

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ – *CAMPUS* DE
FRANCISCO BELTRÃO, CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE,
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
APLICADAS À SAÚDE – NÍVEL MESTRADO

DANIEL RECH

**PERFIL DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES DO SUDOESTE DO
PARANÁ: IDENTIFICAÇÃO DE POSSÍVEIS FATORES DE RISCO
REGIONAIS E CORRELAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA**

FRANCISCO BELTRÃO – PR
NOVEMBRO de 2018

DANIEL RECH

**PERFIL DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES DO SUDOESTE DO
PARANÁ: IDENTIFICAÇÃO DE POSSÍVEIS FATORES DE RISCO
REGIONAIS E CORRELAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA**

DISSERTAÇÃO apresentado ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Aplicadas à Saúde – nível Mestrado, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Dra. Carolina Panis

Co-orientador: Luciano Zanetti Pessôa Candiotto

FRANCISCO BELTRÃO – PR
NOVEMBRO DE 2018

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Rech, Daniel

Perfil do Câncer de Mama em mulheres do Sudoeste do Paraná : Identificação de possíveis fatores de risco regionais e correlação clínico-patológica / Daniel Rech; orientador(a), Carolina Panis; coorientador(a), Luciano Zanetti Pessoa Candiotto, 2018.

77 f.

Dissertação (mestrado), Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Francisco Beltrão, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, 2018.

1. Câncer. 2. Mama. 3. Epidemiologia. 4. Fatores de Risco. I. Panis, Carolina. II. Candiotto, Luciano Zanetti Pessoa. III. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO DE QUALIFICAÇÃO

DANIEL RECH

**PERFIL DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES DO SUDOESTE DO PARANÁ:
IDENTIFICAÇÃO DE POSSÍVEIS FATORES DE RISCO REGIONAIS E
CORRELAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA**

Essa dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde e aprovada em sua forma final pelo(a) Orientador(a) e pela Banca Examinadora.

BANCA EXAMINADORA

Orientador (a): Prof (a). Dr (a). Carolina Panis
UNIOESTE

Membro da banca: Prof (a). Dr (a). Sabrina Grassioli
UNIOESTE

Membro da banca: Prof (a). Dr (a). Vanessa Jacob Victorino
IFRJ

FRANCISCO BELTRÃO, PR
NOVEMBRO/2018

FOLHA DE APROVAÇÃO DE DEFESA DE TESE DE MESTRADO

DANIEL RECH

**PERFIL DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES DO SUDOESTE DO PARANÁ:
IDENTIFICAÇÃO DE POSSÍVEIS FATORES DE RISCO REGIONAIS E
CORRELAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA**

Essa dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde e aprovada em sua forma final pelo(a) Orientador(a) e pela Banca Examinadora.

BANCA EXAMINADORA

Orientador (a): Prof (a). Dr (a). Carolina Panis
UNIOESTE

Membro da banca: Prof (a). Dr (a). Franciele Ani Caovilla Follador
UNIOESTE

Membro da banca: Prof (a). Dr (a). Marta Georgina Oliveira de Goes
UFRGS

FRANCISCO BELTRÃO, PR
NOVEMBRO/2018

AGRADECIMENTOS

A Deus que sempre nos guia oportunamente, nunca nos deixando à deriva.

A minha Família, representadas pela minha esposa Cinthya e minhas preciosidades, Leticia e Maia, a verdadeira razão de tudo.

A Professora e Orientadora Carolina Panis, talvez a grande responsável por esse trabalho e todas suas ramificações. Atribuo a ela inclusive a dádiva da Docência, pois sem sua influência nada disso estaria acontecendo.

Aos Alunos envolvidos nos projetos, todos doando uma parte de si, que permitem a continuidade dos trabalhos atuais e futuros.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATs	Agrotóxicos
BRCA	Breast Câncer 1, gene supressor de tumor
CDH1	Caderina 1
CDI	Carcinoma Ductal Invasor
CEONC	Centro de Oncologia Cascavel
c-erb-2	Semelhante aoHER2/neu
CHEK2	Chekpoin Kinase 2
Cyclina D1	Ciclina D1
DCis	Carcinoma Ductal in situ
DNA	Ácido Desoxiribonucleico
ECP	Estadiamento Clínico Patológico
EORTC	Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer
ER	Receptor de Estrogênio
HER2/neu	Receptor de Fator de Crescimento Epidérmico Humano 2
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional do Câncer
KI-67	Índice de Proliferação
LCis	Carcinoma Lobular <i>in situ</i>
LIV1	Proteína Reguladora de Estrogênio 1
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PAAF	Punção Percutânea com Agulha Fina
PIK3CA	Oncogene Phosphoinositide-3-kinase
PR	Receptor de Progesterona
PT53	Gene Supressor de Tumor p53
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog, gene supressor de tumor
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RR	Risco Relativo
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
STK11	Serina/Treonina Kinase 11
SUS	Sistema Único de Saúde
TFF1	Trefoil Fator 1
Tis	Tumor <i>in situ</i>
TN	Triplo Negativo
TNM	Estadiamento Patológico
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
WHO	Organização Mundial de Saúde

PERFIL DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES DO SUDOESTE DO PARANÁ: IDENTIFICAÇÃO DE POSSÍVEIS FATORES DE RISCO REGIONAIS E CORRELAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA

RESUMO

INTRODUÇÃO: O câncer de mama é a neoplasia mais incidente em mulheres, cujos fatores de risco determinantes envolvem aspectos relacionados à vida reprodutiva, ao histórico familiar e aos hábitos de vida. **OBJETIVO:** descrever o perfil clínico-patológico, bem como identificar possíveis variáveis de risco regionais, comparando as distribuições dos subtipos moleculares intrínsecos do câncer de mama com base no perfil imuno-histo-químico. **MÉTODOS:** estudo de coorte de caso-controles com seleção de 200 pacientes atendidas no Hospital de Câncer de Francisco Beltrão (CEONC) no período de 2015 a 2017. As pacientes foram divididas a partir dos subtipos moleculares, baseado na expressão imuno-histo-química do receptor de estrogênio (ER), receptor de progesterona (PR), receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) e índice de proliferação Ki-67. Os casos foram classificados como luminal A (ER e / ou PR positivo e HER2 negativo, Ki-67 <14%), luminal B (ER e / ou PR positivo, HER2 negativo e Ki-67 > 14%), triplo positivo (ER e / ou PR positivo e HER2 positivo), enriquecido com HER2 (ER negativo e PR negativo e positivo para HER2) e triplo negativo (TN) (negativo para ER, negativo para PR e negativo para HER2). **RESULTADOS:** foram encontradas nessa amostra 127 pacientes com câncer de mama, predominantemente carcinoma ductal infiltrante. As demais apresentaram benignidade no exame anatomopatológico e serviram como controle. Dessas pacientes confirmadas com neoplasia maligna, 25,8% eram luminal A, 38,7% luminal B, 8,1% Triplo positivo, 8,1% HER e 19,4% triplo-negativas. Houve um predomínio de pacientes jovens inseridas nos subtipos mais agressivos, 50% das pacientes encontram-se abaixo dos 50 anos e 57,1% das pacientes estão acima do peso recomendado e se observa uma forte relação à exposição de agrotóxicos. **CONCLUSÕES:** As regiões geográficas diferem de acordo com a distribuição dos subtipos moleculares do câncer de mama no Brasil e no Mundo. Existem múltiplas diferenças a serem consideradas para explicar os resultados, que se justificam também pela distribuição étnica e pela exposição ambiental, além dos fatores clássicos. O conhecimento das diferenças nas incidências e nas características do câncer de mama entre as regiões geográficas pode ajudar a melhor organizar as políticas de saúde e o rastreamento em países continentais como o Brasil.

Palavras-chave: Agrotóxicos, Câncer de Mama, Epidemiologia, IMC, Subtipos Moleculares.

PROFILE OF BREAST CANCER IN WOMEN IN SOUTHWEST PARANÁ: IDENTIFICATION OF POSSIBLE REGIONAL RISK FACTORS AND CLINICAL- PATHOLOGICAL CORRELATION

Abstract

INTRODUCTION: Breast cancer is the most frequent neoplasm in women, whose determinant risk factors involve aspects related to reproductive life, family history and life habits. **PURPOSE:** to describe the clinical-pathological profile, as well as to identify possible regional risk variables, comparing the distributions of the molecular subtypes intrinsic to breast cancer based on the immunohistochemical profile. **METHODS:** a case-control cohort study with a selection of 200 patients attended at the Francisco Beltrão Cancer Hospital (CEONC) from 2015 to 2017. Patients were divided according to molecular subtypes based on immunohistochemical expression estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and Ki-67 proliferation index. The cases were classified as luminal A (ER and / or PR positive and HER2 negative, Ki-67 <14%), luminal B (ER and / or PR positive, HER2 negative and Ki-67 > 14%), triple positive ER and / or PR positive and HER2 positive) enriched with HER2 (ER negative and PR negative and HER2 positive) and triple negative (TN) (negative for ER, negative for PR and negative for HER2). **RESULTS:** 127 patients with breast cancer, predominantly infiltrating ductal carcinoma, were found in this sample. The others presented benignity in the anatomopathological examination and served as control. Of these patients confirmed with malignant neoplasia, 25.8% were luminal A, 38.7% luminal B, 8.1% Triple positive 8.1% HER and 19.4% triple-negative. There was a predominance of young patients inserted in the most aggressive subtypes, 50% of the patients were below 50 years of age and 57.1% of the patients were above the recommended weight, and a strong relation to the exposure of pesticides was observed. **CONCLUSIONS:** Geographic regions differ according to the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil and in the World. There are multiple differences to be considered to explain the results, which are also justified by ethnic distribution and environmental exposure, in addition to the classical factors. Knowledge of the differences in the incidence and characteristics of breast cancer among geographical regions may help to better organize health policies and screening in continental countries such as Brazil.

Key words: Agrochemicals, Breast Cancer, Epidemiology, BMI, Molecular Subtypes.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
1.1 Fatores de Risco	14
1.2 Classificação dos tipos de tumores de mama	17
1.3 TNM8	17
1.4 Fatores prognósticos clínicos e patológicos	18
1.5 Fatores Moleculares e Genômicos	22
1.6 Fatores de risco individualizados/regionais	27
2 OBJETIVOS	28
2.1 Geral	28
2.2 Específicos	28
3 MATERIAL E MÉTODOS	29
3.1 Delineamento da pesquisa.....	29
3.2 Caracterização dos subtipos moleculares	30
3.3 Correlação clínico-patológica e identificação de fatores de risco associados.....	31
3.4 Análise dos resultados	32
4. REFERÊNCIAS	33
5. ARTIGO CIENTÍFICO	44
INTRODUÇÃO	46
METODOLOGIA.....	47
Delineamento da pesquisa.....	47
RESULTADOS	48
6. FIGURAS ILUSTRATIVAS ARTIGO	56
ANEXO I	60
Proposta foi aprovada para execução pelo Comitê de Ética Institucional	60
ANEXO II	62
ANEXO III	63
Questionário para coleta de dados clínico-patológicos das pacientes	63
ANEXO IV – SUBMISSÃO DO ARTIGO	70

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia mais incidente em mulheres, cujos fatores de risco determinantes envolvem aspectos relacionados à vida reprodutiva, ao histórico familiar e aos hábitos de vida (FERLAY et al., 2010; JEMAL et al., 2011).

De acordo com dados estatísticos da Globocan 2012¹, a incidência mundial foi estimada em 1,67 milhões de mulheres, projetando um aumento de 18% na incidência e na mortalidade relacionadas ao câncer de mama. No Brasil, estima-se 420 mil novos casos de câncer para o biênio que finda em 2019, dos quais aproximadamente 59.700 seriam novos casos de câncer de mama (INCA, 2018).

Nesse aspecto, o estudo do perfil molecular da doença permitiu identificar a existência de pelo menos 5 subtipos moleculares determinantes para o seu desfecho clínico (VIEIRA et al., 2008; CIRQUEIRA et al., 2011). Essa heterogeneidade representa um dos grandes desafios da atualidade no diagnóstico e no tratamento do câncer de mama, visto que o desfecho difere não apenas com o estadiamento clínico usual, mas também de acordo com as variáveis moleculares (SORLIE et al., 2004; REIS-FILHO; WESTBURY; PIERGA, 2006).

O risco aumenta classicamente com a idade: é raro abaixo dos 30 anos e chega a 6,5% entre 30 e 40 anos, tendo a maior distribuição acima dessa faixa etária (JARDINES et al., 2011). No entanto, alguns estudos epidemiológicos identificam uma tendência de modificação nessas distribuições, com deslocamento da distribuição cada vez mais precocemente, em razão de uma série de fatores a serem considerados a seguir, embora não totalmente comprovados.

Fatores hereditários, embora classicamente mencionados, são responsáveis por apenas 5 a 10% dos casos, tendo como principal carreador a mutação nos genes BRCA1 e BRCA2, tendo outros mais raros como possíveis coadjuvantes (LEVY-LAHAD; FRIEDMAN, 2007; APOSTOLOU; FOSTIRA, 2013).

¹ O projeto Globocan é um braço do Global Cancer Observatory (GCO), uma plataforma interativa online que apresenta estatísticas globais do câncer para controle e pesquisa sobre o câncer. A plataforma concentra-se na visualização de indicadores de câncer para ilustrar a mudança de escala, de perfil epidemiológico e do impacto da doença em todo o mundo, usando dados de vários projetos-chave da IARC's Section of Cancer Surveillance (CSU), including GLOBOCAN; Cancer Incidence in Five Continents (CI5); International Incidence of Childhood Cancer (IICC); e Cancer Survival in Africa, Asia, the Caribbean and Central America (SurvCan). O objetivo do projeto Globocan é fornecer estimativas contemporâneas de incidência, mortalidade e prevalência dos principais tipos de câncer, em nível nacional, para 184 países do mundo.

Talvez mais importante que a herança dos genes mutados seja a proximidade de familiares em primeiro grau acometidos pela doença, o que reflete a maior gama de risco ao desenvolvimento do câncer aleatoriamente nessa população, que pode significar a presença de algum fator ou mesmo de um conjunto de variáveis transferidas a gerações subsequentes (CGHFBC, 2001).

Mulheres com câncer de mama apresentam maior risco de uma segunda neoplasia de mama. A diferença entre raças frequentemente está relacionada quando descrevemos os subtipos moleculares (SINGLETARY, 2003), mas essa diferença não é tão significativa na região deste estudo pelo perfil de colonização.

Mamas densas são fatores de risco independentes, mesmo tendo outras variáveis isoladas (WORSHAM et al., 2007), mas, particularmente, considera-se isso controverso, pois a mesma distribuição de mamas densas apresenta-se em mulheres mais jovens, cuja frequência de câncer é menor, como já citado acima. Também se encontram descrições que o tecido adiposo presente em mamas liposubstituídas comporta-se como fator independente e a obesidade é um importante fator de risco isolado (VAN DER BRANDT et al., 2000). Talvez a explicação esteja, pelo menos em parte, na capacidade de investigação complementar a que as mulheres têm acesso e nas diferentes associações de fatores de risco.

Diferenças nas taxas de incidências, nos tipos moleculares e na mortalidade têm sido observados em várias regiões mundiais, o que pode estar relacionado a uma série de fatores genéticos e ambientais, bem como estar sob ação direta da disponibilidade de recursos diagnósticos e tratamentos (BHIKOO et al., 2011).

Jemalet al.(2011) analisaram dados epidemiológicos e identificaram maior incidência de câncer de mama em países desenvolvidos do que em subdesenvolvidos, com decréscimo progressivo em áreas de menor industrialização. No entanto, tem-se observado que essas diferenças nas distribuições de incidência, mortalidade e mesmo no perfil fenotípico dos tumores não são homogêneas, não respeitando fielmente essa análise isolada. Mesmo em áreas pouco industrializadas há uma frequente associação do desfecho à exposição de fatores ambientais e genéticos, por vezes surpreendendo com taxas diferenciadas, o que exige observar do ponto de vista regional, mesmo em países com boa disponibilidade de recursos.

Uma das possíveis explicações é a influência do ambiente, que é capaz de modificar a exposição de uma população considerada de baixo risco a fatores consagrados ou mesmo desnudar outros desconhecidos, aumentando o risco pela exposição (ZIEGLER et al., 1993; PINHEIRO et al., 2009). Além disso, pode-se considerar o fenômeno recentemente implicado numa enorme diversidade de doenças chamado epigenética, que atua como uma espécie de “memória genética”, cuja hereditariedade parece influenciar uma frequência inesperada de fenótipos em gerações subsequentes, especialmente nos caucasianos e nos descendentes de europeus (VEECK; ESTELLER, 2010; KOBOLDT et al., 2012).

Quando analisada a mortalidade como evento isolado, não se tem dúvidas de que a disponibilidade de recursos e o acesso aos métodos diagnósticos influenciam enormemente o incremento nas taxas (JEMAL et al., 2011).

As estimativas do Instituto Nacional de Câncer têm reportado a ocorrência de mais de 50 mil novos casos de câncer de mama anualmente em todo o país (INCA, 2018). Diante da dimensão que a doença alcançou, faz-se necessário estabelecer possíveis fatores de risco, além de identificar fatores prognósticos na evolução da doença.

Aproximadamente 227.000 mulheres são diagnosticadas com câncer de mama nos EUA, respondendo por aproximadamente 29% dos casos de câncer na população feminina (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2012). A cada ano, estima-se a ocorrência de 40.000 mil mortes, correspondendo a 14% do total de casos, perdendo apenas para o câncer de pulmão, mas sendo líder entre mulheres entre 40 a 55 anos. Interessante observar que existe uma variabilidade de 5 vezes entre as áreas com maior incidência, como EUA e Leste Europeu, contrapondo áreas de menor incidência como África e Ásia (JEMAL et al., 2011). Adicionalmente, tem-se observado uma redução da mortalidade a partir dos anos 90, aproximadamente 24% nos EUA, fenômeno também observado mundialmente (PARKIN et al., 2001; RIES; EISNER, 2004).

A neoplasia mamária é uma doença de origem multifatorial, envolvendo diversos fatores de risco como o consumo de bebidas alcoólicas, cigarro, agrotóxicos, também sedentarismo, estatura e lactação, além do fator genético relacionado a genes de alto risco como BRCA1 e 2 (KELSEY; GAMMON, JOHN,

1993). Tais fatores são potencialmente capazes de propiciar o acúmulo de mutações e fatores que favorecem o câncer, bem como diminuir a vigilância imunológica que combate a formação desses tumores (VARKER et al., 2007).

A heterogeneidade tumoral é um dos principais desafios a serem enfrentados atualmente, tendo em vista que tumores com os mesmos tipos histológicos, estádios e graus de diferenciação podem apresentar desfechos clínicos distintos em relação aos fatores prognósticos e às respostas aos tratamentos instituídos. Tais condições podem determinar um perfil particular no tempo livre de doença e de sobrevida em diferentes populações, especialmente se apresentar uma ampla variabilidade de determinantes genéticos e ambientais em países de dimensões continentais como o Brasil (SORLIE et al., 2004; REIS-FILHO; WESTBURY; PIERGA, 2006).

Para compreender a história natural da doença e o uso de métodos de rastreamento, costuma-se vislumbrar o modelo clássico de progressão do tumor a partir de lesões mamárias proliferativas, descrito por Welling et al. (1973). Considera-se um modelo linear de evolução com múltiplas etapas a partir do epitélio mamário original considerado normal, que, após submeter-se a inúmeras agressões ao longo do tempo, associado a fatores genéticos predispostos ou adquiridos, desenvolveria um epitélio proliferativo típico. Diante da manutenção dos fatores agressores, o maquinário celular perderia sua capacidade de reparo, progredindo para proliferações celulares atípicas. O somatório de “falhas” proporcionaria ganho em etapas de carcinogênese, o desnudamento de proto-oncogenes, oncogenes ou genes supressores de tumor permitiria então a progressão a partir de uma neoplasia *in situ*, já sem os freios proliferativos usuais, para o câncer invasivo (WELLING et al., 1973).

Curiosamente, esse tipo de modelo teórico de progressão tem sido observado em técnicas de imuno-histo-química e comprovado por análises genéticas (MOINFAR et al., 2000).

Em contraponto, surge uma teoria não-linear, em “paralelo”, que justifica seus achados por meio também de modelos imuno-histo-químicos e genéticos. Nesse caso, acredita-se que até certo ponto o modelo linear estaria correto, mas não justificaria as ramificações subsequentes a partir de focos de carcinoma ductais *in situ*, que podem progredir para forma invasiva ou não, sendo consideradas formas

independentes a partir de uma célula progenitora (SONTAG; AXLRD, 2005). Aqui também se encontram estudos que suportam essas afirmações (JOHNSON et al., 2012), contudo, acredita-se que as duas estão obviamente corretas, pois o câncer é uma doença dinâmica e multifatorial, não estando associado a regras imutáveis.

Fundamental ressaltar que é a partir dessas observações clássicas, precisas ou não, que se consegue utilizar o método clássico de rastreamento por meio da mamografia. Com o objetivo de detectar as lesões pré-malignas não invasivas, as microcalcificações resultantes do processo de acidificação do meio proliferativo surgem como alvo importante (TABAR et al., 2000).

Considerando-se as alterações morfológicas, encontram-se sobreposição nos achados moleculares e genéticos referentes a lesões precursoras e carcinomas de baixo grau. No entanto, os achados em doença de alto grau são mais complexos e parecem ter origem distinta, envolvendo vias de transdução mais agressivas, fato que reforça a complexidade das teorias acima (MOINFAR et al., 2000; BOMBONATI; SGROI; 2011).

Quando se considera o grau dos tipos celulares, parece haver maior quantidade de aberrações genéticas nas lesões de alto grau, conferindo maior proximidade com células indiferenciadas, que se comportam de forma mais agressiva. Essas particularidades são aplicadas diretamente na prática clínica diária são vistas como marcadores de pior prognóstico, doença com maior risco de metástase e mortalidade elevada (DE MASCAREL et al., 2002).

A expressão dos receptores hormonais de estrógeno (ER) e de progesterona (PR) e a superexpressão ou a amplificação do fator de crescimento humano epidérmico receptor-2 (HER2) foram identificadas como importantes fatores preditivos entre as pacientes (SALLES et al., 2009). Esses marcadores são usados para definição do tratamento e para o estabelecimento do prognóstico da doença, associados a variáveis clínicas e patológicas, tais como envolvimento linfonodal, tamanho do tumor, tipo histológico, grau do tumor e margens cirúrgicas (CARLOS; VALLEJOS; GOMÉZ, 2010; LLOYD et al., 2010). Reforçando essa teoria, foram encontradas expressões de receptores hormonais em 95% das lesões pré-invasivas e em 75% dos carcinomas ductais *in situ* (ALLRED et al., 2001).

Dois terços dos tumores da mama expressam ativação para RE e RP no núcleo tumoral e, portanto, são candidatos à terapia antiestrogênica (DOWSETT et al., 2006). Outros 20% apresentam amplificação para HER2 e podem-se beneficiar de terapia alvo-dirigida. Contudo, foram encontrados 60% de superexpressão do HER em tumores de alto grau, contrapondo os 10% encontrados em doenças de baixo grau. Assim, é possível perceber que a progressão para doenças mais agressivas passa pelo domínio de vias genéticas que conferem maior indiferenciação e capacidade de disseminação (MACK et al., 1997).

A expansão clonal dessas células altamente especializadas em proliferação originadas de mutações cumulativas explica o padrão de evolução descrito nos modelos de carcinogênese anteriormente mencionados (HESELMAYER–HADDAD et al., 2012). O que se encontrou em exames de imuno-histo-química, base da classificação tumoral atual, e que guiam boa parte do tratamento, são meros reflexos do momento em que a célula tumoral se encontra. Num cenário fictício, se for “permitido” que a célula prolifere e siga sua história e o hospedeiro suporte isso, provavelmente o acúmulo de mutações progressivas levaria a célula à completa indiferenciação e imortalidade.

Incrivelmente, todo conhecimento acumulado até o momento apenas proporcionou aplicação na prática clínica de testes complementares que servem para propiciar uma ideia da condição da célula tumoral e tentar prever um pouco do futuro por meio de dados genéticos. A partir da biópsia, tem-se a imuno-histo-química que desnuda a morfologia, classifica o estado do tumor e sua agressividade momentânea. A partir de testes genéticos (Mammaprint™, Oncotype Dx™, Symphony™, Blueprint™), avalia-se a presença de dezenas de genes possivelmente mutados e conhecidos e relacionados à indiferenciação e é possível estimar o risco de recorrência e agressividade futura; mas em nenhum momento pode-se frear os eventos e garantir a cura com segurança.

Alguns autores foram capazes de demonstrar que os tipos celulares encontrados em metástases, mesmo tardias, seriam diferentes do tumor primordial, acumulando inclusive mutações distintas (SHAH et al., 2009). Esse fenômeno também é observado na prática clínica frente a pacientes metastáticas precocemente ou resistentes ao tratamento, visto que o comportamento tumoral

pode ser caótico diante das agressões da quimioterapia instituída, sendo um enorme desafio na busca pela cura.

Nesse cenário complexo, ainda se deve considerar fatores regionais que determinam maior diversidade de exposições, criando microambientes sutilmente diversos em regiões do globo. Estudos preliminares desenvolvidos pelo grupo de profissionais em pacientes atendidas no Ceonc nos últimos anos (CORMANIQUE et al., 2015) têm demonstrado a existência de uma diversidade mais complexa nessa distribuição dos subtipos moleculares, o que sugere uma possível variabilidade em relação àquela descrita na literatura mundial e nacional (PEREZ et al., 2011).

O mesmo estudo demonstrou que, de maneira distinta à descrita na literatura, a população diagnosticada com câncer de mama no Sudoeste do Paraná apresenta predomínio de tumores de maior agressividade, caracterizados pela superexpressão do receptor do fator de crescimento epidermal 2 (HER2). Além disso, o estudo evidenciou que tais tumores podem estar associados a fatores de risco específicos, como história pregressa de estresse emocional e obesidade.

1.1 Fatores de Risco

Considera-se um terreno relativamente espinhoso abordar fatores isoladamente, pois parece evidente que a variabilidade na distribuição de incidência e de mortalidade reflete uma combinação mais complexa que simplesmente matemática. A exposição aos fatores não parece ser condição exclusiva para o desfecho, e pode-se verificar uma ampla variabilidade, mesmo em países próximos (FERLAY et al., 2010). Numa mesma população, encontraram-se mulheres afetadas e outras livres. Da mesma forma, os fatores se somam e se modificam ao longo do tempo, podem ser responsáveis por outras doenças, inclusive outros tipos de câncer. Contudo, para melhor compreensão, e mesmo para análise estatística, não se pode evitar essa estratificação.

Estima-se que em 50% dos casos de câncer de mama não se identificarão fatores de risco atribuíveis (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2012).

1. Gênero: atribui-se 1 caso de câncer de mama em homens para cada 100 ser do sexo feminino (WEISS; MOYSICH; SWEDE, 2005).

2. Idade: item comumente subestimado, o câncer de mama costuma apresentar incremento com o avanço da idade, poupando frequentemente mulheres jovens, embora nessas seja mais agressivo. Como se pôde observar, em 2009, ocorreram 18.640 casos, com 2.820 mortes em mulheres abaixo dos 45 anos, comparados com 173.730 casos em mulheres acima dessa idade, com mortalidade de 37.350, em mulheres americanas e japonesas (HARRIS et al., 2014).

3. Fatores dietéticos e estilo de vida: estudos observacionais e metanálises falharam em demonstrar risco relacionado a dieta (ALEXANDER et al., 2010). Entretanto, a obesidade aparece como fator de risco, especialmente se sua instalação se dá na idade adulta. Atribui-se risco 2,5 vezes maior em mulheres com índice de massa corporal (IMC) >31,1 em comparação com mulheres com IMC <22,6 (GOODWIN; CHLEBOWSKI, 2016; CHLEBOWSKI et al., 2002). Ingestão de álcool, mesmo em baixas quantidades, tem papel modesto, porém não desprezível em vários estudos (JARDINES et al., 2011; SMITH-WARNER et al., 1998). O tabagismo aumenta o risco numa infinidade de neoplasias (LUO et al., 2011). Condição socioeconômica também está positivamente relacionada ao aumento de risco, pois compartilha uma série de fatores já citados.

4. Doenças benignas de mama: somente as lesões proliferativas de mama, especialmente as classificadas com atipias, apresentam maior risco (RR= 4,0 a 5,0) e devem receber profilaxia. Cabe ressaltar que a presença de atipias associadas a história familiar eleva o risco (RR=11), sendo fator importante a ser considerado nesse cenário. A questão levantada por Dupont et al. (1985) é relevante, porém o mesmo estudo demonstrou que quase 70% dos casos resultaram em biopsias negativas e apenas 3,6% obtiveram anatomopatológico de hiperplasias atípicas.

5. Exposição a agrotóxicos: Até o momento, os estudos observacionais não foram capazes de atribuir forte relação forte de causa e efeito, embora estudos recentes tenham atribuído à esse fator uma importante responsabilidade (GARCÍA-PÉREZ et al., 2018). A série deste estudo possui características distintas da literatura mundial, e, como se demonstrará, a população está inserida em área rural e exposta a agrotóxicos por tempo prolongado (HARRIS et al., 2014; COGLIANO et al., 2011).

6. Densidade das mamas: fator relativamente controverso, pois é um problema especialmente relacionado ao rastreamento, uma vez há grande dificuldade no diagnóstico. Além do mais, mama densa é atributo anatômico e fisiológico de mulheres jovens, grupo menos afetado por câncer de mama. Contudo, Boyd et al. (2007) atribuem maior risco (ODDS de 4,7) a pacientes com mama densa, fator esse aparente mesmo com ajuste para outros fatores.

7. Fatores hormonais: atribui-se classicamente um risco relativo de 2 (RR) a exposição a hormônios femininos de fase reprodutiva. Menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade e gestação tardia em mulheres em pré-menopausa, e obesidade e TRH (Terapia de reposição hormonal) em mulheres em menopausa. Mulheres ooforectomizadas apresentam menor risco de câncer de mama, mesmo com ajuste de idade. Esse fator é considerado protetor, inclusive em pacientes com mutação em BRCA (TRICHOPOULOS et al., 1972; KAUFF et al., 2002). Atribui-se uma diminuição de 20% de risco em cada ano de retardo na menarca, e curiosamente também parece haver níveis hormonais mais elevados em mulheres com menarca precoce ao longo de sua vida reprodutiva (BERNSTEIN; ROSS, 1993). Os mesmos efeitos protetores são considerados na gestação, observando-se maior risco em mulheres que retardam a vida reprodutiva e utilizam contraceptivos orais (ROSNER et al., 1994). Quanto à TRH, também se evidencia aumento do risco e nesse caso parece que os tumores são mais agressivos e propensos a metástases, conforme estudo randomizado conduzido por Chlebowski et al. (2003).

8. Fatores familiares e genéticos: considerando a história familiar, apenas 20% dos casos são atribuídos a essa variável, sendo que a maioria dos genes responsáveis ainda não está reconhecida ou mesmo possui variabilidade na expressão e penetrância (TURNBULL et al., 2008). Apenas 5% a 10% de fato possuem predisposição hereditária. Via de regra, a presença de familiares acometidos em primeiro grau confere risco 1,5 a 3 vezes maior (CGHFBC, 2001). As Mutações no Gene BRCA1 e BRCA2 são as mais comuns e reconhecidas, costumam ser autossômicas dominantes, com penetrância variável. Outras mutações menos frequentes, são atribuídas aos genes PT53, PTEN, CDH1, CHEK2, STK11 (OLOPADE et al., 2008).

1.2 Classificação dos tipos de tumores de mama

Câncer de mama corresponde a uma ampla variedade de tipos de tumores, com comportamentos distintos, descritos internacionalmente de acordo com a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2012). Essa classificação baseia-se no padrão de crescimento e nos aspectos histológicos, e não especifica sua origem tecidual (LAKHANI et al., 2012). O tipo histológico mais comum, que corresponde a 80% dos casos, é o carcinoma ductal infiltrante (CDI), seguido pelo carcinoma lobular infiltrante, com cerca de 15% dos casos, sendo o restante distribuído entre os outros menos frequentes. Na verdade, o CDI é comumente confundido com o termo de tumor “não especificado”, mas ele apenas se enquadra nesse grupo por exclusão. Particularmente, acredita-se que esse grupo de tumores, na verdade, está erroneamente agrupado por falta de melhores especificações, pois, mesmo na prática clínica, utilizam-se outros critérios para descrever os seus “subtipos”.

Fonte: WHO, 2012

1.3 TNM8

A partir de 2018, entrou em vigor um novo sistema de estadiamento de câncer de mama, proposto pela American Joint Committee on Cancer (AJCC). A proposta de classificação dos tumores foi desenvolvida em 1943 por Pierre Denoix, mas somente em 1977 o comitê adotou essa padronização.

Esse sistema consiste num dos pilares fundamentais da história do tratamento do câncer, pois permitiu padronizar mundialmente as análises de resposta tumoral, curvas de sobrevida e fatores prognósticos de todos os tipos de tumores.

No entanto, na década de 1940, as poucas ferramentas disponíveis para o estadiamento baseavam-se em dados histológicos restritos ao exame visual de lâminas confeccionadas a partir de cortes microscópicos provenientes dos produtos resultantes de cirurgias, dispostos em fatias coradas pela hematoxilina e eosina. Com esses dados adicionados aos exames de imagem disponíveis, era obtido, então, o estadiamento dos tumores.

Com o passar dos anos, a evolução em técnicas de imuno-histo-química, fenotipagem, análise de arranjos nucleares e do ácido desoxirribonucleico (DNA),

demostrou que a classificação, outrora grosseira, necessitava de maiores dados para estratificar as neoplasias, pois a morfologia pura e simples não explicava o comportamento dos tumores em seu conjunto.

Atendo-se ao câncer de mama, foi se incorporando ao longo dos anos, independentemente do TNM tradicional, o uso do perfil de receptores de membrana, expressão de HER/neu, grau histológico e, mais recentemente, assinatura genômica.

O TNM 8 passou a englobar essas informações, anteriormente prognósticas e preditoras de agressividade tumoral, na sua classificação. Nesse particular, deve-se formular uma crítica, tendo em vista que se acredita que o princípio fundamental proposto por Pierre Denoix seria a homogeneização dos dados, facilitando o entendimento de uma maneira global. Essa nova estruturação do TNM “criou” 3 categorias diferentes, deixando mais complexa a já equivocada estratificação. Esses dados prognósticos já eram há muito utilizados pelo autor desta pesquisa para prever riscos e definir a opção de tratamento quimioterápico, sendo adicionados ao estadiamento tradicional de forma natural.

As categorias atuais de estadiamento são:

1-Estadiamento Anatômico: baseia-se unicamente na extensão anatômica tradicional;

2-Estadiamento Clínico: baseia-se na combinação das informações clínicas obtidas antes do tratamento, biomarcadores e biopsias.

3-Estadiamento Prognóstico Patológico: aplica-se aos pacientes submetidos a ressecção cirúrgica inicial, associando os dados dos estadiamentos clínicos e patológicos e às assinaturas genômicas, quando disponíveis.

Os fatores prognósticos incluídos são os já citados: Grau Tumoral (G), HER2, Receptor de Estrogênio (ER), Receptor de Progesterona (PR) e os Testes Genômicos.

1.4 Fatores prognósticos clínicos e patológicos

Tradicionalmente, às neoplasias são atribuídos níveis de gravidade para definir a abordagem do paciente. Para cada tipo de tumor, existe uma forma de

classificação, com diferentes e independentes fatores, mas todos eles sempre gravitam há décadas em torno dos princípios do TNM.

A idade abaixo de 35 anos é considerada como fator desfavorável, independentemente de características tumorais e estadiamento (FREDHOLM et al., 2009). Recentemente, o EORTC demonstrou numa coorte de 11 anos que a idade inferior a 40 anos é fator prognóstico independentemente de tamanho tumoral, estado linfonodal e perfil molecular (VAN DER HAGE et al., 2011).

À população jovem inclusive está associada a maior frequência de diversos fatores considerados de mau prognóstico, como invasão linfática e vascular, maior grau, indiferenciação e expressão de HER (VRIELING et al., 2003).

A recorrência loco-regional é maior em pacientes jovens, mesmo com tumores receptores positivos, ou seja, mais diferenciados, enquanto que se torna semelhante em pacientes pré-menopausadas acima de 50 anos com receptores negativados (GOLDHRISCH et al., 2001).

Pacientes jovens com neoplasias de mama classificadas como luminal B, triplo negativas ou HER positivas possuem uma particular desvantagem se comparadas aos outros grupos em termos de recorrência e mortalidade (CANCELLO et al., 2010).

O tamanho tumoral está relacionado diretamente com a sobrevida global e com as taxas de recorrência; quanto maior o tamanho, maior o risco (CROWE et al., 1992).

A análise do Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), de 1988 a 2011, identificou que, em pacientes com tumores entre 0,1 a 0,9 cm, a sobrevida em 5 anos foi de 100%; entre 1,0 a 1,9 cm, 91,8%; entre 2,0 a 2,9, foi de 75,7%; entre 3,0 a 3,9 cm foi de 61,3%; para tumores entre 4,0 a 4,9, foi de 54,2%; para tumores acima de 5,0 cm; foi de 45,7%; e para tumores difusos foi de 27% (RIES et al., 2007).

Relaciona-se o tamanho tumoral e a variabilidade molecular com a presença de metástases linfonodais, sendo esse um dos mais importantes fatores prognósticos e, como visto, é exponencial e diretamente relacionado com esses. No trabalho apresentado por Michaelson et al. (2003), a presença de linfonodos positivos foi encontrada em 11% dos tumores menores de 0,9 cm, passando a 30% em tumores de 1,0 a 1,9 cm e aumentando progressivamente na série.

Como esperado, o padrão molecular tem relação direta com a chance de metástases, conforme observado por Wiechmann et al. (2009). Os subtipos moleculares luminal B e HER2+ têm maior chance de apresentar positividade em linfonodos, 52% e 57% respectivamente, em comparação com o luminal A e Triplo negativo que apresentaram 43% e 44% de metástases em linfonodos. A quantidade de linfonodos também se relaciona diretamente com a indiferenciação. Observaram-se quatro ou mais linfonodos em 11% dos tumores luminais A, 14% nos Basaloides, 20% nos Luminais B e 28% nos HER2+ (WIECHMANN et al.,2009).

O trabalho executado por Chen et al. (2009), abordando as variáveis descritas acima, tanto para melanoma quanto para mama, demonstrou a forte relação de prognóstico com o acometimento linfonodal. Fisiologicamente, o linfonodo serve como um sentinela, posicionado como vigilante do sistema imunológico, sendo essa umas das últimas barreiras frente à disseminação, como uma fronteira dividindo o desfecho final. Ele observou isoladamente que presença de metástases linfonodais associa-se a histologia ductal, grau elevado, sexo masculino, fenótipo inflamatório, Doença de Paget e negatividade de estrogênio e progesterona. Da mesma forma, concluiu ser menos prevalente em tumores de baixo grau, e histologias tubulares, comedo, medular, mucinoso, cribiforme ou papilar (CHEN et al.,2009).

Conforme citado acima, a melhora de técnicas diagnósticas e a melhor compreensão da fisiopatologia levou a outro dilema. Tendo em vista que o grupo linfonodal atua como um vigilante imunológico, a definição de linfonodo sentinela passou a ser incorporada no estadiamento das pacientes, especialmente para diferenciar os grupos de risco. O uso de métodos auxiliares na histologia tradicional passou a evidenciar a presença das micrometástases em linfonodos e o natural questionamento sobre o prognóstico se impôs.

Os estudos que se seguiram demonstraram maior risco em pacientes com esse padrão de acometimento linfonodal (DE BOER et al.,2012), suportando, inclusive, o uso de terapia adjuvante nessas séries, conforme demonstrado pelos mesmos autores. Das pacientes acompanhadas e não tratadas, 24,9% apresentaram algum evento, enquanto que, no grupo da terapia adjuvante, a frequência diminuiu para 16,8% ($p < .01$)(DE BOER et al., 2009).

O que se revela interessante é que, em pesquisa clínica, uma resposta favorável muitas vezes gera outro questionamento. Surgiu, então, a necessidade de avaliar-se a dissecação cirúrgica nesse grupo de pacientes. E, como a relevância prognóstica desse fator se mostrou imperativa, o estudo pelo desenho proposto por Giuliano et al. (2011) não evidenciou diferenças em sobrevida e doença locoregional em pacientes com a presença de micrometástases detectadas por imuno-histoquímica, sendo semelhantes os desfechos nos grupos.

Alguns trabalhos não observam diferenças mesmo em grupos submetidos a dissecação linfonodais subsequentes, no caso de micrometástases sem comprometimento capsular (ALIMBERTI et al., 2013). A linfadenectomia passou a ser desnecessária nesses grupos (WEAVER et al., 2011).

Sobre os linfonodos, inclusive, deve-se observar a presença de doença extracapsular no linfonodo sentinela, pois esse fator representa maior risco de doença na cadeia linfonodal subjacente (STITZENBERG et al., 2003) e se correlaciona com a invasão linfovascular do tumor primário (NERI et al., 2005).

A invasão linfovascular é considerada fator preditivo independente e, como visto, torna-se uma ferramenta prognóstica e serve como auxiliar na tomada de decisões, visando à linfadenectomia axilar e terapia adjuvante. Uma vez que está relacionada com alto grau, pacientes jovens e tamanho tumoral, ela parece mover-se juntamente com esses fatores. Dessa forma, conforme o Consenso de St. Gallen, de 2007, essa informação anatomopatológica isolada reposiciona para o risco intermediário as pacientes com bons marcadores, mas elevando significativamente o risco das pacientes com outros marcadores de mau prognóstico para elevado risco de recorrência (GOLDHIRSCH et al., 2007).

O grau histológico tem-se mostrado como preditor independente de sobrevida em vários tipos de câncer, inclusive na mama. A análise de grau passa pela formação de um escore, em parte subjetivo e dessa forma sujeito a variações. Esse padrão forma-se a partir da análise de características como formação glandular, contagem de mitoses e pleomorfismo nuclear. O tumor é então classificado como de baixo (Grau 1), intermediário (Grau 2) ou alto grau (Grau 3) (ELSTON et al., 1998).

Por meio da análise de regressão multivariada, Rakha et al. (2008) demonstraram que o grau relaciona-se negativamente com sobrevida, risco de recorrência e tempo livre de forma independente do tamanho e do estado linfonodal.

O tipo histológico também confere diferentes desfechos. Pela análise do SEER, foi possível verificar que carcinomas mucinosos tubulares apresentam melhor prognóstico, enquanto que carcinoma inflamatório tem comportamento desfavorável (RIES et al., 2007).

A expressão de receptores de estrogênio e progesterona tem valor prognóstico positivo, pois reflete uma melhor diferenciação do tumor e é alvo de terapia adjuvante tardia, conferindo melhor sobrevida e tempo livre (FISHER et al., 1988). Estimativas indicam a presença de 15% a 20% de amplificação e superexpressão de HER2 nas células tumorais de mama. Esse fenótipo reflete a transcrição de um proto-oncogene, o c-erb-2 (HER2/neu), que confere maior capacidade de proliferação, mobilidade, invasão e imortalidade à célula neoplásica. Sua presença, classicamente, indica piores taxas de sobrevida e recorrência (SLAMON et al., 1987). No entanto, a identificação do seu domínio extracelular permite uso de anticorpos monoclonais, que conferem uma alternativa viável de tratamento, reduzindo em 39% a mortalidade em pacientes com sua expressão (PEREZ et al., 2011).

Os marcadores de proliferação também são utilizados na estratificação prognóstica e no estadiamento. Eles refletem indiretamente a transcrição de uma série de genes relacionados à expansão celular (COLOZZA et al., 2005). O mais aceito e padronizado é o KI-67, que, por sua vez, tem-se mostrado como fator independente de prognóstico e resposta ao tratamento (HARRIS et al., 2007). É usado também para prever indiretamente a chance de resposta, uma vez que sua redução após o tratamento reflete uma boa resposta clínica (LENDE et al., 2011).

1.5 Fatores Moleculares e Genômicos

Dada a heterogeneidade dos padrões de comportamento do câncer de mama e a necessidade de determinar quais grupos de pacientes se beneficiam do tratamento, surgiu a necessidade de adicionar métodos preditivos.

De fato, parece que o câncer de mama apresenta-se como uma doença múltipla, com ampla variabilidade, mesmo considerando-se as pacientes com linfonodos negativos.

Com o uso de técnicas de microarranjo, Perou et al.(2000) identificaram aproximadamente 496 genes transcritos nos tumores de mama capazes de estabelecer um padrão de comportamento útil para definir prognóstico.

A partir dessa análise e das comparações com desfechos clínicos e morfologias, Sorlie et al.(2001) identificaram 5 subtipos moleculares com padrões de expressão gênica semelhantes que definem em parte suas propriedades. Os resultados dessa análise permitiram propor a classificação amplamente utilizada em Luminal A, B Triplo positivo (ou Luminal HER), HER2, tipo Basal like e mama normal

Esses achados foram validados tardiamente por uma série de trabalhos e confirmados por outras tecnologias, permanecendo consistentes independentemente dos grupos étnicos e estão presentes inclusive em lesões pré-neoplásicas (LIVASY et al.,2007).

Em razão de sua relativa simplicidade e reprodutibilidade, esses padrões são amplamente utilizados na prática clínica e fazem parte das tomadas de decisões, pois são facilmente identificáveis por técnicas de imuno-histo-química e atribuídos aos perfis prognósticos, sendo validados pelo consenso de St Gallen (GOLDHIRSCH et al.,2011).

Da categorização de cânceres de mama surge a verificação de semelhanças de seus padrões de expressão gênica com base na inferência de sua origem. Possivelmente sejam derivadas não de uma única célula progenitora comum que adquire variações durante sua progressão, mas de várias outras, com possibilidades de avanço para cada subtipo. Esses dados incluem a descoberta de que as alterações verificadas nos subtipos basal, luminal e HER2 + são encontrados no estágio *in situ* do carcinoma ductal (BRYAN; SCHINITT; COLLINS, 2006). As aberrações do número de cópias do gene também apresentam padrões característicos nesses subtipos invasivos e no DCIS e são mais frequentes no câncer de mama do tipo basal (BERGAMASCHI et al., 2006).

O padrão Luminal é mais comum, e recebe esse nome em razão de sua expressão de genes de proteínas epiteliais semelhantes ao tecido mamário usual. O

luminal A apresenta melhor prognóstico, responde por 40% a 50% dos casos, expressa receptores de estrogênio e progesterona, com seus respectivos genes de ativação transcritos LIV1, TFF1 e Cyclina D1, assim como expressão de citoqueratinas associados (PEROU et al., 2000). Apresenta ainda baixa expressão de HER2, e menor índice Ki-67 (<14%).

O luminal B aparece com uma frequência de 10% a 15% aproximadamente, são mais proliferativos, expressam menos intensamente os receptores de Estrogênio e Progesterona, ki-67 elevado (>14%) e por vezes alguma expressão de HER2. Também nesse subtipo verificou-se maior frequência de mutações no TP53, que confere maior resistência ao tratamento, 12% de mutações subtipo luminal A e 29% no luminal B (CGAN, 2012).

Os subtipos Triplos Positivos e HER superexpresso apresentam especial interesse em razão de sua possibilidade terapêutica de drogas-alvo direcionadas aos domínios intra e extracelular desse receptor. A caracterização dos Triplos positivos envolve elevada taxa de Ki-67 (>14%), pouca ou nenhuma expressão de receptores hormonais, 75% apresentam elevadas taxas de proliferação, e 70% possuem mutações na P53. Enquanto isso, os HER superexpresso apresentam negatividade nos receptores hormonais (PRAT et al., 2013).

Os subtipos Basaloides, também conhecidos como triplo negativos, apresentam reduzidas expressões nos receptores hormonais e HER, com pouca ou nenhuma amplificação nos genes relacionados. Possuem elevados índices mitóticos, alto grau prognóstico reservado. Apresentam ainda mais de 85% de mutações no TP53. Nem todos tumores basaloides, porém, são triplo negativos e nem todos triplo negativos conferem o título de basaloides (PRAT et al., 2013).

Muitos fatores de risco foram relacionados aos subtipos triplo negativos. Um dos mais intrigantes é a presença de mutação no BRCA1. Mulheres com essa alteração apresentam mais de 50% de chance de apresentar câncer de mama e, quando isso ocorre, mais de 80% originam tumores basaloides (OLOPADE et al., 2001). Entretanto, nem sempre se observa mutação no BRCA1 nas pacientes com câncer de mama esporádico (CGAN, 2012).

Esse grupo de subtipos inseridos nos “triplo negativos” na verdade refletem uma lacuna na classificação geral, pois a maioria dos tumores triplos negativos são

verdadeiramente basaloides (aproximadamente 75%), enquanto que 25% delessão capazes de expressar algum grau de receptores hormonais e mesmo de domínios de HER2 (CHEANG et al., 2008).

Outros subtipos chamados Claudin-low correspondem a menos e 10% dos casos, possuem fenótipo triplo negativo, alto grau e altas taxas de proliferação. Eles diferem desses grupos pela baixa expressão de proteínas de adesão, não possuem uma assinatura por imuno-histo-química e técnicas usuais, mas têm uma assinatura genética de aproximadamente 800 genes relacionados, que remetem ao padrão de células mamárias primordiais e tem prognóstico ruim (PRAT et al., 2010).

Alguns autores, num esforço de compreender esse universo dos tumores triplo negativos, identificaram diferenças na composição do microambiente, demonstrando uma interação do meio e possivelmente alvos de pesquisa, a fim de compreender essas diferenças (LEHMANN et al., 2011).

A maioria dos casos de câncer de mama apresenta-se sem metástases, com potencialidade de cura. No entanto, todas as pacientes estão em risco de desenvolver doença tardiamente. Todo esforço em descrever os riscos serviria para identificar as pacientes sujeitas a desfechos desfavoráveis e que seriam beneficiadas pelas terapias adjuvantes.

Como visto acima, é possível perceber que a heterogeneidade dos tumores de mama surge das várias possibilidades de origem e de desenvolvimento. Inicialmente, as técnicas de histologia tradicionais e o estadiamento patológico eram as ferramentas empregadas e evidentemente limitadas. Com o avanço das pesquisas no início dos anos 2000, foram então descritos os subtipos moleculares, que nada mais são do que reflexos do conjunto genômico transcrito e evidenciado na sopa citoplasmática do microarranjo.

Nomomento atual, debruça-se sobre as assinaturas genéticas, que nada mais são do que a identificação do padrão nuclear de genes ativos e inativos, que conferem proteção ou maior agressividade à célula tumoral. As grandes empresas esforçam-se para identificar os melhores métodos, o melhor e mais fiel grupamento desses genes, a fim de contemporizar o estado tumoral presente em cada paciente.

Cinco assinaturas estão em análise atualmente e se mostram promissoras. Duas delas já estão em uso clínico, indicadas para pacientes com linfonodos

negativos: OncotypeDxRS™ e o Mamaprint™. Essas técnicas de identificação de risco são independentes da extensão anatômica e dos fatores tradicionalmente descritos acima (ALBAIN et al.,2010).O escore de recorrência Oncotype DX™ procura analisar um painel de 21 genes em pacientes receptores hormonais positivas sem linfonodos acometidos (PAIK et al.,2004).

Numa tentativa de individualizar os tratamentos baseados nesse conjunto de fatores de risco, alguns trabalhos foram desenhados para identificar o valor preditivo dessas assinaturas. O objetivo essencial é, como relatado, identificar as pacientes em baixo risco e evitar expô-las a tratamentos desnecessários e, adicionalmente, propor terapia adjuvante nas pacientes em risco, mesmo que o aparente estado patológico tradicional mostre outro caminho.

O OncotypeDx RS™ está recomendado atualmente para uso nas decisões terapêuticas e foi incorporado pelos consensos atuais de St. Gallen (GOLDHIRSCH et al., 2011). Isso foi baseado em um trabalho prospectivo recentemente desenhado para determinar o risco de recorrência e o uso de terapia adjuvante em pacientes linfonodos negativas, até então apenas estudos retrospectivos estimavam os riscos. Esse trabalho elevou a evidência para suportar essa tomada de decisões (SPARANO et al.,2015).

O outro teste utilizado e já com validação externa foi criado na Holanda, é o chamado Mammaprint. Também tem seu uso indicado para predizer risco de metástases e de sobrevida. Sua validação utilizou-se comparativamente com o risco estimado pelo Adjuvant! Online (VAN DER VIJVER et al., 2002).

Existem mais de 100 séries de assinaturas genéticas, cada uma com seu perfil em busca de validação,mas nenhuma ainda disponível para triplos negativos ou HER+. Ou seja, embora promissor, o uso das assinaturas no estado atual não é capaz de dar todas as respostas (FAN et al., 2011).

Todos esses fatores prognósticos são obtidos a partir de dados clínicos e patológicos, em grande parte a partir da análise histológica do material resultante de biópsias e de procedimentos cirúrgicos. Eles, em conjunto, se unem para formar parte do grande quebra-cabeças do panorama tumoral presente em cada paciente. Essa tarefa revela-se complexa, difícil e em constante evolução.

1.6 Fatores de risco individualizados/regionais

Além dos fatores ambientais já mencionados, estudos específicos sobre a distribuição dos subtipos de câncer de mama e a prevalência de mutações com papel patogênico demonstram que a regionalização possui um papel importante na observação das diferentes incidências de câncer. Logo, a compreensão extrapola a simples ideia da influência dos fatores de risco abordados (HALL et al., 2009)

Classicamente, a literatura descreve maior incidência de câncer triplo-negativo em pacientes negras, inclusive relacionando um pior prognóstico nesse grupo étnico (PEREZ et al., 2013; DOEPKER et al., 2018).

Embora a presença de mutações em genes relacionados à hereditariedade do câncer de mama, como o BRCA, possam ser observadas em todos os grupos étnicos, há uma diversidade presente mesmo em grupos distintos. Essa variabilidade é observada entre diferentes países e mesmo em regiões diversas de uma mesma nação (ALEMAR et al., 2016).

Diante disso, buscam-se informações mais detalhadas sobre a gênese do câncer de mama e, no Brasil, os estudos de caracterização da população são escassos e pouco conclusivos. Não existe documentação sobre tais dados em regiões específicas do país, como o Sudoeste do Paraná. Essa região caracteriza-se pela colonização por imigrantes europeus e, devido ao seu relativo isolamento populacional, existe um possível favorecimento de cruzamentos consanguíneos.

Assim, o presente estudo caracterizou o perfil epidemiológico e clínico-patológico de mulheres atendidas entre 2015 e 2017 no Hospital de Câncer de Francisco Beltrão no âmbito da 8ª Regional de Saúde do Paraná, que compreende um total de 27 municípios (com população total estimada em 350 mil pessoas). Além disso, foram identificados alguns possíveis fatores de risco associados ao perfil dos tumores diagnosticados nessas mulheres.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Descrever o perfil clínico -patológico do câncer de mama no Sudoeste do Paraná e identificar possíveis fatores de risco regionais associados à doença.

2.2 Específicos

a) Caracterizar o perfil clínico-patológico das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Câncer de Francisco Beltrão (Ceonc), por meio da análise de dados relacionados a histopatologia do tumor, subtipagem molecular, perfil de resposta ao tratamento, sobrevida global e sobrevida livre de doença.

b) Caracterizar os subtipos moleculares de câncer de mama prevalentes na região Sudoeste do Estado do Paraná;

c) Estabelecer possíveis fatores de risco que ajudem a explicar os perfis clínico-patológico e molecular encontrados

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Delineamento da pesquisa

A proposta deste estudo de coorte de caso-controle foi submetida ao Comitê de Ética e Pesquisa em Humanos da UNIOESTE, obtendo autorização para sua realização (Anexo I). Aos participantes, foi fornecido o TCLE (Anexo II), informando os objetivos do estudo, garantindo o anonimato e a possibilidade de desistência a qualquer momento.

Foram utilizados como critérios de inclusão: pacientes encaminhadas para procedimento cirúrgico portadoras de lesões sugestivas de carcinoma ductal infiltrante mamário (CDI) unilateral em qualquer estadiamento clínico, atendidas pelo Hospital de Câncer de Francisco Beltrão (Ceonc) no período de 2015 a 2017.

A partir das análises das biópsias, as amostras de tecido das pacientes foram categorizadas histopatologicamente de acordo com a presença de CDI ou presença de lesões benignas por um médico patologista. Os prontuários médicos foram consultados para obtenção de dados clínico-patológicos necessários para estudo do desfecho clínico da doença.

Foi aplicado um questionário para coleta de dados clínico-patológicos das pacientes (Anexo III) que, conjuntamente com a consulta aos dados de prontuários, objetiva obter as seguintes informações:

- a) *Caracterização histopatológica e diagnóstico da biópsia:* O resultado da análise microscópica das biópsias foi categorizado como: ausência de lesões, lesão mamária benigna, carcinoma ductal infiltrante mamário ou outras alterações malignas da mama. Para categorização histopatológica foram adotados os critérios de avaliação relacionados ao grau histológico (1 - bem diferenciado, 2 - moderadamente diferenciado ou 3 - pouco diferenciado), envolvimento de bordos e presença de êmbolos angiolinfáticos. Também foi utilizado o dado referente à caracterização macroscópica da biópsia no que se refere ao tamanho do tumor, número de linfonodos positivos para células tumorais à análise em microscopia e presença de linfonodo sentinela.

- b) *Determinação do perfil clínico das pacientes* –foi determinado a partir dos dados clínicos obtidos durante a consulta médica e em registro de prontuário, e se refere aos seguintes itens: idade ao diagnóstico (categorizada abaixo ou acima de 50 anos), índice de massa corporal – IMC (categorização em IMC normal, sobrepeso ou obesidade), status menopausal ao diagnóstico, histórico de estresse psicológico intenso ao longo da vida, tipo de tratamento instituído, estadiamento TNM, sedentarismo, tabagismo, comorbidades, histórico de outras neoplasias e histórico familiar de câncer. A partir dessas observações, foram, ainda, determinados os perfis de sobrevida livre de doença em 2 anos, perfil de sobrevida global em 2 anos, padrão de resposta ao tratamento (responsivo ou quimio-resistente segundo critérios do Guideline RECIST) e padrão de disseminação da doença (mama contralateral, sistema nervoso central, pulmões, fígado, ossos e outros sítios) (NISHINO et al., 2010).
- c) *Avaliação de possíveis fatores de risco regionais associados ao desenvolvimento e progressão do câncer de mama*: foram levantados possíveis fatores de risco regionais potencialmente preditores de desenvolvimento e/ou progressão da doença, como consumo de chimarrão, exposição aos agrotóxicos e ocorrência de casamentos consanguíneos.

3.2 Caracterização dos subtipos moleculares

Para realização desta etapa, foi necessária análise do material obtido em biópsia, a fim de estabelecer os subtipos moleculares segundo critérios estabelecidos pelo consenso de St. Gallen (GOLDHIRSCH et al., 2013), por meio da marcação imuno-histo-química dos tumores para a presença de receptores de estrógeno, receptores de progesterona, amplificação do receptor do fator de crescimento epidermal humano 2 (HER2, confirmado pela técnica de hibridização *in situ* fluorescente – FISH quando seu score for igual a 2) e índice de proliferação celular ki67. Esta etapa contou com a colaboração do médico patologista e professor da Unioeste de Cascavel, Fábio Negretti, que analisou as amostras. Dessa forma, foi

estabelecido o subtipo molecular de cada tumor dentro de 5 categorias, a partir dos seguintes critérios:

- a) *Subtipo Luminal A*: foi categorizado como luminal A todo tumor que apresentar positividade acima de 1% para a expressão de receptores de estrógeno e/ou progesterona, com HER2 negativo e ki67 abaixo de 14%;
- b) *Subtipo Luminal B*: foi categorizado como luminal A todo tumor que apresentar positividade acima de 1% para a expressão de receptores de estrógeno e/ou progesterona, com HER2 negativo e ki67 acima de 14%;
- c) *Subtipo Triplo Positivo*: foi categorizado como luminal híbrido todo tumor que apresentar positividade acima de 1% para a expressão de receptores de estrógeno e/ou progesterona, com expressão de HER2 positivo e qualquer valor de ki67;
- d) *Subtipo HER2 amplificado*: foi categorizado como HER2 amplificado todo tumor que apresentar negatividade para a expressão de receptores de estrógeno e/ou progesterona, com score de marcação de HER2 maior que 2+ ou ainda com 2+ com amplificação confirmada pela técnica de FISH associado a qualquer valor de ki67;
- e) *Subtipo triplo negativo*: foi categorizado como triplo negativo todo tumor que apresentar negatividade para a expressão de ER, PR e HER2, independente do valor de ki67.

3.3 Correlação clínico-patológica e identificação de fatores de risco associados

Os resultados obtidos na caracterização desses grupos foram confrontados com a investigação de possíveis correlações existentes com os seguintes parâmetros clínico-patológicos: idade ao diagnóstico, tamanho do tumor, grau histológico, padrão de receptores expressos e subtipo molecular, invasão linfonodal, presença de êmbolos angiovasculares, estadiamento clínico-patológico TNM, status menopausal, índice de massa corporal, estratificação de risco, positividade de linfonodos, histórico familiar, histórico de saúde e ocupacional, resposta ao tratamento, perfil de disseminação da doença, recidivas, sobrevida livre de doença, sobrevida global e ocorrência de óbito.

3.4 Análise dos resultados

Todas as amostras analisadas tiveram os resultados submetidos à análise de valores *outliers*. As variáveis qualitativas e quantitativas foram analisadas pelo software GraphPad Prism 6.0 (USA), utilizando-se análises de variância ANOVA, teste t de Student e teste de Mann-Whitney, conforme indicação estatística, segundo verificação da distribuição dos resultados e comparação entre os desvios dos grupos, para posterior escolha do teste de significância mais adequado a ser empregado. Os dados qualitativos foram categorizados e analisados no pacote estatístico SPSS (versão 22.0.0.0, IBM™).

Foi considerada significativa a diferença entre os grupos com $p < 0,05$.

4. REFERÊNCIAS

ABUBAKAR, M. et al. Etiology of hormone receptor positive breast cancer differs by levels of histologic grade and proliferation. **Int J Cancer**. n. 143(4):746-757, Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijc.31352>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

ALBAIN, K. S. et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, estrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. **Lancet Oncol**. n. 11, p.55–65, jan 2010.

ALEMAR, B. et al. Prevalence of Hispanic BRCA1 and BRCA2 mutations among hereditary breast and ovarian cancer patients from Brazil reveals differences among Latin American populations. **Cancer Genet**. v. 209(9), p. 417-422. sep 2016.

ALEXANDER, D.D. et al. Summary and meta-analysis of prospective studies of animal fat intake and breast cancer. **Nutr Res Rev**. n. 23:169–179, 2010.

ALIMBERTI, V. et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomized controlled trial. **Lancet Oncol**. n. 14:297–305, 2013.

ALLRED, D. C.; MOHSIN, S.K.; FUQUA, S.A. Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. **Endocr Relat Cancer**. n. 8:47–61, 2001.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010**.

Disponível em: <<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2009-2010.pdf>>. Acesso em: 27 maio 2018.

_____. **Cancer Facts. 2012**. Atlanta: American Cancer Society; 2012. Disponível em: <<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2012/cancer-facts-and-figures-2012.pdf>>. Acesso em: 2018.

APOSTOLOU, P.; FOSTIRA, F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. **BioMed Research International**. Volume 2013, 2013.

ARREBOLA, J.P. Risk of female breast cancer and serum concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls: a case-control study in Tunisia. **Sci Total Environ**. 2015 Jul 1;520:106-13. .

BERGAMASCHI, A. et al. Distinct patterns of DNA copy number alteration are associated with different clinicopathological features and gene-expression subtypes of breast cancer. **Genes Chromosomes Cancer**. v.45, p.1033–1040, 2006.

BERNSTEIN, L. ROSS, R.K. Endogenous hormones and breast cancer risk. **Epidemiol Rev**. v.15, p. 48–65, 1993.

BERNSTEIN, L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. **J Mammary Gland Biol Neoplasia**. v. 7, p. (1):3–15, 2002.

BHIKOO, R. et al. Systematic Review of Breast Cancer Biology in Developing Countries (Part 1): Africa, the Middle East, Eastern Europe, Mexico, the Caribbean and South America. **Cancers (Basel)**. v. 3(2), p. 2358–2381, jun 2011.

BOYD, N.F. et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. **N Engl J Med**. v.356, p. 227–236, 2007.

BOMBONATI, A.; SGROI, D.C. The molecular pathology of breast cancer progression. **J Pathol**. v.223, p. 307–317, 2011.

BROWN, K.A.; SIMPSON, E.R. Obesity and breast cancer: progress to understanding the relationship. **Cancer Res**.v. 70(1), P. 4–7, 2010

BRYAN, B.B.; SCHNITT, S.J.; COLLINS, L. C. Ductal carcinoma in situ with basal-like phenotype: a possible precursor to invasive basal-like breast cancer. **Mod Pathol**. v.19, p. 617–621, 2006.

BUYSE, M. et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. **J Natl Cancer Inst**. v. 98(17), p.1183–1192, 2006.

CALLE E. E. et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. **N Engl J Med**. v.348(17), p.1625-38, Apr 24, 2003.

CANCELLO G. et al. Prognosis in women with small (T1mic, T1a, T1b) node-negative operable breast cancer by immunohistochemically selected subtypes. **Breast Cancer Res Treat**. v.127(3), p.713-20, 2011.

CANCELLO, G. et al. Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (< 35 years) with operable breast cancer. **Ann Oncol**. v. 21, p.1974–1981, 2010.

CANCER GENOME ATLAS NETWORK. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. **Nature**. v. 490, p.61–70, 2012.

CANCER MATH.NET. **Breast Cancer Outcome Calculator**. Disponível em: <<http://www.lifemath.net/cancer/breastcancer/outcome/index.php>>. Acesso em: 2018.

CARLOS, S.; VALLEJOS, H.L.; GÓMEZ, W. R. C. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database. **Clinical breast cancer**. v. 10, n.4, p. 294-300, 2010.

CARVALHO, F.M. et al. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. **BMC Womens Health**.v.14, p.102.2014 Aug 29.

CHLEBOWSKI, R.T.;AIELLO, E.; MCTIERNAN, A. Weight loss in breast cancer patient management. **J Clin Oncol.** v. 20(4), p. 1128-43, Feb 15, 2002.

CHLEBOWSKI,R.T. et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. **JAMA.** v.289, p.3243–3253, 2003.

CHEN, L.L. et al. The impact of primary tumor size, lymph node status and other prognostic factors on the risk of 39. cancer death. **Cancer.** v.115, p. 5071–5083, 2009.

CHEANG,M.C. et al. Quantitative hormone receptors, triple-negative breast cancer (TNBC), and molecular subtypes: a collaborative effort of the BIG-NCI NABCG. 2012 **ASCO Annual Meeting: J Clin Oncol.**2012.

CHAN, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies.**Ann Oncol.** v. 25(10) p.1901-14, oct 2014.

CIRQUEIRA M.B.; MOREIRA M.A.R; SOARES L.R.; FREITAS-JUNIOR. **Revista Femina.** vol 39, n 10, Outubro 2011.

COLOZZA, M. et al. Proliferative markers as prognostic and predictive tools in early breast cancer: where are we now? **Ann Oncol.**v.16, p. 1723–1739, 2005.

CORMANIQUE, T. F.; ALMEIDA, L. E. D. F.; RECH, C. A.; RECH, D.; HERRERA, A. C. S. A.; PANIS, C. Chronic psychological stress and its impact on the development of aggressive breast cancer. **Einstein**,v.13, n. 3, p.352–356, 2015.

COGLIANO, V.J. et al. Preventable exposures associated with human cancers . **J Natl Cancer Inst.** v.103(24), p. 1827-39, 2011.

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER et al. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. **Lancet.** v. 358(9291), p.1389-99, 2001.

CROWE, J.P. et al. Primary tumor size. Relevance to breast cancer survival. **Arch Surg.** v.127, p. 910–916, 1992.

DE BOER, M. et al. Cost-effectiveness of adjuvant systemic therapy in low-risk breast cancer patients with nodal isolated tumor cells or micrometastases. **Ann Oncol.** v.23, p. 2585–2591, 2012.

DE BOER, M. et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. **N Engl J Med.** v.361, p.653–663, 2009.

DE MASCAREL, I.et al. Breast ductal carcinoma in situ with microinvasion. **Cancer.** v. 94, p.2134–2142, 2002.

DOEPKER, M.P. et al. Triple-Negative Breast Cancer: A Comparison of Race and Survival. **Am Surg**. v.84(6), p. 881-888, 2018.

DOWSETT, M. et al. Benefit from adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients according to estrogen receptor, progesterone receptor, EGF receptor and HER2 status. **Ann Oncol**. v. 17, n.5, p.818-26, 2006.

DUPONT, W.D.; PAGE, D.L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. **N Engl J Med**. v.312, p.146–151, 1985.

ELSTON, C.W.; ELLIS, I.O. Assessment of histologic grade. In: Elston CW, Ellis IO, eds. **The Breast**. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998:365.

ENGELS, L.S. et al. Insecticide Use and Breast Cancer Risk among Farmers'Wives in the AgriculturalHealthStudy. **Environ Health Perspect**. V. 125(9), p. 097001-10,2017 Sep 6.

ENGELS, L.S. et al Pesticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the agriculturalhealthstudy. **Am J Epidemiol**.v.161(2), p. 121-35, 2005.

ELLSWORTH, R.E. et al.Organochlorine pesticide residues in human breast tissue and their relationships with clinical and pathological characteristics of breast cancer.**Environ Toxicol**.2018 Jun 19.

FAN, C. et al. Building prognostic models for breast cancer patients using clinical variables and hundreds of gene expression signatures. **BMC Med Genomics**.v. 4, p. 3, 2011.

FERLAY, J. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. **Int J Cancer**. v.127, n. 12, p. 2893-917, 2010.

FISHER, B. et al. 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**. v.6(7) p.1076-87, 1988.

FREDHOLM, H. et al. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment.**PLoS One**. v. 4(11) p. e7695, 2009.

GÁRCIA-PÉREZ, J. et al. Risk of breast cancer and residential proximity to industrial installations: New findings from a multicase-control study (MCC-Spain).**Environ Pollut**. v. 237, p. 559-568, 2018.

GERSHUNI, V. Et al. Breast cancer subtype distribution is different in normal weight, overweight, and obese women. **Breast Cancer Res Treat**. v. 163(2), p. 375-381, 2017.

GIULIANO, A.E. et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. A randomized clinical trial. **JAMA**. v.305, p. 569–575, 2011.

GOLDHIRSCH, A. et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. **Ann Oncol** v. 24, n. 9, p. 2206-23, 2013.

GOLDHIRSCH, A. et al. Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: need for tailored treatments. **J Natl Cancer Inst.** v.30 p. 44–51, 2001.

GOLDHIRSCH, A. et al. Progress and promise: highlights of the international consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. **Ann Oncol.** v.18, p. 1133–1144, 2007.

GOLDHIRSCH, A. 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.** v. 22, p.1736–1747, 2011.

GLOBOCAN 2012. **International Agency for Research on Cancer.** Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx>. Acesso em: 27 maio 2018.

GOODWIN, P. J.; CHLEBOWSKI, R. T. Obesity and Cancer: Insights for Clinicians. **J Clin Oncol.** v.34(35),p. 4197–4202, 2016.

HESELMAYER-HADDAD, K. et al. Single-cell genetic analysis of ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer reveals enormous tumor heterogeneity yet conserved genomic imbalances and gain of MYC during progression. **Am J Pathol.** v.181, p.1807–1822, 2012.

HALL, M.J. et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer. **Cancer.** v. 115(10), p.2222-33, 2009.

HARRIS, J. R. et al. DISEASES OF THE BREAST. 5^o Edição. EUA, Editora Wolters Kluwer, 2014.

HARRIS, L et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. **J Clin Oncol.** v.25, p.5287–5312, 2007.

INCA. Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva. **ABC do Câncer.** Rio de Janeiro: INCA, 2012.

_____. **Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil.** Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro_deteccao_precoce_final.pdf>. Acesso em: 05 nov. 2016.

_____. **Estimativa 2016 – Incidência de câncer no Brasil.** <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>>. Acesso em: 05 nov. 2016.

_____. **Estimativa 2018 – Incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro, 2018.

Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/>>. Acesso em: 27 maio 2018.

_____. **Estatísticas do câncer. Vigilância do câncer e fatores de risco:**

Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/vigilancia/sistemas.asp>>. Acesso em: 2018.

_____. **Informações do Registro Hospitalar de Câncer - Tabulador Hospitalar.**

Base Estadual Paraná - 2015. Rio de Janeiro:INCA, 2015b. Disponível em:

<<https://irhc.inca.gov.br/>

RHCNet/selecionaTabulador.action?local=uf&unidFed=PR>. Acesso em: 04 jul. 2018.

JARDINES, L.; GOYAL, S.; FISHER, P.; WEITZEL, J.; ROYCE, M.; GOLDFARB, S.

B. Breast Cancer Overview: Risk Factors, Screening, Genetic Testing, and

Prevention. **CANCER MANAGEMENT: 13TH EDITION**, 2011. Disponível

em:<<https://scholar.google.com.br>>. Acesso em: 27 maio 2018.

JEMAL, A. et al. Global cancer statistics. **CA Cancer J Clin.** v. 61, n.2, p.69-90, 2011.

JOHNSON, C.E. et al. Identification of copy number alterations associated with the progression of DCIS to invasive ductal carcinoma. **Breast Cancer Res Treat.** v.133, p.889–898, 2012.

KAUFF, N.D. et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. **N Engl J Med.** v.346, p.1609–1615, 2002.

KELSEY, J. L.; GAMMON, M. D.; JOHN, E. M. Reproductive factors and breast cancer. **Epidemiology Reviews.** v.15, n.36-47, 1993.

KERLIKOWSKE, K. et al. Risk factors that increase risk of estrogen receptor-positive and -negative breast cancer. **J Natl Cancer Ins.** v.31, p. 109(5), 2016.

KEY, T.J. et al. Diet, nutrition and the prevention of cancer. **Public Health Nutr.** v. 7(1A), p.187-200, 2004.

KOBOLDT, D.C.; et al . Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Cancer Genome Atlas Network. **Nature.** v.490(7418), p.61-70, 2012.

LAKHANI, S.R. et al. **WHO classification of tumours of the breast.** Lyon: IARC Press; 2012.

LEHMANN, B.D. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. **J Clin Invest.** v.121, p.2750–2767, 2011.

LENDE, T.H. et al. In patients younger than age 55 years with lymph node-negative breast cancer, proliferation by mitotic activity index is prognostically superior to Adjuvant! **J Clin Oncol.** v.29, p.852–858, 2011.

LEVY-LAHAD, E.; FRIEDMAN, E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation

carriers. **Br J Cancer**. v.96(1), p.11-5, 2007.

LIVASY, C.A. et al. Identification of a basal-like subtype of breast ductal carcinoma in situ. **Hum Pathol**. v. 38, p. 197–204, 2007.

LLOYD, M.C. et al. Using image analysis as a tool for assessment of prognostic and predictive biomarkers for breast cancer: How reliable is it? **J Pathol Inform**. Vol. 1, n.29, 2010.

LUO, J. et al. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. **BMJ**. v. 342:, p. 1016, 2011.

MACK, L. et al. Relationship of a new histological categorization of ductal carcinoma in situ of the breast with size and the immunohistochemical expression of p53, c-erb B2, bcl-2, and ki-67. **Hum Pathol**. v. 28, p.974–979, 1997.

MAMOUNAS, E.P. et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. **J Clin Oncol**. v. 30, p. 3960–3966, 2012.

MAURI, D. et al. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. **J Natl Cancer Inst**. v.97, p.188–194, 2005.

MICHAELSON, J.S. et al. The effect of tumor size and lymph node status in breast carcinoma lethality. **Cancer**. v. 98, p.2133–2143, 2003.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Portaria do Ministério da Saúde número 4 de 23 de janeiro de 2018**. Disponível em:
<<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/07/PORTARIA-no-04-PCDT.carcinoma.mama.2018.pdf>>. Acesso em: 2 ago. 2018.

MOINFAR, F. et al. Genetic abnormalities in mammary ductal intraepithelial neoplasia-flat type (“clinging ductal carcinoma in situ”): a simulator of normal mammary epithelium. **Cancer**. v. 88, p. 2072–2081, 2000.

MONNINKHOF, E.M. et al. Physical activity and breast cancer: a systematic review. **Epidemiol**. v.18(1), p. 137–157, 2007.

NEILSON, H.K. et al. Physical activity and postmenopausal breast cancer: proposed biologic mechanisms and areas for future research. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**. v.18(1), p.11–27, 2009.

NERI, A. et al. Prognostic value of extracapsular extension of axillary lymph node metastases in T1 to T3 breast cancer. **Ann Surg Oncol**. v.12, p. 246–253, 2005.

NISHINO, M. et al. Revised RECIST Guideline Version 1.1: What Oncologists Want to Know and What Radiologists Need to Know. **American Journal of Roentgenology** v. 195, n.2, p.281-9, 2010.

OLOPADE, O.I. et al. Advances in breast cancer: pathways to personalized medicine. **Clin Cancer Res.** v.14, p.7988–7999, 2008.

OLOPADE O.I., GRUSHKO, T. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. **N Engl J Med.** v. 344, p.2028–2029, 2001.

PEREZ, E.A. et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. **J Clin Oncol.** v.29, p. 3366–3373, 2011.

PEREZ, C.A. et al. Black race as a prognostic factor in triple-negative breast cancer patients treated with breast-conserving therapy: a large, single-institution retrospective analysis. **Breast Cancer Res Treat.** v.139(2), p.497-506, 2013.

PEREZ, E. A. et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. **J Clin Oncol.** V.29, n.25, p. 3366-73, 2011.

PEROU, C.M. et al. Molecular portraits of human breast tumours. **Nature.** v.406, p.747–752, 2000.

PINHEIRO P. S.; SHERMAN R.L.; TRAPIDO E.J.; FLEMING L.E., HUANG Y.; GOMEZ-MARIN O.; LEE D. Cancer incidence in first generation U.S. Hispanics: Cubans, Mexicans, Puerto Ricans, and new Latinos. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** v.18(8), p.2162-9, 2009

PRAT, A. et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. **Breast Cancer Research.** v.12, p.R68, 2010.

PRAT, A. et al. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. **Molec Oncol.** v.5, p.5–23, 2011.

PRAT, A. et al. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancers. **Oncologist.** v.18, p.123–133, 2013.

PAIK, S. et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. **N Engl J Med.** v.351, p. 2817–2826, 2004.

PARKIN, D.M.; BRAY, F.I.; DEVESSE, S.S. Cancer burden in the year 2000. The global picture. **Eur J Cancer.** v.37, p.S4–S66, 2001.

PREDICT. **Version 2.1.** Disponível em: <<http://www.predict.nhs.uk/>>. Acesso em: 2018.

RAKHA, E.A. et al. Prognostic significance of the Nottingham histologic grade in invasive breast cancer. **J Clin Oncol.** v.26, p.3153–3158, 2008.

REIS-FILHO, J.S.; WESTBURY, C.; PIERGA, J.Y. The impact of expression, profiling

on prognostic and predictive testing in breast cancer. **J Clin Pathol**. V. 59, n.3, p. 225-32, 2006.

RIES, L.A.G.; EISNER, M.P. Cancer of the female breast. SEER survival monograph: cancer survival among adults: U.S. SEER program, 1988–2001, patient and tumor characteristics. NIH Pub. No. 08-6215. Bethesda, MD: National Cancer Institute, **SEER Program**, 2007:101–110.

RIES, L.A.G. et al. **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001**. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2004.

RITTE, R. et al. Reproductive factors and risk of hormone receptor positive and negative breast cancer: a cohort study. **BMC Cancer**. v.13, p. 584, 2013.

ROSE, D.P.; GRACHECK, P.J; VONA-DAVIS, L. The Interactions of Obesity, Inflammation and Insulin Resistance in Breast Cancer. **Cancers (Basel)**. v. 7(4),p. 2147-68, 2015.

ROSNER,B. et al. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health **Study**. **Am J Epidemiol**. v.139, p.819–835, 1994.

SALLES,M. A. et al. Contribuição da imuno-histoquímica na avaliação de fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama e no diagnóstico de lesões mamárias. **J Bras Patol Med Lab**. Vol. 45, n. 3, p. 213-22, 2009.

SHAH, S.P. et al. Mutational evolution in a lobular breast tumor profiled at single nucleotide resolution. **Nature**. v.461, p. 809–813, 2009.

SINGLETARY, E. S. Rating the risk factors for breast câncer. **Annals of surgery**. v. 237(4), p. 474-82, 2003.

SLAMON, D.J. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2 neu oncogene. **Science**. v.235, p..177–182, 1987.

SMITH-WARNER, S.A. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies.**JAMA**. v.279(7), p.535-40, 1998.

SONTAG, L.; AXELROD, D.E. Evaluation of pathways for progression of heterogeneous breast tumors. **J Theor Biol**. v.232, p.179–189, 2005

SORLIE, T. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. **Proc Natl**. v.98,p.10869–10874, 2001.

SORLIE, T. Molecular portraits of breast cancer: tumors subtypes as distinct disease entities. **Eur J Cancer**. Vol. 40, n.18, p. 2667-75, 2004.

SPARANO, J.A. et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. **N Engl J Med**. v. 373(21), p.2005-14, 2015.

STITZENBERG, K.B. et al. Extracapsular extension of the sentinel lymph node

metastasis: a predictor of nonsentinel node tumor burden. **Ann Surg.**v.237, p.607–613, 2003.

TABAR, L. et al. A new era in the diagnosis of breast cancer. **Surg Oncol Clin N Am.**v.9, p. 233–277, 2009.

THAM, Y.L. et al. Clinical response to neoadjuvant docetaxel predicts improved outcome in patients with large locally advanced breast cancers.**Breast Cancer Res Treat.** v.94(3), p.279-84, 2005.

TRICHOPOULOS, D; MACMAHON, B; COLE, P. Menopause and breast cancer risk. **J Natl Cancer Inst.** v.48, p.605–613, 1972.

TURNBULL, C.; RAHMAN, N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. **Annu Rev Genomics Hum Genet.** v.9, p.321–345, 2008.

VAINIO, H.; BIANCHINI, F., eds. **IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 6: Weight Control and Physical Activity.** Lyon, France: IARC Press; 2000.

VAN DER VIJVER, M.J. et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. **N Engl J Med.** v.347, p.1999–2009, 2002.

VAN DER BRANDT, P.A. et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. **Am J Epidemiol.** v. 152(6), p. 514-27, 2000.

VAN DER HAGE, J.A. et al. Impact of established prognostic factors and molecular subtype in very young breast cancer patients: pooled analysis of four EORTC randomized controlled trials.**Breast Cancer Res.**v.13, p.R68, 2011.

VARKER, K.A. et al. Impaired natural killer cell lysis in breast cancer patients with high levels of psychological stress is associated with altered expression of killer immunoglobulin-like receptors. **Journal of Surgery Research**, v.139, p. 36–44, 2007.

VEECK, J.; ESTELLER, M. Breast cancer epigenetics: from DNA methylation to microRNAs.**J Mammary Gland Biol Neoplasia.** v.15(1), p.5-17, 2010.

VIEIRA D. S. C., DUFLOTH R. M., SCHMITT F C. L., ZEFERINO L. Z. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** vol.30 no.1, Rio de Janeiro Jan. 2008.

VRIELING, C. et al. Can patient- treatment- and pathology-related characteristics explain the high local recurrence rate following breast-conserving therapy in young patients? **Eur J Cancer.** v.39, p.932–944, 2003.

WEAVER, D.L. et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. **N Engl J Med.** v. 364(5), p.412–421, 2011.

WEISS, J.R.; MOYSICH, K.B; SWEDE, H. Epidemiology of male breast cancer.**Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** v.14(1), p.20-6, 2005.

WELLING, S.R.; JENSEN, H.M. On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast. **J Natl Cancer Inst** 1973;50:1111-1118.

WIECHMANN,L. et al. Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype. **Ann Surg Oncol.** v.16, p.2705–2710, 2009.

WORSHAM, M. J. et al. Multiplicity of benign breast lesions is a risk factor for progression to breast cancer. **Clin Cancer Res.** v.13(18 Pt 1), p. 5474-9, 2007.

ZIEGLER, R. G. et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. **J Natl Cancer Inst.** v.85(22), p.1819-27, 1993.

5. ARTIGO CIENTÍFICO

EXCESSO DE PESO CORPORAL E SUA ASSOCIAÇÃO A PARÂMETROS DE PIOR PROGNÓSTICO EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA NO SUDOESTE DO PARANÁ.

Daniel Rech^{1,2,3}, Daniel Giovanni Tebaldi², Janoário Athanazio Oliveira de Souza^{1,3}, Jéssica Malanowski², Juliana Batista de Moura², Stefania Tagliari de Oliveira², Thalita Basso Scandolaro^{2,3}, Carolina Panis^{2,3}.

¹Hospital de Câncer de Francisco Beltrão, Ceonc, Francisco Beltrão – Paraná.

²Laboratório de Biologia de Tumores, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, UNIOESTE, Francisco Beltrão – Paraná.

³Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, UNIOESTE, Francisco Beltrão – Paraná.

RESUMO

OBJETIVO: Descrever o perfil clinicopatológico de pacientes portadoras de câncer de mama e sua associação com a ocorrência de sobrepeso/obesidade. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo observacional descritivo de 200 mulheres atendidas no Hospital de Câncer de Francisco Beltrão (CEONC), no período de 2015 a 2017, correspondendo a 27 municípios da região Sudoeste do Paraná. As pacientes foram categorizadas de acordo com parâmetros clinicopatológicos relevantes para estadiamento e prognóstico da doença, como idade ao diagnóstico, índice de massa corpóreo (IMC), status menopausal, subtipagem molecular dos tumores, características histológicas da biópsia, estadiamento clínico e estratificação de risco. Os dados foram codificados para análise no software SPSS 22.0.0. **RESULTADOS:** Das 200 voluntárias, 126 apresentaram diagnóstico positivo para o câncer de mama e foram incluídas nas análises de frequência realizadas no estudo. Mais da metade destas pacientes (57,1%) apresentou excesso de peso corpóreo ao diagnóstico (IMC médio de 27,54 kg/m²). Observou-se distribuição equânime dos tumores luminais quando se comparou pacientes eutróficas com aquelas com sobrepeso/obesidade, com predomínio do subtipo triplo negativo (68,2%) nas mulheres com excesso de peso. A análise das biópsias mostrou ainda predomínio de tumores acima de 2 cm na coorte com excesso de peso (62,5% dos casos com tamanho entre 2 e 5 cm e 94,1% dos casos acima de 5 cm), sendo a maioria de alto grau (70,4%). Não se observou diferença no perfil de recorrência da doença quando se comparou o grupo eutrófico com o sobrepeso/obeso. A análise estatística revelou ainda a existência de associações significantes apenas no grupo com sobrepeso/obesidade, como a ocorrência de tumores do subtipo Luminal B de grau intermediário (Beta = 0,630, IC 95%: 0,184 – 1,075 e p=0,006) e a presença de êmbolos angiolímfáticos e o alto risco de recorrência da doença neste grupo (beta = 0,169, IC 95%: 0,039 – 0,298 e p=0,012).

CONCLUSÕES: Os dados sugerem que a prevalência de sobrepeso/obesidade possa ser um determinante de pior prognóstico em mulheres com câncer de mama na região do Sudoeste do Paraná, favorecendo a prevalência de tumores triplo negativos, de alto grau histológico e associados ao alto risco de recorrência.

Palavras-chave: câncer de mama; obesidade; sobrepeso; fatores de risco; pior prognóstico.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente nas mulheres, cujos fatores de risco determinantes envolvem aspectos relacionados à vida reprodutiva, ao histórico familiar e aos hábitos de vida. Tais fatores são responsáveis pelas diferenças clinicopatológicas documentadas nas coortes estudadas ao redor do mundo. Apesar de extensamente estudados, os principais fatores de risco associados à ocorrência do câncer de mama em mulheres de regiões específicas do Brasil são pouco conhecidos, e parte disso se deve ao fato de o país possuir uma extensa área geográfica.

Estudos específicos envolvendo a população do Brasil apontam para a ocorrência de fatores de risco clássicos, como o envelhecimento e o status menopausal^{1;2}. Outros estudos mostram associações mais complexas também observadas ao redor do mundo, como o desenvolvimento de tumores de pior prognóstico como os triplo negativos em mulheres portadoras de obesidade e sobrepeso³. Fatores como vulnerabilidade social⁴ e histórico de estresse psicológico⁵ também tem sido reportados como possíveis riscos associados à presença desta doença em mulheres brasileiras com câncer de mama residentes na região Sul do Brasil. Tais fatores não explicam a ocorrência da doença isoladamente, e tem sido amplamente reportados como associados entre si.

Diante disso, buscam-se informações mais detalhadas sobre o perfil do câncer de mama no Brasil, onde os estudos referentes a fatores de risco regionais ainda são escassos e pouco conclusivos. Não existe documentação oficial de tais dados em regiões específicas do país, como o Sudoeste do Paraná. Assim, o presente estudo caracterizou o perfil epidemiológico e possíveis fatores de risco regionais identificados em mulheres diagnosticadas com câncer de mama atendidas entre 2015 e 2017 no Hospital de Câncer de Francisco Beltrão, no âmbito dos 27 municípios que compõem a 8ª Regional de Saúde do Paraná.

METODOLOGIA

Delineamento da pesquisa

A presente proposta foi submetida ao Comitê de Ética e Pesquisa em Humanos Institucional (aprovada sob o número CAAE35524814.4.0000.0107). Todas participantes assinaram de termos de consentimento livre e esclarecido, informando os objetivos do estudo e garantindo o anonimato e a possibilidade de desistência a qualquer momento. Foram utilizados como critérios de inclusão: pacientes encaminhadas para procedimento cirúrgico portadoras de lesões sugestivas de carcinoma ductal infiltrante mamário (CDI) unilateral em qualquer estadiamento clínico, atendidas pelo Hospital de Câncer de Francisco Beltrão (Ceonc) no período de maio de 2015 a agosto de 2017. Foram excluídas pacientes que não atenderam este critério. Desta forma, uma coorte inicial de 200 mulheres foi incluída no estudo, com permanência daquelas que confirmaram o diagnóstico de câncer de mama através de biópsia (n=126) e que tinham dados clinicopatológicos completos para realização das análises de frequência posteriores. Os prontuários médicos foram consultados para obtenção de dados clinicopatológicos.

Análise dos resultados

Os resultados obtidos foram confrontados com a investigação de possíveis correlações existentes com os seguintes parâmetros clínico-patológicos: idade ao diagnóstico, tamanho do tumor, grau histológico, padrão de receptores expressos e subtipo molecular dos tumores, invasão linfonodal, presença de êmbolos angiovasculares, estadiamento clínico-patológico TNM, status menopausal, índice de massa corporal e estratificação de risco de recidiva. As variáveis qualitativas e quantitativas foram analisadas pelo software GraphPad Prism 6.0 (USA), e os dados qualitativos foram categorizados e analisados no software estatístico SPSS (versão 22.0.0, IBM™). Foi considerada significativa a diferença entre os grupos com $p < 0,05$.

RESULTADOS

Este estudo compilou dados sequenciais de 200 amostras de biópsias coletadas seriadamente de mulheres apresentando lesões sugestivas de neoplasia mamária visualizadas por exames de imagem (mamografia, ecografia ou RNM) ou mesmo exame físico, que foram atendidas no âmbito da 8 Regional de Saúde do Paraná (Figura 1) pelo Ceonc de Francisco Beltrão no período de maio de 2015 a agosto de 2017. Desse total, 10 pacientes foram excluídas do estudo por falta de dados clínico-patológicos suficientes. Das 190 amostras, 127 biópsias foram confirmadas como câncer de mama (66,8%,). Uma paciente foi excluída do estudo por falta de dados suficientes, permanecendo assim um total de 126 voluntárias.

A análise geral dos dados mostrou que cerca de 25,8% das pacientes incluídas no estudo apresentaram tumores do subtipo Luminal A, 38,7% Luminal B. A amplificação do gene HER2 foi observada em 16,2% das pacientes, sendo que metade destas também apresentou positividade para os receptores de estrógeno e progesterona, e foram categorizadas como Luminal-HER2 ou Triplo Positivo. Cerca de 20% das biópsias foram categorizadas como triplo negativas. A maioria dos tumores apresentou grau histológico intermediário (47,1%) ou alto grau (24,4%). Houve ainda negatividade de metástases em cerca de 66,4% dos linfonodos dos casos analisados. A caracterização clínica das pacientes mostra que a idade média ao diagnóstico foi de 55,8 anos, variando de 32 a 82 anos, 32,8% das pacientes estavam abaixo dos 50 anos.

O fator de risco de maior impacto encontrado no presente estudo foram as elevadas taxas de sobrepeso/obesidade, o que direcionou o foco deste estudo para a caracterização dos parâmetros relacionados ao prognóstico do câncer de mama em função do IMC. Como não se observou diferença estatística entre os grupos sobrepeso e obeso, e também devido ao fato de o grupo obeso ser composto por apenas 6% da amostra estudada, optou-se por juntar estas duas categorias de IMC em um único grupo (excesso de peso) e confrontá-las com os parâmetros das pacientes eutróficas. Assim, foram consideradas eutróficas mulheres com IMC até 25 kg/m^2 e com excesso de peso aquelas com IMC acima deste referencial.

Observou-se que 57,1% das pacientes encontrava-se em sobrepeso/obesidade ao diagnóstico, e que a média do IMC foi de $27,54 \text{ kg/m}^2$, variando de $18,22 \text{ kg/m}^2$ a $44,15 \text{ kg/m}^2$ (Figura 2).

Em relação à frequência dos subtipos moleculares dos tumores, 68,3% das pacientes com tumores triplo negativos eram obesas ou com sobrepeso (Tabela 1), havendo distribuição equânime dos demais subtipos entre os grupos eutrófico e sobrepeso/obeso. Observou-se ainda a prevalência de tumores maiores no grupo de pacientes com sobrepeso/obesidade, onde 62,5% dos tumores com diâmetro entre 2 e 5 cm, e 94,1% dos tumores com diâmetro acima de 5 cm diagnosticados em cada categoria do estudo foram encontrados em mulheres com excesso de peso (Tabela 2). Também houve predomínio de tumores de alto grau histológico nas pacientes com sobrepeso/obesidade (70,4% dos tumores diagnosticados no estudo dentro desta categoria, Tabela 3). Em relação ao perfil de recorrência da doença, não houve diferença entre os grupos analisados (Tabela 4).

A análise estatística pelos testes de Qui-quadrado e regressão linear (Tabela 5) mostrou ainda a existência de associações significantes entre os parâmetros estudados, apenas no grupo de pacientes com sobrepeso/obesidade, incluindo a presença de grau histológico intermediário em tumores do subtipo luminal B (Beta =0,630, IC 95% 0,184-1,075 e p = 0,006) associação positiva entre tumores de grau intermediário e a ocorrência de tumores entre 2 e 5 cm de diâmetro (Beta = 0,294, IC 95% 0,057-0,531 e p = 0,016), além da associação positiva entre a presença de êmbolos angiolinfáticos e a estratificação para alto risco de recorrência neste grupo (Beta=0,169, IC 95% 0,039 – 0,298 e p = 0,012). No grupo eutrófico nenhuma associação significativa foi encontrada.

DISCUSSÃO

Este estudo de caracterização epidemiológica permitiu estabelecer um panorama das características das mulheres com câncer de mama atendidas na área de abrangência da 8ª Regional de Saúde do Paraná, que responde aos 27 municípios do Sudoeste do Paraná descritos na Figura 1. A população desta macrorregião deve alcançar cerca de 350mil pessoas em 2018, segundo projeções do IBGE. Considerando-se que aproximadamente 50% desse número é feminina, calcula-se cerca de 70 casos novos de câncer de mama na 8ª Regional de Saúde do Paraná por ano incluído neste estudo (2015 a 2017). Neste período, foram incluídas no estudo 126 mulheres com diagnóstico positivo, perfazendo cerca de 60% dos casos ocorridos na Regional de Saúde no intervalo estudado. Esse percentual representa uma amostra significativa da população em estudo, pois quase a totalidade dos casos de câncer de

mama da regional foi rastreada e atendida no serviço de referência. Provavelmente a ausência dos demais casos se explique pela predominância de atendimentos no SUS.

Nas últimas décadas, a obesidade emergiu como importante fator de risco associado ao desenvolvimento de diversas neoplasias, incluindo o câncer de mama. Em mulheres pós-menopausa, o excesso de gordura corporal está diretamente implicado no desenvolvimento de tumores triplo negativos, e a desfechos clínicos de pior prognóstico independentemente da idade⁶. Uma ampla gama de mediadores está implicada neste contexto, composta por moléculas que perpetuam a inflamação crônica, que possui seu papel bem estabelecido na carcinogênese e progressão do câncer de mama⁷⁻¹⁰.

Conforme observado na população mundial, estudos na população feminina brasileira apontam que mulheres com IMC acima de 30 kg/m² apresentam risco de desenvolvimento de câncer de mama¹. Além disso, tanto obesidade quanto sobrepeso são apontados como fatores de risco para o desenvolvimento de tumores triplos negativos na população brasileira³. Neste sentido, o presente estudo identificou que o principal fator de risco predominante na população estudada foi a ocorrência de sobrepeso/obesidade. Sabe-se que o tecido adiposo serve de combustível para perpetuar um estado inflamatório crônico, capaz de influenciar a transformação do tecido mamário através da produção e mediadores promotores de carcinogênese, culminando em desfechos de pior prognóstico e óbito nestes pacientes²⁵.

Na presente série, pode-se identificar predomínio de 61,5% de obesidade/sobrepeso, associado ao predomínio de subtipos moleculares de pior prognóstico, como o câncer triplo negativo. Estudos recentes relacionaram o ganho de peso em mulheres pós-menopausa ao risco de câncer de mama com receptores hormonais negativos, mas não em mulheres pré-menopausadas²⁶, conforme encontrado no grupo de pacientes em estudo (na grande maioria já menopausadas ao diagnóstico). A presença de tumores triplo negativos em mulheres com excesso de gordura corporal já está bem estabelecida pela literatura, e tem sido reportada como fato predominante na população afrodescendente¹¹. Vale a pena destacar aqui que a população de mulheres estudadas aqui é predominantemente caucasiana (mais de 90%), o que descarta a associação entre a elevada prevalência de tumores triplo negativos e a presença de fatores de risco associados à população de mulheres negras como as mutações nos genes BRCA¹².

Além dos triplo negativos, também se observou elevada prevalência de tumores do subtipo luminal, sugerindo uma relação entre excesso de gordura e a hormônio-dependência

dos tumores. Sabe-se que existe uma relação direta entre o aumento nos níveis de estrogênio e a aromatização do tecido adiposo, o que dentre outros fatores, contribui para o desenvolvimento de tumores de mama em mulheres obesas¹³.

Outro parâmetro associado ao excesso de peso corporal nas mulheres estudadas foi a presença de tumores com tamanhos acima de 2 cm. Este achado sugere que desregulações no metabolismo da gordura possam acontecer localmente no tecido mamário para fomentar o processo de carcinogênese. De fato, o tecido mamário encontra-se em um estado pró-inflamatório contínuo em situações de sobrepeso e obesidade, especialmente naquelas pacientes com excesso de gordura visceral¹⁴. Adicionalmente, o excesso de gordura localizada na mama é capaz de induzir a morte de adipócitos e ativar o recrutamento de macrófagos, com ativação de vias importantes na manutenção da inflamação crônica como o NFκB¹⁵. Este conjunto de alterações metabólicas e imunológicas acabaria assim por gerar um microambiente propício não só para a carcinogênese, mas também benéfico para a transformação fenotípica celular, aumento da taxa de proliferação e aumento da massa de células tumorais^{16; 17}.

A transformação maligna também parece estar associada ao excesso de gordura, e isso poderia explicar a elevada prevalência de tumores de alto grau estudado na coorte de pacientes com sobrepeso/obesidade do nosso estudo. Mediadores como a leptina, cuja produção é aumentada proporcionalmente ao aumento da gordura corporal, estão positivamente associados ao desenvolvimento de tumores de mama de alto grau¹⁸, bem como à ocorrência de tumores triplo negativos¹⁹, conforme observamos no presente estudo. Além disso, o aumento da circunferência abdominal em mulheres com câncer de mama também foi descrito como preditor do desenvolvimento de tumores de alto grau²⁰, sugerindo que a gordura possa afetar o processo de diferenciação do tecido mamário. Neste sentido, evidências experimentais sugerem que a supressão da lipogênese endógena pode reverter o fenótipo maligno da célula cancerosa na mama, reprogramando as células mamárias para seguirem o processo normal de diferenciação celular²¹.

Nosso estudo evidenciou algumas associações importantes entre os parâmetros avaliados nas mulheres com excesso de peso. Observou-se associação positiva entre a ocorrência de tumores de grau histológico intermediário e o subtipo molecular luminal B. Também se observou a correlação do grau intermediário com o desenvolvimento de tumores de tamanhos entre 2 e 5 cm. Ambas associações sugerem que na presença de excesso de

gordura corporal deva ocorrer a formação e tumores de maior capacidade proliferativa, o que implica na formação de massas de maior tamanho e avanço do processo de indiferenciação celular, por motivos já expostos e referenciados previamente nesta discussão. Verificou-se ainda associação positiva entre a presença de êmbolos angiolímfáticos e o alto risco de recorrência na coorte de mulheres com sobrepeso/obesidade. A formação aumentada de êmbolos é um achado frequente tanto no câncer como na obesidade isoladamente, como consequência da ativação endotelial desencadeada pelo processo inflamatório crônico^{22; 23}. Estas formações podem estar correlacionadas ao desenvolvimento de hipóxia no tecido tumoral, processo este que pode ser potencialmente agravado pela presença do sobrepeso/obesidade em pacientes com neoplasia mamária e hipercoagulabilidade²⁴.

Interessantemente, nenhuma associação estatística significativa foi identificada na coorte de mulheres eutróficas. Apesar de a obesidade estar frequentemente relacionada ao risco de câncer de mama em mulheres em pós-menopausa, não encontramos tais diferenças no presente estudo, onde houve predomínio de mulheres pós-menopausadas na coorte geral, independentemente do IMC. Da mesma forma, nenhuma diferença foi observada em relação ao perfil de recorrência da doença quando comparamos as pacientes eutróficas e aquelas com sobrepeso/obesidade. Tal análise pode estar associada ao fato de as pacientes incluídas neste estudo encontrarem-se em estádios iniciais da doença ao diagnóstico, e não terem sido acompanhadas por tempo suficiente para evidenciar a recorrência desta patologia.

A presença de sobrepeso no grupo de pacientes estudadas alerta para a necessidade educacional já amplamente abordada na saúde pública para modificação do estilo de vida. Esse fator está associado ao desenvolvimento de câncer de mama, e nosso estudo agrega informações no que se refere ao perfil da doença desenvolvida por mulheres com IMC elevado e suas associações com parâmetros clínicos determinantes do prognóstico desta doença.

Conflitos de interesse: Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

REFERÊNCIAS

- 1- Borghesan DH, Agnolo CM, Gravena AA, Demitto MO, Lopes TC, Carvalho MD, et al. Risk factors for breast cancer in postmenopausal women in Brazil. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(7):3587-3593.
- 2- Gravena AAF, Romeiro Lopes TC, Demitto MO, Borghesan DHP, Dell'Agnolo CM, Brischilliari SCR, et al. The obesity and the risk of breast cancer among pre and postmenopausal women. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(9):2429-2436.
- 3- Jerônimo AFA, Weller M. Differential association of the lifestyle-related risk factors smoking and obesity with triple negative breast cancer in a Brazilian population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(6):1585-1593.
- 4- Kops NL, Bessel M, Caleffi M, Ribeiro RA, Wendland EM. Body weight and breast cancer: Nested case-control study in southern Brazil. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(5):797-803.
- 5- Cormanique TF, Almeida LE, Rech CA, Rech D, Herrera AC, Panis C. Chronic psychological stress and its impact on the development of aggressive breast cancer. *Einstein (São Paulo).* 2015;13(3):352-356.
- 6- Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman EF, Slingerland JM. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(5):378-397.
- 7- Fortner RT, Katzke V, Kühn T, Kaaks R. Obesity and breast cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2016;208:43-65.
- 8- Quiroga-Morales LA, Sat-Muñoz D, Martínez-Herrera BE, Alcántara-Cadillo RR, Macías-López GG, Carcía-Cobián TA, et al. Obesity and adipocytokines in breast cancer and benign breast disease. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018;
- 9- Iyengar NM, Gucalp A, Dannenberg AJ, Hudis CA. Obesity and cancer mechanisms: Tumor microenvironment and inflammation. *J Clin. Oncol.* 2016;34(35):4270-4276.
- 10- Panis C, Herrera ACSA, Aranome AMF, Victorino VJ, Michelletti PL, Morimoto HK, et al. Clinical insights from adiponectin analysis in breast cancer patients reveal its anti-inflammatory properties in non-obese women. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014;382(1):190-196.

- 11- Warner ET, Ballman KV, Strand C, Boughey JC, Buzdar AU, Carey LA, et al. Impact of race, ethnicity and BMI on achievement of pathologic complete response following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a pooled analysis of four prospective alliance clinical trials. *Breast Cancer Res. Treat.* 2016;159(1):109-118.
- 12- Jones T, McCarthy AM, Kim Y, Armstrong K. Predictors of BRCA1/2 genetic testing among black women with breast cancer: A population-based study. *Cancer Med.* 2017;6(7):1787-1798.
- 13- Engin A. Obesity-associated breast cancer: Analysis of risk factors. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:571-606.
- 14- Vaysse C, Lomo J, Garred O. Inflammation of mammary adipose tissue occurs in overweight and obese patients exhibiting early-stage breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2017;3:19.
- 15- Zahid H, Simpson ER, Brown KA. Inflammation, dysregulated metabolism and aromatase in obesity and breast cancer. *Curr Opin Pharmacol.* 2016;31:90-96.
- 16- Zhao J, Zhi Z, Wang C, Xing H, Song G, Yu X, et al. Exogenous lipids promote the growth of breast cancer cells via CD36. *Oncol Rep.* 2017;38(4):2105-2115.
- 17- Hillers LE, D'Amato JV, Chamberlin T, Paderta G, Arendt LM. Obesity-activated adipose-derived stromal cells promote breast cancer growth and invasion. *Neoplasia.* 2018;20(11):1161-1174.
- 18- Khabaz MN, Abdelrahman A, Butt N, Damnhory L, Elshal M, Aldahlawi AM, et al. Immunohistochemical staining of leptin is associated with grade, stage, lymph node involvement, recurrence and hormone receptor phenotypes in breast cancer. *BMC Women's Health.* 2017;17(1):105.
- 19- Bowers LW, Rossi EL, McDonnell SB, Doerstling SS, Khatib AS, Lineberger CG, et al. Leptin signaling mediates obesity-associated CSC enrichment and EMT in preclinical TNBC models. *Mol Cancer Res.* 2018;16(5):869-879.

- 20- Borgquist S, Wirfalt E, Jirstrom K, Anagnostaki L, Gullberg B, Berglund G, et al. Diet and body constitution in relation to subgroups of breast cancer defined by tumour grade, proliferation and key cell cycle regulators. *Breast Cancer Res.* 2007;9(1):R11.
- 21- Gonzalez-Guerrico AM, Espinoza I, Schroeder B, Park CH, Kvp CM, Khurana A, et al. Suppression of endogenous lipogenesis induces reversion of the malignant phenotype and normalized differentiation in breast cancer. *Oncotarget*, 2016;7(44):71151-71168.
- 22- Haseb T, Yamauchi C, Iwasaki M, Ishii G, Wada N, Imoto S. Grading system for lymph vessel tumor emboli for prediction of the outcome of invasive ductal carcinoma of the breast. *Hum Pathol.* 2008;39(3):427-436.
- 23- Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity and thrombosis. *Blood.* 2013;122(20):3415-3422.
- 24- Rubio-Jurado B, Balderas-Peña LM, García-Luna EE, Zavala-Cerna MG, Riebeling-Navarro C, Reyes PA, et al. Obesity, thrombotic risk and inflammation in cancer. *Adv Clin Chem.* 2018;85:71-89.
- 25- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003; 348(17):1625-38.
- 26- Ritte R, Tikkanen K, Lukanova A, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Dossus L, Fournier A, Clavel-Chapelon F, Grote V, Boeing H, Aleksandrova K, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Berrino F, Mattiello A, Tumino R, Sacerdote C, Quirós JR, Buckland G, Molina-Montes E, Chirilaque MD, Ardanaz E, Amiano P, Bueno-de-Mesquita HB, van Gils CH, Peeters PH, Wareham N, Khaw KT, Key TJ, Travis RC, Weiderpass E, Dumeaux V, Lund E, Sund M, Andersson A, Romieu I, Rinaldi S, Vineis P, Merritt MA, Riboli E, Kaaks R. Reproductive factors and risk of hormone receptor positive and negative breast cancer: a cohort study. *BMC Cancer.* 2013; 13:584.

6. FIGURAS ILUSTRATIVAS ARTIGO

Figura 1– Delimitação geográfica da população de estudo, correspondente à 8ª Regional de Saúde do Paraná



Figura 2 – Distribuição das mulheres portadoras de câncer de mama incluídas no estudo de acordo com o índice de massa corpóreo (IMC). O box-plot representa a média (linha central) e os intervalos mínimo e máximo.

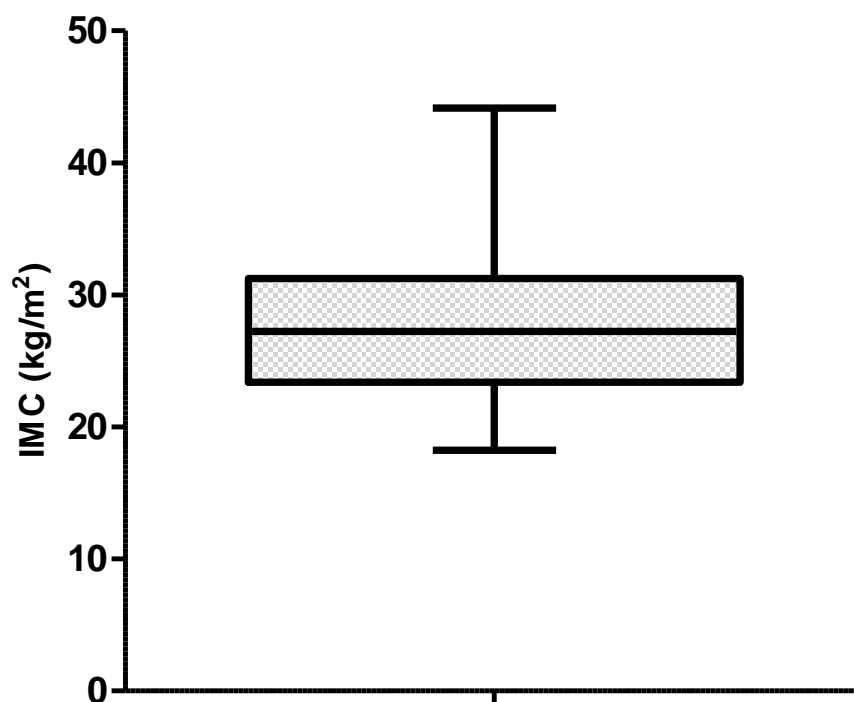


Tabela 1 – Frequências dos subtipos moleculares dos tumores de mama distribuídos segundo o IMC das pacientes diagnosticadas com câncer de mama incluídas no estudo.

<i>Subtipos moleculares</i>	<i>IMC</i>		Total
	eutrófico	sobrepeso/obeso	
Luminal A	34,5%	65,5%	100,0%
Luminal B	37,0%	63,0%	100,0%
Luminal-HER	60,0%	40,0%	100,0%
HER2	50,0%	50,0%	100,0%
Triplo negativo	31,8%	68,2%	100,0%

Tabela 2 – Distribuição do tamanho dos tumores de mama distribuídos segundo o IMC das pacientes diagnosticadas com câncer de mama incluídas no estudo.

<i>Tamanho do tumor</i>	<i>IMC</i>		Total
	eutrófico	sobrepeso/obeso	
Até 1 cm	66,7%	33,3%	100,0%
Entre 1 e 2 cm	45,2%	54,8%	100,0%
Entre 2 e 5 cm	37,5%	62,5%	100,0%
Maior que 5 cm	5,9%	94,1%	100,0%

Tabela 3 – Grau histológico dos tumores de mama distribuídos segundo o IMC das pacientes diagnosticadas com câncer de mama incluídas no estudo

<i>Grau histológico</i>	<i>IMC</i>		Total
	eutrófico	sobrepeso/obeso	
baixo grau	32,3%	67,7%	100,0%
grau intermediário	42,6%	57,4%	100,0%
alto grau	29,6%	70,4%	100,0%

Tabela 4 – Perfil de recorrência das pacientes em relação à idade ao diagnóstico e ao IMC em mulheres diagnosticadas com câncer de mama incluídas no estudo.

<i>Recorrência</i>	<i>IMC</i>		Total
	eutrófico	sobrepeso/obeso	
não	39,2%	60,8%	100,0%
sim	35,0%	65,0%	100,0%

Tabela 5 – Associações significantes entre as variáveis clinicopatológicas nas pacientes com câncer de mama em sobrepeso/obesidade incluídas no estudo.

Sobrepeso/obesas

Associação	Valor de beta	Valor de p	Intervalo de confiança
Luminal B x grau intermediário	0,630	0,006	0,184 – 1,075
Tumores entre 2 e 5 cm x grau intermediário	0,294	0,016	0,057 – 0,531
Presença de êmbolos x alto risco de recorrência	0,169	0,012	0,039 – 0,298

ANEXO I

Proposta foi aprovada para execução pelo Comitê de Ética Institucional

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ/

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA Título da Pesquisa: Mapeamento do câncer de mama familiar no sudoeste do Paraná e estudo de

associação de risco com exposição ocupacional à agrotóxicos.

Pesquisador: CAROLINA PANIS

Área Temática: Versão: 1 **CAAE:** 35524814.4.0000.0107 **Instituição**

Proponente:UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER Número do Parecer: 810.501

Data da Relatoria: 25/09/2014

Apresentação do Projeto:

Neste estudo pretende-se avaliar todas as mulheres diagnosticadas com câncer de mama, atendidas no Hospital de Câncer de Francisco Beltrão (Ceonc), em um período de 48 meses. A partir da análise de anotações em prontuários serão selecionadas para investigação dos genes de interesse aquelas mulheres com história de câncer de mama familiar com ou sem exposição ocupacional à agrotóxicos. Atende aos requisitos teóricos, metodológicos e éticos.

Objetivo da Pesquisa:

Mapear os casos de câncer de mama familiar na região Sudoeste do Paraná e identificar possível associação a exposição ocupacional à agrotóxicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos diretos aos sujeitos, uma vez que serão estudados materiais coletados durante cirurgias oncológicas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Relevante para a área de oncologia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos apresentados.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado. O projeto não necessita adequações.

CASCAVEL, 29 de Setembro de 2014

Assinado por:

João Fernando Christofolletti (Coordenador)

Endereço: UNIVERSITARIA **Bairro:** UNIVERSITÁRIO **CEP:** 85.819-110 **UF:** PR **Município:** CASCAVEL **Telefone:** (45)3220-3272 **E-mail:** cep.prppg@unioeste.br

ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

Título do Projeto: *Mapeamento do câncer de mama familiar no Sudoeste do Paraná e estudo de associação de risco com a exposição ocupacional aos agrotóxicos.*

Pesquisador responsável: Prof^a Dr^a CAROLINA PANIS – Telefones (43)99165316 e (46) 30571079

Convidamos você a participar de nossa pesquisa que tem o objetivo de identificar os casos de câncer de mama em mulheres que tem história da doença na família, que moram na região Sudoeste do Paraná. Para isso será realizada a coleta de um tubo de sangue (10 mL) e um tubo de saliva (1 mL) para fazer os exames necessários para identificar porque alguns tumores de mama levam à doenças tão agressivas.

Durante a execução do projeto também vamos precisar de uma parte do tecido tumoral que o médico irá remover durante a sua cirurgia ou que foi coletado para o diagnóstico da doença (na biópsia). Também precisaremos consultar o prontuário médico, para saber informações sobre sua saúde e sua ocupação de trabalho. Para algum questionamento, dúvida ou relato de algum acontecimento os pesquisadores poderão ser contatados a qualquer momento, pelos telefones (43)99165316 e (46) 30553026. Estamos disponíveis para esclarecer quaisquer dúvidas, a qualquer momento.

Desta forma, você está contribuindo para a identificação de fatores que levam à alta incidência de cânceres agressivos na nossa região.

Este termo será entregue em duas vias, sendo que uma ficará com você. Você não pagará nem receberá para participar do estudo. Seus dados serão mantidos em sigilo, ou seja, ninguém além dos pesquisadores terá acesso ao material ou informações coletadas. Estes dados serão utilizados somente para fins científicos. Você poderá cancelar sua participação a qualquer momento. Se necessitar de maiores informações, o telefone do comitê de ética é 3220-3272 e da pesquisadora responsável é 46 30553026. A coleta de material será feita dentro do Ceonc, portanto qualquer imprevisto será resolvido imediatamente no local. Ao término do projeto, se a pesquisa identificar que a sua doença se classifica como câncer familiar, você será chamado ao Ceonc para receber esclarecimentos sobre como proceder no acompanhamento da doença nos próximos anos.

Declaro estar ciente do exposto e desejo participar do projeto.

ANEXO III

Questionário para coleta de dados clínico-patológicos das pacientes

NOME	Data de nascimento __/__/__	Sexo: () F () M
ENDEREÇO		
MUNICÍPIO	TELEFONE ()	

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

PACIENTE	IDADE					OCUPAÇÃO			
	1		0-10	7		61-70	1		Trabalhador rural
	2		11-20	8		+ 70	2		Trabalhador urbano
	3		21-30				3		Estudante
	4		31-40				4		Do lar
	5		41-50				5		Trabalhador rural aposentado
	6		51-60				6		Trabalhador urbano aposentado
FAMILIAR 1 (Nome e parentesco)	IDADE					OCUPAÇÃO			
	1		0-10	7		61-70	1		Trabalhador rural
	2		11-20	8		+ 70	2		Trabalhador urbano
	3		21-30				3		Estudante
	4		31-40				4		Do lar
	5		41-50				5		Trabalhador rural aposentado
	6		51-60				6		Trabalhador urbano aposentado
FAMILIAR 2 (Nome e parentesco)	IDADE					OCUPAÇÃO			
	1		0-10	7		61-70	1		Trabalhador rural
	2		11-20	8		+ 70	2		Trabalhador urbano
	3		21-30				3		Estudante
	4		31-40				4		Do lar
	5		41-50				5		Trabalhador rural aposentado
	6		51-60				6		Trabalhador urbano aposentado
FAMILIAR 3 (Nome e parentesco)	IDADE					OCUPAÇÃO			
	1		0-10	7		61-70	1		Trabalhador rural
	2		11-20	8		+ 70	2		Trabalhador urbano
	3		21-30				3		Estudante
	4		31-40				4		Do lar
	5		41-50				5		Trabalhador rural aposentado
	6		51-60				6		Trabalhador urbano aposentado
FAMILIAR 4 (Nome e parentesco)	IDADE					OCUPAÇÃO			
	1		0-10	7		61-70	1		Trabalhador rural
	2		11-20	8		+ 70	2		Trabalhador urbano
	3		21-30				3		Estudante
	4		31-40				4		Do lar
	5		41-50				5		Trabalhador rural aposentado
	6		51-60				6		Trabalhador urbano aposentado
FAMILIAR 5 (Nome e parentesco)	IDADE					OCUPAÇÃO			
	1		0-10	7		61-70	1		Trabalhador rural
	2		11-20	8		+ 70	2		Trabalhador urbano
	3		21-30				3		Estudante
	4		31-40				4		Do lar
	5		41-50				5		Trabalhador rural aposentado
	6		51-60				6		Trabalhador urbano aposentado

IDENTIFICAÇÃO DAS PESSOAS QUE VIVEM JUNTAS

1. Em que município você mora?

1	Ampére	12		Manfrinópolis	23		Salto do Lontra
2	Barracão	13		Marmeleiro	24		Santa Izabel do Oeste
3	Bela Vista da Caroba	14		Nova Esperança do sudoeste	25		Santo Antônio do Sudoeste
4	Boa Esperança do Iguaçu	15		Nova Prata Do Iguaçu	26		São Jorge D' oeste
5	Bom Jesus do Sul	16		Pérola D' oeste	27		Verê
6	Capanema	17		Pinhal de São Bento	28		Outro do Paraná
7	Cruzeiro do Iguaçu	18		Planalto	29		Rio Grande de Sul
8	Dois Vizinhos	19		Pranchita	30		Santa Catarina
9	Éneas Marques	20		Realeza	31		Outro estado do Brasil
10	Flor da Serra Do Sul	21		Renascença			
11	Francisco Beltrão	22		Salgado Filho			

2. Onde mora?

1		Cidade	2		Rural/ interior
---	--	--------	---	--	-----------------

3. Há quantos anos mora nesse local?

1		1-5	5		21-25	9		41-45
2		6-10	6		26-30	10		46-50
3		11-15	7		31-35	11		+ de 51
4		16-20	8		36-40			

4. Tem vaca leiteira?

1		Não	2		Sim
---	--	-----	---	--	-----

5. Produtos que a família planta com agrotóxicos

1		Soja/Milho	5		Fumo	9		Hortaliças
2		Soja/Trigo	6		Pastagem	10		Outros
3		Milho/pastagem	7		Feijão	11		Frutas e Hortaliças
4		Milho/trigo	8		Frutas	12		Não se aplica

6. Produtos que planta e consome com agrotóxicos

1		Milho	5		Fumo
2		Feijão	6		Outros
3		Frutas	7		Frutas e Hortaliças
4		Hortaliças	8		Não se aplica

7. Atualmente você aplica algum tipo de veneno em horta, flores ou lavoura? (Se sim, preencher o **QUADRO 1**)

1		Não	2		Sim
---	--	-----	---	--	-----

8. Sua família usa veneno hoje? (Se sim, preencher o **QUADRO 1**)

1		Não	2		Sim
---	--	-----	---	--	-----

9. Quem aplica esses produtos?

1		Pai	3		Irmãos	5		Marido	7		Não sabe	9		Outros
2		Mãe	4		Avô	6		Filhos	8		Não se aplica	10		

QUADRO 1 – EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS NO PRESENTE

NOME DO AGROTÓXICO	CULTIVO	PERÍODO		QUANTIDADE USADA	APLICA?
		Mês	Nº. Dias		

10. Já morou em outro município?

1	Não	2	Sim
---	-----	---	-----

11. Se sim, onde?

1	Ampére	12	Manfrinópolis	23	Salto do Lontra
2	Barracão	13	Marmeleiro	24	Santa Izabel do Oeste
3	Bela Vista da Caroba	14	Nova Esperança do sudoeste	25	Santo Antônio do Sudoeste
4	Boa Esperança do Iguaçu	15	Nova Prata Do Iguaçu	26	São Jorge D'oeste
5	Bom Jesus do Sul	16	Pérola D'oeste	27	Verê
6	Capanema	17	Pinhal de São Bento	28	Outro do Paraná
7	Cruzeiro do Iguaçu	18	Planalto	29	Rio Grande de Sul
8	Dois Vizinhos	19	Pranchita	30	Santa Catarina
9	Éneas Marques	20	Realeza	31	Outro estado do Brasil
10	Flor da Serra Do Sul	21	Renascença	32	Não morou
11	Francisco Beltrão	22	Salgado Filho		

12. Você já viveu no rural/campo?

1	Não	2	Sim
---	-----	---	-----

13. Se sim, por quantos anos?

1	1-5	5	21-25	9	41-45
2	6-10	6	26-30	10	46-50
3	11-15	7	31-35	11	+ de 51
4	16-20	8	36-40	12	Não se aplica

14. Nos lugares onde viveu, sua família usava veneno? (se sim preencher quadro 2)

1	Não	2	Sim
---	-----	---	-----

15. Você já aplicou veneno? (Se sim, preencher o quadro 2)

1	Não	2	Sim
---	-----	---	-----

QUADRO 2 – EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS NO PASSADO

NOME DO AGROTÓXICO	CULTIVO	PERÍODO		QUANTIDADE USADA	APLICA?
		Mês	Nº. Dias		

16. Por quantos anos você aplicou veneno?

1	1-5	5	11-25	9	41-45
2	6-10	6	26-30	10	46-50
3	11-15	7	31-35	11	+ de 51
4	16-20	8	36-40	12	Não se aplica

17. Quem da sua família também aplicava veneno?

1	Pai	3	Irmão/irmã	5	Marido	7	Não sabe
2	Mãe	4	Avô/avó	6	Filho/filha	8	Não se aplica

18. Por quantos anos?

1	1-5	5	21-25	9	41-45
2	6-10	6	26-30	10	46-50
3	11-15	7	31-35	11	+ de 51
4	16-20	8	36-40	12	Não se aplica

19. Você lava roupas de algum familiar após aplicação de veneno?

1		Não	2		Sim	3		Não se aplica
---	--	-----	---	--	-----	---	--	---------------

20. Você lavava roupas de algum familiar após aplicação de veneno?

1		Não	2		Sim	3		Não se aplica
---	--	-----	---	--	-----	---	--	---------------

21. Você usava ou usa luvas para lavar essas roupas?

1		Não	2		Sim	3		Não se aplica
---	--	-----	---	--	-----	---	--	---------------

22. Você lavava ou lava essas roupas contaminadas junto com as demais roupas da família?

1		Não	2		Sim	3		Não se aplica
---	--	-----	---	--	-----	---	--	---------------

23. Algum vizinho seu usa veneno?

1		Não	2		Sim	3		Não sabe
---	--	-----	---	--	-----	---	--	----------

24. Algum vizinho seu usava veneno?

1		Não	2		Sim	3		Não sabe
---	--	-----	---	--	-----	---	--	----------

25. Você utiliza ou utilizava Equipamento de Proteção ao usar o veneno?

1		Não	2		Sim	3		Não se aplica
---	--	-----	---	--	-----	---	--	---------------

26. Outras pessoas da sua família utilizam ou utilizavam Equipamento de Proteção ao usar o veneno?

1		Não	2		Sim	3		Não se aplica
---	--	-----	---	--	-----	---	--	---------------

27. Se sim, quais?

1		TODOS	6		ÓCULOS
2		LUVAS	7		MÁSCARA
3		BOTAS	8		OUTROS
4		LUVAS/BOTAS/MÁSCARA	9		Não se aplica
5		MACACÃO			

28. Você percebia alguma mudança (cheiro, tonturas, dor de cabeça, etc.) quando tinha contato direto ou indireto com veneno?

1		Não	2		Sim	3		Não se aplica
---	--	-----	---	--	-----	---	--	---------------

Se sim, o que?

29. E seus familiares já apresentaram esses sintomas?

Se sim, o que?

30. Você se alimentava com o que era produzido na sua propriedade com veneno?

1		Não	2		Sim	3		Não se aplica
---	--	-----	---	--	-----	---	--	---------------

Se sim, quais?

1		Milho	5		Fumo
2		Feijão	6		Outros
3		Frutas	7		Frutas e Hortaliças
4		Hortaliças	8		Não se aplica

1		Poço particular	4		Rede
2		Poço da comunidade	5		Rio
3		Fonte	6		Água mineral

31. De onde vem água que bebe?

32. Distância desta água das áreas de lavoura.

1	Até 5 metros	4	21 a 30 m
2	6 a 10 m	5	Mais de 31 m
3	11 a 20 m	6	Não se aplica

SAÚDE E INTOXICAÇÃO**33. Você já apresentou alguma intoxicação por veneno?**

1	Não	2	Sim
---	-----	---	-----

34. Quantas vezes?

1	1 vez	4	4 vezes	7	Nunca se intoxicou
2	2 vezes	5	5 vezes		
3	3 vezes	6	+ de 5 vezes		

35. Quais sintomas apresentou?

1	Gastrointestinais	6	Não lembra
2	Alteração sensorial / neurológica	7	Outros, quais?
3	Alteração de pele	8	Gastrointestinais, alteração de pele e respiratória
4	Alteração cardiovascular	9	Não se aplica
5	Alteração respiratória		

36. Local aonde foi atendido

1	Hospital	4	Consultório Particular
2	Unidade de saúde	5	Não procurou atendimento de Saúde
3	Centro de Urgência e Emergência	6	Não se aplica

37. Alguém da sua família já apresentou intoxicação por veneno?

1	Não	2	Sim	3	Não sabe
---	-----	---	-----	---	----------

38. Quem?

1	Pai	3	Irmão/irmã	5	Marido	7	Outros	9	Não se aplica
2	Mãe	4	Avô/avó	6	Filho/filha	8	Não sabe		

39. Quantas vezes?

1	1 vez	4	4 vezes	7	Não se aplica
2	2 vezes	5	5 vezes	8	
3	3 vezes	6	+ de 5 vezes	9	

40. Quais sintomas apresentou?

1	Gastrointestinais	6	Não lembra
2	Alteração sensorial / neurológica	7	Outros, quais?
3	Alteração de pele	8	Gastrointestinais, alteração de pele e respiratória
4	Alteração cardiovascular	9	Não se aplica
5	Alteração respiratória		

41. Local aonde foi atendido

1	Hospital	4	Consultório Particular
2	Unidade de saúde	5	Não procurou atendimento de Saúde
3	Centro de Urgência e Emergência	6	Não se aplica

42. Você possui alguma doença?

1	Não	2	Sim
---	-----	---	-----

43. Se sim, qual (is)?

44. Alguém da sua família possui alguma doença? Se sim preencher QUADRO 3

1	Não	2	Sim
---	-----	---	-----

QUADRO 3

Membro da família	Doença	Há quanto tempo	
		0 a 1 ano	2 a 3 anos
		4 a 5 anos	+ de 5 anos
		0 a 1 ano	2 a 3 anos
		4 a 5 anos	+ de 5 anos
		0 a 1 ano	2 a 3 anos
		4 a 5 anos	+ de 5 anos

45. Você já teve câncer de mama ou outro tipo de câncer?

1	Não	2	Sim
---	-----	---	-----

46. Se sim, qual?

47. Alguém da sua família já teve câncer? Se sim preencher quadro 4

1	Não	2	Sim
---	-----	---	-----

QUADRO 4

Membro da família	Tipo de Câncer	Resultado
		() cura / () sequela / () morte
		() cura / () sequela / () morte
		() cura / () sequela / () morte

48. Você já teve perda de movimentos, formigamento, visão embaçada, perda da força muscular ou alteração de sensibilidade?

1	Não	2	Sim
---	-----	---	-----

49. Se sim, qual problema?

50. Você nasceu com alguma malformação?

1	Não	2	Sim
---	-----	---	-----

51. Se sim, qual?

52. Alguém da sua família nasceu com alguma malformação? Se sim preencher quadro 5

1		Não	2		Sim	3		Não sabe
---	--	-----	---	--	-----	---	--	----------

QUADRO 5

Membro da família	Tipo de malformação

53. Você já teve aborto espontâneo?

1		Não	2		Sim
---	--	-----	---	--	-----

54. Alguém da sua família já teve aborto espontâneo?

1		Não	2		Sim	3		Não sabe
---	--	-----	---	--	-----	---	--	----------

55. Você teve alguma dificuldade para engravidar?

1		Não	2		Sim
---	--	-----	---	--	-----

56. Alguém da sua família teve alguma dificuldade para engravidar?

1		Não	2		Mãe	3		Irmã	4		Filha	5		Avó	6		Outros	7		Não sabe
---	--	-----	---	--	-----	---	--	------	---	--	-------	---	--	-----	---	--	--------	---	--	----------

57. Você foi exposta ao veneno durante a gestação dos filhos (gravidez)?

1		Não	2		Sim
---	--	-----	---	--	-----

58. O esposo foi exposto ao veneno antes da concepção dos filhos?

1		Não	2		Sim
---	--	-----	---	--	-----

59. Você fez alguma vez na vida exame de sangue para avaliar a exposição ao veneno (colinesterase)?

1		Não	2		Sim
---	--	-----	---	--	-----

60. Alguém na sua família fez alguma vez na vida exame de sangue para avaliar a exposição ao veneno (colinesterase)?

1		Não	2		Sim
---	--	-----	---	--	-----

ANEXO IV – SUBMISSÃO DO ARTIGO

Gmail Daniel Rech <dr.rech@gmail.com>

ENC: Recebimento de artigo - revista einstein

Carolina Panis <carolpanis@hotmail.com> 7 de novembro de 2018 11:46

Para: Daniel Rech <dr.rech@gmail.com>

Dra.Carolina Panis, PhD

Laboratório de Biologia de Tumores

Universidade Estadual do Oeste do Paraná- UNIOESTE

Centro de Ciências da Saúde - CCS

Rodovia Vitório Traiano - Km 02 - Contorno Leste

Bairro Água Branca

CEP 85601-970

<http://lattes.cnpq.br/6647155856678648>

<http://dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/7668102304978454>

De: revista@einstein.br <revista@einstein.br>

Enviado: quarta-feira, 7 de novembro de 2018 08:45

Para: carolpanis@hotmail.com

Assunto: Recebimento de artigo - revista einstein

São Paulo, 7 de novembro de 2018.

Ilmo(a). Sr(a). Carolina Panis,

Confirmamos e agradecemos o recebimento de seu artigo Excesso de peso corporal e sua associação a parâmetros de pior prognóstico em mulheres com câncer de mama no Sudoeste do Paraná. que foi protocolado sob o número AO-4835, para a seção Artigo Original. Esse número deverá ser utilizado para obter qualquer informação sobre a sua submissão.

Informamos ainda que será feita completa revisão por pares de seu manuscrito e que V.S^a. será notificado de nossas decisões.

Para acompanhamento de seu artigo acesse o sistema através do endereço eletrônico: <http://apps.einstein.br/revista/index2.asp>

Para se autenticar deverá digitar seu e-mail e senha.

Gratos pela sua colaboração, dispomo-nos.

Atenciosamente.

Prof. Dr. Sidney Glina

Editor Responsável

Esta mensagem contem informacao confidencial e/ou privilegiada. Se voce nao for o destinatario ou a pessoa autorizada a receber esta mensagem, nao pode usar, copiar ou divulgar as informacoes nela contidas ou tomar qualquer acao baseada nessas informacoes. Se voce recebeu esta mensagem por engano, por favor avise imediatamente o remetente, respondendo o e-mail e em seguida apague-o. Comunicacoes pela Internet nao podem ser garantidas quanto a pontualidade, seguranca ou inexistencia de erros ou virus. O remetente por esta razao nao se responsabiliza por qualquer erro, omissao ou mesmo opinioes e declaracoes contidas no conteudo desta mensagem.

This E-mail is confidential. It may also be legally privileged. If you are not the addressee you may not copy, forward, disclose or use any part of it. If you have received this message in error, please delete it and all copies from your system and notify the sender immediately by return E-mail. Internet communications cannot be guaranteed to be timely, secure, error or virus-free. The sender does not accept liability for any errors, omissions, opinions or declarations contained in this E-mail.