

ANÁLISE RETROSPECTIVA DOS PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA DE 2011 A 2016

SANTOS, Francilayne Moretto dos¹
JÚNIOR, Ademar Dantas Cunha²
CANTELLE, João Vitor³
PECCIN, Ibanes Gabriel⁴

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é a principal causa de morte por câncer em mulheres no Brasil. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer também é o primeiro mais frequente nas mulheres das Regiões Sul, Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste. **Objetivo:** Investigar o perfil epidemiológico dos pacientes com câncer de mama entre 2011 e 2016. **Métodos:** Estudo retrospectivo, realizado com 831 pacientes atendidos em um serviço público de saúde, com diagnóstico de câncer de mama efetivado entre 2011 e 2016. **Resultados:** A população representada pelas mulheres foi de 99,2%, a média de idade foi de 56 anos, 71,6% estavam com o IMC acima de 25, 42,9% dos pacientes apresentam alguma comorbidade, 86,4% apresentavam a variante ductal como a mais prevalente, 58,5% eram luminal A, 79,7% tinham Ki67 superior ou igual a 15%, 45,7% estavam em estágio clínico II no momento do diagnóstico, 37,2% apresentaram metástase linfonodal, 63% estavam em remissão/seguimento e 38 foi a média de meses da sobrevida livre de doença. **Conclusão:** Os resultados encontrados podem contribuir para o planejamento de ações, com base no perfil epidemiológico dos pacientes com câncer de mama, que interfiram nos principais fatores de risco passíveis de modificação, a fim da prevenção do câncer de mama, bem como diagnóstico e tratamento precoce visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes portadores da neoplasia.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de mama. Perfil epidemiológico.

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF BREAST CANCER PATIENTS 2011-2016

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the leading cause of cancer death in women in Brazil. Not considering non-melanoma skin tumors, this type of cancer is also the first most common in women in the South, Southeast, Midwest and Northeast. **Objective:** To investigate the epidemiological profile of breast cancer patients between 2011 and 2016. **Methods:** A retrospective study of 831 patients treated at a public health service diagnosed with breast cancer between 2011 and 2016. **Results:** The population represented by women was 99.2%, the mean age was 56 years, 71.6% had a BMI over 25, 42.9% of the patients had some comorbidity, 86.4% presented the ductal variant as the most prevalent, 58.5% were luminal A, 79.7% had Ki67 greater than or equal to 15%, 45.7% were at clinical stage II at the time of diagnosis, 37.2% had lymph node metastasis, 63% were in remission / follow-up and 38 was the mean months of disease-free survival. **Conclusion:** These results may contribute to the planning of actions, based on the epidemiological profile of breast cancer patients, which interferes with the main risk factors that can be modified in order to prevent breast cancer, as well as diagnosis and treatment. to improve the quality of life of patients with cancer.

KEYWORDS: Breast cancer. Epidemiological profile.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a principal causa de morte por câncer em mulheres no Brasil. No mundo, corresponde a 25% de todos os diagnósticos dados, ao ano, de neoplasia no sexo feminino. Segundo

¹ Acadêmica do 11º período do curso de Medicina do Centro Universitário FAG, francy-moretto@hotmail.com

² Médico Oncologista Clínico e Hematologista do HOSPITAL DO CÂNCER DE CASCAVEL, ademardcj@gmail.com

³ Acadêmico do 11º período do curso de Medicina do Centro Universitário FAG, joaovcantelle@hotmail.com

⁴ Acadêmico do 11º período do curso de Medicina do Centro Universitário FAG, ibapecin@hotmail.com

as estimativas para o país, feitas com base nos dados dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) e do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), foram estimados, para o ano o biênio 2018-2019, 59.700 casos novos, um aumento de 1.740 novos casos em relação ao ano anterior. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer também é o primeiro mais frequente nas mulheres das Regiões Sul (73,07/100 mil), Sudeste (69,50/100 mil), Centro-Oeste (51,96/100 mil) e Nordeste (40,36/100 mil) (INCA, 2018; WHO, 2018).

O crescimento do câncer de mama observado nas últimas décadas, possui diversas etiologias tais como maior disseminação da mamografia como método de rastreio e diagnóstico precoce, maior exposição a fatores de risco consequentes do processo de urbanização e de mudanças no estilo de vida, bem como pelo maior envelhecimento da população. Outros fatores de risco implicados na gênese do câncer de mama são - sexo, estrógeno, história familiar e mutações genéticas (MIGOWSKI *et al.*, 2018; MAJEED *et al.*, 2014).

Embora a incidência tenha aumentado, em todo o mundo, observou-se que a taxa de mortalidade está diminuindo ao longo dos anos. Isso se deve a uma maior disponibilização de métodos de rastreio e também aos avanços médicos terapêuticos empregados no tratamento (SUN *et al.*, 2017).

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo retrospectivo, baseado na análise de prontuários de 831 pacientes adultos com diagnóstico histopatológico com câncer de mama, na cidade de Cascavel-PR, atendidos no Hospital do Câncer de Cascavel, União Oeste Paranaense de Estudo e Combate ao Câncer (UOPECCAN) de 2011 a 2016. Como critérios de inclusão foram considerados todos os prontuários de pacientes do sexo feminino e masculino que já realizaram quimioterapia adjuvante na UOPECCAN nos últimos cinco anos (2011-2016). Foram excluídos do atual estudo pacientes diagnosticados com câncer de mama que realizaram apenas o procedimento de radioterapia na Instituição ou que não seguiram o protocolo da instituição. Foram coletados os seguintes dados: identificação, gênero, idade, IMC, tipo histológico do câncer, TNM, estágio clínico, Ki67, imunohistoquímica, comorbidades, tratamento, situação do paciente, data do diagnóstico e última consulta.

Para a análise estatística, as variáveis quantitativas foram expressas como média \pm desvio padrão ou mediana de acordo com a normalidade ou não dos dados. O teste exato de Fisher ou qui-quadrado foi empregado para a comparação das variáveis categóricas. Para a comparação de dois

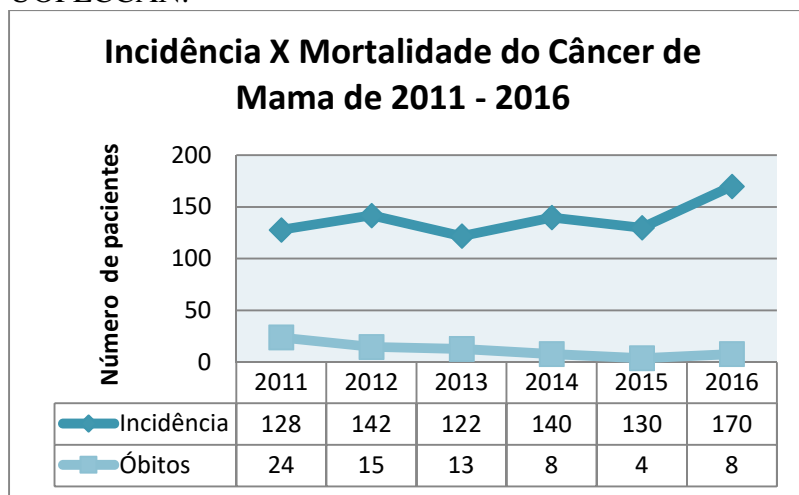
grupos independentes foi utilizado o teste T-Student nos casos onde os dados apresentaram normalidade ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, quando a hipótese de normalidade dos dados for rejeitada; a análise de variância não paramétrica (Kruskal-Walis) será empregada na comparação entre mais de dois grupos.

O coeficiente de Spearman foi empregado na avaliação da correlação entre as variáveis contínuas, com distribuição não normal. Para análise de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier. Adotará o nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Os dados serão armazenados em banco de dados do Microsoft Excel e analisados nos software R (SPSS versão 13.0).

3. RESULTADOS

Foram levantados os prontuários de 831 pacientes, sendo 825 mulheres (99,2%) e 6 homens (0,8%). A relação mulher/ homem observada foi de 137:1. A média de idade dos pacientes, na data do diagnóstico de câncer de mama, foi de 56 anos. Neste estudo, o ano de 2016, em comparação aos 5 anos anteriores, apresentou a maior taxa de incidência de câncer de mama. Também apresentou o menor índice de letalidade 4,7% em relação aos anos prévios (Figura 1).

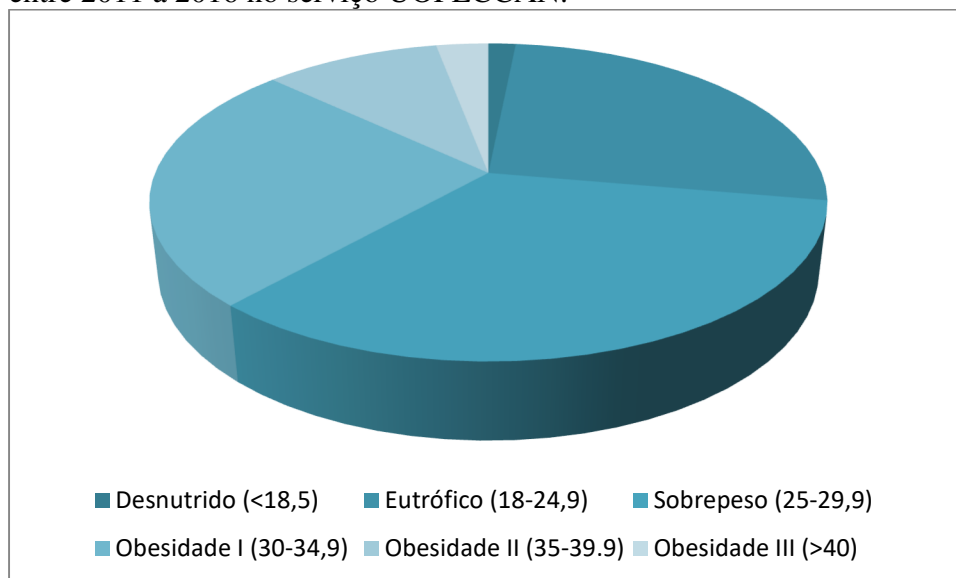
Figura 1- Epidemiologia e mortalidade do câncer de mama entre 2011 e 2016 no serviço UOPECCAN.



Fonte: Dados da Pesquisa

Dos 706 pacientes que continuam no prontuário o cálculo do IMC foi observado que, por ordem de frequência, 1,5% eram desnutridos, 26,2% eutróficos, 33,4% estavam com sobrepeso, 25,3% obesidade grau I, 10% obesidade grau II e 2,9% obesidade grau III (Figura 2).

Figura 2 - Classificação e prevalência da obesidade em pacientes portadores de câncer de mama entre 2011 a 2016 no serviço UOPECCAN.



Fonte: Dados da Pesquisa

Entre 790 pacientes, ao diagnóstico, 451 não apresentavam quaisquer comorbidades. A hipertensão Arterial (HAS) despontou como a maior doença sistêmica presente, em 87,6%, na amostra dos 339 pacientes detentores de alguma doença crônica não transmissível. Diabetes Melito (DM), doença tireoidiana, dislipidemia e doença aterosclerótica ficaram com as menores taxas, 25,6%, 16,2%, 15,3% e 8,2%, respectivamente (Tabela 1).

Em amostra de 826 pacientes, a variante histológica mais comum apresentada, foi a ductal, perfazendo um total de 714 pacientes (86,4%), seguida pela variante lobular com 70 pacientes (8,4%) entre outros subtipos histológicos de menor incidência. À imuno-histoquímica, dentre 770 pacientes, foram encontrados os seguintes padrões - luminal A num total de 451 (58,5%), luminal B com 159 (20,6%), triplo negativo com 102 (13,2%) e HER-2 com 58 amostras (7,5%).

Observou-se que o perfil proliferativo (Ki67), solicitado em 544 portadores de câncer de mama, foi menor que 15% em 110 pacientes (20,2%) e superior ou igual a 15% em 434 pacientes (79,7%).

Em 599 dos pacientes estadiados clinicamente, observou-se por ordem de frequência, que ao diagnóstico os portadores de câncer de mama no estágio II eram o maior percentual (45,7%) do estudo, seguido pelo estágio I (28,5%), estágio III (21%) e estágio IV (4,6%).

Em análise do número de linfonodos acometidos, segundo a classificação TNM, de 817 pacientes, 23,2% possuíam metástase em linfonodo (s) auxiliar (es) homolateral (is) (N1), 10,1% possuíam metástase nos linfonodos axilares homolaterais fixos uns aos outros ou a outras estruturas (N2) e 3,9% metástase nos linfonodos da cadeia mamária interna homolateral (N3).

As modalidades terapêuticas mais utilizadas entre 821 pacientes foram a terapia combinada - quimioterapia, radioterapia, cirurgia e hormonioterapia - em detrimento da terapia isolada. Preconizou-se como tratamento no câncer de mama, em 90,6% dos casos, a cirurgia, seguido pela radioterapia (86,5%), quimioterapia (84,1%) e hormonioterapia (68,1%). A neoadjuvância foi realizada em 573 pacientes e a adjuvância em 73 pacientes.

No momento da pesquisa, foi identificado que 211 pacientes estavam em tratamento para o câncer de mama, 494 estavam em remissão/seguinto, 72 tinham evoluído a óbito e 6 haviam abandonado o tratamento. A sobrevida livre de doença foi em média de 38 meses.

Tabela 1. Análise das variáveis dos 831 pacientes pesquisados.

| Variáveis | N | % |
|-----------------------------|-----|------|
| Sexo | | |
| Feminino | 825 | 99,2 |
| Masculino | 6 | 0,8 |
| Tipos de Câncer | | |
| Ductal | 714 | 86,4 |
| Lobular | 70 | 8,4 |
| Outros | 42 | 5,0 |
| Estadiamento clínico | | |
| I | 171 | 28,5 |
| II | 274 | 45,7 |
| III | 126 | 21,0 |
| IV | 28 | 4,6 |
| Linfonodos | | |
| N1 | 190 | 23,2 |
| N2 | 83 | 10,1 |
| N3 | 32 | 3,9 |
| IHQ | | |
| Luminal A | 451 | 58,5 |
| Luminal B | 159 | 20,6 |
| Triplo negativo | 102 | 13,2 |
| HER2 | 58 | 7,5 |
| Ki67 | | |
| < 15% | 110 | 20,2 |
| ≥15% | 434 | 79,7 |
| IMC | | |
| Desnutrido | 11 | 1,5 |
| Eutrófico | 185 | 26,2 |
| Sobrepeso | 239 | 33,8 |
| Obesidade I | 179 | 25,3 |
| Obesidade II | 71 | 10,0 |
| Obesidade III | 21 | 2,9 |
| Comorbidades | | |
| HAS | 297 | 87,6 |
| DM | 87 | 25,6 |
| Doença tireoidiana | 55 | 16,2 |

| | | |
|-------------------------------|-----|------|
| Dislipidemia | 52 | 15,3 |
| Doença aterosclerótica | 28 | 8,2 |
| Tratamento | | |
| Quimioterapia | 699 | 84,1 |
| Radioterapia | 719 | 86,5 |
| Cirurgia | 753 | 90,6 |
| Hormonioterapia | 566 | 68,1 |
| Sem informação | 10 | 1,2 |
| Situação do Paciente | | |
| Em tratamento | 211 | 25,3 |
| Em remissão/seguimento | 494 | 59,4 |
| Óbito | 72 | 8,6 |
| Abandono de tratamento | 6 | 0,72 |
| Sem informação | 48 | 5,77 |

Fonte: Dados da Pesquisa

4. ANÁLISES E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O câncer de mama é uma doença clonal, com capacidade de crescimento fora de controle e potencial maligno. Estimativas recentes do INCA apontam que o câncer de mama possui uma incidência elevada na população geral, ocupando a segunda posição dos cânceres mais frequentes, ficando atrás somente do câncer de pulmão. É a neoplasia mais comum entre as mulheres, sendo rara entre os homens – representam em torno de 1% do total de casos da doença. Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos é de 61% (INCA, 2018; HARRISON, 2017).

A incidência antes dos 35 anos é raro, tendo crescimento progressivo acima dos 50 anos (INCA, 2018). Nossa pesquisa demonstrou que mais de 90% dos pacientes analisados estavam com idade superior a 40 anos e tinham média de idade de 56 anos \pm 20 anos, mostrando consonância com outras pesquisas que também relataram maior ocorrência do câncer de mama nessas idades (HARRISON, 2017; CASTRO et al., 2013).

Neste estudo e conforme a literatura, a proporção mulher/ homem é superior a 100 dos casos da doença (SIEGEL et al., 2017). Os três períodos na vida de uma mulher que exercem maior impacto sobre a incidência de câncer de mama são - a idade da menarca, a primeira gestação a termo e a menopausa; além de nuliparidade, uso de contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal pós-menopausa. Entre outros fatores de risco, em nossa pesquisa, aproximadamente 71,6% dos pacientes apresentavam algum grau de sobrepeso e obesidade. Em 14 pesquisas, dentre os 47 estudos contidos na metanálise realizada da literatura Latino-Americana sobre o conhecimento da neoplasia mamária e seus fatores de risco, citaram a correlação sobrepeso e obesidade como fator de risco mais preponderante (JERONIMO et al., 2017). A obesidade central

além de favorecer a ocorrência do câncer de mama, contribui para a recorrência e respostas menos eficientes ao tratamento quimioterápico (HARRISON, 2017; WOLIN et al., 2015; RAUSCH et al., 2017).

Carcinomas da mama podem ser divididos histologicamente como in situ ou invasivo. O tipo in situ tem uma proliferação anormal de células na camada onde elas se originaram, não ultrapassando. Já o tipo invasivo, as células anormais rompem as paredes das glândulas ou dos ductos onde eles originaram e crescem no tecido mamário circundante. Esses dois tipos podem ser subdivididos em lobular e ductal (HARRISON, 2017). Semelhante a nossas estatísticas, o estudo retrospectivo realizado com 387 pacientes, em Serviço de Oncologia de Alta Complexidade e Demanda do sul de Santa Catarina entre 2006 a 2014, os carcinomas ductal invasor e lobular invasor despontaram com as maiores taxas, 84,5% e 11,6%, respectivamente (LARAZETTI et al., 2016).

De acordo com os perfis de expressão gênica, podem ser classificados em: Luminal A, Luminal B, HER2 amplificado e basal. Os tumores luminais apresentam os mais altos níveis de expressão de receptores de estrogênio, em geral de baixo grau e prognóstico favorável, sendo frequentemente os de maior prevalência. O HER2 apresenta uma amplificação no gene HER2 do cromossomo 17q e com frequência exibem uma amplificação e superexpressão de outros genes adjacentes a HER2, geralmente apresentam alta expressão de Ki67, mutações em TP53, presença de metástase linfonodal e prognóstico ruim. Os basais ou triplo negativo são assim chamados por ter receptores de estrogênio e progesterona negativos e HER2 negativos, em geral são de alto grau e podem apresentar mutações nos genes BRCA1 e 2 TP53 e, conseqüentemente, possuem um pior prognóstico (HARRISON, 2017; ANDERSON et al., 2014; MAKKI, 2015; HADI et al., 2015).

O estadiamento clínico, além de fornecer um prognóstico permite estabelecer a melhor terapêutica. O sistema internacional TNM de classificação traz dados do tumor primário (T); presença de linfonodos regionais (N); e metástases (M). Uma vez que o T, N e M são determinados, um estágio de 0, I, II, III ou IV é atribuído, com o estágio 0 sendo in situ, o estágio I sendo câncer invasivo em estágio inicial e estágio IV sendo a doença mais avançada (10,15). Em contraponto a outros estudos presentes na literatura, em nossa pesquisa, foi demonstrado que a maior prevalência de diagnóstico - 74,2% dos casos analisados – ocorreu em fases precoce (I e II). O maior diagnóstico em estadios precoces do cancer de mama pode expressar o resultado da maior disponibilidade de acesso à mamografia e a serviços especializados de tratamento que a região Sul comporta (GIRIANELLI et al., 2014).

O protocolo nacional para a prevenção do câncer de mama recomenda o exame mamográfico bianual de rastreamento para mulheres com idade superior a 50 anos, antecipando a rotina de

exames às mulheres de 35 anos, se pertencentes ao grupo de risco (TRALDI et al., 2016). A ACS recomenda que o rastreamento do câncer de mama deve ser realizado anualmente em mulheres a partir dos 45 anos de idade; aos 55 anos, as mulheres podem fazer a transição para triagem bienal, ou continuar com a triagem anual e mulheres de 40 a 44 anos devem ter a opção de começar rastreio anual. A mamografia continua sendo o melhor método de escolha para rastreamento do câncer de mama, ficando reservado a triagem com Ressonância Magnética (RM) para casos de portadoras de BRCA1 e BRCA2, ou parentes de primeiro grau com câncer de mama, mulheres com história de radioterapia no tórax entre 10-30 anos, mulheres com risco de câncer de mama de pelo menos 20% e mulheres com história de síndromes de Li-Fraumeni, Cowden ou Bannayan-Riley-Ruvalcaba (HARRISON, 2017; WOLIN et al., 2015). O diagnóstico precoce reflete em melhor prognóstico e em altas chances de cura na maioria dos casos (TRALDI et al., 2016).

O tratamento do câncer de mama é realizado conforme estágio clínico, características histológicas, imuno-histoquímica, comorbidades e preferências do paciente. Diferentes estratégias de tratamento são comumente aplicadas, incluindo intervenções locais (cirurgia/radioterapia) e tratamentos sistêmicos como quimioterapia e terapia hormonal (STUR, 2017). Divergindo desta pesquisa, o estudo epidemiológico desenvolvido em Hospital Geral de Palmas – Tocantins, que prevalecia os níveis II e III de estadiamento, evidenciou maior emprego da terapia quimioterápica e cirúrgica em detrimento do tratamento hormonal e radioterápico. Segundo estatísticas de tratamento e sobrevivência do câncer, do ano de 2014, realizadas pela Sociedade Americana de Câncer e o Instituto Nacional de Câncer, 58% das mulheres diagnosticadas com câncer de mama em estágio inicial (I ou II) realizou cirurgia conservadora da mama, 36% realizou mastectomia, 3% têm radiação ou quimioterapia sem cirurgia e cerca de 2% não recebem nenhum tratamento. Por outro lado, entre mulheres com câncer de mama mais avançado (estádio III ou IV), 14% realizam cirurgia conservadora da mama, 58% realizam mastectomia, 17% recebem radioterapia e/ou quimioterapia sem cirurgia e 11% não recebem nenhum desses tratamentos (WOLIN et al., 2015; DE SANTIS et al., 2014).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados encontrados podem contribuir para o planejamento de ações, com base no perfil epidemiológico dos pacientes com câncer de mama, que interfiram nos principais fatores de risco passíveis de modificação, a fim da prevenção do câncer de mama, bem como diagnóstico e tratamento precoce visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes portadores da neoplasia.

REFERÊNCIAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016. **American Cancer Society**, p. 1-38. 2015. Disponível em: < <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2015-2016.pdf> > Acesso em: 09.Ago.2018.

ANDERSON WF.; ROSENBERG PS.; PRAT A.; et al. How many etiological subtypes of breast cancer: two, three, four, or more? **Journal of the National Cancer Institute**, v. 106, n. 8. 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25118203> > Acesso em: 09.Ago.2018.

CASTRO DL.; ALVES MC.; RESENDE LG.; et al. Perfil epidemiológico das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital Geral de Palmas, Tocantins, no período de 2004 a 2009. **Revista Brasileira de Mastologia**, vol. 23, n.4, p.130-134. 2013. Disponível em: http://www.rbmastologia.com.br/wp-content/uploads/2015/06/MAS_v23n4_130-134.pdf > Acesso em: 09.Ago.2018.

DESANTIS CE, LIN CC, MARIOTTO AB, ET AL. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. **CA: O Cancer Journal for Clinicians**, vol. 64, p. 252-271. 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24890451> > Acesso em: 09.Ago.2018.

GIRIANELLI VR.; GAMARRA CJ.; SILVA GA. Os grandes contrastes na mortalidade por câncer do colo uterino e de mama no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, vol. 48, n. 3, p.459-467. 2014. Disponível em: < http://www.scielo.br/pdf/rsp/v48n3/pt_0034-8910-rsp-48-3-0459.pdf > Acesso em: 09.Ago.2018.

HADI NI.; JAMAL Q. "OMIC" tumor markers for breast cancer: A review. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, v. 31, n. 5, p. 1256-62. 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4641294/> > Acesso em: 09.Ago.2018.

HARRISON'S **Principles of Internal Medicine**. 19 th ed, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: **Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva**. 2018. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/> > Acesso em: 09.Ago.2018.

JERÔNIMO AFA.; FREITAS GQ.; WELLER M. Risk factors of breast cancer and knowledge about the disease: an integrative revision of Latin American studies. **Ciência & Saúde Coletiva**, vol. 22, n. 1, p. 135-149. 2017. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232017000100135 > Acesso em: 09.Ago.2018.

LARAZETTI AP.; ASSIS PM.; SCRIDELLI LM.; et al. Prevalência dos Subtipos Histológicos do Câncer de Mama em Pacientes atendidas em um Serviço de Oncologia de Alta Complexidade e Demanda do sul de Santa Catarina de 2006 a 2014. **13º Congresso Gaúcho de Clínica Médica**, vol. 2, n. 7. 2016. Disponível em: < <http://www.proceedings.blucher.com.br/article-details/prevalncia-dos-subtipos-histolgicos-do-cncer-de-mama-em-pacientes-atendidas-em-um->

[servio-de-oncologia-de-alta-complexidade-e-demanda-do-sul-de-santa-catarina-de-2006-a-2014-23506](#) > Acesso em: 09.Ago.2018.

MAJEED W.; ASLAM B.; JAVED I.; et al. Breast cancer: major risk factors and recent developments in treatment. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 15, p.3353–3358. 2014. Disponível em: <http://journal.waocp.org/article_29086_2060f3af740ebc2fa2a6c21ef649a36b.pdf> Acesso em: 09.Ago.2018.

MAKKI J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. **Clinical Medicine Insights**, v. 8, p. 23-31. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4689326/>> Acesso em: 09.Ago.2018.

MIGOWSKI A.; SILVA GA.; DIAS MBK.; et al . Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II - Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 6. 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2018000600502&script=sci_abstract&tlng=pt> Acesso em: 09.Ago.2018.

RAUSCH LK.; NETZER NC.; HOEGEL J.; et al. The Linkage between Breast Cancer, Hypoxia, and Adipose Tissue. **Frontiers in Oncology**, v. 7, p. 211. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28993797>> Acesso em: 09.Ago.2018.

SIEGEL RL.; MILLER KD.; JEMAL A.; Cancer Statistics, 2017. **CA: O Cancer Journal for Clinicians**, vol. 67, n. 1, p. 7–30. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055103>> Acesso em: 09.Ago.2018.

SUN YS.; ZHAO Z.; YANG ZN.; et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. **International Journal of Biological Sciences**, vol. 13, n.11, p.1387-1397. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29209143>> Acesso em: 09.Ago.2018.

STUR, E. Fatores epidemiológicos e ambientais envolvidos na etiopatogenia do câncer de mama. Tese Doutorado - RENORBIO – Rede Nordeste de Biotecnologia da Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória – ES, 2017, p. 29-46. Disponível em: <http://portais4.ufes.br/posgrad/teses/tese_11632_Tese_Elaine%20Stur.pdf> Acesso em: 09.Ago.2018.

TRALDI CM.; GALVÃO P.; MORAIS SS.; et al. Demora no diagnóstico de câncer de mama de mulheres atendidas no Sistema Público de Saúde. **Cadernos Saúde Coletiva**, vol. 24, n. 2, p. 185-191. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1414-462X2016000200185&script=sci_abstract&tlng=pt> Acesso em: 09.Ago.2018.

WHO: Geneva, Switzerland. Breast cancer. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>> Acesso em: 09.Ago.2018.

WOLIN KY.; CARSON K.; COLDITZ GA. Obesity and cancer. **Oncologist**, v. 15, n. 6, p. 556-65. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20507889>> Acesso em: 09.Ago.2018.