



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Alessandra Brandão de Souza

Influência de polimorfismos dos genes *CYP17*, *CYP19* e *NQO1* na sobrevivência de mulheres com câncer de mama em um hospital de referência no Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2023

Alessandra Brandão de Souza

Influência de polimorfismos dos genes *CYP17*, *CYP19* e *NQO1* na sobrevivência de mulheres com câncer de mama em um hospital de referência no Rio de Janeiro

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Toxicologia Ambiental.

Orientadora: Prof.^a Dra. Rosane Vianna-Jorge.

Coorientadora: Prof.^a Dra. Sabrina da Silva Santos.

Rio de Janeiro

2023

Título do trabalho em inglês: Influence of polymorphisms of the *CYP17*, *CYP19* and *NQO1* genes on the survival of women with breast cancer in a reference hospital in Rio de Janeiro.

O presente trabalho foi realizado com apoio de Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) - Código de Financiamento 001.

S729i Souza, Alessandra Brandão de.
Influência de polimorfismos dos genes *CYP17*, *CYP19* e *NQO1* na sobrevivência de mulheres com câncer de mama em um hospital de referência no Rio de Janeiro / Alessandra Brandão de Souza. -- 2023.
86 f. : il.color.

Orientadora: Rosane Vianna-Jorge.
Coorientadora: Sabrina da Silva Santos.
Dissertação (Mestrado Acadêmico em Saúde Pública e Meio Ambiente) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2023.
Bibliografia: f. 71-85.

1. Neoplasias da Mama. 2. Polimorfismo Genético. 3. Polimorfismo de Nucleotídeo Único. 4. Análise de Sobrevivência. 5. Obesidade. I. Título.
CDD 616.99449

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Rede de Bibliotecas da Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável pela elaboração da ficha catalográfica: Cláudia Menezes Freitas - CRB-7-5348
Biblioteca de Saúde Pública

Alessandra Brandão de Souza

Influência de polimorfismos dos genes *CYP17*, *CYP19* e *NQO1* na sobrevivência de mulheres com câncer de mama em um hospital de referência no Rio de Janeiro

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Toxicologia Ambiental.

Aprovada em: 27 de fevereiro de 2023.

Banca Examinadora

Prof.^a Dra. Vanessa Indio do Brasil da Costa
Centro Universitário Augusto Motta

Prof.^a Dra. Rita de Cassia Elias Estrela Marins
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dra. Sabrina da Silva Santos (Coorientadora)
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dra. Rosane Vianna-Jorge (Orientadora)
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2023

AGRADECIMENTOS

À minha mãe Solange, por estar ao meu lado, sempre me oferecendo palavras de sabedoria, carinho e incentivo ao longo dessa jornada. Você foi essencial para eu conseguir chegar até aqui. Sem você, eu não seria a pessoa que sou hoje. Obrigada pela compreensão e carinho durante os dias e noites que passei no computador escrevendo a dissertação, apoio e incentivo.

Ao meu pai José Oswaldo, que sempre trabalhou duro para me proporcionar a oportunidade de ter uma excelente educação, que é sem dúvida, minha maior herança. Por todos os conselhos, sabedoria e paciência durante esses anos de mestrado.

Às minhas irmãs Carolina e Isabela, por todo o apoio e compreensão nesse momento final e por sempre acreditar em minha competência. Obrigada pela cumplicidade, paciência e carinho durante essa jornada de mestrado e dissertação.

Às minhas orientadoras Rosane e Sabrina pela paciência, orientação, acolhimento e ensinamentos, sem os quais o presente trabalho não seria possível. Obrigada pelas melhorias sugeridas, pelo tempo dedicado ao meu trabalho e por terem acreditado em mim. Sem isso, eu certamente não teria crescido tanto nesse período.

Às professoras que aceitaram participar da minha banca de defesa, Prof^ª Dra. Rita Estrela, Prof^ª Dra. Vanessa Indio, Prof^ª Dra. Ilce Ferreira e Prof^ª Dra. Jéssica Vilarinho.

A todos os professores que participaram e contribuíram para a minha formação acadêmica, mesmo em meio a pandemia.

À CAPES pelo financiamento deste projeto por meio da bolsa de mestrado.

RESUMO

O câncer de mama é considerado um problema de saúde pública, sendo a neoplasia mais frequente em todo o mundo e a principal causa de morte por câncer entre as mulheres. É considerada uma doença heterogênea, com diversidade histológica e molecular, cuja caracterização é fundamental para a avaliação prognóstica e a escolha da conduta terapêutica. Dentre os fatores de risco, destaca-se a exposição ao estrogênio e seus metabólitos, que podem afetar também o prognóstico. Com relação às diferentes formas de exposição ao estrogênio, a obesidade pode ter uma contribuição, particularmente na pós-menopausa, já que nessa fase o tecido adiposo passa a ser a principal fonte de produção endógena de estrogênio. Além disso, é interessante considerar variações individuais de metabolismo que possam contribuir para maior síntese do estrogênio endógeno ou menor metabolização tanto do estrogênio endógeno quanto de seus análogos exógenos. Dentre as enzimas envolvidas no metabolismo do estrogênio destacam-se a CYP17, a CYP19 e a NQO1. O presente trabalho avaliou se os polimorfismos genéticos *CYP17* (rs743572), *CYP19* (rs700519) e *NQO1* (rs1800566), relacionados à função dessas respectivas enzimas, afetam a sobrevida e o risco de recorrência em mulheres com câncer de mama não metastático. O estudo envolveu uma coorte de mulheres brasileiras com câncer de mama unilateral e não metastático, com indicação de cirurgia como primeira abordagem terapêutica, e que foram genotipadas para pelo menos um dos polimorfismos acima (n = 590). Os desfechos avaliados foram a sobrevida livre de doença e a sobrevida global. Os efeitos das variáveis foram avaliados pelo método de Kaplan-Meier e pela regressão de Cox. A coorte do estudo apresentou uma sobrevida global de 91,6% aos 5 anos e de 76,5% após 10 anos. A sobrevida livre de doença foi de 89,9% em 5 anos e 76,9% em 10 anos. Os polimorfismos rs743572 (*CYP17*) e rs1800566 (*NQO1*) não apresentaram influência significativa nas curvas de sobrevida global ou livre de doença, seja considerando a coorte inteira ou estratificada em função de cada uma das variáveis com influência prognóstica. O polimorfismo rs700519 (gene *CYP19*) também não apresentou efeito próprio detectável quando se analisou a coorte inteira. Entretanto, considerando-se apenas as mulheres que estavam na pré-menopausa no momento do diagnóstico, a presença dos genótipos variantes CT/TT, aparentemente causou uma redução de 85,3% para 53,8% na sobrevida global (P log-rank = 0,02) e de 80,2% para 59,8% na sobrevida livre de doença (P log-rank = 0,008). A análise univariada de regressão de Cox indicou as seguintes razões de risco em relação à presença dos genótipos variantes de rs700519: HR= 3,29 IC95% 1,06 – 10,23 para a sobrevida global e HR= 3,57 IC95% 1,30 – 9,76 para a sobrevida livre de doença. Entretanto, tais efeitos não se mantiveram estatisticamente significativos após ajuste para o estadiamento tumoral: HR = 2,41 IC95% 0,70 – 8,29 e HR = 2,88 IC95% 0,80 – 10,31, respectivamente. Apesar do aparente efeito, os dados não foram suficientes para confirmar o efeito do polimorfismo rs700519 (*CYP19*) na sobrevida global e sobrevida livre de doença em mulheres na pré-menopausa.

Palavras-chave: câncer de mama; polimorfismo genético; polimorfismo de nucleotídeo único; análise de sobrevida; obesidade.

ABSTRACT

Breast cancer is considered a public health problem, being the most frequent neoplasm worldwide and the main cause of cancer death among women. It is considered a heterogeneous disease, with histological and molecular diversity, whose characterization is fundamental for the prognostic evaluation and the choice of therapeutic conduct. Among the risk factors, exposure to estrogen and its metabolites, which can also affect the prognosis, stands out. Regarding the different forms of exposure to estrogen, obesity may have a contribution, particularly in postmenopausal women, since in this phase the adipose tissue becomes the main source of endogenous production of estrogen. In addition, it is interesting to consider individual variations in metabolism that may contribute to higher synthesis of endogenous estrogen or lower metabolism of both endogenous estrogen and its exogenous analogues. CYP17, CYP19 and NQO1 are among the enzymes involved in estrogen metabolism. This study assessed whether the genetic polymorphisms *CYP17* (rs743572), *CYP19* (rs700519) and *NQO1* (rs1800566), related to the function of these respective enzymes, affect survival and the risk of recurrence in women with nonmetastatic breast cancer. The study involved a cohort of Brazilian women with unilateral, nonmetastatic breast cancer, with surgery indicated as the first therapeutic approach, and who were genotyped for at least one of the above polymorphisms (n = 590). The endpoints evaluated were disease-free survival and overall survival. The effects of variables were assessed by the Kaplan-Meier method and Cox regression. The study cohort had an overall survival rate of 91.6% at 5 years and 76.5% after 10 years. Disease-free survival was 89.9% at 5 years and 76.9% at 10 years. The rs743572 (*CYP17*) and rs1800566 (*NQO1*) polymorphisms had no significant influence on the overall or disease-free survival curves, whether considering the entire cohort or stratified according to each of the variables with prognostic influence. The rs700519 polymorphism (*CYP19* gene) also had no detectable effect of its own when analyzing the entire cohort. However, considering only those women who were premenopausal at the time of diagnosis, the presence of the variant CT/TT genotypes apparently caused a reduction from 85.3% to 53.8% in overall survival (P log-rank = 0.02) and from 80.2% to 59.8% in disease-free survival (P log-rank = 0.008). Univariate Cox regression analysis indicated the following hazard ratios in relation to the presence of rs700519 variant genotypes: HR= 3.29 95%CI 1.06 - 10.23 for overall survival and HR= 3.57 95%CI 1.30 - 9.76 for disease-free survival. However, these effects did not remain statistically significant after adjustment for tumor staging: HR = 2.41 95%CI 0.70 - 8.29 and HR = 2.88 95%CI 0.80 - 10.31, respectively. Despite the apparent effect, the data were not sufficient to confirm the effect of the rs700519 (*CYP19*) polymorphism on overall survival and disease-free survival in premenopausal women.

Keywords: breast cancer; genetic polymorphism; single nucleotide polymorphism; survival analysis; obesity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Incidência e mortalidade dos tipos de câncer que mais acometeram as mulheres mundialmente em 2020.....	14
Figura 2 -	Mortalidade por câncer de mama entre as mulheres entre os diferentes países no ano de 2020.....	15
Figura 3 -	Distribuição dos dez tipos de câncer mais incidentes na população feminina brasileira para 2023, excluindo o câncer de pele não melanoma.....	16
Figura 4 -	Composição da mama.....	19
Figura 5 -	Carcinoma ductal <i>in situ</i>	20
Figura 6 -	Carcinoma lobular <i>in situ</i>	20
Figura 7 -	Carcinoma ductal invasivo.....	21
Figura 8 -	Carcinoma lobular invasivo.....	22
Figura 9 -	Comparação entre o tecido adiposo normal da mama e do tecido adiposo de mulheres obesas.....	30
Figura 10 -	Mulheres vivendo com obesidade ao redor do mundo.....	32
Figura 11 -	Representação esquemática da biossíntese e metabolismo do estrogênio.....	35
Figura 12 -	Locais onde ocorrem a síntese de estrogênio em mulheres na pré e pós-menopausa.....	36
Figura 13 -	Processos de bioativação e detoxificação mediados pela redução da quinona.....	37
Figura 14 -	Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de doença na coorte estudada.....	52
Figura 15 -	Curvas de sobrevida global e livre de doença em função dos genótipos dos polimorfismos rs743572 (<i>CYP17</i>), rs1800566 (<i>NQO1</i>) e rs700519 (<i>CYP19</i>).....	54
Figura 16 -	Curvas de sobrevida livre de doença e sobrevida global para mulheres na pré-menopausa em função do polimorfismo rs700519 (<i>CYP19</i>).....	61

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Combinação das variantes T, N e M e determinação dos estádios clínicos.....	23
Quadro 2 -	Categorias do Tumor Primário e seus critérios.....	24
Quadro 3 -	Categorias dos linfonodos axilares e seus critérios.....	25
Quadro 4 -	Categorias da metástase e seus critérios.....	26
Quadro 5 -	Classificação molecular do câncer de mama pelos seus marcadores....	29
Quadro 6 -	Iniciadores utilizados para análise genética.....	47
Quadro 7 -	Volume final, composição e características da incubação da técnica de RFLP para os polimorfismos dos genes <i>CYP17</i> , <i>CYP19</i> e <i>NQO1</i>	48
Quadro 8 -	Eventos e censuras das análises de sobrevida global e sobrevida livre de doença.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Descrição da coorte do estudo (N = 590)	50
Tabela 2 -	Frequência dos genótipos na coorte estudada.....	51
Tabela 3 -	Efeito de cada uma das variáveis na sobrevida de 10 anos (n = 590)	56
Tabela 4 -	Efeito do polimorfismo rs743572 (<i>CYP17</i>) na sobrevida de 10 anos em função das variáveis (n = 581).....	57
Tabela 5 -	Efeito do polimorfismo rs700519 (<i>CYP19</i>) na sobrevida de 10 anos em função das variáveis (n = 580)	58
Tabela 6 -	Efeito do polimorfismo rs1800566 (<i>NQO1</i>) na sobrevida de 10 anos em função das variáveis (n = 588)	59
Tabela 7 -	Modelo de regressão de Cox para sobrevida livre de doença em mulheres na pré-menopausa em função do polimorfismo rs700519 (<i>CYP19</i>)	60
Tabela 8 -	Modelo de regressão de Cox para sobrevida global em mulheres na pré-menopausa em função do polimorfismo da rs700519 (<i>CYP19</i>)	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARG	Arginina
CYP	Citocromo P450
CYP17	Citocromo P450c17 α
<i>CYP17</i>	Gene codificador do citocromo P450C17A
CYP19	Citocromo P450 aromatase
<i>CYP19</i>	Gene codificador do citocromo P450 aromatase
Cys	Cisteína
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ER	Receptor de estrogênio
HER-2	Fator de crescimento epidermal humano tipo 2
<i>HR</i>	<i>Hazard ratio</i>
IARC	Agência Internacional de Pesquisa em Câncer
IDH	Índice De Desenvolvimento Humano
IMC	Índice de massa corporal
INCA	Instituto nacional do câncer
NQO1	NAD(P)H: quinona oxidoreductase 1
<i>NQO1</i>	Gene codificador da NAD(P)H: quinona oxidoreductase
OMS	Organização Mundial Da Saúde
Pr	Prolina
PR	Receptor de progesterona
p53	Proteína supressora tumoral
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SNPs	Polimorfismos de nucleotídeo único
Sr	Serina
TN	Triplo negativo
TNM	T: Tumor; N: Linfonodo; M: Metástase
17B-HSD	17 β -hidroxiesteróide desidrogenase
10q24.3	Braço longo do cromossomo 10, região 24.3
15q21.2	Braço longo do cromossomo 15, região 21.2
16q22.1	Braço longo do cromossomo 16, região 22.1

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1	CÂNCER DE MAMA	14
2.1.1	Epidemiologia do Câncer de Mama	14
2.1.2	Fatores de Risco	17
2.1.3	Fisiopatologia	18
2.1.4	Fatores Prognósticos	22
2.1.4.1	Definição	22
2.1.4.2	Estadiamento TNM	23
2.1.4.3	Tamanho do Tumor Primário	23
2.1.4.4	Linfonodos Axilares e Metástase	24
2.1.4.5	Grau Histológico	26
2.1.4.6	Subtipo Molecular	26
2.2	OBESIDADE	29
2.2.1	Obesidade e Câncer de Mama	29
2.2.2	Epidemiologia	32
2.3	METABOLISMO DO ESTRÔGENIO E FAMÍLIA CITOCROMO P450...	33
2.4	CITOCROMO P450C17A (CYP17) E CITOCROMO P450 AROMATASE (CYP19).....	35
2.5	NAD(P)H: QUINONA OXIDOREDUCTASE 1 (NQO1).....	36
2.6	POLIMORFISMOS GENÉTICOS.....	38
2.6.1	Definição	38
2.6.2	Polimorfismo rs743572 (CYP17)	38
2.6.3	Polimorfismo rs700519 (CYP19)	39
2.6.4	Polimorfismo rs1800566 (NQO1)	41
3	JUSTIFICATIVA	43
4	OBJETIVOS	45
4.1	OBJETIVO GERAL.....	45
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	45
5	METODOLOGIA	46
5.1	DESENHO DO ESTUDO.....	46
5.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	46

5.2.1	Critérios de Inclusão.....	46
5.3	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS.....	46
5.4	ANÁLISE GENÉTICA.....	47
5.5	CARACTERIZAÇÃO DOS DESFECHOS.....	49
5.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	49
6	RESULTADOS.....	50
7	DISCUSSÃO.....	62
8	CONCLUSÕES.....	70
	REFERÊNCIAS.....	71
	ANEXO A - APROVAÇÃO DO CEP.....	86

1. INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde pública, sendo o câncer de mama a neoplasia mais frequente em todo o mundo. No ano de 2020, foram estimados mais de 2 milhões de novos casos, o que corresponde a 11,7% de todos os cânceres diagnosticados (SUNG *et al.*, 2021). O câncer de mama é também a principal causa de óbitos por câncer entre as mulheres (JEMAL *et al.*, 2011), com mais de 600 mil casos somente no ano de 2020 (SUNG *et al.*, 2021). Já as estimativas de sobrevida em cinco anos deste tipo de neoplasia variam de acordo com o continente, sendo mais baixas (70% - 79%) em países como Equador e Rússia e mais altas nos Estados Unidos e nos países da Oceania (90%). No Brasil, a sobrevida em cinco anos é de 75,2% (ALLEMANI *et al.*, 2018).

O câncer de mama é uma doença considerada heterogênea, podendo levar a manifestações diferentes em cada paciente. Pode ser causada, por exemplo, por alterações genéticas, morfológicas, histológicas e moleculares (LÜÖND; TIEDE; CHRISTOFORI, 2021). Isso é importante porque gera uma variabilidade na resposta terapêutica e no comportamento clínico do tumor, independente da fase em que foi diagnosticado (DAI *et al.*, 2016).

Um fator importante para o aparecimento deste tipo de câncer é a exposição ao estrogênio e seus metabólitos, que desempenham um papel tanto no risco quanto na sobrevida deste tipo de neoplasia (JENKINS *et al.*, 2012). O estrogênio atua no crescimento e os metabólitos na transformação mutagênica, carcinogênese e progressão tumoral (YAGER; DAVIDSON, 2006). Uma exposição excessiva ao estrogênio favorece o aparecimento do tumor, seja por um desbalanço nas células imunes, na taxa de divisão celular ou em uma desregulação nos genes que metabolizam este hormônio (MUFUDZA; SOROFA; CHIYAKA, 2012).

Dentre as enzimas responsáveis pelo metabolismo do estrogênio, estão a CYP17, a CYP19 e NQO1. Tanto a CYP17 quanto a CYP19 são integrantes da família do citocromo P450 (CYP) e estão expressas na mama, sendo altamente relacionadas com a biossíntese do estrogênio (AHSAN *et al.*, 2004). De forma mais específica, a CYP17 desempenha um papel na conversão de 17 α -hidroxiprogesterona em androstenediona e a CYP19 transforma os androgênios em estrogênios (TÜZÜNER *et al.*, 2010; FEIGELSON *et al.*, 1998). Já a enzima NQO1 está envolvida na inibição da formação de neoplasias, pela regulação da proteína supressora de tumor (p53) e na redução de metabólitos do estrogênio (FAGERHOLM *et al.*, 2008).

Polimorfismos genéticos são variações genéticas que ocorrem em mais de 1% da população, que podem ter efeitos positivos, negativos ou não apresentar nenhum efeito (ALBERT, 2011). Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) representam os tipos mais comuns de variação genética e, quando presentes em genes que regulam o ciclo celular e o metabolismo, estão relacionados com o câncer (DENG *et al.*, 2017). Em estudos voltados para a epidemiologia do câncer, os polimorfismos são investigados para determinar a resposta ao tratamento, o risco, o prognóstico ou a sobrevida dos pacientes, sendo importantes na ótica de saúde pública. No gene *CYP17*, o polimorfismo rs743572 está associado ao risco de desenvolver diversos tipos de câncer, como o de vesícula biliar (RAI *et al.*, 2014) e o de próstata (EFFAH *et al.*, 2020). Para o câncer de mama, o polimorfismo rs743572 atua como um fator de risco, principalmente para mulheres na menopausa, levando um aumento dos níveis de estrogênio, acarretando em uma pior sobrevida (SUN *et al.*, 2018). No gene *CYP19*, o polimorfismo rs700519 parece estar associado com a sobrevida geral e livre de doença do câncer de mama (ALWAN *et al.*, 2021). Para o *NQO1*, o rs1800566 é um dos polimorfismos relacionados com o risco de desenvolver câncer de mama e com o prognóstico para mulheres com câncer de mama (SANTOS *et al.*, 2014).

Além dos polimorfismos, a obesidade também contribui para um pior prognóstico do câncer de mama, independentemente do estágio tumoral no momento do diagnóstico (CHANG *et al.*, 2021). Isso é importante para estudos relacionados ao câncer, pelo tecido adiposo ser a principal fonte de estrogênio endógena nas mulheres que entraram na menopausa. O excesso de peso contribui para um aumento da exposição ao estrogênio, acarretando em um pior prognóstico (Blair *et al.*, 2019; Ayoub *et al.*, 2019).

Desta forma, o presente trabalho avaliou como os polimorfismos *CYP17* (rs743572), *CYP19* (rs700519) e *NQO1* (rs1800566) atuaram na sobrevida de mulheres diagnosticadas com câncer de mama, em um hospital de referência no Rio de Janeiro, e no risco de recorrência quando associados a fatores como a obesidade e o estado menopausal.

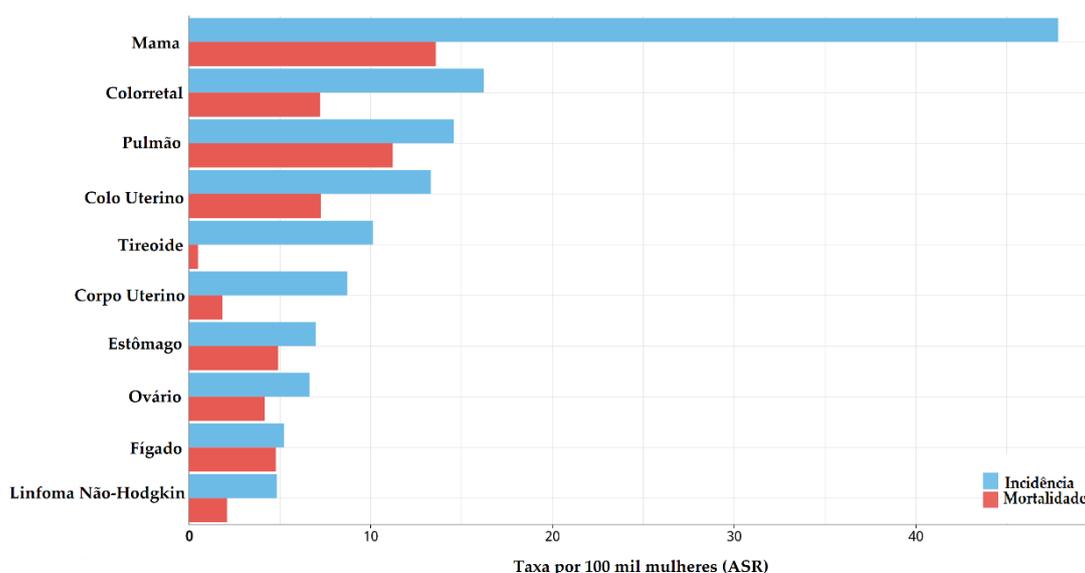
2. REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 CÂNCER DE MAMA

2.1.1 Epidemiologia do Câncer de Mama

O câncer de mama é considerado um problema de saúde pública, sendo a neoplasia que mais acomete as mulheres mundialmente, tanto em incidência como em mortalidade (Figura 1) (SIEGEL *et al.*, 2021; IARC, 2020). Em 2020, foram diagnosticados 2,3 milhões de novos casos e 685 mil mortes. Isto significa que o câncer de mama foi a quinta principal causa de morte, por câncer, em todo mundo, quando levados em consideração neoplasias que acometem homens e mulheres (SUNG *et al.*, 2021).

Figura 1. Incidência e mortalidade dos tipos de câncer que mais acometeram as mulheres mundialmente em 2020.

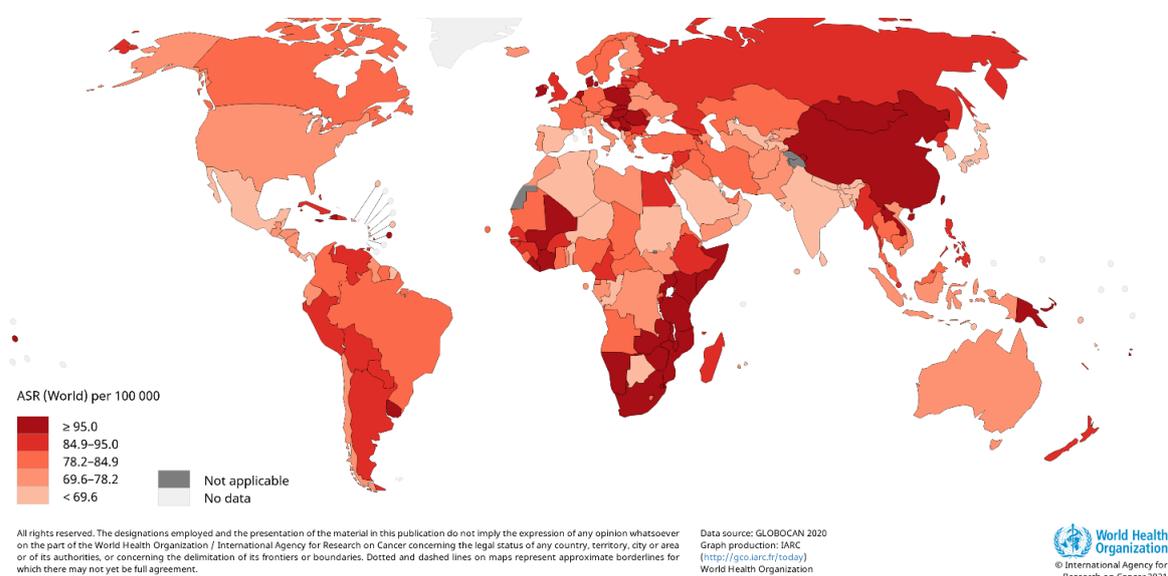


ASR = taxa ajustada por idade. Fonte: Adaptado de IARC, 2020.

De 1990 até 2019, houve um aumento de 128,32% nos casos incidentes e de 83,95% na mortalidade do câncer de mama, embora este crescimento tenha sido observado em menor escala nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento (XU *et al.*, 2021). A incidência do câncer de mama é maior em países com um índice de desenvolvimento humano (IDH) elevado (XU *et al.*, 2021), o que tem sido atribuído a aspectos ligados ao estilo de vida, como excesso de peso e sedentarismo e a hábitos reprodutivos, como o uso de anticoncepcionais e a idade tardia para ter o primeiro filho (SUNG *et al.*, 2021).

No que se refere à mortalidade, os dados também variam de acordo com o IDH dos países e a idade das mulheres (HU *et al.*, 2019) (Figura 2). Na faixa etária abaixo de 50 anos e acima de 70 anos, a mortalidade vem aumentando em todos os países desde 1990, excluindo-se os Estados Unidos e a Ásia (LIMA; KEHM; TERRY, 2021). O aumento da mortalidade é mais proeminente em mulheres com idades superiores a 70 anos (HU *et al.*, 2019) que moram em países com os menores IDHs, responsáveis pelos piores resultados de mortalidade (HEER *et al.*, 2020). O cenário de maior mortalidade nos países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos pode ser explicada pelo baixo investimento em programas de rastreio e diagnóstico e pela dificuldade de acesso aos sistemas de saúde (SUNG *et al.*, 2021; WOJTYLA *et al.*, 2021).

Figura 2. Mortalidade por câncer de mama entre as mulheres entre os diferentes países no ano de 2020.



ASR= taxa ajustada por idade. Fonte: IARC, 2020.

Em relação às diferenças no estado menopausal das mulheres, países com um IDH baixo apresentam um número maior de diagnósticos de câncer de mama na população na pré-menopausa, e também maior mortalidade quando comparados com países com um IDH elevado (HEER *et al.*, 2020). Os países em desenvolvimento apresentam mais casos em mulheres na pós-menopausa, o que pode ser explicado pela mudança do estilo de vida. Então, de forma geral, países com um elevado IDH são responsáveis por uma maior incidência, tanto em mulheres na pré como na pós-menopausa. Já os que apresentam um IDH baixo, por uma maior mortalidade na população na pós-menopausa (HEER *et al.*, 2020). Esta elevada mortalidade de mulheres na pós-menopausa foi observada por Wojtyla e colaboradores (2021) e Rufino e colaboradores (2020), em que com o passar

dos anos, o Brasil apresentou um leve aumento na mortalidade por câncer de mama, principalmente em mulheres na faixa etária de 50-69 anos.

Ao analisar a sobrevida de mulheres com câncer de mama em diversos países, Allemani e colaboradores (2015) relataram que a mesma passou de 78,2% (entre 1995-1999) para 87,4% (entre 2005-2009). Em um estudo recente, este mesmo grupo, Allemani *et al.* (2018), indicou que a sobrevida de 5 anos do câncer de mama na América Latina cresceu durante os anos de 2010-2014 na maioria dos países, passando de 82% para 84,4% na Argentina, de 73,5% para 75,5% no Chile e de 83% para 84,1% em Porto Rico. Entretanto, no Brasil, houve uma redução na sobrevida de cinco anos quando se compara os anos de 2005-2009 e 2010-2014. No primeiro quadriênio era de 76,9%, passando para 75,2% no segundo.

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que para o ano de 2023 são esperados 73.610 novos casos de câncer de mama em cada ano, com um risco estimado de 66,54 novos casos a cada 100 mil mulheres no Brasil (INCA, 2022). Excluindo-se o câncer de pele não melanoma, o câncer de mama é a neoplasia que mais acomete as mulheres no país (Figura 3) (INCA, 2022).

Figura 3. Distribuição dos dez tipos de câncer mais incidentes na população feminina brasileira para 2023, excluindo o câncer de pele não melanoma.

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

Destaque para o câncer de mama. Fonte: Adaptado de INCA, 2022.

No que se refere à sobrevida do câncer de mama, as disparidades encontradas entre

os países ou regiões do mesmo país nos estudos, parecem ser pelo estágio em que a doença é diagnosticada (IARC, 2015), o tempo em que se inicia o tratamento, o tipo de estudo realizado, como os dados são trabalhados e a disponibilidade de um melhor tratamento ou mais eficaz em neoplasias que foram detectadas em estágio inicial (MARQUES *et al.*, 2022).

2.1.2 Fatores de Risco

O câncer de mama é uma doença complexa, heterogênea e multifatorial, sendo um conjunto de fatores endógenos e exógenos responsáveis pelo risco do aparecimento desta doença (LÜÖND; TIEDE; CHRISTOFORI, 2021; STAREK-ŚWIECHOWICZ; BUDZISZEWSKA; STAREK, 2021). Embora ainda não se conheçam todos os mecanismos que levam ao aparecimento do câncer de mama, alguns fatores de risco já são bem estabelecidos (WHO, 2021). Um fator de risco importante é a exposição aos hormônios femininos estrogênio e progesterona (JENKINS *et al.*, 2012), sendo o aumento do risco proporcional à exposição (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021). Tanto o estrogênio endógeno quanto o exógeno estão associados com este risco (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021). Homens também podem desenvolver o câncer de mama, mas é raro, sendo responsável por apenas 1% de todos os casos diagnosticados (PIZZATO *et al.*, 2021).

A idade é um dos principais fatores de risco para o aparecimento do câncer de mama. A maior parte dos casos são diagnosticados em mulheres acima de 55 anos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021). Um dos aspectos que contribuem para o aparecimento deste tipo de câncer nas mulheres com esta faixa etária é o uso da reposição hormonal pós-menopausa, no qual ocorre uma exposição ao estrogênio exógeno. Quanto maior a duração do tratamento, maior é o risco. Assim que cessa o tratamento, o risco vai diminuindo com o passar dos anos (COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER, 2019).

Um outro fator que contribui para o aparecimento do câncer de mama é a presença de histórico familiar de câncer de mama e ovário. O câncer de mama hereditário é responsável por cerca de 5% a 10% de todos os casos diagnosticados (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021). O risco aumenta de acordo com o número de parentes de primeiro e segundo grau (KUCHENBAECKER *et al.*, 2017) diagnosticados com câncer de mama e/ou ovário, ou que carregam as mutações para *BRCA1* e *BRCA2* (BREWER *et*

al., 2017). Os genes *BRCA1* e *BRCA2* são conhecidos como supressores tumorais, que ajudam na regulação da divisão celular, então mutações nos mesmos são responsáveis por um crescimento celular descontrolado.

Fatores reprodutivos como a menarca precoce (antes dos 12 anos), menopausa tardia (depois dos 55 anos), idade avançada na primeira gestação, baixa paridade ou ausência dela (BARAŃSKA *et al.*, 2021), redução no tempo de amamentação e uso de contraceptivos orais estão relacionados com um aumento no risco de desenvolver câncer de mama (ANOTHASINTAWEE *et al.*, 2013).

Isto acontece por todos estes fatores levarem a um aumento na exposição ao estrogênio endógeno (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021).

O estilo de vida também pode alterar essa exposição ao estrogênio, tanto endógeno como exógeno, como o excesso de peso, obesidade ou a circunferência abdominal em mulheres na pós-menopausa (MOHANTY; MOHANTY, 2021).

Dentre os outros elementos do estilo de vida que contribuem para o aparecimento do câncer estão o consumo de álcool, a dieta, a inatividade física e a exposição a agentes químicos, como os pesticidas (COHN; CIRILLO; TERRY, 2019), e o fumo (WHO, 2021; OH *et al.*, 2017).

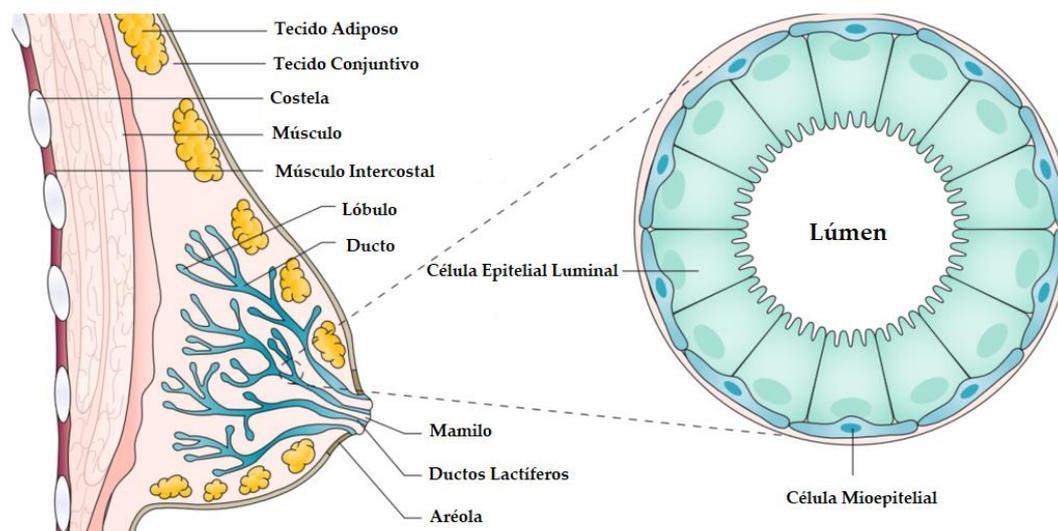
2.1.3 Fisiopatologia

O câncer de mama é uma doença heterogênea, podendo sua progressão estar relacionada com alterações genéticas, mudanças no microambiente tumoral e epigenéticas, proliferação e migração de células (LÜÖND; TIEDE; CHRISTOFORI, 2021). Algumas células que compõem o microambiente mamário são os leucócitos, os macrófagos, as células endoteliais e os fibroblastos. Elas são responsáveis por modular o crescimento, a renovação celular e a especificidade tecidual da mama, além de contribuírem para a vigilância imunológica. Para o desenvolvimento tumoral, estas atuam no comportamento invasivo do câncer (SLEPICKA; SOMASUNDARA; DOS SANTOS, 2021).

A mama é composta por tecido adiposo, tecido conjuntivo, lóbulos e ductos. Sua diferenciação ocorre na puberdade e na fase adulta com a ação dos hormônios progesterona e estrogênio, para que possa exercer sua principal função, a produção de leite (CRISTEA; POLYAK, 2018). O epitélio é composto por uma camada interna de epitélio luminal e uma camada externa, de células mioepiteliais (GIENIEC; DAVIS,

2022). A maior parte das neoplasias mamárias se originam nos lóbulos e ductos mamários, sendo os tipos histológicos mais frequentes os carcinomas ductais, responsáveis pela maior parte dos casos (70%), e os carcinomas lobulares (15%) (Figura 4) (ALLISON *et al.*, 2019).

Figura 4. Composição da mama.

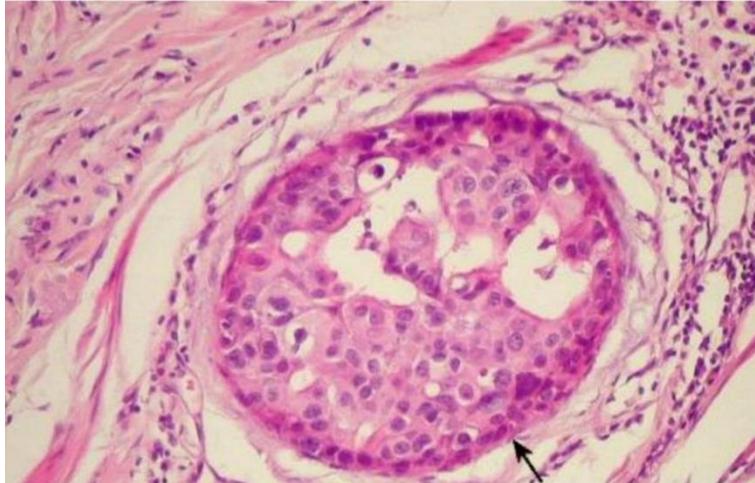


Em destaque estão as principais regiões de onde se originam o câncer de mama, o lóbulo e o ducto. No zoom, está a composição epitelial, onde a camada externa, em contato direto com a membrana basal, estão as células mioepiteliais que possuem função contrátil para auxiliar na secreção de leite para o exterior. Já a célula epitelial luminal é a camada interna, que possui como encargo a produção e secreção de leite durante a indução hormonal. Fonte: Adaptado de HARBECK *et al.*, 2019.

Morfologicamente, os tumores de mama podem ser classificados em carcinoma *in situ* e carcinoma invasivo (VUONG *et al.*, 2014). Esta divisão é feita de acordo com o local onde se origina e se é capaz ou não de invadir outros tecidos, sendo chamados de carcinoma ductal *in situ*, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular *in situ* e carcinoma lobular invasivo. Os carcinomas *in situ* não são capazes de invadir e atingir outros tecidos, por isso recebem este nome (CSERNI, 2020). O tipo mais comum é o carcinoma ductal *in situ*, que cresce nos ductos mamários, onde ocorre a proliferação das células epiteliais malignas e fica apenas nesta área, já que é incapaz de ultrapassar o estroma de sustentação dos órgãos e pode ser detectado pela mamografia (Figura 5) (VAN SEIJEN *et al.*, 2019). Acredita-se que o carcinoma ductal *in situ* é precursor do carcinoma ductal invasivo, aumentando o risco de desenvolvimento deste último (MANNU *et al.*, 2020).

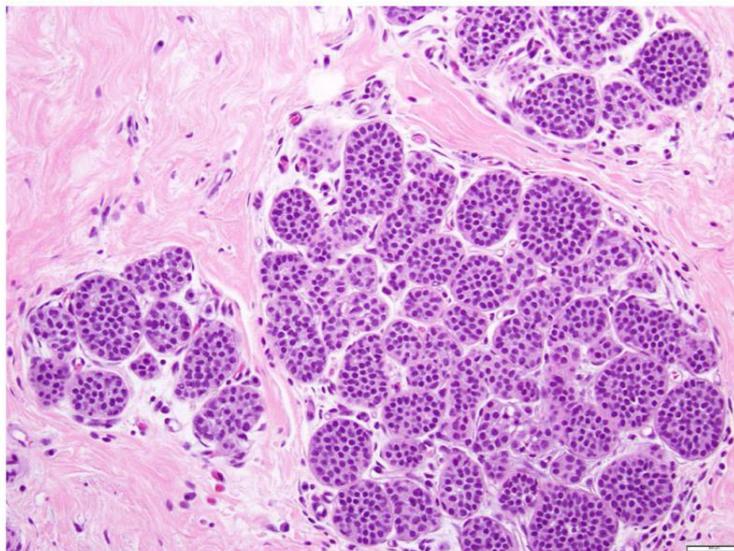
O carcinoma lobular *in situ* se prolifera nos lóbulos mamários e é diagnosticado mais comumente em mulheres na pré-menopausa (Figura 6). Diferentemente do ductal, não é detectado pela mamografia e sim pela biópsia (SOKOLOVA; LAKHANI, 2021).

Figura 5. Carcinoma ductal *in situ*.



A seta mostra que as células tumorais cresceram e preencheram os ductos, mas não ultrapassam a membrana basal, ficando retidas nos ductos. Tem sua forma bem delimitada, já que as células cancerígenas preenchem o ducto. Fonte: Adaptado de <http://anatpat.unicamp.br/lamgin21.html>, acesso em dezembro de 2021.

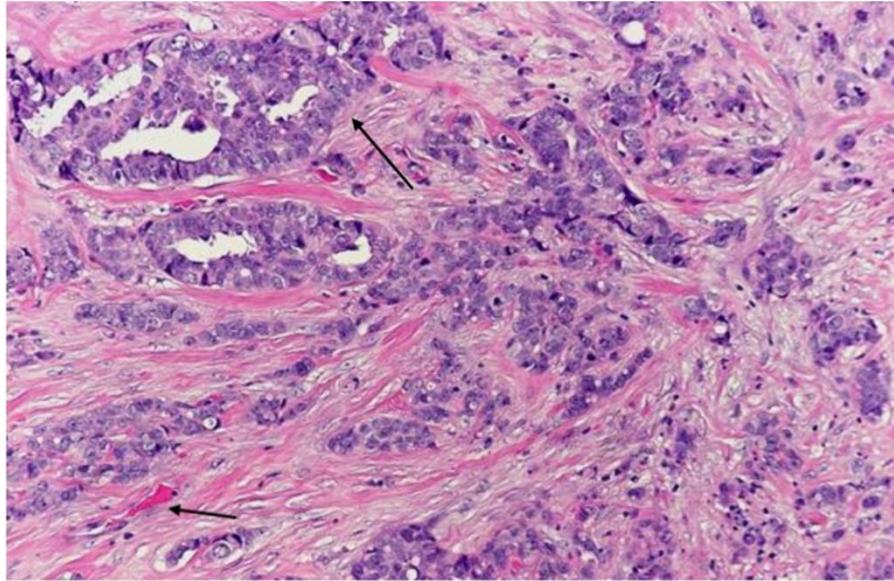
Figura 6. Carcinoma lobular *in situ*.



Na figura é possível notar que os lóbulos estão preenchidos por células, levando a sua expansão, mas sem ultrapassar para outros tecidos. Fonte: (WEN; BROGI, 2018).

Os carcinomas invasivos são caracterizados por células tumorais com a capacidade de invadir o tecido mamário, aumentando o risco de metástases. O carcinoma ductal invasivo é o tipo patológico mais comum (LOIBL *et al.*, 2021), tem sua origem nos ductos lactíferos e possui a capacidade de invadir e atravessar a parede dos ductos, chegando ao tecido adiposo da mama. Uma vez lá, penetra a membrana basal, chega ao tecido conjuntivo e pode ir para outras partes do corpo pela circulação sanguínea ou vasos linfáticos (Figura 7).

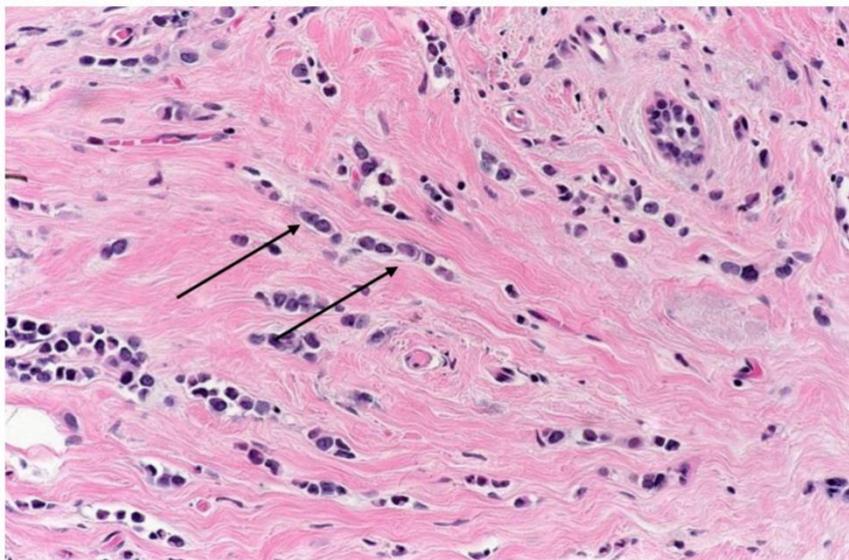
Figura 7. Carcinoma ductal invasivo.



É possível visualizar o carcinoma em roxo (seta maior) que se originou nos ductos lactíferos e invadiu o tecido adiposo da mama chegando ao tecido conjuntivo. Em rosa (seta menor) é o vaso sanguíneo. Fonte: Adaptado de <http://pathology.jhu.edu/breast/types.php#>, acesso em dezembro de 2021.

O carcinoma lobular invasivo se origina nos lóbulos mamários, sendo caracterizado por células que invadem o estroma de sustentação. As células que apresentam o câncer de mama perdem a E-caderina, uma molécula responsável pela adesão celular, e por este motivo elas deixam de ter a coesão, facilitando sua invasão e metástase (MCCART REED *et al.*, 2021) (Figura 8). Assim como o carcinoma lobular *in situ*, é difícil ser diagnosticado por mamografia. O carcinoma lobular invasivo apresenta uma massa de células menor quando comparado aos outros tipos, sendo o mais comum em mulheres mais velhas (WILSON *et al.*, 2021).

Figura 8. Carcinoma lobular invasivo.



As setas mostram o tumor já no tecido conjuntivo, onde pode-se observar uma massa celular menor e com uma aderência menor entre elas. Fonte: Adaptado de <http://pathology.jhu.edu/breast/types.php#>, acesso em dezembro de 2021.

2.1.4 Fatores Prognósticos

2.1.4.1 Definição

Os fatores prognósticos são importantes por possibilitarem a identificação de elementos que podem alterar a evolução clínica da doença no momento do diagnóstico, permitindo um delineamento terapêutico individualizado (ABREU; KOIFMAN, 2002). Ademais, identifica condições que podem impactar de forma negativa na sobrevivência de mulheres com câncer de mama. Com isso, permite informar as pacientes sobre a futura trajetória do câncer e avaliar a sobrevivência delas (RILEY *et al.*, 2013).

Os principais fatores prognósticos são o subtipo molecular, grau histológico, tamanho tumoral e envolvimento dos linfonodos axilares (PHUNG; TIN TIN; ELWOOD, 2019). O tamanho tumoral e o envolvimento dos linfonodos axilares constituem a base do estadiamento TNM (T: tumor; N: linfonodo; M: metástase), sistema criado por Pierre Denoix em 1940 que ainda é utilizado (CSERNI *et al.*, 2018).

2.1.4.2 Estadiamento TNM

O estadiamento TNM – Classificação de Tumores Malignos é o sistema de estadiamento preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) (CSERNI *et al.*, 2018) e agrupa os estádios da doença de acordo com o tamanho do tumor, presença ou não de linfonodos axilares comprometidos e o número de metástases à distância (GIULIANO; EDGE; HORTOBAGYI, 2018). Após a definição das categorias T, N e M é possível agrupá-los em estágios que variam de 0 a IV, sendo que o 0 representa o carcinoma ductal *in situ* e o IV, o carcinoma mais invasivo (quadro 1) (INCA, 2019). Esta classificação serve como um guia para orientar a conduta clínica e como um fator prognóstico, por possibilitar uma previsão da potencial agressividade tumoral, agrupando um mesmo tipo histológico em um determinado estágio de desenvolvimento (O’SULLIVAN *et al.*, 2017).

Quadro 1. Combinação das variantes T, N e M e determinação dos estádios clínicos.

Estágio	TNM
0	Tis, N0, M0
IA	T1, N0, M0
IB	T0, N1mi, M0 / T1, N1mi, M0
IIA	T0, N1, M0/ T1, N1, M0/ T2, N0, M0
IIB	T0, N2, M0/ T1, N2, M0/ T2, N2, M0/ T3, N1, M0/ T3, N2, M0
IIIB	T4, N0, M0/ T4, N1, M0/ T4, N2, M0
IIIC	Qualquer T, N3, M0
IV	Qualquer T, Qualquer N, M1

Fonte: a autora.

2.1.4.3 Tamanho do Tumor Primário

O tamanho tumoral é importante para estimar a sobrevida das pacientes. Ele pode ser dividido de TX até T4. Os critérios para determinar cada classificação estão no quadro abaixo (Quadro 2). Em geral, quanto menor o tamanho do tumor (≤ 2 cm), melhor é o prognóstico para a sobrevida livre de doença e global (SAADATMAND *et al.*, 2015). Um estudo realizado por Kasangian *et al* (2017) demonstrou que para mulheres com câncer

de mama subtipo luminal A, o tamanho tumoral influencia na sobrevida geral. Liu e colaboradores (2021) avaliaram o valor prognóstico do tamanho tumoral em pacientes com extenso envolvimento nodal e descobriram que o tamanho era um fator independente de pior prognóstico.

O avanço da mamografia e o diagnóstico precoce dos tumores permitiu que a detecção de tumores menores aumentasse de 36% para 68% entre os anos de 1975-2012. Por sua vez, isto levou a uma redução nos tumores mais avançados, de 64% para 32%, o que aumentou a sobrevida das mulheres (WELCH *et al.*, 2016).

Quadro 2. Categorias do Tumor Primário e seus critérios.

Categoria (Tumor Primário)	Critério
TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma ductal in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm
T1mi*	Tumor $\leq 0,1$ cm
T1a	Tumor $> 0,1$, mas $\leq 0,5$ cm
T1b	Tumor $> 0,5$, mas ≤ 1 cm
T1c	Tumor > 1 , mas ≤ 2 cm
T2	Tumor > 2 , mas ≤ 5 cm
T3	Tumor > 5 cm
T4	Tumor com alterações microscópicas, mas com extensão para a parede torácica e/ou pele
T4a	Tumor com extensão a parede torácica
T4b**	Tumor com alterações microscópicas da pele incluindo edema, ulceração da pele ou nódulos cutâneos
T4c	Tumor com critérios de T4a e T4b
T4d	Carcinoma inflamatório

*invasão das células tumorais para os tecidos adjacentes com nenhum foco $\leq 0,1$ cm.

**somente a invasão da derme não classifica como T4b. Adaptado de (KALLI *et al.*, 2018).

2.1.4.4 Linfonodos Axilares e Metástase

Os linfonodos axilares são os mais importantes fatores prognósticos para o câncer de mama (NATALE *et al.*, 2021), sendo sua presença associada com uma pior sobrevida

global e livre de doença (DE BOER *et al.*, 2010). Quando comparado com os vasos sanguíneos, os linfáticos oferecem mais vantagens para a invasão e transporte das células pré-metastáticas, como um estresse reduzido pelo fluxo ser menor do que nos vasos sanguíneos, aumentando a sobrevivência destas células (RAN *et al.*, 2010). Desta forma, o sistema linfático é o local mais comum de metástases. A classificação e os critérios de inclusão para cada uma delas são baseados nos locais de metástase (Quadro 3). Já a última categoria do estadiamento TNM (M: metástase) vai de 0 a 1, assim M0 reflete a ausência de metástases à distância e M1, a presença (Quadro 4) (KALLI *et al.*, 2018).

Alexander *et al* (2017) realizou um estudo no qual o objetivo era avaliar a relação entre a morfologia do linfonodo e o IMC. Eles descobriram que linfonodos axilares aumentados, por conta da infiltração da gordura, estavam associados com a presença de linfonodo axilar positivo em mulheres obesas, independentemente da idade e da densidade mamária. Relataram também que o linfonodo axilar é o melhor indicador de sobrevivência em pacientes com câncer de mama.

Quadro 3. Categorias dos linfonodos axilares e seus critérios.

Categoria (Linfonodos Axilares Regionais)	Critério
cNX	Os linfonodos não podem ser analisados porque já foram removidos
cN0	Sem metástases nodais regionais
cN1	Metástases para linfonodos axilares regionais
cN1mi	Micrometástases
cN2	Metástases em linfonodos axilares de nível I/II ipsilateral*
cN2a	Metástases em linfonodos axilares ipsilateral fixos uns aos outros
cN2b	Metástases para linfonodos internos ipsilateral sem metástase axilar
cN3	Metástases para linfonodos axilares de nível III ipsilateral ou metástase para nódulos mamários
cN3a	Metástases para linfonodos axilares de nível III
cN3b	Metástase para nódulos mamários internos e/ou metástases axilares nível II
cN3c	Metástases para linfonodos supraclaviculares regional

*ipsilateral significa que se encontra no mesmo lado do corpo. Adaptado de (KALLI *et al.*, 2018).

Quadro 4. Categorias da metástase e seus critérios.

Categoria (Metástase)	Critério
M0	Sem evidência clínica ou de imagem de metástases à distância
cM0(i+)	Nenhuma evidência clínica de metástases à distância, mas tem a presença de células tumorais detectadas no sangue
cM1	Metástases à distância com bases em achados clínicos ou de imagem
pM1	Metástases à distância comprovadas histologicamente em outros órgãos

Adaptado de (KALLI *et al.*, 2018).

2.1.4.5 Grau Histológico

O grau histológico tem uma significância na avaliação do prognóstico do câncer de mama. Foi introduzido pela primeira vez por Patey e Scarff (1928), sendo esta graduação modificada por Elston e Ellis (1991), recebendo o nome de classificação de Nottingham. O grau histológico envolve as características histológicas do tumor (grau histológico), do núcleo (grau nuclear) e da proliferação celular (grau mitótico) (GALEA *et al.*, 1992). O sistema de Nottingham classifica o grau histológico em três categorias, grau I (bem diferenciado), grau II (moderadamente diferenciado) e grau III (pouco diferenciado). Por ser um dos fatores relacionados à sobrevida, quanto maior o grau histológico, pior será o prognóstico da paciente (ELSTON & ELLIS., 1991).

2.1.4.6 Subtipo Molecular

O receptor de estrogênio (ER) desempenha um importante papel no crescimento e proliferação do tecido epitelial normal mamário e para a progressão do câncer de mama (JENKINS *et al.*, 2012). É um dos biomarcadores mais importantes de resposta terapêutica (HAMMOND *et al.*, 2010). Mulheres que apresentam tumores ER positivos (ER+) se beneficiam de terapia antiestrogênica, com o uso do tamoxifeno e de inibidores da aromatase (DACKUS *et al.*, 2021), reduzindo a mortalidade e a recorrência (EBCTCG, 2015). Já os tumores ER negativos (ER-) apresentam maiores taxas de óbito e recidiva nos anos seguintes após a cirurgia (YERSAL; BARUTCA, 2014).

O receptor de progesterona (PR) atua na proliferação celular e desenvolvimento

dos lóbulos mamários. Tumores classificados como progesterona positivo (PR +) apresentam um prognóstico melhor do que os progesterona negativo (PR -) e um maior tempo livre de recorrência. Junto com o estrogênio, é um dos biomarcadores mais importantes na avaliação terapêutica (LI *et al.*, 2022).

A expressão do receptor do fator de crescimento epidermal humano tipo 2 (HER-2) também é investigada para a conduta clínica, principalmente para carcinomas invasivos, primários ou metastáticos (ALLISON *et al.*, 2020). Ele é um receptor transmembrana de tirosina quinase que controla a proliferação, crescimento e sobrevivência celular.

Devido a heterogeneidade do câncer de mama, o mesmo tipo histológico pode apresentar diferentes tipos de comportamento e, por este motivo, uma nova maneira de elucidar melhor esses tumores era necessária para orientar o tratamento. Desta forma, Perou e colaboradores (2000) realizaram um estudo por meio de uma análise de *microarrays* de DNA no qual propuseram a subdivisão dos carcinomas mamários em quatro subtipos moleculares: luminal, superexpressão do HER-2, semelhante ao normal (*normal breast-like*) e basal (PEROU *et al.*, 2000). Posteriormente, outros estudos feitos pelo mesmo grupo dividiram o subtipo luminal em outros dois subgrupos (SØRLIE *et al.*, 2001, 2003).

Estudos de expressão gênica permitiram a proposição de um sistema de classificação, que é utilizado até hoje, baseado na expressão de PR, ER e HER-2 e outros marcadores moleculares (GOLDHIRSCH *et al.*, 2013). Com este sistema, o câncer de mama foi dividido em: Luminal A, Luminal B, HER-2 e subtipo basal (HENNIGS *et al.*, 2016). Esta categorização auxilia na determinação do melhor tratamento (BURSTEIN *et al.*, 2021).

O subtipo Luminal A é o mais comum, representando de 40 a 60% dos casos (YERSAL; BARUTCA, 2014). Está associado a um prognóstico favorável e apresenta uma evolução mais lenta quando comparado com outros subtipos, tendo uma taxa de proliferação baixa (TSANG; TSE, 2019). Os tumores deste grupo se beneficiam da terapia endócrina (TSOUTSOU *et al.*, 2017) e são caracterizados por RE +, RP+ e HER-2 - (GOLDHIRSCH *et al.*, 2013). Já o Luminal B corresponde de 10 a 20% dos casos, apresenta um pior prognóstico e uma maior taxa de proliferação quando comparado com o Luminal A e são mais agressivos (HARBECK *et al.*, 2019). Ele pode ser dividido em Luminal B HER-2 positivo e Luminal B HER-2 negativo. O Luminal B HER-2 negativo

é definido por ER+ e/ou PR + e HER-2 – e o Luminal B HER-2 positivo é caracterizado por ER+ e/ou PR+ e HER-2 + (GOLDHIRSCH *et al.*, 2011). Neste último caso, tanto terapias endócrinas quanto anti-HER-2 são indicadas.

O câncer de mama HER-2 é caracterizado pela ausência dos receptores hormonais e presença de HER-2 (GOLDHIRSCH *et al.*, 2013). Entre 15 a 30% dos tumores de mama superexpressam HER-2, que está associado com um aumento da proliferação celular e um pior prognóstico (WANG; XU, 2019). Desde o aparecimento do trastuzumabe, vários medicamentos e propostas terapêuticas foram desenvolvidas (SWAIN *et al.*, 2020), levando a um aumento na sobrevida destas pacientes (SHANG *et al.*, 2022; SIMMONS *et al.*, 2022).

O subtipo basal se origina de células mioepiteliais da mama e é caracterizado pela ausência da expressão de ER, RP e HER-2 (GOLDHIRSCH *et al.*, 2013), correspondendo de 10% a 15% dos casos de câncer de mama diagnosticados (HARBECK *et al.*, 2019). É considerado um tumor agressivo, altamente proliferativo e invasivo, com uma frequência maior em mulheres mais jovens e com uma sobrevida baixa quando comparado aos outros subtipos (BIANCHINI *et al.*, 2022). Pela ausência de receptores, não se beneficia de tratamentos anti-HER-2 e endócrinos (ENSENYAT-MENDEZ *et al.*, 2021) mas, apresenta uma boa resposta a quimioterapia e imunoterapia, sendo que este último aumenta a sobrevida de pacientes com câncer em um estado mais avançado e com metástase, como demonstrado nos estudos clínicos de Cortes *et al.* (2020), Chmid e colaboradores (2018) e Emens *et al.* (2021).

A classificação dos subtipos moleculares realizada por análise imuno-histoquímica se assemelha a análise de *microarrays* de DNA, sendo esta a recomendação do consenso de St.Gallen de 2011 para a prática clínica (GOLDHIRSCH *et al.*, 2011). A análise de imuno-histoquímica levou a uma adaptação da subclassificação tumoral e apresenta um maior acesso e custo-benefício (Quadro 5) (GOLDHIRSCH *et al.*, 2011). Em 2013 foi incluída a avaliação do Ki67, que é um marcador de células em proliferação, nas recomendações (GOLDHIRSCH *et al.*, 2013). Estas técnicas continuam sendo recomendadas pelo consenso mais recente, de 2021 (BURSTEIN *et al.*, 2021).

Quadro 5. Classificação molecular do câncer de mama pelos seus marcadores.

Subtipo Molecular	Marcadores
Luminal A	ER+; PR+; HER-2 -
Luminal B (HER-2 +)	ER+; e/ou PR+; HER-2+
Luminal B (HER-2 -)	ER+; e/ou PR +; HER-2 -
HER-2 Positivo	ER-; PR-; HER-2+
Triplo Negativo	ER-; PR-; HER-2 -

ER: receptor de estrogênio; PR: receptor de progesterona; HER-2: receptor do fator de crescimento epidermal humano tipo 2; (+) positivo; (-) negativo.

2.2 OBESIDADE

2.2.1 Obesidade e Câncer de Mama

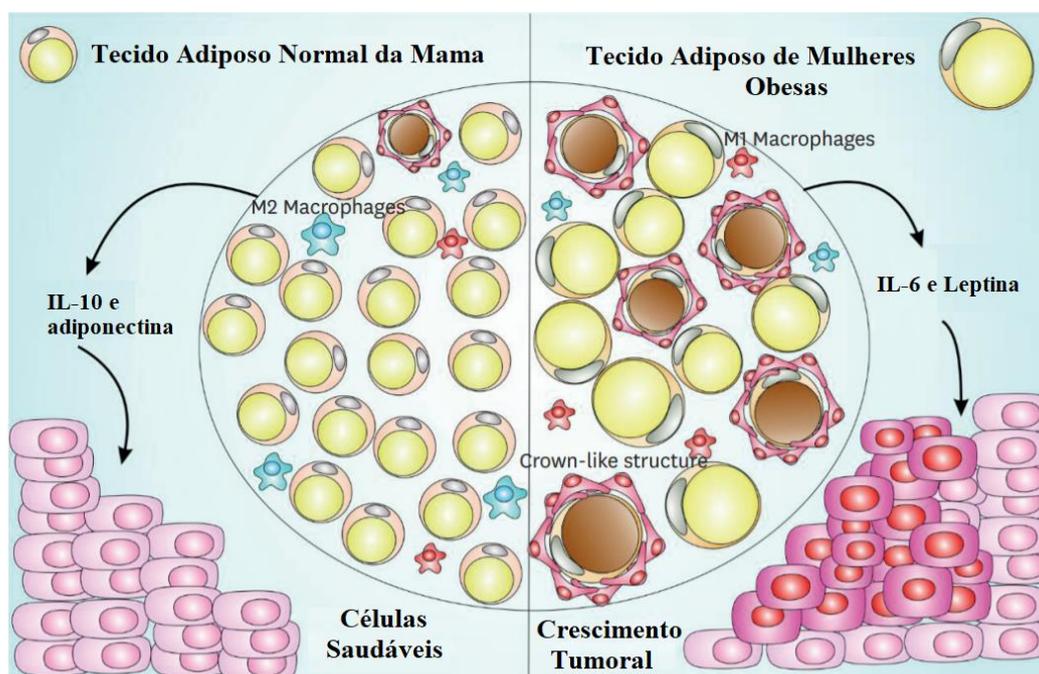
A obesidade pode ser descrita como uma doença crônica, complexa e multifatorial, na qual ocorre um excesso de gordura corporal (SCHWARTZ *et al.*, 2017). Na prática clínica, a obesidade é avaliada pelo índice de massa corporal (IMC), onde divide-se o peso (em kg) pela altura ao quadrado (em metros), sendo este índice categorizado de acordo com a classificação da OMS (GJERMENI *et al.*, 2021). Pessoas com $IMC = 25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$ são consideradas com sobrepeso e aquelas com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, obesas (WHO., 2010).

A distribuição de gordura pelo corpo e a diferenciação dos adipócitos é dada pelos hormônios sexuais femininos e masculinos (MOHANTY; MOHANTY, 2021). A relação entre a obesidade e o câncer de mama parece envolver uma expressão alterada de hormônios, com destaque para o estrogênio, bem como de citocinas inflamatórias e adipocinas, que são responsáveis pela angiogênese, sobrevivência das células tumorais e metástases. As células adiposas conseguem interagir com as células tumorais e modular o microambiente, liberando citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 6 (IL-6), que levam ao recrutamento de macrófagos, aumentando a inflamação, que é característica da obesidade (CRESPI; BOTTAI; SANTARPIA, 2016).

Esta inflamação está relacionada com diversas mudanças celulares, como a que ocorre nos adipócitos, que são responsáveis por acumular lipídeo durante o processo de ganho de peso (CHANG; ESLAMI; *et al.*, 2021). Quando o acúmulo é muito grande, o

adipócito se torna hipertrófico e morre, gerando uma ruptura na membrana celular, lançando todo o seu conteúdo no microambiente (FARIA *et al.*, 2020). Os macrófagos então circundam os adipócitos que estão se degenerando e formam uma estrutura em forma de coroa, que engloba todo o conteúdo eliminado pelos adipócitos no momento da sua morte, como as espécies reativas de oxigênio (Figura 9) (HAKA *et al.*, 2016). A presença destas estruturas (*crown-like structures*) é um sinal de inflamação (CHANG; ESLAMI; *et al.*, 2021).

Figura 9. Comparação entre o tecido adiposo normal da mama e do tecido adiposo de mulheres obesas.



No tecido adiposo normal os adipócitos são menores e em menor quantidade, com a liberação de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 e a adiponectina. Os adipócitos do tecido adiposo de mulheres obesas por sua vez, tem um tamanho maior e são mais numerosos. As citocinas liberadas são as pró-inflamatórias IL-6 e ocorre um aumento na produção de leptina. O ambiente é favorável para a progressão tumoral. Fonte: Adaptado de FARIA *et al.*, 2020.

O tecido adiposo disfuncional libera citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, e leptina, promovendo a inflamação. A leptina promove a proliferação, invasão, angiogênese e sobrevivência das células tumorais (GYAMFI *et al.*, 2018), além de estar associada com o estresse celular (BOUILLON-MINOIS *et al.*, 2021), sendo seus níveis maiores em pessoas obesas (KANG *et al.*, 2016). Em mulheres na pós-menopausa e com excesso de peso, a leptina está associada com o câncer de mama (SÁNCHEZ-JIMÉNEZ *et al.*, 2019). Em conjunto com a IL-6, a leptina promove estímulos que levam a invasão e a metástase (HE *et al.*, 2019), culminando em um pior prognóstico para o câncer de

mama, principalmente para mulheres obesas (LIU *et al.*, 2020). Além disso, estas alterações causadas pela obesidade influenciam no microambiente tumoral, interferindo, de forma negativa, na sua iniciação, angiogênese e progressão (ANDÒ *et al.*, 2019).

Como já foi observado em alguns estudos e relatado em uma meta-análise realizada por Liu *et al.* 2018, existe uma associação positiva fraca entre o IMC e o risco de câncer de mama em mulheres com um alto IMC na pré-menopausa. Um excesso de gordura corporal nestas mulheres apresenta um efeito protetor para o risco de câncer de mama. Dados semelhantes foram encontrados por Schoemaker e colaboradores (2020), no qual o ganho de peso em mulheres na pré-menopausa não aumentou o risco de desenvolver câncer de mama. Acredita-se que este processo ocorra pela possível diferença biológica nos mecanismos que levam ao câncer de mama em mulheres mais jovens (SCHOEMAKER *et al.*, 2018). Nas mulheres na pré-menopausa a obesidade aumenta o número de ciclos anovulatórios e, por consequência, reduz a exposição ao estrogênio nestas mulheres (MOHANTY; MOHANTY, 2021).

Nas mulheres na pós-menopausa, pela principal fonte de estrogênio ser o tecido adiposo, em que a aromatase presente nele é a responsável pela síntese do estrogênio, os eventos citados acima sobre inflamação ficam mais acentuados (PAN *et al.*, 2018). Em mulheres obesas, a atividade da aromatase aumenta pelo estímulo constante da IL-6, da leptina e do nível maior de estrogênio (HOLM; ROSENDAHL; BORGQUIST, 2021).

O processo inflamatório também interfere na sobrevida das mulheres com câncer de mama, como descrito por Blair *et al* (2019), onde a obesidade influencia a sobrevida do câncer de mama por influenciar o tamanho do tumor e metástases. Um estudo feito por Wang *et al* (2019) demonstrou que mulheres com um IMC ≥ 25 kg/m² apresentavam uma sobrevida de cinco anos menor do que a do grupo com IMC considerado normal. Ademais, relataram que após a estratificação por idade, uma elevada massa corpórea em mulheres acima de 50 anos indicava uma pior sobrevida do que nas mulheres mais jovens.

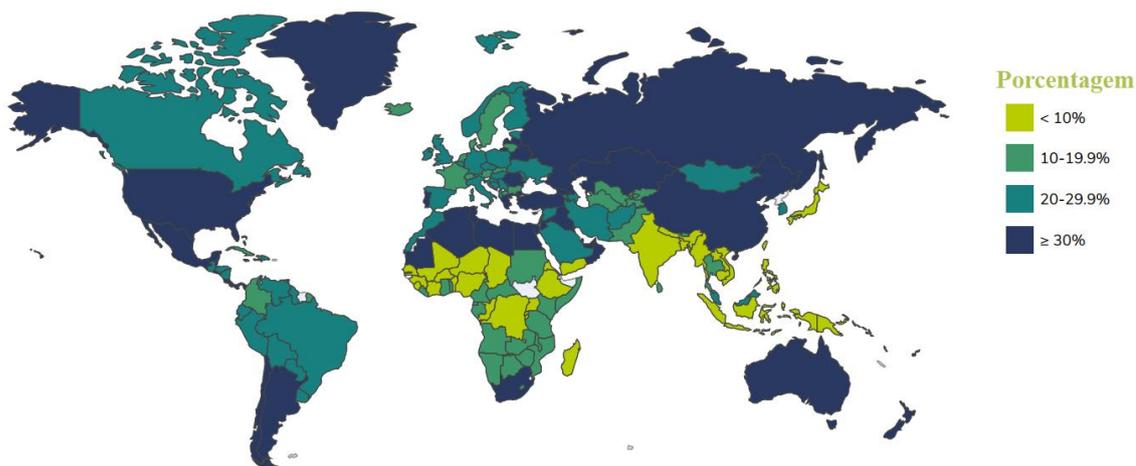
Em uma meta-análise, Lohmann e colaboradores (2021) descreveram que a obesidade pode estar associada com uma pior sobrevida em todos os subtipos tumorais, relatando sua importância como um possível fator prognóstico para o câncer de mama. No artigo de Cho *et al* (2018), a média de idade das mulheres participantes do estudo foi de 48 anos para mulheres com IMC dentro da normalidade e 52 anos para aquelas com IMC ≥ 25 kg/m². Neste caso, os resultados de sobrevida foram melhores em pacientes com IMC menor que 25, independente do subtipo tumoral. Ademais, também relataram

que a diabetes, hipertensão e aumento do colesterol contribuem para um pior prognóstico em mulheres obesas.

2.2.2 Epidemiologia

Um desafio adicional na abordagem epidemiológica e clínica do câncer de mama é a incidência crescente do sobrepeso e da obesidade mundialmente (Figura 10), tanto na população mais jovem quanto nos mais velhos. O aumento do sobrepeso e da obesidade ocorre, principalmente, em países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos (WORLD OBESITY FEDERATION, 2020). O excesso de peso é considerado como um dos fatores que influenciam no risco e no prognóstico do câncer de mama, principalmente em mulheres na menopausa (CHANG *et al.*, 2021).

Figura 10. Mulheres vivendo com obesidade ao redor do mundo.



É possível notar pela coloração do mapa que os países apresentam em torno de 20 a mais de 30% de sua população feminina com obesidade. Fonte: Adaptado de Global Obesity Observatory, 2022.

A obesidade é uma questão de saúde pública, gerando agravos na saúde da população, por ser um fator de risco para desencadear outras doenças, como o câncer, ou pelas consequências que ela gera no bem-estar destes pacientes (BHUPATHIRAJU; HU, 2016). Ela é responsável por levar a diversos impactos econômicos nos sistemas de saúde, como o custo com medicações, internações advindas de outras patologias, como problemas cardiovasculares e mortalidade precoce (RALSTON; COOPER; POWIS, 2021). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2016, mais de 1,9 bilhões de adultos apresentavam sobrepeso e 650 milhões, obesidade (WHO, 2021). Isso significa que 39% dos maiores de 18 anos estavam acima do peso e que 13% eram obesos

(WHO, 2021).

Anualmente, os gastos estimados para os serviços de saúde com doenças relacionadas com um elevado IMC é de 990 bilhões de dólares por ano (WORLD OBESITY FEDERATION, 2020). Para 2025, a estimativa é que 2,5 bilhões de adultos estejam acima do peso e 257 milhões tenham obesidade severa ($IMC > 35 \text{ kg/m}^2$). A nível mundial, a previsão para 2025 é de 18% de toda população masculina e mais de 21% da população feminina sejam obesas (WORLD OBESITY FEDERATION, 2020; DI CESARE *et al.*, 2016).

No Brasil, o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) relatou que a proporção de obesos mais do que dobrou na população nos últimos dezesseis anos, passando de 12,2% para 26,8% (IBGE, 2020). O excesso de peso, por sua vez, atingia 96 milhões de pessoas, 62,6% das mulheres e 57,5% dos homens. Neste período de dezesseis anos, a obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) passou de 9,6% para 22,8% na população masculina e de 14,5% para 30,2% na população feminina (IBGE, 2020). A Federação Mundial de Obesidade estima que para o país, em 2025, na população acima de 20 anos, mais de 25% dos homens (25,2%) e mais de 30% das mulheres (31,8%) serão obesas e que entre as crianças (5-19 anos), 15,6% estarão com o IMC acima de 30 (WORLD OBESITY FEDERATION, 2020).

Em relação aos custos que a obesidade gera para os sistemas de saúde, os principais estão relacionados com doenças associadas a ela, como a diabetes, doenças cardiovasculares, câncer e hipertensão (WHO, 2021; FRUH, 2017). Um estudo, realizado por Felisbino-Mendes e colaboradores (2020) estimou que em 2017, no Brasil, o alto índice de massa corporal foi responsável por 165.954 mortes (12,3% de todas as mortes) e por 8,4% de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade, representando uma sobrecarga no sistema de saúde. Um outro fator que leva a esta sobrecarga são as neoplasias, que apresentam como fator de risco a obesidade, com destaque para o câncer de mama em mulheres na pós-menopausa, câncer endometrial, câncer de fígado e colorretal (REZENDE *et al.*, 2018). Em 2018, o governo Federal gastou com o tratamento das neoplasias relacionadas com a obesidade mais de 30 milhões de dólares (CORRÊA FERREIRA DA SILVA *et al.*, 2021).

2.3 METABOLISMO DO ESTRÔGENIO E FAMÍLIA CITOCROMO P450

O estrogênio desempenha um papel importante em diversos processos, dentre eles,

regula o metabolismo energético, a proliferação celular e o desenvolvimento sexual, sendo sintetizado nos ovários, tecido adiposo e glândula adrenal (ALMAZROO; MIAH; VENKATARAMANAN, 2017). Sua metabolização é feita por enzimas da família do citocromo P450, que são responsáveis por 75% do metabolismo de substâncias endógenas e de xenobióticos (moléculas de origem externa) (ZHAO *et al.*, 2021).

Em mulheres na pré-menopausa o estrogênio endógeno é proveniente dos ovários, onde seu precursor, a androstenediona, é convertida em estrona e metabolizada em estradiol. O processo é mediado por uma enzima da família da CYP P450, a aromatase, e também pode ocorrer, por exemplo, no tecido adiposo e na mama (MORSELLI *et al.*, 2017). Na menopausa, a principal fonte de estrogênio é o tecido adiposo e locais com alta concentração de aromatase, já que os níveis de estrogênio produzido pelos ovários são muito pequenos (HETEMÄKI *et al.*, 2021).

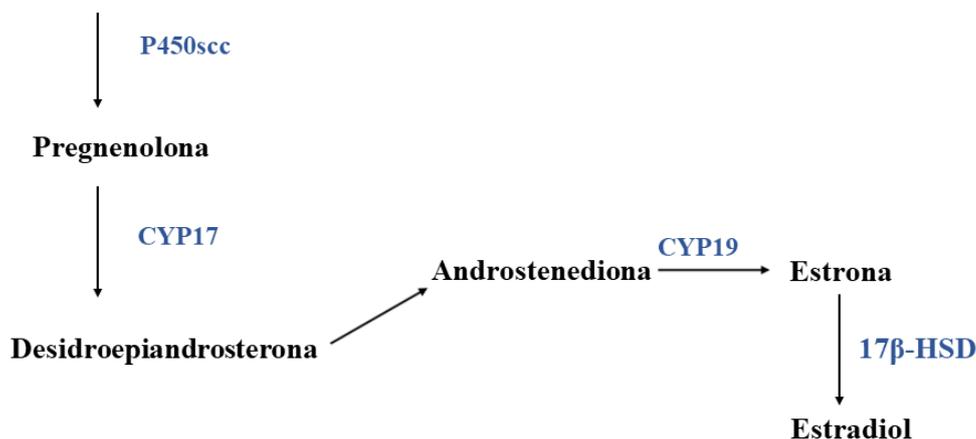
O citocromo P450, uma hemoproteína, que tem enzimas monooxigenases, foi o primeiro grupo de enzimas a ser caracterizado como uma família em 1989 por Nebert *et al.* (1989), na qual sua nomenclatura também foi estabelecida. Esta nomenclatura é dada pela sigla CYP e uma sequência de número, letra e número. Estão presentes em diversos tecidos, como o cerebral, hepático e renal, mas, ficando localizadas, principalmente, no fígado (ZHAO *et al.*, 2021) e apresentam como principais funções a síntese de hormônios, síntese de substâncias endógenas e exógenas e regulação do metabolismo do colesterol, vitaminas e ácidos graxos (ALMAZROO; MIAH; VENKATARAMANAN, 2017). Sua atividade é influenciada por fatores ambientais, consumo de álcool (STIPP; ACCO, 2021) e uso de fitoterápicos (ZUO *et al.*, 2022). Duas enzimas que compõem esta família são a CYP17 (P450c17) e a CYP19 (aromatase), importantes para a biossíntese de estrogênio (SAMAVAT; KURZER, 2015).

Um dos principais componentes para o metabolismo do estrogênio é o colesterol, no qual sua entrada para a mitocôndria, inicia a síntese do estrogênio. Pela esteroidogênese, este colesterol é convertido em pregnenolona pela enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol (P450scc), codificada pelo gene *CYP11A1* (MILLER, 2017).

A pregnenolona é um precursor para os hormônios esteroides, sendo sintetizada em desidroepiandrosterona (DHEA) pela CYP17A1 e em androstenediona pela 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase (HSD3B) (ZHAO *et al.*, 2016). Esta é convertida em estrona pela aromatase, que é convertida em estradiol pela enzima 17 β -hidroxiesteróide

desidrogenase (17β -HSD) (Figura 11) (SAMAVAT; KURZER, 2015). Na menopausa, a androstenediona, que é secretada pela glândula adrenal, é convertida em estrona no tecido adiposo e em estradiol por enzimas 17β -HSD presentes nos tecidos periféricos.

Figura 11. Representação esquemática da biossíntese e metabolismo do estrogênio.



A conversão do colesterol em estrógenos é um processo que envolve várias etapas. Fonte: Adaptado de BLANCO JR *et al.*, 2017; ZHAO *et al.*, 2016.

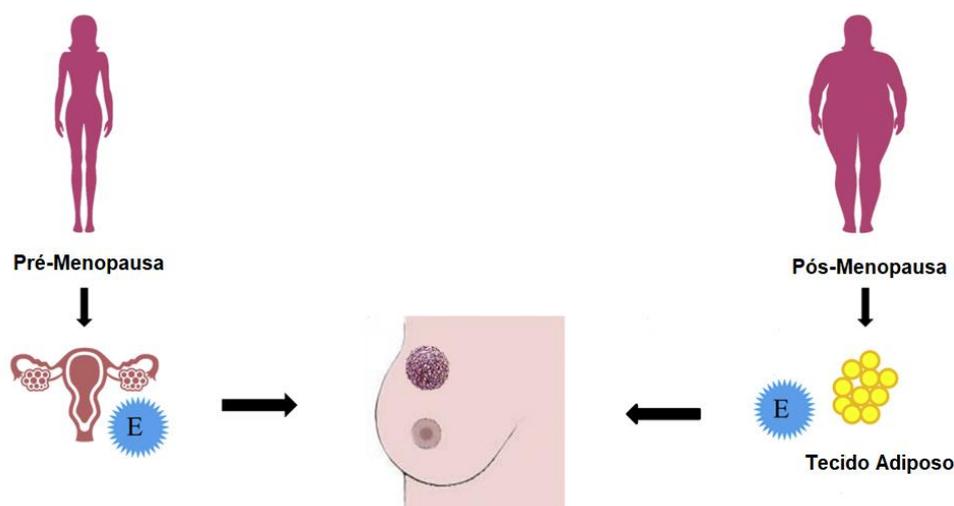
Como as enzimas CYP17 e a CYP19 são as mais importantes para a biossíntese de estrogênio, elas serão abordadas no próximo tópico.

2.4 CITOCROMO P450C17A (CYP17) E CITOCROMO P450 AROMATASE (CYP19)

A CYP17 e a CYP19 são importantes para a biossíntese do estrogênio e são expressas na mama (AHSAN *et al.*, 2004). A enzima CYP17A1 é codificada pelo gene de mesmo nome, que está localizado no braço longo do cromossomo 10 (10q24.3) (BURRIS-HIDAY; SCOTT, 2021). Ela exibe duas atividades, sendo crucial para a biossíntese de cortisol na glândula adrenal e na conversão de progesterona e pregnenolona para 17-hidroxiprogesterona (17OHP) e 17-hidroxipregnenolona (17Preg), respectivamente (BURRIS-HIDAY; SCOTT, 2021). Além disso, catalisa a atividade da 17,20 liase, que promove a conversão da 17-hidroxipregnenolona em dehidroepiandrosterona e da 17α -hidroxiprogesterona em androstenediona (AUCHUS, 2017).

Já a CYP19, assim como a CYP17, é codificada pelo gene de mesmo nome, que está localizado no braço longo do cromossomo 15 (15q21.2) e é responsável pelas etapas finais da síntese dos estrógenos, convertendo a androstenediona em estrona e a testosterona em estradiol (BARROS-OLIVEIRA *et al.*, 2021). Em mulheres na pré-menopausa as reações catalisadas pela CYP19 ocorrem nos ovários. Quando entram na pós-menopausa, esta enzima atua de forma mais acentuada no tecido adiposo periférico, que se torna a principal fonte de estrogênio (Figura 12) (MOHANTY; MOHANTY, 2021). Em pacientes obesas, ocorre uma expressão maior desta enzima, levando a um aumento da biossíntese de estrogênio (MOHANTY; MOHANTY, 2021).

Figura 12. Locais onde ocorrem a síntese de estrogênio em mulheres na pré e pós-menopausa.



O “E” na imagem significa estrogênio. Adaptado de MOHANTY; MOHANTY, 2021.

2.5 NAD(P)H: QUINONA OXIDOREDUCTASE 1 (NQO1)

A NAD(P)H quinona oxidoreductase 1 (NQO1) é uma flavoenzima dimérica, codificada por um gene de mesmo nome, que está situado no cromossomo 16q22.1 possuindo 6 éxons e 5 íntrons (ATIA; ABDULLAH, 2020). Cada subunidade é composta por 274 aminoácidos (YANG; DUAN; WU, 2022) e uma molécula de dinucleotídeo de flavina-adenina (FAD) não covalentemente ligada, sendo esta essencial para a sua atividade catalítica (ROSS; SIEGEL, 2017). Ela apresenta um importante papel na estabilização da proteína p53 (FAGERHOLM *et al.*, 2008), na defesa das células contra o estresse oxidativo e na detoxificação de quinonas e seus derivados (YANG; DUAN;

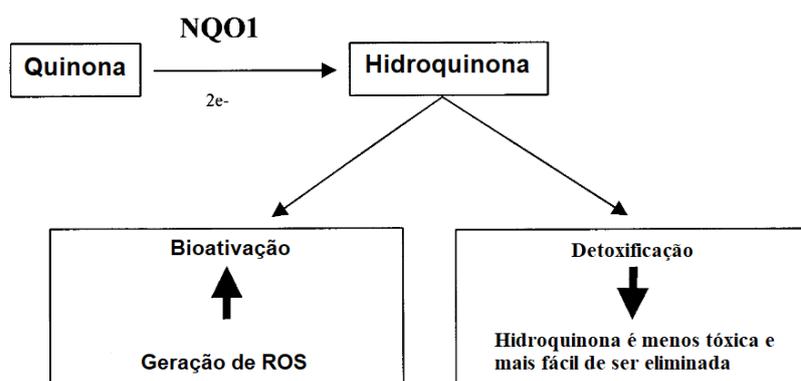
WU, 2022).

A enzima NQO1 atua na estabilização da p53, importante supressora tumoral, interagindo com ela e inibindo sua degradação pelo proteassoma 20 S, o que promove sua estabilidade (ROSS; SIEGEL, 2017). Esta proteína é a principal resposta contra danos ao DNA, ROS e sinais de estresse celular, o que a torna importante para a progressão tumoral (LEVINE, 2020).

A redução de quinonas (metabólitos de estrogênio também estão incluídos) e seus derivados a hidroquinonas utiliza como cofatores o NADH ou NADPH, adicionando dois elétrons a estes compostos, evitando a formação de semiquinonas, que são mais tóxicas e capazes de reagir com o oxigênio, gerando as espécies reativas de oxigênio (ROS), sendo mais difíceis de serem eliminadas (ROSS *et al.*, 2000).

Dependendo das atividades das hidroquinonas formadas, esta reação pode ser um processo de detoxificação ou bioativação (ROSS; SIEGEL, 2021). O processo de detoxificação, que foi citado acima, auxilia na apoptose das células tumorais e protege as células dos danos oxidativos (SHAH; ROGOFF, 2021). Já o processo de bioativação, por intermédio de uma hidroquinona instável, leva a produção de ROS (ZHANG *et al.*, 2018), que auxiliam na promoção e no crescimento tumoral (Figura 13).

Figura 13. Processos de bioativação e detoxificação mediados pela redução da quinona.



ROS= espécies reativas de oxigênio. Fonte: Adaptado de ROSS *et al.*, 2000.

2.6 POLIMORFISMOS GENÉTICOS

2.6.1 Definição

Os polimorfismos genéticos representam variações na sequência original de nucleotídeos que fazem parte do ácido desoxirribonucleico (DNA), estando relacionados com a variação genética. Estão presentes em mais de 1% da população (THOMAS *et al.*, 2011) e são importantes marcadores moleculares, permitindo compreender as diferenças entre as populações e indivíduos (CHOUDHURY *et al.*, 2014).

Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPS) são as variações mais frequentes e são definidos pela mutação pontual na sequência de DNA, com a substituição isolada de um único nucleotídeo (THOMAS *et al.*, 2011). Estão distribuídos de maneira uniforme no genoma e localizados em diferentes regiões do gene, como na promotora, nos éxons e íntrons (BROOKES, 1999). Na região promotora, afetam a expressão gênica, nos éxons podem interferir na transcrição de genes e, nos íntrons podem influenciar na região de *splicing* do RNA mensageiro (mRNA) (DENG *et al.*, 2017).

2.6.2 Polimorfismo rs743572 (CYP17)

Dentre os polimorfismos do gene *CYP17A1*, está o rs743572, localizado na região 5' não traduzida do gene (5'UTR). Neste caso ocorre a troca de uma timina por uma citosina (T→C) na região promotora, importante para a regulação da expressão gênica, criando um sítio promotor adicional (CCACC Box) (CAREY *et al.*, 1994) que aumenta a produção de andrógenos precursores, que serão convertidos, posteriormente, em estrogênio (GHISARI *et al.*, 2014). Então, na presença do polimorfismo rs743572, ocorre um aumento do estrogênio circulante (GHISARI *et al.*, 2014).

Uma meta-análise feita por Liu e colaboradores utilizando 19 artigos e 2.967 pacientes demonstrou que o polimorfismo rs743572 desempenha um papel importante na suscetibilidade de desenvolver a síndrome do ovário policístico, podendo ser um fator preditivo para o risco da doença (LIU *et al.*, 2021). Resultados semelhantes foram encontrados por Ali e colaboradores em uma revisão sistemática (ALI *et al.*, 2022), onde as pacientes portadoras do polimorfismo rs743572 apresentavam um risco maior no desenvolvimento da síndrome do ovário policístico do que as mulheres não portadoras. Para o risco do desenvolvimento de câncer de próstata, um estudo publicado por Brureau

e colaboradores (2016) definiu que o rs743572 é um dos polimorfismos que podem modular o risco de câncer de próstata em populações de descendência africana. Uma meta-análise feita por Effah e colaboradores (2020) relatou a associação deste mesmo polimorfismo com um risco aumentando para o câncer de próstata.

Já para o câncer de mama, como a exposição ao estrogênio é um dos riscos para seu desenvolvimento, polimorfismos em genes associados com a sua metabolização parecem interferir no risco do aparecimento da doença (SUN *et al.*, 2015). Como o polimorfismo rs743572 leva a um aumento biodisponibilidade de estrogênio, parece estar associado com o risco de câncer de mama (EBRAHIMI *et al.*, 2017). Um estudo publicado por Chen e Pei (2010) revelou que o IMC, o status menopausal e a idade da menarca podem ter correlações o polimorfismo rs743572, interferindo mais no risco do que o polimorfismo sozinho. Uma meta-análise feita por Sung *et al.* (2018) descreveu que o rs743572 pode levar a um aumento no risco de desenvolver câncer de mama em mulheres na pós-menopausa, mas não na pré-menopausa.

Os disruptores endócrinos, substâncias químicas que interferem no sistema hormonal, também parecem contribuir para um risco aumentado de desenvolver câncer de mama (GORE *et al.*, 2015). Isto foi reforçado por He *et al.* (2022) ao examinarem, em um estudo caso-controle, associações entre o bisfenol A (BPA) e polimorfismos genéticos presentes nos genes *CYP*. Mulheres com o polimorfismo rs743572 no gene *CYP17* e, expostas a uma concentração alta de BPA apresentaram um maior risco de desenvolver câncer de mama quando comparadas com aquelas sem o polimorfismo. Esta associação foi observada, principalmente, em mulheres maiores de 60 anos e com menarca precoce. Como o polimorfismo rs743572 afeta a expressão do gene *CYP17* e o BPA apresenta uma estrutura similar ao estrogênio (QUESNOT *et al.*, 2014), ocorre um acúmulo do BPA no sangue, potencializando seus efeitos (HE, Heng *et al.*, 2022).

Em relação ao prognóstico, um artigo publicado por Santos *et al* (2017) descreveu que o gene *CYP17* quando combinado com a perda de heterozigose e da instabilidade de microssatélites está associada com um pior prognóstico de câncer de mama. Cita ainda a hipótese de que os genes relacionados com o metabolismo de estrogênio podem ser úteis na avaliação do prognóstico.

2.6.3 Polimorfismo rs700519 (CYP19)

Existem estudos relacionando polimorfismos da aromatase, ou elevados níveis

dela, com diversas doenças, como é o caso do polimorfismo rs700519, não sinônimo, no qual a transição C→T leva a uma substituição de arginina (Arg) por cisteína (Cys) no códon 267 do éxon 7 (GUO *et al.*, 2021). O alelo T parece aumentar a atividade enzimática da aromatase, o que afeta a conversão de andrógenos (BARAVALLE *et al.*, 2017).

Um estudo realizado por Friesenhengst e colaboradores (2018) demonstrou que os níveis de CYP19A1 eram elevados em pacientes com câncer de mama RE positivo, na pós-menopausa e com diagnóstico acima de 50 anos. Ademais, relataram uma redução na sobrevida global, livre de doença e livre de metástase nestas pacientes. Brown *et al* (2017) descreveu que em mulheres na pós-menopausa e com um IMC ≥ 25 kg apresentavam níveis maiores de aromatase do que mulheres consideradas com peso saudável (IMC ≤ 25).

A relação do polimorfismo rs700519 com o risco de desenvolver câncer de mama ainda é controverso na literatura. Chattopadhyay e colaboradores (2014) acharam uma associação do rs700519 com o risco de desenvolver câncer de mama em mulheres no norte da Índia. Também salientaram que esta associação era afetada pelo status menopausal, sendo mais evidente na pós-menopausa e que o polimorfismo rs700519 poderia servir como um preditor de prognóstico. AL-Eitan e colaboradores (2019) também acharam uma associação entre o polimorfismo rs700519 e o status menopausal. Em 2015 resultados semelhantes sobre o mesmo polimorfismo genético foram encontrados por Sun *et al* (2015), estando este SNP relacionado com o câncer de mama em mulheres chinesas da etnia Han. Entretanto, o trabalho de Santos *et al* (2014) não achou uma associação entre rs700519 e o risco de desenvolver câncer de mama em mulheres jovens no Brasil. O estudo de Pan e colaboradores (2016) também não achou uma associação entre o polimorfismo rs700519 e o risco de câncer de mama em mulheres chinesas.

Long e colaboradores (2006) realizaram um estudo de 19 polimorfismos do gene *CYP19A1* e sua relação com a sobrevida do câncer de mama. O rs700519 foi um dos avaliados e seus resultados mostraram que o genótipo T/T (Cys/Cys) foi associado com uma menor sobrevida global e livre de doença. Já o estudo de Fasching *et al* (2008) não achou nenhuma relação deste polimorfismo com a sobrevida. Um estudo feito no México por Martínez-Ramírez e colaboradores (2021) demonstrou que genes envolvidos no metabolismo de xenobióticos e de estrogênio estão associados ao risco de desenvolver

câncer de mama e com características que levam a um pior prognóstico das pacientes com esta doença. Embora não trate do polimorfismo rs700519, dentre os genes estudados, estava o *CYP19A1*. Alwan e colaboradores (2021) fizeram um estudo em que, dentre os testes, estava a análise do rs700519 no prognóstico do câncer de mama. Pacientes com o rs700519 alelo C apresentaram uma sobrevida global maior comparado com outros alelos. Também relataram o possível efeito que este alelo pode ter no câncer de mama, mas isto ainda precisa de mais estudos.

2.6.4 Polimorfismo rs1800566 (NQO1)

O polimorfismo rs1800566, não sinônimo, resulta de uma mudança de C→T na posição 609 do NQO1 de prolina (Pr) para Serina (Sr) na localização 187 do códon no éxon 6 (Traver *et al.*, 1992). Isto leva a uma perda da atividade enzimática devido a uma instabilidade da proteína, sendo degradada de forma rápida (TRAVER *et al.*, 1997). Em indivíduos homocigotos (TT), esta atividade fica extremamente baixa e nos heterocigotos (CT), há uma perda ainda maior da ação da enzima (SIEGEL *et al.*, 2001).

Uma meta-análise feita por Lajin & Alachkar (2013) sugeriu que o polimorfismo rs1800566 é um importante fator no risco de desenvolver câncer, principalmente em populações caucasianas. Resultados semelhantes foram relatados por Peng e colaboradores (2014). Dentre os tipos de câncer que este polimorfismo genético leva ao aumento do risco, estão o câncer cervical, como descrito por Yang, Zhang & Li em um estudo feito com mulheres chinesas da etnia Han. O rs1800566 também eleva o risco de desenvolver câncer de próstata e bexiga, como retratado em uma meta-análise feita por Abedinzadeh *et al* (2020).

Em relação ao câncer de mama, Menzel e colaboradores (2004) descreveram que o rs1800566 estava associado com o risco de desenvolver câncer de mama em duas populações, distintas, caucasianas. Singh *et al.* (2009) descreveu que a regulação negativa do NQO1 favorece o risco de desenvolver câncer de mama por uma ação reduzida da enzima, o que aumentaria a genotoxicidade do estrogênio. Santos *et al* (2014) sugeriu que o polimorfismo rs1800566 poderia ser um fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama em mulheres com idade menor que 36 anos no Brasil, quando ajustado por fatores de confundimento (educação, tempo de uso de contraceptivos hormonais e a interação entre este tempo e a presença do polimorfismo).

Rajagopal e colaboradores (2021) conduziram um estudo para avaliar os genes

metabolizadores de xenobióticos e o risco de desenvolver câncer de mama em uma população indiana. Descobriram que a variante T era mais elevada no grupo com câncer de mama do que nos controles e que ela contribuía para o risco de desenvolver este câncer.

Um outro aspecto estudado sobre o polimorfismo rs1800566 é sua associação com drogas quimioterápicas. Fagerholm e colaboradores (2008) retrataram em seu trabalho que este polimorfismo estava correlacionado com uma pior sobrevida global após a administração de dois quimioterápicos. Jamieson e colaboradores (2011) descobriram que o rs1800566 é associado à resistência de pacientes com câncer de mama com de agentes quimioterápicos e, com piores resultados na sobrevida global e livre de progressão. Descreveram também que os resultados dos alelos homozigotos foram piores do que nos heterozigotos. Em uma revisão, Cura *et al* (2021) relatou em que o rs1800566 parece estar relacionado com piores resultados na resposta a estes agentes.

3. JUSTIFICATIVA

O câncer de mama é o principal câncer em todo o mundo (WHO, 2021). O número de casos vem crescendo de forma contínua e a previsão é de que este aumento prossiga com o passar dos anos (SMITTENAAR *et al.*, 2016). Para o Brasil, o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estima que para o triênio 2020-2022, mais de 66 mil novos casos de câncer de mama vão acometer as mulheres (INCA, 2019). Com o elevado número de diagnósticos, estudos relacionados a sobrevida são importantes para definir características que possam interferir no prognóstico dos pacientes. O estudo CONCORD, que monitora a sobrevida de câncer em todo o mundo, descreveu que, desde o ano de 1995, a sobrevida de cinco anos de pacientes com câncer de mama vem crescendo na maioria dos países da América do Sul e da Europa (ALLEMANI *et al.*, 2015). Nos Estados Unidos, a sobrevida de cinco anos chega a 90% e no Brasil, a sobrevida de 5 anos estimada entre 2010-2014 era de 75,2% (ALLEMANI *et al.*, 2018).

A obesidade é um problema de saúde pública (BHUPATHIRAJU; HU, 2016), sendo responsável por impactos nos sistemas de saúde (BAHIA *et al.*, 2012). Além dos problemas causados por ela, como agravos a saúde e pré-disposição a doenças metabólicas (O'NEILL; O'DRISCOLL, 2015), também atua como um fator prognóstico do câncer de mama e com piores desfechos clínicos, independentemente do status menopausal (KOLB; ZHANG, 2020), levando a uma redução na sobrevida destas mulheres. Esta possível relação entre obesidade e câncer de mama está associada com um aumento dos níveis de estrogênio, sendo mais acentuado em mulheres na pós-menopausa, pela relação entre o tecido adiposo e a produção de estrogênio.

Dentre as enzimas responsáveis pelo metabolismo do estrogênio estão a CYP17, a CYP19 e NQO1, que são codificadas por genes altamente polimórficos. A variação de ocorrência geral na população, destes polimorfismos, pode ser uma possível causa individual na modificação da exposição ao estrogênio. Sendo assim, é possível que polimorfismos nos genes CYP17, CYP19 e NQO1 possam estar associados a sobrevida, contribuindo para uma conduta terapêutica diferenciada para estas mulheres.

Como o câncer de mama é uma doença muito variável, com apresentações clínicas distintas e respostas diferentes ao tratamento, estudar os polimorfismos genéticos associados com o metabolismo de estrogênio são importantes para entender de que forma eles podem indicar a recorrência da doença e a sobrevida das mulheres com este tipo de neoplasia.

O presente projeto avaliou se os polimorfismos nos genes *CYP17* (rs743572), *CYP19* (rs700519) e *NQO1* (rs1800566) apresentaram impactos na sobrevida e na recorrência da doença em mulheres diagnosticadas com câncer de mama e em caso positivo, determinou se características como a obesidade e o status menopausal interferiram na sobrevida e na recorrência da doença.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto dos polimorfismos *CYP17* (rs743572), *CYP19* (rs700519) e *NQO1* (rs1800566) na sobrevida de 10 anos e no risco de recorrência em função da obesidade, do estado menopausal e do subtipo tumoral (presença ou não de receptores hormonais).

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar as frequências dos polimorfismos na coorte do estudo;
- Caracterizar o perfil das pacientes;
- Avaliar o impacto dos SNPs (rs743572, rs700519 e rs1800566) dos genes *CYP17A1*, *CYP19A1* e *NQO1* na sobrevida de 5 e 10 anos das pacientes com câncer de mama;
- Analisar as características como obesidade, estado menopausal e presença de receptores interferem na recorrência do câncer de mama

5. METODOLOGIA

5.1 DESENHO DO ESTUDO

O presente trabalho é um estudo prospectivo observacional em coorte hospitalar de mulheres com câncer de mama não-metastático atendidas no Hospital do Câncer III/INCA. A coorte original foi composta por 1.132 pacientes com indicação de cirurgia curativa ou de quimioterapia neoadjuvante, com idades entre 27 e 91 anos.

As pacientes deste estudo foram convidadas a participar do projeto “Polimorfismos genéticos e evolução clínica, resposta terapêutica e reações adversas em pacientes submetidas ao tratamento do câncer de mama” no período de 12 de fevereiro de 2009 a 2012 e todas assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA em fevereiro de 2009, sob registro nº129/08 (Anexo 1).

Os dados foram coletados de prontuários eletrônicos, físicos e por entrevistas realizadas no Hospital do Câncer III/INCA.

5.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

5.2.1 Critérios de Inclusão

Na coorte original, foram consideradas elegíveis para o estudo mulheres com diagnóstico primário de câncer de mama unilateral, que receberam indicação inicial de tratamento cirúrgico com intenção curativa ou quimioterapia neoadjuvante, sem metástase à distância e que aceitaram participar do projeto citado acima.

O presente estudo foi realizado a partir de uma subcoorte (n = 590) da coorte original, que incluiu apenas pacientes com indicação inicial de tratamento cirúrgico com intenção curativa e que foram genotipadas para pelo menos um dos polimorfismos genéticos de interesse (*CYP17*, *CYP19* e *NQO1*).

5.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS

As características clínicas e histopatológicas já foram realizadas como parte das variáveis analisadas no projeto “Polimorfismos genéticos e evolução clínica, resposta

terapêutica e reações adversas em pacientes submetidas ao tratamento do câncer de mama”. Após o recrutamento, as mulheres foram entrevistadas para coletar informações sobre seu histórico clínico. Para a classificação biológica dos tumores, o status HER-2 e os receptores hormonais foram utilizados. A caracterização histopatológica dos tumores foi baseada no sistema de graduação de Elston e Ellis (ELSTON; ELLIS, 1991) e na 3ª edição da WHO *Classification of Tumours* (2013).

5.4 ANÁLISE GENÉTICA

Os polimorfismos genéticos estudados neste trabalho foram avaliados pela técnica de PCR-RFLP (do inglês *Polymerase Chain Reaction - Restriction fragment length polymorphism*), baseado em estudos publicados anteriormente, para *CYP17* (GARNER *et al.*, 2002), *CYP19* (MODUGNO *et al.*, 2001) e *NQO1* (EGUCHI-ISHIMAE *et al.*, 2005).

A reação em cadeia de polimerase (PCR) foi realizada com um volume final de 25 µL que era composto por 100-200 ng de DNA, 3 mM de MgCl₂, 0,75 U de Platinum Taq DNA, 0,2 mM de cada dNTP (Invitrogen), polimerase (Invitrogen), 1× tampão (Invitrogen) e 10 pmol de cada As sequências dos iniciadores (*foward* e *reverse*) utilizados para os genes *CYP17*, *CYP19* e *NQO1* estão no quadro 6. A pré-desnaturação foi feita a 94°C por 5 min seguido por 30 ciclos (*CYP17*) e 35 ou 40 ciclos (*NQO1* e *CYP19*) com três etapas cada: 94°C por 40s, 62°C ou 60°C por 40s e 72°C por 30 ou 45s (*NQO1* e *CYP19*) e 94°C por 1 min, 57°C por 1 min e 72°C por 1 min, com um ciclo adicional de extensão, à 72°C por 7 minutos.

Quadro 6. Iniciadores utilizados para análise genética.

Identificação	Iniciador
<i>CYP17</i>	F* 5' CATTTCGCACCTCTGG 3' R** 5' GGCTCTTGGGGTACT 3'
<i>CYP19</i>	F* 5' CGCTAGATGTCTAAA 3' R** 5' CATATGTGGCAATGGG 3'
<i>NQO1</i>	F* 5' CCTCTCTGTGCTTTCTGTATCC 3' R** 5' GATGGACTTGCCCAAGTGATG 3'

*F= *foward*

**R= *reverse*. Fonte: a autora.

Controles negativos foram inseridos em conjunto de reações para verificar se a amplificação foi bem sucedida. Utilizou-se géis de agarose 1,5% corados com GELRED (Biotium) e visualização sob luz ultravioleta.

As enzimas de restrição, o processo de incubação e os componentes da solução final da técnica de RFLP estão no quadro 7.

Quadro 7. Volume final, composição e características da incubação da técnica de RFLP para os polimorfismos dos genes *CYP17*, *CYP19* e *NQO1*.

Gene	Volume Final	Composição	Incubação
<i>CYP17</i>	20 µL	3µL de produtos de PCR do gene <i>CYP17</i> , 5U da enzima de restrição <i>MspAII</i> (BioLabs), 1x tampão de reação (BioLabs) e albumina sérica bovina (BSA - 100 µg/mL)	37°C durante a noite
<i>CYP19</i>	20 µL	5µL de produtos de PCR do gene <i>CYP19</i> , 5U da enzima de restrição <i>LweI</i> (Fermentas) e 1x tampão de reação (Fermentas)	37°C durante a noite
<i>NQO1</i>	20 µL	3µL de produtos de PCR do gene <i>NQO1</i> , 5U da enzima de restrição <i>Hinfl</i> (Fermentas) e 1x tampão de reação R (Fermentas)	37°C durante a noite

Fonte: a autora.

Os genótipos foram determinados em géis de agarose 3%, corados com GELRED (Biotium) e a visualização sob luz ultravioleta.

A eficiência da técnica utilizada foi confirmada por sequenciamento dos produtos de PCR pelas Plataformas Tecnológicas da Fiocruz, em uma amostra de 94 pacientes.

5.5 CARACTERIZAÇÃO DOS DESFECHOS

Para atingir os objetivos propostos, a análise de sobrevida foi utilizada. A sobrevida global e a sobrevida livre de doença foram calculadas como o intervalo entre a data de início do tratamento, que neste caso foi a cirurgia, e a data de ocorrência do evento ou a data da última consulta em que a paciente estava livre dos eventos. Os cálculos foram feitos para 5 e 10 anos. Foram considerados eventos a detecção de qualquer metástase à distância ou episódio de recidiva contralateral ou locorregional. Pertencem ao grupo livre de doença as pacientes sem nenhum diagnóstico ou sintoma clínico de progressão da doença (metástase ou recorrência). Os óbitos por outras causas,

que não estejam relacionadas com a recorrência da doença e, novos tumores primários foram censurados na curva de sobrevida livre de doença.

Para a análise de sobrevida global, os eventos considerados foram os óbitos por qualquer causa. Já as censuras, compostas por pacientes que tiveram perda de seguimento ou que permaneceram vivas na data da última consulta (Quadro 8).

Quadro 8. Eventos e censuras das análises de sobrevida global e sobrevida livre de doença.

Análise	Eventos	Censuras
Sobrevida Global	Óbito por qualquer causa	Perda de seguimento; Permaneceram vivas na data da última consulta
Sobrevida Livre de Doença	Detecção de qualquer metástase à distância; Episódio de recidiva contralateral ou locorregional	Óbitos; Novos tumores primários

Fonte: a autora.

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizado um estudo descritivo da população, com base na análise de medidas de frequência e tendência central.

A aderência ao princípio de Hardy-Weinberg foi avaliada pelo teste do qui-quadrado, sendo realizada no programa *RStudio* versão 4.1, no qual amostras com $p > 0,05$ são consideradas em equilíbrio de Hardy-Weinberg.

As curvas de sobrevida foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e, a influência das variáveis sobre as taxas de sobrevida global e livre de doença foram avaliadas com o teste de log-rank. Fatores que pareciam influenciar na progressão do câncer de mama foram investigados pelo modelo de regressão de Cox, com o cálculo das razões de risco (do inglês *hazard ratio* - HR) e seus intervalos de confiança de 95%, com um nível de significância de 5%.

Todas as análises estatísticas foram realizadas no programa *SPSS 20.0 for Windows* (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

6. RESULTADOS

As características da população que compôs a coorte do estudo estão na tabela 1. A coorte (n = 590) apresenta uma ampla faixa etária, com uma distribuição concentrada entre 40 e 79 anos (90% das pacientes) e mediana de 58 anos. No momento do diagnóstico, a maior parte das mulheres da coorte já se encontrava na menopausa, e aproximadamente um terço da população apresentava perfil de obesidade com base no IMC. Com relação ao estadiamento tumoral, houve predomínio de estágios considerados iniciais (\leq IIA) e de graus histológicos mais indiferenciados. Quanto à presença de receptores e subtipos tumorais, houve grande proporção de positividade para RE ou RP, indicando predomínio dos subtipos luminais.

Tabela 1. Descrição da coorte do estudo (N = 590)

Características	N	%	Características	N	%
Idade no Diagnóstico			Status RE/RP*		
20-39	38	6,4	Positivo	480	84,2
40-59	279	47,3	Negativo	90	15,8
60-79	254	43,1	Status HER-2*		
80-99	19	3,2	Positivo	84	16,2
Obesidade*			Negativo	435	83,8
Não obesa	373	72,1	Grau Histológico*		
Obesa	144	27,9	G1	74	13,6
Status Menopausal*			G2	205	37,8
Pré-Menopausa	150	25,9	G3	264	48,6
Pós-Menopausa	430	74,1	Subtipo Molecular*		
Estadiamento Tumoral* (TNM)			Luminal A	335	63,7
\leq IIA	395	68,5	Luminal B	111	21,1
\geq IIB	182	31,5	HER-2	31	5,9
			Triplo Negativo	49	9,3

*as diferenças nos totais ocorrem por conta de ausência de dados para cada avaliação. Fonte: a autora.

A distribuição genotípica dos polimorfismos de interesse está apresentada na tabela 2. Com relação ao princípio de Hardy-Weinberg, a avaliação indicou aderência para os polimorfismos relacionados aos genes das enzimas CYP17 (rs743572; p = 0,60) e NQO1 (rs1800566; p = 0,81), mas não para o polimorfismo rs700519 (p = 0,004),

relacionado à enzima CYP19.

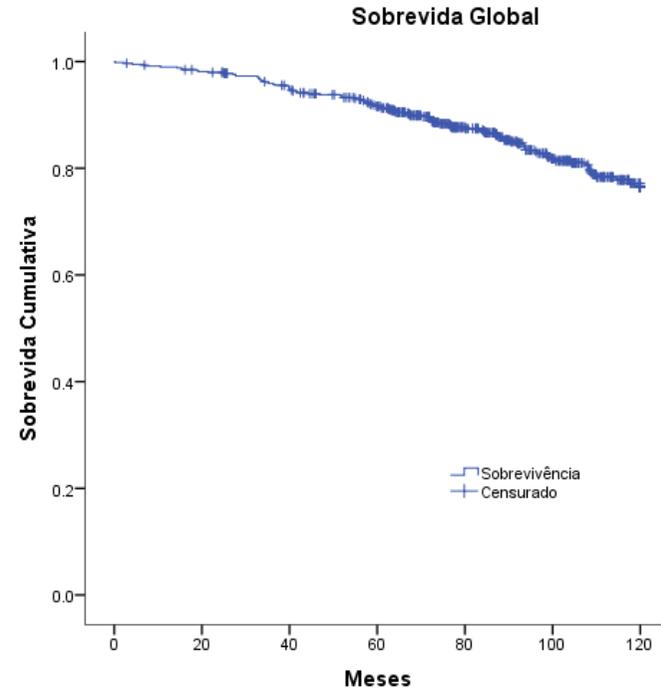
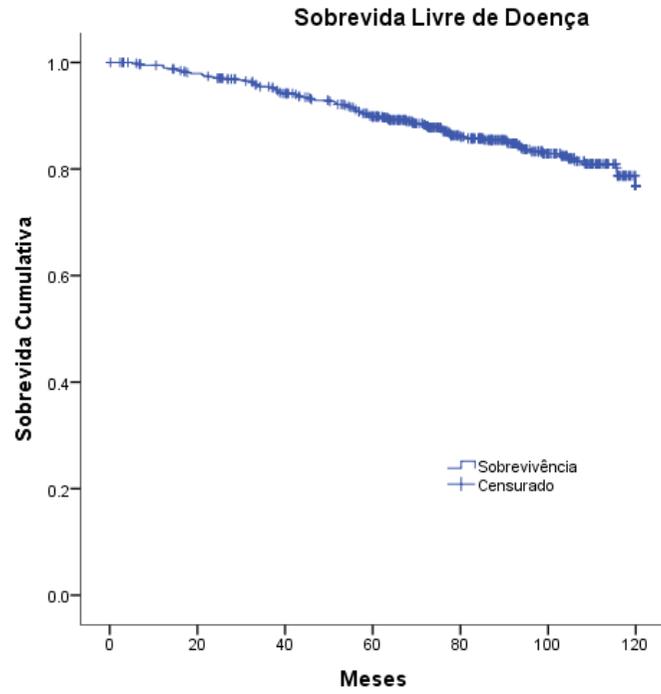
Tabela 2. Frequência dos genótipos na coorte estudada.

Genótipos	N	%
<i>CYP17</i> (rs743572)		
TT	216	37,2
TC	282	48,5
CC	83	14,13
<i>CYP19</i> (rs700519)		
CC	529	91,2
CT	46	7,9
TT	5	0,9
<i>NQO1</i> (rs1800566)		
CC	353	60,0
CT	207	35,4
TT	28	4,6

*as diferenças totais ocorrem pela ausência de dados para cada avaliação. Fonte: a autora.

A seguir, foram avaliadas as curvas de sobrevida livre de doença e sobrevida global para 10 anos (figura 14). É possível observar que a coorte apresenta uma sobrevida alta, com 98,1% de probabilidade de sobreviver nos dois primeiros anos (24 meses), 91,6% aos 5 anos (60 meses) e 76,5% após 10 anos (120 meses) de seguimento. A sobrevida livre de doença também foi alta, com 97,1% de probabilidade de estar livre de doença após 2 anos, 89,9% após 5 anos e 76,9% em 10 anos (120 meses).

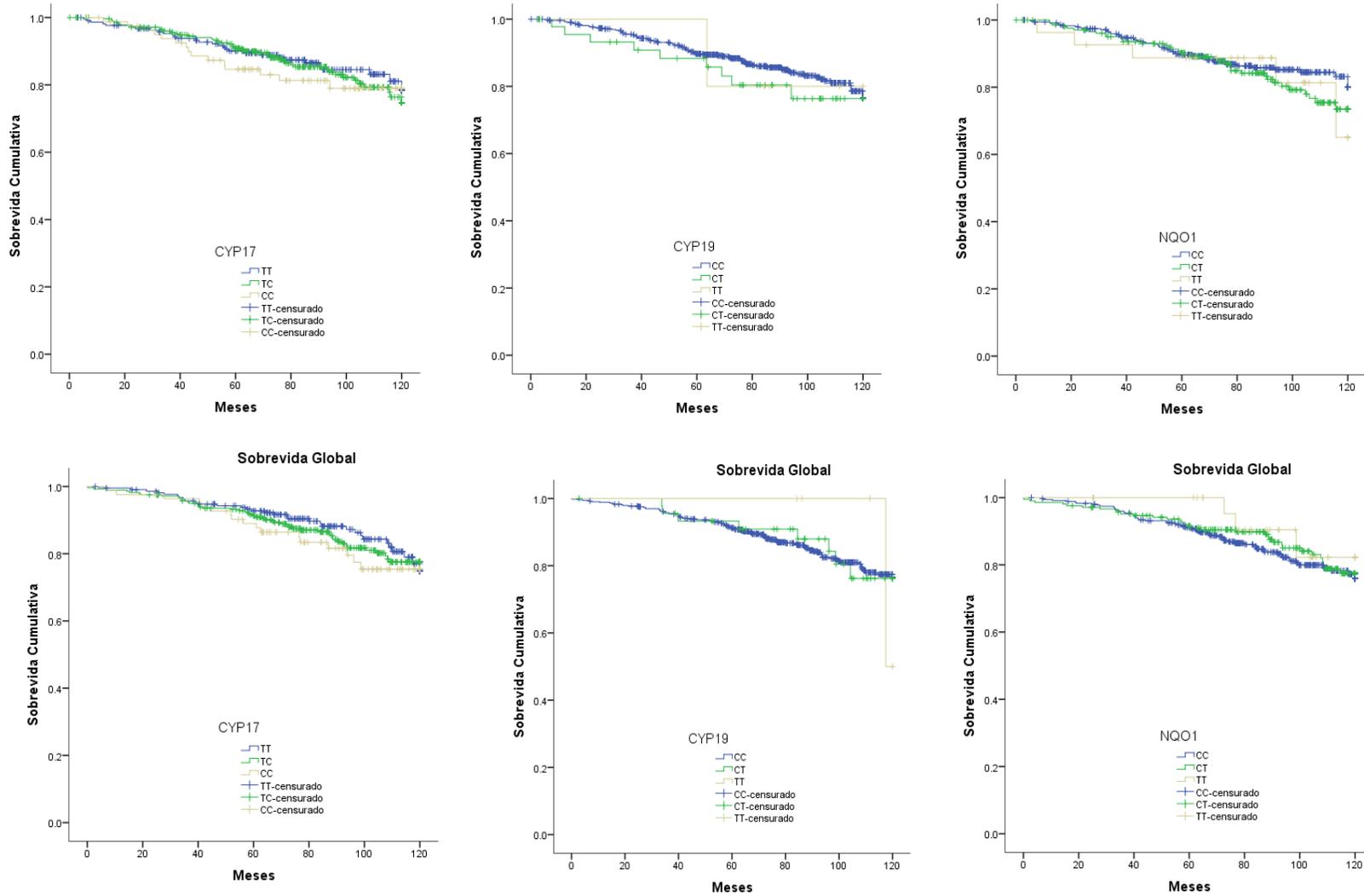
Figura 14. Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de doença na coorte estudada.



Fonte: a autora.

Com o intuito de verificar se os polimorfismos desempenham um papel na sobrevida, as curvas de sobrevida global e livre de doença foram realizadas em função de cada um dos polimorfismos, rs743572 (*CYP17*), rs1800566 (*NQO1*) e rs700519 (*CYP19*) (figura 15). Observando os três gráficos da sobrevida livre de doença e os três gráficos da sobrevida global, é possível notar que o número total de eventos em cada uma das curvas é muito pequeno, dificultando a análise dos efeitos dos polimorfismos na sobrevida. Por este motivo, as variações homozigóticas e heterozigóticas foram categorizadas em conjunto para o restante das análises.

Figura 15. Curvas de sobrevida global e livre de doença em função dos genótipos dos polimorfismos rs743572 (*CYP17*), rs1800566 (*NQO1*) e rs700519 (*CYP19*).



Fonte: a autora

Em seguida, as curvas de sobrevida global e livre de doença foram avaliadas em função de cada um dos polimorfismos, bem como das demais variáveis clínicas de interesse (tabela 3). Os dados indicam que as variáveis que afetam negativamente a sobrevida livre de doença são: estadiamento tumoral, *status* RE/RP e grau histológico. Em relação à sobrevida global, as variáveis com influência significativa foram: idade, *status* menopausal, estadiamento tumoral e *status* RE/RP. Em relação aos polimorfismos estudados, não se observaram influências significativas, quando considerada toda a população da coorte.

Com o intuito de explorar a possível associação entre os polimorfismos e as características clínicas nos desfechos de sobrevida do câncer de mama, foram realizadas análises de sobrevida com a população em diferentes estratificações de acordo com *status* menopausal, obesidade e *status* RE/RP. As tabelas 4, 5 e 6 mostram os dados em relação aos polimorfismos dos genes *CYP17*, *CYP19* e *NQO1*, respectivamente. A única associação encontrada foi entre o polimorfismo rs700519 (*CYP19*) e o *status* menopausal, sendo que os genótipos variantes parecem reduzir a sobrevida global e a sobrevida livre de doença apenas para mulheres na pré-menopausa (tabela 6).

Tabela 3. Efeito de cada uma das variáveis na sobrevida de 10 anos (n = 590)

Variáveis	Sobrevida Livre de doença			Sobrevida Global		
	Tempo (meses)*	IC 95%	P Log-Rank	Tempo (meses)	IC 95%	P Log-Rank
Idade						
<50 anos	111,0	106,9 – 115,0		115,8	113,3 – 118,3	
≥50 anos	107,3	104,4 – 110,2	0,12	106,1	103,3 – 108,9	0,001
Status Menopausal						
Pré-menopausa	110,6	106,4 -114,9		114,3	111,0 – 117,5	
Pós-menopausa	107,3	104,5 -110,1	0,24	106,4	103,6 – 109,2	0,007
Obesidade						
Não obesa	108,8	105,9 –111,7		108,6	105,9 – 111,3	
Obesa	104,9	99,8 – 110,0	0,05	108,0	103,5 – 112,5	0,61
TNM						
<IIA	111,1	109,1 – 114,0		111,4	109,0 –113,7	
>IIB	102,1	97,1 – 107,1	< 0,001	103,3	98,6 – 108,1	0,002
RE/RP						
Positivo	109,9	107,5 – 112,2		110,0	107,8 – 112,2	
Negativo	99,5	91,6 – 107,4	0,004	101,2	93,8 – 108,7	0,04
Status HER-2						
Negativo	109,1	106,5 – 111,8		109,2	106,8 – 111,7	
Positivo	103,8	96,7 – 111,0	0,25	106,1	99,5 – 112,6	0,71
Grau						
G1	114,4	109,4 – 119,5		113,1	107,6 – 118,6	
G2+G3	106,5	103,5 – 109,4	0,04	107,8	105,1 – 110,5	0,08
CYP17 (rs743572)						
TT	109,0	105,1 – 112,9		110,4	107,0 – 113,8	
TC/CC	107,8	104,8 – 110,7	0,51	107,6	104,7 – 110,5	0,46
CYP19 (rs700519)						
CC	108,6	106,1 – 111,0		108,3	106,0 – 110,7	
CT/TT	104,2	95,1 – 113,3	0,41	110,4	104,0 – 116,8	0,95
NQO1 (rs1800566)						
CC	109,3	106,4 – 112,3		108,0	105,1 – 110,9	
CT/TT	107,0	103,2 – 110,7	0,22	109,9	106,5 – 113,2	0,41

*tempo até o evento. Os valores significativos estão apresentados em negrito. Fonte: a autora.

Tabela 4. Efeito do polimorfismo rs743572 (*CYP17*) na sobrevida de 10 anos em função das variáveis (n = 581).

Variáveis	Sobrevida Livre de doença			Sobrevida Global		
	Tempo (me- ses)*	IC 95%	P Log- Rank	Tempo (meses)	IC 95%	P Log- Rank
RE ou RP positivo						
TT	110,6	106,7 – 114,5		112,0	108,7 – 115,3	
TC/CC	109,1	106,0 – 112,3	0,52	108,7	105,7 – 111,7	0,38
RE ou RP negativo						
TT	96,4	81,3 – 111,6		98,9	84,9 – 112,9	
TC/CC	100,7	91,4 – 110,0	0,68	102,0	93,1 – 110,9	0,70
Pré-menopausa						
TT	110,4	103,1 – 117,8		114,4	109,5 – 119,3	
TC/CC	110,6	105,3 – 115,9	0,68	114,6	110,4 – 118,8	0,23
Pós-Menopausa						
TT	108,3	103,6 – 113,0		108,7	104,3 – 113,0	
TC/CC	106,4	102,8 – 110,1	0,32	104,9	101,3 – 108,5	0,20
Não obesa						
TT	110,4	105,6 – 115,2		110,6	106,3 – 115,0	
TC/CC	107,6	104,0 – 111,3	0,32	107,5	104,0 – 111,0	0,41
Obesa						
TT	103,1	94,2 – 112,0		105,7	97,8 – 113,7	
TC/CC	105,7	99,3 – 112,2	0,71	109,3	103,9 – 114,7	0,28

*tempo até o evento. Fonte: a autora.

Tabela 5. Efeito do polimorfismo rs700519 (*CYP19*) na sobrevida de 10 anos em função das variáveis (n = 580).

Variáveis	Sobrevida Livre de doença			Sobrevida Global		
	Tempo (me- ses)*	IC 95%	P Log- Rank	Tempo (me- ses)	IC 95%	P Log- Rank
RE ou RP positivo						
CC	109,9	107,4 – 112,4		109,4	107,0 – 111,8	
CT/TT	108,3	100,0 – 116,5	0,68	114,1	109,1 – 119,2	0,54
RE ou RP negativo						
CC	100,7	92,6 – 108,8		101,9	94,1 – 109,7	
CT/TT	78,1	48,5 – 107,6	0,37	86,2	63,6 – 108,8	0,38
Pré-menopausa						
CC	112,7	108,7 – 116,6		114,9	111,6 – 118,2	
TC/CC	88,4	65,8 – 111,1	0,008	107,6	94,1 – 121,1	0,02
Pós-Menopausa						
CC	106,9	103,8 – 109,9		105,6	102,7 – 108,6	
CT/TT	109,5	100,7 – 118,4	0,60	111,2	103,8 – 118,6	0,29
Não obesa						
CC	109,1	106,1 – 112,1		108,2	105,3 – 111,1	
CT/TT	101,1	87,0 – 115,2	0,26	111,0	102,8 – 119,1	0,93
Obesa						
CC	104,6	99,1 – 110,1		107,7	102,8 – 112,6	
CT/TT	108,0	96,2 – 119,9	0,74	110,1	98,6 – 121,6	0,87

*tempo até o evento. Os valores significativos estão apresentados em negrito. Fonte: a autora.

Tabela 6. Efeito do polimorfismo rs1800566 (*NQO1*) na sobrevida de 10 anos em função das variáveis (n = 588)

Variáveis	Sobrevida Livre de doença			Sobrevida Global		
	Tempo (me- ses)*	IC 95%	P Log- Rank	Tempo (me- ses)	IC 95%	P Log- Rank
RE/RP positivo						
CC	110,6	107,6 – 113,6	0,32	109,4	106,5 – 112,4	0,60
CT/TT	108,7	104,7 – 112,6		111,1	107,8 – 114,4	
RE/RP negativo						
CC	98,2	86,5 – 109,8	0,72	95,7	84,4 – 107,0	0,12
CT/TT	101,0	90,4 – 111,7		106,5	97,0 – 116,0	
Pré-menopausa						
CC	109,6	103,4 – 115,8	0,97	112,3	107,1 – 117,4	0,17
TC/CC	112,1	106,6 – 117,5		118,0	115,9 – 120,0	
Pós-Menopausa						
CC	109,1	105,7 – 112,6	0,12	106,3	102,8 – 109,8	0,93
CT/TT	104,6	99,7 – 109,4		106,5	102,0 – 111,0	
Não obesa						
CC	110,1	106,5 – 113,6	0,11	107,8	104,2 – 111,5	0,73
CT/TT	106,7	101,7 – 111,7		110,3	106,3 – 114,3	
Obesa						
CC	103,6	96,1 – 111,1	0,43	107,1	101,0 – 113,1	0,26
CT/TT	106,2	99,4 – 110,0		109,0	102,4 – 115,6	

*tempo até o evento. Fonte: a autora.

A figura 16 mostra as curvas de sobrevida livre de doença e sobrevida global de mulheres na pré-menopausa (n = 150) em função do polimorfismo rs700519 (*CYP19*). As curvas sugerem que mulheres com genótipos variantes (CT/TT) apresentam menor sobrevida livre de doença em 10 anos (59,8%, P Log-rank = 0,008) do que a observada para mulheres com o genótipo CC (80,2%). O mesmo pode ser observado para a curva de sobrevida global, em que a presença dos genótipos variantes parece reduzir a probabilidade de sobreviver em 10 anos de 85,3% para 53,8% (P log-rank = 0,02).

Entretanto, os aparentes efeitos dos genótipos variantes (CT/TT) do rs700519 (*CYP19*) em relação à sobrevida global (HR= 3,29 IC95% 1,06 – 10,23) ou livre de doença (HR= 3,57 IC95% 1,30 – 9,76) para a subpopulação de mulheres com câncer de mama na pré-menopausa não se confirmam após análises de regressão de Cox com inclusão do estadiamento tumoral como variável de ajuste (tabelas 7 e 8).

Tabela 7. Modelo de regressão de Cox para sobrevida livre de doença em mulheres na pré-menopausa em função do polimorfismo rs700519 (*CYP19*).

Fonte: a autora.

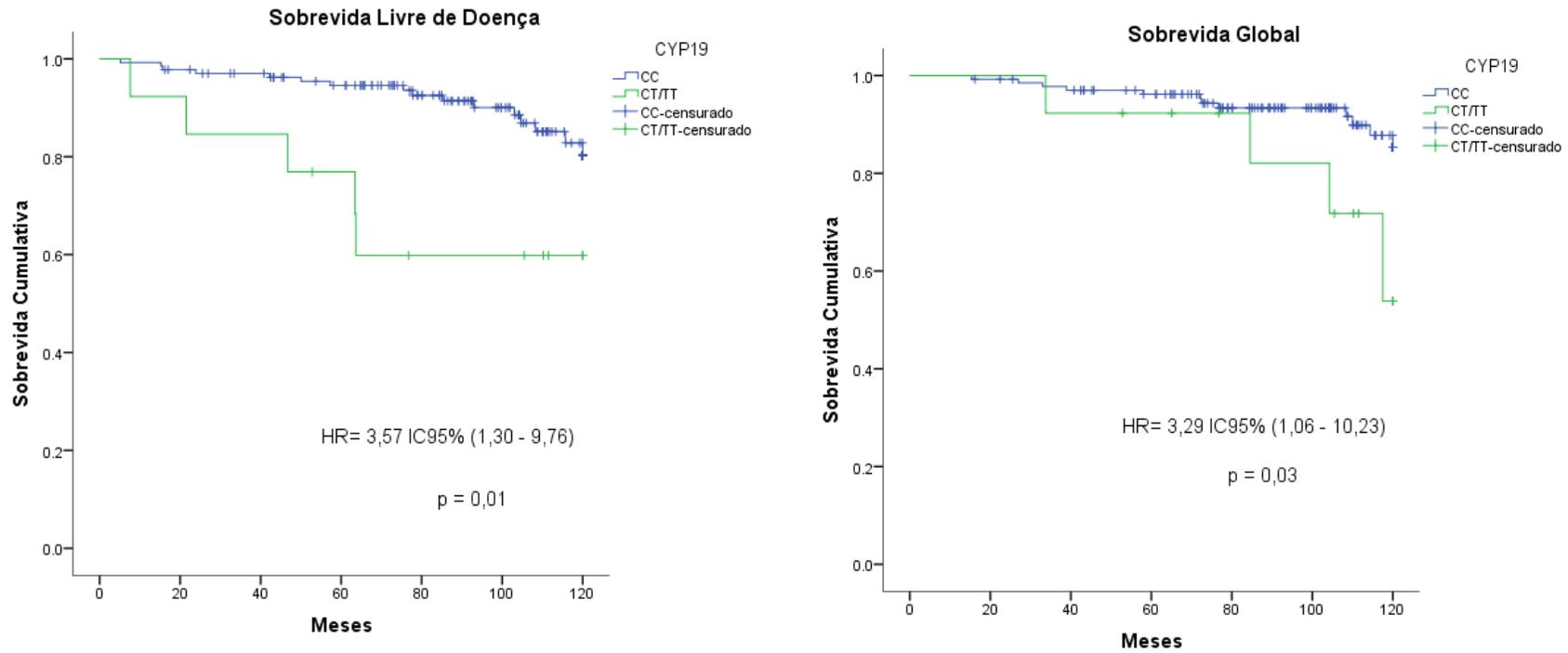
Variáveis	Coefficiente	Erro Padrão	P-valor	HR	IC 95%
CYP19	0,880	0,631	0,163	2,412	0,701 – 8,299
TNM	1,95	0,564	0,001	7,029	2,329 – 21,217

Tabela 8. Modelo de regressão de Cox para sobrevida global em mulheres na pré-menopausa em função do polimorfismo da rs700519 (*CYP19*).

Variáveis	Coefficiente	Erro Padrão	P-valor	HR	IC 95%
CYP19	1,061	0,650	0,102	2,889	0,809 – 10,318
TNM	1,294	0,550	0,019	3,647	1,240 – 10,726

Fonte: a autora.

Figura 16. Curvas de sobrevida livre de doença e sobrevida global para mulheres na pré-menopausa em função do polimorfismo rs700519 (*CYP19*).



Fonte: A autora

7. DISCUSSÃO

O câncer de mama é uma doença heterogênea com grande diversidade em sua apresentação clínica e molecular. Devido aos distintos perfis moleculares individuais, a resposta aos tratamentos disponíveis é variável, então é possível que os polimorfismos possam servir como marcadores moleculares para compreender estas diferenças individuais.

O presente estudo avaliou se os polimorfismos rs743572 (*CYP17*), rs700519 (*CYP19*) e rs1800566 (*NQO1*) atuam na sobrevida de mulheres diagnosticadas com câncer de mama e se interferem no risco de recorrência quando associados a fatores como a obesidade e o *status* menopausal. O objetivo foi avaliar se os polimorfismos rs743571, rs700519 e rs1800566 poderiam ser utilizados como fatores prognósticos do câncer de mama. Os genes *CYP17*, *CYP19* e *NQO1* são altamente polimórficos e foram escolhidos por serem importantes para a metabolização do estrogênio e terem uma frequência de pelo menos 10% na população. Os polimorfismos rs743572, rs700519 e rs1800566 foram selecionados para a realização do trabalho por serem os mais estudados e os que parecem mais interferir na metabolização do estrogênio (Daly, 2015).

O estudo foi realizado de forma prospectiva em uma instituição de referência (INCA) para o tratamento de câncer no Brasil. A subcoorte de estudo foi composta por pacientes com diagnóstico primário de câncer de mama unilateral e não-metastático, sem invasão nodal, em início de tratamento e com indicação inicial de cirurgia com intenção curativa (protocolo original CEP-INCA 129/08). Mulheres que apresentavam tratamento prévio, doença bilateral e metástases não foram selecionadas, já que um dos desfechos de interesse do estudo foi a ocorrência de metástases. Posteriormente, o protocolo original recebeu um adendo para inclusão também de pacientes com início de tratamento pela quimioterapia neoadjuvante. No entanto, no momento em que as pacientes foram genotipadas para os alvos de interesse aqui descritos - rs743572 (*CYP17*), rs700519 (*CYP19*) e rs1800566 (*NQO1*) - o recrutamento ainda estava restrito às pacientes com indicação cirúrgica.

A restrição de recrutamento de pacientes com indicação de cirurgia como primeira abordagem terapêutica seguia a orientação de conduta adotada pelo INCA à época. Na ocasião (início de 2009), a cirurgia com intenção curativa, incluindo mastectomia ou lumpectomia, era considerada a primeira escolha para a abordagem inicial desde que os tumores fossem considerados ressecáveis, i.e. com possibilidade de remoção completa com margens de segurança. Nos casos de tumores localmente avançados (estádio III), com possível extensão para o tecido muscular ou para a pele, a quimioterapia neoadjuvante

passava a ser sugerida para início do tratamento.

O desenho de estudo prospectivo permitiu a análise completa da história clínica das pacientes, bem como um acompanhamento longo e detalhado, com alto nível de informação sobre as condutas terapêuticas e poucos dados faltantes, permitiram reduzir possíveis variáveis de confundimento que poderiam afetar as análises. Por outro lado, a escolha de pacientes com indicação inicial de cirurgia deixou a população mais restrita quanto ao tamanho e à variabilidade de apresentações clínicas, havendo uma grande predominância dos estadiamentos iniciais e dos subtipos luminais, que têm melhor prognóstico clínico, com baixa probabilidade de eventos.

Em função das limitações acima, a avaliação dos efeitos dos polimorfismos torna-se mais difícil, requer mais tempo e apresenta maior margem de erro estatístico. Dessa forma, as análises do presente estudo só foram possíveis pelo fato de a coorte já ter completado 10 anos, permitindo fazer as análises de sobrevida com uma quantidade maior de dados disponíveis. Ainda assim, os resultados aqui discutidos devem ser vistos com a ressalva de que a população do presente estudo não é um retrato do universo das pacientes com câncer de mama no INCA ou no Brasil, e sim um recorte. Esta é uma limitação também para a comparação dos achados com os de estudos multicêntricos, nos quais a população é maior e mais diversa, e os desfechos mais abundantes, permitindo a comparação entre grupos mais heterogêneos.

A sobrevida livre de doença na população estudada foi de 89,9% para 5 anos e 76,9% para 10 anos. Os resultados do presente trabalho indicando sobrevida livre de doença para 5 anos, maior do que 80% na população estudada, foram similares aos encontrados por um estudo retrospectivo realizado em Rio Branco no Acre, por Fujimoto, Koifman e da Silva (2019). Os autores relataram que 58% das mulheres diagnosticadas com câncer de mama tinham a doença em estágio inicial (0-II). Quando se considerou a população inteira, sem nenhuma estratificação, a sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 87,3%.

Já em outro estudo, de Diniz *et al.* (2016), com uma população de 459 mulheres diagnosticadas com câncer de mama e que receberam qualquer tipo de tratamento (cirurgia, quimioterapia e uma combinação deles) em um centro de oncologia em Minas Gerais, a sobrevida livre de doença de toda a população estudada, para 5 anos, foi de 72%. Quando a sobrevida foi analisada de acordo com o tipo de tratamento, para as mulheres que foram submetidas apenas a cirurgia, a sobrevida livre de doença passou a ser 77,9%. A diferença nos valores encontrados na sobrevida livre de doença entre os trabalhos de Fujimot

Koifman e da Silva (2019) e Diniz *et al.* (2016), pode ser explicada pelo desenho de estudo e no método de seleção das pacientes, já que o trabalho de Diniz *et al.* (2016) selecionou mulheres em estágios mais avançados.

Em relação à sobrevida global encontrada no presente trabalho (91,6% para 5 anos e 76,5% para 10 anos), Morais *et al.* (2009) também descreve uma sobrevida maior de 80% para 5 anos e maior de 70% para 10 anos. De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), a sobrevida global para 5 anos, nos Estados Unidos, é de 99% e a sobrevida global para 10 anos, de 84% (IARC, 2022). A agência também cita a importância de levar em consideração o estágio em que a doença é diagnosticada e o tipo de tratamento para determinar a sobrevida global e, que existe uma disparidade entre os resultados encontrados para a sobrevida global em países desenvolvidos e subdesenvolvidos (IARC, 2022). Morais *et al.* (2009) realizaram um estudo com 252 mulheres tratadas em um hospital de referência no Rio Grande do Sul e descreveram que a sobrevida global estimada em 5 anos foi de 87,7% e, em 10 anos, foi de 78,7%. O artigo atribui aos achados das sobrevidas ao fato de mais de 60% das pacientes terem sido submetidas a cirurgia como primeira abordagem terapêutica. Entretanto, o resultado foi maior do que o encontrado por Freitas Júnior *et al.* (2017), que estudou 2.273 pacientes com câncer de mama na cidade de Goiânia. Os autores verificaram uma sobrevida global em 5 anos de 72,1% e em 10 anos de 57,8% para toda a população do estudo. Quando analisaram pacientes com tumores menores de 2 cm, a sobrevida de 5 anos passou para 85,5% e a de 10 anos, 68,5%. No artigo de Freitas Júnior *et al.* (2017) não houve nenhuma análise com o tipo de tratamento que as mulheres receberam. A diferença encontrada entre o presente trabalho e o artigo de Freitas Júnior *et al.* (2017), parece ser pela questão metodológica, em que os autores consideraram como desfecho para a análise de sobrevida todos os óbitos das pacientes. No presente trabalho, os óbitos relacionados por outras causas, que não o câncer de mama, foram censurados.

Existem poucos dados na literatura analisando o papel dos polimorfismos rs743572 (*CYP17*), rs700519 (*CYP19*) e rs1800566 (*NQO1*) na sobrevida livre de doença e sobrevida global das pacientes com câncer de mama. No presente trabalho, devido à baixa frequência de genótipos homocigotos polimórficos, principalmente para rs700519 (*CYP19*) (n = 5), as variações homocigóticas e heterocigóticas foram analisadas em conjunto. Esta baixa frequência também foi observada por Garcia-Casado *et al.* (2010), que analisou a resposta de uma população de mulheres com câncer de mama em estágio II e III e na pós-com ao tratamento com letrozol. Um dos polimorfismos estudados por Garcia-Casado *et al.* (2010)

foi o rs700519, que não apresentou nenhuma variante do polimorfismo, comprometendo a análise do equilíbrio de Hardy-Weinberg.

No presente estudo, a análise ao princípio de Hardy-Weinberg não indicou aderência para o polimorfismo rs700519. Como a eficiência da técnica de genotipagem foi confirmada em uma amostra de 94 pacientes por sequenciamento dos produtos de PCR pelas Plataformas Tecnológicas da Fiocruz, provavelmente, pode-se descartar a possibilidade de erros na metodologia aplicada explicar esta não aderência. Então, é possível que esta não aderência tenha ocorrido pela frequência do alelo variante ser muito baixa ou pela seleção que mulheres com câncer de mama já faz (sexo, idade, fatores de risco).

Embora o presente trabalho não tenha encontrado uma influência dos polimorfismos na sobrevida das pacientes com câncer de mama, outras variáveis influenciaram neste tempo. Quando toda a coorte foi analisada, o estadiamento tumoral, o grau histológico e o status RE/RP influenciaram de forma significativa a sobrevida livre de doença, o que está de acordo com a literatura. Yazdani & Haghghat (2022) investigaram fatores que influenciam a sobrevida livre de doença de 2,056 pacientes com câncer de mama e descreveram a relação entre o grau histológico e o estadiamento tumoral com a sobrevida livre de doença. As pacientes que tinham tumores maiores do que 5 cm apresentavam 27 meses a menos de vida quando comparado com mulheres com tumores menores ou iguais a 2 cm ($p= 0,021$). Quando Yazdani & Haghghat (2022) realizaram a análise multivariada, o grau histológico, estadiamento tumoral e status RE/RP mostraram uma relação com a sobrevida livre de doença, mas os dados não foram mostrados no artigo.

Os achados do presente trabalho sobre as variáveis que influenciam significativamente a sobrevida global (idade, status menopausal, estadiamento tumoral e status RE/RP) corroboram os descritos por Brandt *et al.* (2015), que realizaram um estudo com 4,119 mulheres diagnosticadas com câncer de mama, em que a idade foi um fator importante para a sobrevida, tanto no grupo de mulheres de 40 a 49 anos ($HR = 1,40$ IC95% 1,04 – 1,88) como no grupo de mulheres com 80 anos ou mais ($HR = 1,80$ IC95% 1,45 – 2,25). Os resultados do presente trabalho também corroboram com os descritos por Ho-Huynh *et al.* (2019), que em uma revisão sistemática, com análise de 15 artigos, demonstrou a importância do estadiamento tumoral e do status RE/RP para o prognóstico do câncer de mama em mulheres na Austrália. Heer *et al.* (2020), em uma das análises de seu artigo, descreveu que o prognóstico difere entre mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa, assim como o encontrado no presente trabalho.

Quando analisados os polimorfismos, eles não exerceram nenhuma influência

significativa na sobrevida livre de doença e sobrevida global. Na análise da possível associação entre os polimorfismos e as características clínicas (status menopausal, obesidade e status RE/RP), na sobrevida, houve uma associação apenas entre o rs700519 (*CYP19*) e mulheres na pré-menopausa. Os polimorfismos rs743572 (*CYP17*) e rs1800566 (*NQO1*), mesmo na análise estratificada, não foram estatisticamente significativos.

Com relação ao polimorfismo rs743572 (*CYP17*), o presente trabalho não encontrou nenhuma associação com a sobrevida de mulheres com câncer de mama. Durante as buscas do presente trabalho, foi encontrado apenas um artigo tratando da relação do polimorfismo rs743572 com o prognóstico de pacientes com câncer de mama e, mesmo assim, o artigo não tratava apenas do câncer de mama. Santos *et al.* (2017) realizaram um estudo caso-controle com 131 mulheres que apresentavam câncer de mama (n = 107) ou câncer de ovário (n = 24). No artigo, Santos *et al.* (2017) descrevem alguns genes relacionados com a metabolização do estrogênio, dentre eles está o *CYP17*, e sua relação com o câncer de mama. Para as mulheres diagnosticadas com câncer de mama, a análise do polimorfismo rs743572 com características clínicas como o grau (p = 0,70) e o tipo histológico (p = 0,54) não apresentou resultados estatisticamente significativos para a sobrevida global, somente quando para tumores RP positivos, que foi encontrada uma relação estatisticamente significativa (p = 0,04).

Robles-Fernandez *et al.* (2017) estudaram polimorfismos em genes importantes para o metabolismo de hormônios sexuais e a agressividade do câncer de próstata em uma população de 311 homens com resultados positivos para a biópsia. Os autores descreveram que pacientes com o polimorfismo rs743572 apresentavam uma probabilidade maior de terem tumores mais avançados (III e IV) e uma concentração de antígeno prostático específico (PSA) maior que 10 ng/ml (p = 0,003). O polimorfismo rs743572 foi estatisticamente significativo com o câncer de próstata mais agressivo (p = 0,016). Com isso, Robles-Fernandez *et al.* (2017) sugeriram em seu artigo que o rs743572 pode desempenhar um papel prognóstico nos pacientes com câncer de próstata, mas ressaltaram que estudos com coortes maiores precisam ser realizadas para determinar se existe associação entre o polimorfismo rs743572 e o prognóstico do câncer.

Ainda em relação ao polimorfismo rs743572 e o câncer de próstata, Wright *et al.* (2010) citaram resultados diferentes. Os autores estudaram a sobrevida global do câncer de próstata com base em polimorfismos e, um dos polimorfismos estudados foi o rs743572 (*CYP17*) em uma população de 598 homens. O estudo de Wright *et al.* (2010) não encontrou

associação entre o polimorfismo e a sobrevida global do câncer de próstata, mesmo após análises de regressão de Cox com inclusão de idade, PSA, escore de Gleason, tratamento, IMC e estadiamento tumoral como variáveis de ajuste (HR = 1,44 IC95% 0,56 – 3,69). Os artigos de Robles-Fernandez *et al.* (2017) e Wright *et al.* (2010) citaram a escassez de estudos relacionando o polimorfismo rs743572 com o prognóstico de diversos tipos de câncer. A escassez de estudos sobre o polimorfismo rs743572 com o a sobrevida do câncer pode ser devido aos resultados negativos encontrados, o que reduziu o interesse em se estudar o papel prognóstico do rs743572.

O polimorfismo rs1800566 (*NQO1*) também não influenciou a sobrevida das mulheres com câncer de mama no nosso estudo. Assim como os polimorfismos do gene *CYP17*, os polimorfismos do *NQO1* são pouco descritos na literatura, como citado por Hubackova *et al.* (2012), que também ressalta a importância de estudos sobre enzimas que atuam no estresse oxidativo, como é o caso da *NQO1*, para futuros marcadores prognósticos do câncer de mama.

Fagerholm e colaboradores (2008) estudaram o polimorfismo rs1800566 como um possível fator prognóstico e preditivo do câncer de mama. Na análise de sobrevida, pacientes com os alelos homozigóticos (TT) apresentaram uma pior sobrevida (65%) quando comparado com CT (85%) e CC (87%). Para a análise de regressão de Cox, os autores juntaram CT e CC para melhorar o poder estatístico das análises e, as variáveis clínicas de interesse (TNM e status RP) apresentaram efeito prognóstico independente. Em relação ao polimorfismo, o alelo homozigótico apareceu como um importante fator prognóstico e com alto potencial metastático ($p = 0,004$). Como a enzima *NQO1* atua na metabolização de quimioterápicos, os autores compararam a relação o polimorfismo rs1800566 e o tipo de tratamento recebido pela paciente, com outros polimorfismos. Os resultados indicaram que após a administração dos quimioterápicos epirrubicina e ciclofosfamida, o polimorfismo prevê apenas 17% da sobrevida, contra 75% de outros polimorfismos. Com estes achados, Fagerholm e colaboradores (2008) sugeriram que o rs1800566 parece ser um bom marcador prognóstico para pacientes com câncer de mama.

A análise da possível associação do polimorfismo rs700519 na sobrevida livre de doença e sobrevida global mostrou que ele não exerceu nenhuma influência significativa. Porém, quando o presente trabalho avaliou a associação do polimorfismo rs700519 associado com outras características clínicas (status menopausal, obesidade e status RE/RP), foi possível observar um efeito do polimorfismo em mulheres na pré-menopausa, com os genótipos variantes aparentemente reduzindo a sobrevida global para 53,8% e livre de

doença para 59,8%, embora tal resultado não tenha sido confirmado pela análise de regressão de Cox.

Fasching *et al.* (2008) relataram resultados semelhantes quando avaliaram 3 polimorfismos e a sobrevida global do câncer de mama. A população de mulheres que apresentavam o polimorfismo rs700519 foi de 938 pacientes. Nas análises de Kaplan-Meier, os resultados do trabalho indicaram que o polimorfismo rs700519 não estava associado com a sobrevida livre de doença ($p = 0,80$) e sobrevida global ($p = 0,98$) em mulheres com câncer de mama, nem quando analisado com parâmetros como idade, IMC, grau, tamanho tumoral e status RE/RP. Porém, quando Fasching *et al.* (2008) estratificaram as análises em características clinico-patológicas, a enzima *CYP19* passou a exercer uma influência em mulheres na pré-menopausa ($p = 0,004$). A possível associação entre o rs700519 (*CYP19*) e o status menopausal parece ser explicada por mulheres na pré-menopausa estarem sob maior influência do estrogênio, tornando mais aparente o papel do polimorfismo em relação à atividade do produto gênico, i.e. a enzima *CYP19* e seu papel sobre a regulação dos níveis de exposição ao estrogênio, o que pode contribuir para acentuar seu potencial papel prognóstico.

Os resultados do presente trabalho, em que os genótipos variantes do rs700519 (*CYP19*) tiveram efeito em relação a sobrevida global (HR= 3,29 IC95% 1,06 – 10,23) e livre de doença (HR= 3,57 IC95% 1,30 – 9,76), quando comparado com o genótipo CC de mulheres na pré-menopausa estão de acordo com os relatados por Long *et al.* (2006), que fizeram um estudo com 1,136 pacientes. A maior parte das pacientes foram submetidas apenas a cirurgia como tratamento. Long *et al.* (2006) demonstraram que os genótipos variantes do rs700519 (*CYP19*) apresentavam um efeito na sobrevida global (HR=2,9 IC95% 1,4 – 6) e sobrevida livre de doença (HR=3,1 IC95% 1,5 – 6,3) quando comparado com o genótipo CC, também de mulheres na pré-menopausa. Um estudo caso-controle com 1,136 pacientes chinesas, feito por Pan *et al.* (2016), avaliou polimorfismos e sua associação com o risco de câncer de mama. Um dos polimorfismos tratados no artigo foi o rs700519 e, nas análises quando se estratificou por idade e status menopausal, o efeito do polimorfismo só foi observado em mulheres na pré-menopausa (OR = 2,31; IC95% 1,37 – 3,91).

O presente trabalho ter encontrado resultados do rs700519 (*CYP19*) somente para mulheres na pré-menopausa pode ser pela exposição e efeito do estrogênio nestas mulheres serem maiores. A não confirmação do resultado pela regressão de Cox, quando se ajusta pelo estadiamento tumoral talvez seja pelo efeito desta variável ser mais forte que o da enzima da

CYP19, então ela acaba perdendo a significância.

Um próximo passo interessante após a conclusão do presente trabalho seria genotipar as mulheres com indicação de quimioterapia neoadjuvante, a fim de expandir e diversificar a população do estudo em relação a variáveis clínicas como idade, obesidade e estadiamento tumoral.

8. CONCLUSÕES

Com o elevado número de diagnósticos do câncer de mama, a sobrevida e, questões relacionadas a ela, são cada vez mais importantes para a conduta clínica. Neste sentido e, com as informações disponíveis sobre o papel dos SNPs rs743572 (*CYP17*), rs700519 (*CYP19*) e rs1800566 (*NQO1*) na sobrevida do câncer de mama sendo escassas, o presente estudo contribui com mais informações sobre estes polimorfismos. Os resultados do presente trabalho sugerem que a presença do polimorfismo rs700519 (*CYP19*) pode reduzir a sobrevida global e a sobrevida livre de doença em mulheres na pré-menopausa, entretanto quando ajustado pelo estadiamento tumoral, este resultado não foi estatisticamente significativo. Assim, outros estudos são necessários para conhecer melhor o comportamento dos polimorfismos rs743572, rs700519 e rs1800566 sobre o câncer de mama.

REFERÊNCIAS

- ABREU, E. de; KOIFMAN, S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 1, p. 113–131, 2002. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/2270>. Acesso em: 30 mar. 2022.
- AHSAN, H. *et al.* Variants in estrogen-biosynthesis genes CYP17 and CYP19 and breast cancer risk: a family-based genetic association study. **Breast Cancer Research**, Londres, v. 7, n. 1, p. 71–81, 2004. Disponível em: <http://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr951>. Acesso em: 30 out. 2021.
- ALI, R. M. *et al.* Association of CYP17 gene polymorphism (rs743572) with polycystic ovary syndrome. **Meta Gene**, v. 31, p. 100996, 2022. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221454002100147X>. Acesso em: 05 mar. 2022.
- ALLEMANI, C. *et al.* Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. **The Lancet**, Inglaterra, v. 391, n. 10125, p. 1023–1075, 2018. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617333263>. Acesso em: 19 dez. 2021.
- ALLEMANI, C. *et al.* Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). **The Lancet**, Inglaterra, v. 385, n. 9972, p. 977–1010, 2015. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614620389>. Acesso em: 19 dez. 2021.
- ALLISON, K. H. *et al.* Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 38, n. 12, p. 1346–1366, 2020. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.02309>. Acesso em: 01 jan. 2022.
- ALMAZROO, O. A.; MIAH, M. K.; VENKATARAMANAN, R. Drug Metabolism in the Liver. **Clinics in Liver Disease**, v. 21, n. 1, p. 1–20, 2017. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1089326116300605>. Acesso em: 20 fev. 2022.
- ALWAN, A. M. *et al.* The impact of CYP19A1 variants and haplotypes on breast cancer risk, clinicopathological features and prognosis. **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, Nova Jersey, v. 9, n. 7, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mgg3.1705>. Acesso em: 31 out. 2021.
- ANDÒ, S. *et al.* Obesity, Leptin and Breast Cancer: Epidemiological Evidence and Proposed Mechanisms. **Cancers**, 11(1), 62, 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/1/62>. Acesso em: 29 mar. 2022.
- ATIA, A.; ABDULLAH, A. NQO1 Enzyme and its Role in Cellular Protection; an Insight. **Iberoamerican Journal of Medicine**, v. 2, n. 4, p. 306–313, 2020. Disponível em: <https://www.iberoamjmed.com/article/doi/10.5281/zenodo.3877528>. Acesso em: 02 mar. 2022.
- AUCHUS, R. J. Steroid 17-hydroxylase and 17,20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 165, p. 71–78,

2017. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960076016300164>. Acesso em: 25 fev. 2022.

BARAVALLE, R. *et al.* Impact of R264C and R264H polymorphisms in human aromatase function. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 167, p. 23–32, 2017. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960076016302588>. Acesso em: 11 mar. 2022.

BHUPATHIRAJU, S. N.; HU, F. B. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. **Circulation Research**, Estados Unidos, v. 118, n. 11, p. 1723–1735, 2016. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.115.306825>. Acesso em: 14 nov. 2021.

BIANCHINI, G. *et al.* Treatment landscape of triple-negative breast cancer — expanded options, evolving needs. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 19, n. 2, p. 91–113, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41571-021-00565-2>. Acesso em: 04 fev. 2022.

BLANCO JR, L. Z. *et al.* Steroid hormone synthesis by the ovarian stroma surrounding epithelial ovarian tumors: a potential mechanism in ovarian tumorigenesis. **Modern Pathology**, v. 30, n. 4, p. 563–576, 2017. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/modpathol2016219>. Acesso em: 22 fev. 2022.

BOUILLON-MINOIS, J.-B. *et al.* Leptin as a Biomarker of Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 13, n. 10, p. 3350, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/10/3350>. Acesso em 22 jan.2022.

BRANDT, J. *et al.* Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: a cohort study. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 13, n. 1, p. 33, 2015. Disponível em: <http://www.wjso.com/content/13/1/33>. Acesso em: 23 jan.2023.

BROOKES, A. J. The essence of SNPs. **Gene**, v. 234, n. 2, p. 177–186, 1999. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037811199900219X>. Acesso em: 08 mar. 2022.

BURRIS-HIDAY, S. D.; SCOTT, E. E. Steroidogenic cytochrome P450 17A1 structure and function. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 528, p. 111261, 2021. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303720721001052>. Acesso em 25 fev.2022.

BURSTEIN, H. J. *et al.* Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. **Annals of Oncology**, v. 32, n. 10, p. 1216–1235, 2021. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753421021049>. Acesso em 01 fev. 2022.

CAREY, A. H. *et al.* Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. **Human Molecular Genetics**, v. 3, n. 10, p. 1873–1876, 1994. Disponível em: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/3.10.1873>. Acesso em 05 mar. 2022.

CHANG; ESLAMI, Z.; *et al.* Crown-like structures in breast adipose tissue of breast cancer patients: associations with CD68 expression, obesity, metabolic factors and prognosis. **npj Breast Cancer**, v. 7, n. 1, p. 97, dez. 2021. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41523-021-00304-x>. Acesso em: 22 jan.2022.

CHANG, S.-L.; TCHERNOF, A.; *et al.* Associations of Biomarkers of Inflammation and Breast Cancer in the Breast Adipose Tissue of Women with Combined Measures of Adiposity. **Journal of Obesity**, Londres, v. 2021, p. 1–10, 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/3.10.1873>. Acesso em 05 mar.2022.

CHOUDHURY, A. *et al.* Population-specific common SNPs reflect demographic histories and highlight regions of genomic plasticity with functional relevance. **BMC Genomics**, v. 15, n. 1, p. 437, 2014. Disponível em: <https://bmcbgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2164-15-437>. Acesso em: 08 mar.2022.

CLARK, T. G. *et al.* Survival Analysis Part I: Basic concepts and first analyses. **British Journal of Cancer**, v. 89, n. 2, p. 232–238, 2003. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/6601118>. Acesso em: 17 mar.2022.

CORRÊA FERREIRA DA SILVA, R. *et al.* Costs of cancer attributable to excess body weight in the Brazilian public health system in 2018. **PLOS ONE**, v. 16, n. 3, p. e0247983, 2021. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0247983>. Acesso em: 19 jan.2022.

CORTES, J. *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. **The Lancet**, v. 396, n. 10265, p. 1817–1828, 2020. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620325319>. Acesso em 04 fev.2022.

CRESPI, E.; BOTTAI, G.; SANTARPIA, L. Role of inflammation in obesity-related breast cancer. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 31, p. 114–122, 2016. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471489216301369>. Acesso em 20 jan.2022.

CRISTEA, S.; POLYAK, K. Dissecting the mammary gland one cell at a time. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, p. 2473, 2018. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41467-018-04905-2>. Acesso em 14 jan.2022.

CSERNI, G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. **Pathologica**, v. 112, n. 01, p. 25–41, 2020. Disponível em: <https://www.pathologica.it/article/view/96>. Acesso em: 05 jan.2023.

CSERNI, G. *et al.* The new TNM-based staging of breast cancer. **Virchows Archiv**, v. 472, n. 5, p. 697–703, 2018. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00428-018-2301-9>. Acesso em 30 mar.2022.

DACKUS, G. M. H. E. *et al.* Adjuvant Aromatase Inhibitors or Tamoxifen Following Chemotherapy for Perimenopausal Breast Cancer Patients. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 113, n. 11, p. 1506–1514, 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/jnci/article/113/11/1506/6292098>. Acesso em 02 fev.2022.

DALY, A. K. Polymorphic Variants of Cytochrome P450. **Advances in Pharmacology**. Elsevier, 2015. v. 74, p. 85–111, 2015. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054358915000277>. Acesso em 30 jan.2023.

- D'ARRIGO, G. *et al.* Methods to Analyse Time-to-Event Data: The Kaplan-Meier Survival Curve. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2021, p. 1–7, 2021. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2021/2290120/>. Acesso em: 17 mar.2022.
- DE BOER, M. *et al.* Breast Cancer Prognosis and Occult Lymph Node Metastases, Isolated Tumor Cells, and Micrometastases. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 102, n. 6, p. 410–425, 2010. Disponível em: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djq008>. Acesso em: 31 mar.2022.
- DE NEVE, J.; GERDS, T. A. On the interpretation of the hazard ratio in Cox regression. **Biometrical Journal**, v. 62, n. 3, p. 742–750, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bimj.201800255>. Acesso em 14 abr.2022.
- DENG, N. *et al.* Single nucleotide polymorphisms and cancer susceptibility. **Oncotarget**, v. 8, n. 66, p. 110635–110649, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5746410/>. Acesso em: 27 dez.2021.
- DEY, T.; MUKHERJEE, A.; CHAKRABORTY, S. A Practical Overview and Reporting Strategies for Statistical Analysis of Survival Studies. **Chest**, v. 158, n. 1, p. S39–S48, 2020. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369220304700>. Acesso em: 31 mar.2022.
- DI CESARE, M. *et al.* Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. **The Lancet**, v. 387, n. 10026, p. 1377–1396, 2016. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361630054X>. Acesso em 20 jan.2022.
- DINIZ, R. W. *et al.* Disease-free survival in patients with non-metastatic breast cancer. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 62, n. 5, p. 407–413, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010442302016000500407&lng=en&tlng=em. Acesso em 23 jan.2023.
- EBCTCG. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. **The Lancet**, v. 386, n. 10001, p. 1341–1352, 2015. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615610741>. Acesso em 02 fev.2022.
- EBRAHIMI, E. *et al.* CYP17 MspA1 Gene Polymorphism and Breast Cancer Patients According to Age of Onset in Cancer Institute of Iran. **Iran J Public Health**, v. 46, p. 8, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5439044/>. Acesso em 07 mar.2022.
- EFFAH, C. Y. *et al.* Polymorphism in the Androgen Biosynthesis Gene (CYP17), a Risk for Prostate Cancer: A Meta-Analysis. **American Journal of Men's Health**, Estados Unidos, v. 14, n. 5, p. 1–10, 2020. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1557988320959984>. Acesso em 30 out.2021.
- EMENS, L. A. *et al.* First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. **Annals of Oncology**, v. 32, n. 8, p. 983–993, 2021. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753421015556>. Acesso em: 04 fev.2022.

ENSENYAT-MENDEZ, M. et al. Current Triple-Negative Breast Cancer Subtypes: Dissecting the Most Aggressive Form of Breast Cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 11, p. 681476, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.681476/full>. Acesso em 06 jan.2023.

ETIKAN, I. The Kaplan Meier Estimate in Survival Analysis. **Biometrics & Biostatistics International Journal**, v. 5, n. 2, 13 fev. 2017. Disponível em: <https://medcraveonline.com/BBIJ/the-kaplan-meier-estimate-in-survival-analysis.html> Acesso em: 19 mar.2022.

FAGERHOLM, R. et al. NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 NQO1*2 genotype (P187S) is a strong prognostic and predictive factor in breast cancer. **Nature Genetics**, Reino Unido, v. 40, n. 7, p. 844–853, 2008. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/ng.155>. Acesso em 30 out.2021.

FARIA, S. S. et al. Obesity and Breast Cancer: The Role of Crown-Like Structures in Breast Adipose Tissue in Tumor Progression, Prognosis, and Therapy. **Journal of Breast Cancer**, v. 23, n. 3, p. 233, 2020. Disponível em: <https://ejbc.kr/DOIx.php?id=10.4048/jbc.2020.23.e35>. Acesso em 22 jan.2022.

FASCHING, P. A. et al. Single nucleotide polymorphisms of the aromatase gene (CYP19A1), HER2/neu status, and prognosis in breast cancer patients. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 112, n. 1, p. 89–98, 2008. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-007-9822-2>. Acesso em 11 mar.2022.

FLETCHER, C.D.M, Bridge, J.A, Hogendoorn, P.C.W, Mertens, F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. Lyon: **IARC Press**, 2013.

FREITAS JÚNIOR, R. de et al. Prognostic factors and overall survival of breast cancer in the city of Goiania, Brazil: a population-based study. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 44, n. 5, p. 435–443, 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912017000500435&lng=en&tlng=em. Acesso em 28 mar.2022.

FRIESENHENGST, A. et al. Elevated Aromatase (CYP19A1) Expression Is Associated with a Poor Survival of Patients with Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. **Hormones and Cancer**, v. 9, n. 2, p. 128–138, 2018. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12672-017-0317-2>. Acesso em; 11 mar.2022.

FRUH, S. M. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. **Journal of the American Association of Nurse Practitioners**, v. 29, n. S1, p. S3–S14, 2017. Disponível em: <https://journals.lww.com/01741002-201709001-00002>. Acesso em: 19 jan.2022.

FUJIMOTO, R. H. P.; KOIFMAN, R. J.; SILVA, I. F. da. Survival rates of breast cancer and predictive factors: a hospital-based study from western Amazon area in Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 1, p. 261–273, 2019. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232019000100261&tlng=em. Acesso em: 28 mar.2022.

GARCIA-CASADO, Z. *et al.* A polymorphism at the 3'-UTR region of the aromatase gene defines a subgroup of postmenopausal breast cancer patients with poor response to neoadjuvant letrozole. **BMC Cancer**, v. 10, n. 1, p. 36, 2010. Disponível em: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-10-36>. Acesso em: 14 jan.2023.

GARNER, E. I. O. *et al.* Polymorphisms of the Estrogen-metabolizing Genes CYP17 and Catechol-O-methyltransferase and Risk of Epithelial Ovarian Cancer, **Cancer Research**, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12036914/>. Acesso em: 07 jan.2023.

GENG, R. *et al.* Oxidative Stress-Related Genetic Polymorphisms Are Associated with the Prognosis of Metastatic Gastric Cancer Patients Treated with Epirubicin, Oxaliplatin and 5-Fluorouracil Combination Chemotherapy. **PLoS ONE**, v. 9, n. 12, p. e116027, 2014. Disponível em: [10.1371/journal.pone.0116027](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116027) Acesso em: 26 jan.2023.

GEORGE, B.; SEALS, S.; ABAN, I. Survival analysis and regression models. **Journal of Nuclear Cardiology**, v. 21, n. 4, p. 686–694, 2014. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12350-014-9908-2>. Acesso em: 17 mar.2022.

GHISARI, M. *et al.* Polymorphisms in Phase I and Phase II genes and breast cancer risk and relations to persistent organic pollutant exposure: a case-control study in Inuit women. **Environmental Health**, v. 13, n. 1, p. 19, 2014. Disponível em: <https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-069X-13-19>. Acesso em: 05 mar.2022.

GIENIEC, K. A.; DAVIS, F. M. Mammary basal cells: Stars of the show. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, v. 1869, n. 1, p. 119-159, 2022. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167488921002135>. Acesso em 12 jan.2022.

GIULIANO, A. E.; EDGE, S. B.; HORTOBAGYI, G. N. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 25, n. 7, p. 1783–1785, 2018. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-018-6486-6>. Acesso em 30 mar.2022.

GJERMENI, E. *et al.* Obesity—An Update on the Basic Pathophysiology and Review of Recent Therapeutic Advances. **Biomolecules**, v. 11, n. 10, p. 1426, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/10/1426>. Acesso em: 05 jan.2023.

GOLDHIRSCH, A. *et al.* Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. **Annals of Oncology**, v. 24, n. 9, p. 2206–2223, 2013. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419369649>. Acesso em: 01 fev.2022.

GOLDHIRSCH, A. *et al.* Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. **Annals of Oncology**, v. 22, n. 8, p. 1736–1747, 2011. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419384145>. Acesso em: 01 fev.2022.

GORE, A. C. *et al.* EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. **Endocrine Reviews**, v. 36, n. 6, p. E1–E150, 2015. Disponível em: <https://academic.oup.com/edrv/article/36/6/E1/2354691>. Acesso em: 10 mar.2022.

GUO, L. *et al.* The CYP19A1 (TTTA)_n Repeat Polymorphism May Affect the Prostate Cancer Risk: Evidence from a Meta-Analysis. **American Journal of Men's Health**, v. 15, n. 3, p. 155798832110170, 2021. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/15579883211017033>. Acesso em: 11 mar.2022.

GYAMFI, J. *et al.* Interleukin-6/STAT3 signalling regulates adipocyte induced epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 8859, 2018. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-27184-9>. Acesso em 22 jan.2022.

HAKA, A. S. *et al.* Exocytosis of macrophage lysosomes leads to digestion of apoptotic adipocytes and foam cell formation. **Journal of Lipid Research**, v. 57, n. 6, p. 980–992, 2016. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002227520351762>. Acesso em 22 jan.2022.

HAMMOND, M. E. H. *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 16, p. 2784–2795, 2010. Disponível em: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.25.6529>. Acesso em 02 fev.2022.

HARBECK, N. *et al.* Breast cancer. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 5, n. 1, p. 66, 2019. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41572-019-0111-2>. Acesso em 03 fev.2022.

HE *et al.* Relationships between SNPs and prognosis of breast cancer and pathogenic mechanism. **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, v. 7, n. 9, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mgg3.871>. Acesso em 01 abr.2022.

HE, H. *et al.* Urinary bisphenol A and its interaction with CYP17A1 rs743572 are associated with breast cancer risk. **Chemosphere**, v. 286, p. 131880, 2022. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045653521023523>. Acesso em 10 mar.2022.

HEER, E. *et al.* Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. **The Lancet Global Health**, Inglaterra, v. 8, n. 8, p. e1027–e1037, 2020. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X20302151>. Acesso em 19 dez,2022.

HENNIGS, A. *et al.* Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study. **BMC Cancer**, v. 16, n. 1, p. 734, 2016. Disponível em: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-016-2766-3>. Acesso em: 05 jan.2023.

HETEMÄKI, N. *et al.* Adipose tissue estrogen production and metabolism in premenopausal women. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 209, p. 105849, 2021. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S096007602100042X>. Acesso em 20 fev.2022.

HO-HUYNH, A. *et al.* Factors influencing breast cancer outcomes in Australia: A systematic review. **European Journal of Cancer Care**, v. 28, n. 42019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ecc.13038>. Acesso em: 23 jan.2023.

HOLM, J. B.; ROSENDAHL, A. H.; BORGQUIST, S. Local Biomarkers Involved in the Interplay between Obesity and Breast Cancer. **Cancers**, v. 13, n. 24, p. 6286, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/24/6286>. Acesso em: 22 jan.2022.

HUBACKOVA, M. *et al.* Association of superoxide dismutases and NAD(P)H quinone oxidoreductases with prognosis of patients with breast carcinomas. **International Journal of Cancer**, Nova Jersey, v. 130, n. 2, p. 338–348, 2012. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.26006> Acesso em: 30 out.2021.

IARC. American Cancer Society's publications, Cancer Facts & Figures 2022 and Cancer Facts & Figures 2020. Acesso em 15 jan. 2023

IARC. **Breast cancer screening**. 2015. v. 15. Disponível em: <https://search.ebsco-host.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=1441959>. Acesso em: 1 abr. 2022.

INCA. Brasil - estimativa dos casos novos Estimativas para o ano de 2023, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/brasil>. Acesso em 4 jan. 2023.

INCA. **A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação**, 2019.

JENKINS, S. *et al.* Endocrine-active chemicals in mammary cancer causation and prevention. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 129, n. 3–5, p. 191–200, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076011001257?via%3Dihub>. Acesso em: 1 abr.2022.

KALLI, S. *et al.* American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: What the Radiologist Needs to Know. **RadioGraphics**, v. 38, n. 7, p. 1921–1933, 2018. Disponível em: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2018180056> Acesso em 30 mar.2022.

KANG, Y. E. *et al.* The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction. **PLOS ONE**, v. 11, n. 4, p. e0154003, 2016. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0154003>. Acesso em 22 jan.2022.

KAPLAN, E. L.; MEIER, P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. **Journal of the American Statistical Association**, v. 53, n. 282, p. 457–481, 1958. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01621459.1958.10501452>. Acesso em: 19 mar.2022.

KOLB, R.; ZHANG, W. Obesity and Breast Cancer: A Case of Inflamed Adipose Tissue. **Cancers**, v. 12, n. 6, p. 1686, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/6/1686>. Acesso em: 29 mar.2022.

KOUTRAS, A. *et al.* Evaluation of the prognostic value of all four HER family receptors in patients with metastatic breast cancer treated with trastuzumab: A Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. **PLOS ONE**, v. 13, n. 12, p. e0207707, 2018. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0207707>. Acesso em: 03 fev.2022.

LEVINE, A. J. p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery. **Nature Reviews Cancer**, v. 20, n. 8, p. 471–480, 2020. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41568-020-0262-1>. Acesso em: 23 mar.2022.

- LI, Z. et al. The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer. **Drug Design, Development and Therapy**, v.16, p. 305–314, 2022. Disponível em: <https://www.dovepress.com/the-role-of-progesterone-receptors-in-breast-cancer-peer-reviewed-fulltext-article-DDDT>. Acesso em: 02 fev.2022.
- LIU et al. Association between body mass index and breast cancer risk: evidence based on a dose–response meta-analysis. **Cancer Management and Research**, v.10, p. 143–151, 2018. Disponível em: <https://www.dovepress.com/association-between-body-mass-index-and-breast-cancer-risk-evidence-ba-peer-reviewed-article-CMAR>. Acesso em: 20 jan.2022.
- LIU *et al.* Cancer-associated adipocyte-derived G-CSF promotes breast cancer malignancy via Stat3 signaling. **Journal of Molecular Cell Biology**, v. 12, n. 9, p. 723–737, 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/jmcb/article/12/9/723/5815187>. Acesso em: 22 jan.2022.
- LIU, X. *et al.* CYP17 T/C (rs74357) gene polymorphism contributes to polycystic ovary syndrome susceptibility: evidence from a meta-analysis. **Endocrine Connections**, v. 10, n. 12, p. R305–R316, 2021. Disponível em: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/10/12/EC-21-0327.xml>. Acesso em: 05 mar.2022.
- LOIBL, S. *et al.* Breast cancer. **The Lancet**, v. 397, n. 10286, p. 1750–1769, 2021. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620323813>. Acesso em 13 jan.2022.
- LONG, J.-R. *et al.* Genetic Polymorphisms of the CYP19A1 Gene and Breast Cancer Survival. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, Estados Unidos, v. 15, n. 11, p. 2115–2122, 2006. Disponível em: <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1055-9965.EPI-06-0464>. Acesso em 30 out.2022.
- LÜÖND, F.; TIEDE, S.; CHRISTOFORI, G. Breast cancer as an example of tumour heterogeneity and tumour cell plasticity during malignant progression. **British Journal of Cancer**, Inglaterra, v. 125, n. 2, p. 164–175, 2021. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41416-021-01328-7>. Acesso em 29 out.2022.
- MALLETT, S. *et al.* Reporting performance of prognostic models in cancer: a review. **BMC Medicine**, v. 8, n. 1, p. 21, 2010. Disponível em: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-8-21>. Acesso em: 19 mar.2022.
- MANNU, G. S. *et al.* Invasive breast cancer and breast cancer mortality after ductal carcinoma in situ in women attending for breast screening in England, 1988-2014: population based observational cohort study. **BMJ**, p. m1570, 2020. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.m1570>. Acesso em; 12 jan.2022.
- MARIOTTO, A. B. *et al.* Cancer Survival: An Overview of Measures, Uses, and Interpretation. **JNCI Monographs**, v. 2014, n. 49, p. 145–186, 2014. Disponível em: <https://academic.oup.com/jncimono/article-lookup/doi/10.1093/jncimonographs/lgu024>. Acesso em: 17 mar.2022.
- MARQUES, A. D. *et al.* Analysis of breast cancer survival in a northeastern Brazilian state based on prognostic factors: A retrospective cohort study. **PLOS ONE**, v. 17, n. 2, p. e0263222, 2022. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0263222>. Acesso em: 28 mar.2022.

MCCART REED, A. E. *et al.* Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype. **Breast Cancer Research**, v. 23, n. 1, p. 6, 2021. Disponível em: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-020-01384-6>. Acesso em 13 jan.2022.

MILLER, W. L. Steroidogenesis: Unanswered Questions. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 28, n. 11, p. 771–793, 2017. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043276017301133>. Acesso em 22 fev.2022.

MODUGNO, F. *et al.* Allelic Variants of Aromatase and the Androgen and Estrogen Receptors: Toward a Multigenic Model of Prostate Cancer Risk. **Clinical Cancer Research**, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11595700/>. Acesso em: 07 jan.2023.

MOHANTY, S. S.; MOHANTY, P. K. Obesity as potential breast cancer risk factor for postmenopausal women. **Genes & Diseases**, v. 8, n. 2, p. 117–123, 2021. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352304219300753>. Acesso em: 22 dez.2021.

MORAES, A. B. de *et al.* Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 10, p. 2219–2228, 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2006001000028&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 23 jan.2023.

MORSELLI, E. *et al.* The effects of oestrogens and their receptors on cardiometabolic health. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 6, p. 352–364, 2017. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nrendo.2017.12>. Acesso em: 22 jan.2022.

NATALE, G. *et al.* The Lymphatic System in Breast Cancer: Anatomical and Molecular Approaches. **Medicina**, v. 57, n. 11, p. 1272, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1648-9144/57/11/1272>. Acesso em: 31 mar.2022.

NEBERT, D. W. *et al.* The P450 Superfamily: Updated Listing of All Genes and Recommended Nomenclature for the Chromosomal Loci. **DNA**, v. 8, n. 1, p. 1–13, 1989. Disponível em: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dna.1.1989.8.1>. Acesso em: 20 fev.2022.

O’SULLIVAN, B. *et al.* The TNM classification of malignant tumours—towards common understanding and reasonable expectations. **The Lancet Oncology**, v. 18, n. 7, p. 849–851, 2017. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517304382>. Acesso em: 31 mar.2022.

PAN, H. *et al.* Association between serum leptin levels and breast cancer risk: An updated systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 97, n. 27, p. e11345, 2018. Disponível em: <https://journals.lww.com/00005792-201807060-00038>. Acesso em: 22 jan.2022.

PAN, Z. *et al.* Genetic polymorphisms and haplotype of hormone-related genes are associated with the risk of breast cancer in Chinese women. **Genetics and Molecular Research**, v. 15, n. 2, 2016. Disponível em: <http://www.funpecrp.com.br/gmr/year2016/vol15-2/pdf/gmr8640.pdf>. Acesso em: 11 mar.2022.

PEROU, C. M. *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. **Nature**, v. 406, n. 6797, p. 747–752, 2000. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/35021093>. Acesso em 10 jan.2022.

- PETO, R. *et al.* Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. **British Journal of Cancer**, v. 35, n. 1, p. 1–39, 1977. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/bjc19771>. Acesso em: 19 mar.2022.
- PHUNG, M. T.; TIN TIN, S.; ELWOOD, J. M. Prognostic models for breast cancer: a systematic review. **BMC Cancer**, v. 19, n. 1, p. 230, 2019. Disponível em: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-5442-6>. Acesso em: 20 mar.2022.
- QUESNOT, N. *et al.* Modulation of Metabolizing Enzymes by Bisphenol A in Human and Animal Models. **Chemical Research in Toxicology**, v. 27, n. 9, p. 1463–1473, 2014. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/tx500087p>. Acesso em: 10 mar.2022.
- RAI; MISHRA, P.; GHOSHAL, U. C. Survival analysis: A primer for the clinician scientists. **Indian Journal of Gastroenterology**, v. 40, n. 5, p. 541–549, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s12664-021-01232-1>. Acesso em: 17 mar.2022.
- RALSTON, J.; COOPER, K.; POWIS, J. Obesity, SDGs and ROOTS: a Framework for Impact. **Current Obesity Reports**, v. 10, n. 1, p. 54–60, 2021. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s13679-020-00420-y>. Acesso em 19 jan.2022.
- RAN, S. *et al.* Lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in breast cancer. **Pathophysiology**, v. 17, n. 4, p. 229–251, 2010. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928468009001229>. Acesso em: 31 mar.2022.
- REZENDE, L. F. M. de *et al.* The increasing burden of cancer attributable to high body mass index in Brazil. **Cancer Epidemiology**, v. 54, p. 63–70, 2018. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877782118300900>. Acesso em: 19 jan.2022.
- RILEY, R. D. *et al.* Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: Prognostic Factor Research. **PLoS Medicine**, v. 10, n. 2, p. e1001380, 2013. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1001380>. Acesso em: 30 mar.2022.
- ROBLES-FERNANDEZ, I. *et al.* Association between polymorphisms in sex hormones synthesis and metabolism and prostate cancer aggressiveness. **PLOS ONE** v. 12, n. 10, p. e0185447, 2017. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0185447>. Acesso em: 26 jan.2023.
- ROSS, D. *et al.* NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1): chemoprotection, bioactivation, gene regulation and genetic polymorphisms. **Chemico-Biological Interactions**, Amsterdã, v. 129, n. 1–2, p. 77–97, 2000. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000927970000199X>. Acesso em: 07 nov.2021.
- ROSS, D.; SIEGEL, D. Functions of NQO1 in Cellular Protection and CoQ10 Metabolism and its Potential Role as a Redox Sensitive Molecular Switch. **Frontiers in Physiology**, v. 8, p. 595, 2017. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2017.00595/full>. Acesso em: 02 fev.2022.
- ROSS, D.; SIEGEL, D. The diverse functionality of NQO1 and its roles in redox control. **Redox Biology**, v. 41, p. 101950, 2021. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213231721000987>. Acesso em: 02 fev.2022.

SAADATMAND, S. *et al.* Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173 797 patients. **BMJ**, p. h4901, 2015. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.h4901>. Acesso em: 30 mar. 2022.

SAIKI, R.K. *et al.* Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. **Science**. 230, p.1350-1354, 1985. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.2999980>. Acesso em: 28 mar.2022.

SAMAVAT, H.; KURZER, M. S. Estrogen metabolism and breast cancer. **Cancer Letters**, v. 356, n. 2, p. 231–243, 2015. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304383514002365>. Acesso em 22 fev.2022.

SÁNCHEZ-JIMÉNEZ, F. *et al.* Obesity and Breast Cancer: Role of Leptin. **Frontiers in Oncology**, v. 9, p. 596, 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2019.00596/full>. Acesso em: 21 jan.2022.

SANTOS, E. V. W. dos; ALVES, L. N. R.; LOURO, I. D. Research Article Steroid metabolism gene polymorphisms and their implications on breast and ovarian cancer prognosis. **Genetics and Molecular Research**, 2017. Disponível em: http://www.funpecrp.com.br/gmr/articles/year2017/vol16-3/pdf/gmr-16-03-gmr.16039691_0.pdf. Acesso em; 10 mar.2022.

SANTOS, S. *et al.* CYP17, CYP19, and NQO1 Genetic Polymorphisms and Breast Cancer Susceptibility in Young Women in Brazil. **British Journal of Medicine and Medical Research**, Inglaterra, v. 4, n. 1, p. 68–80, 2014. Disponível em: <http://www.sciencedomain.org/abstract/2001>. Acesso em: 25 out.2021.

SCHMID, P. *et al.* Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 22, p. 2108–2121, 2018. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1809615>. Acesso em: 04 fev.2022.

SCHOBBER, P.; VETTER, T. R. Kaplan-Meier Curves, Log-Rank Tests, and Cox Regression for Time-to-Event Data. **Anesthesia & Analgesia**, v. 132, n. 4, p. 969–970, 2021. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.1213/ANE.00000000000005358> Acesso em: 17 mar.2022.

SCHOEMAKER, M. J. *et al.* Adult weight change and premenopausal breast cancer risk: A prospective pooled analysis of data from 628,463 women. **International Journal of Cancer**, v. 147, n. 5, p. 1306–1314, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.32892> Acesso em: 20 jan.2022.

SCHOEMAKER, M. J. *et al.* Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women. **JAMA Oncology**, v. 4, n. 11, p. e181771, 2018. Disponível em: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2018.1771>. Acesso em: 20 jan.2022.

SCHWARTZ, M. W. *et al.* Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. **Endocrine Reviews**, v. 38, n. 4, p. 267–296, 2017. Disponível em: <https://academic.oup.com/edrv/article/38/4/267/3892397>. Acesso em: 21 jan.2022.

SHAH, M. A.; ROGOFF, H. A. Implications of reactive oxygen species on cancer formation and its treatment. **Seminars in Oncology**, v. 48, n. 3, p. 238–245, 2021. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0093775421000518>. Acesso em: 02 mar.2022.

SHANG, M. et al. The Therapeutic Effectiveness of Neoadjuvant Trastuzumab Plus Chemotherapy for HER2-Positive Breast Cancer Can Be Predicted by Tumor-Infiltrating Lymphocytes and PD-L1 Expression. **Frontiers in Oncology**, v. 11, p. 706606, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.706606/full>. Acesso em: 03 fev.2022.

SHERRY, S. T. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. **Nucleic Acids Research**, v. 29, n. 1, p. 308–311, 2001. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article-lookup/doi/10.1093/nar/29.1.308>. Acesso em: 09 mar.2022.

SIEGEL, D. et al. Rapid Polyubiquitination and Proteasomal Degradation of a Mutant Form of NAD(P)H:Quinone Oxidoreductase 1. **Molecular Pharmacology**, v. 59, n. 2, p. 263–268, 2001. Disponível em: <http://molpharm.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/mol.59.2.263>. Acesso em: 12 mar.2022.

SIMMONS, C. *et al.* Current and future landscape of targeted therapy in HER2-positive advanced breast cancer: redrawing the lines. **Therapeutic Advances in Medical Oncology**, v. 14, p. 175883592110666, 2022. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17588359211066677>. Acesso em: 04 fev.2022.

SLEPICKA, P. F.; SOMASUNDARA, A. V. H.; DOS SANTOS, C. O. The molecular basis of mammary gland development and epithelial differentiation. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 114, p. 93–112, 2021. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1084952120301610>. Acesso em: 12 jan.2022.

SOKOLOVA, A.; LAKHANI, S. R. Lobular carcinoma in situ: diagnostic criteria and molecular correlates. **Modern Pathology**, v. 34, n. S1, p. 8–14, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41379-020-00689-3>. Acesso em: 12 jan.2022.

SØRLIE *et al.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 98, n. 19, p. 10869–10874, 2001. Disponível em: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.191367098>. Acesso em: 01 fev.2022.

SØRLIE *et al.* Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 14, p. 8418–8423, 2003. Disponível em: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.0932692100>. Acesso em: 01 fev.2022.

STIPP, M. C.; ACCO, A. Involvement of cytochrome P450 enzymes in inflammation and cancer: a review. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 87, n. 3, p. 295–309, 2021. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00280-020-04181-2>. Acesso em: 20 fev.2022.

SUN *et al.* Genetic Polymorphisms in Estrogen-Related Genes and the Risk of Breast Cancer among Han Chinese Women. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 2, p. 4121–4135, 2015. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1422-0067/16/2/4121>. Acesso em: 07 mar.2022.

SWAIN, S. M. *et al.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. **The Lancet Oncology**, v. 21, n. 4, p. 519–530, 2020. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204519308630>. Acesso em: 03 fev.2022.

- TARACH, P. Application of polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (RFLP-PCR) in the analysis of single nucleotide polymorphisms (SNPs). **Acta Universitatis Lodzensis. Folia Biologica et Oecologica**, v. 17, p. 48–53, 29 set. 2021. Disponível em: <https://czasopisma.uni.lodz.pl/biologica/article/view/10812>. Acesso em: 15 abr.2022.
- THOMAS, P. E. *et al.* Challenges in the association of human single nucleotide polymorphism mentions with unique database identifiers. **BMC Bioinformatics**, v. 12, n. S4, p. S4, 2011. Disponível em: <https://bmcbioinformatics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2105-12-S4-S4>. Acesso em: 03 mar.2022.
- TRAVER, R. *et al.* Characterization of a polymorphism in NAD(P)H: quinone oxidoreductase (DT-diaphorase). **British Journal of Cancer**, v. 75, n. 1, p. 69–75, jan. 1997. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/bjc199711>. Acesso em: 12 mar.2022.
- TSANG, J. Y. S.; TSE, G. M. Molecular Classification of Breast Cancer. **Adv Anat Pathol**, v. 27, n. 1, p. 9, 2019. Disponível em: https://journals.lww.com/anatomicpathology/Abstract/2020/01000/Molecular_Classification_of_Breast_Cancer.5.aspx Acesso em: 03 fev.2022.
- TSOUTSOU, P. G. *et al.* How could breast cancer molecular features contribute to locoregional treatment decision making? **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 110, p. 43–48, fev. 2017. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842816303687>. Acesso em: 03 fev.2022.
- VAN SEIJEN, M. *et al.* Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. **British Journal of Cancer**, v. 121, n. 4, p. 285–292, ago. 2019. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41416-019-0478-6>. Acesso em: 12 jan.2022.
- VUONG, D. *et al.* Molecular classification of breast cancer. **Virchows Archiv**, v. 465, n. 1, p. 1–14, jul. 2014. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00428-014-1593-7>. Acesso em: 12 jan.2022.
- WANG, J.; XU, B. Targeted therapeutic options and future perspectives for HER2-positive breast cancer. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 4, n. 1, p. 34, dez. 2019. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41392-019-0069-2>. Acesso em: 03 fev.2022.
- WELCH, H. G. *et al.* Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 15, p. 1438–1447, 13 out. 2016. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1600249>. Acesso em: 30 mar.2022.
- WEN, H. Y.; BROGI, E. Lobular Carcinoma In Situ. **Surgical Pathology Clinics**, v. 11, n. 1, p. 123–145, mar. 2018. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1875918117301435>. Acesso em: 12 jan.2022.
- WILSON, N. *et al.* Lobular Breast Cancer: A Review. **Frontiers in Oncology**, v. 10, p. 591399, 15 jan. 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.591399/full>. Acesso em: 12 jan.2022.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Breast cancer. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Acesso em 31 fev. 2022.

- WRIGHT, J. L. *et al.* CYP17 polymorphisms and prostate cancer outcomes. **The Prostate**, v. 70, n. 10, p. 1094–1101, 2010. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pros.21143>. Acesso em: 26 jan.2023.
- YANG, X.; DUAN, J.; WU, L. Research advances in NQO1-responsive prodrugs and nanocarriers for cancer treatment. **Future Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 5, p. 363–383, 2022. Disponível em: <https://www.future-science.com/doi/10.4155/fmc-2021-0289>. Acesso em: 02 mar.2022.
- YAZDANI, A.; HAGHIGHAT, S. Determining Prognostic Factors of Disease-Free Survival in Breast Cancer Using Censored Quantile Regression. **Breast Cancer: Basic and Clinical Research**, v. 16, p. 117822342211080, 2022. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/11782234221108058>. Acesso em: 23 jan.2023.
- YERSAL, O.; BARUTCA, S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. **World Journal of Clinical Oncology**, v. 5, n. 3, p. 412, 2014. Disponível em: <http://www.wjgnet.com/2218-4333/full/v5/i3/412.htm>. Acesso em; 02 fev.2022.
- ZHANG, K. *et al.* NAD(P)H:Quinone Oxidoreductase 1 (NQO1) as a Therapeutic and Diagnostic Target in Cancer. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 61, n. 16, p. 6983–7003, 23 ago. 2018. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.8b00124>. Acesso em: 02 mar.2022.
- ZHAO *et al.* Aromatase expression and regulation in breast and endometrial cancer. **Journal of Molecular Endocrinology**, v. 57, n. 1, p. R19–R33, 2016. Disponível em: <https://jme.bioscientifica.com/view/journals/jme/57/1/R19.xml>. Acesso em: 22 fev.2022.
- ZHAO, M. *et al.* Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 23, p. 12808, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/23/12808>. Acesso em: 20 fev.2022.
- ZUO, H.-L. *et al.* Enzyme Activity of Natural Products on Cytochrome P450. **Molecules**, v. 27, n. 2, p. 515, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/2/515>. Acesso em: 20 fev.2022.

ANEXO A – APROVAÇÃO DO CEP



Memo 33/09-CEP-INCA

Rio de Janeiro, 12 de fevereiro de 2009.

A(o): Dr(a) Rosanne Vianna Jorge
Pesquisador(a) Principal

Registro CEP nº 129/08 (Este nº. deve ser citado nas correspondências referentes a este estudo)
Título do Estudo: Polimorfismo genético e evolução clínica, resposta terapêutica e reações adversas em pacientes submetidas ao tratamento do câncer de mama

Prezada Pesquisadora,

Informo que o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer aprovou após re-análise, o estudo intitulado: **Polimorfismo genético e evolução clínica, resposta terapêutica e reações adversas em pacientes submetidas ao tratamento do câncer mama, bem como seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (versão 2)**, em 2 de fevereiro de 2009.

Ressalto que conforme descrito na folha de rosto (item 49), o pesquisador responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo. As datas previstas são: *Agosto/2009 e Fevereiro/2010*.

A documentação pertinente será encaminhada a CONEP com vistas a registro e arquivamento.

Atenciosamente,

Dra. Adriana Scheliga
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
CEP-INCA

C/c – Dr. Guilherme Kurtz – Chefe da Divisão de Farmacologia/CPQ
Dra. Marisa Breitenbach – Coordenadora Pesquisa/CPQ
Dr. César Augusto Lasmar – Diretor do HCIII