



**CURSO DE MEDICINA**  
**ANA PAULA LACERDA LUDUVICE**

**A RELAÇÃO EXISTENTE ENTRE OS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DO  
CÂNCER DE MAMA E AS FASES DA MENOPAUSA**

**SALVADOR-BA**

**2020**

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**CURSO DE MEDICINA**

**ANA PAULA LACERDA LUDUVICE**

**A RELAÇÃO EXISTENTE ENTRE OS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DO  
CÂNCER DE MAMA E AS FASES DA MENOPAUSA**

Anteprojeto do Trabalho de Conclusão de Curso  
do curso de graduação em Medicina da Escola  
Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Orientador: Prof. Murilo Pedreira Neves Junior

**SALVADOR-BA**

**2020**

Dedico esse trabalho a minha família, aos meus  
melhores amigos e ao meu professor orientador.

## **AGRADECIMENTOS**

Foram dois anos de dedicação para esse trabalho, e eu sei que não teria conseguido chegar até aqui se não fossem pelas pessoas que me acompanharam nesse processo. Primeiro eu gostaria de agradecer a minha mãe, Beth, por segurar minha mão e aguentar muitos momentos de estresse nesse período. A meu pai, ao meu padrasto e as minhas irmãs, Paulo, Adelino, Jéssica e Ana Luisa, por sempre acreditarem tanto no meu potencial e por estarem presentes, cada qual da sua maneira. Agradeço também aos meus amigos que tornam minha vida acadêmica mais leve, divertida e, sem dúvidas, muito mais especial. Especialmente Re, Nana e Anna Vic, que presenciaram meus momentos de ansiedade e me falaram várias vezes “calma, estou aqui, e no final vai dar tudo certo”, me passando a segurança que eu precisava. A minha melhor amiga Malu, que sempre acreditou, torceu e me apoiou, e que, acima de tudo, sempre fez o possível para passar sua própria confiança para mim, de uma forma única que só ela é capaz de fazer. A Dr. Murilo Neves, meu querido orientador, por toda a paciência para me ensinar e me guiar durante esse período, estando presente e sempre solícito, proporcionando a realização desse trabalho. Obrigada por ter me dado a oportunidade incrível de ser sua orientanda. Por fim, mas não menos importante, agradeço a minha professora de metodologia, Alessandra Caldas, por toda a contribuição, disponibilidade, vontade de ajudar, pelo cuidado e pela preocupação ao longo desses dois anos. Vocês, e outras pessoas não mencionadas diretamente, fazem parte de tudo isso. A todos, o meu muitíssimo obrigada.

## RESUMO

**Introdução:** O carcinoma mamário é um dos tipos mais prevalentes de câncer no Brasil e no mundo e acomete principalmente mulheres entre 50 e 69 anos. Essa neoplasia é classificada em subtipos moleculares com base na imuno-histoquímica, sendo os tipos luminal A, luminal B, HER2-positivo e o triplo negativo os mais importantes. Essa classificação apresenta estreita relação com a fase menopausal em que a paciente se encontra, devido a concentração de hormônios sexuais circulantes, onde mulheres pré-menopausadas são acometidas de forma mais frequente por subtipos mais agressivos e com receptores hormonais negativos (HER2-positivo e triplo negativo) quando comparadas com as mulheres em pós menopausa (acima de 50 anos).

**Objetivo:** Descrever a relação entre as fases de pré, peri e pós menopausa e os tipos histológicos do câncer de mama com base na análise da frequência em que estes ocorrem, no Brasil.

**Métodos:** Trata-se de um estudo de corte transversal retrospectivo envolvendo mulheres do Centro de Estudos em Anatomia Patológica (CEAP), sediada em Salvador (BA). A amostra incluiu mulheres com câncer de mama ductal invasivo que realizaram a imuno-histoquímica para determinação do respectivo subtipo molecular. Os dados foram armazenados em um banco de dados no Programa Excel® do Microsoft Office for Windows e analisados no SPSS. Teste de Qui-quadrado ou Exato de Fisher foi utilizado para comparação de proporções e o teste T de Student para comparar médias e o Teste de Mann Whitney para comparar medianas. Foi considerado  $p < 0,05$  para todas as análises estatísticas. Submetido ao CEP do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos – UFBA, e aprovado sob o CAAE 28592220.6.0000.0049.

**Resultados:** Das 463 mulheres identificadas com câncer de mama, 49,5% apresentaram subtipo molecular luminal A. Destas pacientes, 67,7% encontram-se na pós-menopausa ( $p=0,006$ ). Da amostra total, 92 pacientes possuem subtipo triplo-negativo, sendo que 38% destas ainda não passaram pela menopausa ( $p=0,505$ ). 71 pacientes obtiverem teste positivo para luminal B, sendo 38 pós-menopausadas ( $p=0,128$ ). 38 mulheres foram determinadas como HER2-positivo e apenas 36,6% destas estão na pré-menopausa. Das 119 pacientes que estão na pré-menopausa, 23,6% são triplo negativo e 10,1% HER2-positivo. Por fim, das 291 na pós-menopausa, 53% são luminal A e 13,1% luminal B. **Conclusão:** As pacientes com câncer de mama são majoritariamente mulheres na pós-menopausa. A grande maioria dos subtipos moleculares estudados apresentam maior frequência nesta fase e há predomínio do subtipo molecular luminal A em todas as três fases da menopausa estudadas (pré, peri e pós).

**Palavras-chaves:** Câncer de mama. Subtipos moleculares. Menopausa.

## ABSTRACT

**Introduction:** The breast carcinoma is one of the more common type of cancer in Brazil and in the world and attacks mostly women between the age of 50 and 69. This neoplasm is classified in molecular subtypes based on the immunohistochemistry, having the luminal A, luminal B, HER2-positive and the triple negative as the most important ones. This classification presents a narrow relation with the menopause phase, which the patient is, because of the traffic of high amount of sexual hormones, where women with pre-menopause suffer more frequently of more aggressive subtypes and with more negative hormones receptors (HER2-positive and triple-negative when compared to women on post-menopause (above the age of 50)). **Objective:** Describe the relationship between the pre, peri and post menopause phases and the histological types of breast cancer, based in the analysis of the frequency at which those occurs in Brazil. **Method:** This is a study of a retrospective transversal cut involving women of the Pathological Anatomy Study Center (Centro de Estudos em Anatomia Patológica (CEAP), headquartered in the city of Salvador (BA). The sample included women with invasive ductal breast cancer which make the immunohistochemistry to determine the respective molecular subtype. The data was storage in a data bank of the Program Excel® of the Microsoft Office for Windows and analyzed at the SPSS. The Chi-Square test or the Exato de Fischer was used for comparing the proportions and the T-Student test was used to compare the averages and the Mann Whitney test to compare the medians. It was considered  $p < 0,05$  for all the statistics analysis. Submitted to the Prof. Edgar Santos University Hospital address – UFBA and approved under the CAAE 28592220.6.0000.0049. **Results:** Of the 463 identified women with breast cancer, 49,5% of them presented luminal A molecular subtype. Of those patients, 67,7% find themselves in the post-menopause phase ( $p=0,505$ ). 71 of those patients obtained a positive test for luminal B, of which 38 post-menopause phase ( $p=0,128$ ). 38 women were determined as HER2-positive and only 36,6 of those are at the pre-menopause phase. From the 119 patients that are in the pre-menopause phase, 23,6% are triple-negative and 10,1% are HER2-positive. Finally, of the 291 women at the post-menopause phase, 53% are luminal A and 13,1% are luminal B. **Conclusions:** The patients with breast cancer are mostly women at the post-menopause phase. Most of the studied molecular subtype are more present on this phase and the luminal A molecular subtype prevails on all the 3 phases of the menopause studied (pre, peri and post).

**Keyword:** Breast Cancer. Molecular Subtypes. Menopause.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Frequência de pacientes que apresentam determinado tipo histológico do câncer de mama de acordo com resultado da biópsia.....	18
<b>Figura 2</b> - Frequência dos tipos histológicos do câncer de mama nas mulheres em fase de pré-menopausa.....	19
<b>Figura 3</b> - Frequência dos tipos histológicos do câncer de mama nas mulheres em fase de peri-menopausa.....	19
<b>Figura 4</b> - Frequência dos tipos histológicos do câncer de mama nas mulheres em fase de pós-menopausa.....	20
<b>Figura 5</b> - Frequência das mulheres com câncer de mama do tipo histológico luminal A em determinada fase da menopausa (pré, peri e pós-menopausa). ....	21

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Frequência dos tipos histológicos por fase da menopausa.....	20
---	----



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>12</b>
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>13</b>
<b>4. METODOLOGIA.....</b>	<b>16</b>
<b>1.1. Desenho do estudo.....</b>	<b>16</b>
<b>1.2. Local e período do estudo .....</b>	<b>16</b>
<b>1.3. População do estudo.....</b>	<b>16</b>
1.3.1. Critérios de inclusão .....	16
1.3.2. Critérios de exclusão .....	16
<b>1.4. Variáveis.....</b>	<b>16</b>
<b>1.5. Plano da análise dos dados .....</b>	<b>17</b>
<b>1.6. Aspectos éticos .....</b>	<b>17</b>
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>18</b>
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>22</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>26</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>27</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um dos tipos mais prevalentes de câncer no Brasil e no mundo, ocupando o segundo lugar no ranking de incidência mundial, enquanto entre o sexo feminino se encontra como primeiro colocado, excluindo-se os cânceres de pele<sup>1,2</sup>. De acordo com estudos dos Estados Unidos, tem-se que uma em cada oito mulheres desenvolverá carcinoma mamário em algum momento da sua vida<sup>1</sup>. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a incidência de câncer de mama em 2018 foi de 2.088.849 casos, contabilizando 626.679 óbitos, sendo importante ressaltar que o Brasil protagonizou 17.527 dessas mortes<sup>3</sup>.

A proliferação anormal das células epiteliais presentes nos ductos mamários dá origem a uma lesão pré-cancerígena, o carcinoma ductal in situ (CDIS), o qual progride invadindo estruturas vasculares, vasos linfáticos adjacentes e ainda sítios à distância, dando origem ao que é chamado de carcinoma ductal invasivo ou infiltrativo<sup>4,5</sup>. Além dessa diferenciação histológica, o câncer de mama também é classificado em subtipos moleculares com base na imuno-histoquímica, sendo os grupos luminal A, luminal B, HER2-positivo e o triplo-negativo os mais importantes<sup>2,6</sup>. Esta divisão exerce influência nas implicações prognósticas relevantes, além de atribuir melhores estratégias terapêuticas a cada subgrupo<sup>4,7</sup>.

Dentre os subtipos moleculares do câncer de mama, temos o luminal A, o qual apresenta positividade para expressão de receptores hormonais de estrogênio e/ou progesterona (RE e RP), negativo para expressão HER2 e com índice de Ki-67 inferior a 14%<sup>8,9</sup>. O luminal B é positivo para RE e RP, negativo para HER2 e com índice de Ki-67 maior ou igual a 14%, conferindo a este pior prognóstico em relação ao luminal A<sup>8,9</sup>. Tem-se ainda o subtipo HER2 positivo, que se mostra negativo para os receptores hormonais RE e RP, entretanto, possui superexpressão do gene HER2, dispondo ainda de um prognóstico mais reservado<sup>8,9</sup>. Por fim, o triplo-negativo não apresenta qualquer expressão de RE e RP ou ainda do gene HER2<sup>8</sup>.

De acordo com dados epidemiológicos, o câncer em questão ocorre de maneira mais frequente em mulheres que se encontram no período de transição da menopausa, sendo que 50% acomete a faixa etária entre 50 a 69 anos<sup>2,10</sup>. Diante disso, uma análise de estudos prospectivos confirmou que há uma correlação entre as concentrações de hormônios sexuais circulantes e o maior risco de acometimento por determinado subtipo molecular, desempenhando, dessa forma, um papel importante na etiologia do câncer de mama<sup>10</sup>.

As concentrações dos hormônios sexuais variam de acordo com a fase menopausal em que a mulher se encontra<sup>10,11</sup>. A menopausa ocorre em média aos 51 anos de idade, enquanto a pré-menopausa, também denominada de transição menopáusica, é evidenciada quando se inicia o declínio da função reprodutiva, com alterações dos níveis hormonais, até sua última menstruação<sup>11,12</sup>. Já a pós-menopausa é dita como o período decorrido da menopausa até a senilidade, aos 65 anos<sup>11,12</sup>. Sabe-se que as neoplasias que não expressam os receptores de estrogênio acometem com mais frequência até os 50 anos de idade, enquanto as com superexpressão do RE ocorrem em mulheres acima dessa faixa<sup>10</sup>. Há, então, uma estreita relação entre a idade em que a doença neoplásica é diagnosticada e a expressão do receptor hormonal encontrado no tecido tumoral examinado, em decorrência dessas oscilações hormonais vividas pelas mulheres<sup>10</sup>.

Dessa forma, a relação existente entre as fases da menopausa com a prevalência de determinado tipo histológico do câncer de mama ainda é pouco conhecida no cenário Brasileiro. Tendo em vista a importância de se estabelecer tal associação para melhor direcionar as condutas terapêuticas, o presente estudo objetiva descrever a relação entre as fases de pré-menopausa e pós-menopausa e os tipos histológicos do câncer de mama, tendo como base uma análise da frequência em que estes ocorrem.

## **2. OBJETIVOS**

Descrever a relação entre as fases de pré, peri e pós menopausa e os subtipos histológicos do câncer de mama com base na análise da frequência em que estes ocorrem, no Brasil.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

O carcinoma mamário é um dos tipos de câncer mais prevalentes no Brasil e no mundo, correspondendo a uma causa importante de mortalidade. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a incidência de câncer de mama em 2018 foi de 2.088.849 casos, contabilizando 626.679 óbitos, representando dessa maneira o câncer com maior número de novos casos e mortalidade em mulheres<sup>3</sup>. O Brasil protagonizou 17.527 desses óbitos ocorridos em 2018, número ainda mais alto em relação ao de 2017, onde foram contabilizadas 16.724 mortes por câncer de mama<sup>13,14</sup>. Por meio de estudos, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima 66.280 novos casos para o Brasil no ano de 2020, correspondendo a uma taxa de incidência de 43,74 casos por 100.000 mulheres<sup>13</sup>. Diante disso, é notório que as taxas de mortalidade por câncer de mama no Brasil se mantêm altas, tendo como provável fator desencadeante o precário diagnóstico da doença em estágios ainda iniciais<sup>15</sup>.

O câncer de mama decorre de uma proliferação desordenada das células epiteliais do tecido mamário, sendo dividido em carcinoma in situ, em que este crescimento se restringe unidade ductal-lobular pela membrana basal, e ainda em carcinoma invasivo ou infiltrativo, o qual atinge o estroma, podendo invadir estruturas vasculares, linfonodos regionais e ainda sítios a distância<sup>5,16</sup>. O carcinoma ductal in situ (CDIS) identifica desde discretas a grandes atipias celulares, tendo tamanho variável e, quando palpável, pode exibir secreção sanguinolenta pelo mamilo e presença de calcificação<sup>15-17</sup>. Seu padrão histológico varia em subtipos a depender do seu padrão de crescimento e das características de necrose celular encontradas<sup>5</sup>. Por conta da melhora do rastreamento realizado através da mamografia, o diagnóstico de CDIS vem se tornando mais frequente, com consequente melhor prognóstico<sup>15,16</sup>. Em contrapartida, o carcinoma lobular in situ (CLIS) não forma massa palpável ou calcificações, acarretando difícil diagnóstico<sup>15</sup>. Este tem padrão de crescimento citológico heterogêneo, com núcleos ovais ou arredondados e nucléolo pequeno, sem aderência em células adjacentes devido à ausência da proteína transmembrana de adesão E-caderina<sup>16,17</sup>. Além disso, pode-se encontrar ainda células mucoprodutoras com aspecto “anel de sinete”<sup>16</sup>. O câncer mamário invasivo é um tumor palpável, endurecido, de coloração branca-acinzentada e de borda irregular, a qual se apresenta com forma estrelada característica<sup>5,16</sup>. Este varia desde carcinomas bem diferenciados, com núcleos pequenos e raras figuras de mitose, até carcinomas pouco diferenciados, com altas taxas proliferativas, figuras mitóticas e presença de áreas de necrose<sup>16</sup>. Por fim, o termo carcinoma inflamatório é destinado as massas em que a mama se mostra de forma edemaciada e eritematosa<sup>16</sup>.

Ademais, além da diferenciação dos tipos histológicos, o câncer de mama também é classificado quanto a sua base molecular em luminal A, luminal B, HER2-positivo e triplo-negativo<sup>8,9</sup>. Sendo assim, o Luminal A representa 60% dos casos de carcinoma mamário, o qual apresenta receptores hormonais de estrogênio e/ou progesterona (RE e/ou RP, respectivamente), sendo negativo para a expressão da proteína HER2 e tendo índice de Ki-67 inferior a 14% de células neoplásicas<sup>8,9</sup>. Este subtipo possui crescimento celular lentificado e ainda melhor prognóstico<sup>8,9</sup>. Por outro lado, o Luminal B, que também é positivo para receptores hormonais de estrogênio e progesterona, apresentam números elevados de genes correspondente a proliferação celular, como Ki-67 igual ou superior a 14%, fornecendo crescimento acelerado<sup>8,9</sup>. Diante disso, o Luminal B tem pior prognóstico em comparação ao Luminal A<sup>8</sup>. O subtipo HER2-positivo apresenta negatividade para RE e RP, entretanto, tem superexpressão da oncoproteína HER2<sup>8,9</sup>. Esta classe é a que exprime o prognóstico mais reservado, contudo, tendem a responder de forma efetiva as terapias-alvo, incluindo nos casos metastáticos<sup>8</sup>. Por último, o subtipo triplo-negativo exibe rápido crescimento, não dispondo de receptores hormonais e nem expressão da proteína HER2, além de atingir mulheres jovens com maior frequência<sup>9</sup>.

A menopausa, que possui uma estreita relação com o câncer de mama, é dita como a última menstruação e é decorrente da falência ovariana que ocorre ao longo dos tempos<sup>18</sup>. Ela acontece em média aos 50 anos de idade, e só pode ser confirmada após completados 12 meses de amenorreia desde a última menstruação<sup>18,19</sup>. O climatério compreende o período de transição da fase reprodutiva para a senilidade, considerada dos 40 aos 65 anos, em que ocorrem alterações endócrinas, biológicas e clínicas, caracterizando-se como “síndrome climatérica”<sup>12,18,20</sup>. Neste momento, há constante irregularidade do ciclo menstrual e flutuações hormonais (queda de estradiol e progesterona e elevação de FSH e LH), podendo ter ainda sintomas como ondas de calor, distúrbios do sono e variações de humor<sup>19,21</sup>. Este compreende três fases que não se organizam de maneira linear, podendo ocorrer então de forma quase simultâneas<sup>12</sup>. A pré-menopausa é definida como o momento em que se inicia o declínio da função reprodutiva, ou seja, o final da idade fértil feminina, em que as taxas de estrogênio e progesterona começam a sofrer alterações, até a menopausa propriamente dita<sup>12</sup>. A peri-menopausa é o período que precede de dois a oito anos antes a última menstruação, sendo marcada por irregularidade no ciclo menstrual até os 12 meses que decorrem após a amenorreia, valendo frisar que é o momento mais sintomático do climatério<sup>12,22</sup>. Finalizando, a pós-menopausa é o período que se estende desde o diagnóstico de menopausa até a senilidade, aos

65 anos, podendo ainda ser dividido em estágio precoce (6 primeiros anos) e tardio (o resto dos anos até a senilidade)<sup>12,22</sup>.

O câncer de mama apresenta relação direta com a idade das mulheres acometidas, sendo amplamente aceito que mulheres jovens tendem a apresentar tumores com características de pior prognóstico, sejam elas o tamanho, o estágio mais avançado e subtipos histológicos mais agressivos, como o HER2-positivo e o triplo negativo<sup>23,24</sup>. O que se sabe é que a transição da menopausa influencia a taxa de positividade para os receptores hormonais (receptores de estrógeno e de progesterona – RE e RP), visto que há uma associação entre as fases da menopausa e as concentrações de hormônios sexuais circulantes<sup>10,24</sup>. Ou seja, após a menopausa (idade média de 50 anos), os carcinomas mamários com subtipos moleculares com RE e/ou RP positivos (luminal A e luminal B) apresentam taxas maiores de acometimento, enquanto nas mulheres mais jovens, eles se encontram em menor número<sup>24,25</sup>. Então, o que prevalece na pré-menopausa, são os subtipos histológicos com receptores hormonais negativos (RE- e/ou RP-), sendo estes o HER2-positivo e o triplo negativo, com características de agressividade e prognóstico mais reservado<sup>24</sup>.

## **4. METODOLOGIA**

### **1.1. Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo de corte transversal retrospectivo, com dados obtidos a partir do Centro de Estudos em Anatomia Patológica (CEAP), sediada em Salvador, Bahia, o qual irá descrever a relação entre as fases da menopausa e os tipos histológicos do câncer de mama nessa população.

### **1.2. Local e período do estudo**

O estudo foi realizado a partir de dados obtidos no Centro de Estudos em Anatomia Patológica em Salvador (BA), sendo um laboratório especializado em análise de biópsias, material citopatológico e imuno-histoquímica. O trabalho incluiu amostras coletadas entre dezembro de 2016 e dezembro de 2018, sendo previamente analisadas por médicos patologistas do CEAP.

### **1.3. População do estudo**

Foi selecionada uma amostra de conveniência, utilizando fonte de dados secundária disponível no Centro de Estudos em Anatomia Patológica. A população selecionada foi de mulheres da região metropolitana de Salvador, através do Sistema Único de Saúde (SUS), atendidas no Hospital público da mulher.

#### **1.3.1. Critérios de inclusão**

Mulheres com câncer de mama ductal invasivo e que ainda realizaram a imuno-histoquímica para determinação do subtipo histológico de carcinoma mamário apresentado.

#### **1.3.2. Critérios de exclusão**

Ausência dos acima citado.

### **1.4. Variáveis**

O presente estudo dispôs das seguintes variáveis: idade (variável numérica descontínua), fases da menopausa (variável categórica ordinal e politômica), subtipos do câncer de mama (variável categórica nominal e politômica), como luminal A, luminal B, HER-2 positivo e triplo negativo, expressão de receptor de progesterona (avaliada de 0 a 4 cruces), expressão de receptor de estrógeno (avaliada de 0 a 4 cruces), presença de HER-2 (avaliada de 0 a 4 cruces), expressão de Ki-67 (avaliada em porcentagem) e grau histológico (avaliado de 1 a 3).



### **1.5. Plano da análise dos dados**

Com os dados coletados foi construído um Banco de dados no Programa Excel® do Microsoft Office for Windows, onde foi processado e analisado com auxílio do programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). Para as variáveis contínuas utilizou-se a média e o desvio padrão, enquanto para as variáveis qualitativas, foi usada proporção. A inferência estatística das variáveis numéricas foi realizada pelo teste t de Student quando a distribuição foi normal e pelo Man Whitney quando a distribuição foi não normal. A análise das variáveis categóricas foi realizada pelo teste qui-quadrado quando a distribuição foi normal ou pelo teste exato de Fisher quando a distribuição foi não normal. A medida de associação adotada foi a razão de prevalência. Na análise estatística dos dados, foi considerado como significativo o encontro de probabilidade (p) menor que 0,05 (5%) do erro do tipo I e intervalo de confiança de 95%.

### **1.6. Aspectos éticos**

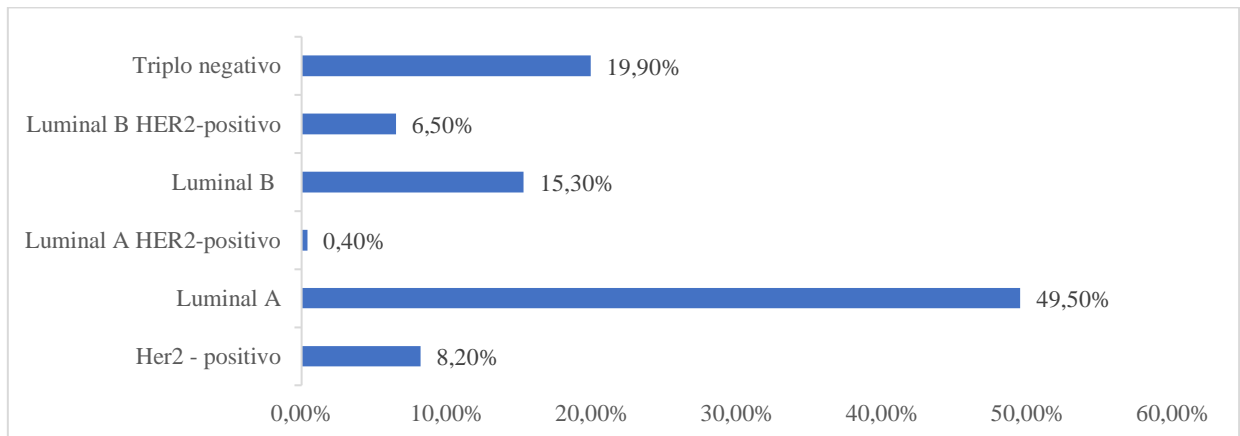
Este trabalho foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos – UFBA, sob o CAAE 28592220.6.0000.0049.

## 5. RESULTADOS

A amostra desse estudo foi composta por 463 pacientes, todos do sexo feminino, com média de idade de 55 anos, portadores de câncer de mama que realizaram estudo anatomopatológico no Centro de Estudos em Anatomia Patológica (CEAP), em Salvador.

A maioria da amostra (49,5%) apresentou tipo histológico luminal A para o câncer de mama (229 pacientes), seguido por 92 pacientes com tipo triplo negativo (19,9%), 71 mulheres com tipo luminal B (15,3%), 38 com teste positivo para HER2-positivo (8,2%) e 30 pacientes com luminal B HER2-positivo (6,5%). Em menor frequência, encontram-se 2 pacientes com tipo histológico luminal A HER2-positivo (0,4%) (Gráfico 1).

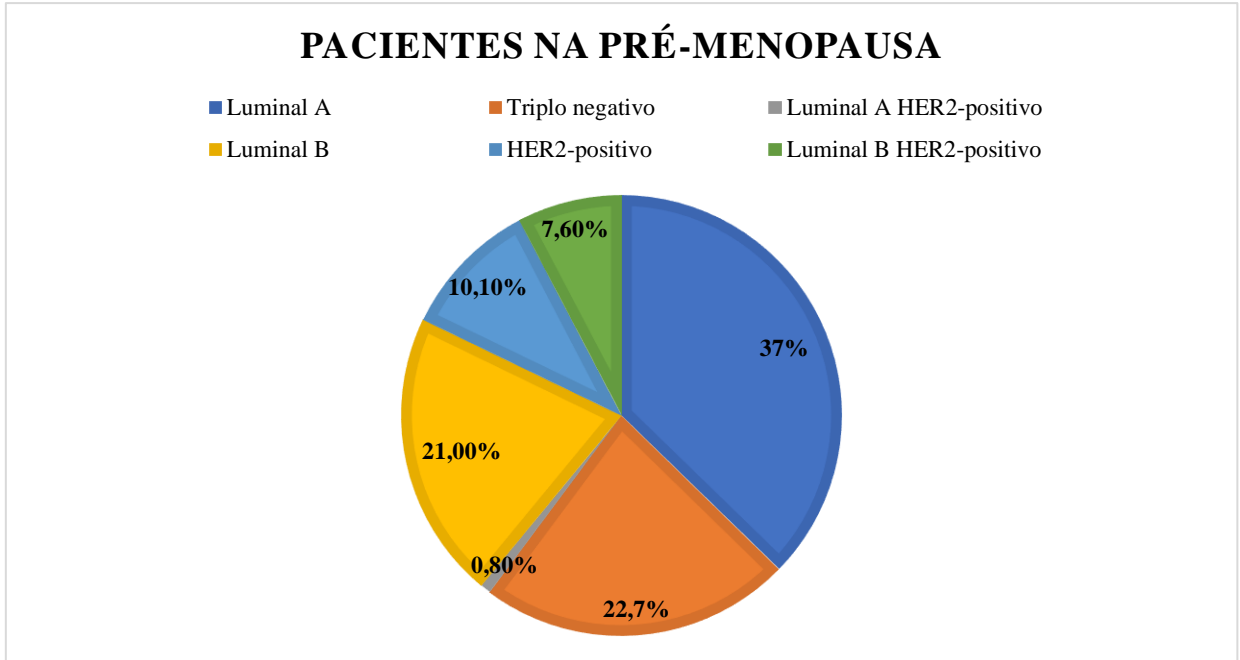
**Figura 1** - Frequência de pacientes que apresentam determinado tipo histológico do câncer de mama de acordo com resultado da biópsia.



Fonte: CEAP – Centro de Estudos em Anatomia Patológica.

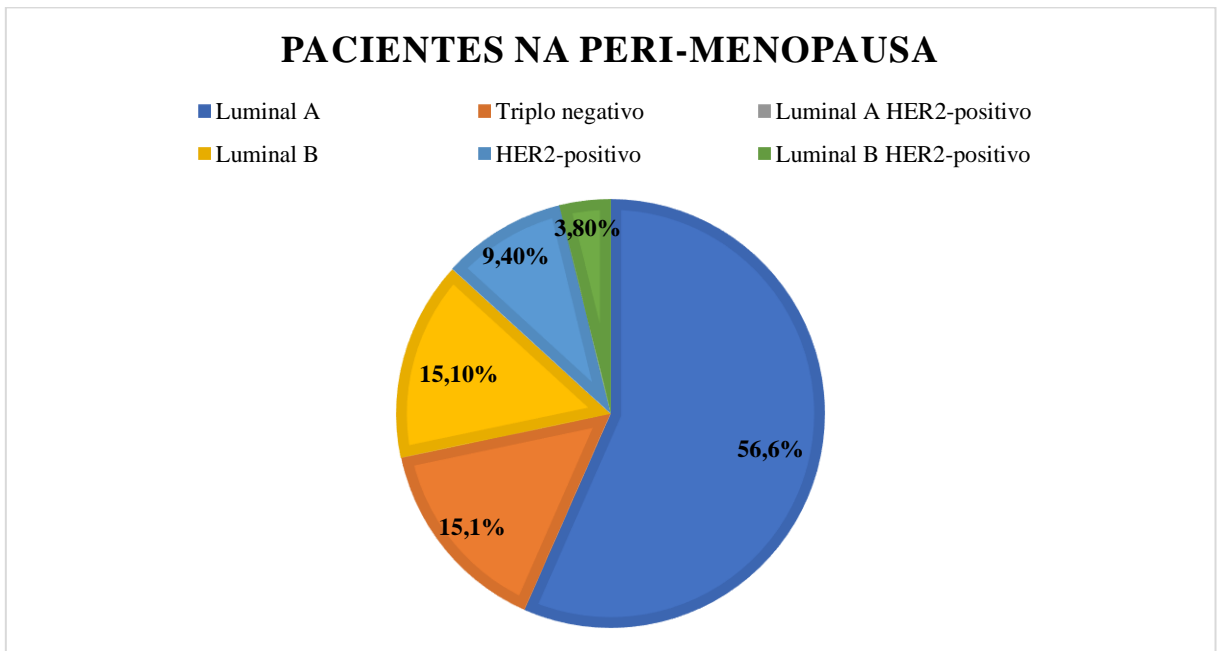
Dentro das 119 mulheres que se encontram na fase de pré-menopausa do estudo, 27 apresentam tipo triplo negativo (22,7%), 25 positivas para luminal B (21%), 12 com tipo HER2-positivo (10,1%) e 9 mulheres tem o tipo luminal B HER2-positivo (7,6%) (Gráfico 2). Analisando ainda os tipos histológicos citados acima, tem-se que, dentre as 53 mulheres presentes na fase de peri-menopausa, há predomínio dos tipos luminal B e triplo negativo, estando presentes em 8 mulheres cada (15,1%), e, em menor frequência, acometendo 2 mulheres (3,8%), tem-se o luminal B HER2-positivo (Gráfico 3).

**Figura 2** - Frequência dos tipos histológicos do câncer de mama nas mulheres em fase de pré-menopausa.



Fonte: CEAP – Centro de Estudos em Anatomia Patológica.

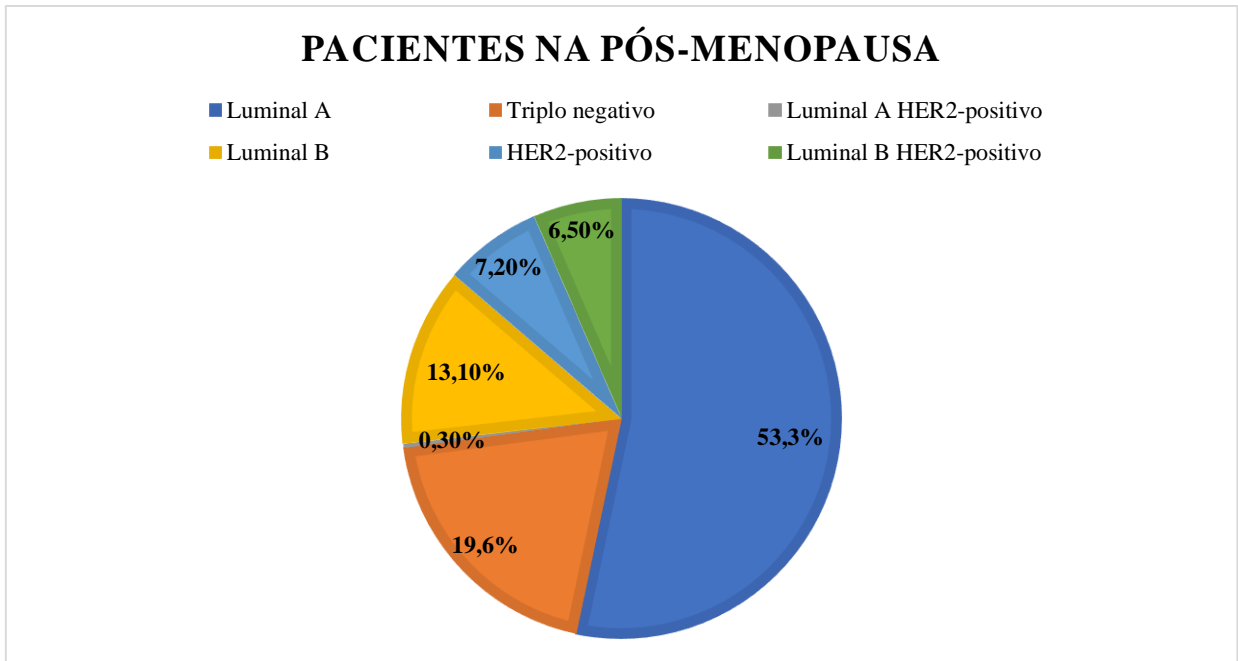
**Figura 3** - Frequência dos tipos histológicos do câncer de mama nas mulheres em fase de peri-menopausa.



Fonte: CEAP – Centro de Estudos em Anatomia Patológica.

Diante da amostra do estudo, a maioria das mulheres (291) encontra-se em fase pós-menopausa. Destas, 57 apresentam tipo triplo negativo (19,6%), 38 tipo luminal B (13,1%), 21 com HER2-positivo (7,2%) e 19 tipo luminal B HER2-positivo (6,5%) (Gráfico 4). Foi observado ainda que houve predomínio de pacientes com tipo luminal A em todas as três fases da menopausa (pré, peri e pós-menopausa).

**Figura 4** - Frequência dos tipos histológicos do câncer de mama nas mulheres em fase de pós-menopausa.



Fonte: CEAP – Centro de Estudos em Anatomia Patológica.

Observando apenas os tipos HER2-positivo, o luminal B, o luminal B HER2-positivo e o triplo negativo no estudo em questão, foi visto que estes estão presentes em maior frequência nas mulheres em fase de pós-menopausa. Sendo assim, 55,3% das pacientes com HER2-positivo, 53,5% das com luminal B, 63,3% das portadoras de luminal B HER2-positivo e 62% das pacientes com triplo negativo, se encontram em fase de pós-menopausa. Em seguida, esses tipos histológicos acometeram mais as mulheres em fase de pré-menopausa e, por último, as em fase de peri-menopausa (Tabela 1).

Não foi constatada prevalência do tipo luminal A HER2-positivo em determinada fase da menopausa, sendo encontrado 50% para a fase de pré-menopausa e pós-menopausa, e nenhum achado na peri-menopausa. Diante dos resultados observados, não houve significância estatística nestas análises (Tabela 1).

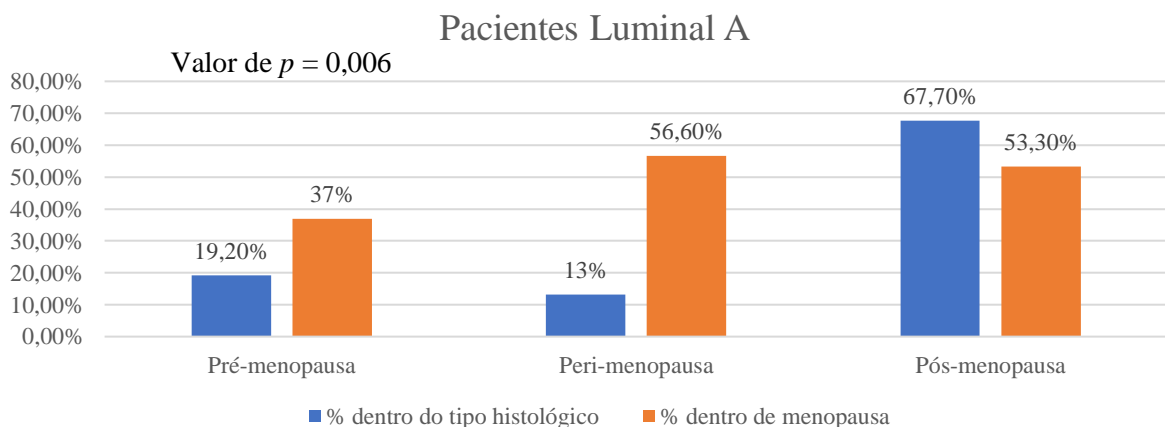
**Tabela 1.** Frequência dos tipos histológicos HER2-positivo, luminal A HER2-positivo, luminal B, luminal B HER2-positivo e do tipo triplo negativo de câncer de mama nas fases da menopausa (pré, pós e peri-menopausa).

Tipo histológico	Pré-menopausa	Peri-menopausa	Pós-menopausa	Valor de $p$
<b>HER2-positivo</b>				
% dentro do tipo histológico	36,6%	13,2%	55,3%	0,532
<b>Luminal A HER2-positivo</b>				
% dentro do tipo histológico	50%	0%	50%	0,605
<b>Luminal B</b>				
% dentro do tipo histológico	35,2%	11,3%	53,5%	0,128
<b>Luminal B HER2-positivo</b>				
% dentro do tipo histológico	30%	6,7%	63,3%	0,691
<b>Triplo negativo</b>				
% dentro do tipo histológico	29,3%	8,7%	62%	0,505

Fonte: CEAP – Centro de Estudos em Anatomia Patológica.

Dentro das 229 pacientes com câncer de mama do tipo histológico luminal A, encontrou-se predomínio destas na fase de pós-menopausa (67,7%). Em seguida, tem-se 44 mulheres em fase de pré-menopausa (19,2%) e, por fim, 30 mulheres na peri-menopausa (13%). Foi visto ainda que dentro da amostra estudada, há predomínio do tipo histológico luminal A, em relação aos demais, nas três fases da menopausa, pré, peri e pós, com frequência de 37%, 56,6% e 53,3%, respectivamente. Tal análise obteve significância estatística (Gráfico 5). Por fim, um dos pacientes foi descartado do estudo pois apresentava dados incompletos para análise.

**Figura 5 -** Frequência das mulheres com câncer de mama do tipo histológico luminal A em determinada fase da menopausa (pré, peri e pós-menopausa).



Fonte: CEAP – Centro de Estudos em Anatomia Patológica.

## 6. DISCUSSÃO

A incidência de câncer de mama aumenta conforme a idade avança, especialmente acima dos 50 anos<sup>2</sup>. O presente estudo demonstrou uma média de idade das pacientes com câncer de mama de 55 anos, dado esperado uma vez que o AMAZONA III, estudo de coorte publicado em 2020, observou que a maioria das mulheres portadores de carcinoma mamário no Brasil apresentam idade em 51 e 65 anos, com idade média de 53,9<sup>26</sup>. Além disso, tal achado também está de encontro com a perspectiva mundial, visto que análises prévias feitas de 2017 indicam uma média entre 50 e 69 anos<sup>10</sup>.

O subtipo histológico mais prevalente no estudo foi o luminal A, estando de acordo com achados do AMAZONA III de 48%, no Brasil, e com dados mundiais de estudos prévios, onde tem-se que este é responsável por aproximadamente 60% dos cânceres de mama<sup>8,26</sup>. Entretanto, Carvalho et al. e Macêdo Andrade et al. em estudos realizados respectivamente em São Paulo e na Paraíba, demonstraram maior frequência do subtipo histológico luminal B no Brasil em relação aos demais<sup>27,28</sup>.

Estudos prévios demonstram a relação diretamente proporcional existente entre idade e o status de receptores hormonais do câncer de mama, ou seja, a incidência de subtipos histológicos receptores de estrogênio e/ou receptores de progesterona positivos (ER+ e/ou EP+) aumenta com a idade, sendo mais reconhecidos em mulheres pós menopausadas<sup>24,29</sup>. Os subtipos luminal A, luminal B, luminal A HER2-positivos e luminal B HER2-positivos são receptores hormonais positivos (ER+ e/ou EP+). Diante disso, o presente estudo reforça tal achado, em que há predomínio de tais pacientes em fase de pós-menopausa, exceto no subtipo luminal A HER2-positivo, em que não houve essa distinção.

Os tumores que expressam receptores hormonais são alvos das terapias endócrinas, as quais promovem uma redução anual de 31% na taxa de mortalidade por câncer de mama, mantendo um melhor prognóstico<sup>30</sup>. Esses tipos moleculares são os mais comuns, correspondendo a aproximadamente 80% dos carcinomas mamários<sup>30</sup>. Sendo assim, o estudo em questão apresenta dados concordantes com a literatura, uma vez que 71,7% da amostra analisada é composta por estes tumores, sendo eles o luminal A (49,5%), luminal B (15,3%), luminal B HER2-positivo (6,5%) e luminal A HER2-positivo (0,4%).

Os subtipos moleculares de câncer de mama que possuem receptores hormonais, seja estrogênio e/ou progesterona (RE/RP), e expressão a proteína HER2, são os classificados como luminal A HER2-positivo e luminal B HER2-positivo. Nesta análise, este último apresenta

maior frequência na fase de pós menopausa em relação a pré/peri-menopausa, indo de encontro com os dados previamente analisados em um estudo realizado em 2012 e outro em 2019, em que observamos mesmo padrão de distribuição<sup>24,31</sup>. Esse pesquisa ainda apresentou uma frequência menor de luminal B HER2-positivo (6,5%) quando comparado ao AMAZONA III, o qual obteve frequência de 17% desse subtipo no Brasil <sup>26</sup>. Ademais, a análise do luminal A HER2-positivo não foi conclusiva.

As neoplasias malignas de mama que apresentam imuno-histoquímica positiva para receptores hormonais e que não expressa o HER2 são consideradas tipos luminais A ou B. O luminal A, como já foi mencionado, é o câncer de mama mais comum, além de apresentar o melhor prognóstico em relação aos demais<sup>8</sup>. Já os tumores luminal B possuem um pior prognóstico em relação ao luminal A, visto que são portadores de um maior número de genes de proliferação celular, além de estarem mais associados a expressão de HER2 (luminal B HER2-positivo), contribuindo também para seu prognóstico<sup>8</sup>.

Os tumores luminais A e B no presente estudo representam 64,8% da amostra, taxa semelhante às encontradas no Brasil no AMAZONA III e no estudo de Coorte retrospectivo de 2020 com valores de 60,1% e 66,1%, respectivamente<sup>26,32</sup>. Foi evidenciado a prevalência dos tipos luminais na pós-menopausa em relação a pré-menopausa, bem como encontrados em um estudo de Coorte de 2019 em que há predomínio significativo desses subtipos histológicos em pacientes com idades mais avançadas, representando assim aproximadamente 75,57% das pacientes menopausadas<sup>24</sup>. Além disso, esse dado é reforçado também com os achados de uma análise de 2012 realizada na Califórnia<sup>31</sup>. No que tange o subtipo luminal A, a pesquisa mostrou que ele é mais prevalente na pós-menopausa, com 67,7%, dado esperado uma vez que Macêdo Andrade et al. apresentou mesma relação, porém com taxa superior de 77,27%, além de outro estudo de 2017 no Brasil que demonstrou taxa de 70,9% na pós-menopausa<sup>28,33</sup>.

O subtipo luminal B foi o terceiro mais frequente no estudo em questão, divergindo de Carvalho et al. e de Macêdo Andrade et al., que evidenciaram uma prevalência deste em relação aos demais no Brasil, como já havia sido mencionado<sup>27,28</sup>. Sua porcentagem foi de 15,3%, discretamente maior do que a encontrada no AMAZONA III (12,1%) e relativamente menor da encontrada por Macêdo Andrade et al. (44,61%)<sup>26,28</sup>. Macêdo Andrade et al. ainda evidenciou a prevalência desse subtipo nas mulheres em pós-menopausa (61,11%) em relação as pré-menopausadas<sup>28</sup>, indo de encontro ao que foi visto no presente trabalho, onde 53,5% das pacientes portadores de luminal B estão nessa mesma fase da menopausa.

Pacientes jovens apresentam câncer de mama com menor expressão de receptores hormonais (RE/RP), os quais possuem prognóstico mais reservado quando comparados aos RE e RP positivos, haja em vista a maior possibilidade de tratamento destes últimos<sup>24,29</sup>. Estas mulheres geralmente possuem subtipos histológicos mais agressivos do câncer de mama, como o HER2-positivo e o triplo negativo, sendo este o de pior prognóstico dentre os carcinomas mamários<sup>24</sup>.

O subtipo molecular HER2-positivo apresentou destaque maior nas pacientes em fase de pós-menopausa no estudo em questão. Contudo, esse é um proto-oncogene que está presente em níveis mais elevados na pré-menopausa, como demonstrou Anders et al., em que a expressão do HER2-positivo foi estatisticamente maior em mulheres pré-menopausadas em relação a faixas etárias maiores<sup>34,35</sup>. Apesar de tal dado da pesquisa não apresentar significância estatística, uma Coorte envolvendo 33.968 pacientes com câncer de mama obteve resultados semelhantes, onde houve predomínio do subtipo HER2-positivo na pós-menopausa em relação a pré-menopausa<sup>24</sup>. Além disso, um estudo realizado na Califórnia e publicado na Oxford University Press também apresenta este mesmo padrão de distribuição<sup>31</sup>.

O câncer de mama triplo negativo é definido por não apresentar receptores hormonais e não ter expressão da proteína HER2, fato estes que fortalecem seu prognóstico mais reservado, devido à ausência de um biomarcador para direcionar o tratamento<sup>36,37</sup>. Esse subtipo histológico é responsável por 15% a 20% das neoplasias malignas da mama<sup>36</sup>. O estudo em questão evidenciou uma frequência de 19,9% do triplo negativo dentro da amostra analisada, dado dentro do esperado tendo em vista a taxa esperada mundialmente e devido a uma pesquisa realizada previamente na Paraíba que evidenciou uma frequência deste subtipo entre 14% e 20,3% no Brasil<sup>33</sup>.

No presente trabalho, o triplo negativo encontrou-se primordialmente nas mulheres pós-menopausadas, e, em menor percentagem, nas pacientes em pré/peri-menopausa. Tendo em vista a ausência de significância estatística neste dado e análises de estudos prévios dando enfoque em sua prevalência nas pacientes mais jovens, o dado encontra-se em discordância. Entretanto, a pesquisa realizada na Paraíba apresentou 65.79% do triplo negativo em pós-menopausa<sup>33</sup>, bem como o estudo o estudo de Coorte previamente citado<sup>24</sup>. Macêdo Andrade et al ainda apresenta o mesmo padrão de distribuição em um estudo também realizado no Brasil, com porcentagem de 66.67% em pós-menopausa<sup>28</sup>.



Apesar do aumento considerável de produção científica mundial sobre o câncer de mama e sua relação com as fases da menopausa, são necessários mais estudos sobre tal associação, especialmente no que tange ao Brasil, em que os dados ainda são escassos. O presente estudo apresenta limitações importantes como o baixo N amostral. Em segundo lugar temos o espaço amostral, o qual se limitou a pacientes da região de Salvador-BA. Também não foi possível obter a informação concreta de quais pacientes estavam na pré-menopausa ou na pós-menopausa no momento do diagnóstico do câncer de mama. E, por fim, o fato do estudo ser eminentemente descrito retrospectivo limita e impossibilita o estabelecimento de uma relação de causalidade, sendo necessário maior tempo de investigação para ampliar a amostra de pacientes e assim produzir resultados mais robustos.

## 7. CONCLUSÃO

A análise feita sobre a existência de uma relação entre as fases da menopausa e os subtipos moleculares do câncer de mama demonstrou que há predomínio do luminal A em todas as três fases estudadas (pré/peri/pós menopausa). Foi observado também que os subtipos luminal B, luminal A HER2-positivo, luminal B HER2-positivo, HER2-positivo e o triplo negativo apresentam maior frequência nas mulheres em pós-menopausa. Entretanto, chama-se atenção para o fato de a análise ser descritiva e ter pontos destoantes do esperado pela literatura.

**REFERÊNCIAS**

1. DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast Cancer Statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:52–62.
2. Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D. Primary and secondary prevention of breast cancer. 2017;24(4):549–53.
3. GLOBOCAN 2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018 [Internet]. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. 2018. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
4. Moon H, Ospina-mu N, Noe-kim V, Yang Y, Elzey BD, Konieczny SF, et al. Subtype-specific characterization of breast cancer invasion using a microfluidic tumor platform. *PLoS One.* 2020;(Idc):1–14.
5. Bleiweiss IJ. Pathology of breast cancer. *UpToDate.* 2020;(table 1):1–23.
6. Varga Z, Noske A, Ramach C, Padberg B, Moch H. Assessment of HER2 status in breast cancer : overall positivity rate and accuracy by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry in a single institution over 12 years : a quality control study. *BMC Cancer.* 2013;1–9.
7. Arias V, Ioshii S, Gobbi H, Scapulatempo C, Paz A, Soares F, et al. Assessment of HER-2 status in invasive breast cancer in Brazil. 2017;63(7):566–74.
8. Soares LR. Subtipos moleculares do câncer de mama. 2011;39:1–5.
9. Tipos e Subtipos de câncer de mama [Internet]. Centro oncológico do Paraná. 2019 [cited 2020 Sep 17]. Available from: <https://www.centrodeoncologia.com/blog/tipos-e-subtipos-de-cancer-mama-conheca-os-principais>
10. Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-szatan K, Miotła P, Starosławska E. Review paper Breast cancer risk factors. 2015;14(3):196–202.
11. Berek, Novak. **BEREK & NOVAK - TRATADO DE GINECOLOGIA.** 15 edição. LTDA EGK, editor. 1–2309 p.
12. **CONSENSO NACIONAL SOBRE MENOPAUSA. SPG - SOCIEDADE PORTUGUESA DE GINECOLOGIA.** 2016;1–174.
13. Instituto Nacional de Câncer (INCA) [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 19]. Available

- from: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>
14. ESTIMATIVA 2020 - INCIDÊNCIA DE CÂNCER NO BRASIL. Ministério da Saúde - INCA. 2019;1–122.
  15. Rodrigues A, Silva A, Melaragno A, Carvalho A, Rodrigues A, Diniz C, et al. ONCOLOGIA MULTIPROFISSIONAL. 1ª edição. 2016. 290 p.
  16. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins & Cotran Patologia - Bases patológicas das doenças. 9ª edição. 1373 p.
  17. Sobral A, Braga A, Filho A, Júnior A, Sena C, Rocha C. CÂNCER DE MAMA. Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia - Regional PIAUÍ. 2017;1–329.
  18. Silva A, Menezes A, Campaner A, Pedro A, Yoshida A, Filho A, et al. FEBRASGO - TRATADO DE GINECOLOGIA. 2019. 1–998 p.
  19. Lasmar RB, Bruno R, Lasmar BP, Carvalhosa dos Santos RL. TRATADO DE GINECOLOGIA. 1ª edição. 2017. 1–679 p.
  20. Girão MJ, Lima GR, Baracat E, Sartori M, Nazário A. Ginecologia 2a ed. 2ª edição. 2019. 1–775 p.
  21. Manual de Orientação Climatério. Febrasgo - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e obstetrícia. 2010;1–220.
  22. Pinkerton PJ V. Versão para Profissionais de Saúde Menopausa Sinais e sintomas Diagnóstico Tratamento. 2018;1–5.
  23. Feng F, Wei Y, Zheng K, Li Y, Zhang L, Wang T, et al. Comparison of epidemiological features, clinicopathological features, and treatments between premenopausal and postmenopausal female breast cancer patients in western China: a retrospective multicenter study of 15,389 female patients. *Cancer Med*. 2018;7(6):2753–63.
  24. Dai D, Zhong Y, Wang Z, Yousafzai NA. The prognostic impact of age in different molecular subtypes of breast cancer : a population-based study. 2019;2:1–14.
  25. Gaudet MM, Gierach GL, Carter BD, Luo J, Milne RL, Weiderpass E, et al. Pooled analysis of nine cohorts reveals breast cancer risk factors by tumor molecular subtype. *Physiol Behav*. 2019;173(3)(1):665–76.

26. Dornelles D, José R, Gustavo B, Carlos W, Barrios H, Cronemberger E. 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* [Internet]. 2020;(0123456789):9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05831-y>
27. Carvalho FM, Bacchi LM, Pincerato KM, Rijn M Van De, Bacchi CE. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. 2014;1–8.
28. Cláudia A, Andrade DM, Alberis C, Júnior F, Guimarães BD, Waleska A, et al. Molecular breast cancer subtypes and therapies in a public hospital of Northeastern Brazil. 2014;1–9.
29. Ban KA. *Epidemiology of Breast Cancer* Breast cancer Epidemiology Risk factors. *Surg Oncol Clin NA* [Internet]. 2014;23(3):409–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2014.03.011>
30. Weigel MT, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer : prognosis and prediction. 2010;245–62.
31. Clarke CA, Keegan THM, Yang J, Press DJ, Kurian AW, Patel AH, et al. Age-Specific Incidence of Breast Cancer Subtypes : Understanding the Black – White Crossover. 2012;104(14).
32. Calef M, Crivelatti I, Burchardt NA, Ribeiro RA, Acevedo Y, Gianotti L, et al. Breast cancer survival in Brazil : How much health care access impact on cancer outcomes ? 2020;54:155–9.
33. Ferreira A, Jerônimo DA, Weller M. Differential Association of the Lifestyle-Related Risk Factors Smoking and Obesity with Triple Negative Breast Cancer in a Brazilian Population. 2017;18:1585–93.
34. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young Age at Diagnosis Correlates With Worse Prognosis and Defines a Subset of Breast Cancers With Shared Patterns of Gene Expression. 2008;26(20).
35. Alves-ribeiro IFA, Lima-dourado IJC, Ribeiro A, Pereira IRDO, Tavares ICB, Costa IV, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 gene polymorphism and breast

- cancer risk in women from the Northeastern region of Brazil. 2020;(12):1–4.
36. Jr HG, Guerra MR, Rocha J, Cintra D, Fayer VA, Brum IV, et al. Survival Study of Triple-Negative and Non – Triple- Negative Breast Cancer in a Brazilian Cohort. 2018;
  37. Prevalence H, Prognosis P, With A, Status M, Index BM. Triple-Negative Breast Cancer in Hispanic Patients. 2011;3658–69.