



UNIVERSIDADE DO VALE DO TAQUARI - UNIVATES

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, EXTENSÃO E PÓS-GRADUAÇÃO – PROPEX

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS – PPGCM

**RELAÇÃO DA PANDEMIA DE COVID-19 NO ESTADIAMENTO AO DIAGNÓSTICO DE
CÂNCER DE MAMA ENTRE AS MULHERES ATENDIDAS EM SERVIÇO DE
REFERÊNCIA EM ONCOLOGIA DO VALE DO TAQUARI**

CAMILA DAGOSTIM JEREMIAS

Lajeado/RS, março de 2023

Camila Dagostim Jeremias

**RELAÇÃO DA PANDEMIA DE COVID-19 NO ESTADIAMENTO AO
DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA ENTRE AS MULHERES ATENDIDAS EM
SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM ONCOLOGIA DO VALE DO TAQUARI**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas (PPGCM) da
Universidade do Vale do Taquari - Univates para a
obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas

Orientador: Prof. Dr. André Anjos da Silva

Lajeado/RS, março de 2023

Camila Dagostim Jeremias

**RELAÇÃO DA PANDEMIA DE COVID-19 NO ESTADIAMENTO AO
DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA ENTRE AS MULHERES ATENDIDAS EM
SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM ONCOLOGIA DO VALE DO TAQUARI**

A Banca Examinadora abaixo aprova a Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Vale do Taquari - Univates, como parte da exigência para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas:

Prof. Dr. André Anjos da Silva - orientador
Universidade do Vale do Taquari - Univates

Prof. Dra. Joana Bucker
Universidade do Vale do Taquari - Univates

Prof. Dra. Geórgia Muccillo Dexheimer
Universidade do Vale do Taquari - Univates

Prof. Dra. Livia d'Ávila Paskulin

Lajeado/RS, 22 de março de 2023

RESUMO

O câncer de mama representa a neoplasia mais frequente e a principal causa de mortalidade entre as mulheres em todo o mundo. As opções terapêuticas e sobrevida estão diretamente relacionadas ao estágio da doença no momento do diagnóstico. O declínio significativo nos exames de rastreamento para o câncer de mama a partir março de 2020 devido às mudanças nas recomendações aos sistemas de saúde frente à pandemia de COVID-19 pode impactar negativamente nos números de diagnósticos precoces da doença.

Objetivo: comparar a distribuição do estágio ao diagnóstico de câncer de mama invasor durante a pandemia de COVID-19 (referindo-se aos diagnósticos entre 1º de janeiro de 2020 a 31 de março de 2022) com um controle histórico do período pré pandêmico (referindo-se aos diagnósticos entre 1º de janeiro de 2018 a 31 de dezembro de 2019).

Métodos: estudo observacional, transversal e retrospectivo no qual foram analisadas 127 mulheres com diagnóstico de carcinoma de mama invasivo confirmado por exame anatomopatológico, atendidas e tratadas em um centro de atendimento privado e de saúde suplementar de referência em oncologia do Vale do Taquari, no período de 1º de janeiro de 2018 a 31 de março de 2022. Excluíram-se indivíduos com idade inferior a 18 anos, pacientes do sexo masculino, diagnóstico de cânceres primários em outros sítios ou cânceres recidivados e indivíduos procedentes de municípios não pertencentes ao Vale do Taquari. A análise do *qui-quadrado* foi usada para comparar as distribuições no momento do diagnóstico. **Resultados:** houve 57 pacientes diagnosticadas com câncer de mama na pré pandemia (2018-2019) e 70 pacientes durante a pandemia (2020-2022). A proporção de pacientes diagnosticadas com doença em estágio inicial reduziu durante a pandemia de COVID-19 (32% vs 28%; $p=0.70$) e aumentou a prevalência em estágio avançado (5% vs 13%; $p=0.16$), mas essa diferença não foi estatisticamente significativa em nenhum dos estágios clínicos. Houve ainda uma maior percentagem de pacientes diagnosticadas com o fenótipo triplo negativo durante a pandemia (4% vs 13%; $p=0.04$).

Conclusões: pacientes tinham maior probabilidade de serem diagnosticadas com câncer de mama em estágio avançado após o desligamento global devido à pandemia de COVID-19, especialmente no fenótipo triplo negativo. Esses dados levantam preocupações significativas em relação ao impacto da pandemia de COVID-19 nos diagnósticos de câncer e nos resultados de longo prazo, principalmente em subtipos histológicos com piores prognósticos.

Palavras-chave: câncer de mama; COVID-19; estadiamento; pandemia.

ABSTRACT

Breast cancer represents the most frequent neoplasm and the main cause of mortality among women worldwide. Therapeutic options and survival are directly related to the stage of the disease at the time of diagnosis. The number of early diagnoses may be negatively impacted by the significant decline in screening tests for breast cancer from March 2020 due to changes in recommendations to health systems in the face of the COVID-19 pandemic.

Objective: To compare the distribution of stage at diagnosis of invasive breast cancer during the COVID-19 pandemic (diagnoses between January 1, 2020 and March 31, 2022) with a historical control of the pre-pandemic period (diagnoses from January 1, 2018 to December 31, 2019).

Methods: An observational, cross-sectional and retrospective study in which 127 women with a diagnosis of invasive breast cancer confirmed by anatomopathological examination were assisted and treated at a private and supplementary health care center of reference in oncology in Vale do Taquari, from January 1, 2018 to March 31, 2022. Patients younger than 18 years, male, diagnosed with primary cancers in other sites or recurrent cancers and individuals from cities outside Vale do Taquari were excluded. Chi-square analysis was used to compare distributions at diagnosis.

Results: There were 57 patients diagnosed with breast cancer in the pre-pandemic (2018-2019) and 70 patients during the pandemic period (2020-2022). The proportion of patients diagnosed with early stage disease decreased during the COVID-19 pandemic (32% vs 28%; $p=0.70$) and increased in advanced stage prevalence (5% vs 13%; $p=0.16$), however this difference was not statistically significant in any of the clinical stages. There was still a higher percentage of patients diagnosed with the triple negative phenotype during the pandemic (4% vs 13%; $p=0.04$).

Conclusions: Patients were more likely to be diagnosed with advanced breast cancer after the global shutdown due to the COVID-19 pandemic, especially the triple negative phenotype. These data raise significant concerns regarding the impact of the pandemic period on cancer diagnoses and long-term outcomes, mainly in histological subtypes with poorer prognoses.

Keywords: breast cancer; COVID-19; pandemic; staging.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação TNM	17
Tabela 2 - Distribuição de casos de câncer de mama diagnosticados anualmente	26
Tabela 3 - Características clínicas e sociodemográficas das pacientes	26
Tabela 4 - Distribuição de casos de câncer de mama de acordo com o estadiamento ao diagnóstico no período pré pandemia de COVID-19 e durante a pandemia	28
Tabela 5 - Distribuição de casos de câncer de mama de acordo com o perfil imunohistoquímico no período pré pandemia de COVID-19 e durante a pandemia	28
Tabela 6 - Perfil imunohistoquímico em pacientes jovens (idade inferior a 40 anos) .	29
Tabela 7 - Estratificação de perfil imunohistoquímico vs estadiamento ao diagnóstico anualmente	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDI	Carcinoma ductal invasor
CID-10	Classificação internacional de doenças 10ª edição
CLI	Carcinoma lobular invasor
CM	Câncer de mama
COVID-19	Doença do coronavírus 19
EC	Estadiamento clínico
EP	Estadiamento patológico
FISH teste	<i>Fluorescence in situ hybridization</i>
GLOBOCAN	<i>Global cancer observatory</i>
HER-2	<i>Human epidermal growth factor receptor-type 2</i> (receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano)
IBGE	Instituto brasileiro de geografia estatística
IHQ	Imunohistoquímica
IMC	Índice de massa corporal
INCA	Instituto Nacional do Câncer
OMS	Organização Mundial da Saúde
RS	Rio Grande do Sul
SARS-CoV-2	Síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2
TN	Triplo negativo
VUS	Variantes de significado indeterminado

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	9
1.1 Tema	10
1.2 Delimitação do Tema	10
1.3 Problema	10
1.4 Hipótese	10
1.5 Objetivos	10
1.5.1 Objetivo Geral	10
1.5.2 Objetivos Específicos	11
1.6 Justificativa	11
REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1 Histologia do Câncer de Mama	14
2.2 Perfil Imunohistoquímico do Câncer de Mama	14
2.3 Estadiamento do Câncer de Mama	15
2.4 Fatores de risco para o desenvolvimento do Câncer de Mama	18
2.5 Modalidades Terapêuticas no Câncer de Mama	20
MATERIAIS E MÉTODOS	22
3.1 Delineamento	23
3.2 População estudada	23
3.3 Análise dos dados	24
3.4 Aspectos Éticos	24
RESULTADOS	25
DISCUSSÃO	30
CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

INTRODUÇÃO

Estatísticas recentes publicadas no ano de 2020 pelo *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) registram 19,3 milhões de novos diagnósticos de cânceres naquele ano, com quase 10 milhões de mortes relacionadas a doença (GLOBOCAN, 2020). O câncer de mama representa a neoplasia maligna mais comumente diagnosticada, excluindo-se o câncer de pele não melanoma, representando um problema de saúde pública em escala mundial (GLOBOCAN, 2020).

No relatório anual sobre o câncer no Brasil, publicado em novembro de 2022 pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de mama permaneceu o mais incidente, com as taxas mais altas registradas nas regiões Sudeste e Sul do país (INCA, 2022). Para o ano de 2023, são esperados 73.610 novos diagnósticos de câncer de mama, o que representa uma incidência de 41,89 casos por 100.000 mulheres (INCA, 2022). Além disso, o câncer de mama corresponde a principal causa de morte por câncer na população feminina em todas as regiões brasileiras, exceto na região Norte (INCA, 2022).

A mortalidade pelo câncer de mama é diretamente influenciada pelo estágio ao diagnóstico. Dessa forma, a adoção de estratégias que permitam a detecção precoce do câncer de mama são essenciais. Nesse cenário, a mamografia de rastreamento representa a principal e mais eficaz ferramenta para o diagnóstico precoce, com impacto na redução da mortalidade pelo câncer de mama (NYSTROM L, et al, 2002).

Com a chegada da pandemia de COVID-19, no início de 2020, diversas rotinas dos serviços de saúde foram modificadas e o número de mamografias de rastreamento realizadas em todo o mundo sofreu uma queda significativa, despertando um alerta sobre as consequências drásticas dos diagnósticos mais tardios de câncer de mama (BESSA J, 2021). No Brasil, durante o ano de 2020, observou-se uma redução de cerca de 41% no número de mamografias de rastreamento realizadas no Sistema Único de Saúde (SUS) quando comparados aos anos anteriores à pandemia (INCA, 2022). No estado do Rio Grande do Sul, essa queda foi de aproximadamente 31% (INCA, 2022). Em 2021, o número de mamografias realizadas em território nacional voltou a aumentar, porém ainda impactado pela pandemia (INCA, 2022). Essas reduções no número de exames de rastreamento do câncer de mama

durante os anos mais assolados pela pandemia de COVID-19 podem levar a uma maior quantidade de pacientes diagnosticadas em estágios avançados da doença, acarretando em menores taxas de cura e com provável impacto na mortalidade por câncer de mama nos próximos anos. No entanto, os dados provindos da pandemia de COVID-19 ainda são inestimáveis e não completamente elucidados, sendo necessário a elaboração de novas pesquisas que tenham como objetivo o estudo dos prejuízos provindos dessa situação.

1.1 Tema

Análise do estadiamento ao diagnóstico de mulheres com câncer de mama invasor no período de 2018 e 2019 em relação aos anos de pandemia de COVID-19 (a partir de 1º de janeiro de 2020 a 31 de março de 2022).

1.2 Delimitação do Tema

Verificar a relação da pandemia de COVID-19 com o estadiamento ao diagnóstico de mulheres com câncer de mama invasor.

1.3 Problema

A pandemia de COVID-19 se relaciona com estágios de câncer de mama invasor mais avançados ao diagnóstico entre as mulheres do Vale do Taquari em relação aos dois anos anteriores à pandemia?

1.4 Hipótese

Propõe-se que as mudanças nas rotinas dos serviços de saúde e as reduções no número de mamografias de rastreamento para o câncer de mama durante os anos de pandemia de COVID-19 poderiam influenciar em estágios mais avançados de câncer de mama ao diagnóstico.

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivo Geral

Comparar a distribuição do estágio ao diagnóstico de câncer de mama invasor durante a pandemia de COVID-19 (referindo-se aos diagnósticos entre 1º de janeiro de 2020 a 31 de março de 2022) com um controle histórico do período pré pandêmico (referindo-se aos diagnósticos entre 1º de janeiro de 2018 a 31 de dezembro de 2019) entre mulheres atendidas

e tratadas em serviço privado de referência em oncologia do Vale do Taquari - RS.

1.5.2 Objetivos Específicos

- Identificar as principais características epidemiológicas, histológicas, imunohistoquímicas e modalidades terapêuticas das pacientes diagnosticadas com câncer de mama invasor, na amostra selecionada;
- Correlacionar o estágio ao diagnóstico de subtipos histológicos mais agressivos de câncer de mama (HER-2 hiperexpresso e triplo negativo) em mulheres jovens (idade inferior a 40 anos), na amostra selecionada.

1.6 Justificativa

Expandir pesquisas na oncologia mamária permite novos conhecimentos do câncer mais comum entre as mulheres em todo o mundo e uma das principais causas de mortalidade. Para essas pacientes, o diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento são importantes para melhores resultados e sobrevida.

Com a rápida disseminação do coronavírus ao final do ano de 2019 e o decreto de pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2020, uma série de medidas foram instituídas com a finalidade de reduzir o risco de colapso do sistema de saúde. Essas recomendações incluíam a redução da maioria dos serviços de saúde eletivos, proporcionando também uma queda significativa nos exames de rastreamento do câncer e na investigação de novos casos, principalmente nos primeiros meses de 2020. Ainda não existem dados quanto ao impacto dessa redução em relação aos atrasos no diagnóstico, realidade que levanta preocupações sobre a possível reversão de décadas de progresso no diagnóstico precoce do câncer de mama, podendo se traduzir em piores desfechos oncológicos a longo prazo.

REFERENCIAL TEÓRICO

Ao final do ano de 2019, uma nova cepa de coronavírus foi identificada como agente responsável por uma série de casos de pneumonia na cidade de Wuhan, na China (YU J, 2020). Com a rápida propagação da doença e o aumento crescente no número de casos em outros países, a Organização Mundial da Saúde (OMS) designou, em fevereiro de 2020, a doença COVID-19, causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (OMS, 2020). Em março daquele mesmo ano, a OMS decretou um estado de pandemia de COVID-19, enfatizando a gravidade da situação mundial (OMS, 2020). O Brasil foi um dos países mais afetados pela doença, com quase 36 milhões de casos confirmados e cerca de 690 mil óbitos (Data SUS, 2022).

Diante da rápida disseminação do vírus e estado de pandemia, inúmeras ações para detecção da infecção e prevenção da propagação foram mundialmente adotadas, incluindo orientações de isolamento social, impactando todas as áreas da vida diária, com abrangência também a assistência de saúde. No início do ano de 2020, entidades internacionais, entre elas a *American Cancer Society* (ACS) e a *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), emitiram recomendações de adiamento da maioria dos exames de rastreamento de câncer, incluindo as mamografias (BAKOUNY Z, 2021). Como resultado, houve uma redução drástica nos exames de rastreamento do câncer de mama ocorridos, especialmente, nos primeiros meses da pandemia de COVID-19 em comparação ao ano anterior (CHEN RC, 2021). No Brasil, a queda no número de exames de rastreamento, consultas médicas e tratamentos oncológicos também foi significativa. Dados publicados recentemente pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) registraram uma redução de 41% no número de mamografias de rastreamento para o câncer de mama realizadas durante o ano de 2020 em comparação aos anos anteriores (INCA, 2022). A produção de mamografias com finalidade diagnóstica realizadas no Sistema Único de Saúde (SUS) também sofreu redução no período de 2020, sendo essa queda proporcionalmente inferior quando comparada aos exames de rastreamento (INCA, 2022).

O impacto a longo prazo da interrupção temporária dos exames de rastreamento e dos tratamentos oncológicos ainda são desconhecidos. Estudo conduzido na Inglaterra estima que o número de óbitos por câncer naquele país deve aumentar 20% em decorrência dos atrasos

nos diagnósticos ou tratamentos de casos novos de cânceres durante o período da pandemia de COVID-19 (LAI A, 2020). Isso deve-se ao fato de que os cânceres em geral, incluindo o câncer de mama, quando detectados em exames de rastreamento, tendem a apresentar melhores prognósticos em relação àqueles evidenciados ao exame clínico (JOENSUU H, 2004). Informações relacionadas ao estadiamento de câncer de mama no Brasil ao longo das últimas décadas, demonstram um aumento na proporção de diagnósticos em estágios iniciais; contudo, aproximadamente 40% das mulheres brasileiras ainda são diagnosticadas em fases avançadas (estágios III e IV) (INCA, 2020).

O câncer de mama representa a neoplasia maligna mais incidente em todo o mundo (excluindo-se o câncer de pele não melanoma) e a principal causa de mortalidade entre as mulheres (GLOBOCAN, 2020). No Brasil, a prevalência e a incidência do câncer de mama têm aumentado progressivamente nos últimos anos, sendo estimados para o ano de 2023, 73.610 novos diagnósticos da doença, o que representa uma taxa de incidência de 41,89 casos por 100.000 mulheres (INCA, 2022). As maiores taxas de ocorrência são registradas nas regiões Sul e Sudeste do país (INCA, 2022), sendo Porto Alegre a cidade brasileira com a maior incidência de câncer de mama (CALEFFI M, 2020). Além disso, o câncer de mama corresponde a principal causa de morte por câncer na população feminina em todas as regiões brasileiras, exceto na região Norte, local em que o câncer de colo do útero ainda ocupa a primeira colocação (INCA, 2022). Estudo conduzido recentemente demonstrou uma tendência ao aumento da mortalidade por câncer de mama também entre as mulheres jovens, com diferenças significativas entre as cinco principais regiões brasileiras, sendo a maior taxa média de mortalidade registrada na região Sul do País (16,4 por 100.000 mulheres) (CALEFFI M, 2020).

No Brasil, a mediana de idade ao diagnóstico do câncer de mama é de 53 a 55 anos (FRANZOI MA, 2019), sendo incomum em mulheres jovens (com idade inferior a 40 anos) nos países desenvolvidos. Na América Latina, entretanto, o câncer de mama é diagnosticado em idade mais precoce quando comparado a pacientes de países de alta renda, com mulheres diagnosticadas em idade inferior a 40 anos representando cerca de 20% dos novos casos (FRANZOI MA, 2019). Uma importante análise do estudo conduzido pelo Grupo Brasileiro de Estudos em Câncer de mama (GBECAM), AMAZONA III, que incluiu 2.888 mulheres com diagnóstico de câncer de mama invasivo, observou que 17% delas se apresentaram com idade inferior a 40 anos ao diagnóstico (FRANZOI MA, 2019).

Quando diagnosticado precocemente, o câncer de mama é uma doença potencialmente

curável. Nesse cenário, os exames de rastreamento representam uma das mais seguras e eficazes estratégias de identificação do câncer de mama em estágio inicial, permitindo o diagnóstico em mulheres ainda assintomáticas. A mamografia representa o exame de rastreamento mais eficaz para a detecção precoce do câncer de mama em mulheres assintomáticas e o único com impacto em redução da mortalidade pela doença (INCA, 2022). No Brasil, o Ministério da Saúde ainda recomenda a realização da mamografia de rastreamento para a população em geral, isto é, sem outros fatores de risco significativos, na faixa etária de 50 a 69 anos; confrontando as orientações de outras entidades internacionais, que preconizam o seu início a partir dos 40 anos. Esse exame também está indicado para mulheres sintomáticas e com achados clínicos suspeitos de câncer de mama, independente da idade. Entretanto, o acesso aos exames de rastreamento e diagnósticos ainda é desigual no Brasil, sugerindo que a alta mortalidade ainda existente pelo câncer de mama no Brasil pode estar relacionada ao tipo de assistência à saúde disponível (CALEFFI M, 2019). Mulheres tratadas no sistema público de saúde apresentam um tempo significativamente mais longo do diagnóstico ao tratamento, piores desfechos e menor sobrevida livre de doença em relação às aquelas da saúde suplementar (CALEFFI M, 2019).

2.1 Histologia do Câncer de Mama

Os carcinomas invasores da mama consistem em dois subtipos histológicos mais frequentes: carcinomas ductais e carcinomas lobulares. O carcinoma ductal invasor da mama (CDI) é o subtipo histológico mais comum, representando cerca de 90% dos casos; seguido do carcinoma lobular invasor (CLI), correspondendo a cerca de 8% dos diagnósticos (VO TN, 2006). No Brasil, cerca de 92% das mulheres são diagnosticadas com CDI e 6,5% com CLI, com uma mínima percentagem entre os demais subtipos histológicos considerados raros, incluindo carcinomas medulares, apócrinos e adenóide cístico (SIMON SD, 2019).

2.2 Perfil Imunohistoquímico do Câncer de Mama

Atualmente, caracteriza-se o câncer de mama como um grupo de doenças com diferentes padrões moleculares, identificados por perfis de expressão gênica, imunohistoquímica, proteômica, sequenciamento de última geração e outras técnicas moleculares. Cada um desses diferentes perfis moleculares apresentam-se com prognósticos e padrões de recorrência distintos, fato que permitiu a validação de alguns biomarcadores de prognóstico e de previsão de benefício ou resistência aos tratamentos. Esses biomarcadores

incluem os receptores hormonais (receptores de estrogênio e/ou progesterona) e o receptor do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2). Baseado na expressão ou ausência desses biomarcadores pela técnica de imunohistoquímica, os cânceres de mama são subdivididos em: carcinomas luminais, àqueles com expressão do receptor de estrogênio $\geq 1\%$; carcinomas HER-2 enriquecidos ou hiperexpressos, àqueles com expressão da proteína HER-2 na membrana celular das células tumorais em 3+ ou teste de hibridização *in situ* positivo, podendo também cursar com expressão de receptor de estrogênio (WOLFF AC, 2018); e, por fim, carcinomas triplo negativos, caracterizados pela ausência de receptores hormonais e ausência de hiperexpressão ou mutação de HER-2. Na oncologia mamária atual, essa subdivisão imunohistoquímica é essencial, ditando modalidades terapêuticas, regimes de tratamentos, taxas de respostas, prognóstico, risco de recorrência e sobrevida à longo prazo.

Os carcinomas luminais correspondem a maioria dos diagnósticos de cânceres de mama, representando cerca de 60% dos casos; seguido dos tumores triplo negativos, diagnosticados em aproximadamente 15% a 20% das mulheres e dos HER-2 hiperexpressos, compondo os demais 10% a 15% (PARISE CA, 2009). O fenótipo triplo negativo corresponde ao grupo com o pior prognóstico, rápido crescimento e frequentes diagnósticos em estágios avançados. Em comparação com o câncer de mama com expressão de receptor de estrogênio, os carcinomas triplo negativos são mais comumente diagnosticados em mulheres com idade inferior a 40 anos (TRIVERS KF, 2009). Até 20% das pacientes com esse diagnóstico apresentam mutação em genes de suscetibilidade ao câncer de mama, particularmente o BRCA 1. Atualmente, recomenda-se que todas as mulheres com câncer de mama triplo negativo, independente da idade ao diagnóstico, sejam submetidas a painéis multigênicos para avaliação de predisposição ao câncer de mama e/ou ovário.

2.3 Estadiamento do Câncer de Mama

O estadiamento do câncer de mama deve ser realizado em todas as pacientes com base na história clínica, exame físico e de imagem, sendo determinante para as decisões terapêuticas, incluindo definições cirúrgicas e indicações de terapias sistêmicas. A classificação do estadiamento baseia-se no sistema TNM e objetiva o fornecimento de uma nomenclatura padrão e uma estimativa de prognóstico para as pacientes recém-diagnosticadas, incluindo dados referentes ao tamanho do tumor (T), comprometimento linfonodal (N) e presença de lesões metastáticas à distância (M), classificando em estágios I, II, III e IV (AMIN MB et al, 2017). O agrupamento TNM deve ser utilizado, portanto, para todas as

pacientes e em todo o mundo, ditando planejamentos terapêuticos e prognósticos, com piores desfechos de sobrevida observados nas pacientes diagnosticadas em estágios mais avançados (III e IV).

Abaixo segue, de modo simplificado, a classificação TNM:

T: tamanho do tumor.

T1: $T \leq 20$ mm na maior dimensão da lesão;

T2: > 20 e ≤ 50 mm;

T3: > 50 mm;

T4: qualquer tamanho, com extensão direta para a parede torácica e/ou pele ou câncer inflamatório.

N: comprometimento linfonodal. Inclui linfonodos identificados por exame de imagem ou exame clínico com características altamente suspeitas de comprometimento tumoral (clínico N - cN) ou

presença de metástase confirmada por histologia (patológico N - pN).

cN0: sem metástase regional (por exame físico ou imagem);

cN1: metástase para linfonodos axilares ipsilaterais móveis níveis I e II;

cN2: metástase para linfonodos ipsilaterais níveis I e II que são clinicamente fixos ou coalescentes ou metástase para linfonodos da mama interna na ausência de metástases axilar;

cN3: metástase para linfonodos da cadeia infraclavicular ipsilateral (nível III), com ou sem envolvimento da cadeia axilar (nível I ou II) ou metástase clinicamente aparente na cadeia mama

interna ipsilateral, na presença de metástase clinicamente positiva na região axilar ou metástase na

cadeia supraclavicular ipsilateral, com ou sem envolvimento da cadeia axilar ou mama interna;

pN0: ausência de metástase linfonodal ou presença de células isoladas somente;

pN0(i+): células tumorais isoladas somente com conglomerado de células não maior que 0,2mm em LN regional;

pN1: micrometástase ou metástases em 1 a 3 linfonodos axilares e/ou linfonodo da mama interna clinicamente negativo com micro ou macrometástases por linfonodo sentinela;

pN1mi: micrometástase (aproximadamente 200 células, maior que 0,2 mm, mas nenhuma maior que 2 mm);

pN2: metástase em 4 a 9 linfonodos axilares ou linfonodo da mama interna ipsilateral positivo por imagem, na ausência de envolvimento linfonodal axilar;

pN3: metástase em 10 ou mais linfonodos axilares ou em linfonodo infraclavicular (nível III) ou linfonodo da mama interna positivo por imagem na presença de 1 ou mais linfonodos do nível I ou II; ou em mais de 3 linfonodos axilares e micro ou macrometástase em linfonodo sentinela da mama interna ipsilateral, clinicamente negativo.

M: lesões metastáticas à distância.

M0: ausência de metástases à distância;

M1: metástases à distância detectadas por critério clínico ou radiológico.

Tabela 1 - Classificação TNM

T	N	M	Estágio
T1	N0	M0	IA
T0	N1 micrometastático	M0	IB
T1	N1 micrometastático	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N1	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: AMIN MB et al, 2017.

2.4 Fatores de risco para o desenvolvimento do Câncer de Mama

O câncer de mama é uma doença multifatorial e a maioria dos casos são diagnósticos esporádicos. O risco de desenvolvimento do câncer de mama aumenta com a idade e o envelhecimento celular, sendo raramente diagnosticado em idade inferior a 40 anos. De acordo com publicações realizadas com base no banco de dados do sistema de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais dos EUA (SEER), a probabilidade de uma mulher desenvolver câncer de mama ao longo da vida, excluindo-se àquelas com alto risco por predisposição hereditária ao câncer, pode chegar a 7% acima dos 70 anos (SIEGEL RL, 2021). Além disso, o sedentarismo e o índice de massa corporal (IMC) $> 30 \text{ Kg/m}^2$ relacionam-se com aumento geral na incidência, morbidade e mortalidade por câncer de mama, especialmente entre as mulheres pós menopáusicas (ELIASSEN AH, 2006). A história ginecológica, especialmente idade precoce da menarca (primeira menstruação) e menopausa tardia (última menstruação), também estão associadas a um risco aumentado de desenvolvimento de câncer de mama, especialmente os carcinomas luminais (RITTE R, 2012).

Cerca de 5% a 15% dos diagnósticos estão relacionados a alterações genéticas de predisposição hereditária ao câncer. Uma história familiar fortemente positiva, definida como a presença de familiares de 1º e 2º graus com diagnóstico de câncer de mama e/ou ovário, influencia o risco de desenvolvimento da doença, especialmente quando existem múltiplos familiares comprometidos e com diagnósticos em idade precoce. Mutações da linhagem germinativa nos genes *BRCA 1*, *BRCA 2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN* e *TP53*, além de outros genes, são responsáveis por um risco substancialmente maior de desenvolvimento da doença ao longo da vida. Estudo de coorte prospectivo publicado em 2017 avaliou 6 mil pacientes com mutação no gene *BRCA 1* e quase 4 mil pacientes com mutação no gene *BRCA 2*. Durante o período do acompanhamento, o risco de desenvolvimento de câncer de mama até os 80 anos foi de 72% entre àquelas com mutação no gene *BRCA 1* e de 69% entre as mulheres mutadas em *BRCA 2* (KUCHENBAECKER KB, 2017).

Os principais critérios para solicitação de painel multigênico para avaliação de risco de câncer de mama e ovário hereditários no Brasil incluem:

1. mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama quando preenchido pelo menos um dos seguintes critérios:

a. diagnóstico de câncer de mama em idade ≤ 35 anos;

b. diagnóstico de câncer de mama em idade ≤ 50 anos e mais um dos seguintes critérios:

I. um segundo tumor primário da mama;

II. ≥ 1 familiar de 1º, 2º e 3º graus com câncer de mama e/ou ovário;

c. diagnóstico de câncer de mama triplo negativo, em qualquer idade;

d. diagnóstico de câncer de mama em qualquer idade e mais um dos seguintes:

I. ≥ 1 familiar de 1º, 2º e 3º graus com câncer de mama feminino em idade ≤ 50 anos;

II. ≥ 1 familiar de 1º, 2º e 3º graus com câncer de mama masculino em qualquer idade;

III. ≥ 1 familiar de 1º, 2º e 3º graus com câncer de ovário em qualquer idade;

IV. ≥ 2 familiares de 1º, 2º e 3º graus do mesmo lado da família com câncer de mama em qualquer idade;

V. ≥ 2 familiares de 1º, 2º e 3º graus do mesmo lado da família com câncer de pâncreas ou próstata (escore de Gleason > 7) em qualquer idade.

2. mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de ovário (tumor epitelial) em qualquer idade e independente da história familiar.

3. homens com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama em qualquer idade e independente da história familiar.

4. pacientes com câncer de pâncreas e ≥ 2 familiares de 1º, 2º e 3º graus do mesmo lado da família com câncer de mama e/ou ovário e/ou pâncreas ou próstata (escore de Gleason ≥ 7) em qualquer idade.

5. pacientes com câncer de próstata (escore de Gleason ≥ 7) e ≥ 2 familiares de 1º, 2º e 3º graus do mesmo lado da família com câncer de mama e/ou ovário e/ou pâncreas ou próstata (escore de Gleason ≥ 7) em qualquer idade.

6. teste das 3 mutações fundadoras Ashkenazi nos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes de origem judaica Ashkenazi quando preenchido pelo menos um dos seguintes critérios:

a. câncer de mama em qualquer idade e independente da história familiar;

b. câncer de ovário em qualquer idade e independente da história familiar;

c. câncer de pâncreas em qualquer idade com ≥ 1 familiar de 1º, 2º e 3º graus com câncer de mama, ovário, pâncreas ou próstata (escore Gleason ≥ 7).

7. pacientes maiores de 18 anos, diagnosticados ou não com câncer, independente do sexo, quando houver mutação deletéria em BRCA1 ou BRCA2 em familiar de 1º, 2º e 3º graus.

8. mulheres com câncer de mama isolado, que tenham estrutura familiar limitada. Estrutura familiar limitada é a ausência, em pelo menos um dos ramos (materno ou paterno) da família,

de pelo menos 2 mulheres familiares de 1º, 2º ou 3º graus que tenham vivido além dos 45 anos de idade no momento da avaliação. Incluem-se nesta descrição mulheres que desconhecem dados de sua família biológica.

Atualmente, a busca pela identificação das pacientes com predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou ovário e a solicitação de painel multigênico deve ser cada vez mais encorajado e incorporado na prática clínica, especialmente porque essa conduta pode modificar a história dessas mulheres, com rastreamentos individualizados, procedimentos cirúrgicos redutores de risco e terapêuticas específicas.

2.5 Modalidades Terapêuticas no Câncer de Mama

A escolha do tratamento do câncer de mama, seja local ou sistêmico, deve considerar o estágio ao diagnóstico, subtipo molecular, riscos de recidivas à longo prazo e características tumorais, além de aspectos clínicos de cada paciente. É por isso que, idealmente, o melhor manejo dessas mulheres passa por uma discussão multidisciplinar com participação do mastologista / cirurgião, oncologista e radio-oncologista.

Pacientes em estágios iniciais são, geralmente, submetidas a cirurgia conservadora da mama e avaliação do *status* linfonodal através da técnica do linfonodo sentinela, seguido ou não de terapia adjuvante sistêmica (aquela realizada após a cirurgia de ressecção do tumor primário) e radioterapia. A indicação de quimioterapia, anticorpos monoclonais, hormonioterapia ou suas associações em caráter adjuvante considera, entre inúmeros outros fatores, o grau de diferenciação celular, o tamanho tumoral e comprometimento axilar, o perfil imunohistoquímico e a idade da paciente. Em alguns casos, ainda que as pacientes encontrem-se em estágios iniciais, pode existir indicação de tratamento quimioterápico neoadjuvante, isto é, quimioterapia realizada antes da ressecção cirúrgica do tumor primário. Essa indicação é especialmente frequente em tumores triplo negativos ou HER-2 enriquecidos; além dos estágios localmente avançados. No subtipo HER-2 hiperexpresso, a terapia direcionada anti-HER é essencial e deve ser considerada a todas as pacientes, salvo raras excessões ou contra-indicações.

A cirurgia conservadora da mama (setorectomia ou quadrantectomia) objetiva fornecer sobrevida equivalente à mastectomia ou adenomastectomia (cirurgia de retirada completa do tecido mamário), às custas de um procedimento menos invasivo, permitindo melhores resultados estéticos e benefício na qualidade de vida das pacientes. Em alguns casos selecionados, no entanto, podem existir recomendação de cirurgias radicais, especialmente em

pacientes com mutações genéticas de predisposição ao câncer, em que as cirurgias redutoras de risco podem estar indicadas ou mesmo, naqueles casos em que exista uma contra-indicação à realização de radioterapia adjuvante.

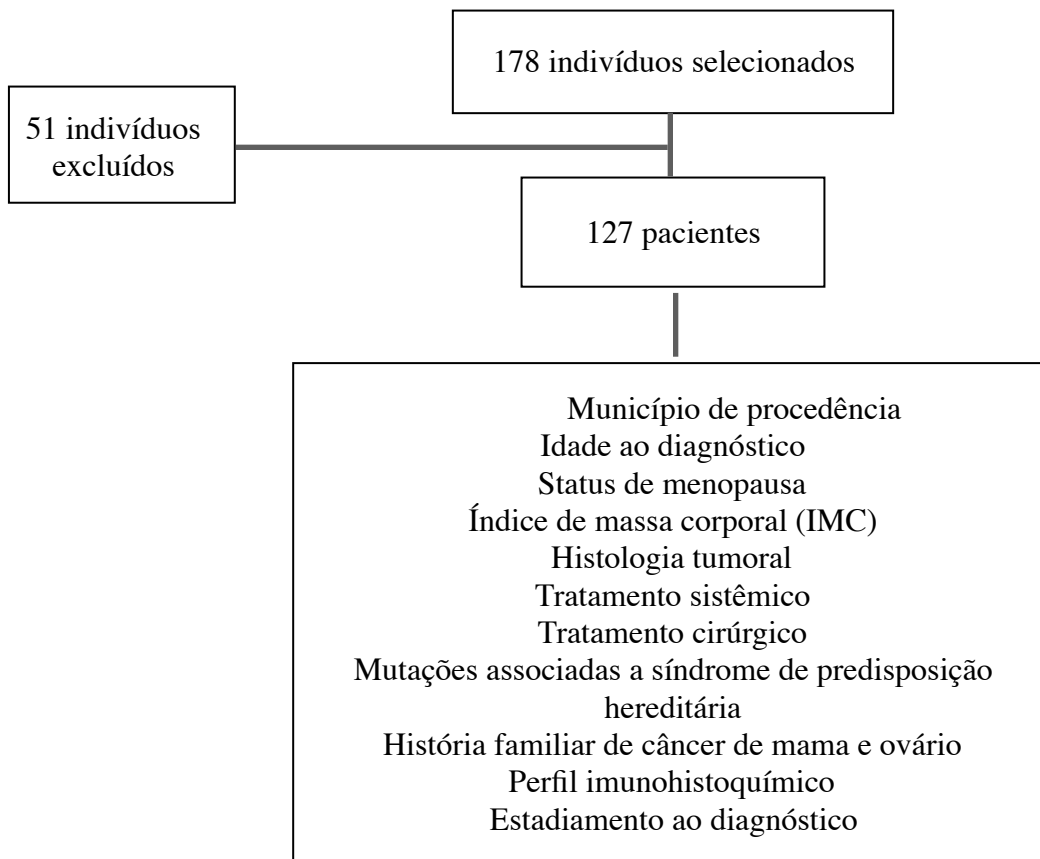
Quanto às pacientes com doença avançada (metastática) no momento do diagnóstico, os seus tratamentos também são guiados de acordo com os perfis imunohistoquímicos, sítios de metástases e características clínicas. Ainda que sejam terapias paliativas, o avanço da oncologia moderna permite que essas pacientes tenham sobrevidas significativamente maiores e melhores. Também se faz necessário avaliar a indicação da solicitação de painel multigênico nesse grupo de pacientes, visto que existem terapêuticas específicas atualmente disponíveis para àquelas mulheres com determinadas mutações de alta penetrância.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionados 178 indivíduos com diagnóstico de câncer de mama invasor confirmado por exame anatomopatológico, atendidos e tratados em um centro de atendimento privado e de saúde suplementar de referência em oncologia do Vale do Taquari, no período de 1º de janeiro de 2018 a 31 de março de 2022. Para a consecução do projeto, foram utilizados dados disponibilizados no sistema eletrônico *Papirus*. A instituição forneceu uma lista contendo todos os pacientes com diagnóstico de câncer de mama invasor, identificados no prontuário eletrônico pela classificação internacional de doenças 10ª edição (CID-10) C50. A partir dos prontuários selecionados, foi elaborado um banco de dados com informações pré-existent no serviço de saúde contemplando dados epidemiológicos, ginecológicos, modalidades terapêuticas, além das características histológicas e imunohistoquímicas tumorais.

O anonimato dos pacientes foi mantido durante toda a coleta das informações, sem identificação nominal à transcrição na planilha de dados, utilizando-se apenas os números dos prontuários eletrônicos. Como a análise foi baseada exclusivamente em informações disponíveis nos prontuários, não foi necessário o consentimento individual dos participantes. Para a análise dos prontuários eletrônicos, foi preenchido um Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD) e aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade do Vale do Taquari - Univates, sob o número 5.137.246.

Foram excluídos indivíduos com idade inferior a 18 anos, pacientes do sexo masculino, diagnóstico de cânceres primários em outros sítios ou cânceres recidivados e indivíduos procedentes de municípios não pertencentes ao Vale do Taquari. Efetivamente, foram analisados dados de 127 pacientes.



3.1 Delineamento

Esse foi um estudo observacional, transversal e retrospectivo de base populacional regional, com dados coletados de registros eletrônicos de saúde de mulheres diagnosticadas com carcinoma de mama invasor (classificação internacional de doenças 10^a edição - C50), em sua primeira avaliação para tratamento, seguimento ou consulta de segunda opinião, em um centro regional de atendimento privado e de saúde suplementar, entre 1º de janeiro de 2018 a 31 de março de 2022.

3.2 População estudada

As informações foram obtidas para o período de janeiro de 2018 a março de 2022. Em decorrência da cronologia da pandemia de COVID-19 no Brasil, os anos de 2020, 2021 e 2022 foram considerados o período pandêmico, enquanto os anos de 2018 e 2019 foram considerados, para base de comparação, como o período pré pandêmico.

As coletas de dados foram feitas mediante análise dos prontuários e os desfechos secundários foram estratificados de acordo com a idade ao diagnóstico, índice de massa corporal (IMC) ao diagnóstico, *status* menopausal, história familiar de câncer de mama e/ou

ovário, diagnóstico de mutações genéticas associadas à síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou ovário, subtipo histológico e modalidades terapêuticas.

3.3 Análise dos dados

Todos os dados foram obtidos por revisão dos registros eletrônicos da instituição e a análise foi realizada com a totalidade das pacientes inseridas na base eletrônica de dados e que preenchiam os critérios de inclusão do estudo. O *software* utilizado para a elaboração das tabelas e consecução das análises foi o Microsoft® Excel®. Os dados foram submetidos a métodos estatísticos, incluindo o teste *qui-quadrado*, indicando significância estatística um valor de $p \leq 0,05$.

3.4 Aspectos Éticos

O protocolo desse estudo foi aprovado pelo conselho de revisão institucional do serviço de oncologia, o qual forneceu a carta de anuência institucional e foi submetido à avaliação e aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade do Vale do Taquari - Univates, sob o número 5.137.246.

RESULTADOS

Um total de 127 mulheres com diagnóstico de câncer de mama invasor contemplavam os critérios de inclusão do estudo e foram analisadas. Entre o total de pacientes, 24 foram diagnosticadas no ano de 2018 (19%); 33 foram diagnosticadas no ano de 2019 (26%); 30 foram diagnosticadas no ano de 2020 (24%); 38 foram diagnosticadas no ano de 2021 (30%) e apenas 2 foram diagnosticadas no primeiro trimestre do ano de 2022 (1%); totalizando, 57 pacientes diagnosticadas no período anterior à pandemia de COVID-19 (2018 e 2019), representando 45% da amostra; e 70 pacientes foram diagnosticadas nos anos correspondentes a pandemia de COVID-19 (2020, 2021 e primeiro trimestre de 2022), significando 55% das mulheres analisadas (Tabela 2).

A maioria das pacientes eram provenientes dos municípios de Lajeado e Estrela (35% e 13%, respectivamente), tinham idade entre 41 e 60 anos (53%) e encontravam-se em pós menopausa (56%). Houve uma maior proporção de carcinomas ductais (74%), tratamentos sistêmicos adjuvantes (58%) e procedimentos cirúrgicos radicais (55%). Foram excluídas dessa última análise 12 pacientes que se apresentaram com tumores metastáticos no momento do diagnóstico. Somente 17% das pacientes realizam painéis multigênicos para investigação de predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou ovário, com identificação de mutações gênicas de alta penetrância em 43% dos casos testados. Os genes mutados mais frequentemente identificados foram *BRCA 1* e *BRCA 2* (Tabela 3).

No período pré pandemia de COVID-19, a proporção de pacientes diagnosticadas com câncer de mama em estágios I-IV foi de 32%, 47%, 16% e 5%, respectivamente. Durante a pandemia, a disposição em estágios I-IV foi de 28%, 43%, 16% e 13%, respectivamente (Tabela 4). Comparando os diagnósticos durante a pandemia com àqueles pré pandemia, houve uma menor prevalência de pacientes em estágio inicial de câncer de mama (28% vs 32%; $p=0,75$) e uma maior prevalência de mulheres diagnosticadas em estágio avançado (13% vs 5%; $p=0,16$) (Tabela 4).

Em relação aos perfis imunohistoquímicos, observamos uma proporção semelhante de carcinomas luminais (28% vs 29%; $p=0,48$) e HER-2 hiperexpressos (13% vs 13%; $p=0,58$) no período pré pandemia e durante a pandemia de COVID-19, respectivamente. Para os tumores triplo negativos, houve um maior número de diagnósticos durante a pandemia de

COVID-19 (4% vs 13%; $p=0,04$). Uma única paciente não possuía o resultado de seu exame de imunohistoquímica e foi excluída dessa análise (Tabela 5).

As pacientes com idade inferior a 40 anos caracterizaram 16% dos diagnósticos e mantiveram o predomínio de carcinomas luminais (42% vs 58% distribuídos igualmente entre HER-2 hiperexpressos e triplo negativos) (Tabela 2).

A Tabela 7 estratifica o perfil imunohistoquímico em relação ao estadiamento ao diagnóstico a cada ano analisado.

Tabela 2 - Distribuição de casos de câncer de mama diagnosticados anualmente

Ano ao diagnóstico	No. (%)
2018	24 (19%)
2019	33 (26%)
2020	30 (24%)
2021	38 (30%)
2022	2 (1%)

NOTA: o período pré pandemia de COVID-19 se refere aos diagnósticos entre 1º de janeiro de 2018 a 31 de dezembro de 2019. O período de pandemia de COVID-19 se refere aos diagnósticos entre 1º de janeiro de 2020 a 31 de março de 2022.

Tabela 3 - Características Clínicas e Sociodemográficas das Pacientes

Características	No. (%)	Pré pandemia	Pandemia
Município de procedência			
Lajeado	45 (35%)	16 (35.5%)	29
Estrela	17 (13%)	7 (41%)	(64.5%)
Arroio do Meio	13 (10%)	8 (61.5%)	10 (59%)
Encantado	11 (9%)	5 (45.5%)	5 (38.5%)
Anta Gorda	7 (6%)	4 (57%)	6 (54.5%)
Bom Retiro do Sul	7 (6%)	3 (43%)	3 (43%)
Taquari	6 (5%)	3 (50%)	4 (57%)
Demais municípios	21 (16%)	11 (52%)	3 (50%)
			10 (48%)

Tabela 3 - Características Clínicas e Sociodemográficas das Pacientes (continuidade)

Características	No. (%)	Pré pandemia	Pandemia
Idade ao diagnóstico			
< 40 anos	21 (17%)	10 (48%)	11 (52%)
41-60 anos	67 (53%)	34 (51%)	33 (49%)
> 61 anos	39 (30%)	13 (33%)	26 (67%)
Status de menopausa			
Pré menopausa	56 (44%)	30 (54%)	26 (46%)
Pós menopausa	71 (56%)	27 (38%)	44 (62%)
Índice de massa corporal (IMC)			
< 25	52 (41%)	22 (42%)	30 (58%)
25-30	52 (41%)	20 (38%)	32 (62%)
> 30	23 (18%)	15 (65%)	8 (35%)
Histologia			
Carcinoma ductal invasivo (CDI)	94 (74%)	42 (45%)	52 (55%)
Carcinoma lobular invasivo (CLI)	9 (7%)	6 (66.5%)	3 (33.5%)
Outras histologias	24 (19%)	9 (37.5%)	15 (62.5%)
Tratamento sistêmico			
Quimioterapia neoadjuvante	41 (32%)	18 (44%)	23 (56%)
Quimioterapia adjuvante	74 (58%)	36 (49%)	38 (51%)
Quimioterapia paliativa	12 (10%)	3 (25%)	9 (75%)
Tratamento cirúrgico			
Cirurgia radical da mama	63 (55%)	34 (54%)	29 (46%)
Cirurgia conservadora da mama	52 (45%)	20 (38.5%)	32 (61.5%)
<i>** excluídas 12 pacientes metastáticas</i>			
Mutações associadas à síndrome de predisposição hereditária ao câncer			
Pacientes testadas	21 (17%)	6 (29%)	15 (71%)
Pacientes não testadas	106 (83%)	51 (48%)	55 (51%)

Tabela 3 - Características Clínicas e Sociodemográficas das Pacientes (continuidade)

Características	No. (%)	Pré pandemia	Pandemia
História familiar de câncer de ovário em parentes de 1º ou 2º graus			
Sim	1 (1%)	1 (100%)	0
Não	101 (80%)	39 (39%)	62 (61%)
Desconhecido	25 (19%)	17 (68%)	8 (32%)
História familiar de câncer de mama em parentes de 1º ou 2º graus			
Sim	33 (26%)	17 (51.5%)	16
Não	70 (55%)	23 (33%)	(48.5%)
Desconhecido	24 (19%)	17 (71%)	47 (67%)
			7 (29%)

Tabela 4 - Distribuição de casos de Câncer de Mama de acordo com o Estadiamento ao diagnóstico no período Pré Pandemia de COVID-19 e durante a Pandemia

Estágio	Pré pandemia	Pandemia	Total	<i>p-value</i> ^a
I	18 (32%)	20 (28%)	38 (30%)	0,75
II	27 (47%)	30 (43%)	57 (45%)	0,70
III	9 (16%)	11 (16%)	20 (16%)	0,99
IV	3 (5%)	9 (13%)	12 (9%)	0,16

^a Teste *qui-quadrado*

Tabela 5 - Distribuição de casos de Câncer de Mama de acordo com o Perfil Imunohistoquímico no período Pré Pandemia de COVID-19 e durante a Pandemia

Perfil imunohistoquímico	Total	Pré pandemia	Pandemia	<i>p-value</i> ^a
Luminal	73 (58%)	36 (28%)	37 (29%)	0,48
HER-2 hiperexpresso	32 (25%)	16 (13%)	16 (13%)	0,58
Triplo negativo	21 (17%)	5 (4%)	16 (13%)	0,04

^a Teste *qui-quadrado*

Tabela 6 - Perfil Imunohistoquímico em pacientes jovens (idade inferior a 40 anos)

Perfil imunohistoquímico	Total de diagnósticos	< 40 anos	Pré pandemia	Pandemia	p-value^a
Luminal	73 (58%)	9 (42%)	4 (19%)	5 (23.8%)	0,84
HER-2 hiperexpresso	32 (25%)	6 (29%)	3 (14.3%)	3 (14.3%)	0,90
Triplo negativo	21 (17%)	6 (29%)	3 (14.3%)	3 (14.3%)	0,90

^a Teste *qui-quadrado*

Tabela 7 - Estratificação de Perfil Imunohistoquímico vs Estadiamento ao Diagnóstico anualmente

Estágio	2018			2019		
	Luminal	HER-2	TN	Luminal	HER-2	TN
Total	17	6	1	19	10	4
I	6	2	0	8	1	1
II	7	3	1	6	7	3
III	4	1	0	4	0	0
IV	0	0	0	1	2	0

Estágio	2020			2021				2022		
	Luminal	HER-2	TN	Luminal	HER-2	TN	Desconhecido	Luminal	HER-2	TN
Total	19	10	1	18	5	14	1	0	1	1
I	8	1	0	4	0	7	0	0	0	0
II	7	6	0	9	5	3	0	0	0	0
III	1	2	0	3	0	3	0	0	1	1
IV	3	1	1	2	0	1	1	0	0	0

DISCUSSÃO

O primeiro caso de COVID-19 registrado no Brasil foi em 26 de fevereiro de 2020 e, em março daquele mesmo ano, já havia sido deflagrada a transmissão comunitária no país. Os impactos oriundos da pandemia de COVID-19 ainda são inestimáveis e não completamente elucidados. Os resultados desse estudo retrospectivo de banco de dados sugerem que a proporção de mulheres diagnosticadas com câncer de mama em estágio inicial reduziu durante a pandemia de COVID-19 (32% vs 28%; $p=0,75$) e houve uma tendência de aumento de casos diagnosticados em estágio avançado (5% vs 13%; $p=0,16$). No entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa em nenhum dos estágios clínicos. A principal razão para essa tendência de aumento numérico de casos avançados pode estar diretamente relacionada com a redução na realização dos exames de rastreamento e maior dificuldade de acesso aos serviços de saúde como resultado das recomendações de isolamento social. De acordo com análise atualizada do Instituto Nacional do Câncer (INCA), houve uma redução de 41% no número de mamografias de rastreamento para o câncer de mama no ano de 2020 em comparação aos anos anteriores. Nosso estudo foi realizado em uma população atendida exclusivamente por serviços privados de saúde, mas diante das dificuldades dos serviços públicos em países de baixa e média renda como o Brasil, acreditamos que o impacto da pandemia de COVID-19 pode ser ainda maior.

Análise retrospectiva de 1.930 pacientes com diagnóstico de carcinoma de mama invasivo entre 2016 e 2020 com base no registro de câncer norte-americano demonstrou que a proporção de pacientes diagnosticadas em estágios III e IV no ano de 2020 foi quase o dobro do observado entre 2016 e 2019 (12,6% vs 6,6%; $p<0,001$) (LLYOD et al). Os dados epidemiológicos sobre o câncer no Brasil ainda são inconsistentes devido à baixa fidelidade dos registros em todos os estados do país. No relatório do Instituto Nacional do Câncer (INCA), publicado em novembro de 2022, o câncer de mama permaneceu o mais incidente, levantando preocupações significativas em relação ao impacto da pandemia de COVID-19 nos resultados a longo prazo.

Analisando os perfis imunohistoquímicos com piores prognósticos, nosso estudo encontrou uma proporção significativamente maior de pacientes diagnosticadas com carcinomas triplo negativos durante a pandemia de COVID-19 (4% vs 13%; $p=0,04$). Nossos

dados são consistentes com outro importante estudo que avaliou 11.753 pacientes com diagnóstico de câncer de mama provenientes de instituições privadas de oncologia no Brasil, população essa semelhante a nossa, sendo 5.260 mulheres diagnosticadas pré pandemia e 6.493 pacientes durante a pandemia. Na análise publicada em 2022, houve uma menor prevalência de câncer de mama em estágio inicial (63,3% vs 68,4%; $p<0,01$) e uma maior proporção de diagnósticos em estágio avançado (16,9% vs 12,7%; $p<0,01$). Para o fenótipo triplo negativo, encontrou-se uma percentagem significativamente maior de pacientes com doença em estágio avançado durante a pandemia (17% vs 11%) (RESENDE CRISTIANO AA, 2022).

Pelo nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo conduzido sobre esse tema na região do Vale do Taquari, área composta por 40 municípios, com uma população estimada de 350 mil habitantes, abordando especificamente o câncer de mama, uma condição cujos resultados podem ser mais satisfatórios com a triagem e diagnóstico precoce pela sua alta taxa de cura em estágios iniciais.

Os carcinomas luminais representaram 58% dos casos, seguido dos tumores HER-2 hiperexpressos, compondo 25% da amostra e, em menor proporção, o fenótipo triplo negativo, diagnosticado em 17% das pacientes. Houve, entretanto, em nossa amostra, uma maior proporção de mulheres diagnosticadas com perfis de piores prognósticos (HER-2 hiperexpressos e triplo negativos) em relação a média mundial, representada por cerca de 15-20% e 10-15%, respectivamente (PARISE CA, 2009).

O diagnóstico de câncer de mama em mulheres jovens (idade inferior a 40 anos) é infrequente, tende a ter um comportamento biológico mais agressivo, perfis imunohistoquímicos desfavoráveis e estágios mais avançados. Em nosso estudo, aproximadamente 16% das pacientes foram diagnosticadas com câncer de mama em idade inferior a 40 anos; estatística semelhante a encontrada em território nacional. Uma sub-análise do estudo AMAZONA III publicada em 2019, envolvendo 2.888 pacientes, identificou 17% de diagnósticos de cânceres de mama em mulheres jovens (SIMON SD, 2019). Mais frequentemente, essas pacientes são diagnosticadas em estágio III e com tumores HER-2 hiperexpressos ou triplo negativos. Em países desenvolvidos, no entanto, o número de mulheres diagnosticadas em idade jovem não ultrapassa 8%. As causas pela alta prevalência de câncer de mama em mulheres brasileiras com idade inferior a 40 anos ainda não são completamente esclarecidas e investigações adicionais são necessárias.

A alta proporção de pacientes jovens com diagnóstico de câncer de mama e fenótipo

triplo negativo preencheriam critérios para a investigação de predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou ovário e realização de painel multigênico. No entanto, apenas 17% das pacientes analisadas foram testadas. Estudos conduzidos nos EUA sugerem que aproximadamente 31-34% das pacientes diagnosticadas com câncer de mama deveriam ser encaminhadas para avaliação genética. No Brasil, cerca de 37% das mulheres diagnosticadas possuem, pelo menos, um critério para a testagem genética. Infelizmente, poucas pacientes brasileiras possuem acesso ao aconselhamento e testagem genética, especialmente no sistema de saúde público. Atualmente, recomenda-se a testagem, entre outras indicações, para todas as mulheres com diagnóstico de câncer de mama em idade inferior a 40 anos e subtipo triplo negativo, independente da idade.

Semelhante aos resultados da primeira análise publicada do estudo AMAZONA em 2019, com as características epidemiológicas das mulheres brasileiras diagnosticadas com câncer de mama provenientes do serviço público de saúde, também encontramos em nossos resultados uma maior proporção de pacientes que foram submetidas a procedimentos cirúrgicos radicais em relação a cirurgias conservadoras da mama (55% vs 45%). Embora nosso estudo não tenha abordado outras características que possam justificar essa associação, uma hipótese é o maior número de diagnóstico em estágios localmente avançados, dificultando a realização de procedimentos cirúrgicos conservadores.

Nosso estudo tem algumas limitações que devem ser consideradas. Primeiramente, trata-se de uma análise retrospectiva e observacional e, dessa forma, a causalidade não pôde ser avaliada. Segundo, nossa análise incluiu pacientes diagnosticadas com câncer de mama em serviço privado de oncologia de referência do Vale do Taquari entre 2018 e o primeiro trimestre de 2022. Assim, temos uma amostragem restrita ao sistema de saúde suplementar. E por fim, o número de pacientes que realizaram painel multigênico para identificação de mutações relacionadas à síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou ovário foi muito restrito; fato esse que, provavelmente, subestima o número de pacientes mutadas. Dessa forma, condutas atualmente recomendadas e preconizadas, como cirurgias redutoras de risco e terapêuticas específicas, podem não estar sendo realizadas.

CONCLUSÃO

A pandemia de COVID-19 foi a primeira emergência sanitária a emergir em um mundo globalizado. No Brasil, no ano de 2020, quase todos os procedimentos relacionados ao rastreamento, investigação diagnóstica e tratamento do câncer sofreram queda na produção. No câncer de mama, uma condição que tende a ter um longo curso de doença, o pleno impacto da pandemia pode levar anos para ser compreendido. Notavelmente, esse impacto pode ser ainda maior em nações em desenvolvimento que, mesmo antes da pandemia, enfrentavam a lentidão nos diagnósticos precoces e ainda não experimentavam reduções significativas na mortalidade pela doença.

Finaliza-se ressaltando a importância da elaboração de estratégias e políticas de saúde que visem retomar os programas de rastreamento, agilizar os diagnósticos e tratamentos nos casos confirmados de cânceres, de modo a mitigar os efeitos a longo prazo da pandemia de COVID-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL, Shailesh; PAPPAS, Lisa; NEUMAYER, Leigh; KOKENY, Kristine; AGARWAL, Jayant. Effect of Breast Conservation Therapy vs Mastectomy on Disease-Specific Survival for Early-Stage Breast Cancer. *Jama Surgery*, [S.L.], v. 149, n. 3, p. 267, 1 mar. 2014. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2013.3049>.

AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual; 8th edition, 3rd printing, Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds), Springer, Chicago 2018.

AMIN, Mahul B.; GREENE, Frederick L.; EDGE, Stephen B.; COMPTON, Carolyn C.; GERSHENWALD, Jeffrey E.; BROOKLAND, Robert K.; MEYER, Laura; GRESS, Donna M.; BYRD, David R.; WINCHESTER, David P.. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more .:personalized:: approach to cancer staging. *Ca: A Cancer Journal for Clinicians*, [S.L.], v. 67, n. 2, p. 93-99, 17 jan. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21388>.

ARAUJO, Sérgio Eduardo Alonso; LEAL, Alessandro; CENTRONE, Ana Fernanda Yamazaki; TEICH, Vanessa Damazio; MALHEIRO, Daniel Tavares; CYPRIANO, Adriana Serra; CENDOROGLO, Miguel; KLAJNER, Sidney. Impact of COVID-19 pandemic on care of oncological patients: experience of a cancer center in a latin american pandemic epicenter. *Einstein (São Paulo)*, São Paulo, v. 19, p. 1-8, 17 dez. 2020. Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2021ao6282.

BARNES, Dm; HARRIS, Wh; SMITH, P; MILLIS, Rr; RUBENS, Rd. Immunohistochemical determination of oestrogen receptor: comparison of different methods of assessment of staining and correlation with clinical outcome of breast cancer patients. *British Journal Of Cancer*, [S.L.], v. 74, n. 9, p. 1445-1451, nov. 1996. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.1996.563>.

BESSA, Jordana de Faria. Breast imaging hindered during covid-19 pandemic, in Brazil. *Revista de Saúde Pública*, [S.L.], v. 55, p. 8, 26 abr. 2021. Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA). <http://dx.doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055003375>.

BONNEUX, Luc. Update on effects of screening mammography. *The Lancet*, [S.L.], v. 360, n. 9329, p. 337-338, jul. 2002. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09533-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09533-8).

BLICHERT-TOFT, Mogens; NIELSEN, Maja; DÜRING, Maria; MØLLER, Susanne; RANK, Fritz; OVERGAARD, Marie; MOURIDSEN, Henning T.. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the danish randomized dbcg-82tm protocol. *Acta Oncologica*, [S.L.], v. 47, n. 4, p. 672-681, jan. 2008. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/02841860801971439>.

BRAITHWAITE, Dejana; MIGLIORETTI, Diana L.; ZHU, Weiwei; DEMB, Joshua; TRENTAM-DIETZ, Amy; SPRAGUE, Brian; TICE, Jeffrey A.; ONEGA, Tracy; HENDERSON, Louise M.; BUIST, Diana S. M.. Family History and Breast Cancer Risk Among Older Women in the Breast Cancer Surveillance Consortium Cohort. *Jama Internal Medicine*, [S.L.], v. 178, n. 4, p. 494, 1 abr. 2018. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.8642>.

CALEFFI, Maira; CRIVELATTI, Isabel; BURCHARDT, Norah A.; RIBEIRO, Rodrigo A.; ACEVEDO, Yulieth; JOB, Laura Gianotti; NONNEMACHER, Nouara; ROSA, Daniela Dornelles. Breast cancer survival in Brazil: how much health care access impact on cancer outcomes?. *The Breast*, [S.L.], v. 54, p. 155-159, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2020.10.001>.

CANCER, Collaborative Group On Hormonal Factors In Breast. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including

58 :209 women with breast cancer and 101 :986 women without the disease. The Lancet, [S.L.], v. 358, n. 9291, p. 1389-1399, out. 2001. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)06524-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06524-2).

CANCER, Collaborative Group On Hormonal Factors In Breast. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 :964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. The Lancet Oncology, [S.L.], v. 13, n. 11, p. 1141-1151, nov. 2012. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70425-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70425-4).

CINAR, Pelin; KUBAL, Timothy; FREIFELD, Alison; MISHRA, Asmita; SHULMAN, Lawrence; BACHMAN, James; FONSECA, Rafael; URONIS, Hope; KLEMANSKI, Dori; SLUSSER, Kim. Safety at the Time of the COVID-19 Pandemic: how to keep our oncology patients and healthcare workers safe. Journal Of The National Comprehensive Cancer Network, [S.L.], v. 18, n. 5, p. 504-509, maio 2020. Harborside Press, LLC. <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2020.7572>.

CHEANG, Maggie C.u.; MARTIN, Miguel; NIELSEN, Torsten O.; PRAT, Aleix; VODUC, David; RODRIGUEZ-LESCURE, Alvaro; RUIZ, Amparo; CHIA, Stephen; SHEPHERD, Lois; RUIZ-BORREGO, Manuel. Defining Breast Cancer Intrinsic Subtypes by Quantitative Receptor Expression. The Oncologist, [S.L.], v. 20, n. 5, p. 474-482, 23 abr. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0372>.

CHEN, Ronald C.; HAYNES, Kevin; DU, Simo; BARRON, John; KATZ, Aaron J.. Association of Cancer Screening Deficit in the United States With the COVID-19 Pandemic. Jama Oncology, [S.L.], v. 7, n. 6, p. 878, 1 jun. 2021. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0884>.

DOS-SANTOS-SILVA, Isabel; STAVOLA, Bianca L de; RENNA, Nelson L; NOGUEIRA, Mário C; AQUINO, Estela M L; BUSTAMANTE-TEIXEIRA, Maria Teresa; SILVA, Gulnar Azevedo e. Ethnoracial and social trends in breast cancer staging at diagnosis

in Brazil, 2001–14: a case only analysis. *The Lancet Global Health*, [S.L.], v. 7, n. 6, p. 784-797, jun. 2019. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x\(19\)30151-2](http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x(19)30151-2).

ELIASSEN, A. Heather; COLDITZ, Graham A.; ROSNER, Bernard; WILLETT, Walter C.; HANKINSON, Susan E.. Adult Weight Change and Risk of Postmenopausal Breast Cancer. *Jama*, [S.L.], v. 296, n. 2, p. 193, 12 jul. 2006. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.296.2.193>.

EWERTZ, Marianne; JENSEN, Maj-Britt; GUNNARSDÓTTIR, Katrín Á.; HØJRIS, Inger; JAKOBSEN, Erik H.; NIELSEN, Dorte; STENBYGAARD, Lars E.; TANGE, Ulla B.; COLD, Søren. Effect of Obesity on Prognosis After Early-Stage Breast Cancer. *Journal Of Clinical Oncology*, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 25-31, 1 jan. 2011. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2010.29.7614>.

FRANZOI, Maria Alice; ROSA, Daniela D.; ZAFFARONI, Facundo; WERUTSKY, Gustavo; SIMON, Sérgio; BINES, José; BARRIOS, Carlos; CRONEMBERGER, Eduardo; QUEIROZ, Geraldo Silva; LIMA, Vladimir Cordeiro de. 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). *Journal Of Global Oncology*, [S.L.], n. 5, p. 1-10, dez. 2019. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jgo.19.00263>.

GIULIANO, Armando E.; EDGE, Stephen B.; HORTOBAGYI, Gabriel N.. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: breast cancer. *Annals Of Surgical Oncology*, [S.L.], v. 25, n. 7, p. 1783-1785, 18 abr. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-018-6486-6>.

Global Cancer Observatory (GBO). Disponível em: [http:// gco.iarc.fr](http://gco.iarc.fr).

GRAM, Inger T.; PARK, Song-Yi; KOLONEL, Laurence N.; MASKARINEC, Gertraud; WILKENS, Lynne R.; HENDERSON, Brian E.; MARCHAND, Loïc Le. Smoking

and Risk of Breast Cancer in a Racially/Ethnically Diverse Population of Mainly Women Who Do Not Drink Alcohol. *American Journal Of Epidemiology*, [S.L.], v. 182, n. 11, p. 917-925, 22 out. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwv092>.

HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A.. Hallmarks of Cancer: the next generation. *Cell*, [S.L.], v. 144, n. 5, p. 646-674, mar. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.

HARVEY, Jennet M.; CLARK, Gary M.; OSBORNE, C. Kent; ALLRED, D. Craig. Estrogen Receptor Status by Immunohistochemistry Is Superior to the Ligand-Binding Assay for Predicting Response to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer. *Journal Of Clinical Oncology*, [S.L.], v. 17, n. 5, p. 1474-1474, maio 1999. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.1999.17.5.1474>.

HORTOBAGYI, Gabriel N.; CONNOLLY, James L.; D'ORSI, Carl J.; EDGE, Stephen B.; MITTENDORF, Elizabeth A.; RUGO, Hope S.; SOLIN, Lawrence J.; WEAVER, Donald L.; WINCHESTER, David J.; GIULIANO, Armando. Breast. *AJCC Cancer Staging Manual*, [S.L.], p. 589-636, 26 out. 2016. Springer International Publishing. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-40618-3_48.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Coronavirus Brasil. Painel geral. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br>.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <http://www.gov.br/inca>

JACKLYN, Gemma; GLASZIOU, Paul; MACASKILL, Petra; BARRATT, Alexandra. Meta-analysis of breast cancer mortality benefit and overdiagnosis adjusted for adherence: improving information on the effects of attending screening mammography. *British Journal Of Cancer*, [S.L.], v. 114, n. 11, p. 1269-1276, 28 abr. 2016. Springer Science and Business

Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2016.90>.

JOENSUU, Heikki; LEHTIMÄKI, Tiina; HOLLI, Kaija; ELOMAA, Liisa; TURPEENNIEMI-HUJANEN, Taina; KATAJA, Vesa; ANTTILA, Ahti; LUNDIN, Mikael; ISOLA, Jorma; LUNDIN, Johan. Risk for Distant Recurrence of Breast Cancer Detected by Mammography Screening or Other Methods. *Jama*, [S.L.], v. 292, n. 9, p. 1064, 1 set. 2004. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.9.1064>.

KUCHENBAECKER, Karoline B.; HOPPER, John L.; BARNES, Daniel R.; PHILLIPS, Kelly-Anne; MOOIJ, Thea M.; ROOS-BLOM, Marie-José; JERVIS, Sarah; VAN LEEUWEN, Flora E.; MILNE, Roger L.; ANDRIEU, Nadine. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama*, [S.L.], v. 317, n. 23, p. 2402, 20 jun. 2017. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.7112>.

KWAN, Marilyn L.; KUSHI, Lawrence H.; WELTZIEN, Erin; TAM, Emily K.; CASTILLO, Adrienne; SWEENEY, Carol; CAAN, Bette J.. Alcohol Consumption and Breast Cancer Recurrence and Survival Among Women With Early-Stage Breast Cancer: the life after cancer epidemiology study. *Journal Of Clinical Oncology*, [S.L.], v. 28, n. 29, p. 4410-4416, 10 out. 2010. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2010.29.2730>.

Lai A, Pasea L, Banerjee A, et al. Estimating excess mortality in people with cancer and multimorbidity in the COVID-19 emergency. Apr 2020. <https://www.researchgate.net/publication/340984562>.

LIEDTKE, Cornelia; MAZOUNI, Chafika; HESS, Kenneth R.; ANDRÉ, Fabrice; TORDAI, Attila; MEJIA, Jaime A.; SYMMANS, W. Fraser; GONZALEZ-ANGULO, Ana M.; HENNESSY, Bryan; GREEN, Marjorie. Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Journal Of Clinical Oncology*, [S.L.], v. 26, n. 8, p. 1275-1281, 10 mar. 2008. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2007.14.4147>.

LLOYD, Maxwell Roger; STEPHENS, Sarah Jo; HONG, Julian C.; JAMES, Ted A.; MEHTA, Tejas; RECHT, Abram; SPIEGEL, Daphna. The impact of COVID-19 on breast cancer stage at diagnosis. *Journal Of Clinical Oncology*, [S.L.], v. 39, n. 15, p. 528-528, 20 maio 2021. American Society of Clinical Oncology (ASCO). http://dx.doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.528.

Ministério da Saúde. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/>.

MOTERANI JÚNIOR, Nino José Wilson; MOTERANI, Vinicius César; MOTERANI, Laura Bresciani Bento Gonçalves; PIMENTEL, Franklin Fernandes; REIS, Francisco José Candido dos. Impact of coronavirus disease 2019 pandemic on breast cancer screening and detection of high-risk mammographic findings. *Revista da Associação Médica Brasileira*, [S.L.], v. 68, n. 6, p. 842-846, jun. 2022. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.20220182>.

NEUHOUSER, Marian L.; ARAGAKI, Aaron K.; PRENTICE, Ross L.; MANSON, Joann E.; CHLEBOWSKI, Rowan; CARTY, Cara L.; OCHS-BALCOM, Heather M.; THOMSON, Cynthia A.; CAAN, Bette J.; TINKER, Lesley F.. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk. *Jama Oncology*, [S.L.], v. 1, n. 5, p. 611, 1 ago. 2015. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1546>.

NYANTE, Sarah J.; BENEFIELD, Thad S.; KUZMIAK, Cherie M.; EARNHARDT, Kathryn; PRITCHARD, Michael; HENDERSON, Louise M.. Population-level impact of coronavirus disease 2019 on breast cancer screening and diagnostic procedures. *Cancer*, [S.L.], v. 127, n. 12, p. 2111-2121, 26 fev. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.33460>.

ORVIETO, Enrico; MAIORANO, Eugenio; BOTTIGLIERI, Luca; MAISONNEUVE, Patrick; ROTMENSZ, Nicole; GALIMBERTI, Viviana; LUINI, Alberto; BRENELLI, Fabricio; GATTI, Giovanna; VIALE, Giuseppe. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast. *Cancer*, [S.L.], v. 113, n. 7, p. 1511-1520, 1 out. 2008. Wiley.

<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23811>.

PARISE, Carol A.; BAUER, Katrina R.; BROWN, Monica M.; CAGGIANO, Vincent. Breast Cancer Subtypes as Defined by the Estrogen Receptor (ER), Progesterone Receptor (PR), and the Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) among Women with Invasive Breast Cancer in California, 1999-2004. *The Breast Journal*, [S.L.], v. 15, n. 6, p. 593-602, nov. 2009. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4741.2009.00822.x>.

PIERCE, John P.; STEFANICK, Marcia L.; FLATT, Shirley W.; NATARAJAN, Loki; STERNFELD, Barbara; MADLENSKY, Lisa; AL-DELAIFY, Wael K.; THOMSON, Cynthia A.; KEALEY, Sheila; HAJEK, Richard. Greater Survival After Breast Cancer in Physically Active Women With High Vegetable-Fruit Intake Regardless of Obesity. *Journal Of Clinical Oncology*, [S.L.], v. 25, n. 17, p. 2345-2351, 10 jun. 2007. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2006.08.6819>.

RESENDE, Cristiano A.A.; CRUZ, Heloísa M. Fernandes; SILVA, Matheus Costa e; PAES, Rafael D.; DIENSTMANN, Rodrigo; BARRIOS, Carlos H.e.; GONCALVES, Aline C.; CASCELLI, Fanny G.A.; SOUTO, Andreza K.B.A.; OLIVEIRA, Leandro C.. Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Staging: an analysis of patients with breast cancer from a community practice in brazil. *Jco Global Oncology*, Chicago, v. 10559, n. 8, p. 1-2, 9 nov. 2022. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/go.22.00289>.

RITTE, Rebecca; LUKANOVA, Annekatrin; TJØNNELAND, Anne; OLSEN, Anja; OVERVAD, Kim; MESRINE, Sylvie; FAGHERAZZI, Guy; DOSSUS, Laure; TEUCHER, Birgit; STEINDORF, Karen. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study. *International Journal Of Cancer*, [S.L.], v. 132, n. 11, p. 2619-2629, 14 nov. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27913>.

ROSA, D; BARRIOS, C; BINES, J; WERUSTKY, G; CRONEMBERGER, E; QUEIROZ, Gs; LIMA, Vc; FREITAS-JõNIOR, R; COUTO, J; EMERENCIANO, K. Abstract P1-08-29: current status of clinical and pathological characteristics of breast cancer patients in

brazil. Cancer Research, San Antonio, v. 79, n. 4, p. 1-08, 15 fev. 2019. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs18-p1-08-29>.

SIEGEL, Rebecca L.; MILLER, Kimberly D.; FUCHS, Hannah E.; JEMAL, Ahmedin. Cancer Statistics, 2021. Ca: A Cancer Journal for Clinicians, [S.L.], v. 71, n. 1, p. 7-33, jan. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21654>.

SIMON, Sergio Daniel; BINES, José; WERUTSKY, Gustavo; NUNES, João Soares; PACHECO, Fernando Chalu; SEGALLA, José Getúlio; GOMES, Andrea J.s.; VAN EYLL, Brigitte Marie H.R. Adam; GIMENES, Daniel Luiz; CROCAMO, Susanne. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: the amazona retrospective cohort study. The Breast, [S.L.], v. 44, p. 113-119, abr. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2019.01.008>.

SOTIRIOU, C.; NEO, S.-Y.; MCSHANE, L. M.; KORN, E. L.; LONG, P. M.; JAZAERI, A.; MARTIAT, P.; FOX, S. B.; HARRIS, A. L.; LIU, E. T.. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. Proceedings Of The National Academy Of Sciences, [S.L.], v. 100, n. 18, p. 10393-10398, 13 ago. 2003. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1732912100>.

SUNG, Hyuna; FERLAY, Jacques; SIEGEL, Rebecca L.; LAVERSANNE, Mathieu; SOERJOMATARAM, Isabelle; JEMAL, Ahmedin; BRAY, Freddie. Global Cancer Statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Ca: A Cancer Journal for Clinicians, [S.L.], v. 71, n. 3, p. 209-249, 4 fev. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21660>.

SLAMON, D.; CLARK, G.; WONG, S.; LEVIN, W.; A ULLRICH,; MCGUIRE, W.. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the her-2/neu oncogene. Science, [S.L.], v. 235, n. 4785, p. 177-182, 9 jan. 1987. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.3798106>.

TRIVERS, Katrina F.; LUND, Mary Jo; PORTER, Peggy L.; LIFF, Jonathan M.; FLAGG, Elaine W.; COATES, Ralph J.; ELEY, J. William. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes & Control*, [S.L.], v. 20, n. 7, p. 1071-1082, 3 abr. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-009-9331-1>.

VO, Thao N.; MERIC-BERNSTAM, Funda; YI, Min; BUCHHOLZ, Thomas A.; AMES, Frederick C.; KUERER, Henry M.; BEDROSIAN, Isabelle; HUNT, Kelly K. Outcomes of breast-conservation therapy for invasive lobular carcinoma are equivalent to those for invasive ductal carcinoma. *The American Journal Of Surgery*, [S.L.], v. 192, n. 4, p. 552-555, out. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2006.06.020>.

WINCHESTER, David J; CHANG, Helena R; A GRAVES, Theresa; MENCK, Herman R; BLAND, Kirby I; WINCHESTER, David P. A Comparative Analysis of Lobular and Ductal Carcinoma of the Breast: presentation, treatment, and outcomes1 this study was supported by the american cancer society and the american college of surgeons. *Journal Of The American College Of Surgeons*, [S.L.], v. 186, n. 4, p. 416-422, abr. 1998. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1072-7515\(98\)00051-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1072-7515(98)00051-9).

World Coronavirus Disease (COVID-19). Dashboard: WHO, Geneva, 2021. Disponível em: <https://covid19.who.int>.

WOLFF, Antonio C.; HAMMOND, M. Elizabeth Hale; ALLISON, Kimberly H.; HARVEY, Brittany E.; MANGU, Pamela B.; BARTLETT, John M.s.; BILOUS, Michael; ELLIS, Ian O.; FITZGIBBONS, Patrick; HANNA, Wedad. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: american society of clinical oncology/college of american pathologists clinical practice guideline focused update. *Journal Of Clinical Oncology*, [S.L.], v. 36, n. 20, p. 2105-2122, 10 jul. 2018. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2018.77.8738>.

YU, Jing; OUYANG, Wen; CHUA, Melvin L. K.; XIE, Conghua. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *Jama*

Oncology, [S.L.], v. 6, n. 7, p. 1108, 1 jul. 2020. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0980>.

ZHOU, Peng; YANG, Xing-Lou; WANG, Xian-Guang; HU, Ben; ZHANG, Lei; ZHANG, Wei; SI, Hao-Rui; ZHU, Yan; LI, Bei; HUANG, Chao-Lin. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature, [S.L.], v. 579, n. 7798, p. 270-273, 3 fev. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.