



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO
DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

DANIELE CARVALHAIS FRANÇA

**Perfil epidemiológico e biologia tumoral do
câncer de mama em mulheres da Região
Norte do Brasil**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre(a) em Tocoginecologia

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho
Coorientadora: Prof. Dra. Anisse Marques Chami

**Botucatu
2023**

Daniele Carvalhais França

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E BIOLOGIA TUMORAL DO CÂNCER
DE MAMA EM MULHERES DA REGIÃO NORTE DO BRASIL

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre(a) em Tocoginecologia

Orientador (a): Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho
Coorientadora: Prof. Dra. Anisse Marques Chami

Botucatu
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

França, Daniele Carvalhais.

Perfil epidemiológico e biologia tumoral do câncer de mama em mulheres da região norte do Brasil / Daniele Carvalhais França. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Agnaldo Lopes da Silva Filho
Coorientador: Anisse Marques Chami
Capes: 40101150

1. Mamas - Câncer. 2. Oncologia - Estudos brasileiros.
3. Perfil de Saúde. 4. Câncer - Diagnóstico.

Palavras-chave: Amazônia; Brasil; Câncer de mama; Região norte.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE DANIELE CARVALHAIS FRANÇA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TOCGINECOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 02 dias do mês de agosto do ano de 2023, às 17:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de DANIELE CARVALHAIS FRANÇA, intitulada **PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E BIOLOGIA TUMORAL DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES DA REGIÃO NORTE DO BRASIL**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. AGNALDO LOPES DA SILVA FILHO (Participação Virtual) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Belo Horizonte - UFMG, Prof. Dr. EDUARDO CARVALHO PESSOA (Participação Virtual) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. FABIENE BERNARDES CASTRO VALE (Participação Virtual) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Belo Horizonte - UFMG. Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: _ _ _ _ _ . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. AGNALDO LOPES DA SILVA FILHO

Dedico este trabalho aos alicerces da
minha existência: Deus e minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me capacitar e me abençoar para que eu desenvolvesse este trabalho. Obrigada por estar sempre ao meu lado, nas pequenas coisas do dia a dia às grandes conquistas.

Aos meus pais e ao meu irmão, responsáveis por tudo. Pela dedicação, amor e incentivos desprendidos. Pela formação do meu caráter e por estarem sempre comigo a cada desafio superado.

Ao meu marido, Lucas, por ser exemplo e companheiro. Obrigada por me ajudar a ir mais longe. Te amo.

Ao meu orientador, Dr Agnaldo, que me deu a oportunidade de ser sua aprendiz e construir este trabalho. Agradeço por compartilhar sua sabedoria e contribuir para aperfeiçoar minha formação acadêmica e profissional.

À minha coorientadora, Dra Anisse, pelo apoio e tutoria, pelas reuniões matinais de segunda e pela dedicação em me instruir. Obrigada pelos ensinamentos!

À Dra Letícia, pessoa fundamental presente nessa jornada. Agradeço por colaborar com seus conhecimentos, sua experiência e com seu precioso tempo. Obrigada por nossos caminhos terem se cruzado.

À Dra. Fabiene Vale, dra. Hilka Espírito Santo e dr. Eduardo Pessoa, por comporem as bancas de qualificação e final e contribuírem com considerações pertinentes que engrandeceram nosso trabalho.

À Solange Sako, que se dispõe a atender e auxiliar em todas as dúvidas e necessidades, junto à secretaria da pós-graduação.

Ao Núcleo de Epidemiologia e Bioestatística (NEB) do Hospital de Amor de Barretos, especialmente à Valiana Teodoro, pela importante orientação estatística.

Aos profissionais do Hospital de Amor da Amazônia, pelo comprometimento e responsabilidade para com as pacientes acolhidas no nosso serviço.

E por fim, à todas as mulheres que enfrentaram a jornada pelo tratamento do câncer de mama e que contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho e de outros estudos tão importantes para o avanço científico no combate a esta doença.

“Cada um que passa em nossa vida passa sozinho, mas não vai só, nem nos deixa só. Leva um pouco de nós mesmos, deixa um pouco de si mesmo.”

Antoine De Saint Exupery

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADC - anticorpos monoclonais droga-conjugados

AJCC - *American Joint Comission on Cancer*

CDI - carcinoma invasivo do tipo não especial

CDIS - carcinoma ductal *in situ*

CLI - carcinoma lobular invasivo

EA - esvaziamento axilar

HER2 - *human epidermal growth factor receptor 2*

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

INCA - Instituto Nacional do Câncer

MLPA - *multiplex ligation-dependent amplification*

NGS - *next generation sequencing*

OMS - Organização Mundial da Saúde

PLS - pesquisa do linfonodo sentinela

RE - receptor de estrogênio

RH - receptores hormonais

RP - Receptor de progesterona

SERMS - moduladores seletivos de receptores de estrogênio

VUS – variante de significado incerto

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma*. Fonte: Instituto Nacional de Câncer (INCA) - modificado, 2022. -----	5
Figura 2. Correlação dos subtipos moleculares com aspectos clinicopatológicos. Fonte: OMS, 5ª edição – modificado. -----	8
Quadro 1. Estadiamento anatômico. -----	10
Quadro 2. Fatores de risco e incorporação no modelo existente. -----	16
Quadro 3. Recomendações de rastreamento por mamografia. -----	19
Quadro 4. Número de mamografias realizadas em mulheres no SUS segundo tipo de procedimento, Brasil e Regiões, 2021. -----	20
Quadro 5. Diretrizes 2008 do NCCN para indicação do teste em pacientes com suspeita de HBOC. -----	23
Figura 3. Procedência das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021. -----	28
Figura 4. Naturalidade por regiões das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021. -----	28
Figura 5. Análise de sobrevida global. A. Análise de Kaplan-Meyer. B. Tabela demonstrando porcentagem de sobrevida ao longo dos anos. -----	39
Figura 6. Análise de sobrevida em relação a idade. Análise de Kaplan-Meyer. B. Tabela demonstrando porcentagem de sobrevida ao longo dos anos. -----	39
Figura 7. Análise de sobrevida em relação ao tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento A. Análise de Kaplan-Meyer. B. Tabela demonstrando porcentagem de sobrevida ao longo dos anos. -----	40
Figura 8. Análise de sobrevida em relação ao estadiamento A. Análise de Kaplan-Meyer. B. Tabela demonstrando porcentagem de sobrevida ao longo dos anos. -----	40
Figura 9. Análise de sobrevida em relação a cor/raça – A. Análise de Kaplan-Meyer. B. Tabela demonstrando porcentagem de sobrevida ao longo dos anos. -----	41
Figura 10. Análise de sobrevida em relação ao subtipo molecular – A. Análise de Kaplan-Meyer. B. Tabela demonstrando porcentagem de sobrevida ao longo dos anos. -----	41

TABELAS

Tabela 1. Características sociodemográficas das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021. --

-----27

Tabela 2 Características histopatológicas das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021. --

----- 30

Tabela 3. Tipos de tratamento realizados das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021. --

-----31

Tabela 4. Correlação entre idade e variáveis socioeconômicas, das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021. -----33

Tabela 5. Tempo até o início do tratamento em relação às variáveis das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021. -----36

Tabela 6. História familiar e aconselhamento genético das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021. -----42

Tabela 7. Principais mutações identificadas nas pacientes atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021 que fizeram teste genético para pesquisa de mutação germinativa – VARIANTES PATOGÊNICAS. -----

-----43

Tabela 8. Principais mutações identificadas nas pacientes atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021 que fizeram teste genético para pesquisa de mutação germinativa – VARIANTES DE SIGNIFICADO INCERTO (VUS). -----44

RESUMO

INTRODUÇÃO: Coorte retrospectiva com objetivo de descrever os dados epidemiológicos referentes às mulheres com diagnóstico de câncer de mama atendidas em centro de referência em oncologia na região Norte do Brasil entre janeiro de 2012 e dezembro de 2021. **RESULTADOS:** Foram incluídos 420 pacientes, a maioria do sexo feminino (99,5%), com primeiro grau completo (33,3%) e pardas (68%). A média de idade ao diagnóstico foi de 49 anos. A maioria das pacientes são procedentes de Rondônia (87,8%). Quarenta e cinco por cento nasceram na região Norte e 55% em outras regiões do Brasil. Oitenta por cento das lesões foram classificadas como CDI. Em relação aos subtipos moleculares, 32,7% foram luminais A, 25,1% luminais B, 19,4% HER2 superexpresso e 12,8%, triplo negativos. Receberam quimioterapia 76,8% das pacientes; radioterapia, 81,5%; 91,2% foram submetidas a cirurgia; 71,8% receberam hormonioterapia e 21,2%, terapia alvo. Ao subdividir as pacientes por idade ≤ 40 anos e > 40 anos, houve diferença estatisticamente significativa na associação com estadiamento ($p=0,000$), tipo histológico ($p= 0,035$), subtipo molecular ($p=0,000$), realização de quimioterapia neoadjuvante ($p= 0,005$) e aconselhamento genético ($p=0,001$). Houve correlação estatisticamente significativa com cor/raça ($p= 0,012$), estadiamento ($p= 0,005$), histórico familiar para qualquer tipo de câncer ($p= 0,040$), subtipo molecular ($p= 0,001$), quimioterapia neoadjuvante ($p=0,000$) e radioterapia ($p= 0,000$). A mediana de sobrevida foi de 7,99 anos. A sobrevida global em 5 anos foi 81%. A sobrevida em relação ao estadiamento foi menor quanto mais alto o estágio. Foram descritas 24 variantes distintas nas pacientes submetidas a teste genético, 16 de significado incerto (VUS) e 8, patogênicas. Foram descritas três novas variantes: ATM (c.8726G>C), BRCA2 (c.2232A>C) e ERCC5 (c.2164G>Ap). **CONCLUSÃO:** Neste trabalho, a idade ao diagnóstico do câncer de mama foi menor, os tumores são de subtipo mais agressivo e as pacientes são admitidas em estágios mais avançados. Aproximadamente 46% das pacientes não começaram a tratar no prazo estabelecido. Essa taxa é melhor em comparação com dados nacionais em que 50,9% das mulheres se encontram nessa situação. A sobrevida é menor em comparação com dados nacionais e internacionais. Apesar do pequeno número de pacientes encaminhadas para o teste genético, é importante a pesquisa de mutações germinativas nessa população.

Palavras-chave: câncer de mama, Amazônia, região Norte, Brasil.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Retrospective cohort to describe the epidemiological data of women with breast cancer at a referral center in oncology in the North region of Brazil between January 2012 and December 2021. **RESULTS:** 420 patients were included, most of them female (99.5%), with complete elementary school (33.3%) and brown (68%). The mean age at diagnosis was 49 years. Most patients are from Rondônia (87.8%). Forty-five percent were born in the North region and 55% in other regions of Brazil. Eighty percent of injuries were classified as CDI. Regarding molecular subtypes, 32.7% were luminal A, 25.1% luminal B, 19.4% HER2 overexpressed and 12.8% triple negative. 76.8% of patients received chemotherapy; radiotherapy, 81.5%; 91.2% underwent surgery; 71.8% received hormone therapy and 21.2% targeted therapy. When the patients were subdivided by age ≤ 40 years and > 40 years, there was a statistically significant difference in the association with staging ($p=0.000$), histological type ($p= 0.035$), molecular subtype ($p=0.000$), neoadjuvant chemotherapy ($p=0.000$). = 0.005) and genetic counseling ($p=0.001$). There was a statistically significant correlation with color/race ($p= 0.012$), staging ($p= 0.005$), family history of any type of cancer ($p= 0.040$), molecular subtype ($p= 0.001$), neoadjuvant chemotherapy ($p=0.000$) and radiotherapy ($p= 0.000$). The median survival was 7.99 years. The 5-year overall survival was 81%. Survival in relation to staging was lower the higher the stage. Twenty-four distinct variants were described in patients undergoing genetic testing, 16 of uncertain significance (VUS) and 8 pathogenic. Three new variants have been described: ATM (c.8726G>C), BRCA2 (c.2232A>C) and ERCC5 (c.2164G>Ap). **CONCLUSION:** In this study, the age at diagnosis of breast cancer was lower, the tumors are of a more aggressive subtype and patients are admitted in more advanced stages. Approximately 46% of patients did not start treatment within the established period. This rate is better compared to national data in which 50.9% of women are in this situation. Survival is lower compared to national and international data. Despite the small number of patients referred for genetic testing, it is important to search for germline mutations in this population.

Keywords: breast cancer, Amazon, North region, Brazil.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1 Breve histórico da região Norte	2
2.2 Epidemiologia do cancer de mama	3
2.3 Histologia e biologia molecular	5
2.4 Estadiamento	9
2.5 Tratamento	11
2.6 Fatores de risco	15
2.6.1 Fatores de risco não modificáveis	15
2.6.2 Fatores de risco modificáveis	15
2.6.3 Avaliação do risco	16
2.7 Políticas para diagnóstico e rastreamento	17
2.7.1 Pacientes de risco habitual	17
2.7.2 Pacientes de alto risco	21
3. OBJETIVOS	23
3.1 Objetivo geral	23
3.2 Objetivos específicos	24
4. METODOLOGIA	24
4.1 Critérios de inclusão	24
4.2 Critérios de exclusão	25
5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.	25
6. PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA	26
7. RESULTADOS	26
8. DISCUSSÃO	44
9. CONCLUSÃO	50
10. REFERÊNCIAS	52
11. ANEXO I – APROVAÇÃO DO CEP	58
12. ANEXO II – PRÉVIA DO ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO	59

1.INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma doença heterogênea e multifatorial. Apesar de haver dados de abrangência nacional, é necessário estratificar as variáveis associadas em relação às diferentes populações que habitam as regiões nosso país.

Após extensa revisão bibliográfica, percebe-se a escassez de dados da região Norte do Brasil. Foram encontrados poucos trabalhos e baixa representatividade da região nos estudos.

Não se sabe os motivos para essa falta de informações. A subnotificação, o acesso a dados, a baixa acessibilidade às políticas de saúde públicas podem ser alguns fatores que influenciam a falta de conhecimento sobre as características do câncer de mama no local.

Devido a grande contribuição genética de povos indígenas, latino-americanos e migrantes de outras regiões na formação do povo nortista, é possível que se encontre um padrão distinto da população em geral. A partir dessa avaliação epidemiológica, será possível descrever o perfil sociodemográfico e genômico dos indivíduos além do perfil molecular das lesões.

Considerando os impactos do câncer de mama em mortalidade, morbidade e no âmbito socioeconômico, estudos em relação a esta patologia são essenciais. Devido a escassez de dados na literatura sobre o câncer de mama na região Norte do Brasil, justificam-se estudos mais amplos, a começar por conhecer o perfil epidemiológico, as características dos tumores e o real comportamento desta doença nessa população.

Dessa forma, o objetivo desse estudo é descrever os dados epidemiológicos referentes às mulheres com diagnóstico de câncer de mama atendidas em centro de referência em oncologia na região Norte do Brasil no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2021.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Breve histórico da região Norte

Considerando a história da ocupação da região Norte, esta pode ser subdividida em três grandes períodos de ocupação demográfica e econômica.

A primeira fase, iniciada com a descoberta do território amazônico por parte dos colonizadores portugueses, desenvolveu-se até a expulsão completa dos demais grupos europeus que tentavam se estabelecer na Região. A ocupação teve como características principais a distribuição e a dispersão da população ao longo dos rios e principais afluentes¹. Chegava também a população negra, escrava que, juntamente com os indígenas formavam a mão de obra na região. Durante a ocupação, as populações indígenas na Amazônia foram reduzidas de maneira drástica¹.

A segunda fase corresponde ao período imperial e cuja economia baseou-se, principalmente, na coleta de espécies florestais, passando para o Ciclo da Borracha que atraiu uma grande migração de nordestinos¹.

Com o colapso da borracha, incentivo governamental e a busca de novos territórios para explorar, nordestinos e sulistas migraram para o norte a partir da década de 60. O “ciclo da Agricultura”, fixou em Rondônia contingentes migratórios procedentes do Mato Grosso, Goiás, Paraná, São Paulo, Santa Catarina, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Pará, Acre, Ceará, Bahia, Piauí, Paraíba e Sergipe².

No decorrer de 1979 tomou corpo o projeto de transformar Rondônia em estado, e em dezembro de 1981, o Congresso aprovou o projeto pelo qual o território de Rondônia era elevado a estado da União ².

2.2 Epidemiologia do câncer de mama

Ao longo dos últimos anos, as neoplasias malignas se tornaram a principal ou a segunda causa de morte na maioria dos países, ultrapassando as doenças cardiovasculares. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2020 a estimativa foi de mais de 19 milhões de novos casos e mais de 9 milhões de mortes considerando todas as topografias ³.

Dentre os tumores, o câncer de mama tornou-se o mais diagnosticado em mulheres em 2020 e apresenta tendência crescente, principalmente em países em desenvolvimento. Estima-se que em 2020 o câncer de mama foi responsável por 16% das mortes por câncer em mulheres e que até 2040 essa taxa aumente em mais de 50%⁴.

No Brasil, os números acompanham a estatística global mantendo o câncer de mama à frente em comparação com as outras neoplasias. No último triênio (2020 a 2022) foram estimados 625 mil casos novos de câncer, estando o câncer de mama à frente na população feminina, excluindo-se os tumores de pele não melanoma⁵. Mantendo essa tendência de alta, a divulgação mais recente do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o Brasil, a estimativa para o triênio de 2023 a 2025 aponta que ocorrerão 704 mil casos novos de câncer. O mais incidente, com 220 mil casos novos (31,3%) é o de pele não melanoma, seguido pelos cânceres de mama, com 74 mil

(10,5%); próstata, com 72 mil (10,2%); cólon e reto, com 46 mil (6,5%); pulmão, com 32 mil (4,6%); e estômago, com 21 mil (3,1%) casos novos⁶.

A distribuição de incidência é divergente entre as regiões geográficas do país, contudo, na população feminina, o câncer de mama ocupa a primeira colocação em todas as regiões, após exclusão dos tumores de pele não melanoma⁶ (Figura1).

A região Norte do Brasil é a maior em extensão territorial, porém com a segunda menor população, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)^{7,8}. Está escassamente representada nos estudos e pouco ainda se sabe sobre as características da doença no local. Até 2020, era a única região do país onde as taxas dos cânceres de mama e do colo do útero se equivaliam entre as mulheres^{5,9}. Todavia, a incidência de câncer de mama ultrapassou a de colo uterino a partir dessa data, permanecendo em primeiro lugar na estimativa para o próximo triênio de 2023 a 2025 podendo chegar a 73 mil novos casos (66,54/100mil)⁶.

Apesar de uma incidência estimada menor de câncer de mama que nas outras regiões do país, sabe-se que a proporção de casos classificados como doença avançada (estádios III e IV) antes do início do tratamento é maior na Região Norte (50,1%)¹⁰.

	Localização Primária	Casos	%
Mulheres 	Mama feminina	73.610	30,1%
	Cólon e reto	23.660	9,7%
	Colo do útero	17.010	7,0%
	Traqueia, brônquio e pulmão	14.540	6,0%
	Glândula tireoide	14.160	5,8%
	Estômago	8.140	3,3%
	Corpo do útero	7.840	3,2%
	Ovário	7.310	3,0%
	Pâncreas	5.690	2,3%
	Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3%

Figura 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma*. Fonte: Instituto Nacional de Câncer (INCA) - modificado, 2022

2.3 Histologia e imunohistoquímica

Os mecanismos relacionados ao desenvolvimento do câncer de mama ainda são incertos. A maioria dos carcinomas tem origem na unidade ducto-lobular após proliferação de células atípicas que surgem decorrentes de estímulos multifatoriais.

O tipo histológico mais comum é o carcinoma invasivo do tipo não especial, que corresponde a 70 a 80% dos casos. Em segunda posição, o carcinoma lobular invasivo (CLI), representando 10% dos casos. Além destes mais comuns, outros tumores com características especiais podem ser encontrados (11,12).

Além dos carcinomas invasivos, o carcinoma ductal *in situ* (CDIS) também é incluído como positivo¹³. É suposto que este e o carcinoma invasivo do tipo não especial (CINE) possuem os mesmos fatores de risco e a mesma etiologia. Existem

trabalhos que demonstram que o CDIS é uma lesão precursora ao CINE e está associado a recidiva local tanto invasiva quanto *in situ* após o tratamento¹¹.

Atualmente, apenas a avaliação morfológica é insuficiente para caracterizar e definir os subtipos de carcinomas da mama. Soma-se a esse parâmetro, os marcadores imunohistoquímicos os quais direcionam o diagnóstico assertivo, o tratamento, avaliação prognóstica e preditiva¹².

Os receptores hormonais (RH) – de estrogênio (RE) e de progesterona (RP), são moléculas expressas no núcleo das células e estão presentes em aproximadamente 75% dos tumores. Ao serem ativados, provocam crescimento tanto das células normais quanto das neoplásicas da mama¹². A identificação desses marcadores orienta o tratamento sistêmico com a utilização de bloqueadores hormonais como o Tamoxifeno e o Anastrozol.

A expressão desses marcadores é considerada positiva a partir de 1% e é variável. Em geral, tumores RE e RP positivos são menos agressivos. Já quando um marcador é positivo e outro negativo, há uma tendência a pior prognóstico¹².

Recentemente, estudos foram conduzidos evidenciando comportamento pior nos casos em que a expressão de RE é 1 a 10%. São tumores classificados como RE *low* e correspondem a aproximadamente 2 a 7% dos casos¹⁴. São clinicamente mais semelhantes a tumores com expressão negativa de RE e podem apresentar piores desfechos em relação a sobrevida e recorrência^{14,15}.

O HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) é uma proteína expressa na membrana celular da família dos receptores de fatores de crescimento que inclui também o EGFR (HER1), HER3 e HER4. Em aproximadamente 10 a 20% dos casos,

o gene ERBB2 está amplificado gerando superexpressão dessas proteínas e configurando aumento da proliferação, motilidade celular e angiogênese¹¹. Apesar de ser um marcador de pior prognóstico, existem terapias-alvo para esses casos, como o trastuzumabe e o pertuzumab, que se ligam na porção IV e II da proteína HER2, respectivamente.. Antigamente, pacientes com mínima expressão de HER2, 1+ ou 2+, não eram contempladas com o tratamento.

Contudo, uma nova terapia-alvo mostrou-se eficaz em pacientes com baixa expressão de HER2. Com o desenvolvimento dos estudos com anticorpos monoclonais droga-conjugados (ADC), os tumores denominados HER2 *low* foram recentemente classificados em um subgrupo a parte. Os tumores HER2 *low* são definidos por resultado de imunohistoquímica 1+ ou 2+ com hibridização *in situ* (ISH) negativa. O Colégio Americano de Patologistas já recomenda que nos laudos seja descrito a nova entidade¹⁶.

Além desses marcadores, diversas outras proteínas e citoqueratinas contribuem na avaliação das neoplasias mamárias. O Ki67 é um marcador de proliferação celular que se expressa no núcleo¹⁷. Quanto maior o valor, maior a tendência de agressividade do tumor. O Ki67 também é utilizado para classificar os tumores luminais em A e B, contudo, os valores de corte ainda são divergentes¹¹.

Os tumores de mama são classificados de acordo com a expressão dessas moléculas em 4 subtipos: luminal A, com RE e RP positivos e baixo Ki67; luminal B, com RE e RP positivos e baixo Ki67; HER2 superexpresso e *basal-like*, com receptores triplo negativos ^{11,18}.

Os tumores luminais correspondem a 60-90% das neoplasias. São respondedores à terapia endócrina e apresentam melhor prognóstico que os demais.

Já os tumores HER2 superexpressos correspondem a 10-20% e podem se subdividir em lesões que apresentam receptores hormonais positivos ou não. Os tumores *basal-like* apresentam ausência de expressão de RE, RP e HER2 e representam um grupo heterogêneo que, baseado na expressão gênica, possuem diferentes respostas ao tratamento e sobrevida ¹¹. Estes subdividem-se em *basal-like* imunoativados, *basal-like* imunossuprimidos, mesenquimal e receptor de andrógeno luminal, cada qual apresentando características específicas (Figura 2) ¹⁹.

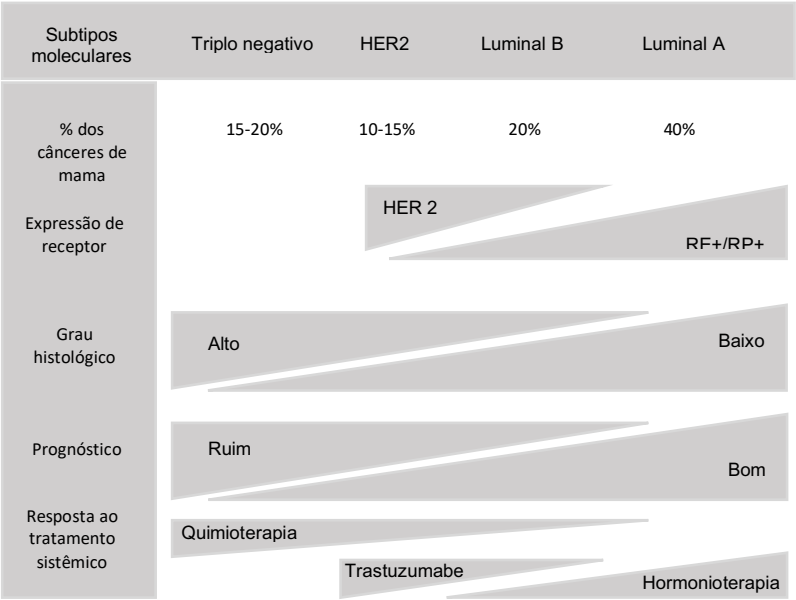


Figura 2. Correlação dos subtipos imunohistoquímicos com aspectos clinicopatológicos. Fonte: OMS, 5ª edição – modificado.

2.4 Estadiamento

Com o passar do tempo, o entendimento em relação ao câncer de mama evoluiu com a incorporação de conceitos de biologia molecular e genômica na avaliação da doença. Atualmente, o câncer de mama é visto como uma entidade

heterogênea com diferenças em prognóstico, padrões de recorrência e resposta ao tratamento.

Em sua última edição em 2017, a *American Joint Commission on Cancer* (AJCC) incorporou o estadiamento prognóstico além do estadiamento anatômico.

O estadiamento anatômico (Quadro 1) deve ser aplicado a todas as pacientes, consiste na avaliação do tamanho tumoral (T), acometimento linfonodal (N) e presença de metástase à distância (M). Contudo, com a evolução dos estudos sobre a doença, esta informação se tornou insuficiente para avaliar prognóstico e definir o tratamento. Dessa forma, fatores biológicos foram incorporados ao estadiamento, como grau tumoral, expressão de receptores hormonais e HER2 e painéis genéticos, como o *MammaPrint*® e *Oncotype DX*®

20.

Quadro 1. Estadiamento anatômico

T	N	M	Estadiamento
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Qualquer T	N3	M0	IIIC
Qualquer T	Qualquer N	M1	IV

Fonte: AJCC, 8ª edição.

2.5 Tratamento

Ao longo das décadas, o tratamento do câncer de mama passou por diversas modificações. Com o desenvolvimento de pesquisas relacionadas à doença, houve uma evolução em todos os espectros do tratamento. Atualmente, a paciente é submetida a tratamento cirúrgico, radioterápico e sistêmico, de forma geral, salvo em casos especiais.

A cirurgia nos tumores de mama apresentou um descalonamento, tornando-se menos radical e mais estética. No século XIX, Willian S. Haslsted realizava a mastectomia radical, com extensa retirada tecidual. Apesar de cumprir o objetivo curativo, essa técnica apresenta grande morbidade, provocando altas taxas de linfedema, lesão de arcos costais e possivelmente pneumotórax^{21,22}.

Posteriormente, outras técnicas menos radicais foram ganhando espaço. Patey e Madden modificaram a técnica de Haslsted e começaram a preservar a musculatura peitoral, reduzindo a morbidade da cirurgia²².

Mais à frente, estudos realizados por Fisher e Veronesi atestaram a não inferioridade em termos de sobrevida e recidiva local do tratamento conservador associado a terapias adjuvantes em comparação ao tratamento cirúrgico radical para tumores iniciais^{23,24}.

Mais recentemente, o surgimento da oncoplastia, que consiste no uso de técnicas de cirurgia plástica para ressecção tumoral reduzindo as deformidades das mamas, demonstrou mais um avanço no manejo da doença sem comprometer a segurança oncológica^{25,26}.

De maneira semelhante, a abordagem axilar sofreu mudanças ao longo das décadas. A evolução foi da maneira Halstediana, em que é realizada o esvaziamento axilar (EA), à abordagem seletiva com a pesquisa do linfonodo sentinela (PLS). Atualmente, sabe-se que a PLS não é inferior em relação ao EA. Existe uma tendência a considerar a cirurgia axilar mais como indicativa de fatores prognósticos e preditivos, assim como para direcionar a indicação de tratamentos adjuvantes.

Estudos importantes para mudança de conduta cirúrgica demonstraram que, para tumores iniciais, a PLS resultando em até 1 ou 2 linfonodos positivos é possível omitir o EA com taxas semelhantes de recidiva local e sobrevida global. Consequentemente, há menor taxa de complicações como o linfedema, parestesia e redução da amplitude de movimento dos membros superiores^{27,28}.

No cenário pós quimioterapia neoadjuvante essa prática já vem sendo realizada de forma semelhante. É possível realizar a PLS, desde que se adote práticas para redução de falsos negativos²⁹⁻³¹.

Assim como a cirurgia, o tratamento radioterápico também evoluiu. A abordagem conservadora da mama só se tornou possível quando associada à radioterapia. O aperfeiçoamento das máquinas e *softwares*, permitiu o desenvolvimento do planejamento em 3D, redução de tempo e dose e, consequentemente, redução da toxicidade mantendo a segurança oncológica (32). A radioterapia não reduz apenas a taxa de recidiva local, mas também a chance de metástase a distância e aumenta a sobrevida global³³.

Múltiplos estudos randomizados compararam o esquema tradicional (25 a 28 frações) com o hipofracionamento (15 a 16 frações) demonstrando menos

toxicidade, melhor resultado cosmético sem prejuízo em termos de recidiva e sobrevida ³⁴. Outras novas técnicas, como a irradiação parcial da mama, radioterapia intraoperatória e a braquiterapia estão sendo estudadas ao longo dos anos³⁵. Já é uma realidade, também, selecionar pacientes para omissão da radioterapia. O estudo PRIME II demonstrou que pacientes acima de 65 anos com tumores luminais até 3 cm, submetidas a cirurgia conservadora com margens livres, em uso de hormonioterapia, possuem benefício mínimo da radioterapia, podendo esta ser omitida nesses casos selecionados³⁶.

O tratamento sistêmico do câncer de mama é amplo e complexo. Atualmente, a definição sobre a indicação ou não da terapia sistêmica envolve fatores de risco pessoais, condições clínicas do paciente, avaliação imunohistoquímica e molecular do tumor, além de fatores genéticos e imunológicos^{35,37}.

A hormonioterapia é prescrita no caso de tumores RH positivos, em todos os cenários. As principais medicações são os moduladores seletivos de receptores de estrogênio (SERMS), cuja principal droga é o tamoxifeno e os inibidores de aromatase (IA), que inclui o anastrozol, letrozol e exemestano. Essas medicações não só reduzem a recidiva, mas também melhoram a sobrevida³⁷. O tempo de tratamento é variável. A maioria dos estudos sugere o uso mínimo por 5 anos, mas há trabalhos que recomendam até 10 anos em caso de pacientes de alto risco³⁵. No caso das pacientes jovens, o bloqueio ovariano associado a hormonioterapia mostrou-se superior com ganho em sobrevida livre de doença e sobrevida global³⁸.

Mais recentemente, a incorporação dos inibidores de ciclinas CDK4/6 associados à hormonioterapia aumentou as opções terapêuticas para os tumores

luminais, especialmente no cenário metastático. Essas medicações atuam bloqueando a fosforilação da proteína supressora de tumor do retinoblastoma, impedindo assim a progressão através do ciclo celular e estão ganhando mais espaço nesse grupo de pacientes³⁹.

A quimioterapia sempre teve papel importante no tratamento do câncer de mama promovendo melhora nos desfechos dos pacientes. Associadas a ela, novos agentes, como os taxanos, antracíclicos, terapias-alvo anti-HER2 e imunoterapia, começaram a ser utilizados otimizando a resposta ao tratamento e reduzindo os efeitos colaterais e morbidade³⁷.

As assinaturas genéticas – por exemplo, *MammaPrint*®, *Oncotype DX*®, *Prosigna*® e *Breast Cancer Index*®, entre outras, complementam a decisão de indicar ou não quimioterapia com base nessa nova maneira de definir o prognóstico das pacientes com tumores RH positivos iniciais³⁷. De forma semelhante, os testes germinativos também estão sendo utilizados para indicar tratamento específico, como foi demonstrado no estudo OlympiA, em que pacientes com mutações patogênicas ou provavelmente patogênicas em BRCA 1 e 2 tiveram melhor sobrevida livre de doença invasiva e de doença a distância ⁴⁰.

2.6 Fatores de risco

Vários fatores de risco estão relacionados ao câncer de mama e são divididos em fatores modificáveis e não modificáveis ⁴¹.

2.6.1 Fatores de risco não modificáveis

O principal fator de risco para o câncer de mama é ser do sexo feminino devido a níveis significativos de estrogênio e androgênio circulantes e presença de tecido mamário altamente sensível a essas moléculas. Outro fator de risco importante é a idade. Aproximadamente 80% das mulheres com o diagnóstico têm mais de 50 anos⁴¹. A presença de história familiar e de mutações genéticas conhecidas também aumentam o risco individual. Outros fatores de riscos não modificáveis são mulheres brancas, menarca precoce e menopausa tardia, nuliparidade ou gestação tardia, número de biópsias mamárias, principalmente quando há diagnóstico de atipias (hiperplasia ductal atípica, neoplasia lobular), radioterapia torácica prévia e alta densidade mamária^{41,42}.

2.6.2 Fatores modificáveis

Dentre os fatores modificáveis, encontram-se os relacionados a uso de medicamentos e substâncias assim como hábitos de vida. São eles: uso de terapia de reposição hormonal, uso de dietilestilbestrol, ingestão de álcool, tabagismo, sedentarismo, obesidade e alimentação rica em ultraprocessados⁴¹.

2.6.3 Avaliação do risco

Para pacientes sem história familiar, as ferramentas de cálculo de risco ao longo da vida são amplamente utilizadas. As principais são os modelos de Gail, Claus, BRCAPRO e Tyrer-Cuzick, representados no quadro 2 abaixo⁴³.

Quadro 2. Fatores de risco e incorporação no modelo existente

	Risco relativo	Gail	Claus	BRCAPRO	Tyrer-Cuzick	BOADICEA
Informação pessoal						
Idade (20-70 anos)	30	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Índice de massa corporal	2	Não	Não	Não	Sim	Não
Fatores reprodutivos/hormonais						
Idade da menarca	2	Sim	Não	Não	Sim	Não
Idade ao primeiro filho vivo	3	Sim	Não	Não	Sim	Não
Idade da menopausa	4	Não	Não	Não	Sim	Não
Terapia de reposição hormonal	2	Não	Não	Não	Sim	Não
Uso de anticoncepcional	1,24	Não	Não	Não	Não	Não
Amamentação	0,8	Não	Não	Não	Não	Não
História pessoal de doenças mamárias						
Biópsias mamárias	2	Sim	Não	Não	Sim	Não
Hiperplasia ductal atípica	3	Sim	Não	Não	Sim	Não
Carcinoma lobular in situ	4	Não	Não	Não	Não	Não
Densidade mamária	6	Não	Não	Não	Não	Não
História familiar						
Primeiro grau	3	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Segundo grau	1,5	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Terceiro grau		Não	Não	Não	Não	
Idade ao diagnóstico de câncer de mama	3	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Câncer de mama bilateral	3	Não	Não	Sim	Sim	Sim
Câncer de ovário	1,5	Não	Não	Sim	Sim	Sim
Câncer de mama em homens	3-5	Não	Não	Sim	Não	Sim

Fonte: Evans et al, 2007

As mulheres com história familiar e risco de câncer hereditário devem receber aconselhamento e avaliação da necessidade de teste genético. Alguns genes mais fortemente associados ao câncer de mama são habitualmente incluídos na testagem. São eles: *ATM*, *BRCA 1*, *BRCA2*, *BARD1*, *NF1*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1*, *RAD51C*, *RAD51D* e *TP53*⁴⁴. Atualmente, o tipo de teste mais solicitado é o painel NGS (*next generation sequencing*), em que é possível testar vários genes simultaneamente. Apesar disso, é importante saber o que fazer com as informações do resultado. O painel NGS apresenta grande acurácia, e pode identificar variantes de significado incerto (VUS) que devem ser acompanhadas. É possível também que o painel não identifique mutações que envolvem grandes rearranjos e aí, então, se faz necessária a investigação com MLPA (*multiplex ligation-dependent amplification*)⁴⁵.

Várias síndromes hereditárias estão associadas ao câncer de mama. A principal delas é a Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário (HBOC), associada a mutações nos genes *BRCA 1* e *2*. Estima-se que 5% dos cânceres de mama e 10% dos cânceres de ovário estejam relacionados com mutações nesses genes⁴⁶. O risco estimado de câncer de mama associado a mutações em *BRCA1* varia de 50% a 80% e está associado a tumores de alto grau, pouco diferenciados e triplo negativos. Já em *BRCA2* o risco varia de 40 a 70% e o fenótipo tumoral é semelhante ao dos esporádicos⁴⁷.

2.7 Políticas para diagnóstico e rastreamento

2.7.1 Pacientes de risco habitual

Desde a década de 80, estratégias de controle do câncer de mama vêm sendo implementadas de forma isolada no Brasil. Em 2015, o ministério da saúde

lançou as *Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil* com recomendações baseadas em evidências ⁴⁸.

Para doenças como câncer de mama que, em geral, são indolentes e com grande potencial de cura, a prevenção secundária com o rastreamento de lesões em estágios iniciais em mulheres assintomáticas consegue reduzir a taxa de mortalidade pela doença.

Na população de risco habitual, as estratégias baseiam-se apenas em dois critérios para definição da população-alvo: sexo (feminino) e faixa etária. Para as mulheres com alto risco, outras recomendações são seguidas conforme a avaliação individual⁴⁸.

O exame padrão-ouro, com melhor custo-efetividade para o rastreamento é a mamografia. Entretanto, ainda existem controvérsias em relação ao rastreamento mamográfico e seus riscos *versus* benefícios. Na literatura, existem vários estudos a favor e contra o rastreamento. Os que advogam a favor, consideram que a mamografia identifica lesões menores que necessitam de tratamento menos agressivo, redução na mortalidade específica por câncer de mama e aumento de anos salvos⁴⁹.

Por outro lado, muitos estudos não provaram redução da mortalidade em geral e pode haver problemas com sobrediagnóstico e sobretratamento^{48,49}. O que também se observa é que a eficácia do rastreamento mamográfico está relacionado a organização do mesmo, aderência da população e acesso ao tratamento eficaz da doença, como é observado nos países desenvolvidos. Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, os recursos são limitados, o que compromete a qualidade do rastreamento no país⁴⁹.

Atualmente, não existe um consenso único mundial de recomendação para o rastreamento por mamografia. No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda a realização do exame em pacientes assintomáticas conforme descrito no quadro 3.

Quadro 3. Recomendações de rastreamento por mamografia

Questão norteadora	Qual a eficácia do rastreamento com mamografia na redução da mortalidade global e por câncer de mama, comparada à ausência de rastreamento?
< de 50 anos	O Ministério da Saúde recomenda contra o rastreamento com mamografia em mulheres com menos de 50 anos (recomendação contrária forte: os possíveis danos claramente superam os possíveis benefícios)
De 50 a 59 anos	O Ministério da Saúde recomenda o rastreamento com mamografia em mulheres com idade entre 50 e 59 anos (recomendação favorável fraca: os possíveis benefícios e danos provavelmente são semelhantes)
De 60 a 69 anos	O Ministério da Saúde recomenda o rastreamento com mamografia em mulheres com idade entre 60 e 69 anos (recomendação favorável fraca: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos)
De 70 a 74 anos	O Ministério da Saúde recomenda contra o rastreamento com mamografia em mulheres com idade entre 70 e 74 anos. (recomendação contrária fraca: o balanço entre possíveis danos e benefícios é incerto)
75 anos ou mais	O Ministério da Saúde recomenda contra o rastreamento com mamografia em mulheres com 75 anos ou mais. (recomendação contrária forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios)
< de 50 anos	O Ministério da Saúde recomenda que a periodicidade do rastreamento com mamografia nas faixas etárias recomendadas seja a bienal (recomendação favorável forte: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos quando comparada às periodicidades menores do que a bienal).

Ministério da Saúde, 2015.

No Sistema único de Saúde (SUS) foram realizadas mais de 3 milhões de mamografias em 2021⁵⁰. Segundo o INCA, a região norte é a que há a menor proporção de mulheres que realizaram mamografia. Em 2019 a taxa foi de 43% em comparação com a média nacional de 58,3% (Quadro 4)⁵¹.

Quadro 4. Número de mamografias realizadas em mulheres no SUS segundo tipo de procedimento, Brasil e Regiões, 2021

Região/Tipo de mamografia	Mamografia	Mamografia de rastreamento	Total
Norte	9.423	111.266	120.689
Nordeste	43.532	798.516	842.048
Sudeste	219.405	1.496.254	1.715.659
Sul	64.922	596.070	660.992
Centro-Oeste	14.227	143.824	158.050
Brasil	351.509	3.145.930	3.497.439

Nas Unidades de Prevenção do Hospital de Amor – Fundação Pio XII, a recomendação é realizar a mamografia em pacientes assintomáticas de 40 a 49 anos anualmente (intervalo mínimo de 11 meses) e de 50 a 69 anos, bianualmente (intervalo mínimo de 23 meses)⁵².

Em relação às pacientes sintomáticas, o fluxo é diferente com objetivo do diagnóstico o mais precoce possível. São considerados sinais e sintomas urgentes, pelo Ministério da Saúde: qualquer nódulo mamário em mulheres com mais de 50 anos, nódulo mamário em mulheres com mais de 30 anos, que persistem por mais de um ciclo menstrual, nódulo mamário de consistência endurecida e fixo ou que vem aumentando de tamanho, em mulheres adultas de qualquer idade, descarga papilar sanguinolenta unilateral, lesão eczematosa da pele que não responde a tratamentos tópicos, homens com mais de 50 anos com tumoração palpável unilateral, presença de linfadenopatia axilar, aumento progressivo do tamanho da mama com a presença de sinais de edema, como pele com aspecto de casca de laranja, retração na pele da mama, mudança no formato do mamilo⁴⁸.

O Ministério da Saúde recomenda que toda a avaliação diagnóstica do câncer de mama em pacientes sintomáticas na atenção primária, seja feita em um mesmo centro de referência em um tempo inferior a três meses⁴⁸.

2.7.2 Pacientes de alto risco

No Brasil, as políticas de identificação e seguimento de pacientes de alto risco ainda são insuficientes. Além de fatores individuais que elevam a probabilidade de desenvolver a doença, como descrito anteriormente, a avaliação da história familiar é muito importante para classificação desse grupo, já que entre 5 a 10% dos casos de câncer podem ter caráter hereditário⁵³.

Segundo o Ministério da Saúde, os critérios para alto risco são:

- Mulheres e homens com mutação ou parentes de 1º grau (materno ou paterno) com mutação comprovada dos genes BRCA 1/2, ou com síndromes genéticas como Li-Fraumeni, Cowden e outras;

- Mulheres com história de:

- Familiar de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com CA de mama em idade < 50 anos; ou
- Familiar de primeiro grau com diagnóstico de câncer de mama bilateral; ou
- Familiar de primeiro grau com de CA de ovário, em qualquer faixa etária; ou
- Familiar homem com diagnóstico de câncer de mama, independentemente da idade.

- Mulheres com história pessoal de câncer de mama invasor ou hiperplasia ductal ou lobular atípica, atipia epitelial plana ou carcinoma ductal *in situ*;

- Mulheres com história de radiação torácica (radioterapia supradiafragmática prévia) antes dos 30 anos⁵⁴.

A população brasileira possui características próprias devido a sua extensão territorial, diversidade étnico-cultural e ancestralidade, o que dificulta a aplicação de dados obtidos em outras regiões do mundo. Dessa forma, é muito importante descrever melhor a população e conhecer as características das mutações com o objetivo de otimizar a assistência a esses indivíduos⁵³. Na região Norte, por exemplo, existe grande influência de povos indígenas e latino-americanos fronteiriços que podem apresentar características genéticas peculiares associadas a patologias como o câncer de mama. Além disso, é uma região que foi desbravada mais tardiamente e recebeu muito imigrantes^{1,2}.

Dos cânceres de mama e ovário possivelmente causados por mutações germinativas, 60 a 80% encontram-se nos genes BRCA1 e BRCA2. O Ministério da Saúde relata que vários critérios e diretrizes podem ser usadas para indicar a testagem dos genes, como as recomendações da ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) e do NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*)⁵³. Este último está descrito no quadro 5 abaixo.

1. Família com mutação detectada em BRCA1 ou BRCA2
2. História pessoal de câncer de mama associada a um ou mais dos seguintes critérios:
 - diagnóstico antes dos 40 anos
 - diagnóstico antes dos 50 anos ou 2 tumores primários de mama (bilateral ou ipsilateral) associado a um ou mais casos de câncer de mama ≤ 50 ou um caso de câncer de ovário
 - diagnóstico em qualquer idade, com 2 familiares próximos com câncer de mama e/ou ovário em qualquer idade
 - familiar do sexo masculino com câncer de mama
 - história pessoal de câncer de ovário • ascendência étnica associada a uma alta frequência de mutações deletérias (ex. Ashkenazi)
3. História pessoal de câncer de ovário
4. História pessoal de câncer de mama em homem, particularmente se forem observados um ou mais dos seguintes critérios:
 - familiar do sexo masculino com câncer de mama
 - familiar do sexo feminino com câncer de mama e/ou ovário

Fonte: Ministério da Saúde, 2022

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever os dados epidemiológicos referentes às mulheres com diagnóstico de câncer de mama atendidas em centro de referência em oncologia na região Norte do Brasil no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2021.

3.2 Objetivos específicos

1. Descrever as características clínicas e patológicas da doença ao diagnóstico;
2. Descrever a realização do aconselhamento genético e a presença de mutações germinativas associadas às síndromes de câncer de mama e ovário (HBOC) em pacientes indicadas para realização de teste genético;
3. Avaliar tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento;
4. Comparar as características sociodemográficas e histopatológicas do câncer de mama em pacientes menores que 40 anos e maiores que 40 anos;
5. Avaliar sobrevida global e sobrevida em relação às variáveis: idade, cor/raça, estadiamento, subtipo molecular.

4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo tipo coorte retrospectivo. A população em estudo é composta por pacientes que receberam o diagnóstico de câncer de mama *in situ* ou invasivo no Hospital de Amor da Amazônia entre os anos de 2012 a 2021. O plano amostral adotado foi do tipo Conveniência. Serão considerados os critérios para inclusão e exclusão do estudo de acordo com o descrito abaixo.

4.1 Critérios inclusão

Todos os pacientes que receberam o diagnóstico anatomopatológico de câncer de mama *in situ* ou invasivo no Hospital de Amor da Amazônia de 2012 a 2021 e procedentes da região Norte.

4.2 Critérios de exclusão

1. Pacientes não procedentes da região Norte.
2. Pacientes sem diagnóstico estabelecido por exame anatomopatológico de câncer de mama.

4.3 Desenvolvimento

Foi realizado uma análise do banco de dados e prontuários do Hospital de Amor da Amazônia para coleta de informações acerca de idade, procedência, naturalidade, grau de instrução, estado civil, cor/raça, status menopausal, data do diagnóstico, idade ao diagnóstico, tempo do diagnóstico ao início do tratamento, presença de doença invasiva ou *in situ*, presença de metástase à distância, subtipo histológico, receptores hormonais, presença ou ausência de amplificação do HER2, valor do Ki67, grau tumoral, tipo de tratamento realizado -cirurgia, radioterapia, quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, hormonioterapia, terapia alvo, realização de aconselhamento genético junto ao médico geneticista e realização de painel genético. Para as pacientes submetidas a teste genético, método utilizado foi o painel NGS realizado em uma mesma instituição (Hospital de Amor de Barretos – Fundação Pio XII), exceto por 4 testes, realizados em outra instituição.

5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo seguiu as normas éticas em conformidade com a resolução CNS 466/1, sendo aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Fundação Pio XII (CAAE: 53163121.1.0000.5437, Parecer: 5.174.939).

6 PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados na ficha previamente definida e padronizada foram registrados na plataforma REDCap 13.1.13 1. Este software vai de encontro com o

proposto pela Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD ou LGPDP), Lei nº 13.709/2018.

A amostra foi caracterizada através de tabelas de frequências para as variáveis do estudo. Para comparar os grupos (idade e tempo até o início do tratamento) utilizou-se os Teste de Qui-quadrado ou Exato de Fisher.

Para análise de sobrevida das pacientes, utilizou a metodologia de Kaplan-Meier, e para comparações utilizou o Teste de *Logrank*. O tempo de sobrevida global foi desde a data do diagnóstico até a data do óbito ou até a data de 31/12/2021. As comparações feitas foram: estadiamento, idade e tempo até o início do tratamento. Os dados foram analisados utilizando o software SPSS versão 27 adotando o nível de significância de 5% (0,05).

7 RESULTADOS

Foram selecionadas por conveniência 2183 pacientes e avaliados 500 prontuários dos quais 420 foram incluídos no trabalho. Setenta e nove pacientes foram eliminados após aplicação dos critérios de exclusão. Conforme tabela 1, a maioria dos pacientes é do sexo feminino (99,5%); possuem algum grau de escolaridade, sendo a maioria com primeiro grau completo (33,3%); 68% se autodeclararam pardas; com média de idade ao diagnóstico foi de 49 anos. Observa-se um equilíbrio em relação ao status menopausal, sendo que 46,6% encontravam-se na pré menopausa e 52,1% na pós menopausa. Em relação a procedência, 87,8% dos pacientes são procedentes do Estado de Rondônia (Figura 3). Em relação a naturalidade, 45% nasceram na região norte, mas em contrapartida, 55% são nascidos em outras regiões do Brasil (Figura 4)

Tabela 1. Características sociodemográficas das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021.

VARIÁVEL	CATEGORIA	n	%
Sexo	Feminino	415	99,5%
	Masculino	2	0,5%
Grau de instrução	Indefinido	19	4,6%
	Analfabeto	15	3,6%
	Primeiro grau	137	33,3%
	Segundo grau	93	22,6%
	Superior	80	19,4%
	Pós-graduação	19	4,6%
	Não informado	49	11,9%
Status menopausal	Pré menopausa	169	46,6%
	Pós menopausa	189	52,1%
	Não informado	5	1,4%
	Não se aplica	1	0,3%
Cor/Raça	Indefinido	26	6,3%
	Branco	74	18,0%
	Preta	17	4,1%
	Amarelo	3	0,7%
	Pardo	282	68,8%
	Indígena	0	0,0%
	Outra	2	0,5%
	Não informado	6	1,5%
		Média	Desvio-padrão
Idade ao diagnóstico	Anos	49	12,32

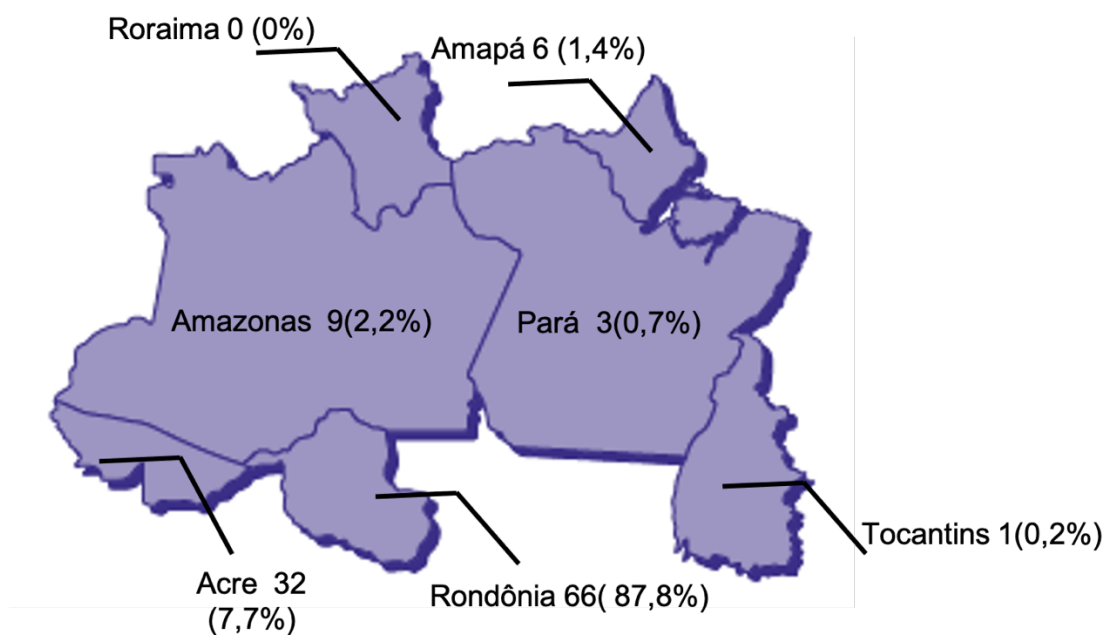


Figura 3. Procedência das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021.

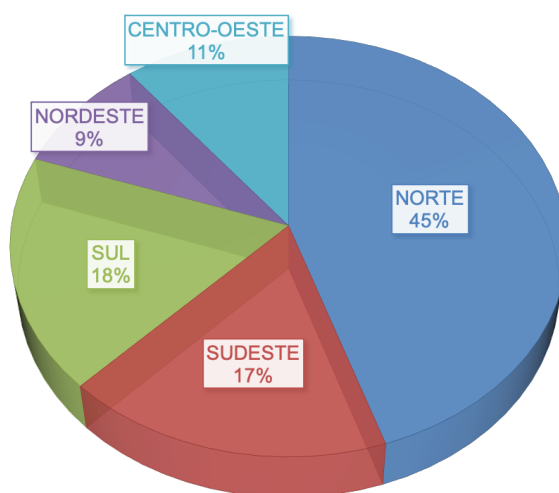


Figura 4. Naturalidade por regiões das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021.

A Tabela 2 apresenta as características histopatológicas dos tumores. Oitenta por cento das lesões foram classificadas como CDI. Em seguida, 8,4% dos tumores corresponderam a CDIS, 5,5% a tipos especiais e 5,3% a carcinomas lobulares invasivos (CLI). Cinquenta por cento foram grau 2. O maior número de pacientes encontra-se no estágio II (32,5%) e III (31,7%). Em relação aos subtipos imunohistoquímicos, 32,7 % foram luminais A, 25,1% luminais B, 19,4% HER2 superexpresso e 12,8%, triplo negativos. No grupo descrito como não se aplica, foram classificados os CDIS.

Tabela 2 Características histopatológicas das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021.

VARIÁVEL	CATEGORIA	n	%
Tipo histológico	CDI	338	80,9%
	CLI	22	5,3%
	CDIS	35	8,4%
	Tipos especiais	23	5,5%
Estadiamento	0	38	10,1%
	I	73	19,3%
	II	123	32,5%
	III	120	31,7%
	IV	24	6,3%
Grau tumoral	1	67	16,4%
	2	206	50,5%
	3	127	31,1%
	Não se aplica	2	0,5%
	Não informado	6	1,5%
RE (receptor de estrogênio)	0%	111	27,1%
	1 - 10%	14	3,4%
	11 - 20%	10	2,4%
	21 - 100%	274	66,8%
	Não se aplica	1	0,2%
RP (receptor de progesterona)	0%	144	35,0%
	1 - 100%	230	56,0%
	Não se aplica	37	9,0%
HER2	0	213	51,6%
	1+	37	9,0%
	2+	42	10,2%
	3+	84	20,3%
	Não se aplica	36	8,7%
	Não informado	1	0,2%
Ki67	0 - 20%	154	37,4%
	21 - 100%	216	52,4%
	Não se aplica	35	8,5%
	Não informado	7	1,7%
Subtipo imunohistoquímico	Luminal A	133	32,7%
	Luminal B	102	25,1%
	Her 2 superexpresso	79	19,4%
	Triplo negativo	52	12,8%
	Não se aplica*	37	9,1%
	Não informado	4	1,0%

NOTA: * - CDIS

O tratamento realizado está descrito na Tabela 3. Das pacientes que receberam quimioterapia (76,8%); 39,6% foram no cenário neoadjuvante e 37,2% no cenário adjuvante. Enquanto 81,5% foram tratadas com radioterapia; 91,2% foram submetidas a cirurgia; 71,8% receberam alguma modalidade de hormonioterapia e 21,2% receberam terapia alvo.

Tabela 3. Tipos de tratamento realizados das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021.

VARIÁVEL	CATEGORIA	n	%
Quimioterapia neoadjuvante	Não	184	46,1%
	Sim	158	39,6%
	Não se aplica	55	13,8%
	Não informado	2	0,5%
Quimioterapia adjuvante	Não	159	45,2%
	Sim	131	37,2%
	Não se aplica	58	16,5%
	Não informado	4	1,1%
Radioterapia	Não	45	12,8%
	Sim	286	81,5%
	Não se aplica	14	4,0%
	Não informado	6	1,7%
Cirurgia	Não	27	6,6%
	Sim	373	91,2%
	Não se aplica	7	1,7%
	Não informado	2	0,5%
Hormonioterapia	Tamoxifeno	117	32,8%
	Anastrozol	120	33,6%
	Letrozol	2	0,6%
	Exemestano	1	0,3%
	Fulvestranto	16	4,5%
	Não	98	27,5%
	Não informado	3	0,8%
Terapia alvo	Não	304	78,6%
	Trastuzumabe	70	18,1%
	Trastuzumabe + pertuzumabe	12	3,1%
	Não informado	1	0,3%

Ao subdividir as pacientes por idade menor ou igual a 40 anos e maior que 40 anos e correlacionar com as variáveis, observou-se que houve diferença estatisticamente significativa na associação com *status* menopausal ($p=0,000$), estadiamento ($p=0,000$), expressão de RE ($p= 0,000$) e RP ($p=0,038$), Ki67($p=0,000$), tipo histológico ($p= 0,035$), grau tumoral ($p= 0,004$), subtipo molecular ($p=0,000$), realização de quimioterapia neoadjuvante ($p= 0,005$) e aconselhamento genético ($p=0,001$) (Tabela 4).

Tabela 4. Correlação entre idade e variáveis socioeconômicas, das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021.

		IDADE				
		≤40 anos		>40 anos		
		n	%	n	%	p-valor
Cor/Raça	Indefinido	6	6,3%	20	6,4%	0,542
	Branco	15	15,6%	58	18,6%	
	Preta	1	1,0%	15	4,8%	
	Amarelo	1	1,0%	2	0,6%	
	Pardo	71	74,0%	210	67,5%	
	Indígena	0	0,0%	0	0,0%	
	Outra	0	0,0%	2	0,6%	
	Não informado	2	2,1%	4	1,3%	
Grau de instrução	Indefinido	6	6,2%	13	4,2%	.b
	Analfabeto	0	0,0%	15	4,8%	
	Primeiro grau	20	20,6%	116	37,1%	
	Segundo grau	29	29,9%	63	20,2%	
	Superior	25	25,8%	54	17,3%	
	Pos graduação	5	5,1%		14	
	Não informado	12	12,4%	37	11,9%	
Status menopausal	Pré menopausa	84	96,6%	84	30,8%	0,000
	Pós menopausa	3	3,4%	184	67,4%	
	Não informado	0	0,0%	5	1,8%	
	Não se aplica	0	0,0%	0	0,0%	
Estadiamento	0	4	4,4%	33	11,6%	0,000
	I	7	7,7%	66	23,2%	
	II	30	33,0%	92	32,4%	
	III	43	47,3%	76	26,8%	
	IV	7	7,7%	17	6,0%	
RE (Receptor de Estrogênio)	0%	42	43,8%	69	22,2%	0,000
	1 - 10%	6	6,3%	8	2,6%	
	11 - 20%	0	0,0%	10	3,2%	
	21 - 100%	48	50,0%	224	72,0%	
	Não se aplica	0	0,0%	0	0,0%	
	Não informado	0	0,0%	0	0,0%	

Tabela 4. CONTINUAÇÃO Correlação entre idade e variáveis socioeconômicas, das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021.

		IDADE				
		≤40 anos		>40 anos		
		n	%	n	%	p-valor
RP (Receptor de Progesterona)	0%	42	43,8%	101	32,4%	0,038
	1 - 100%	50	52,1%	179	57,4%	
	Não se aplica	4	4,2%	32	10,3%	
	Não informado	0	0,0%	0	0,0%	
HER2	0	57	59,4%	155	49,4%	0,338
	1+	9	9,4%	28	8,9%	
	2+	7	7,3%	35	11,1%	
	3+	19	19,8%	64	20,4%	
	Não se aplica	4	4,2%	31	9,9%	
	Não informado	0	0,0%	1	0,3%	
ki67	0 - 20%	22	22,9%	131	41,9%	0,000
	21 - 100%	70	72,9%	145	46,3%	
	Não se aplica	4	4,2%	30	9,6%	
	Não informado	0	0,0%	7	2,2%	
Tipo histológico	CDI	87	89,7%	249	78,3%	0,035
	CLI	1	1,0%	21	6,6%	
	CDIS	4	4,1%	30	9,4%	
	Tipos especiais	5	5,2%	18	5,7%	
	Não informado	0	0,0%	0	0,0%	
Grau tumoral	1	8	8,3%	59	19,0%	0,004
	2	44	45,8%	162	52,3%	
	3	43	44,8%	82	26,5%	
	Não se aplica	0	0,0%	2	0,6%	
	Não informado	1	1,0%	5	1,6%	
Subtipo imunohistoquimico	Luminal A	18	19,1%	114	36,8%	0,000
	Luminal B	25	26,6%	77	24,8%	
	Her2 superexpresso	20	21,3%	58	18,7%	
	Triplo negativo	26	27,7%	26	8,4%	
	Não se aplica	4	4,3%	32	10,3%	
	Não informado	1	1,1%	3	1,0%	
Quimioterapia neoadjuvante	Não	31	33,3%	152	50,2%	0,005
	Sim	51	54,8%	106	35,0%	
	Não se aplica	11	11,8%	43	14,2%	
	Não informado	0	0,0%	2	0,7%	

Tabela 4. CONTINUAÇÃO Correlação entre idade e variáveis socioeconômicas, das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021.

		IDADE				p-valor
		≤40 anos		>40 anos		
		n	%	n	%	
Quimioterapia adjuvante	Não	40	47,6%	118	44,4%	0,794
	Sim	32	38,1%	99	37,2%	
	Não se aplica	12	14,3%	45	16,9%	
	Não informado	0	0,0%	4	1,5%	
Radioterapia	Não	8	9,3%	36	13,7%	0,293
	Sim	71	82,6%	214	81,4%	
	Não se aplica	6	7,0%	8	3,0%	
	Não informado	1	1,2%	5	1,9%	
Cirurgia	Não	6	6,3%	21	6,8%	0,737
	Sim	87	90,6%	283	91,3%	
	Não se aplica	2	2,1%	5	1,6%	
	Não informado	1	1,0%	1	0,3%	
Aconselhamento genético	Não	56	61,5%	272	95,8%	0,001
	Sim	35	38,5%	12	4,2%	

A tabela 5 descreve a associação das variáveis com o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento. Houve correlação estatisticamente significativa com cor/raça ($p= 0,012$), estadiamento ($p= 0,005$), histórico familiar para qualquer tipo de câncer ($p= 0,040$), subtipo imunohistoquímico ($p= 0,001$), quimioterapia neoadjuvante ($p=0,000$) e radioterapia ($p= 0,000$).

Tabela 5. Tempo até o início do tratamento em relação às variáveis das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021.

Tempo até o início do tratamento								
Variável	Categoria	até 30 dias		31 a 60 dias		mais que 61 dias		p-valor
		n	%	n	%	n	%	
Idade	≤40 anos	26	24,3	19	20,4	38	21,7	0,817
	>40 anos	81	75,7	74	79,6	137	78,3	
Estado Civil	Indefinido	5	4,7	7	7,5	21	12,0	.b
	Separado	1	0,9	0	0,0	3	1,7	
	Divorciado	7	6,5	8	8,6	7	4,0	
	Casado	43	40,2	40	43,0	57	32,6	
	Solteiro	19	17,8	9	9,7	32	18,3	
	Viúvo	2	1,9	5	5,4	12	6,9	
	União estável	10	9,3	5	5,4	6	3,4	
	Outro	3	2,8	4	4,3	8	4,6	
	Não informado	17	15,9	15	16,1	29	16,6	
Status menopausal	Pré menopausa	56	53,8	39	44,3	79	46,7	0,488
	Pós menopausa	48	46,2	48	54,5	87	51,5	
	Não informado	0	0,0	1	1,1	3	1,8	
	Não se aplica	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Cor/Raça	Indefinido	9	8,6	4	4,4	11	6,4	0,012
	Branco	31	29,5	12	13,2	23	13,3	
	Preta	1	1,0	4	4,4	8	4,6	
	Amarelo	0	0,0	2	2,2	1	0,6	
	Pardo	62	59,0	68	74,7	127	73,4	
	Indígena	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	Outra	0	0,0	1	1,1	1	0,6	
	Não informado	2	1,9	0	0,0	2	1,2	
Estado de procedência	Rondônia	90	84,9	84	90,3	150	86,2	0,564
	Acre	10	9,4	5	5,4	15	8,6	
	Amazonas	1	0,9	1	1,1	6	3,4	
	Roraima	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	Amapá	3	2,8	1	1,1	2	1,1	
	Pará	1	0,9	2	2,2	1	0,6	
	Tocantins	1	0,9	0	0,0	0	0,0	
Grau de instrução	indefinido	4	4,4	2	2,4	9	5,9	0,665
	Analfabeto	3	3,3	4	4,8	3	2,0	
	Primeiro Grau	30	33,0	37	44,6	61	39,9	
	Segundo Grau	24	26,4	19	22,9	44	28,8	
	Superior	25	27,5	16	19,3	28	18,3	
	Pós-graduação	5	5,5	5	6,0	8	5,2	
Estadiamento	0	11	10,5	6	6,7	21	12,4	0,005
	I	11	10,5	18	20,0	44	25,9	
	II	32	30,5	29	32,2	59	34,7	
	III	39	37,1	33	36,7	39	22,9	
	IV	12	11,4	4	4,4	7	4,1	
Histórico familiar	Não	12	11,2	22	23,7	25	14,3	0,040
	Sim	95	88,8	71	76,3	150	85,7	
Tipo histológico	CDI	83	77,6	76	81,7	137	78,3	0,142
	CLI	4	3,7	8	8,6	10	5,7	
	CDIS	11	10,3	3	3,2	21	12,0	
	Tipos especiais	9	8,4	6	6,5	7	4,0	

Tabela 5. CONTINUAÇÃO. Tempo até o início do tratamento em relação às variáveis das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021.

Tempo até o início do tratamento								
		até 30 dias		31 a 60 dias		mais que 61 dias		p-valor
Variável	Categoria	n	%	n	%	n	%	
Grau tumoral	1	17	16,0	14	15,4	32	18,8	0,824
	2	53	50,0	47	51,6	89	52,4	
	3	35	33,0	27	29,7	45	26,5	
	Não se aplica	0	0,0	2	2,2	0	0,0	
	Não informado	1	0,9	1	1,1	4	2,4	
Subtipo imunohistoquímico	Luminal A	30	28,3	24	25,8	73	42,0	0,001
	Luminal B	31	29,2	28	30,1	39	22,4	
	Her 2 superexpresso	15	14,2	24	25,8	31	17,8	
	Triplo negativo	18	17,0	11	11,8	8	4,6	
	Não se aplica	10	9,4	6	6,5	21	12,1	
	Não informado	2	1,9	0	0,0	2	1,1	
Quimioterapia neoadjuvante	Não	39	36,4	45	49,5	99	57,9	0,000
	Sim	47	43,9	39	42,9	45	26,3	
	Não se aplica	20	18,7	6	6,6	27	15,8	
	Não informado	1	0,9	1	1,1	0	0,0	
Quimioterapia adjuvante	Não	48	46,2	39	48,1	70	42,7	0,535
	Sim	34	32,7	33	40,7	65	39,6	
	Não se aplica	21	20,2	8	9,9	27	16,5	
	Não informado	1	1,0	1	1,2	2	1,2	
Radioterapia	Não	10	9,5	7	8,8	28	17,6	0,000
	Sim	79	75,2	72	90,0	128	80,5	
	Não se aplica	12	11,4	0	0,0	2	1,3	
	Não informado	4	3,8	1	1,3	1	0,6	
Cirurgia	Não	9	8,4	6	6,5	9	5,2	0,146
	Sim	92	86,0	86	93,5	162	93,1	
	Não se aplica	4	3,7	0	0,0	3	1,7	
	Não informado	2	1,9	0	0,0	0	0,0	
Mutação genética	Não	10	94,4	90	96,8	167	95,4	0,729
	Sim	6	5,6	3	3,2	8	4,6	

Foi realizada a análise de sobrevida global das pacientes avaliadas de 2012 a 2021. A mediana de foi de 7,99 anos (Figura 5). A sobrevida global em 1 ano foi de 97,9%, 3 anos, 89%, 5 anos 81% e 10 anos 42,1%. Em relação a idade menor ou igual a 40 anos e maior que 40 anos, não houve diferença estatisticamente significativa (gráfico 2), assim como quando se comparou a sobrevida entre os grupos de cor/raça e tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento (Figura 6 e Figura 9). Já a sobrevida em relação ao estadiamento, apresentou diferença estatisticamente significativa, sendo menor a sobrevida global quanto mais avançado o estágio (Figura 7). O estágio 0 apresentou 100% de sobrevida, enquanto os estágios I, II e III apresentaram 91,9%; 41,3% e 32,9%, em 5 anos, respectivamente. A sobrevida em 3 anos do estágio IV foi de 36,3%.

Da mesma forma, a sobrevida em relação aos subtipos imunohistoquímicos também foi significativa. Em 5 anos, a sobrevida foi de 96,1% para os luminais A, 62,6% para os luminais B, 75% para os HER2 superexpressos, 53,2% para os triplos negativos e 100% para CDIS (Figura 10).

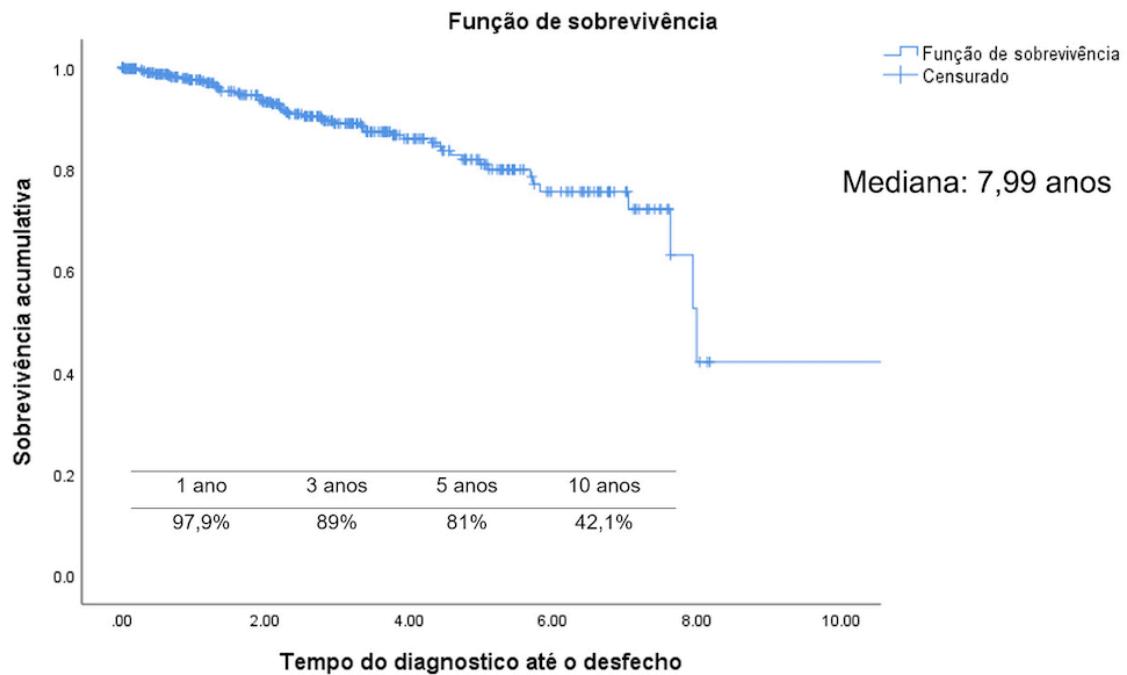


Figura 5. Análise de sobrevida global. A. Análise de Kaplan-Meyer. B. Tabela demonstrando percentagem de sobrevida ao longo dos anos.

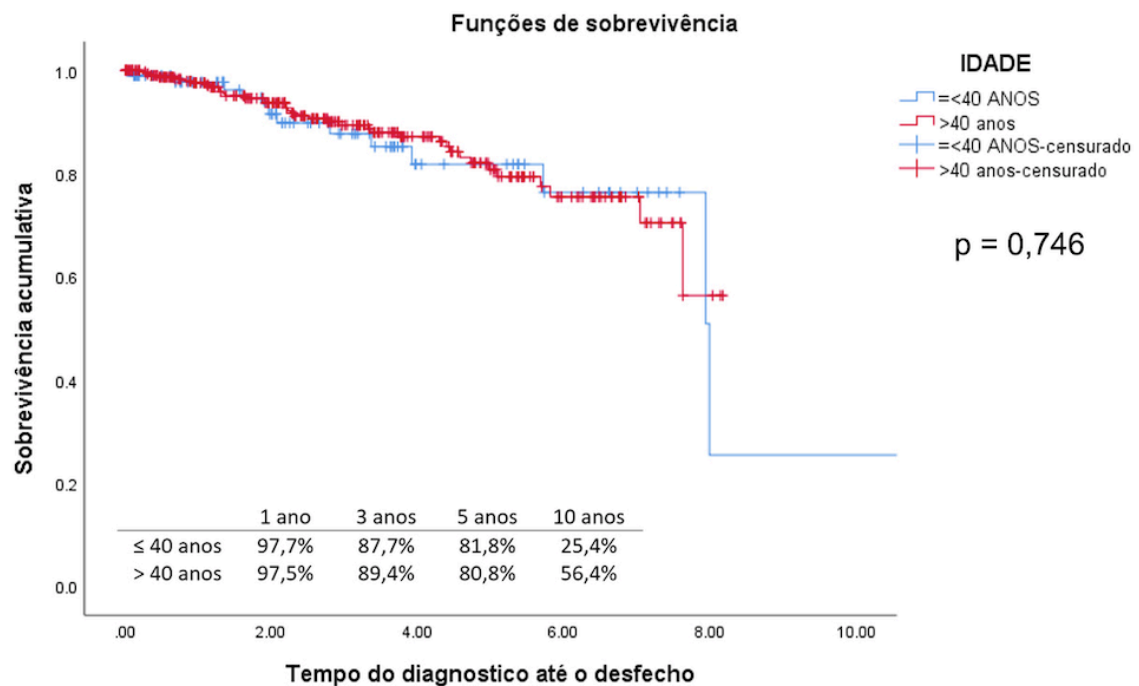


Figura 6. Análise de sobrevida em relação a idade. Análise de Kaplan-Meyer. B. Tabela demonstrando percentagem de sobrevida ao longo dos anos

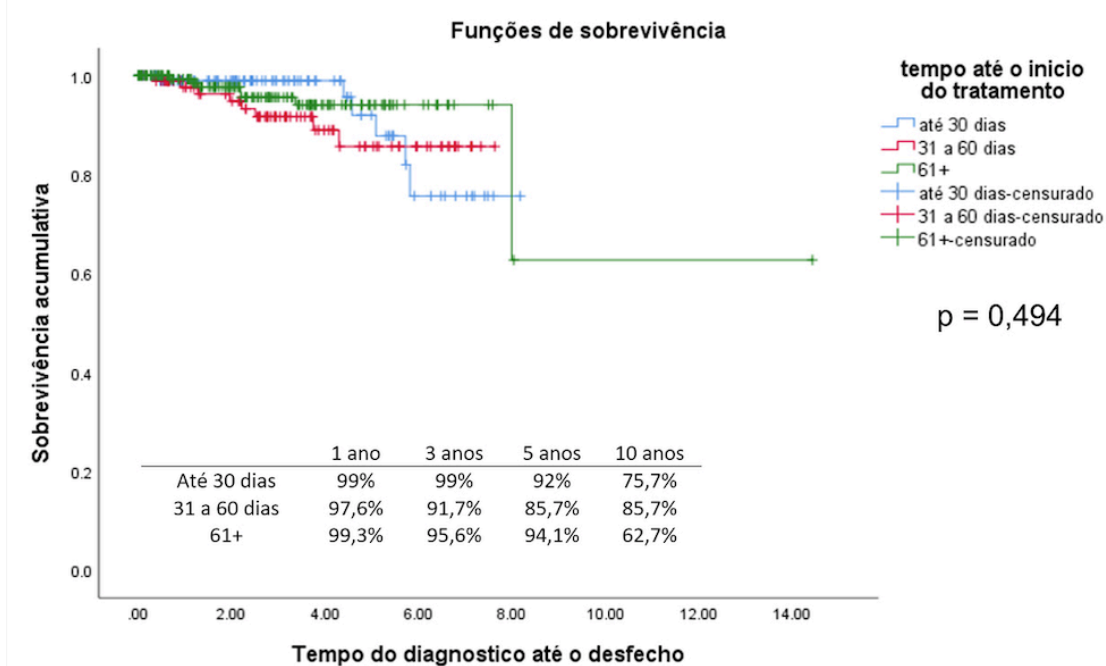


Figura 7. Análise de sobrevida em relação ao tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento A. Análise de Kaplan-Meier. B. Tabela demonstrando porcentagem de sobrevida ao longo dos anos.

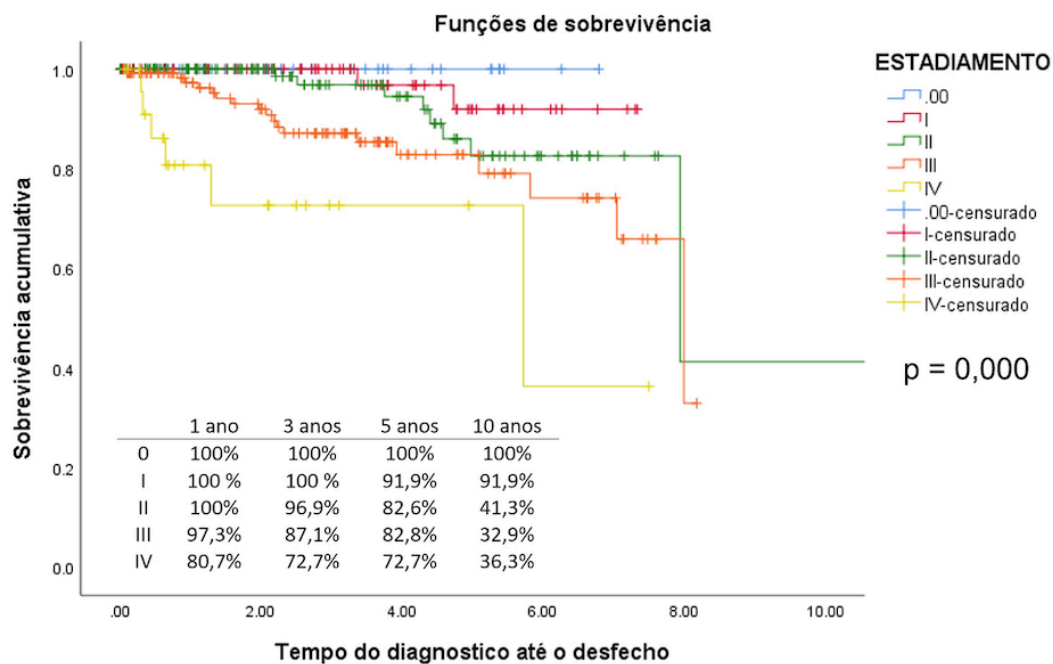


Figura 8. Análise de sobrevida em relação ao estadiamento A. Análise de Kaplan-Meier. B. Tabela demonstrando porcentagem de sobrevida ao longo dos anos.

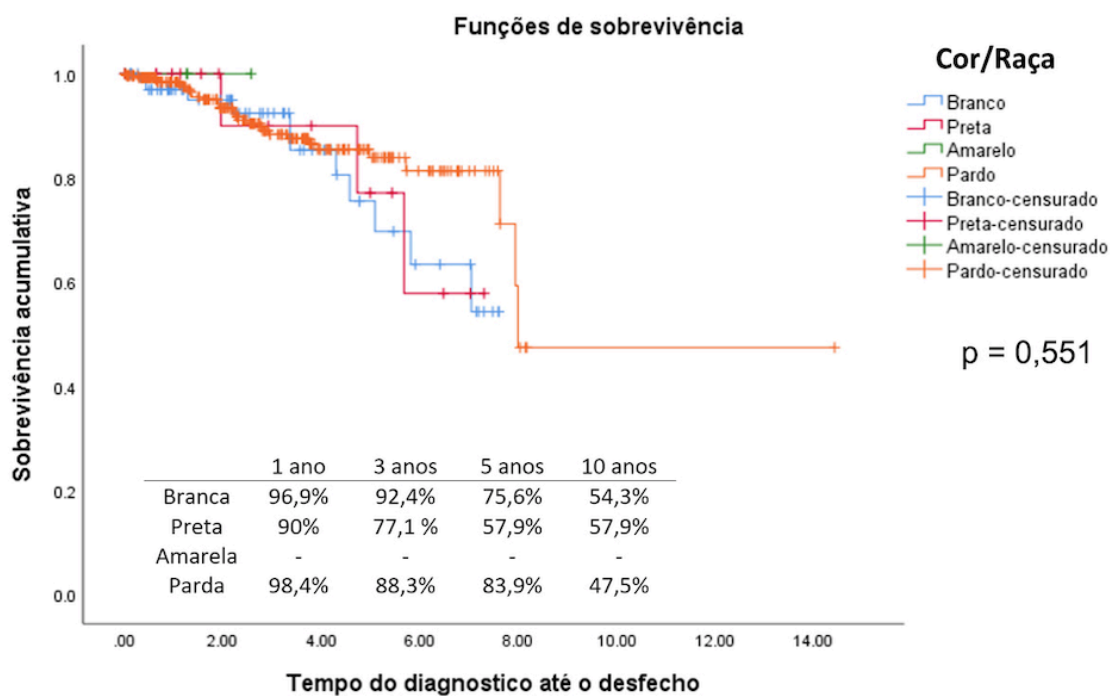


Figura 9. Análise de sobrevida em relação a cor/raça – A. Análise de Kaplan-Meyer. B. Tabela demonstrando porcentagem de sobrevida ao longo dos anos

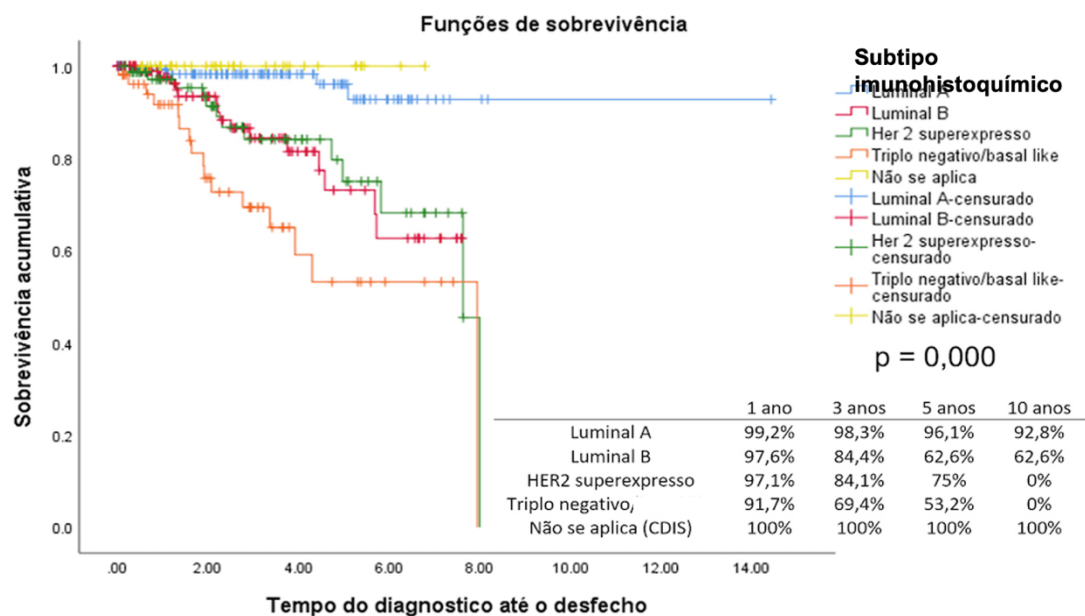


Figura 10. Análise de sobrevida em relação ao subtipo imunohistoquímico – A. Análise de Kaplan-Meyer. B. Tabela demonstrando porcentagem de sobrevida ao longo dos anos

Em relação à história familiar de câncer, 79% das pacientes possuíam algum parente acometido por qualquer tumor. Desses, 17,6% eram câncer de mama, 1,0% câncer de ovário, 13,3% câncer de próstata e 26,4% outros tipos. Do total de pacientes incluídas, 13,0% receberam aconselhamento genético (Tabela 6).

Tabela 6. História familiar e aconselhamento genético das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021.

VARIÁVEL	CATEGORIA	n	%
Câncer de mama	-	74	17,6%
Câncer de ovário	-	4	1,0%
Câncer de próstata	-	56	13,3%
Outros	-	111	26,4%
Ausência de história familiar de câncer	-	87	20,7%
Não informado	-	14	3,3%
Aconselhamento genético	Não	334	87,0%
	Sim	50	13,0%

Na Tabela 7 e na tabela 8, observa-se as principais mutações encontradas nas 43 pacientes que fizeram aconselhamento genético e fizeram algum tipo de teste genético para pesquisa de mutação germinativa. O método utilizado para os testes foi o painel NGS e 2 mutações que envolviam éxons inteiros foram conformadas por MLPA (uma VUS em heterozigose no gene *BRCA1* - duplicação dos éxons 1 e 2; e uma variante patogênica, em heterozigose, no gene *CHEK2* - deleção do éxon 9). Foram descritas 24 variantes distintas. Em três pacientes foram encontradas mais de uma variante. Uma com variante patogênica em *BRCA1* (c.181T>G) e VUS em *BRCA2* (c.6940A>G); uma com quatro VUS (*TSC2* (c.6940A>G), *TSC2* (c.4216G>A), *ERCC5* (c.2164G>Ap) e *FANCL* (c.1096_1099dup)) e outra com variante patogênica em *CHEK2* (deleção do éxon 9) e VUS em *BRCA1* (Duplicação dos éxons 1 e 2). Oito variantes foram consideradas patogênicas e 16 foram classificadas como VUS. A mutação em *ERCC5* (c.2164G>Ap) é nova. Os genes mais acometidos foram *BRCA1*,

BRCA2 e *ATM*. A principal alteração observada foi a substituição de uma única base (SNVs). Foram descritas três novas variantes: *ATM* (c.8726G>C), *BRCA2* (c.2232A>C) e *ERCC5* (c.2164G>Ap).

Tabela 7. Principais mutações identificadas nas pacientes atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021 que fizeram teste genético para pesquisa de mutação germinativa – VARIANTES PATOGÊNICAS.

Tipo de variante	Gene	Variante identificada	Efeito fenotípico	Genótipo
Patogênica	RAD51C*	c.404C>A	(p.Cys135Tyr)	Heterozigose
	BRCA1*	c.181T>G	(p.Cys61Gly)	
	BRCA1	c.5463_5464insT	(p.His1822fs))	
	BRCA2	c.3975_3978dup	(p.Ala1327fs)	
	ATM	c.8814_8824del	(p.Met2938fs)	
	PALB2	c.43G>T	(p.Glu15Ter)	
	PMS2	c.2182_2184delinsG	(p.Thr728Alafs)	
	CHEK2*** + **	deleção do éxon 9		

Legenda: *, **, *** identificam mutações encontradas na mesma paciente; ∴ variante confirmada por MLPA.

Tabela 8. Principais mutações identificadas nas pacientes atendidas no Hospital de Amor da Amazônia, Porto Velho – RO entre 2012 e 2021 que fizeram teste genético para pesquisa de mutação germinativa – VARIANTES DE SIGNIFICADO INCERTO(VUS).

Tipo de variante	Gene	Variante identificada	Efeito fenotípico	Genótipo
Variantes de significado incerto (VUS)	<i>ATM</i>	c.8726G>C	(p.Arg2909Thr)	Heterozigose
	<i>ATM</i>	c.4012A>G	(p.Ser1338Gly)	
	<i>BRCA1</i> ***	Duplicação dos éxons 1 e 2		
	<i>BRCA2</i>	c.8942A>G	(p.Glu2981Gly)	
	<i>BRCA2</i>	c.2232A>C	(p.Ser744=)	
	<i>BRCA2</i> *	c.6940A>G	(p.Thr2314Ala)	
	<i>CHEK2</i>	c.962A>C	(p.Glu321Ala)	
	<i>TSC2</i> **	c.661G>A	(p.Val221Met)	
	<i>TSC2</i> **	c.4216G>A	(p.Asp1406Asn)	
	<i>ERCC5</i> **	c.2164G>Ap	(p.Glu722Lys)	
	<i>FANCL</i> **	c.1096_1099dup	(p.Thr367fs)	
	<i>MSH2</i>	c.605C>T	(p.Pro202Leu)	
	<i>MLH1</i>	c.1487C>G	(p.Pro496Arg)	
	<i>MSH6</i>	c.3209G>A	(p.Gly1070Asp)	
	<i>PMS2</i>	c.1004A>G	(p.Asn335Ser)	
	<i>BRIP1</i>	c.545A>G	(p.Asn182Ser)	

8 DISCUSSÃO

O câncer de mama é o tumor mais diagnosticado em mulheres, excluindo-se as neoplasias de pele não melanoma, e apresenta tendência crescente, principalmente em países em desenvolvimento. No Brasil, essa realidade não é diferente. Em todas as regiões brasileiras, o câncer de mama ocupa o primeiro lugar em incidência⁶.

Os dados referentes ao câncer de mama na região norte do Brasil são bastante escassos. Além das informações fornecidas pelo Ministério da saúde e pelo INCA, outros estudos mais recentes começaram a apresentar dados, porém ainda é necessário melhorar as informações sobre a região. Dentre os estudos realizados que

abordam o perfil epidemiológico de mulheres com câncer no Brasil, o projeto AMAZONA, desenvolvido pelo Grupo Brasileiro de Estudos do Câncer de Mama (GBECAM) contribuiu com três estudos relevantes até o momento. O primeiro deles foi uma coorte retrospectiva incluindo pacientes com diagnóstico de câncer de mama em 2004 e 2006 de 28 instituições brasileiras com o objetivo de descrever as características clínicas e patológicas da doença nessa população. Foi concluído que as mulheres brasileiras têm um alto risco de serem diagnosticadas mais jovens e em estágios mais avançados⁵⁵. O segundo trabalho, foi uma avaliação prospectiva que comparou essas características por idade, em mulheres abaixo e acima de 40 anos. Observou-se que as mulheres mais jovens possuíam aspectos clinicopatológicos mais desfavoráveis, que não foram explicados por divergências socioeconômicas ou étnicas, necessitando de mais estudos⁵⁶. O terceiro estudo, também prospectivo, comparou as pacientes atendidas no serviço público de saúde e no setor privado e concluiu que as mulheres atendidas no setor público apresentaram mais doença sintomática, em estadiamento mais avançado e de subtipos mais agressivos⁵⁷.

Em relação a representatividade das regiões, dos 23 centros incluídos nos estudos, apenas um encontrava-se na região Norte, em Belém – PA, que contribuiu com 480 casos, representando menos de 10% da amostra total. Outros estudos também avaliaram pacientes de um único estado da região Norte, como Suleiman *et al.* no Tocantins⁵⁸, Fujimoto *et al.* no Acre e Pereira *et al.* no Amazonas. Neste estudo, avaliou-se 420 pacientes com diagnóstico de câncer de mama e procedentes da região Norte do Brasil. Foram incluídos pacientes de todos os estados, exceto do estado de Roraima, sendo o mais representativo de toda região Norte. A maioria foi procedente de Rondônia (87,8%), seguido do Acre (7,7%) e do Amazonas (2,2%).

A idade média ao diagnóstico foi de 49 anos, valor abaixo da média nacional e mundial. Dados do SEER (*Surveillance, epidemiology and end results program*) mostram que a idade média ao diagnóstico nos Estados Unidos é de 63 anos⁵⁹. No Brasil, conforme descrito por Franzoi *et al*, a idade é entre 53 e 55 anos⁵⁶.

Em consonância com os demais estudos da região Norte, a maioria das pacientes apresentaram pelo menos o primeiro grau e se autodeclararam pardas^{58,60-62}. Observou-se, também, que não houve nenhum autodeclarado indígena. Surpreendentemente, em relação a naturalidade, 55% das pacientes não nasceram na região norte. Dessas 18% eram nascidas na região Sul, 17% no Sudeste, 11% no Centro-oeste e 9% no Nordeste. Esperava-se encontrar uma maior influência de povos indígenas e latino-americanos, contudo, não foi o resultado encontrado. Esses dados vão de encontro com a publicação de Vieira *et al* que mostrou a ancestralidade no Brasil e mostraram que a maior influência em todas as regiões é europeia (0.700 ± 0.212), seguida pela africana (0.160 ± 0.171), ameríndia (0.071 ± 0.076), e asiática (0.067 ± 0.101)⁶³.

Quando se divide as pacientes por idade menor ou igual a 40 anos e maior que 40 anos, as pacientes mais jovens são diagnosticadas com estadiamento mais avançado (EC III = 47,3%), enquanto as com mais de 40 anos, em estado precoce (EC II= 32,4%). Esses resultados são diferentes do apresentado no estudo AMAZONA III, que também avaliou as pacientes por idade em todo Brasil, da mesma forma que o presente trabalho. Nele, tanto as pacientes com menos de 40 anos quanto as com mais de 40 anos foram diagnosticadas, em sua maioria, em estadiamentos iniciais (EC II). Pacientes jovens possuíam maior proporção de tumores luminal B (15,8% x 11,4%) e as mais velhas, de luminal A (51,3% x 30,6%)⁵⁶. Já aqui neste trabalho, a maior

proporção entre pacientes jovens foi de tumores triplo negativos (27,7%), corroborando a maior agressividade das lesões.

Foi avaliado, também, o tempo entre o diagnóstico e o início e tratamento. Houve significância estatística entre essa variável e o estadiamento, a história familiar, o subtipo imunohistoquímico, a realização de quimioterapia neoadjuvante e radioterapia. As pacientes com estadiamentos mais avançados (EC III e IV) iniciaram, em sua maioria, o tratamento em menos de 30 dias (48,5%), assim como quem possuía história familiar positiva para câncer. Da mesma forma, o subtipo triplo negativo, considerado mais agressivo, teve maioria iniciando o tratamento precocemente (17,0%). Por outro lado, 42% dos luminais A começaram o tratamento com mais de 60 dias do diagnóstico. Das pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante, a maioria iniciou o tratamento em menos de 30 dias (43,9%). Apesar de não ter valor estatisticamente significativo, considerando a idade, as pacientes jovens iniciaram o tratamento, em sua maioria, em menos de 30 dias (24,3%). Em contrapartida, as pacientes maiores de 40 anos, iniciaram entre 30 e 60 dias (79,6%).

Considerando a Lei Federal brasileira N° 12.732, que determina o início do tratamento oncológico do paciente no SUS em até 60 dias do diagnóstico, aproximadamente 46% das pacientes não começaram a tratar no prazo estabelecido. Essa taxa é melhor em comparação com dados nacionais em que 50,9% das mulheres se encontram nessa situação⁶⁴.

Em relação a sobrevida global, 81% das pacientes estavam vivas em 5 anos, porcentagem menor em relação aos dados do SEER (90,8%)⁶⁵. Fugimoto, *et al*, descreveu uma sobrevida global em mulheres no estado do Acre de 87,3%⁶¹ e Cruz *et al.*, no Pará, 79,4%⁶⁶. No estudo AMAZONA, a sobrevida global foi de 88,74%⁵⁵. A sobrevida global por estadiamento seguiu a tendência de que quanto maior o estágio,

menor a sobrevida. O estágio 0 apresentou 100% de sobrevida, enquanto os estágios I, II e III apresentaram 91,9%; 41,3% e 32,9%, em 5 anos, respectivamente. A sobrevida em 3 anos do estágio IV foi de 36,3%.

Quando se avalia a sobrevida por subtipo imunohistoquímico em 5 anos, houve significância estatística. Nos subtipos luminais A, a sobrevida foi 96,1%, nos luminais B, 62,6%. Nos subtipos mais agressivos, a sobrevida foi pior. Os HER2 superexpressos 75% das pacientes estavam vivas em 5 anos e dos triplos negativos, 53,2%. Em comparação com dados nacionais apresentados no estudo AMAZONA III, nos estágios I, não houve significância estatística em relação aos subtipos tumorais. Já nos estágios II e III, houve correlação estatisticamente significativa e a sobrevida foi pior. No estadiamento II, tumores HER2 superexpressos e triplo negativos tiveram 82,3% e 86,8% de sobrevida, respectivamente; ao passo que os luminais A, 97,6%. No estágio III, HER2 superexpressos, 64,1%, triplo negativos, 56,1%, e luminais A, 75,8%⁵⁵.

Diferentemente das correlações de sobrevida com estadiamento e subtipos imunohistoquímicos, as correlações com idade, cor/raça e tempo entre o diagnóstico e o tratamento não apresentaram resultados estatisticamente significante.

Neste estudo, o aconselhamento genético com realização de teste foi realizado até o momento em 43 pacientes. Do total de testes que apresentaram algumas variantes, 7 patogênicas/provavelmente patogênicas e 16 VUS. Os principais genes alterados foram: *BRCA1*, *BRCA2*, associados a alta penetrância e aumento do risco de SBOC; *ATM*, *PALB2*, *CHECK2*, *RAD5C*, *BRIP1* de moderada ou baixa penetrância e outros menos comuns como, *MLH1*, *MSH6*, *MSH2*, *PMS2*, *TSC2*, *ERCC5*, *FANCL*⁶⁷. Foram descritas três novas variantes de significado incerto: *ATM* (c.8726G>C), *BRCA2* (c.2232A>C) e *ERCC5* (c.2164G>Ap). O seguimento dessas variantes nunca

descritas é importante considerando que possam ser reclassificadas e, talvez, associadas a alguma síndrome de predisposição genética. Não houve repetição de nenhuma variante encontradas.

Apesar do pequeno número de pacientes encaminhadas para o aconselhamento genético, é importante a pesquisa e avaliação de mutações germinativas nessa população. Esse trabalho associado ao estudo da história familiar e ancestralidade pode contribuir para identificação de variantes patogênicas específicas e o direcionamento de cuidados específicos para esses grupos. Dobbin *et al.* Investigaram quinze polimorfismos nos genes *BRCA1* e *BRCA2* em ameríndios da Amazônia e comparou com os achados da população global. Foi demonstrado que 3 variantes do gene *BRCA2* associadas ao risco para câncer de mama hereditário (rs11571769, rs144848 e rs11571707) tiveram uma frequência superior nesses indivíduos em comparação com grupos africanos, americanos, europeus e asiáticos⁶⁷.

Em relação a ancestralidade, Vieira *et al.* avaliaram diferenças nesse aspecto, além da etnicidade autodeclarada e subtipos moleculares de câncer de mama nas cinco regiões brasileiras. A principal ancestralidade em todo país foi europeia, seguida pela africana. A região norte seguiu o geral, apresentando 61% de ancestralidade europeia e 21%, africana – porcentagem maior que em outras regiões do país. Esse dado segue de acordo com este trabalho em que foi identificado uma grande parcela da população natural de outras regiões que não a norte. A ancestralidade africana foi associada a mais tumores triplo negativos e HER 2 positivos⁶³. Esses subtipos são associados a maior frequência em pacientes jovens, o que também foi possível identificar neste estudo.

9 . CONCLUSÃO

Considerando os resultados do trabalho, foi possível concluir que na população estudada em centro de referência em oncologia na região Norte, a idade ao diagnóstico do câncer de mama é mais baixa que no geral e tumores de subtipo mais agressivo (triplo negativo/*basal like*) são mais prevalentes. Apesar dessas pacientes conseguirem iniciar o tratamento antes de 60 dias, quase a metade (46%) só começam após esse prazo. Isso pôde ter implicação nos resultados de sobrevida, que foram abaixo de outros descritos na literatura.

Como meio de amenizar essa situação, esforços para diagnosticar precocemente a doença e facilitar os processos de navegação são importantes para que as pacientes consigam tratar essa doença passível de cura. Além disso, a avaliação do histórico familiar e o aconselhamento genético também devem ser incluídos com mais frequência quando se inicia o tratamento.

A incorporação de novas tecnologias como a criação de banco de tumor, de material genético, e avaliação molecular também devem ser aventadas, tendo em vista novas terapias. Dessa forma, batalhar por melhorias no SUS que solucionem a defasagem em termos de assistência para essas pacientes deve ser o objetivo primordial após a realização desse estudo.

Algumas fragilidades desse trabalho deverão ser refinadas para futuras publicações. O banco de dados pode conter um N maior de pacientes, objetivando um grande registro da região norte. Assim, mais pacientes de todos os estados poderão ser acrescentadas, tornando os dados mais homogêneos.

De forma inesperada, a população indígena não foi representada nesse estudo. Provavelmente, isso pode ser devido a difícil acessibilidade às comunidades e políticas assistenciais mais restritas que reduzem a presença dessa população nas

unidades de referência. Apesar do centro desse estudo contar com dispositivos móveis que oferecem exames de rastreamento, não há dados da cobertura, bem como dados sobre assistência terciária e quaternária na população indígena. Assim como este, outros estudos também tiveram amostragem reduzida dessa população (Suleiman *et al.* n=13; Rocha *et al.* n=1; demais estudos não especificaram população indígena).

A disponibilidade de geneticista no serviço foi intermitente ao longo dos anos e dependia da matriz do serviço em Barretos. Recentemente, com a contratação de especialista em oncogenética, mais pacientes passarão por aconselhamento genético e testagem, gerando conhecimento melhor das mutações germinativas na região.

Em conclusão, além dos resultados demonstrados nesse estudo, mais informações poderão ser retiradas desse grande banco de dados possibilitando o aprimoramento da assistência para as pacientes com câncer de mama da região norte do Brasil.

10. REFERÊNCIAS

1. Brasil M.C. CDU 325(817.2) Os fluxos migratórios na região norte nas décadas de 70 e 80: uma análise exploratória. Cad. Est. Soe. Recife, v.13(1): p.61-84,jan.1jun., 1997.
2. Vasconcellos, D. Sistema de ensino história e geografia de Rondônia História do Estado de Rondônia, 2018.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 71(3):209–492, 2021.
4. Arnold M, Morgan E, Rumgay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. Breast. 66:15–23, 2022.
5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer. José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro, 2019.
6. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2022.
7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, IBGE Censo demográfico. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/22827-censo-demografico-2022.html> - Acesso em 11/04/2022.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, IBGE Áreas territoriais. <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/estrutura-territorial/15761-areas-dos-municipios.html>. 11/04/2023
9. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer. José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro, 2017.
10. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
11. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. International Agency for Research on Cancer; 5th ed.; vol. 2, France 2019.
12. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer, Adv Anat Pathol vol. 27, No 1, 2020
13. Atlas BI-RADS do ACR: sistema de laudos e registro de dados de imagem da mama/American College of Radiology;[tradução Angel Caracik] - 2 ed. - São Paulo: Colégio Brasileiro de Radiologia, 2016.

14. Reinert TS, Cascelli F, Andrade De Resende CA, Coelho Gonç Alves A, Sanchez V, Godo P, et al. Clinical implication of low estrogen receptor (ER-low) expression in breast cancer. *Front. Endocrinol.* ,2022.
15. Dieci MV, Griguolo G, Bottosso M, Tsvetkova V, Giorgi CA, Vernaci G, et al. Impact of estrogen receptor levels on outcome in non-metastatic triple negative breast cancer patients treated with neoadjuvant/adjuvant chemotherapy, *npj Breast Cancer*, 2021.
16. College of American Pathologists (CAP). Protocol for the Examination of Resection Specimens from Patients with Invasive Carcinoma of the Breast , 2023. Disponível em :www.cap.org/cancerprotocols.
17. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. 113(7), *J Natl Cancer Inst*, p. 808–19. 2021
18. Shah R, Rosso K, David Nathanson S. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World Journal of Clinical Oncology*. Baishideng Publishing Group Co., Vol. 5, p. 283–98. 2014.
19. Derakhshan F, Reis-Filho JS. Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 17:181–204. 2022.
20. Hortobagyi GN, Connolly JL, D’Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. Breast. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer International Publishing; p. 589–636. .2017.
21. Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg*. Vol 20(5):497-555, 1894
22. Houcheimi EB. et al, Evolution of radical mastectomy for breast cancer. *J Med Life*. Vol. 9, p. 183–6, 2016.
23. Ernard B, Isher F, Nderson TA, Ohn J, Ryant B, Argolese IGM, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer abstract Vol. 347, *N Engl J Med*. 2002.
24. Veronesi U, Volterrani F, Luini A, Saccozzi R, Vecchio M Del, Zucali R, et al. Quadrantectomy versus Lumpectomy for Small Size Breast Cancer. Vol. 26, *EurJ Cancer*. 1990.
25. De Lorenzi F, Loschi P, Bagnardi V, Rotmensz N, Hubner G, Mazzarol G, et al. Oncoplastic Breast-Conserving Surgery for Tumors Larger than 2 Centimeters: Is it Oncologically Safe? A Matched-Cohort Analysis. *Ann Surg Oncol*. Vol. 23(6), p. 852–9. 2016.

26. Campbel EJ, Romics L. Oncological safety and cosmetic outcomes in oncoplastic breast conservation surgery, a review of the best level of evidence literature. Vol. 9, Breast Cancer: Targets and Therapy. Dove Medical Press Ltd. . p. 521–30, 2017.
27. Giuliano AE, Ballman K V., McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. JAMA - Journal of the American Medical Association. Vol. 318(10), p. 918–26, 2017.
28. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol. 15(12) p.1303–10 ,2014
29. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. Lancet Oncol. Vol. 14(7), p. 609–18, 2013.
30. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CMB, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: The SN FNAC study. Journal of Clinical Oncology. Vol, 33(3), p.258–63, 2015
31. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (alliance) clinical trial. JAMA. Vol. 310(14), p.1455–61, 2013
32. Boyages J, Baker L. Evolution of radiotherapy techniques in breast conservation treatment. Vol. 7, Gland Surgery. AME Publishing Company. p. 576–95, 2018.
33. Harris JR. Fifty Years of Progress in Radiation Therapy for Breast Cancer. ASCO educational book, 2014.
34. Haussmann J, Corradini S, Nestle-Kraemling C, Bölke E, Njanang FJD, Tamaskovics B, et al. Recent advances in radiotherapy of breast cancer. Radiation Oncology. BioMed Central Ltd. Vol. 15, 2020.
35. Ben-Dror J, Shalamov M, Sonnenblick A. The History of Early Breast Cancer Treatment. Genes. MDPI. Vol. 13, 2022.
36. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): A randomised controlled trial. Lancet Oncol. Vol. 16(3), p. 266–73. 2015.
37. Pondé NF, Zardavas D, Piccart M. Progress in adjuvant systemic therapy for breast cancer. Vol. 16, Nature Reviews Clinical Oncology. Nature Publishing Group; p. 27–44 ,2019.

38. Lambertini M, Blondeaux E, Perrone F, Del Mastro L. Improving adjuvant endocrine treatment tailoring in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. Vol. 38(12), p.1258–67, 2020.
39. Chen X, Xu D, Li X, Zhang J, Xu W, Hou J, et al. Latest overview of the cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitors in breast cancer: The past, the present and the future. Vol. 10, *Journal of Cancer*. Ivyspring International Publisher; p. 6608–17, 2019.
40. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 - or BRCA2 -Mutated Breast Cancer . *New England Journal of Medicine*. Vol. 384(25), p. 2394–405., 2021.
41. Łukasiewicz S, Czeczulewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast cancer—epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—An updated review. *Cancers*. MDPI; Vol. 13, 2021.
42. Ahrendt GM, Arun BK, Colditz GA, Fejerman L, Fisher C, Gandhi S, et al. NCCN Guidelines Version 1.2023 Breast Cancer Risk Reduction Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures, 2022.
43. Evans DGR, Howell A. Breast cancer risk-assessment models. *Breast Cancer Research*. Vol. 9, 2007.
44. Dwyer, Mary. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, 2023. Disponível em: <https://www.nccn.org/home/member->. Acesso em: 16/04/2023.
45. Frasson A et al. Doenças da mama: guia de bolso baseado em evidências. 3ª ed. Vol. 1, 193–199 p. Rio de Janeiro: Atheneu; 2022.
46. Vallejo Da Silva A, Casali-Da-Rocha JC. Síndromes de câncer de mama e ovário hereditárias: O que fazer em 2015? Hereditary breast and ovarian cancer syndrome: What to do in 2015? *Rev Bras Mastologia*, vol. 24(3), p.82-87, 2014.
47. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. Vol. 23, p. 276–92. *Journal of Clinical Oncology*. 2005.
48. Gomes Da Silva JA. Ministério da Saúde Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015.
49. Da Costa Vieira RA, Formenton A, Bertolini SR. Breast cancer screening in Brazil. Barriers related to the health system. *Revista da Associação Médica Brasileira*. Vol. 63, p. 466–74, 2017.
50. Ministério da Saúde. Mamografias no SUS. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/dados-e-numeros/mamografias-no-sus> - acesso 23/04/2023.

51. Ministério da Saúde. Rastreamento do câncer de mama na população-alvo. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/dados-e-numeros/rastreamento-do-cancer-de-mama-na-populacao-alvo> - acesso 23/04/2023.
52. Manual de boas práticas - Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos. 2019.
53. Rede nacional de câncer familiar: manual operacional / Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2009.
54. Ministério da Saúde. Rastreamento/Diagnóstico. <https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/cancer-de-mama/unidade-de-atencao-primaria/rastreamento-diagnostico/#pills-rastreamento-diagnostico> - acesso 23/04/2023.
55. Simon SD, Bines J, Werutsky G, Nunes JS, Pacheco FC, Segalla JG, et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. *Breast*. Vol. 44, p.113–9, 2019.
56. Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F, Werutsky G, Simon S, Jos´ J, et al. Advanced Stage at Diagnosis and Worse Clinicopathologic Features in Young Women with Breast Cancer in Brazil: A Subanalysis of the AMAZONA III Study (GBECAM 0115). *J Global Oncol.*, 2019.
57. Rosa DD, Bines J, Werutsky G, Barrios CH, Cronemberger E, Queiroz GS, et al. The impact of sociodemographic factors and health insurance coverage in the diagnosis and clinicopathological characteristics of breast cancer in Brazil: AMAZONA III study (GBECAM 0115). *Breast Cancer Res Treat*. Vol.183(3), p.749–57, 2020.
58. Suleiman NN, Nascimento N, Botelho JMS, Coelho RC. Panorama do câncer de mama em mulheres no norte do Tocantins - Brasil. *Rev Col Bras Cir*. Vol. 44(4),p.316–22, 2017.
59. National cancer institute(NIH). Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> - acesso 10/05/2023.
60. Pereira HFB do ESA, Nunes GPS, Viapiana P de S, Silva KLT. Profile of care in young women with breast cancer in Amazonas: 11 years study. *Mastology*. Vol. 29(1), p.20–4, 2019.
61. Fujimoto RHP, Koifman RJ, da Silva IF. Survival rates of breast cancer and predictive factors: A hospital-based study from western amazon area in Brazil. *Ciencia e Saude Coletiva*. Vol. 24(1),p.261–73, 2019.
62. Rocha FS, Silva W dos S, Nascimento ER do, Bacciotti AM. Epidemiological profile of breast cancer in a reference hospital in the North Region. *Mastology*. Vol. 3(3), p.169–75, 2018.

63. da Costa Vieira RA, Sant'Anna D, Laus AC, Bacchi CE, Silva RJC, de Oliveira-Junior I, et al. Genetic Ancestry of 1127 Brazilian Breast Cancer Patients and Its Correlation With Molecular Subtype and Geographic Region. *Clin Breast Cancer*, 2023.
64. Ministério da Saúde. Tempo para o início do tratamento. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/dados-e-numeros/tempo-para-o-tratamento> - acesso 15/05/2023.
65. National cancer institute(NIH). Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> - acesso 15/05/2023.
66. Cruz S de JV, Ribeiro AKP de L, Pinheiro M da CN, Carneiro VCCB, Neves LMT, Carneiro SR. Five-year survival rate and prognostic factors in women with breast cancer treated at a reference hospital in the Brazilian Amazon. *PLoS One*. Vol. 17(11):e0277194, 2022.
67. Angeli D, Salvi S, Tedaldi G. Genetic predisposition to breast and ovarian cancers: How many and which genes to test? *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; Vol. 21, 2020.
68. Dobbin EAF, Medeiros JAG, Costa MSCR, Rodrigues JCG, Guerreiro JF, Kroll JE, et al. Identification of variants (Rs11571707, rs144848, and rs11571769) in the BRCA2 gene associated with hereditary breast cancer in indigenous populations of the brazilian amazon. *Genes (Basel)*. Vol. 12(2), p. 1–10, 2021.

ANEXO I – APROVAÇÃO DO CEP

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

– DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil epidemiológico e biologia tumoral do câncer de mama em mulheres da região Norte do Brasil

Pesquisador Responsável: DANIELE FRANÇA

Área Temática: Estudos com populações indígenas;

Versão: 2

CAAE: 53163121.1.0000.5437

Submetido em: 23/01/2022

Instituição Proponente: FUNDACAO PIO XII

Situação da Versão do Projeto: Aprovado

Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1829666

ANEXO II – PRÉVIA DO ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF BREAST CANCER IN A REFERENCE CENTER IN THE NORTH REGION OF BRAZIL.

Authors: Daniele Carvalhais França^{1,3}, Leticia da Conceição Braga⁴, Anisse Marques Chami¹, Agnaldo Lopes da Silva Filho^{1,2}

1. Universidade Estadual Paulista, Botucatu, Postgraduate Program in Obstetrics and Gynecology, SP, Brazil

2.Universidade Federal de Minas Gerais, Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics MG, Brazil

3.Hospital de Amor da Amazônia – Fundação Pio XII, Porto Velho, RO, Brazil

4.Instituto Mário Penna, Laboratory of Translational Research in Oncology, Belo Horizonte, MG, Brazil

ABSTRACT

OBJECTIVE: this study aims to describe the epidemiological data of women with breast cancer at a referral center in oncology in the northern region of Brazil.

METHODS: An exploratory retrospective cohort, based on data from patients' records obtained between January 2012 and December 2021. **RESULTS:** 420 patients were

included, most of them female (99.5%), with complete elementary school (32,6%) and brown skin (68,1%). The mean age at diagnosis was 49 years. Forty-five percent were born in the northern region and 55% in other regions of Brazil. Most patients were from Rondônia (87.6%). Eighty percent of tumors were invasive ductal carcinoma (IDC). Regarding immunohistochemistry subtypes, 32.7% were luminal A, 25.1% luminal B, 19.4% HER2 enriched and 12.8% triple negative. 76.8% of patients

received chemotherapy; radiotherapy, 81.5%; 91.2% underwent surgery; 71.8% received hormone therapy and 21.2% targeted therapy. When patients were subdivided by age ≤ 40 years and > 40 years, there was a statistically significant difference in the association with staging ($p=0.000$), histological type ($p= 0.035$), immunohistochemistry subtype ($p=0.000$), neoadjuvant chemotherapy ($p=0.000$) and genetic counseling ($p=0.001$). The median survival was 7.99 years. The 5-year overall survival was 81%. The higher the stage, survival in relation to staging was lower. Twenty-four distinct variants were described in patients undergoing genetic testing, 16 of uncertain significance (VUS) and 8 pathogenic. Three new variants have been described: ATM (c.8726G>C), BRCA2 (c.2232A>C) and ERCC5 (c.2164G>Ap). **CONCLUSION:** In this study, the age at diagnosis of breast cancer was lower, the tumor subtype was more aggressive, and patients were admitted in more advanced stages. Overall survival is lower compared to national and international data. Despite the small number of patients referred to genetic testing, it is important to search for germline mutations to improve patients' diagnosis and treatment.

KEYWORDS: breast cancer, carcinoma, Amazon, Northern region, Brazil

INTRODUCTION

Among malignant neoplasms, breast cancer (BC) has become the most diagnosed in women and shows a growing trend, especially in developing countries. It is estimated that in 2020, BC was responsible for 16% of cancer deaths in women and by 2040 this rate will increase by more than 50%¹. In Brazil, the numbers follow global statistics keeping BC ahead compared to other neoplasms. According to the National Cancer Institute (INCA), the estimate for the three-year period from 2023 to 2025 indicates that there will be 704,000 new cases of cancer².

The northern region of Brazil is the largest in territorial extension, but has the second smallest population, according to the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE)^{3,4}. Until 2020, it was the only region in the country where rates of breast and cervical cancer were equivalent^{5,6}. However, the incidence of BC exceeded that of the uterine cervix from that date on, remaining in first place in the estimate for the next three-year period from 2023 to 2025, reaching 73,000 new cases (66.54/100,000)². Despite a lower estimated incidence of BC than in other Brazilian regions, it is known that the proportion of advanced disease (stages III and IV) before the beginning of treatment is higher in the Northern region (50.1%)⁷.

Considering the impact of BC on mortality, morbidity and the socioeconomic context, studies regarding this pathology are essential. Due to the lack of data in the literature on BC in northern Brazil, further studies are necessary, starting with the epidemiological profile description tumor characteristics and the behavior of the disease in such a population. Thus, our objective is to describe the epidemiological data regarding women diagnosed with BC treated at a reference center in oncology in the Northern region of Brazil from January 2012 to December 2021.

METHODS

This is a retrospective cohort study. The study population consists of patients who were diagnosed with *in situ* or invasive BC at the Hospital de Amor da Amazônia, in Porto Velho - Rondônia, between January 2012 and December 2021. The sampling plan adopted was of the convenience type. All patients who received the anatomopathological diagnosis of *in situ* or invasive BC at the Hospital de Amor da Amazônia from 2012 to 2021 and who came from the northern region were included. Exclusion criteria were non-origin from the Northern region and absence of diagnosis established by anatomopathological examination of breast cancer. Analysis of the database and medical records of the Hospital de Amor da Amazônia was carried out to collect information.

The present study followed ethical regulation in accordance with CNS resolution 466/1 and was approved by the Pious XII Foundation Research Ethics Committee (CAAE: 53163121.1.0000.5437, Opinion: 5.174.939).

For patients undergoing genetic testing, the method used was the NGS panel performed at the same institution (Hospital de Amor de Barretos – Fundação Pio XII), except for four tests, performed at another institution. Data collected in the previously defined and standardized form were recorded on the REDCap 13.1.13⁸ platform. This software complies with what is proposed by the General Personal Data Protection Law (LGPD) , Law No. 13.709/2018. In addition to the sociodemographic and histopathological characteristics, comparative analysis between variables and age (less than or equal to 40 years old and greater than 40 years old) were performed. The sample was characterized through frequency tables for study variables. To compare groups, the chi-square or Fisher's exact tests were used. For analysis of patient survival, the Kaplan-Meier methodology was used, and comparisons were done by the Logrank test. The overall survival time was from the date of diagnosis to the date of death or to the date of 12/31/2021. Comparisons made were

based on staging, age, color/race and immunohistochemistry subtype. Data were analyzed using SPSS version 27 software, adopting a significance level of 5% (0.05).

RESULTS

Five hundred records were selected between January 2012 and December 2021; 420 were included in the study. Eighty patients were eliminated after the exclusion criteria were applied. As shown in Table 1, most patients were female (99.5%); they had some level of education, and the majority had completed elementary school (32,6%). Sixty eight per cent self-declared brown. The mean age at diagnosis was 49 years; 45,2% were pre-menopause and 48,8% were postmenopause. Regarding origin, 45% were born in the Northern region, and 55% were born in other Brazilian regions. Among the northern region population, 87.6% of patients were from the State of Rondônia.

Table 2 presents the histopathological and treatment characteristics of patients. The main histology identified is IDC (80.9%), following 8.4% of tumors corresponded to ductal carcinoma *in situ* (DCIS), 5.5% to special types and 5.3% to invasive lobular carcinomas (ILC). The largest number of patients 32.7% were luminal A, 25.1% luminal B, 19.4% HER2 enriched and 12.8% triple negative. In the group described as not applicable, DCIS were classified. Of the patients who received chemotherapy (76.8%), 39.6% were in the neoadjuvant setting and 37.2% in the adjuvant setting; 81.5% of patients received radiotherapy; 91.2% underwent surgery; 71.8% received hormone therapy and 21.2% received targeted therapy for HER2-enriched tumors. Patients were subdivided into age less than or equal to 40 years and greater than 40 years and correlated with patients' data, as shown above in Table 3. There was a statistically significant difference in the association with staging ($p=0.000$), histological type ($p= 0.035$), immunohistochemistry subtype ($p=0.000$), neoadjuvant chemotherapy ($p= 0.005$) and genetic counseling ($p=0.001$).

The overall survival and their relationship with clinical data of evaluated patients was performed, as shown in figure 1. The median was 7.99 years. Overall survival at 1 year was 97.9%, 3 years 89%, 5 years 81% and 10 years 42.1%. Regarding age less than or equal to 40 years and greater than 40 years, there was no statistically significant difference, as well as when comparing survival between color/race groups and time between diagnosis and initiation of treatment. Survival in relation to staging showed a statistically significant difference, with lower overall survival the higher the stage. Stage 0 had 100% survival, while stages I, II and III had 91.9%; 41.3% and 32.9%, in 5 years, respectively. The 3- year survival for stage IV was 36.3%.

Likewise, survival in relation to molecular subtypes was also significant. At 5 years, survival was 96.1% for luminal A, 62.6% for luminal B, 75% for HER2 enriched, 53.2% for triple negative, and 100% for DCIS.

Table 4 shows main mutations found in the 43 patients who underwent genetic counseling and underwent some type of genetic test for germline mutation research. The method used was the NGS panel performed at the same institution (Hospital de Amor de Barretos – Fundação Pio XII), except for four tests, performed at another institution (two negative tests, one test showing variant of uncertain significance (VUS) in the *MSH2* gene and a test showing 4 different VUS in the same patient (*TSC2*, *ERCC5* and *FANCL* genes). Of the 43 genetic tests performed, 24 distinct variants were reported. In three patients, more than one variant was found. One with a pathogenic variant in *BRCA1* (c.181T>G) and a VUS in *BRCA2* (c.6940A>G); one with four VUS (*TSC2* (c.6940A>G), *TSC2* (c.4216G>A), *ERCC5* (c.2164G>Ap) an *FANCL* (c.1096_1099dup)) and another with a pathogenic variant in *CHEK2* (exon deletion 9) and VUS in *BRCA1* (Duplication of exons 1 and 2). Those mutations involving entire exons were confirmed by MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Eight variants were considered pathogenic and 16 were classified as

VUS. Mutation in *ERCC5* (c.2164G>Ap) is new. Most affected genes were *BRCA1*, *BRCA2* and *ATM*. The main change observed was the substitution of a single base (SNVs). Three new variants have been described: *ATM* (c.8726G>C), *BRCA2* (c.2232A>C) and *ERCC5* (c.2164G>Ap).

DISCUSSION

Breast cancer is the most diagnosed tumor in women, excluding nonmelanoma skin cancer, and shows a growing trend, especially in developing countries. In Brazil, this reality is no different. In all Brazilian regions, breast cancer ranks first in incidence². Data regarding breast cancer in the Northern region of Brazil are quite scarce.

In this study, 420 patients diagnosed with breast cancer and from the northern region of Brazil were evaluated. Patients from all northern states were included, except for Roraima. Most came from Rondônia (87.6%), followed by Acre (7.6%) and Amazonas (2.1%). Below the national and world average, the mean age at diagnosis was 49 years. Data from SEER (Surveillance, epidemiology, and end results program) shows that the average age at diagnosis in the United States is 63 years⁹. In Brazil, as described by Franzoi *et al*, the age range is between 53 and 55 years¹⁰.

In line with other studies in the Northern region, most patients had completed at least primary school and declared themselves brown¹¹⁻¹⁵. It was also observed that there was no self-declared indigenous person in the study sample. Surprisingly, in terms of place of birth, 55% of patients were not born in the Northern region. Of these, 18% were born in the South, 17% in the Southeast, 11% in the Midwest and 9% in the Northeast. It was expected to find a greater indigenous and Latin America people influence. However, this was not the result found in this study. These data are in line with the publication by Vieira *et al*, who described the Brazilian ancestry and showed that the greatest influence in all regions is

indeed European (0.700 ± 0.212), followed by African (0.160 ± 0.171), Amerindian (0.071 ± 0.076), and Asian (0.067 ± 0.101)¹⁶.

When patients are divided by age less than or equal to 40 years and greater than 40 years, younger patients were diagnosed with more advanced staging (EC III = 47.3%), while those over 40 years old were diagnosed at an early stage (EC II= 32.4%). These results are different from those presented in the AMAZONA III study, which also evaluated patients by age throughout Brazil, in the same way that the present study did. In it, both patients under 40 years old and over 40 years old were mostly diagnosed in initial stages (EC II). Also, in comparison with this paper, young patients were mostly classified as luminal B (15.8% x 11.4%) and older patients as luminal A (51.3% x 30.6%)¹⁰. Here in the northern region, the highest proportion among young patients was of triple negative tumors (27.7%), corroborating the greater aggressiveness of lesions. Regarding overall survival, 81% of patients were alive at 5 years, a lower percentage in relation to SEER data (90.8%)¹⁷. Fugimoto, *et al*¹⁴, described an overall survival rate in women in the state of Acre of 87, 3%1 and Cruz *et al*¹⁸, in Pará, 79.4%. In the AMAZONA study¹⁹, overall survival was 88.74%. Overall survival by staging followed the trend that the higher the stage, the shorter the survival. Patients diagnosed with Stage 0 disease had 100% survival, while stages I, II and III had 91.9%, 41.3% and 32.9%, in 5 years, respectively. The 3-year survival of stage IV was 36.3%.

When evaluating survival by molecular subtype at 5 years, there was statistical significance. In luminal A subtypes, survival was 96.1%, in luminal B, 62.6%. In the more aggressive subtypes, survival was worse. Overall survival at 5 years was 75% in HER2 enriched tumors and 53,2% in triple negative patients. On the other hand, national data presented at the AMAZONA III, showed that in stages I, there was no statistical significance in relation to tumor subtypes. In stages II and III, there was a statistically significant

correlation, and the survival was worse. In stage II, HER2 enriched and triple negative tumors had 82.3% and 86.8% survival, respectively, while luminal A, 97.6%. In stage III, HER2 enriched, 64.1%, triple negative, 56.1%, and luminal A, 75.8%¹⁹.

In this study, genetic counseling with testing had been performed so far in 43 patients. Of the total number of tests that showed some variants, we had 7 pathogenic/probably pathogenic and 16 VUS. The main altered genes were: *BRCA1*, *BRCA2*, associated with high penetrance and increased risk of Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome (HBOC); *ATM*, *PALB2*, *CHECK2*, *RAD5C*, *BRIP1* with moderate or low penetrance and other less common ones such as *MLH1*, *MSH6*, *MSH2*, *PMS2*, *TSC2*, *ERCC5*, *FANCL*²⁰. Three new variants have been described: *ATM* (c.8726G>C), *BRCA2* (c.2232A>C) and *ERCC5* (c.2164G>Ap), no variants recurrence was observed. Similarly, Dobbin *et al*²¹. investigated 15 polymorphisms in the *BRCA1* and *BRCA2* genes in Amazonian Amerindians and compared them with findings from the global population. It was shown that 3 *BRCA2* gene variants associated with risk for hereditary BC (rs11571769, rs144848 and rs11571707) had a higher frequency in these individuals compared to African, American, European, and Asian groups.

Other mutations prevalent in further studies in Brazil, such as *BRCA1* (c.3331_3334delCAAG)²², *BRCA1* (c.211A >G)²², *BRCA2* (c.2808_2811delACAA) and *BRCA2* (c.5946delT), previously described^{22,23}, were not identified in this research. The founder mutation *TP53* (c.1010G > A (p.R337H)), associated to Li-Fraumeni Syndrome which has a high frequency in Southern and Southeastern regions, was not identified²⁴.

Despite the small number of patients referred to genetic counseling, it is important to research and evaluate germline mutations in this population. This study associated with the study of family history and ancestry can contribute to the identification of specific pathogenic variants and the targeting of specific care for these groups.

Regarding ancestry, Vieira *et al.*¹⁶ evaluated differences in this aspect, in addition to self-reported ethnicity and molecular subtypes of breast cancer in the five Brazilian regions. The main ancestry across the country was European, followed by African. The Northern region followed the general pattern, with 61% of European ancestry and 21% of African ancestry – a higher percentage than in other regions of the country. This data follows this study in which a large portion of the natural population from regions other than the north was identified. African ancestry was associated with more triple negative and HER 2 positive tumors¹⁶. These subtypes are associated with a higher frequency in young patients, which was also possible to identify in this study¹⁶.

Some weaknesses of this study should be refined for future publications. The database can contain a larger N of patients, aiming at a large registry in the northern region. Thus, more patients from all states can be added, making the data more homogeneous.

Unexpectedly, the indigenous population was not represented in this study. This may probably be due to the difficult access to communities and more restricted assistance policies that reduce the presence of this population in reference units. Although the center of this study has mobile devices that offer screening tests, there is no coverage data, as well as data on tertiary and quaternary care in the indigenous population. Like this one, other studies also had a reduced sample of this population (Suleiman *et al.* n=13; Rocha *et al.* n=1; other studies did not specify an indigenous population). The availability of a geneticist at the medical unit was intermittent over the years and depended on the medical unit headquarters in Barretos. Recently, with the hiring of an oncogenetics specialist, more patients will undergo genetic counseling and testing, generating better knowledge of germline mutations in the region.

CONCLUSION

Considering the results of the study, it was possible to conclude that in the Northern region the age at diagnosis of breast cancer is lower than in general and tumors of a more aggressive subtype (triple negative/basal like) are more prevalent. In addition, patients are admitted at more advanced stages and survival is lower compared to national and international data.

With aim to mitigate this situation, efforts to diagnose the disease early and facilitate navigation processes are important for patients to be able to treat this curable disease. In addition, family history assessment and genetic counseling should also be included more frequently when initiating treatment.

In conclusion, in addition to the results shown in this study, more information can be taken from this large database, enabling the improvement of care for patients with breast cancer in the Northern region of Brazil.

REFERENCES

1. Arnold M, Morgan E, Rungay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast*. 2022; 66:15–23. Doi: 10.1016/j.breast.2022.08.010.
2. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro, 2022; p. 39, 62-69.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, IBGE Censo demográfico. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/22827-censodemografico-2022.html> - Acesso em 11/04/2022.
4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, IBGE Áreas territoriais. <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-doterritorio/estrutura-territorial/15761-areas-dos-municipios.html>. 11/04/2023
5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer. José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro, 2019; p.34, 52-59.
6. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer. José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro, 2017; p.33, 58-65.
7. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019; p.56.
8. Paul A. Harris, Robert Taylor, Robert Thielke, Jonathon Payne, Nathaniel Gonzalez, Jose G. Conde, Research electronic data capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support, *J Biomed Inform.* 2009; 42(2): p.377-81. Doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010.
9. National cancer institute (NIH). Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> - acesso 10/05/2023.
10. Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F, Werutsky G, Simon S, Jos' J, et al. Advanced Stage at Diagnosis and Worse Clinicopathologic Features in Young Women with Breast Cancer in Brazil: A Subanalysis of the AMAZONA III Study (GBECAM 0115). *J Global Oncol.*, 2019; ;5:1-10. doi: 10.1200/JGO.19.00263.
11. Simon SD, Bines J, Werutsky G, Nunes JS, Pacheco FC, Segalla JG, et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in

Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. *Breast*, 2019; 44: p.113–9. Doi: 10.1016/j.breast.2019.

12. Suleiman NN, Nascimento N, Botelho JMS, Coelho RC. Panorama do câncer de mama em mulheres no norte do Tocantins - Brasil. *Rev Col Bras Cir*. 2017; 44(4):p.316–322. Doi: 10.1590/0100-69912017004001.

13. Pereira HFB do ESA, Nunes GPS, Viapiana P de S, Silva KLT. Profile of care in young women with breast cancer in Amazonas: 11 years study. *Mastology*, 2019; 29(1): p.20–24. Doi: 10.29289/2594539420190000426.

14. Fujimoto RHP, Koifman RJ, da Silva IF. Survival rates of breast cancer and predictive factors: A hospital-based study from western amazon area in Brazil. *Ciencia e Saude Coletiva*. 2019; 24(1): p.261– 73. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018241.35422016>.

15. Rocha FS, Silva W dos S, Nascimento ER, Bacciotti AM. Epidemiological profile of breast cancer in a reference hospital in the North Region. *Mastology*. 2018; 3(3): p.169–175. Doi:10.29289/2594539420180000413.

16. da Costa Vieira RA, Sant'Anna D, Laus AC, Bacchi CE, Silva RJC, de Oliveira-Junior I, et al. Genetic Ancestry of 1127 Brazilian Breast Cancer Patients and Its Correlation With Molecular Subtype and Geographic Region. *Clin Breast Cancer*, 2023; 23(5):p.527-537. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2023.04.001>.

17. National cancer institute (NIH). Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> - acesso 15/05/2023.

18. Cruz S de JV, Ribeiro AKP de L, Pinheiro M da CN, Carneiro VCCB, Neves LMT, Carneiro SR. Five-year survival rate and prognostic factors in women with breast cancer treated at a reference hospital in the Brazilian Amazon. *PLoS One*; 2022; 17(11): e0277194. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277194>.

19. Simon SD, Bines J, Werutsky G, Nunes JS, Pacheco FC, Segalla JG, et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. *Breast*, 2019; 44,p.113–119. Doi: 10.1016/j.breast.2019.01.008.

20. Angeli D, Salvi S, Tedaldi G. Genetic predisposition to breast and ovarian cancers: How many and which genes to test? *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020; 21: p.128. doi: 10.3390/ijms21031128.

21. Dobbin EAF, Medeiros JAG, Costa MSCR, Rodrigues JCG, Guerreiro JF, Kroll JE, et al. Identification of variants (Rs11571707, rs144848, and rs11571769) in the BRCA2 gene associated with hereditary breast cancer in indigenous populations of the brazilian amazon. *Genes (Basel)*, 2021; 12(2): p. 1–10. Doi: 10.3390/genes12020142.

22. Palmero EI, Carraro DM, Alemar B, Moreira MA, Ribeiro-

DosSantos A, Abe-Sandes K, et al. The germline mutational landscape of BRCA1 and BRCA2 in Brazil. *Sci Rep*. 2018;8(01):9188. Doi: 10.1038/s41598018-27315-

23. Fernandes GC, Michelli RA, Galvão HC, Paula AE, Pereira R, Andrade CE, et al. Prevalence of BRCA1/BRCA2 mutations in a Brazilian population sample at risk for hereditary breast cancer and characterization of its genetic ancestry. *Oncotarget*. 2016;7 (49):80465–80481. Doi10.18632/oncotarget.12610.

24. Hahn EC, Bittar CM, Vianna FSL, Netto CB, Biazús JV, Cericatto R, et al. TP53 p.Arg337His germline mutation prevalence in Southern Brazil: Further evidence for mutation testing in young breast cancer patients. *PLoS One*.

Table 1 Sociodemographic characteristics of patients with breast cancer treated at *Hospital de Amor da Amazônia*, Porto Velho – RO between 2012 and 2021.

Sociodemographic characteristics		n	%
Gender	Female	418	99.5%
	Male	2	0.5%
Education	Undefined	19	4.5%
	Illiterate	15	3.6%
	Primary school	137	32.6%
	Secondary school	93	22.7%
	University degree	80	19.1%
	Postgraduate	19	4.5%
	Uninformed	55	13.1%
Reproductive status	Premenopause	190	45.2%
	Postmenopause	205	48.8%
	Uninformed	24	5.7%
	Not applicable	1	0.4%
Color/race	Undefined	26	6.2%
	White	74	17.6%
	Black	17	4.0%
	Asian	3	0.7%
	Brown	286	68.1%
	Indigenous	0	0.0%
	Other	2	0.5%
	Uninformed	12	2.9%
States of origin	Rondônia	367	87.6%
	Acre	32	7.6%
	Amazonas	9	2.1%
	Amapá	6	1.4%
	Pará	4	1.0%
	Tocantins	1	0.2%
	Roraima	0	0.0%
Place of birth	North	144	44.8%
	Northwest	29	9.0%
	South	58	18.0%
	Southeast	56	17.4%
	Center-west	34	10.6%
		Average	Standard deviation
Age at diagnosis	Years	49	12,32

Table 2 Histopathological characteristics and treatment of patients with breast cancer treated at *Hospital de Amor da Amazônia*, Porto Velho - RO between 2012 and 2021.

Clinical-pathological characteristics		n	%
Histology	IDC	338	80.9%
	ILC	22	5.3%
	DCIS	35	8.4%
	Special subtypes	23	5.5%
Staging	0	38	10.1%
	I	73	19.3%
	II	123	32.5%
	III	120	31.7%
	IV	24	6.3%
immunohistochemistry subtype	Luminal A	133	32.7%
	Luminal B	102	25.1%
	Her 2 enriched	79	19.4%
	Triple negative	52	12.8%
	Not applicable*	37	9.1%
	Uninformed	4	1.0%
Neoadjuvant chemotherapy	No	184	46.1%
	Yes	158	39.6%
	Not applicable	55	13.8%
	Uninformed	2	0.5%
Adjuvant chemotherapy	No	159	45.2%
	Yes	131	37.2%
	Not applicable	58	16.5%
	Uninformed	4	1.1%
Radiotherapy	No	45	12.8%
	Yes	286	81.5%
	Not applicable	14	4.0%
	Uninformed	6	1.7%
Surgery	No	27	6.6%
	Yes	373	91.2%
	Not applicable	7	1.7%
	Uninformed	2	0.5%
Endocrine therapy	No	98	27.5%
	Yes	256	71.8%
	Uninformed	3	0.8%
Target therapy	Yes	82	21.2%
	No	304	78.6%

Table 3 Correlation between age and socioeconomic, histopathological and treatment variables of patients with breast cancer treated at *Hospital de Amor da Amazônia*, Porto Velho – RO between 2012 and 2021.

		Age				p-value n
		≤40		>40 years		
		years				
		n	%	n	%	
Color/race	Undefined	6	6.3%	20	6.4%	0.542
	White	15	15.6%	58	18.6%	
	Black	1	1.0%	15	4.8%	
	Asian	1	1.0%	2	0.6%	
	Brown	71	74.0%	210	67.5%	
	Indigenous	0	0.0%	0	0.0%	
	Other	0	0.0%	2	0.6%	
	Uninformed	2	2.1%	4	1.3%	
Education	Undefined	6	6.2%	13	4.2%	b
	Illiterate	0	0.0%	15	4.8%	
	Primary school	20	20.6%	116	37.1%	
	Secondary school	29	29.9%	63	20.2%	
	University degree	25	25.8%	54	17.3%	
	Postgraduate	5	5.1%	14	4.5%	
	Uninformed	12	12.4%	37	11.9%	
Staging	0	4	4.4%	33	11.6%	0.000
	I	7	7.7%	66	23.2%	
	II	30	33.0%	92	32.4%	
	III	43	47.3%	76	26.8%	
	IV	7	7.7%	17	6.0%	
Immunohistochemistry subtype	Luminal A	18	19.1%	114	36.8%	0.000
	Luminal B	25	26.6%	77	24.8%	
	Herr2 enriched	20	21.3%	58	18.7%	
	Triple negative	26	27.7%	26	8.4%	
	Not applicable*	4	4.3%	32	10.3%	
	Uninformed	1	1.1%	3	1.0%	
Neoadjuvant chemotherapy	No	31	33.3%	152	50.2%	0.005
	Yes	51	54.8%	106	35.0%	
	Not applicable	11	11.8%	43	14.2%	
	Uninformed	0	0.0%	2	0.7%	
Genetic counseling	No	56	61.5%	272	95.8%	0.001
	Yes	35	38.5%	12	4.2%	

Table 4 Main mutations identified in patients who underwent genetic testing for germline *, **, *** mutations found in the same patient; +: variant confirmed by MLPA.

Variant subtype	Gene	Identified variant	Phenotypic effect	Genotype
Pathogenic	RAD51C ⁺	c.404C>A	(p. Cys135Tyr)	
	BRCA1 [*]	c.181T>G	(p. Cys61Gly)	
	BRCA1	c.5463_5464insT	(p. His1822fs))	
	BRCA2	c.3975_3978dup	(p. Ala1327fs)	
	ATM	c.8814_8824del	(p. Met2938fs)	
	PALB2	c.43G>T	(p. Glu15Ter)	
	PMS2	c.2182_2184delinsG	(p. Thr728Alafs)	
	CHEK2 ^{*** + **}	deleção do éxon 9		
Variants of uncertain significance (VUS)	ATM	c.8726G>C	(p.Arg2909Thr)	Heterozygosity
	ATM	c.4012A>G	(p.Ser1338Gly)	
	BRCA1 ^{***}	Duplication of exons 1 and 2		
	BRCA2	c.8942A>G	(p.Glu2981Gly)	
	BRCA2 ⁺	c.2232A>C	(p.Ser744=)	
	BRCA2 [*]	c.6940A>G	(p. Thr2314Ala)	
	CHEK2	c.962A>C	(p.Glu321Ala)	
	TSC2 ^{**}	c.661G>A	(p.Val221Met)	
	TSC2 ^{**}	c.4216G>A	(p.Asp1406Asn)	
	ERCC5 ^{**}	c.2164G>Ap	(p.Glu722Lys)	
	FANCL ^{**}	c.1096_1099dup	(p. Thr367fs)	
	MSH2	c.605C>T	(p.Pro202Leu)	
	MLH1	c.1487C>G	(p.Pro496Arg)	
	MSH6	c.3209G>A	(p.Gly1070Asp)	
	PMS2	c.1004A>G	(p.Asn335Ser)	
	BRIP1	c.545A>G	(p.Asn182Ser)	

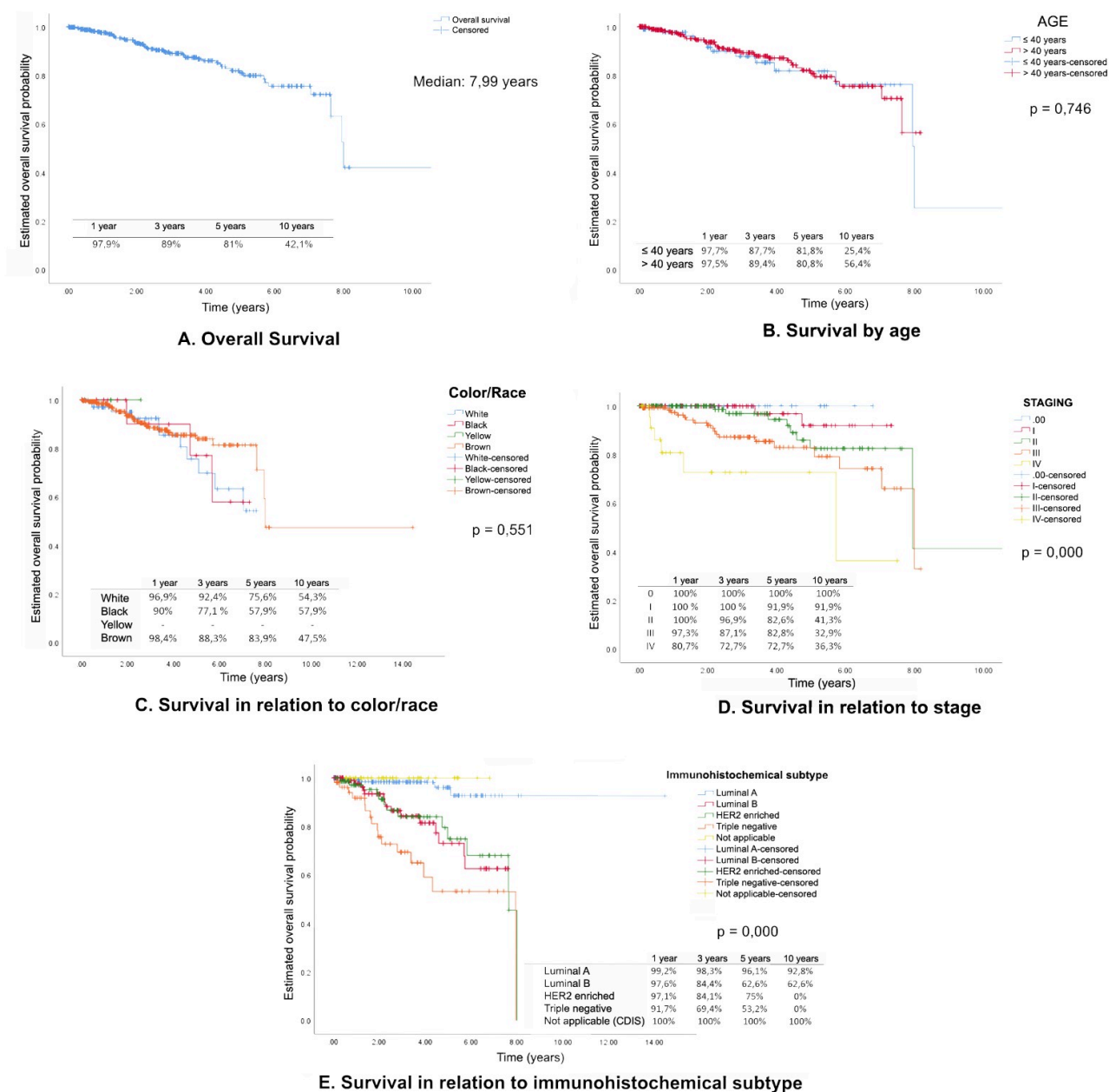


Figure 1. Analysis of overall survival and relationship with variables of patients with breast cancer treated at *Hospital de Amor da Amazônia*, Porto Velho – RO between 2012 and 2021.