



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

GABRIEL SILVA DO ROSÁRIO

**CÂNCER DE MAMA PRÉ-MENOPAUSA: ANÁLISE DE CASOS SUSPEITOS DA
SÍNDROME DE LI-FRAUMENI**

MOSSORÓ

2021

GABRIEL SILVA DO ROSÁRIO

**CÂNCER DE MAMA PRÉ-MENOPAUSA: ANÁLISE DE CASOS SUSPEITOS DA
SÍNDROME DE LI-FRAUMENI**

Monografia apresentada a Universidade
Federal Rural do Semi-Árido como requisito
para obtenção do título de Bacharel em
MEDICINA.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Aline Lidianne Batista

MOSSORÓ

2021

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

R789c Rosário, Gabriel Silva do.

Câncer de Mama Pré-menopausa: Análise de Casos Suspeitos da Síndrome de Li-Fraumeni / Gabriel Silva do Rosário. - 2021.

58 f. : il.

Orientadora: Aline Lidiane Batista.
Monografia (graduação) - Universidade Federal Rural do Semi-árido, Curso de medicina, 2021.

1. Câncer de Mama. 2. Síndromes Hereditárias. 3. Síndrome de Li-Fraumeni. 4. TP53. 5. Obesidade. I. Batista, Aline Lidiane , orient. II. Título.

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

GABRIEL SILVA DO ROSÁRIO

**CÂNCER DE MAMA PRÉ-MENOPAUSA: ANÁLISE DE CASOS SUSPEITOS DA
SÍNDROME DE LI-FRAUMENI**

Monografia apresentada a Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para obtenção do título de Bacharel em MEDICINA.

Defendida em: 20/05/2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Aline Lidiane Batista (UFERSA)
Presidente

Prof.^a Dr.^a Cláudia Leite Rolim Moreira (UFERSA)
Membro Examinador

Prof.^a Dr.^a Ellany Gurgel Cosme do Nascimento (UERN)
Membro Examinador

RESUMO

A Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) é uma condição autossômica dominante, na qual mutações germinativas no gene da proteína p53 predispõe seus portadores a desenvolverem múltiplos tumores primários em idade precoce. De modo que a SLF considerada uma das síndromes de predisposição ao câncer mais agressivas atualmente conhecidas. Dentro do espectro de tumores desenvolvidos pelos portadores da síndrome, o câncer de mama ganha destaque ao atingir incidência de até 100% nas pacientes do sexo feminino. No Brasil e no mundo devido sua heterogeneidade clínica a SLF encontra-se subdiagnosticada. Nacionalmente dados sobre a prevalência dessa síndrome são muito escassos, dados referentes à população do norte e nordeste são praticamente inexistentes. Alguns poucos estudos sugerem que uma maior incidência ocorre na população do sul e sudeste. Diante disso, o presente trabalho investigou a incidência de pacientes com câncer de mama precoce (idade ao diagnóstico inferior aos 46 anos) e predisposição clínica à SLF atendidas pela Liga Mossoroense de Estudos e Combate ao Câncer (LMECC) entre os anos de 2013 a 2017. A abordagem do estudo descreve-se como observacional, longitudinal em retrospectiva. Através da qual realizou-se coleta dos dados advindos do sistema de prontuário eletrônico, selecionando um total de 142 pacientes. Cada qual avaliada através dos critérios de Chompret para determinar sua predisposição clínica à SLF. A obesidade configurou-se como o fator de risco ao câncer mais frequente nessa amostra. A maior parte das pacientes buscou o serviço após alterações percebidas no autoexame das mamas. Resultando em estágios mais avançados aos exames de imagem e estadiamento clínico da primeira consulta. Ao todo, treze pacientes apresentaram cenários clínicos suspeitos para SLF cuja evolução encontra-se pormenorizada neste estudo. Evidencia-se que a obesidade deve ser tratada como estratégia de prevenção ao câncer e seus desfechos desfavoráveis. A abordagem tardia das lesões reflete a necessidade de complementar o autoexame das mamas com visitas mais frequentes aos serviços de saúde e realização de exames de imagem complementares. O manejo das pacientes com SLF é localmente deficitário no que diz respeito ao aconselhamento genético. No entanto, abordagens com baixa densidade tecnológica (histórico médico familiar detalhado) podem ser empregadas para garantir a realização de diagnósticos em série.

Palavras-chave: Câncer de Mama. Síndromes Hereditárias. Síndrome de Li-Fraumeni. TP53. Obesidade.

ABSTRACT

Li-Fraumeni Syndrome (SLF) is an autosomal dominant condition, in which germline mutations in the p53 protein gene predispose its carriers to develop multiple primary tumors at an early age. Consequently, SLF is considered one of the most aggressive cancer predisposition syndromes currently known. Within the spectrum of tumors developed by patients with the syndrome, breast cancer is highlighted by reaching an incidence of up to 100% in female patients. In Brazil and in the world, SLF, owing to its clinical heterogeneity, is underdiagnosed. Nationally, data on the prevalence of this syndrome are very scarce, and in the North and Northeast data on this condition are practically non-existent. A few studies suggest that its highest incidence occurs in the South and Southeast population. Therefore, this work sought to investigate the incidence of patients with early breast cancer (age at diagnosis less than 46 years old) and clinical predisposition to SLF attended by the Liga Mossoroense de Estudos e Combate ao Câncer - LMECC (or, Mossoró's League of Studies and Fight Against Cancer) between the years 2013 to 2017. The study's approach is described as observational, longitudinal in retrospect. Through which data were collected from the electronic medical record system, 142 medical records were selected. Every patient was assessed using the Chompret criteria to determine their clinical predisposition to SLF. Obesity was the most frequent risk factor for cancer in this sample. Most patients sought the service after perceived changes in the breast self-examination. Resulting in more advanced stages of imaging and clinical staging at the first consultation. Altogether, thirteen patients presented suspicious clinical scenarios for SLF whose evolution is detailed in this study. It becomes evident that obesity should be treated as a strategy to prevent cancer and its unfavorable outcomes. The late approach to lesions reflects the need to complement breast self-examination with more frequent visits to health services and additional imaging tests. The management of patients with SLF is locally deficient regarding genetic counseling. However, approaches with low technological density (detailed family medical history) can be used to guarantee the realization of serial diagnoses.

Keywords: Breast cancer. Hereditary Syndromes. Li-Fraumeni syndrome. TP53. Obesity.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. REFERENCIAL TEÓRICO	10
3. OBJETIVOS	15
3.1 OBJETIVO GERAL	15
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
4. METODOLOGIA.....	16
5. RESULTADOS	20
5.1 PERFIL SOCIOECONÔMICO	20
5.2 HISTÓRICO MÉDICO FAMILIAR.....	22
5.3 HISTÓRICO MÉDICO PESSOAL.....	24
5.4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO	31
5.5 CLASSIFICAÇÃO TUMORAL.....	35
5.6 TRATAMENTO E EVOLUÇÃO	37
6. DISCUSSÃO	38
6.1 FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO AO CÂNCER DE MAMA.....	38
6.2 AUTOEXAME MAMÁRIO	39
6.3 SUBTIPO MOLECULAR DO TUMOR MAMÁRIO	40
6.4 PACIENTES COM QUADRO CLÍNICO SUSPEITO PARA SLF.....	40
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
REFERÊNCIAS	44
APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO ESTRUTURADO	51
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TCLE)	54

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o diagnóstico oncológico mais incidente sobre a população feminina mundial (BRAY *et al.*, 2018). De maneira equivalente, a neoplasia lidera as taxas de mortalidade entre as mulheres do Brasil (BRASIL, 2019). Contudo, manifesta-se de maneira heterogênea no que refere-se às suas características anatomopatológicas, genéticas e imuno-histoquímicas. Traduzindo-se em cenários clínicos distintos que exigem manejo individualizado e condizente à realidade de cada paciente (HARBECK *et al.*, 2019).

Principalmente quando considera-se que um terço dos casos sofre forte influência do histórico familiar da paciente, sugerindo predisposição hereditária ao câncer. As mutações germinativas no gene da proteína supressora tumoral p53 estão entre as causas genéticas mais frequentes e penetrantes dos casos de câncer de mama em mulheres jovens (SHIOVITZ; KORDE, 2015). Mais conhecida clinicamente como a Síndrome de Li-Fraumeni (SLF), trata-se de uma condição autossômica dominante capaz de predispor seus portadores a um espectro de tumores malignos ainda em idade precoce (MALKIN *et al.*, 1990; SRIVASTAVA *et al.*, 1990). Os primeiros esforços para mapear os impactos da síndrome no país apontaram para uma maior frequência da mutação entre os brasileiros em comparação com estudos internacionais (ACHATZ *et al.*, 2007; ACHATZ; HAINAUT; ASHTON-PROLLA, 2009; ACHATZ; ZAMBETTI, 2016; CUSTÓDIO *et al.*, 2013; MATHIAS *et al.*, 2020; SEIDINGER *et al.*, 2020). Contudo, essas análises realizaram-se em populações das regiões sul e sudeste do país. Dados referentes aos habitantes do norte e nordeste são praticamente inexistentes. O desconhecimento acerca da síndrome, seu comportamento clínico heterogêneo e a escassez de dados criam um panorama desfavorável para o manejo e prognóstico dessas pacientes (VIEIRA *et al.*, 2021).

O diagnóstico de neoplasias mamárias em idade precoce (pré-menopausa) é menos frequente em comparação a populações de faixas etárias mais avançadas (pós-menopausa). Entretanto, seus impactos econômicos e individuais são mais acentuados. Uma vez que acarretam em neutralização e/ou perda da população economicamente ativa, mulheres jovens. Além de gerar forte ônus na vida pessoal dessas paciente. Ao exigir que muitas interrompam seus planos de formação acadêmica, ascensão profissional e formação familiar em detrimento das exigências de cuidados com a própria saúde e efeitos colaterais das terapias utilizadas (EKWUEME *et al.*, 2014; IDDRISU; AZIATO; OHENE, 2021).

Rastrear precocemente a predisposição ao câncer nas portados da SLF permite maior tempo hábil para implementação de medidas preventivas e planejamento de intervenção terapêutica efetiva. A triagem clínica através de critérios formalmente estabelecidos na literatura médica apresenta-se como uma ferramenta de excelente custo-benefício na identificação precoce dos portadores da SLF. Igualmente permite a testagem e o cumprimento de diagnósticos em série de seus familiares.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

O câncer de mama é documentado como uma neoplasia maligna composta por distúrbios heterogêneos distinguíveis através de suas características clínico-patológicas, resposta ao tratamento e prognóstico. Tal configuração molecular divergente exige das técnicas terapêuticas modernas maior individualização, ou seja, adequação ao perfil biológico do tumor de cada paciente. Direcionando dentre os tratamentos disponíveis qual o mais eficaz e com menos efeitos adversos em cada cenário clínico (HARBECK *et al.*, 2019).

Configurando-se como o diagnóstico oncológico mais frequente, o câncer de mama é responsável por um em cada quatro novos casos incidentes na população feminina global. Institui-se como a neoplasia mais frequente em 154 países ao redor do mundo e como a principal causa de morte em mais de 100 países (BRAY *et al.*, 2018).

O câncer de mama no Brasil manteve-se liderando a taxa de mortalidade entre as mulheres no período entre 2010 a 2019. Em 2019 registravam-se 14,23 mortes por câncer de mama a cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2019).

Para o ano de 2020 estimam-se 61,61 novos casos de câncer de mama a cada 100 mil mulheres no Brasil. Desconsiderando os casos de tumores de pele não melanoma, o câncer de mama assume a primeira posição como neoplasia mais frequente nas brasileiras de todas as regiões do país. O nordeste, no mesmo ano, encontra-se em quarto lugar (entre as regiões brasileiras), com 44,29 casos a cada 100 mil habitantes (INCA, 2019).

O câncer de mama pode ser classificado em subtipos de acordo com suas características histológicas, imunohistoquímicas e genéticas. Os subtipos histológicos mais frequentes são o carcinoma ductal e o carcinoma lobular. Por sua vez, também são classificados de acordo com a extensão de seu acometimento. O carcinoma lobular *in situ* (CLIS) desenvolve-se nos lóbulos mamários sem, contudo, estender-se para fora de seus limites. De forma semelhante, o carcinoma ductal *in situ* (CDIS) limita-se ao ducto mamário. Entretanto, quando as células cancerígenas rompem as barreiras do tecido mamário podem acessar outras partes do corpo por meio dos sistemas circulatório e linfático. Deste modo, originando o carcinoma lobular invasivo (CLI) ou ao carcinoma ductal invasivo (CDI) a depender do sítio de acometimento inicial. Diante do acesso das células cancerígenas a outros tecidos, órgãos e sistemas desenvolve-se o câncer de mama metastático, cujos sítios podem variar entre cérebro, ossos, pulmões e fígado (AKRAM *et al.*, 2017).

Propondo uma taxonomia molecular para os cânceres de mama, Perou *et al.* (2000) estabeleceram que a diversidade fenotípica desses tumores pode ser acompanhada por uma diversidade correspondente nos padrões de expressão gênica. Deste modo, observam-se seis subtipos intrínsecos baseados nas diversas combinações da expressão de 50 genes principais (PAM50). Os principais subtipos são o Luminal A e Luminal B. O subtipo luminal A apresenta-se com receptores de estrogênio (RE) e receptores de progesterona (RP) positivos, amplificação e/ou superexpressão de HER2¹ negativa e índice de proliferação celular (Ki-67²) inferior a 14%. O subtipo luminal B pode apresentar RE e EP negativos ou positivos mesmo que expressos em baixos níveis. Sua expressão de HER2 também varia como positiva ou negativa associando-se a um índice Ki-67 maior ou igual a 14%. Tumores com expressão nula dos receptores hormonais associada a superexpressão de HER2 são classificados como HER2 enriquecidos (DAI *et al.*, 2016). Não obstante, tumores cuja expressão de RP, RE e HER2 é negativa são conhecidos como câncer de mama triplo negativo. Os tumores triplo negativos associam-se a uma faixa etária mais jovem e estágios mais avançados ao diagnóstico, além de maior grau nuclear e de atividade mitótica, portanto, pior prognóstico (HON *et al.*, 2016).

Quanto às características genéticas, aproximadamente 30% dos casos com história pessoal e/ou familiar sugestivas de câncer de mama hereditário têm uma mutação genética envolvidas em seu desenvolvimento. Além disso, a maioria dos casos envolve genes do câncer de mama de alta penetrância, a exemplo dos genes: BRCA1, BRCA2, PTEN, TP53, CDH1 e STK11 (SHIOVITZ; KORDE, 2015).

As mutações no gene TP53 poderão resultar na inativação proteína p53, havendo uma regulação anormal do ciclo celular. O que induz às células mutantes evadirem-se da apoptose, culminando em rápida progressão tumoral (BYKOV *et al.*, 2018). Quando essas mutações ou polimorfismos são repassadas pela geração pregressa o surgimento de certos tipos de câncer no probando (paciente índice) pode ocorrer em idade precoce corroborando com a caracterização clássica para a Síndrome de Li-Fraumeni (SLF). Foi somente na década de 90 que o marcador genético mais frequentemente associado à essa síndrome fora referido como as mutações autossômica dominante na linha germinativa do gene TP53 (MALKIN *et al.*, 1990; SRIVASTAVA *et al.*, 1990).

1 Human epidermal growth factor receptor 2 gene, ou, gene do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (FIGUEROA-MAGALHÃES *et al.*, 2014).

2 Proteína amplamente utilizada como marcador da proliferação de células tumorais humanas (SUN; KAUFMAN, 2018).

A SLF é considerada uma das síndromes de predisposição ao câncer mais agressivas atualmente conhecidas, com um caráter altamente penetrante (VOGEL *et al.*, 2017). Em relação ao seu quadro clínico, a SLF apresenta um espectro central de tumores que inclui: sarcomas de tecidos moles, osteossarcomas, carcinomas adrenocorticais, tumores do sistema nervoso central e cânceres de mama femininos de início muito precoce, ocorrendo antes dos 31 anos (FREBOURG *et al.*, 2020). A SLF foi descrita pela primeira vez em 1969 por Frederick P. Li e Joseph F. Fraumeni, responsáveis pela definição dos critérios diagnósticos clássicos da síndrome (LI; FRAUMENI, 1969). As mutações no gene TP53 são encontradas em um quarto dos pacientes da SLF diagnosticados por estes critérios clássicos (GUHA; MALKIN, 2017). Os quais apresentaram constante evolução até a atual versão dos critérios de diagnóstico clínico por Chompret e seus colaboradores em 2009 (TINAT *et al.*, 2009). Achados histopatológicos e de marcadores genéticos moleculares contribuem no aumento da sensibilidade, atingindo assim um diagnóstico mais preciso (DUTZMANN *et al.*, 2019).

A prevalência dessa síndrome é um grande ponto de interrogação, entretanto sabe-se que sua frequência é baixa, estima-se que ocorra em um intervalo de cerca de 1:5.000 (LALLOO *et al.*, 2003) a 1:20.000 (GONZALEZ *et al.*, 2009), ou seja, ocorre entre 0,005% a 0,02% da população. O risco ao desenvolvimento de múltiplos tumores primários encontra-se aumentado nessa síndrome, podendo até 57% dos seus portadores apresentarem uma segunda neoplasia dentro de 30 anos após o diagnóstico do primeiro câncer (BOUGEARD *et al.*, 2015). Acredita-se que a segunda neoplasia também pode desenvolver-se devido à radiação ionizante, a exemplo dos sarcomas (ZHOU *et al.*, 2017). De modo que a radioterapia deve ser uma alternativa terapêutica a ser resguardada sempre que possível entre os portadores da SLF. Há também o risco elevado, cerca de 38%, no desenvolvimento de um terceiro tumor maligno (SCHNEIDER *et al.*, 2019).

Ao contrapor os pacientes acometidos pela SLF de acordo com o seu sexo observamos distinta diferença no que diz respeito ao risco vitalício ao câncer. Nesse contexto, o risco ao câncer no decorrer da vida para os homens é próximo a 75%, mas entre as mulheres chega até quase 100% (CHOMPRET *et al.*, 2000; WU *et al.*, 2006). As diferenças também são bem pronunciadas ao comparar a incidência cumulativa de câncer, a qual nas mulheres soma 50% aos 31 anos de idade e entre os homens, contudo, somente alcança a mesma taxa aos 46 anos de idade. A explicação para resultados tão distintos está no risco maior ao câncer de mama que as mulheres apresentam aos 20 anos de idade, enquanto que nos homens a faixa etária de maior risco encontra-se durante a infância e na idade adulta (MAI *et al.*, 2016). Cerca de 80% de todos

os cânceres em mulheres de 16 a 45 anos portadoras da SLF são casos de câncer de mama, nessas mulheres a penetrância de variantes patogênicas da linha germinativa no gene TP53 é consideravelmente alta, chegando a 84% (PENKERT *et al.*, 2018).

Diversas pesquisas a âmbito nacional têm apresentado resultados promissores ao identificar uma mutação pontual específica no gene TP53 bastante frequente em nossa população, a qual ficou conhecida como R337H (ACHATZ *et al.*, 2007; ACHATZ; HAINAUT; ASHTON-PROLLA, 2009; ACHATZ; ZAMBETTI, 2016; MATHIAS *et al.*, 2020; SEIDINGER *et al.*, 2020). Contudo, tais estudos privilegiam restritamente as populações das regiões sul e sudeste do Brasil, onde a frequência da mutação R337H é de 0,27%, ou seja, muito maior do que qualquer outra mutação descrita até então neste gene (CUSTÓDIO *et al.*, 2013).

A colonização brasileira permitiu a miscigenação de diversas etnias (a citar, nativo americanas, europeias, africanas etc.) ao longo de sua história. Tal perfil populacional pode influenciar diretamente a epidemiologia regional e ser um importante fator a considerar quando julga-se a herança e penetrância das mutações patogênicas ancestrais (KEHDY *et al.*, 2015). As famílias brasileiras portadoras de mutações no gene TP53 costumam apresentar fenótipos diferentes, variando desde poucos ou simples casos de câncer a históricos familiares complexos (FITARELLI-KIEHL *et al.*, 2015).

A presença de múltiplos tumores malignos nos pacientes portadores da síndrome demanda contínuo aperfeiçoamento dos protocolos de vigilância oncológica buscando a prestação de cuidado longitudinal adequado e de melhor custo-benefício. Torna-se indispensável para oferta da melhor qualidade de vida desses pacientes a avaliação de risco ao câncer, aconselhamento genético e definição do correto manejo terapêutico para esses indivíduos (VOLC *et al.*, 2020).

Nesse contexto, um entendimento avançado dos fatores genéticos relacionados ao câncer de mama é essencial. A suspeita de mutações no gene TP53 em mulheres cujo diagnóstico do câncer de mama ocorre em idade inferior aos 46 anos de idade aumenta a margem de intervenções bem-sucedidas tanto para o quadro oncológico atual quanto o futuro (HAHN *et al.*, 2018).

Entre os anos de 1970 a 2008 observou-se um total superior a 225 mil mulheres mortas, com idade entre 20 a 49 anos, pelo câncer de mama. Estima-se que, independentemente da categoria racial/étnica, cada mulher perdeu em média 35 anos de vida em potencial dentro da taxa DALY (Disability Adjusted Life Years – Anos de vida perdidos ajustados por

incapacidade). O câncer de mama é uma doença heterogênea com diferentes morfologias configuradas a partir de diferentes perfis moleculares, cuja diversidade interfere diretamente na incidência, diagnóstico, evolução clínica, tratamento e prognóstico. Apesar de relativamente raro em mulheres jovens, o câncer de mama nessa faixa etária apresenta-se de uma forma mais agressiva, com tumores maiores, prognóstico frequentemente adverso, maior insucesso das terapias hormonais, recorrências locais precoces e pior sobrevida global em comparação às pacientes mais velhas. (EKWUEME *et al.*, 2014).

Torna-se relevante observar que os encargos que recaem para as pacientes acometidas pelo câncer de mama são maiores quando o diagnóstico ocorre ainda em idade precoce. Uma vez que estas mulheres se tornam menos produtivas devido aos efeitos colaterais dos tratamentos (costumeiramente agressivos para a patologia), além dos inúmeros dias perdidos de trabalho para lidar com questões de saúde, reduções nos horários e tarefas de trabalho, consequentemente, salários menores, contudo, associados a grandes gastos com atenção médica e aconselhamentos. Tal cenário traz grande impacto no âmbito macroeconômico de uma sociedade, como visto anteriormente traduzido por perdas de anos produtivos na força de trabalho feminina. Ainda assim, o maior impacto ocorre no ambiente mais íntimo da paciente (IDDRISU; AZIATO; OHENE, 2021).

Um enfoque especial deve ser dado a essas vidas, cuja continuidade depende de estratégias de saúde pública eficazes na atenuação de fatores de risco modificáveis para o câncer de mama, no rastreio e diagnósticos precoces e em terapias individualizadas e humanizadas.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Análise do quadro clínico das pacientes com câncer de mama precoce na cidade de Mossoró-RN entre os anos de 2013 a 2017.

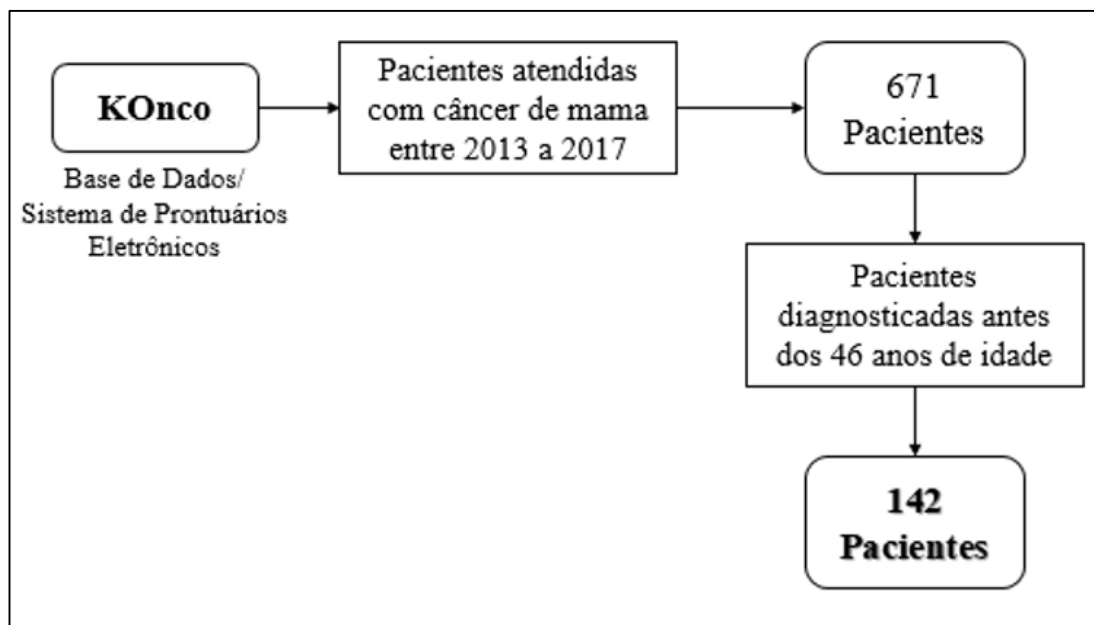
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Definir a frequência de quadros clínicos compatíveis com a síndrome de Li-Fraumeni entre as pacientes acometidas com câncer de mama precoce;
- II. Elencar fatores de risco modificáveis para o câncer de mama mais frequentes nessas populações;
- III. Elencar fatores prognósticos mais relevantes dentro da amostra trabalhada.

4. METODOLOGIA

O estudo em questão apresenta abordagem observacional, longitudinal em retrospectiva. Por meio da qual serão analisados os dados coletados em prontuário eletrônico e núcleo estatístico da Liga Mossoroense de Estudos e Combate ao Câncer (LMECC). Constituem-se como critérios de inclusão: pacientes do sexo feminino com diagnóstico de câncer de mama em idade igual ou inferior a 45 anos. As buscas ocorreram em prontuários gerados no período de 2013 a 2017. A base para a coleta de dados restringiu-se ao sistema de prontuário eletrônico da LMECC, a plataforma KOnco, que existe e é utilizado por esse serviço de saúde desde 2006. Um total de 142 prontuários foram elegidos como válidos para análise (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma da seleção de prontuários válidos para análise.



Para a coleta dos dados, aplicou-se o Questionário Estruturado (Apêndice A) junto ao prontuário eletrônico de cada paciente. O instrumento abordou aspectos sociodemográficos (idade, etnia, naturalidade etc.), antecedentes pessoais (histórico obstétrico, fatores de risco, sintomas e sinais índices, dentre outros) e familiares (histórico oncológico). Também considerou-se informações a respeito de outras patologias existentes e condições clínicas gerais na época do diagnóstico. Para caracterização dos indivíduos com mutações no gene da proteína

p53, ou seja, portadores da (SLF) utilizou-se dos parâmetros diagnósticos mais recentemente descritos (Quadro 1).

Quadro 1 - Critérios de Chompret Versão 2015

Apresentação familiar	Probando com tumor pertencente ao espectro da SLF (ou seja, câncer de mama na pré-menopausa, sarcoma de partes moles, osteossarcoma, tumor do SNC, carcinoma adrenocortical) antes dos 46 anos de idade; Além de pelo menos um parente de primeiro ou segundo grau com tumor da SLF (exceto câncer de mama se o probando apresentar câncer de mama) antes dos 56 anos ou com tumores múltiplos.
Múltiplos tumores primários	Probando com múltiplos tumores (exceto múltiplos de mama), dois dos quais pertencem ao espectro tumoral da SLF e o primeiro ocorrendo antes dos 46 anos.
Tumores raros	Paciente com carcinoma adrenocortical, tumor do plexo coróide ou rabdomiossarcoma do subtipo anaplásico embrionário, independentemente da história familiar.
Câncer de mama de início precoce	Câncer de mama antes dos 31 anos.

Fonte: BOUGEARD *et al.*, 2015;

Notas:

SLF - Síndrome de Li-Fraumeni

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Rio Grande do Norte (CEP - UERN), o qual aprovou-o com o seguinte Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE): 92808418.0.0000.5294. O estudo desenvolveu-se dentro do Programa de Iniciação Científica e Inovação Tecnológica – PIBIC/PIBITI Edital 02/2018 da LMECC.

A coleta de dados realizou-se entre outubro de 2018 a março de 2019 de maneira presencial no setor de registro hospitalar do Centro de Oncologia e Hematologia de Mossoró (Hospital Santa Luzia) filiado à LMEEC. O espaço, assegurado pela instituição, garantia

privacidade e segurança durante o acesso aos prontuários. Caso as informações presentes no prontuário eletrônico não fossem suficientes para contemplar todos os pontos abordados no questionário buscar-se-ia abordar pessoalmente o paciente investigado. O que ocorreria quando o paciente em questão viesse às instalações da LMECC para suas consultas rotineiras e/ou reavaliação clínica. Assim, evitando quaisquer gastos com o deslocamento até o serviço de saúde. Neste momento, então, o pesquisador convidaria o paciente a participar da pesquisa e introduziria o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (Apêndice B), além da prestação de esclarecimentos quanto às possíveis dúvidas no decorrer do processo. No TCLE fica explícito o caráter voluntário da participação dos sujeitos, bem como os aspectos do estudo quanto aos preceitos éticos na pesquisa com seres humanos, que são: a autonomia (tratando os indivíduos em sua dignidade, preservando-os em sua vulnerabilidade através do esclarecimento dos riscos e/ou benefícios os quais o sujeito estará submetido); beneficência (compromisso com o mínimo de riscos e danos, e máximo de benefícios); não maleficência (garantia de evitar danos previsíveis); justiça (considerar o caráter social da pesquisa relacionada aos interesses envolvidos nesta), segundo a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Caso o paciente viesse a aceitar participar, encaminhar-se-ia a uma sala privada onde, tendo assegurada sua privacidade, responderia ao questionário (Apêndice A). Ressalta-se que durante a realização deste estudo, não necessitou-se abordar pessoalmente nenhuma paciente da instituição, uma vez que os registros consultados garantiam em totalidade as informações investigadas. Logo, não aplicou-se, no decorrer da pesquisa, nenhum TCLE a nenhuma paciente.

O único risco ao qual os pacientes submeteram-se trata da exposição de dados sigilosos presentes em seus prontuários, entretanto, garantiu-se a neutralização dessa ameaça através das medidas explicitadas a seguir. Os dados obtidos a partir dos prontuários dos pacientes ficaram sob rigorosa proteção e vigilância (tanto dos pesquisadores, quanto dos funcionários do serviço de saúde) durante a sua consulta, minimizando os riscos acerca do estudo. Com o intuito de preservar a identidade dos pacientes, cada ficha do questionário foi identificada com um número de série e não com o nome ou número do prontuário do paciente. As informações obtidas foram arquivadas em sua versão digital em planilhas protegidas com senha e acesso restrito aos participantes da pesquisa. Todas essas medidas são capazes de evitar o acesso de terceiros às informações, bem como são capazes de evitar a utilização de tais informações em prejuízo dos voluntários da pesquisa. Estes dados serão mantidos de modo sigiloso e com acesso controlado e restrito durante um período de 5 (cinco) anos, sendo eliminados após este período de tempo. Durante a operacionalização do projeto não ocorreram quaisquer danos que porventura

comprometesse o sujeito envolvido no estudo. Mesmo assim, assume-se o compromisso de cumprir qualquer reparo de malefício imediato ou tardio, bem como a cobertura e a compensação aos indivíduos em decorrência da participação nesta pesquisa.

Os benefícios da pesquisa constituem-se na caracterização do perfil epidemiológico do câncer de mama pré-menopausa e da SLF na cidade de Mossoró, onde não há dados satisfatórios acerca dessa síndrome, o que caracteriza o estudo como pioneiro na área. Em um momento futuro essas informações serão capazes de garantir melhoras nos serviços de saúde e assistência a esses pacientes, aumentando sua qualidade de vida em nossa região.

Salienta-se, ainda, algumas limitações da abordagem utilizada no presente estudo. Apesar de permitir excelente imersão na história clínica das pacientes, a análise de prontuários eletrônicos debruça-se em documentos que foram redigidos para propósitos diferentes aos da pesquisa. Deste modo, informações incompletas ou ausentes nestes registros podem ser frequentes. Limitando os resultados da análise ao não apresentar dados íntegros sobre cada uma das variáveis investigadas. Ademais, informações essenciais, como a presença de fatores de risco ao câncer ou histórico familiar, exibem fidedignidade limitada, uma vez que são autorrelatados pela paciente.

Análise de dados ocorreu entre abril de 2019 a março de 2020. Os dados extraídos dos questionários foram tabulados utilizando o “Microsoft Excel™”, no qual editou-se os gráficos e tabelas expostos. Por meio do “IBM® SPSS® Statistics 25” realizou-se análise bivariada (teste qui-quadrado), para determinar a associação entre cada uma das variáveis. Contudo, nos casos em que mais de 20% das células apresentarem frequências esperadas menores que 5, o método de aproximação torna-se inadequado, logo recorreu-se ao teste exato de Fisher favorável à análise de pequenas amostras (KIM, 2017). Em ambos os casos, a hipótese nula (ausência de associação entre as variáveis) somente foi rejeitada diante de valores de P iguais ou inferiores a 5% ($p \leq 0,05$).

5. RESULTADOS

Durante a coleta de dados um total de 142 prontuários foram selecionados dentro dos critérios de inclusão da pesquisa, ou seja, pacientes do sexo feminino, com diagnóstico de câncer de mama em idade igual ou inferior a 45 anos e que foram atendidas pela LMECC entre os anos de 2013 a 2017.

5.1 PERFIL SOCIOECONÔMICO

Dentro da amostra selecionada encontram-se 142 pacientes, todas do sexo feminino, cuja idade varia entre 25 a 45 anos. Cerca de 56,3% (80 pacientes), a maioria delas, encontram-se na faixa etária dos 40 aos 45 anos de idade (Tabela 1). A etnia, autodeclarada, mais frequente descreve como branca (49,3%, ou, 70 pacientes), seguida por parda (39,4%, ou, 56 pacientes) e preta (5,6%, ou, 8 pacientes) (Tabela 1). O estado civil das pacientes caracteriza-se principalmente entre: convivendo com parceiro(a) (45,1%, ou, 64 pacientes), vivendo sozinha (49,30%, ou, 70 pacientes) (Tabela 1).

As pacientes distribuem-se quanto sua escolaridade entre: ensino médio (33,1%, ou, 47 pacientes), ensino fundamental (29,6%, ou, 42 pacientes) e ensino superior (14,8%, ou, 21 pacientes). Na avaliação da naturalidade de cada paciente, optou-se por agrupá-las de acordo com as zonas de desenvolvimento do Rio Grande do Norte (BRASIL, 2011). De modo, que a Região de Desenvolvimento Mossoroense concentra a maioria das pacientes (58,5%, ou, 83 pacientes), seguida pela Região de Desenvolvimento do Médio Oeste (20,4%, ou, 29 pacientes), Região de Desenvolvimento do Alto Oeste (9,2%, ou, 13 pacientes) e Região de Desenvolvimento do Vale do Assú (7,0%, ou 10 pacientes). Outras regiões, de dentro e fora do estado, somam 4,9% (ou, 7 pacientes). As profissões mais frequentemente encontradas são as de dona de casa (29,6%, ou, 42 pacientes) e agricultora (19,0%, ou, 27 pacientes) (Tabela 1).

Tabela 1 - Perfil Socioeconômico das Pacientes

Idade ao Diagnóstico				
Idade ao Diagnóstico	Frequência	Porcentagem (%)	Porcentagem válida (%)	Porcentagem acumulativa (%)
25-29	11	7,7	7,7	7,7

30-34	17	12,0	12,0	19,7
35-39	34	23,9	23,9	43,7
40-45	80	56,3	56,3	100,0
Total	142	100,0	100,0	

Etnia/Cor

Etnia/Cor	Frequência	Porcentagem (%)	Porcentagem válida (%)	Porcentagem acumulativa (%)
Preta	8	5,6	6,0	6,0
Parda	56	39,4	41,8	47,8
Branca	70	49,3	52,2	100,0
Não Declarado	8	5,6		
Total	142	100,0		

Estado Civil

Estado Civil	Frequência	Porcentagem (%)	Porcentagem válida (%)	Porcentagem acumulativa (%)
Vivem Sozinhas	70	49,30	52,2	52,2
Convivem com Parceiro(a)	64	45,1	47,8	89,6
Não Declarado	8	5,6		
Total	142	100,0		

Escolaridade

Escolaridade	Frequência	Porcentagem (%)	Porcentagem válida (%)	Porcentagem acumulativa (%)
Ensino Fundamental	42	29,6	38,2	38,2
Ensino Médio	47	33,1	42,7	80,9
Ensino Superior	21	14,8	19,1	100,0
Não Declarado	32	22,5		
Total	142	100,0		

Naturalidade

Naturalidade	Frequência	Porcentagem (%)	Porcentagem válida (%)	Porcentagem acumulativa (%)
RD Mossoroense	83	58,5	58,5	58,5
RD Médio Oeste	29	20,4	20,4	78,9
RD do Vale do Assu	10	7,0	7,0	85,9
RD do Alto Oeste	13	9,2	9,2	95,1
Outros	7	4,9	4,9	100,0
Total	142	100,0	100,0	

Ocupação Profissional				
Ocupação Profissional	Frequência	Porcentagem (%)	Porcentagem válida (%)	Porcentagem acumulativa (%)
Dona de Casa	42	29,6	30,9	30,9
Agricultora	27	19,0	19,9	50,7
Vendedora	11	7,7	8,1	58,8
Administradora	7	4,9	5,1	64,0
Autônoma	6	4,2	4,4	68,4
Secretária	5	3,5	3,7	72,1
Outros	38	26,8	27,9	100,0
Não Declarado	6	4,2		
Total	142	100,0		

Nota:

RD - Região de Desenvolvimento

5.2 HITÓRICO MÉDICO FAMILIAR

Destaca-se que mais de um quinto da nossa amostra total, 29 pacientes, não dispõem de dados acerca do seu histórico familiar. Ademais, um total de 34,5%, ou, 49 das pacientes apresentavam histórico familiar positivo para malignidades. Quando aplicados os critérios de suspeita clínica para a SLF (BOUGEARD *et al.*, 2015), 9,15%, ou seja, 13 pacientes apresentam tumores mamários com menos de 31 anos de idade ao diagnóstico (Tabela 2), assim como descrito pelos Critérios de Chompret versão 2015 (Quadro 1).

Tabela 2 - Pacientes Portadoras da SLF

PACIENTES	Idade	Fatores de Risco	Sinal Índice	Prognóstico	Anatomopatológico	Estadiamento	Subtipo Molecular	BI-RADS
Paciente 01	28	ND	Autoexame	Em Tratamento	CDIS	ND	Luminal A	6
Paciente 02	27	Nenhum	Autoexame	Óbito	CDI	IV T2N2M1	Triplo Negativo	4C
Paciente 03	26	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Paciente 04	28	Obesidade	Autoexame	Em Tratamento	CDI	IIIA T3N1M0	HER2 Enriquecido	4C
Paciente 05	29	Obesidade Etilismo	Encaminhada	Em Tratamento	CDI	IA T1bN0M0	Triplo Negativo	4A
Paciente 06	25	Obesidade	Autoexame	Óbito	CDIS	IV T3N2aM1	Luminal B	5
Paciente 07	29	Nenhum	Autoexame	Em Tratamento	CDI	IIA T3N0MX	Luminal A	5
Paciente 08	25	Obesidade	Autoexame	Óbito	CDI	IIIC T3N3M1	ND	ND
Paciente 09	30	Nenhum	ND	Em Tratamento	CDI	IIIA T2N2M1	Luminal A	ND
Paciente 10	29	Obesidade	Autoexame	Óbito	CDI + CDIS	IIIA T3N1M0	HER2 Enriquecido	4C
Paciente 11	28	Nenhum	Autoexame	Em Tratamento	CDI	IIIA T3N1MX	Luminal A	4C
Paciente 12	30	Obesidade	Autoexame	Óbito	CDI + CDIS	IV T4BN2M1	Luminal B	ND
Paciente 13	27	Obesidade	Autoexame	Em Tratamento	CLI	I T1CN0M0	Luminal B	4B

Nota:

CDI – Carcinoma Ductal Invasivo; CDIS – Carcinoma Ductal *In Situ*; CLI – Carcinoma Lobular Invasivo; ND – Não Declarado;

5.3 HISTÓRICO MÉDICO PESSOAL

As voluntárias selecionadas pelo estudo distribuem-se da seguinte forma, no que diz respeito ao ano em que ocorreu a sua primeira consulta com os serviços da LMECC: 2014 (28,2%, ou, 40 pacientes), 2015 e 2016 (21,1%, cada, ou, 30 pacientes), 2013 (20,4%, ou 29, pacientes) e 2017 (9,2%, ou, 13 pacientes). A maioria (31,0%, ou, 44 pacientes) delas apresentam dois filhos em seu histórico obstétrico (Tabela 3). Apenas 9,9% (14 pacientes) delas não têm filhos (Tabela 3).

Tabela 3 - Histórico Obstétrico

Histórico de Gestações				
Histórico de Gestações	Frequência	Porcentagem (%)	Porcentagem válida (%)	Porcentagem acumulativa (%)
Nuligesta	13	9,2	11,7	11,7
1	14	9,9	12,6	24,3
2	42	29,6	37,8	62,2
3	26	18,3	23,4	85,6
4 ou mais	16	11,3	14,4	100,0
Não Declarado	31	21,8		
Total	142	100,0		
Histórico de Partos				
Histórico de Partos	Frequência	Porcentagem (%)	Porcentagem válida (%)	Porcentagem acumulativa (%)
Nuligesta	14	9,9	12,6	12,6
1	22	15,5	19,8	32,4
2	44	31,0	39,6	72,1
3	25	17,6	22,5	94,6
4 ou mais	6	4,2	5,4	100,0
Não Declarado	31	21,8		
Total	142	100,0		
Histórico de Abortamentos				
Histórico de Abortamentos	Frequência	Porcentagem (%)	Porcentagem válida (%)	Porcentagem acumulativa (%)
Nenhum	86	60,6	77,5	77,5
1	17	12,0	15,3	92,8
2 ou mais	8	5,6	7,2	100,0
Não Declarado	31	21,8		
Total	142	100,0		

5.3.1 Histórico Oncológico

Ao consultar a existência de fatores de risco conhecidos para o câncer, boa parte das pacientes (65,5%, ou, 93 pacientes) indicavam a presença de algum fator oncogênico. Sendo o mais frequente dentre estes, a obesidade. Cujas frequências totaliza 53,5% (ou, 76 pacientes) na amostra gerada. Segue-se, com destaque, a presença de etilismo (16,9%, ou, 24 pacientes) e tabagismo (11,3%, ou, 16 pacientes).

O impacto da obesidade como principal fator de risco nas pacientes analisadas traduz-se, além da frequência, em uma correlação estatisticamente relevante quando posta à prova pelo Teste Qui-quadrado de Pearson ($p = 0,001$) (Tabela 3). Ao aplicar-se o Teste Qui-quadrado de Pearson, desta vez associando-se a obesidade com o status do receptor de estrogênio nas amostras tumorais (Tabela 3), chegamos ao valor de $p = 0,598$. Impossibilitando-se, desta forma, a refutação da hipótese nula de correlação entre as variáveis. Apesar da alta prevalência de obesidade na amostra trabalhada, a associação entre este fator de risco e a implementação de terapêuticas não medicamentosas (acompanhamento com profissionais nutricionista e educador físico) demonstra-se positiva e estatisticamente significativa ($p < 0,001$) (Tabela 4).

Tabela 4 - Tabulação Cruzada: Obesidade, Fatores de Risco, Receptor de Estrogênio, Acompanhamento Nutricional e Acompanhamento com Educador Físico

	Obesidade					
	Ausente		Presente		χ^2	<i>p valor</i>
Presença de Fatores de Risco ao Câncer	N	%	N	%	64,159	0,000
Ausente	30	63,8	0	0,0		
Presente	17	36,2	76	100,0		
Total	47	100	76	100		
Receptor de Estrogênio	N	%	N	%	χ^2	<i>p valor</i>
Positivo	24	68,6	45	63,4	0,278	0,598
Negativo	11	31,4	26	36,6		
Total	35	100	71	100		
Acompanhamento Nutricional	N	%	N	%	χ^2	<i>p valor</i>

Ausente	18	47,4	2	5,0	18,347	0,000
Presente	20	52,6	38	95,0		
Acompanhamento com Educador Físico	N	%	N	%	χ^2	<i>p</i> valor
Ausente	24	63,2	9	22,5	13,198	0,000
Presente	14	36,8	31	77,5		
Total	38	100	40	100		

O acompanhamento com educador físico pela paciente correlacionou-se com menor incidência de metástases ($p = 0,020$), em especial óssea ($p = 0,006$) e hepática ($p = 0,016$) (Tabela 5).

Tabela 5 - Tabulação Cruzada: Acompanhamento com Educador Físico x Metástase, Metástase Óssea e Metástase Hepática

	Atividade Física					
	Ausente		Presente		χ^2	<i>p</i> valor
Metástases	N	%	N	%	7,791	0,020
Ausente	19	54,3	26	59,1		
Presente	10	28,6	3	6,8		
Avaliação Impossível/ Dispensável	6	17,1	15	34,1		
Total	35	100,0	44	100,0		
Metástase Óssea	N	%	N	%	χ^2	<i>p</i> valor
Ausente	26	70,3	42	93,3	7,628	0,006
Presente	11	29,7	3	6,7		
Total	37	100,0	45	100,0		
Metástase Hepática	N	%	N	%	χ^2	<i>p</i> valor
Ausente	32	86,5	45	100,0	6,476	0,016 ^a
Presente	5	13,5	0	0,0		
Total	37	100,0	45	100,0		

Nota:

^a: Obtido através do Teste Exato de Fisher.

Há íntima relação entre a prevalência do tabagismo e a evolução com metástase óssea ($p = 0,025$), vale ressaltar que o tabagismo também implicou em estadiamento mais avançado ao momento do diagnóstico ($p = 0,049$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Tabulação Cruzada: Tabagismo x Metástase Óssea e Estadiamento

	Tabagismo					
	Ausente		Presente		χ^2	<i>p</i> valor
Metástase Óssea	N	%	N	%	7,447	0,025 ^a
Ausente	80	77,7	16	100,0		
Presente	23	22,3	0	0,0		
Total	103	100,0	16	100,0		
Estadiamento	N	%	N	%	χ^2	<i>p</i> valor
I	16	16,3	1	6,3	7,269	0,049 ^a
II	36	36,7	5	31,3		
III	29	29,6	10	62,5		
IV	17	17,3	0	0,0		
Total	98	100,0	16	100,0		

Nota:

^a: Obtido através do Teste Exato de Fisher.

Quando questionadas sobre os sinais ou sintomas que motivaram-nas a procurar um médico, a maioria das pacientes (51,41%, ou, 73 pacientes) alegaram que a consulta foi motivada por alterações percebidas na palpação ou inspeção durante o autoexame das mamas. Cerca de 19,72% (ou, 28 pacientes), da amostra total, foi encaminhada para o serviço após consulta anterior com profissional de saúde. Desde sua primeira consulta, a maior parte das pacientes (21,83%, ou, 31 pacientes), apresenta achados mamográficos consistentes com BI-

RADS³ níveis 5 e 6, ou seja, imagens altamente sugestivas ou comprovadas de malignidades (Tabela 7).

Tabela 7 - Tabulação Cruzada: Sintoma/Sinal que Levou à Ida ao Médico x BI-RADS

	Sintoma/Sinal que Levou à Ida ao Médico									
	Alterações Cutâneas na(s) mama(s)		Encaminhada por Especialista		Nódulo à Palpação em Autoexame		Outros		χ^2	<i>p</i> valor
BI-RADS	N	%	N	%	N	%	N	%	19,891	0,022 ^a
1-3: Negativo a provavelmente benigno	0	0,0	5	17,9	8	12,1	2	33,3		
4A: Baixa suspeição de malignidade	0	0,0	5	17,9	11	16,7	1	16,7		
4B: Intermediária suspeição de malignidade	0	0,0	7	25,0	13	19,7	1	16,7		
4C: Moderada suspeição de malignidade	0	0,0	3	10,7	20	30,3	0	0,0		
5-6: Altamente sugestivo a comprovadamente maligno	7	100,0	8	28,6	14	21,2	2	33,3		
Total	7	100,0	28	100,0	66	100,0	6	100,0		

Nota:

³ Breast Imaging Reporting and Data System, ou Sistema de Relatórios e Dados de Imagens da Mama (SPAK *et al.*, 2017).

^a: Obtido através do Teste Exato de Fisher.

O diagnóstico do câncer de mama motivado pelo autoexame também apresentou, em nossa amostra, associação com Estadiamento mais avançado ao diagnóstico ($p = 0,040$), pior prognóstico ($p = 0,019$) e metástase hepática mais frequente ($p = 0,007$) (Tabela 8).

Tabela 8 - Tabulação Cruzada: Sintoma/Sinal que Levou à Ida ao Médico x Estadiamento, Prognóstico e Metástase Hepática

	Sintoma/Sinal que Levou à Ida ao Médico									
	Alterações Cutâneas na(s) mama(s)		Encaminhada por Especialista		Nódulo à Palpação em Autoexame		Outros		χ^2	<i>p valor</i>
Estadiamento	N	%	N	%	N	%	N	%	15,777	0,040 ^a
I	1	11,1	6	22,2	8	11,8	3	37,5		
II	1	11,1	11	40,7	26	38,2	1	12,5		
III	3	33,3	8	29,6	26	38,2	1	12,5		
IV	4	44,4	2	7,4	8	11,8	3	1,2		
Total	9	100,0	27	100,0	68	100,0	8	100,0		
Prognóstico	N	%	N	%	N	%	N	%	χ^2	<i>p valor</i>
Em tratamento	1	12,5	10	35,7	34	53,1	1	12,5	17,497	0,019 ^a
Encaminhada/ Perda de Seguimento	0	0,0	5	17,9	3	4,7	1	12,5		
Óbito	3	37,5	5	17,9	14	21,9	5	62,5		
Sem Evidências da Doença Atual	4	50,0	8	28,6	13	20,3	1	12,5		
Total	8	100,0	28	100,0	64	100,0	8	100,0		

Metástase Hepática	N	%	N	%	N	%	N	%	χ^2	<i>p</i> valor
Ausente	9	90,0	31	96,9	63	91,3	4	50,0	10,725	0,007 ^a
Presente	1	10,0	1	3,1	6	8,7	4	50,0		
Total	10	100,0	32	100,0	69	100,0	8	100,0		

Nota:

^a: Obtido através do Teste Exato de Fisher.

O índice BI-RADS, por sua vez, quando mais avançado esteve associado a maior frequência obesidade ($p = 0,017$), metástases ($p = 0,030$) e pior performance clínica dentro da Escala Karnofsky ($p = 0,014$) (Tabela 9).

Tabela 9 - Tabulação Cruzada: BI-RADS x Obesidade, Metástases e Performance Clínica

	Sintoma/Sinal que Levou à Ida ao Médico											
	1-3		4A		4B		4C		5-6		χ^2	<i>P</i> valor
Obesidade	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	11,879	0,017 ^a
Ausente	8	61,5	9	50,0	4	18,2	11	47,8	7	22,6		
Presente	5	38,5	9	50,0	18	81,8	12	52,2	24	77,6		
Total	13	100,0	18	100,0	22	100,0	23	100,0	31	100,0		
Metástase	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	χ^2	<i>P</i> valor
Ausente	9	75,0	9	56,3	15	68,2	18	78,3	12	38,7	15,806	0,030 ^a
Presente	2	16,7	0	0,0	3	13,6	1	4,3	7	22,6		
Avaliação Impossível/ Desnecessária	1	8,3	7	43,8	4	18,2	4	17,4	12	38,7		
Total	12	100,0	16	100,0	22	100,0	23	100,0	31	100,0		
Performance Clínica	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	χ^2	<i>P</i> valor
100%	7	87,5	5	100,0	4	40,0	6	33,3	7	53,8	15,828	0,014 ^a

90%	1	12,5	0	0,0	4	40,0	12	66,7	4	30,8		
≤ 80%	0	0,0	0	0,0	2	20,0	0	0,0	2	15,4		
<u>Total</u>	8	100,0	5	100,0	10	100,0	18	100,0	13	100,0		

Nota:

^a: Obtido através do Teste Exato de Fisher.

5.4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Dentro da classificação proposta pelo Código Internacional de Doenças décima versão (CID-10), as localizações mais frequentes em nossa amostra condizem à Neoplasia Maligna do Quadrante Superior Externo da Mama - C50.4 - (26,8%, ou, 38 pacientes) e Neoplasia Maligna da Porção Central da Mama - C50.1 - (23,9%, ou, 34 pacientes). A maioria das pacientes apresentava-se com estadiamento inicial estágio III (29,6%, ou, 42 pacientes) e estágio II (28,9%, ou, 41 pacientes). Cerca de 16,2%, ou 23 das pacientes, evoluíram com metástase.

Pode-se observar maior frequência de metástase associada ao histórico familiar oncológico positivo ($p = 0,009$), o receptor HER2 positivo ($p = 0,011$) e o subtipo molecular Luminal B ($p = 0,019$) (Tabela 10).

Tabela 10 - Tabulação Cruzada: Metástase x Histórico Familiar Oncológico, Receptor HER2 e Subtipo Molecular

	Metástase							
	Ausente		Presente		Avaliação Impossível/ Dispensável		χ^2	<i>p</i> <i>valor</i>
Histórico Familiar Oncológico	N	%	N	%	N	%	9,523	0,009
Negativo	39	68,4	8	47,1	10	34,5		
Positivo	18	31,6	9	52,9	19	65,5		
Total	57	100,0	76	100,0	29	100,0		

Receptor HER2	N	%	N	%	N	%	χ^2	<i>p</i> valor
Positivo	12	19,4	9	53,3	10	37,0	9,029	0,011 ^a
Negativo	50	80,6	7	43,8	17	63,0		
Total	62	100,0	16	100,0	27	100,0		
Subtipo Molecular	N	%	N	%	N	%	χ^2	<i>p</i> valor
Triplo Negativo	14	22,6	4	25,0	5	18,5	14,345	0,019
Luminal A	31	50,0	1	6,3	11	40,7		
HER2 Enriquecido	5	8,1	2	12,5	4	14,8		
Luminal B	12	19,4	9	56,3	7	25,9		
Total	62	100,0	16	100,0	27	100,0		

Nota:

^a: Obtido através do Teste Exato de Fisher.

A metástase em sistema nervoso central (SNC) esteve mais frequentemente associada às pacientes mais velhas da amostra, especialmente maiores de 30 anos ($p = 0,022$), bem como tumores do subtipo molecular Luminal B ($p < 0,001$) (Tabela 11).

Tabela 11 - Tabulação Cruzada: Metástase em Sistema Nervoso Central (SNC) x Idade ao Diagnóstico e Subtipo Molecular

	Metástase em SNC					
	Ausente		Presente		χ^2	<i>p valor</i>
Idade ao Diagnóstico	N	%	N	%	8,224	0,022 ^a
25-29	9	7,6	1	7,7		
30-34	11	9,3	5	38,5		
35-39	27	22,9	3	23,1		
40-45	71	60,2	4	30,8		

Total	118	100,0	13	100,0		
Subtipo Molecular	N	%	N	%	χ^2	<i>p</i> valor
Triplo Negativo	22	22,4	1	8,3	18,497	0,000
Luminal A	47	48,0	0	0,0		
HER2 Enriquecido	9	9,2	2	16,7		
Luminal B	20	20,4	9	75,0		
Total	98	100,0	12	100,0		

Nota:

^a: Obtido através do Teste Exato de Fisher.

A metástase hepática esteve mais ausente quando associada à etnia branca ($p = 0,023$) e mais presente em tumores com receptor HER2 presente ($p = 0,007$) (Tabela 12).

Tabela 12 - Tabulação Cruzada: Metástase Hepática x Etnia/Cor e Receptor HER2

	Metástase Hepática					
	Ausente		Presente		χ^2	<i>p valor</i>
Etnia/Cor	N	%	N	%	7,171	0,023 ^a
Preta	5	4,5	3	25,0		
Parda	48	42,9	6	50,0		
Branca	59	52,7	3	25,0		
Total	112	100,0	12	100,0		
Receptor HER2	N	%	N	%	χ^2	<i>p valor</i>
Positivo	26	25,5	6	75,0	7,853	0,007 ^a
Negativo	76	74,5	2	25,0		
Total	102	100,0	8	100,0		

Nota:

^a: Obtido através do Teste Exato de Fisher.

Estadiamentos mais avançados estavam mais associados a CDIs, enquanto que CDISs apresentavam classificações mais brandas ($p = 0,001$) (Tabela 13). Quanto à influência do perfil

imunohistoquímico do tumor e o estadiamento, houve forte correlação entre o subtipo molecular HER2 enriquecido e tumores em estágios mais avançados ao diagnóstico ($p = 0,005$) (Tabela 13).

Tabela 13 - Tabulação Cruzada: Estadiamento x Descrição Anatomopatológica e Subtipos Moleculares

	Estadiamento									
	I		II		III		IV		χ^2	<i>p</i> <i>valor</i>
Descrição Anatomopa- tológica	N	%	N	%	N	%	N	%	27,554	0,001 ^a
CDI	9	50,0	19	47,5	29	72,5	10	62,5		
CDIS	7	38,9	4	10,0	0	0,0	1	6,3		
CDI & CDIS	0	0,0	10	25,0	8	20,0	3	18,8		
Carcinoma Misto	1	5,6	5	12,5	0	0,0	1	6,3		
Outros	1	5,6	2	5,0	3	7,5	1	6,3		
Total	18	100,0	40	100,0	40	100,0	16	100,0		
Subtipo Molecular	N	%	N	%	N	%	N	%	χ^2	<i>p</i> <i>valor</i>
Triplo Negativo	1	6,3	8	20,5	10	27,0	4	30,8	21,735	0,005 ^a
Luminal A	8	50,0	22	56,4	13	35,1	0	0,0		
HER2 Enriquecido	3	18,8	1	2,6	5	13,5	2	15,4		
Luminal B	4	25,0	8	20,5	9	24,3	7	53,8		
Total	16	100,0	39	100,0	37	100,0	13	100,0		

Nota:

^a: Obtido através do Teste Exato de Fisher.

CDI: Carcinoma Ductal Invasivo

CDIS: Carcinoma Ductal *In Situ*

5.5 CLASSIFICAÇÃO TUMORAL

À análise anatomopatológica a maioria das peças apresenta características referentes ao CDI, o qual apresenta-se com uma frequência de 51,4% (ou, 73 pacientes). Ademais, em 15,5% dos casos (ou, 22 pacientes) o CDI e o CDIS aparecem associados. O CDIS ocorre em 12,0% dos casos (ou, 17 pacientes) de maneira isolada.

Ao analisarmos os receptores tumorais (receptor de estrogênio, receptor de progesterona e HER2) por meio de estudo imuno-histoquímico pode-se classificar cada uma das peças de acordo com seu subtipo molecular. O subtipo luminal A aparece em 33,1% dos casos (ou, 47 pacientes), sendo o mais frequente. Seguindo-se pelo subtipo luminal B (20,4%, ou, 29 pacientes), triplo negativo (17,6%, ou, 25 pacientes) e HER2 enriquecido (7,7%, ou, 11 pacientes). Quando avalia-se a taxa de proliferação tumoral, percebe-se que a maioria das amostras (31,0%, ou, 44 pacientes) apresenta um índice de KI-67 igual ou inferior a 40%.

Quando correlaciona-se os subtipos moleculares presentes em nossa amostra com o estadiamento apresentado (Tabela 12) percebe-se associação estatisticamente significativa através do teste de Fisher ($p = 0,005$).

A ausência de receptores HER2 associou-se a um melhor prognóstico entre as pacientes ($p = 0,035$) (Tabela 14). Por sua vez, tumores com receptores hormonais presentes, associaram-se a prognóstico mais favorável, quer seja pela presença de receptores de estrogênio ($p = 0,037$), quer seja pela presença de receptores de progesterona ($p = 0,008$) (Tabela 14).

Tabela 14 - Tabulação Cruzada: Prognóstico x Receptor de Estrogênio, Receptor de Progesterona e HER2

	Prognóstico									
	Em Tratamento		Encaminhada /Perda de Seguimento		Óbito		Sem Evidências da Doença Atual		χ^2	<i>p valor</i>
Receptores de Estrogênio	N	%	N	%	N	%	N	%	8,132	0,037 ^a

Positivo	36	78,3	4	57,1	10	45,5	15	57,7		
Negativo	10	21,7	3	42,9	12	54,5	11	42,3		
Total	46	100,0	7	100,0	22	100,0	26	100,0		
Receptores de Progesterona	N	%	N	%	N	%	N	%	11,241	0,008 ^a
Positivo	36	78,3	3	42,9	9	40,9	14	53,8		
Negativo	10	21,7	4	57,1	13	59,1	12	46,2		
Total	46	100,0	7	100,0	22	100,0	26	100,0		
HER2	N	%	N	%	N	%	N	%	8,162	0,035 ^a
Positivo	13	28,3	0	0,0	11	50,0	5	19,2		
Negativo	33	71,7	7	100,0	11	50,0	21	80,8		
Total	46	100,0	7	100,0	22	100,0	26	100,0		

Nota:

^a: Obtido através do Teste Exato de Fisher.

Idades mais avançadas ao diagnóstico apresentaram maior frequência de receptores de estrogênio ($p = 0,012$) e progesterona ($p = 0,036$) positivos em nossa amostra (Tabela 15).

Tabela 15 - Tabulação Cruzada: Idade ao Diagnóstico x Receptores Hormonais

	Idade ao Diagnóstico									
	25-29		30-34		35-39		40-45		χ^2	<i>p</i> valor
Receptores de Estrogênio	N	%	N	%	N	%	N	%	10,391	0,012 ^a
Positivo	5	55,6	11	73,3	11	40,7	46	75,4		
Negativo	4	44,4	4	26,7	16	59,3	15	24,6		
Total	9	100,0	15	100,0	27	100,0	61	100,0		
Receptores de Progesterona	N	%	N	%	N	%	N	%	8,335	0,036 ^a
Positivo	5	55,6	8	53,3	11	40,7	44	72,1		

Negativo	4	44,4	7	46,7	16	59,3	17	27,9		
Total	9	100,0	15	100,0	27	100,0	61	100,0		

Nota:

^a: Obtido através do Teste Exato de Fisher.

5.6 TRATAMENTO E EVOLUÇÃO

A maioria das pacientes (23,2%, ou, 33 pacientes) apresentava performance clínica de 100% dentro da Escala Karnofsky, ou seja, sem sinais, queixas ou evidências clínicas da doença. Dentre as modalidades de tratamento, 84,5% (ou, 120 pacientes) necessitaram de cirurgia, 67,6% (ou, 96 pacientes) foram submetidas à radioterapia, 61,3% (ou, 87 pacientes) realizaram quimioterapia adjuvante e apenas 43,7% (ou, 62 pacientes) receberam quimioterapia neoadjuvante.

Expressiva parcela das pacientes, 35,9% (ou, 51 pacientes) ainda encontravam-se em tratamento ao término da análise de dados. A evolução para a ausência de evidências da doença aos exames clínico e complementares foi alcançada por 21,1% (ou, 30) dos casos. O óbito apresentou-se como desfecho para 19,0% (ou, 27) dos casos. E em 8,5% (ou, 12) deles houve perda de seguimento ou encaminhamento para serviços de referência em outras localidades.

6. DISCUSSÃO

6.1 FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO AO CÂNCER DE MAMA

No presente estudo a obesidade foi caracterizada como Índice de Massa Corpórea (IMC) igual ou superior a 30 kg/m². Em todo o mundo, a obesidade continua sendo um dos maiores problemas de saúde pública. Estando associado a uma maior incidência, não apenas do câncer (como demonstrado na Tabela 4), mas também de outras doenças como diabetes e hipertensão. Cerca de 15% das mulheres, dentro da população mundial, com mais de 18 anos de idade foram diagnosticadas como obesas em 2014 (ARROYO-JOHNSON; MINCEY, 2016). No Brasil, dentre as mulheres com mais de 18 anos de idade, 24,4%, mais de um terço da amostra pesquisada, foram diagnosticadas com obesidade. A prevalência média entre a faixa etária que compreende dos 18 aos 44 anos de idade pode ser calculada em 19,27%, exibindo gradual associado ao avançar da idade (IBGE, 2015).

A obesidade está associada a um maior risco de desenvolver câncer de mama e a um pior desfecho da doença em mulheres de todas as idades (PICON-RUIZ *et al.*, 2017). Mais precisamente, a adiposidade central e elevada circunferência da cintura são considerados preditores independentes para o câncer de mama em mulheres que estão na pré-menopausa (AMADOU *et al.*, 2013; BANDERA *et al.*, 2015; HARDING *et al.*, 2015; KABAT *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2013). A associação entre a maior incidência do câncer de mama em mulheres obesas é melhor descrita nas pacientes que apresentam-se na pós-menopausa, contudo alguns estudos já abordam-na como importante fator de risco também nas pacientes que encontram-se na pré-menopausa (CECCHINI *et al.*, 2012; KAWAI *et al.*, 2014).

Ressalta-se que o padrão de apresentação dos tumores mamários ocorre de maneira distinta nestas duas populações (mulheres na pré-menopausa e mulheres na pós-menopausa). A menor associação de tumores com receptor de estrogênio presentes nos casos de câncer mamário em obesas antes da menopausa e maior associação com o subtipo molecular triplo negativo (JOHN *et al.*, 2015; MA *et al.*, 2006; NAGRANI *et al.*, 2016). Entretanto, todos estes estudos utilizam como parâmetro diagnóstico para a obesidade medidas da circunferência da cintura e/ou razão cintura quadril. Variáveis divergentes da aplicada em nossa análise. Isto pode explicar a impossibilidade de se aplicar correlação positiva entre o status dos receptores hormonais de nossas pacientes e a presença de obesidade (Tabela 4).

Medidas antropomórficas e ganho de peso também têm sido propostos como fatores relacionados ao prognóstico do câncer de mama. Após o início do tratamento, o ganho de peso pode ser comum em até 96% das pacientes (DEMARK-WAHNEFRIED; CAMPBELL; HAYES, 2012; VANCE *et al.*, 2011), com maior impacto nas medidas antropomórficas das mulheres na pré-manopausa, nas submetidas à quimioterapia e nas que já apresentavam sobrepeso ao momento do diagnóstico (NICHOLS *et al.*, 2009). Tal ganho de peso, associa-se inversamente à sobrevida livre da doença, numa proporção tal que um aumento superior a 5,9 kg corresponde a um risco 1,6 vezes maior de morte (CHLEBOWSKI; AIELLO; MCTIERNAN, 2002; KROENKE *et al.*, 2005).

Uma vez abordadas pelos serviços da LMECC, 40,8% (ou, 58) das pacientes iniciaram acompanhamento com profissional nutricionista e 31,7% (ou, 45 pacientes) estabeleceram acompanhamento frequente com educador físico em seus quadros. A ágil atuação da equipe multidisciplinar do serviço em questão é uma vantagem que se expressa na forte correlação positiva ($p = 0,001$) entre a presença da obesidade e a instituição de mudanças no estilo de vida da paciente (Tabela 4).

6.2 AUTOEXAME MAMÁRIO

Observamos que mulheres que procuravam o serviço após alteração ao autoexame mamário chegavam com tumores mais avançados pela classificação BI-RADS, se comparadas aquelas que foram encaminhadas por um especialista. O que observamos descrito na Tabela 7 encontra embasamento na literatura médica consultada (GRADISHAR *et al.*, 2020).

O autoexame das mamas é uma das estratégias de prevenção primária mais fundamentais, baratas e de fácil aplicação contra o câncer. Especialmente durante campanhas (outubro rosa) é oferecido treinamento para sua realização, contudo falhas em sua execução pela paciente leiga podem ser frequentes e impedi-lo de alcançar sua total eficácia. Especialmente no que diz respeito à frequência de sua aplicação, uma vez que 35,2% das mulheres não realizam o exame mensalmente e cerca de 61,8% acabam por não lembrar de aplicá-lo nas datas corretas (OHL *et al.*, 2016). Nesse contexto, efeitos negativos podem ser desencadeados pelo rastreamento do câncer que utilize exclusivamente o autoexame, uma vez que proporciona falsa sensação de segurança e cobertura, levando essas pacientes a crer que não necessitam complementar a técnica com visitas frequentes aos serviços de saúde e realização de exames complementares, especialmente se são jovens (BRASIL, 2006).

6.3 SUBTIPO MOLECULAR DO TUMOR MAMÁRIO

Assim como indicado na Tabela 13, os subtipos moleculares triplo negativo e HER2 enriquecido como os mais frequentes em estágios avançados, portanto mais agressivos, assim como indicado pela literatura (HARBECK *et al.*, 2019).

6.4 PACIENTES COM QUADRO CLÍNICO SUSPEITO PARA SLF

Na Tabela 2 apresentamos uma compilação de dados para as pacientes que se enquadram nos critérios de Chompret para síndrome de Li-Fraumeni (BOUGEARD *et al.*, 2015). Por meio dos quais conseguiu-se reduzir em 90,84% a amostra inicial, selecionando apenas 13 casos com características clínicas altamente suspeitas para mutações no gene da proteína p53. Características que descrevem-se como casos de câncer de mama diagnosticados antes de seus 31 anos de idade em todas as 13 pacientes selecionadas. Diante do cenário em que tais mutações foram descritas com mais frequência do que esperava-se na população brasileira (CUSTÓDIO *et al.*, 2013; MATHIAS *et al.*, 2020; SEIDINGER *et al.*, 2020), a coleta de informações diversificadas e adequadas à realidade dos habitantes da nossa região torna-se substancial. Permitindo assim melhor análise de custo-efetividade para a triagem de quadros clínicos coincidentes com as manifestações da SLF. Para além disso, a identificação de tais variantes em um paciente oportuniza o manejo adequado de seus familiares, os quais, através do teste genético em caráter preditivo, poderão identificar possível tendência ao surgimento de neoplasias malignas com boa margem de tempo para a implementação precoce de medidas preventivas (VIEIRA *et al.*, 2021).

Para as pacientes descritas, o diagnóstico de câncer de mama precoce chegou em uma idade na qual estão trabalhando ativamente para realizar seus sonhos. É um ciclo da vida cujo foco está na ascensão profissional, construção familiar, aperfeiçoamento acadêmico, conquista da independência financeira. O tratamento exigido para esse diagnóstico impõe uma grande barreira para a continuidade desses projetos ou a impossibilidade de realiza-los quando, mesmo sendo feito todo o possível, o óbito não pode ser evitado.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Destaca-se a frequente associação da obesidade com os quadros de câncer de mama. Estratégias de combate à obesidade e incentivo à perda de peso trariam benefícios não apenas para a redução de risco ao câncer, mas também a outras doenças associadas, bem como no aumento das chances de prognóstico favorável para pacientes oncológicas obesas. Tais medidas ganham maior relevância quando praticadas por equipe multidisciplinar no âmbito da atenção e prevenção primária a saúde, afim de manejar, em tempo hábil, os riscos aos quais a paciente está exposta. Além da obesidade, o manejo precoce de outros fatores oncogênicos deve ser implementado no contexto das pacientes acometidas por síndromes de predisposição hereditária ao câncer, como é o caso da SLF.

A triagem deste recorte de pacientes pode tornar-se bastante cara e inviável quando recorre-se apenas a exames genéticos. Contudo, a presente pesquisa demonstrou que através da aplicação dos critérios clínicos de Chompret para a detecção de quadros suspeitos da SLF pode-se reduzir em 90,84% a amostra inicial. Chegando a um total de apenas treze pacientes cujos custos com a realização da testagem genética são superados pelo benefício de um manejo mais adequado e abordagem oportuna de familiares onde a mutação também está presente. Percebe-se como um grande entrave para a aplicação de tais critérios a ausência de histórico familiar adequadamente preenchido, pois 20,42% dos prontuários não apresentavam dados sobre a presença de câncer por parte dos parentes da paciente.

Aperfeiçoar o arsenal diagnóstico disponível para as pacientes jovens, permitiria intervenção em estágios mais precoces do desenvolvimento tumoral. Isto traduz-se em implementar as ferramentas de rastreio com acesso amplo e precoce ao sistema de saúde, deste modo, ofertando consultas mais frequentes a especialistas e exames diagnósticos complementares. Dados relacionados ao comportamento da neoplasia de acordo com o seu subtipo molecular reforçam que o manejo individualizado do quadro é a melhor abordagem. O enfrentamento desse desafio envolve desde medidas simples, como o melhor registro do histórico familiar das pacientes, à criação de um banco genético local para melhor monitoramento das mutações, sua penetrância e comportamento na população do território trabalhado.

REFERÊNCIAS

- ACHATZ, Maria Isabel Waddington *et al.* The TP53 mutation, R337H, is associated with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndromes in Brazilian families. **Cancer Letters**, [S.L.], v. 245, n. 1-2, p. 96-102, jan. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2005.12.039>.
- ACHATZ, Maria Isabel Waddington; HAINAUT, Pierre; ASHTON-PROLLA, Patricia. Highly prevalent TP53 mutation predisposing to many cancers in the Brazilian population: a case for newborn screening?. **The Lancet Oncology**, [S.L.], v. 10, n. 9, p. 920-925, set. 2009. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70089-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70089-0).
- ACHATZ, Maria Isabel; ZAMBETTI, Gerard P.. The Inherited p53 Mutation in the Brazilian Population. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, [S.L.], v. 6, n. 12, 23 set. 2016. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a026195>.
- AKRAM, Muhammad *et al.* Awareness and current knowledge of breast cancer. **Biological Research**, [S.L.], v. 50, n. 1, 2 out. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9>.
- AMADOU, A. *et al.* Overweight, obesity and risk of premenopausal breast cancer according to ethnicity: a systematic review and dose-response meta-analysis. **Obesity Reviews**, [S.L.], v. 14, n. 8, p. 665-678, 25 abr. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/obr.12028>.
- ARROYO-JOHNSON, Cassandra; MINCEY, Krista D.. Obesity Epidemiology Worldwide. **Gastroenterology Clinics Of North America**, [S.L.], v. 45, n. 4, p. 571-579, dez. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.012>.
- BANDERA, E. V. *et al.* Obesity, body fat distribution, and risk of breast cancer subtypes in African American women participating in the AMBER Consortium. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 150, n. 3, p. 655–666, 26 abr. 2015.
- BOUGEARD, Gaëlle *et al.* Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. **Journal Of Clinical Oncology**, [S.L.], v. 33, n. 21, p. 2345-2352, 20 jul. 2015. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2014.59.5728>.

BRASIL. HÊIDER AURÉLIO PINTO. (ed.). **Controle dos cânceres do colo do útero e da mama**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 124 p.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - Inca. Ministério da Saúde (org.). **Atlas On-line de Mortalidade**: taxas de mortalidade para as 5 localizações primárias mais frequentes, por período selecionado, ajustadas por idade, pela população mundial, por 100.000, segundo sexo. Taxas de mortalidade para as 5 localizações primárias mais frequentes, por período selecionado, ajustadas por idade, pela população mundial, por 100.000, segundo sexo. 2019. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo04/consultar.xhtml#panelResultado>. Acesso em: 29 mar. 2021.

BRASIL: Regiões do Plano Plurianual 2008-2011 do Rio Grande do Norte. Natal: SEPLAN/RN, 2011. Escala 1:120000

BRAY, Freddie *et al.* Global cancer statistics 2018: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [S.L.], v. 68, n. 6, p. 394-424, 12 set. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21492>.

BYKOV, Vladimir J. N. *et al.* Targeting mutant p53 for efficient cancer therapy. **Nature Reviews Cancer**, [S.L.], v. 18, n. 2, p. 89-102, 15 dez. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrc.2017.109>.

CECCHINI, Reena S. *et al.* Body Mass Index and the Risk for Developing Invasive Breast Cancer among High-Risk Women in NSABP P-1 and STAR Breast Cancer Prevention Trials. **Cancer Prevention Research**, [S.L.], v. 5, n. 4, p. 583-592, 7 fev. 2012. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.capr-11-0482>.

CHLEBOWSKI, Rowan T.; AIELLO, Erin; MCTIERNAN, Anne. Weight Loss in Breast Cancer Patient Management. **Journal Of Clinical Oncology**, [S.L.], v. 20, n. 4, p. 1128-1143, 15 fev. 2002. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2002.20.4.1128>.

CHOMPRET, A. et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. **British Journal of Cancer**, v. 82, n. 12, p. 1932–1937, 13 maio 2000.

CUSTÓDIO, Gislaine *et al.* Impact of Neonatal Screening and Surveillance for the TP53 R337H Mutation on Early Detection of Childhood Adrenocortical Tumors. **Journal Of Clinical Oncology**, [S.L.], v. 31, n. 20, p. 2619-2626, 10 jul. 2013. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2012.46.3711>.

DAI, Xiaofeng *et al.* Cancer Hallmarks, Biomarkers and Breast Cancer Molecular Subtypes. **Journal Of Cancer**, [S.L.], v. 7, n. 10, p. 1281-1294, 2016. Ivyspring International Publisher. <http://dx.doi.org/10.7150/jca.13141>.

DEMARK-WAHNEFRIED, Wendy; CAMPBELL, Kristin L.; HAYES, Sandra C.. Weight management and its role in breast cancer rehabilitation. **Cancer**, [S.L.], v. 118, n. 8, p. 2277-2287, 6 abr. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.27466>.

DUTZMANN, C. M. *et al.* Ein Update zum Li-Fraumeni-Syndrom. **Der Pathologe**, [S.L.], v. 40, n. 6, p. 592-599, 11 set. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00292-019-00657-y>.

EKWUEME, Donatus U. *et al.* Health and Economic Impact of Breast Cancer Mortality in Young Women, 1970–2008. **American Journal Of Preventive Medicine**, [S.L.], v. 46, n. 1, p. 71-79, jan. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2013.08.016>.

ELSTON, C.W.; ELLIS, I.O.. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. **Histopathology**, [S.L.], v. 19, n. 5, p. 403-410, nov. 1991. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x>.

FIGUEROA-MAGALHÃES, Maria Cristina *et al.* Treatment of HER2-positive breast cancer. **The Breast**, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 128-136, abr. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2013.11.011>.

FITARELLI-KIEHL, Mariana *et al.* The breast cancer immunophenotype of TP53-p.R337H carriers is different from that observed among other pathogenic TP53 mutation carriers. **Familial Cancer**, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 333-336, 7 jan. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10689-015-9779-y>.

FREBOURG, Thierry *et al.* Guidelines for the Li–Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. **European Journal Of Human Genetics**, [S.L.], v. 28, n. 10, p. 1379-1386, 26 maio 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41431-020-0638-4>.

GONZALEZ, Kelly D. *et al.* Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. **Journal Of Clinical Oncology**, [S.L.], v. 27, n. 8, p. 1250-1256, 10 mar. 2009. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2008.16.6959>.

GRADISHAR, William J. *et al.* **NCCN Guidelines Version 5.2020**: breast cancer. [S.L.]: Nccn Guidelines, 2020. 233 p. Disponível em: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf>. Acesso em: 26 abr. 2021.

GUHA, Tanya; MALKIN, David. Inherited TP53 Mutations and the Li–Fraumeni Syndrome. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, [S.L.], v. 7, n. 4, 7 mar. 2017. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a026187>.

HAHN, Eriza Cristina *et al.* TP53 p.Arg337His germline mutation prevalence in Southern Brazil: further evidence for mutation testing in young breast cancer patients. **Plos One**, [S.L.], v. 13, n. 12, 31 dez. 2018. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0209934>.

HARBECK, Nadia *et al.* Breast cancer. **Nature Reviews Disease Primers**, [S.L.], v. 5, n. 1, 23 set. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>.

HARDING, J. L. et al. Comparison of anthropometric measures as predictors of cancer incidence: A pooled collaborative analysis of 11 Australian cohorts. **International Journal of Cancer**, v. 137, n. 7, p. 1699–1708, 1 out. 2015.

HON, Jane Date C *et al.* Breast cancer molecular subtypes: from tnbc to qnbc. **American Journal Os Cancer Research**, [S.L.], v. 9, n. 6, p. 1864-1872, set. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5043099/>. Acesso em: 26 abr. 2020.

IBGE. **Pesquisa Nacional de Saúde**: ciclos de vida. [S.L.]: Ministério da Saúde, 2015. 90 p.

IDDRISU, Merri; AZIATO, Lydia; OHENE, Lillian A.. Socioeconomic impact of breast cancer on young women in Ghana: a qualitative study. **Nursing Open**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 29-38, 6 out. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/nop2.590>.

INCA. **Estimativa 2020**: incidência de câncer no brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2019. 122 p.

JOHN, Esther M. *et al.* Overall and Abdominal Adiposity and Premenopausal Breast Cancer Risk among Hispanic Women: the breast cancer health disparities study. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 138-147, 28 out. 2014. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.epi-13-1007-t>.

KABAT, G. C. et al. Risk of breast, endometrial, colorectal, and renal cancers in postmenopausal women in association with a body shape index and other anthropometric measures. **Cancer Causes & Control**, v. 26, n. 2, p. 219–229, 28 fev. 2015.

KAWAI, Masaaki *et al.* Height, body mass index (BMI), BMI change, and the risk of estrogen receptor-positive, HER2-positive, and triple-negative breast cancer among women ages 20 to 44 years. **Cancer**, [S.L.], v. 120, n. 10, p. 1548-1556, 5 fev. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.28601>.

KEHDY, Fernanda S. G. *et al.* Origin and dynamics of admixture in Brazilians and its effect on the pattern of deleterious mutations. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**,

[S.L.], v. 112, n. 28, p. 8696-8701, 29 jun. 2015. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1504447112>.

KIM, Hae-Young. Statistical notes for clinical researchers: chi-squared test and fisher's exact test. **Restorative Dentistry & Endodontics**, [S.L.], v. 42, n. 2, p. 152, 2017. The Korean Academy of Conservative Dentistry. <http://dx.doi.org/10.5395/rde.2017.42.2.152>.

KROENKE, Candyce H. *et al.* Weight, Weight Gain, and Survival After Breast Cancer Diagnosis. **Journal Of Clinical Oncology**, [S.L.], v. 23, n. 7, p. 1370-1378, 1 mar. 2005. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2005.01.079>.

L, Frederick P.; FRAUMENI, Joseph F.. Rhabdomyosarcoma in Children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, [S.L.], v. 43, n. 6, p. 1365-1373, dez. 1969. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/43.6.1365>.

LALLOO, Fiona *et al.* Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history. **The Lancet**, [S.L.], v. 361, n. 9363, p. 1101-1102, mar. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)12856-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12856-5).

MA, Huiyan *et al.* Hormone-related risk factors for breast cancer in women under age 50 years by estrogen and progesterone receptor status. **Breast Cancer Research**, [S.L.], v. 8, n. 4, 17 jul. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/bcr1514>.

MAI, Phuong L. *et al.* Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. **Cancer**, [S.L.], v. 122, n. 23, p. 3673-3681, 6 ago. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.30248>.

MALKIN, D *et al.* Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. **Science**, [S.L.], v. 250, n. 4985, p. 1233-1238, 30 nov. 1990. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1978757>.

MATHIAS, Carolina *et al.* Frequency of the TP53 R337H variant in sporadic breast cancer and its impact on genomic instability. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 10, n. 1, 6 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-73282-y>.

NAGRANI, R. *et al.* Central obesity increases risk of breast cancer irrespective of menopausal and hormonal receptor status in women of South Asian Ethnicity. **European Journal Of Cancer**, [S.L.], v. 66, p. 153-161, out. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.07.022>.

NICHOLS, Hazel B. *et al.* Body Mass Index Before and After Breast Cancer Diagnosis: associations with all-cause, breast cancer, and cardiovascular disease mortality. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, [S.L.], v. 18, n. 5, p. 1403-1409, 14 abr. 2009. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.epi-08-1094>.

OHL, I. C. B. *et al.* Ações públicas para o controle do câncer de mama no Brasil: revisão integrativa. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 69, n. 4, p. 793–803, ago. 2016.

PENKERT, Judith *et al.* Breast cancer patients suggestive of Li-Fraumeni syndrome: mutational spectrum, candidate genes, and unexplained heredity. **Breast Cancer Research**, [S.L.], v. 20, n. 1, 7 ago. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-018-1011-1>.

PEROU, Charles M. *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. **Nature**, [S.L.], v. 406, n. 6797, p. 747-752, ago. 2000. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/35021093>.

PICON-RUIZ, Manuel *et al.* Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: mechanistic insights and strategies for intervention. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [S.L.], v. 67, n. 5, p. 378-397, 1 ago. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21405>.

SCHNEIDER, K. *et al.* **Li-Fraumeni Syndrome Summary**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/>>. Acesso em: 23 jul. 2020.

SEIDINGER, Ana L. *et al.* TP53 p.Arg337His geographic distribution correlates with adrenocortical tumor occurrence. **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, [S.L.], v. 8, n. 9, 27 jun. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/mgg3.1168>.

SHIOVITZ, S.; KORDE, L. A.. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. **Annals Of Oncology**, [S.L.], v. 26, n. 7, p. 1291-1299, jan. 2015.

SPAK, D.A. *et al.* BI-RADS ® fifth edition: a summary of changes. **Diagnostic And Interventional Imaging**, [S.L.], v. 98, n. 3, p. 179-190, mar. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2017.01.001>.

SRIVASTAVA, Shiv *et al.* Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li–Fraumeni syndrome. **Nature**, [S.L.], v. 348, n. 6303, p. 747-749, dez. 1990. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/348747a0>.

SUN, Xiaoming; KAUFMAN, Paul D.. Ki-67: more than a proliferation marker. **Chromosoma**, [S.L.], v. 127, n. 2, p. 175-186, 10 jan. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00412-018-0659-8>.

TINAT, Julie *et al.* 2009 Version of the Chompret Criteria for Li Fraumeni Syndrome. **Journal Of Clinical Oncology**, [S.L.], v. 27, n. 26, 10 set. 2009. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2009.22.7967>.

VANCE, V. *et al.* Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. **Obesity Reviews**, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 282-294, 29 set. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-789x.2010.00805.x>.

VIEIRA, Igor Araujo *et al.* Prevalence of the Brazilian TP53 Founder c.1010G>A (p.Arg337His) in Lung Adenocarcinoma: is genotyping warranted in all brazilian patients?. **Frontiers In Genetics**, [S.L.], v. 12, 2 fev. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2021.606537>.

VOGEL, Wendy H.. Li-Fraumeni Syndrome. **Journal Of The Advanced Practitioner In Oncology**, [S.L.], v. 8, n. 7, p. 742-746, 1 dez. 2017. Harborside Press, LLC. <http://dx.doi.org/10.6004/jadpro.2017.8.7.7>.

VOLC, Sahlua Miguel *et al.* The Brazilian TP53 mutation (R337H) and sarcomas. **Plos One**, [S.L.], v. 15, n. 1, 24 jan. 2020. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0227260>.

WANG, X.-L. et al. Obesity, diabetes mellitus, and the risk of female breast cancer in Eastern China. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 11, n. 1, p. 71, 2013.

WU, Chih-Chieh *et al.* Joint Effects of Germ-Line p53 Mutation and Sex on Cancer Risk in Li-Fraumeni Syndrome. **Cancer Research**, [S.L.], v. 66, n. 16, p. 8287-8292, 15 ago. 2006. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.can-05-4247>.

ZHOU, Ruoji *et al.* Li–Fraumeni Syndrome Disease Model: a platform to develop precision cancer therapy targeting oncogenic p53. **Trends In Pharmacological Sciences**, [S.L.], v. 38, n. 10, p. 908-927, jan. 2017.

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO ESTRUTURADO

Universidade Federal Rural do Semi-Árido

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Departamento de Ciências da Saúde

Curso de Medicina

QUESTIONÁRIO Nº ____

Data da coleta: ____/____/____

DADOS PESSOAIS

1. Sexo:

(1) Masculino (2) Feminino

2. Data de nascimento: ____/____/____

3. Cor:

(0) Não declarou (1) Branca

(2) Preta (3) Parda

(4) Indígena (5) Amarela

4. Naturalidade: _____

5. Estado civil:

(1) Solteiro(a)

(2) Casado(a) ou em união estável

(3) Viúvo(a) (4) Separado(a)

DADOS SOCIOECONÔMICOS

6. Grau de escolaridade:

(0) Não estudou

(1) Da 1ª a 4ª série do Ensino Fundamental
(antigo primário)

(2) Da 5ª a 8ª série do Ensino Fundamental
(antigo ginásio)

(3) Ensino Médio (antigo 2º grau)
incompleto

(4) Ensino Médio (antigo 2º grau)

(5) Ensino Superior Incompleto

(6) Ensino Superior

(7) Pós-graduação

7. Renda mensal:

(0) Nenhuma renda

(1) Até um salário mínimo (até R\$ 724,00)

(2) Mais de um até 2 (de R\$ 724,00 até
R\$1448,00)

(3) Mais de 2 e até 3 (de R\$1448,00 até R\$
2172,00)

(4) Mais de 3 e até 4 (de 2172,00 até R\$
2896,01)

(5) Mais de 4 e até 6 (de 2896,01 até R\$
4344,00)

(6) Mais de 6 e até 8 (de 4344,00 até R\$
5792,00)

(7) Mais de 8 e até 10 (de 5792,00 até R\$
7.240,00)

(8) Acima de 10 salários mínimos (mais de
7.240,00)

8. Moradia:

(1) Mora Sozinho (a)

(2) Mora com os pais

(3) Mora em casa de familiares e/ou amigos
da família

- (4) Mora em República
(5) Mora com cônjuge ou companheiro
(6) Outro: _____

9. Filhos:

- (0) Não
(1) Sim, _____

10. Religião:

- (0) Nenhuma
(1) Católica
(2) Protestante
(3) Espírita
(4) Outra: _____

11. Atividade remunerada nos últimos 6 meses:

- (0) Não
(1) Sim. Qual? _____

DADOS ESPECÍFICOS À NEOPLASIA

12. Origem racial:

Paterna

Avô: Avó:

Materna

Avô: Avó:

Naturalidade:

Paterna

Avô: Avó:

Materna

Avô: Avó:

13. Consanguinidade

Pais: (1) Não (2) Sim

Avós paternos: (1) Não (2) Sim

Avós maternos: (1) Não (2) Sim

14. Fatores de risco:

- (0) Não cita
(1) Tabagismo. Maços-ano: _____
(2) Etilismo. Tipo: _____
(3) Obesidade
(4) Exposição solar
(5) Exposição a fatores carcinogênicos relacionados ao ambiente laboral
(6) Infecções anteriores (HPV, HIV, HTLV-I e hepatite B)
(7) Outro: _____

15. Fatores de prevenção:

- (0) Alimentação saudável⁴
(1) Exercícios físicos
(2) Peso corporal adequado

16. Medicamentos que faz uso:

17. Comorbidades associadas:

- (1) Diabetes (2) Hipertensão
(3) Dislipidemias
(4) Outra: _____

18. Sintoma que levou a procurar o médico:

19. Apresenta múltiplos tumores primários com pelo menos 1 deles antes dos 46 anos:

- (0) Sim (1) Não

20. Qual tipo de tumor apresentado em idade inferior a 46 anos:

⁴ Ingestão de frutas, legumes, carnes magras. Evita consumo elevado de sódio e gorduras saturadas.

- (1) Câncer de mama pré-menopausa
- (2) Sarcoma de partes moles
- (3) Osteossarcoma
- (4) Tumor de Sistema Nervoso Central (SNC)
- (5) Carcinoma adrenocortical
- (6) Outro: _____

21. Possui parente em primeiro ou segundo grau que tenham apresentado tumores pertencentes ao espectro da Síndrome de Li-Fraumeni (câncer de mama pré-menopausa, sarcoma de partes moles, osteossarcoma, tumor de SNC, carcinoma adrenocortical) antes dos 56 anos ou com múltiplos tumores:

- (0) Não
- (1) Sim. Qual? _____

22. Possui múltiplos tumores primários (exceto múltiplos tumores de mama), sendo que dois deles pertencem ao espectro SLF, e o primeiro deles tenha ocorrido antes dos 46 anos, independente da história familiar?

- (0) Não (1) Sim

23. Apresenta alguns dos carcinomas abaixo mesmo sem histórico familiar de SLF:

- (1) Câncer de mama antes dos 31 anos
- (2) Carcinoma adrenocortical
- (3) Carcinoma do plexo coróide
- (4) Rbdomiossarcoma embrionário anaplásico

24. Tratamento:

- (0) Não fez
- (1) Cirurgia isolada
- (2) Radioterapia isolada
- (3) Cirurgia seguida de Radioterapia
- (4) Quimioterapia isolada
- (5) Radioterapia concomitante à quimioterapia
- (6) Cirurgia seguida de radioterapia e quimioterapia
- (7) Paliativo

25. Reincidência da exposição a fatores de risco:

- (0) Não houve (1) Tabagismo (2) Etilismo

26. Presença de metástase:

- (0) Sim (1) Não

27. Complicações pós-quimioterapia:

- (0) Não
 - (1) Sim. Quais? _____
- Número de seções: _____

28. A paciente progrediu ao óbito:

- (0) Não
- (1) Sim. Em qual momento? _____

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TCLE)

Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Departamento de Ciências da Saúde
Curso de Medicina

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Esclarecimentos.

Este é um convite para você participar da pesquisa “Análise da correlação entre pacientes portadores da síndrome de Li-Fraumeni e a frequência de novas neoplasias quando expostos a fatores de risco”, coordenada pelo Profa. Dra. Aline Lidiane Batista de Amorim, e que segue as recomendações da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares.

Sua participação é voluntária, o que significa que você poderá desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento, sem que isso lhe traga nenhum prejuízo ou penalidade. Essa pesquisa procura investigar se pacientes portadores de câncer de mama com Síndrome de Li-Fraumeni são mais susceptíveis ao desenvolvimento de neoplasias se submetidos a fatores de risco já conhecidos para o desenvolvimento de neoplasias, no período de 2007 a 2017. Caso decida aceitar o convite, você será submetido ao seguinte procedimento: responderá a um questionário.

O único risco a qual os colaboradores estarão sujeitos é o de vazamento de informações confidenciais relacionadas ao seu histórico médico. Para eliminar tal risco asseguramos que as informações serão coletadas em uma sala fechada onde sua privacidade possa ser assegurada, garantimos total anonimato no que se refere ao preenchimento do questionário, ou seja, não é necessário preenche-lo com seu nome ou documento, além disso garantimos que as fichas impressão do questionário são guardadas em espaço restrito e de acesso controlado.

Os mesmos terão seguintes benefícios ao participar da pesquisa: oportunidade de discutir sobre o tema em questão, contribuindo para melhoria na assistência prestada à população. Contudo, o estudo não trará benefícios materiais nem financeiros. Se houver algum gasto que seja devido à participação do colaborador na pesquisa, ele será ressarcido, caso solicite. E se em qualquer momento, o colaborador sofrer algum dano comprovadamente decorrente desta

pesquisa, este terá direito à indenização através de um Plano de Indenização/Ressarcimento sob cargo do pesquisador responsável por este estudo.

Você ficará com uma cópia deste Termo e toda a dúvida que tiver a respeito desta pesquisa, poderá perguntar diretamente ao Prof. Dra. Aline Lidianne Batista de Amorim, no endereço do Curso de Medicina do Departamento de Ciências da Saúde, da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), na R. Francisco Mota, 572 - Pres. Costa e Silva, Mossoró - RN, 59625-900, tel.: (84) 3317-8200.

Dúvidas a respeito da ética dessa pesquisa poderão ser questionadas ao Comitê de Ética de Pesquisa da UERN no endereço: Rua. Prof. Antônio Campos, s/n, Costa e Silva, BR 110, KM 48 – CEP: 59.610-090 Mossoró/RN. Fone: (84)3312-7032 E-mail: cep@uern.br

.....

Consentimento Livre e Esclarecido

Declaro que estou de acordo com a participação no estudo “Análise da correlação entre pacientes portadores da síndrome de Li-Fraumeni e a frequência de novas neoplasias quando expostos a fatores de risco”. Fui devidamente esclarecido quanto aos objetivos da pesquisa, aos procedimentos aos quais serei submetido e dos possíveis riscos que possam advir de tal participação. Foram garantidos a mim esclarecimentos que venha a solicitar durante o curso da pesquisa e o direito de desistir da participação em qualquer momento, sem que minha desistência implique em qualquer prejuízo a minha pessoa ou a minha família. A minha participação na pesquisa não implicará em custos ou prejuízos adicionais, sejam esses custos ou prejuízos de caráter econômico, social, psicológico ou moral. Autorizo assim a publicação dos dados da pesquisa a qual me garante o anonimato e o sigilo dos dados referentes à minha identificação.

Pesquisador: Gabriel Silva do Rosário. Coordenadora da pesquisa: Profa. Dra. Aline Lidiane Batista. Curso de Medicina do Departamento de Ciências da Saúde, da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), na R. Francisco Mota, 572 - Pres. Costa e Silva, Mossoró - RN, 59625-900, tel.: (84) 3317-8200.

Mossoró/RN, ____ / ____ / ____

Assinatura do entrevistado

Assinatura do pesquisador

Testemunhas (caso seja necessário)

Testemunhas (caso seja necessário)