde: tabelas 2019: ciclos de vida: módulo R. Rio de Janeiro: IBGE, 2021. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/9160-pesquisa-nacional-de-saude.html?edicao=31438&t=resultados> [2022 12 abril].
66. Xavier DR, Oliveira RAD, Matos VP, Viacava F, Carvalho CC. Cobertura de mamografias, alocação e uso de equipamentos nas Regiões de Saúde. *Saúde debate* 2016 jul-set;40(110):20-35.
67. Li C, Fan Z, Lin X, Cao M, Song F, Song F. Parity and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis. *Cancer epidemiology,* 2021 dez;75:102050-102050
68. Liedke PE, Finkelstein DM, Szymonifka J, Barrios CH, Chavarri-Guerra Y, Bines J, et al. Outcomes of breast cancer in Brazil related to health care coverage: a retrospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Jan;23(1):126-33.
69. Kakudji BK, Mwila PK, Burger JR, du Plessis JM, Naidu K. Breast cancer molecular subtypes and receptor status among women at Potchefstroom Hospital: a cross-sectional study. *Pan Afr Med J.* 2021 Jan 26;38:85.

70. Zhao H. The prognosis of invasive ductal carcinoma, lobular carcinoma and mixed ductal and lobular carcinoma according to molecular subtypes of the breast. *Breast Cancer*. 2021 Jan;28(1):187-195
71. Erić I, Petek Erić A, Kristek J, Koprivčić I, Babić M. Breast cancer in young women: pathologic and immunohistochemical features. *Acta Clin Croat*. 2018 Set;57(3):497-502.
72. Bujor IS, Cioca A, Ceaușu RA, Veaceslav F, Nica C, Cîmpean AM. et al. Evaluation of Vascular Proliferation in Molecular Subtypes of Breast Cancer. *In Vivo*. 2018 Jan-Feb;32(1):79-83.
73. Kakudji BK, Mwila PK, Burger JR, du Plessis JM, Naidu K. Breast cancer molecular subtypes and receptor status among women at Potchefstroom Hospital: a cross-sectional study. *Pan Afr Med J*. 2021 Jan 26;38:85.
74. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer*. 2005 Oct 31;93(9):1046-52.

## ANEXOS

### Anexo 1 - Termo de aprovação do projeto pelo Comitê de Ética



**A.C. Camargo Cancer Center**

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA  
EM PESQUISA - CEP**

São Paulo, 02 de junho de 2020.

À

**Dra. Maria Paula Curado**

**Aluno: José Euderaldo Costa Gomes Filho (Mestrado)**

**Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 2217/16B**

**“BIOMARCADORES, FATORES SOCIODEMOGRÁFICOS E ESTILO DE VIDA  
EM UMA COORTE PROSPECTIVA DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA.”**

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **26/05/2020**, após analisarem as respostas ao recurso de não aprovação realizados em reunião de **14/04/2020** **analisaram e aprovaram** o seguinte documento:

- Solicitação de dispensa da submissão da documentação obrigatória e análise ética do projeto acima mencionado por se tratar de um projeto afiliado ao temático "Influência da mídia no diagnóstico de câncer de mama por estadio clínico", registrado neste CEP sob nº. 2217/16. O projeto afiliado em referência será Mestrado do aluno José Euderaldo Costa Gomes Filho, sob orientação da Dra. Maria Paula Curado.

Atenciosamente,

**Luciana Facure Moredo**

**1ª. Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa**

**Anexo 2 – Termo de aprovação do projeto inicial “Influência da Mídia no Diagnóstico do Câncer de mama por estágio clínico”**



**A.C. Camargo  
Cancer Center**

Comitê de Ética em  
Pesquisa - CEP

## APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **09/08/2016**, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 07/06/2016, aprovaram a realização do projeto nº 2217/16 intitulado: “Influência da mídia no diagnóstico de câncer de mama por estágio clínico”.

Pesquisador responsável: Ademar Lopes  
Aluno: José de Moura Netto Leite (Doutorado).

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

São Paulo, 10 de Agosto de 2016.

Atenciosamente,

**Dra. Sandra Caires Serrano**  
2ª Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

**Anexo 3** – Variáveis sociodemográficas, estilo de vida, exame de mamografia, rastreamento e histórico familiar de mulheres com câncer de mama atendidas no A.C.Camargo Cancer Center, 2017-2019

<b>Variáveis (n=589)</b>	<b>n (%)</b>	<b>Sem informação</b>
<b>Idade</b>		0
<40 anos	97 (16,5)	
40-49 anos	151 (25,6)	
≥50 anos	341 (57,9)	
<b>Média de idade</b>	52,3 anos	
<b>Convivência marital</b>		0
Sem companheiro	239 (40,6)	
Com companheiro	350 (59,4)	
<b>Escolaridade (anos de estudo)</b>		0
≤ 11 anos	106 (18)	
> 11 e ≤ 14 anos	155 (26,3)	
> 14 anos	328 (55,7)	
<b>Etnia</b>		2
Branco	447 (76,1)	
Negro	108 (18,4)	
Amarelo	32 (5,5)	
<b>Exerce ou exerceu atividade remunerada</b>		
Sim	522 (89,1)	3
Não	64 (10,9)	
<b>Acesso</b>		0
Saúde Suplementar	351 (59,6)	
Sistema Público	238 (40,4)	
<b>Consumo de tabaco</b>		4
Nunca fumou	419 (71,7)	
Fumava no passado	126 (21,5)	
Fuma atualmente	40 (6,8)	
<b>Consumo de álcool</b>		5
Nunca consumiu	474 (81,2)	
Consumo de álcool no passado	106 (18,1)	
Consome atualmente	4 (0,7)	
<b>Tipo de residência</b>		5
Própria	473 (81)	
Não própria	111 (19)	



**Con/Anexo 3**

<b>Variáveis (n=589)</b>	<b>n (%)</b>	<b>Sem informação</b>
<b>IMC</b>		37
Baixo peso	32 (5,8)	
Eutrófico	223 (40,4)	
Sobrepeso	150 (27,2)	
Obesidade	147 (26,6)	
<b>Varição de peso no último ano</b>		6
Sim	395 (67,8)	
Não	188 (32,2)	
<b>Idade da primeira mamografia</b>		29
<40 anos	325 (58)	
40 a 49 anos	195 (34,8)	
≥50 anos	40 (7,2)	
Média da idade da primeira mamografia		37,2 anos
<b>Realização da mamografia sempre que solicitado</b>		3
Sim	506 (86,3)	
Não	80 (13,7)	
<b>Tempo entre o pedido e a realização da última mamografia</b>		46
0 a 30 dias	499 (91,9)	
31 a 60 dias	15 (2,8)	
> 60 dias	29 (5,3)	
<b>Tempo entre a realização da última mamografia e a consulta médica</b>		50
0 a 30 dias	500 (92,7)	
31 a 60 dias	23 (4,3)	
> 60 dias	16 (3)	
<b>Suspeita médica de câncer de mama</b>		2
Sim	467 (79,6)	
Não	120 (20,4)	
<b>Especialidade médica que suspeitou do câncer de mama</b>		126
Mastologista	265 (57,2)	
Ginecologista	161 (34,8)	
Outros	37 (8)	
<b>Histórico de câncer familiar</b>		14
Sim, câncer de mama	158 (27,5)	
Sim, outros canceres	247 (43)	
Não	170 (29,5)	

**Con/Anexo 3**

<b>Variáveis (n=589)</b>	<b>n (%)</b>	<b>Sem informação</b>
<b>Possui filhos</b>		0
Sim	469 (77,9)	
Não	130 (22,1)	
<b>Número de filhos</b>		0
Nenhum filho	130 (%)	
1 a 2 filhos	334 (72,8)	
3 a 5 filhos	120 (26,1)	
Mais de 5 filhos	5 (1,1)	

**Anexo 4 – Estadiamento e estágio clínico e patológico de mulheres com câncer de mama atendidas no A.C.Camargo Cancer Center, 2017-2019**

<b>Variáveis</b>	<b>n (%)</b>	<b>Sem informação</b>
<b>Tumor primário clínico</b>		3
T1-T2	460 (78,5)	
T3-T4	126 (21,5)	
<b>Linfonodos clínico</b>		3
N0	305 (52)	
N+	281 (48)	
<b>Metástase clínico</b>		3
M0	559 (95,4)	
M1	27 (4,6)	
<b>Tumor primário patológico</b>		3
T0	51 (8,7)	
T1-T2	455 (77,6)	
T3-T4	80 (13,7)	
<b>Estádio clínico</b>		3
I	189 (32,3)	
II	241 (41,1)	
III	129 (22)	
IV	27 (4,6)	
<b>Linfonodos patológico</b>		3
N0	330 (56,3)	
N+	256 (43,7)	
<b>Metástase patológico</b>		3
M0	557 (95,1)	
M1	29 (4,9)	
<b>Estádio patológico</b>		3
0	51 (8,7)	
I	195 (33,3)	
II	193 (32,9)	
III	118 (20,1)	
IV	29 (4,9)	
<b>Morfologia-patológica</b>		3
Carcinoma ductal invasivo	523 (89,2)	
Carcinoma lobular invasivo	44 (7,5)	
Subtipos especiais de carcinoma invasivo	19 (3,2)	

**Con/Anexo 4**

<b>Variáveis</b>	<b>n (%)</b>	<b>Sem informação</b>
<b>Grau Histológico</b>		3
G1	79 (13,5)	
G2	275 (46,9)	
G3	232 (39,6)	
<b>Grau Nuclear</b>		3
1	19 (3,2)	
2	207 (35,3)	
3	360 (61,4)	
<b>Estrógeno</b>		3
Negativo	125 (21,3)	
Positivo	461 (78,7)	
<b>Progesterona</b>		3
Negativo	179 (30,5)	
Positivo	407 (69,5)	
<b>HER2</b>		4
Negativo	453 (77,4)	
Positivo	132 (22,6)	
<b>Ki-67</b>		6
<30%	206 (35,3)	
≥30%	377 (64,7)	
<b>E- Caderina</b>		519
Negativo	25 (35,7)	
Positivo	45 (64,3)	
<b>Subtipo molecular</b>		5
Luminal A	171 (29,3)	
Luminal B HER2-	198 (33,9)	
Luminal B HER2+	93 (15,9)	
Triplo negativo	83 (14,2)	
HER2+	39 (6,7)	