



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
PRÓ REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA**

ALINE FERREIRA DE ARAÚJO JERÔNIMO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES DE RISCO E SUBTIPOS MOLECULARES
DO CÂNCER DE MAMA INVASIVO**

CAMPINA GRANDE

2017

ALINE FERREIRA DE ARAÚJO JERÔNIMO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES DE RISCO E SUBTIPOS MOLECULARES
DO CÂNCER DE MAMA INVASIVO**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, em cumprimento dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Saúde Pública, Área de Concentração Saúde Pública.

Orientador Prof. Dr. Mathias Weller

CAMPINA GRANDE

2017

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

J55a Jerônimo, Aline Ferreira de Araújo.
Associação entre fatores de risco e subtipos moleculares do
câncer de mama invasivo [manuscrito] / Aline Ferreira de Araújo
Jerônimo. - 2017.
94 p.

Digitado.
Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Universidade
Estadual da Paraíba, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa,
2017.

"Orientação: Prof. Dr. Mathias Weller, Pró-Reitoria de Pós-
Graduação e Pesquisa".

1. Câncer de mama. 2. Diagnóstico precoce. 3. Fatores de
risco. 4. Subtipos moleculares. I. Título.

21. ed. CDD 616.994 49

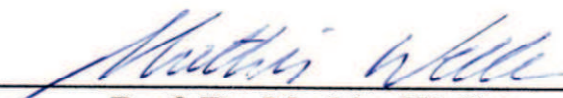
ALINE FERREIRA DE ARAÚJO JERÔNIMO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES DE RISCO E SUBTIPOS MOLECULARES
DO CÂNCER DE MAMA INVASIVO.**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, em cumprimento dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Saúde Pública, Área de Concentração Saúde Pública.

Aprovado em: 31 de Março de 2017

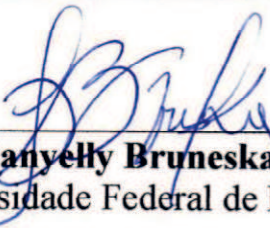
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Mathias Weller
Universidade Estadual da Paraíba



Prof. Dr. Dixis Figueroa Pedraza
Universidade Estadual da Paraíba



Profa Dra. Danyelly Brunaska Gondim Martins
Universidade Federal de Pernambuco

DEDICATÓRIA

A Deus, por restaurar minha força e alegria.
Aos meus pais, por serem sempre companheiros de jornada.
Ao meu irmão, pelo amor incondicional.
A todas as mulheres com neoplasia mamária, pela luta diária e pela inspiração.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador e amigo Prof. Dr. Mathias Weller, que sempre demonstrou ser um excelente profissional, disposto a compartilhar seus conhecimentos com humildade e a ensinar de forma dedicada, ética e paciente. Sou grata pelo apoio e compreensão nos momentos difíceis e pelos seus ensinamentos que permanecerão sempre na minha jornada acadêmica e científica. Espero que a nossa parceria e amizade ainda nos proporcione colher bons frutos.

À Coordenação e secretaria do Mestrado, pela assistência durante esses dois anos, assim como a todos os docentes do programa de Pós-graduação em Saúde Pública pelo excelente trabalho. Aos meus colegas de mestrado pelas discussões construtivas e por tornar a jornada mais divertida, aprendi muito com vocês.

A todos os profissionais e pacientes do Hospital da Fundação Assistencial da Paraíba (FAP) e do Hospital Napoleão Laureano, pelo acolhimento e pela disponibilidade em cooperar com a pesquisa. E também à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal Nível Superior (CAPES) pelo financiamento da pesquisa.

A minha família, especialmente meus pais Antônio Jerônimo Sobrinho e Zuleide Ferreira de Araújo, por todas as renúncias que edificaram minha trajetória e quem eu sou hoje, tenho muita sorte de ter vocês como exemplo. Ao meu irmão Gesley Ferreira Jerônimo, por me abrigar em seus braços nos momentos mais difíceis e por ser a minha pessoa em todas as horas. As minhas tias Jacinta de Fátima Pinheiro e Maria de Lurdes Pinheiro e ao grande amigo Péricles Leite Ribeiro pelas inúmeras demonstrações de carinho e pelo suporte dado em toda minha vida. Vocês são minha inspiração de como enfrentar a vida e em cada vitória minha carregarei o nome de todos vocês.

A Jéfte Leal, por caminhar comigo de mãos dadas, apoiando minhas decisões, me incentivando sempre a crescer, pelo companheirismo e por me emprestar sua família que parece até minha de tão acolhedora.

Aos verdadeiros amigos, por caminharem junto comigo, dividindo sonhos, especialmente aqueles que mesmo distantes fisicamente, sempre torcem pela minha felicidade e comemoram comigo cada conquista. A Marlysonn Menezes, pela generosidade e momentos felizes durante o ano de coleta de dados em que me acolheu em sua casa. A Danilo Machado, pela gentileza e carinho de sempre e pelo presente da sua amizade. A Anna Livia Félix Dantas por ter trazido luz para minha vida.

Sem vocês eu não teria chegado até aqui. Obrigada a todos!

“Se eu vi mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes”.

Isaac Newton

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é o tipo de neoplasia que mais causa mortes entre as mulheres nos países em desenvolvimento. No Brasil, a incidência da doença é elevada no Nordeste do país e o aumento no número de casos novos pode ser atribuído às mudanças relacionadas aos fatores reprodutivos e do estilo de vida. **Objetivos:** Esta dissertação teve como objetivo analisar a literatura sobre os fatores de risco do câncer de mama e o conhecimento sobre a doença e identificar associações entre fatores de risco e o câncer de mama do tipo triplo-negativo. **Métodos:** Foram desenvolvidos dois artigos científicos para publicação. O primeiro artigo trata-se de uma revisão integrativa sobre o conhecimento da neoplasia mamária e seus fatores de risco em estudos Latino americanos. O segundo artigo trata-se de um estudo transversal sobre fatores de risco do estilo de vida e o câncer de mama triplo-negativo, realizado com 236 mulheres diagnosticadas com câncer de mama invasivo no estado da Paraíba. **Resultados:** Na revisão integrativa da literatura foram selecionados 47 artigos, dos quais 27 eram sobre fatores de risco do câncer de mama e 20 eram sobre conhecimento ou consciência sobre a doença. Os principais fatores de risco identificados pelos autores foram obesidade e sobrepeso, idade avançada, história familiar de câncer de mama, nuliparidade e menopausa. Os artigos sobre conhecimento destacaram o diagnóstico precoce da neoplasia mamária e o autoexame foi o método de detecção mais investigado. O estudo transversal mostrou que tabagismo e obesidade tiveram associações com o subtipo triplo-negativo do câncer de mama. As mulheres que já fumaram alguma vez na vida tiveram 3.70 (OR= 0.270; 95% CI: 0.10-0.68; p= 0.006) vezes menos chances de ter o subtipo triplo-negativo. Pacientes com obesidade tiveram 3.514 (95% CI: 1.23- 10.03; p= 0.019) mais chances de ter o subtipo triplo-negativo quando comparadas com o subtipo Luminal A. **Conclusões:** A literatura sobre fatores de risco do câncer de mama apresenta melhor delineamento metodológico e fundamentação teórica do que a literatura sobre o conhecimento da doença. O tabagismo está associado a menores chances de ter o câncer de mama triplo-negativo, enquanto que a obesidade está associada a maiores chances de desenvolver esse tipo de câncer de mama.

Palavras-chave: Câncer de mama, Diagnóstico Precoce, Fatores de risco, Subtipos moleculares.

ABSTRACT

Background: Breast cancer is the type of cancer that most causes deaths among women in developing countries. In Brazil, an incidence of the disease increases and the number of new cases of breast cancer can be attributed to the increase in life expectation of women and changes related to reproductive factors and lifestyle. **Objectives:** The aim of this study was to analyze the literature on breast cancer risk factors and knowledge about the disease and to identify associations between risk factors and triple-negative breast cancer. **Methods:** Two scientific articles were developed for publication. The first article deals with an integrative review on the knowledge of breast cancer and its risk factors in Latin American studies. The second article deals with a cross-sectional study on lifestyle risk factors and triple-negative breast cancer, performed with 236 women diagnosed with invasive breast cancer in the state of Paraíba. **Results:** In the integrative review, of 47 studies selected, 27 were about risk of breast cancer and 20 were about knowledge or awareness. The main risk factors identified by the authors were obesity and overweight, old age, family history of breast cancer, nulliparity and menopause. The articles on knowledge focused in early diagnosis of breast cancer and breast self-examination was the most investigated method of detection. The cross-sectional study showed that smoking and obesity had associations with the triple-negative subtype of breast cancer. Women who smoked sometime in their lives had 3.70 (OR = 0.270, 95% CI: 0.10-0.68, $p = 0.006$) times less likely to have a triple-negative subtype. Patients with obesity had 3,514 (95% CI: 1.23 - 10.03; $p = 0.019$) more likely to have the triple-negative subtype when compared to the Luminal A subtype. **Conclusions:** The literature on breast cancer risk factors presents a better methodological outline and theoretical basis than the literature on the knowledge of the disease. Smoking is associated with lower chances of having triple-negative breast cancer, while obesity is associated with a higher chance of developing this type of breast cancer.

Key-words: Breast cancer, Early detection, Risk factors, Molecular subtypes.

LISTA DE SIGLAS

- ANPPS:** Agência Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde
- BC:** Breast Cancer
- BMI:** Body Mass Index
- BSE:** Breast self-examination
- ED:** Early Detection
- ER:** Receptor de Estrógeno
- ER+:** Presença de Receptor de Estrógeno
- ER-:** Ausência de Receptor de Estrógeno
- FAP:** Hospital da Fundação Assistencial da Paraíba
- HER2:** Fator de Crescimento Epidérmico Humano Receptor 2
- HER2+:** Presença de Fator de Crescimento Epidérmico Humano Receptor 2
- HER2-:** Ausência de Fator de Crescimento Epidérmico Humano Receptor 2
- HNL:** Hospital Napoleão Laureano
- HR:** Receptores hormonais
- INCA:** Instituto Nacional do Câncer
- IARC:** Instituto Americano para Pesquisa do Câncer
- LILACS:** Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
- MEDLINE:** National Library of Medicine
- MeSH:** Medical Subject Headings
- NEPE:** Núcleo de Estudo, Pesquisa e Extensão
- PAHO:** American Health Organization
- PR:** Receptor de Progesterona
- PR+:** Presença de Receptor de Progesterona
- PR-:** Ausência de Receptor de Progesterona
- RF:** Risk Factor
- SciELO:** National Library of Medicine
- TNBC:** Triple-negative breast cancer
- SUS:** Sistema Único de Saúde
- UEPB:** Universidade Estadual da Paraíba

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 - Fenótipos para a classificação molecular do câncer de mama por imunohistoquímica. (Pág. 15)

Artigo A

Figura 1 - Flowchart of selection of articles. (Pág. 38)

Table 1 – Articles identified using all three search-term combinations from 9 March, 2015, found in PubMED and SciELO databases. (Pág. 39)

Table 2 – Studies identified by the combination of search terms “risk” and “breast cancer”. (Pág. 40)

Table 3 – Summary of risk factors identified by 27 studies on the risk of BC. (Pág. 43)

Table 4 – Studies identified by the search term combinations “breast cancer” and “knowledge” or “awareness”. (Pág. 45)

Table 5 – Summary of knowledge on BC analyzed by 20 studies about knowledge and awareness of BC. (Pág. 47)

Artigo B

Table 1 - Sociodemographic characteristics of patients selected for the study (N= 236). (Pág. 68)

Table 2 - Clinical and histopathological characteristics of 236 breast cancer patients. (Pág. 69)

Table 3 - Odds ratios for risk factors of TNBC. Luminal A was the reference group. (Pág. 70)

Table 4 - Association of TNBC with body mass index (BMI) and smoking in a model of logistic regression. (Pág. 72)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVOS.....	17
2.1. OBJETIVO GERAL.....	17
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	18
3.1. ARTIGO A.....	18
3.2. ARTIGO B.....	19
4. RESULTADOS.....	24
4.1. ARTIGO A.....	24
4.2. ARTIGO B.....	57
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	78
6. MEMORIAL DESCRITIVO.....	79
REFERÊNCIAS.....	80
APÊNDICES.....	84
APÊNDICE 1.....	85
ANEXOS.....	89
ANEXO 1.....	90
ANEXO 2.....	92
ANEXO 3.....	93

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de mortes em todo o mundo, sendo considerado problema de saúde pública em diversos países^{1, 2}. Para o ano de 2012 a estimativa mundial foi de 14.1 milhões de casos novos de câncer e 8.2 milhões de mortes decorrentes dessa patologia¹. Nos países menos desenvolvidos o tipo de câncer de maior incidência e mortalidade entre as mulheres é o câncer de mama^{1,3}. Por outro lado, em países desenvolvidos como os Estados Unidos, apesar desse tipo de câncer ainda ser o mais incidente entre o sexo feminino, o câncer de pulmão é o principal responsável pela mortalidade². As maiores taxas de incidência da neoplasia mamária se encontram na América do Norte, Austrália, Nova Zelândia e nas regiões Norte e Oeste da Europa¹.

O Brasil encontra-se na região onde as taxas de incidência são intermediárias comparadas aos índices mundiais e essas variações internacionais refletem diferenças na detecção precoce e na avaliação dos fatores de risco de cada país¹. As estimativas para o ano de 2016, válidas também para 2017, são de 57.960 novos casos de câncer de mama no país³. Em relação à mortalidade as taxas também continuam crescendo e no nosso país a neoplasia mamária ainda é o tipo de câncer que causa mais mortes entre as mulheres⁴.

Um estudo ecológico realizado por Kluthcovsky et al. (2014) mostrou que a taxa de mortalidade do câncer de mama entre as mulheres brasileiras passou de 1,8% no período de 1991-1994 para 2,6% no intervalo de 2007-2010⁵. Neste mesmo período a taxa de mortalidade proporcional se manteve estável no Sul, diminuiu no Sudeste e permaneceu alta nas demais regiões, especialmente no Nordeste, onde houve um crescimento de 106%⁵.

Avaliando a tendência temporal das taxas de mortalidade por carcinoma mamário nos estados do Nordeste, no período de 1980 a 2009, pesquisadores verificaram que a Paraíba foi um dos estados onde ocorreu o maior aumento nas taxas de mortalidade no período estudado, com uma variação percentual anual de 11,9% a partir do ano 2000, atrás apenas do Maranhão que atingiu a variação de 12% a partir do ano 2002⁶.

A neoplasia mamária é uma patologia heterogênea e o avanço na biologia molecular no início do século XXI trouxe a identificação de perfis de expressão gênica

dos cânceres de mama através do estudo de seu perfil molecular^{7,8}. Os receptores hormonais de estrogênio (ER), de progesterona (PR) e o fator de crescimento humano epidérmico receptor-2 (HER2) foram usados como marcadores para caracterizar os subtipos moleculares do câncer de mama e, hoje, são considerados importantes fatores preditivos para a neoplasia mamária, sendo recomendada a avaliação de suas expressões por diversos consensos oncológicos internacionais^{9,10,11}.

Os subtipos moleculares do câncer foram descritos pela primeira vez por Perou e colaboradores (2000) quando eles analisaram mais de 8 mil genes quanto à expressão de ER, PR e HER2 e identificaram quatro grupos de amostras, uma com expressão positiva de ER (ER+/Luminóide) e três com expressão negativa para ER (Basalóide ou Tripo-negativo, HER2+ e mama normal-símile)⁷. Posteriormente, Sorlie e pesquisadores sugeriram que o subtipo Luminal poderia ser dividido em Luminal A e Luminal B e, recentemente, a porcentagem de expressão do marcador de proliferação celular Ki-67 foi incorporada à classificação para distinguir esses dois tipos^{8,12,13}.

Os subtipos de CM foram classificados através da técnica de microarranjos de DNA e essa categorização é estabelecida até hoje em quatro subtipos moleculares: Luminal A, Luminal B, HER2 superexpresso e Tripo-negativo (TN)^{7,8}. Posteriormente à descoberta, vários estudos evidenciaram, através da imunohistoquímica, que de acordo com o subtipo molecular, o prognóstico da doença, a agressividade tumoral, o risco de recorrência e taxa de mortalidade das pacientes variam^{13,14,15}. Além de contribuir na avaliação de fatores preditivos e prognósticos da neoplasia mamária a classificação dos tumores em subtipos moleculares é de fundamental relevância na abordagem terapêutica do carcinoma mamário^{16,11}.

Os subtipos moleculares com o índice de Ki-67 da neoplasia mamária estão dispostos na Tabela 1. Com essa classificação foi possível desenvolver terapias específicas para cada subtipo e proporcionar para as pacientes um tratamento individualizado¹⁷.

Tabela 1 – Fenótipos para a classificação molecular do câncer de mama por imunohistoquímica.

Subtipo molecular	Marcadores e classificação com o índice Ki-67
Luminal A	ER+ e/ou PR+, HER2 – e Ki-67<14%
Luminal B	ER+ e/ou PR+, HER2 – e Ki-67≥14% ER+ e/ou PR+, HER2 +
HER2 superexpresso	ER – , PR – e HER2 +
Triplo-negativo	ER – , PR – e HER2 –

RE (Receptor de Estrogênio), RP (Receptor de Progesterona), HER2 (Fator de crescimento humano epidérmico receptor-2), Ki-67 (Marcador de proliferação celular).

Um revisão feita por Cirqueira e colaboradores afirmou que o subtipo Luminal A representa cerca de 60% dos casos de carcinoma mamário¹⁶. Por apresentar o ER+ e um baixo grau histológico as terapias mais recomendadas para esse tipo são antiestrogênicos, tamoxifeno e inibidores de aromatase¹⁷. Este subtipo apresenta o melhor prognóstico, pois os tumores, em sua maioria, encontram-se em estádios mais iniciais, menores que 2cm e com menos comprometimento linfonodal em relação aos outros grupos^{14, 18}.

O subtipo Luminal B é o segundo tipo de tumor mais incidente entre as mulheres e é caracterizado por apresentar genes associados ao HER2, portanto os tumores dessa categoria podem ser HER2 –, diferindo do Luminal A pelo índice Ki-67 maior que 14%, e HER2+ ou também chamado de Luminal HER2^{16,19,20}. Esse subtipo molecular está associado a um pior prognóstico comparado com o Luminal A, devido ao seu alto grau de proliferação celular. Estudos apontam que, após a mastectomia, o Luminal B está associado a um maior risco de recidiva local e regional¹⁵.

Estudos indicam que a superexpressão de HER2 está associada a um dos piores prognósticos, pois está relacionada à resistência a terapias endócrinas e estão associados às maiores taxas de recidiva e morbidade^{14,15,18}. O tratamento indicado para tumores com superexpressão da proteína HER2 é a imunoterapia pelo Trastuzumab, um anticorpo monoclonal humanizado que reduz a taxa de mortalidade e o risco de recorrência, melhorando a sobrevida da paciente²¹.

O subtipo basalóide ou TN é considerado o de pior prognóstico comparado aos outros fenótipos por não possuir alvo terapêutico específico. Esse tipo de tumor não responde as terapias hormonais ou ao anticorpo monoclonal Trastuzumab e também está relacionado com altas taxas de recorrência do câncer de mama^{11,22}. Segundo um estudo realizado por Cassol e pesquisadores (2010) os tumores triplo-negativos apresentam a expressão de queratinas de alto peso molecular como a citoqueratina CK 5/6 e o carcinoma ductal invasivo é o tipo de câncer mais encontrado dentro dessa categoria²³. O subtipo triplo-negativo pode estar associado a mutações no gene BCRA 1 e buscando elucidar a relação de ancestralidade com esse subtipo molecular, Correa et al., (2008) realizou um estudo no Nordeste do Brasil e constatou que as afrodescendentes apresentaram frequência 10% maior de tumores com essa categoria, quando comparadas com mulheres do grupo racial branco²⁴. Um estudo de nível nacional realizado por Carvalho e colaboradores (2014) também buscou esclarecer essa relação e afirmou que a maior incidência de TN está na região Norte com 20,3% dos casos, onde também tem a maior influência afrodescendente (77,8%) comparada com as outras regiões do país²⁵.

Nos últimos anos, pesquisadores da Europa, Ásia, África e Estados Unidos buscam confirmar a hipótese de que os subtipos moleculares do câncer de mama tenham diferentes etiologias e por isso têm demonstrado a associação entre os fatores de risco relacionados e os subtipos moleculares HER2+ e TN^{26, 27-32}.

Em 2012, Tamimi et al. publicaram um estudo de uma coorte de mulheres para analisar a relação entre os fatores de risco tradicionais do câncer de mama e os fenótipos moleculares²⁷. Os fatores reprodutivos como idade da menarca, paridade e idade da primeira gestação estão fortemente associados ao tipo Luminal A²⁷. O ganho de peso a partir dos 18 anos de idade e a terapia de reposição hormonal na pós-menopausa tiveram uma associação mais forte estatisticamente ao fenótipo Luminal B. Ainda segundo o estudo de Tamimi e colaboradores, o uso de terapias hormonais com progesterona foi associado a tumores triplo-negativo. Em relação à história familiar de câncer de mama, o parentesco de primeiro grau foi relacionado aos fenótipos Luminal A e HER+ enquanto o parentesco de segundo grau foi associado ao triplo-negativo²⁷.

Na Espanha, o estudo de Redondo et al. (2012) recrutou 510 mulheres diagnosticadas com câncer de mama invasivo operável entre 1997 e 2010 e constatou que o curto tempo de amamentação (≤ 7 meses) esteve associado ao subtipo triplo-

negativo²⁸. A paridade também esteve relacionada a esse fenótipo quando comparado com o Luminal A, no entanto outros fatores reprodutivos (idade de menarca, da menopausa e idade da primeira gestação) e história familiar não tiveram associação significativa com nenhum fenótipo²⁸.

Outro estudo europeu observou que mulheres com a primeira gestação a termo após os 35 anos de idade tem mais chances de ter tumores positivos para os receptores hormonais, quando comparadas com mulheres que tiveram o primeiro filho antes dos 19 anos de idade. Os tumores negativos para os receptores hormonais foram associados com idade da menarca < 13 anos e o período entre a menarca e a primeira gestação \geq 10 anos²⁶.

Anderson e colaboradores mostraram em sua revisão que as evidências mais consistentes estão na associação entre nuliparidade, uso da TRH, intervalo entre a menarca e a primeira gestação e os tumores positivos para o ER³³. Argumentaram, ainda, que um longo período de amamentação é considerado fator protetor para o fenótipo triplo-negativo³³³⁰. O aleitamento materno associado à paridade também foi apontado como fator protetor para os outros tumores negativos para ER segundo Ambrosone et al., (2014)³².

Poucos estudos analisam a relação entre fatores modificáveis relacionados aos hábitos de vida. Nishino e pesquisadores (2014) mostraram em um estudo caso-controle que o tabagismo antes dos 19 anos de idade está associado ao aumento no risco de desenvolver tumores ER – e PR – na pós-menopausa³⁰.

No Brasil, poucas pesquisas têm investigado os subtipos moleculares da neoplasia mamária e sua associação com outros fatores. Apenas o estudo de Carvalho e colaboradores (2014) realizado no Sudeste do país mostrou diferenças geográficas relacionadas aos fenótipos moleculares do carcinoma mamário através do perfil imunohistoquímico das pacientes e constataram que as regiões Sul e Sudeste onde a influencia de ancestrais europeus é maior, assim como o status socioeconômico, detém as maiores proporções dos tumores do tipo Luminal²⁵. A região Norte apresenta os subtipos mais agressivos (HER2+ e TN), a região Centro-Oeste apresenta as maiores proporções de tumores positivos para ER, PR e HER2 e o Nordeste detém as proporções intermediárias para os quatro subtipos²⁵.

Nesse contexto, nosso grupo de pesquisa tem dedicado esforços para investigar os fatores de risco associados à neoplasia mamária no estado da Paraíba. O primeiro trabalho publicado sobre a temática foi um estudo caso-controle realizado por Almeida e colaboradores³⁴ (2015). Eles mostraram que fatores relacionados à vida reprodutiva da mulher, como idade da menarca <12 anos, ter apenas um filho e um período reprodutivo maior que 10 anos, estavam associados ao aumento no risco de desenvolver câncer de mama. Além disso, o estudo também revelou que entre as mulheres que já tiveram filhos, amamentar por mais de 24 meses teve um efeito protetor na população em estudo³⁴ (ALMEIDA et al., 2015).

A identificação de fatores de risco que aumentam na população local pode apoiar o levantamento de medidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no combate ao câncer de mama pela conscientização de mulheres sobre riscos e medidas de prevenção da patologia. O estudo se encaixa na Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde (ANPPS)³⁵ que considera o estudo sobre fatores de risco um dos temas da subagenda IV sobre doenças não transmissíveis, na área de neoplasias. Levando em consideração que a agenda tem como pressuposto respeitar as necessidades nacionais e regionais de saúde e aumentar a indução seletiva para a produção de conhecimentos e bens materiais e processuais nas áreas prioritárias para o desenvolvimento das políticas sociais, a presente proposta supre a necessidade de investigação regional sobre a neoplasia mamária e seus fatores de risco.

Essa dissertação, portanto, é composta por dois artigos científicos que buscam suprir a necessidade de estudos brasileiros sobre a relação do câncer de mama e os fatores que possam aumentar a sua incidência, especialmente no Nordeste do país.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Identificar associações entre fatores de risco do câncer de mama invasivo e seus subtipos moleculares mais agressivos.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Avaliar a literatura latino-americana sobre os fatores de risco do câncer de mama e o conhecimento sobre a doença.
- b) Analisar a relação entre os fatores de risco do câncer de mama e o grupo de mulheres com tumores triplo-negativo, quando comparado com o grupo de mulheres com tumores Luminal A.
- c) Identificar quais fatores de risco, relacionados ao estilo de vida, estão associados ao subtipo triplo-negativo.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. ARTIGO A

Trata-se de uma revisão integrativa que teve como processo metodológico as seguintes etapas: Definição dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos, definição das bases de dados, seleção dos estudos, extração e categorização das informações, análise dos dados e interpretação e síntese dos resultados.

Os critérios de inclusão adotados foram: tratar-se de artigos de pesquisas originais publicados na América Latina, de livre acesso, divulgados nos últimos cinco anos nos idiomas Inglês, Espanhol e Português.

As bases de dados escolhidas foram MEDLINE (*National Library of Medicine*), PubMed; SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Como estratégia de busca foram utilizados os descritores “*breast cancer*”, “*risk factor*”, “*risk*”, “*knowledge*” and “*awareness*”, todos identificados no MeSH (*Medical Subject Headings*). Para alcançar um espectro maior de publicações dos países Latino-americanos o termo “*risk*” foi aplicado ao invés de “*risk factor*”. Os descritores foram combinados de forma que o termo “*breast cancer*” foi usado em combinação com os termos “*risk*”, “*knowledge*” e “*awareness*”, da seguinte maneira: (*breast cancer AND risk*); (*breast cancer AND knowledge*) e (*breast cancer AND awareness*) As combinações foram aplicadas também com os descritores em Espanhol (*cáncer de mama, factor de riesgo e conocimiento* ou *conciencia*) e Português (*câncer de mama, fator de risco e conhecimento* ou *consciência*).

A busca dos artigos foi realizada entre os dias dois e cinco de Março de 2015 e para estabelecer um controle interno de qualidade, o processo de seleção da literatura foi realizado por dois revisores de forma independente. Na base de dados MEDLINE a busca com as combinações estabelecidas mostrou 66.782 artigos, no entanto após a aplicação dos filtros “*five years*” e “*free full text*” restaram 9.561 estudos. As combinações dos termos de busca nos três idiomas levaram à identificação de 592 artigos na base de dados SciELO e, finalmente, na base de dados LILACS, não foi

identificado nenhum artigo que preenchesse os critérios de busca em qualquer uma das três línguas.

Ao todo, foram identificados 10.153 artigos para posterior análise. Após a avaliação dos títulos, resumos e quando necessário dos resultados, foram excluídos da revisão 10.092 artigos sobre câncer de mama que não abordavam os fatores de risco ou o conhecimento sobre eles, artigos sobre fatores genéticos hereditários ou infecções virais que aumentam o risco de desenvolver o câncer de mama e artigos de revisão. Desta forma, 61 artigos foram selecionados para completa análise, 27 da base de dados MEDLINE e 34 da base de dados SciELO. Foram excluídos, ainda, 14 estudos duplicados, restando 47 artigos para análise dos métodos, resultados e discussão. Baseado em estudos anteriores foi definido que o termo detecção precoce utilizado nesta revisão se refere à mamografia de rastreamento, exame clínico das mamas e autoexame.

As variáveis analisadas nos estudos foram: idioma de publicação, população do estudo e tamanho da amostra, desenho metodológico (Tipo de pesquisa e análise estatística) e objeto de estudo do artigo. A variável objeto de estudo do artigo foi categorizada em Risk Factor (RF) e Early Detection (ED). Além disso, investigou-se quais fatores de risco do câncer de mama eram abordados pelos autores, tanto os relacionados à vida reprodutiva da mulher, quanto os relacionados ao estilo de vida e histórico familiar. Fatores sociodemográficos como nível de escolaridade, renda, origem étnica e local de residência também foram abordados.

Toda a análise estatística foi realizada no software Prism™ vers.6 (GraphPad, La Jolla, California, USA). Os Testes T e Mann-Whitney (U) foram utilizados para avaliar o tamanho da amostra dos estudos e o teste Qui-Quadrado foi utilizado para analisar variáveis categóricas como idioma de publicação, desenho metodológico (Tipo de estudo e tipo análise estatística utilizada) e objeto de estudo dos artigos.

3.2. ARTIGO B

Trata-se de um estudo epidemiológico quantitativo transversal, realizado no Centro de Cancerologia Dr. Ulisses Pinto do Hospital da Fundação Assistencial da Paraíba (FAP), na cidade de Campina Grande e no Hospital Napoleão Laureano (HNL) na cidade de João Pessoa. Essas instituições são consideradas centros de referência no

tratamento do câncer e são responsáveis pela cobertura de todos os pacientes do estado da Paraíba.

Foi utilizada uma amostragem não probabilística e os sujeitos da pesquisa foram selecionados por conveniência. A amostra foi composta por 236 mulheres diagnosticadas com câncer de mama invasivo que estavam em atendimento no Hospital da FAP, em Campina Grande, ou no Hospital Napoleão Laureano (HNL), em João Pessoa. Foram elegíveis mulheres com diagnóstico confirmado de câncer de mama invasivo, maiores de 18 anos, diagnosticadas há no máximo 36 meses, que aceitaram responder ao formulário sobre os fatores de risco (APÊNDICE 1). Para a análise dos fatores reprodutivos foram excluídas as mulheres que não lembravam a data da menarca e para verificar a associação entre os fatores de risco com os subtipos moleculares foram excluídas da pesquisa as mulheres que não possuíam informações sobre o subtipo molecular em seu prontuário.

A coleta de dados foi realizada no período de Março de 2016 a Janeiro de 2017, nos setores de quimioterapia e radioterapia do Hospital da FAP, em Campina Grande e no ambulatório do Hospital Napoleão Laureano, em João Pessoa. No primeiro, as pacientes eram abordadas antes da sessão de radioterapia ou durante o tratamento de quimioterapia. No segundo, as pacientes eram entrevistadas enquanto aguardavam atendimento médico.

O instrumento de coleta de dados foi o formulário sobre fatores de risco para o câncer de mama produzido exclusivamente para a pesquisa e composto por cinco sessões. Na primeira sessão constam dados pessoais e socioeconômicos das pacientes como: idade, cidade onde reside, raça, estado civil, renda familiar e plano de saúde. Na segunda sessão estão as informações sobre a fase reprodutiva da mulher como idade da menarca e da menopausa, número de gestações e a idade em que ocorreu a primeira e última gestação, tempo de aleitamento e possível aborto. A terceira sessão é composta pelos hábitos de vida como uso de anticoncepcionais, realização de terapia de reposição hormonal após a menopausa, tabagismo, consumo de álcool, prática de exercício físico e o consumo de frutas. Na quarta sessão há dados sobre a doença, portanto a maior parte dessas informações foi coletada nos prontuários das pacientes, especialmente aquelas sobre o estadiamento e tamanho do tumor, estado dos nodos linfáticos, grau histológico do tumor, e classificação imunohistoquímica pelo estado de ER, PR e HER2/NEU. Além disso, nesta sessão ainda há dados referentes à idade da primeira mamografia e

qual o exame que diagnosticou o tumor maligno. Na penúltima parte do formulário foram investigados os antecedentes familiares do indivíduo acerca da presença de casos de câncer na família, assim como o grau de parentesco e se a paciente é fruto de casamento consanguíneo. E por fim, na última parte do formulário investigaram-se as medidas de circunferência abdominal e quadril, para estabelecer uma relação proporcional entre elas. Os dados sobre peso e altura das mulheres, também presentes na última parte do formulário, foram coletados nos prontuários e foram usados para calcular o Índice de Massa Corporal (IMC).

Todos os dados do formulário foram transferidos para uma planilha do Microsoft Excel. Para determinar as características socioeconômicas e demográficas da amostra os dados foram categorizados: Estado Civil (Casada; Solteira; Divorciada; Viúva), Renda (Sem renda; ≤ 1 salário mínimo; 2-3 salários mínimos; 4-6 salários mínimos; 7-10 salários mínimos), Plano de Saúde (Sim; Não), Nível de escolaridade (Ensino fundamental; Ensino médio; Nível Superior). As informações sobre origem étnica (Afrodescendente; Caucasiana; Parda) foram obtidas de acordo com a autodenominação das pacientes.

Para análise estatística, as variáveis independentes foram categorizadas da seguinte forma: Menarca (< 12 anos; ≥ 12 anos), status da Menopausa (Pré; Pós), idade da menopausa (< 50 anos; ≥ 50 anos), idade da primeira gestação a termo (< 20 anos; 20-29 anos; ≥ 30 anos), Período reprodutivo (≤ 5 anos, 6-10 anos; ≥ 11 anos); Número de filhos (0; 1-2; > 2), Tempo de amamentação (≤ 12 meses; 13-24 meses; > 24 meses), Uso de anticoncepcional oral (Sim; Não), História de câncer na família (Sim; Não), Tabagismo (Sim; Não), Consumo de álcool (Sim, Não) e Prática de atividade física (Sim; Não).

Quanto aos parâmetros clínico-histopatológicos a categorização foi realizada de acordo com o que está disposto na literatura atualmente: Estadiamento TNM (I, II, III, IV), grau histológico do tumor (I, II, III) e tipo histológico de tumor (Ductal invasivo, Lobular invasivo, Mucinoso invasivo). Para a análise estatística os subtipos moleculares foram classificados sem levar em consideração o índice de proliferação celular Ki67, portanto, os subtipos Luminal A e B foram definidos pela ausência e presença da proteína HER2, respectivamente. Essa classificação também é utilizada em grande parte da literatura atual. O IMC foi categorizado de acordo com a Organização Mundial da Saúde³⁶ (Baixo peso: $< 18,5$ kg/m²; Peso normal: 18,5– 24,99 kg/m²; Sobrepeso: 25,0–

29,99 kg/m²; Obesidade \geq 30,0 kg/m²). A variável dependente do estudo foi o subtipo molecular dos tumores (Luminal A; Luminal B; HER2+, Triplo-negativo).

Toda a análise estatística foi realizada com o software SPSS STATISTICS™ (IBM Company; version 17). O teste ANOVA foi utilizado para comparar as médias de idade da amostra e idade ao diagnóstico da doença. Os testes Qui-Quadrado ou Exato de Fisher foram utilizados para descobrir associações significativas entre os subtipos e os parâmetros clínico-histopatológicos. A regressão logística multinomial foi utilizada para identificar e analisar as associações entre os fatores de risco e os subtipos moleculares, tendo os seus resultados apresentados com o valor ajustado de *odds ratio*, intervalo de confiança de 95% e valor de p, que foi considerado significativo quando $p \leq 0.05$. Para identificar o modelo ideal de regressão, os fatores de risco foram analisados individualmente através da regressão logística univariada, e as variáveis que apresentaram significância estatística (valor de p) menor que 0.2 foram selecionadas para compor o modelo de regressão logística multinomial. Posteriormente, a qualidade do modelo era avaliada através do teste de razão de verossimilhança (likelihood ratio test) e as variáveis que não contribuíam para a qualidade do modelo eram excluídas e o teste era refeito. Desta forma, o modelo final de regressão logística multinomial foi composto apenas pelas variáveis significativas no teste de razão de verossimilhança ($p \leq 0.05$). Baseada na literatura sobre o tema e por ser o subtipo molecular menos agressivo do câncer de mama, a análise estatística foi realizada utilizando o subtipo Luminal A como grupo de referência.

O trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba (CAAE plataforma Brasil: 22358113.1.0000.5187) (ANEXO 1), visando assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado. Além disso, também foi submetido ao Núcleo de Estudo, Pesquisa e Extensão (NEPE) do Hospital da FAP que emitiu declaração de autorização (ANEXO 2) permitindo o desenvolvimento da pesquisa no referido local.

Foram levadas em consideração as recomendações preconizadas na Resolução nº 466, de 12 de Dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde, que dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa, envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012). Todos os sujeitos da pesquisa assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 3), que foi elaborado em linguagem

simples, destacando as principais informações sobre a pesquisa, como: objetivo, justificativa e procedimentos. Foi garantido o respeito e a liberdade de participar, ou mesmo o direito de desistir em qualquer momento do estudo, sem nenhum dano pessoal ou profissional, como também o anonimato na divulgação dos resultados.

4. RESULTADOS

Os resultados deste trabalho consistem na produção de artigos científicos para publicação, cujo conteúdo foi reproduzido integralmente a seguir. O artigo A foi publicado na Revista Ciência e Saúde Coletiva em 2017 e o artigo B foi submetido para a Revista “Cancer Cases Control”.

4.1. ARTIGO A

Risk factors of breast cancer and knowledge about the disease: an integrative revision of Latin American studies

Fatores de risco do câncer de mama e o conhecimento sobre a doença: revisão integrativa de estudos Latino Americanos

Aline Ferreira de Araújo Jerônimo¹, Ângela Gabrielly Quirinho Freitas¹ and Mathias Weller¹

¹Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, Paraíba, Brasil

E-Mail addresses:

alinea.fje@gmail.com

angela-rn@hotmail.com

mathiasweller@uepb.edu.br

Abstract

The aim of this integrative review was to compare Latin American literature about risk and knowledge on breast cancer. Of 47 studies selected, 20 were about knowledge or awareness and 27 about risk of breast cancer. English was the dominant language in studies about risk, whereas studies about knowledge were mainly written in Spanish or Portuguese. Studies about knowledge were all cross-sectional, whereas case-control

studies dominated authors' interest about risk of breast cancer. Studies about knowledge were mainly focused on early detection of the disease and the most common study objective was breast self-examination (N= 14). In contrast, few studies about risk of breast cancer focused on early detection (N= 5). Obesity and overweight (N= 14), family history (N= 13), decreased parity (N= 12), and short breastfeeding duration (N= 10) were among the most frequent identified risk factors. Socio-economic factors such as income and educational level had variable effects on breast cancer risk and affected also knowledge of women about risk factors and early detection. Present results indicated that studies about risk of breast cancer were more often based on a better sound analytical background, compared to studies about knowledge, which were mostly descriptive.

Keywords: Breast cancer, early detection of cancer, risk factors, knowledge

Resumo

Esta revisão teve por objetivo comparar a literatura Latino-Americana sobre o conhecimento da neoplasia mamária e seus fatores de risco. Foram selecionados 47 estudos, dos quais 27 eram sobre o risco de desenvolver câncer de mama e 20 eram sobre conhecimento ou consciência sobre a doença. Os estudos sobre fatores de risco eram principalmente do tipo caso-controle e sua maioria estava no idioma Inglês. Já as pesquisas sobre conhecimento eram, sobretudo, do tipo transversal e foram publicadas nos idiomas Português e Espanhol. As pesquisas sobre conhecimento destacaram o diagnóstico precoce da neoplasia mamária, e o autoexame da mama foi o método de detecção mais abordado (N=14). Por outro lado, os estudos sobre fatores de risco avaliaram, principalmente, sobrepeso (N=14), história familiar (N=13), baixa paridade (N=12) e curto período de amamentação (N=10). Fatores socioeconômicos, como a renda e o nível educacional tiveram efeitos variáveis e afetaram também o conhecimento das mulheres sobre fatores de risco e detecção precoce. Os resultados da pesquisa indicaram que os estudos sobre fatores de risco do câncer de mama apresentaram melhor delineamento metodológico e fundamentação teórica, comparado com os estudos sobre conhecimento que foram na maioria dos casos descritivos.

Palavras-chave: câncer de mama, diagnóstico precoce, fatores de risco, conscientização

Introduction

The global burden of breast cancer (BC) is progressively shifting from developed to developing countries^{1,2}. According to the Pan American Health Organization (PAHO), BC is the most common and also leading cause of death by cancer among women in Latin America and the Caribbean region, where each year 114.000 women are diagnosed and an estimated 37.000 patients die from this disease³. With exception of Guatemala, Honduras and El Salvador, BC ranks in all Latin American countries as one of the three most leading causes of death by cancer among women⁴. Aging combined with decreased fertility rates has caused a demographic shift of societies in these countries³. As aging is the most important risk factor of BC, the number of deaths is expected to double by 2013 each year to 74.000 if current trends are confirmed³.

Changing lifestyle and reproductive patterns in Latin American countries may additionally increase the risk of BC^{5,6}. In literature, delayed childbearing, low parity and short breastfeeding periods represent well-established reproductive risk factors for BC^{7,8,9}. Additionally, early age at menarche and late age at menopause are reproductive factors that increase the risk of the disease⁷. Obesity and overweight are also risk factors for BC^{6,10}. Other well-established lifestyle-related risk factors are physical inactivity and sedentarism, alcohol consumption, smoking and intake of several hormones like estrogens¹¹. High intake of red meat was identified as a risk factor, whereas high intake of fruits and some dietary patterns such as the Mediterranean diet provided a protective effect^{11,12}.

If on the one hand, risk factors such as age or family history are not modifiable, on the other hand, lifestyle-related risk factors like smoking, alcohol consumption or overweight and also reproductive risk factors like breastfeeding are rather modifiable. Avoidance behaviour of modifiable risk factors depends on lifestyle and socio-economic background and has been associated with the knowledge of women about BC^{13,14}.

Early detection (ED) of BC comprises mammography, clinical breast examination and breast self-examination (BSE)^{1,14,15}. Similarly to the women's avoidance behaviour of risk factors, ED through participation on screening programs and BSE depends on knowledge about BC, awareness of its risk, which can be associated to the socio-economic status of women^{1,15,16}.

According to most recent data published by PAHO in all Latin American countries,

with the exception of Peru, clinical breast examination is available for women by the private and public health sector⁴. Mammography in contrast, is not available by the public but only by the private sector in Bolivia, the Dominican Republic, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Panama and Paraguay, whereas in Peru, it is not available at all⁴. Information about prevailing risk factors, ED behaviour and women's knowledge about the disease may be important to improve public health politics. In Brazil for example, the Latin American country with the largest population, prevention strategy of BC are mainly focused on ED and so far, there is no public information campaign about risk factors¹⁷. A recent study identified breastfeeding as a protective factor in a population of North-eastern Brazil¹⁸. In this region, BC mortality rate increased 5.3% annually during the last decade¹⁹.

To the best of our knowledge, there is no comparison of Latin American literature about knowledge and risk of BC. We hypothesized that literature about *knowledge* of risk and ED would be scarce compared to studies about prevailing risk factors and women's screening behaviour. Furthermore, we asked if Latin American studies about BC are more frequently focused on ED or identification of prevailing risk factors. In relation to Latin American studies on BC prevention, the present review addressed on following four basic questions: 1. Which Latin American studies on the risks of BC were performed in the last five years and which risk factors were identified in these studies? 2. How many studies on ED were performed focusing on women's screening behaviour and which forms of ED were analysed? 3. Studies about knowledge and awareness of BC aimed at which are the risk factors and forms of ED? 4. What have been the methods applied by the authors of these Latin American studies?

Method

An integrative review of the risk factors for BC and knowledge about them was conducted as previously described²⁰. According to established criteria, the operational steps were conducted as followed: Definition of exclusion and inclusion criteria and database; selection of studies; extraction of information and categorization; Analysis and interpretation of data; Interpretation of results; Synthesis and resume of results. The search was conducted in the following databases: *National Library of Medicine (MEDLINE)*, *PubMed*; *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* and in *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*.

Terms such as “breast cancer”, “risk factor”, “risk”, “knowledge” and “awareness” were identified in *Medical Subject Headings (MeSH; <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>)*, of the U. S. National Library of Medicine. To identify a broader range of publications from Latin American countries, the term “risk” was applied instead of “risk factors”. The term “breast cancer” was used in combination with “risk”, “knowledge” or in combination with “awareness”. All three combinations were used in English, Spanish (“Cáncer de mama” and “factor de riesgo”, or “conocimiento” or “conciencia”) and Portuguese (“Câncer de mama” and “fator de risco”, or “conhecimento”, or “consciência”).

The search was conducted from 2 to 5 of March 2015. To establish an internal quality control, the literature selection procedure was performed twice independently by two of the authors. In the study, articles published during the last five years were included. By applying three combinations of search terms in *MEDLINE*, 66.782 articles were identified. The application of filters “five years” and “free full text” led to the identification of 9.561 studies in *MEDLINE* (Figure 1). Combinations of search terms in all three languages led to the identification of 592 articles in the *SciELO* database that have been published within the last five years (Figure 1). Finally, in the *LILACS* database, no article that met the criteria of search terms in any of the three languages was identified.

All together, 10.153 articles were used for further analysis (Figure 1). To select articles, title, abstract, authors’ information and if necessary results were analysed. The following inclusion criteria were adopted: original research article or research communication, available for free and published over the last five years, in English, Spanish or Portuguese. Articles on BC that did not deal with risk factors or knowledge about them and review articles were excluded from the study. Articles on heritable genetic factors or viral infections that increase the risk of BC were also excluded from the study. Finally, 27 and 34 articles were selected from *Medline* and *SciELO* database, respectively. Articles repeated in different databases or with distinct selection terms, were also excluded. For further categorization, result, method and discussion sections were read and analysed. According to previous studies, ED comprised mammography screening, breast examination and BSE²¹.

All statistical analyses were performed on Prism™ software vers.6 (GraphPad, La Jolla, California, USA). The t-Test and Mann-Whitney (U) Test were applied to analyse continuous variables. The χ^2 -Test was performed to analyse categorical variables.

Results and discussion

Language variations among studies on risk factors and knowledge about BC

Combination of search terms “breast cancer” and “risk” led to the identification of 27 different articles that met the selection criteria (Table 1). Of these, 17 articles were written in English, eight in Spanish and two in Portuguese (Table 1). The search terms “breast cancer” and “knowledge” or “awareness” led to the identification of 20 different articles that met the selection criteria (Table 1). Of these, four were written in English, nine in Spanish and seven in Portuguese (Table 1).

Results indicated that the authors of studies on knowledge and awareness about BC preferentially published in Spanish or Portuguese, whereas studies on the risk of BC were mainly written in English ($p= 0.0094$). The authors of studies on knowledge and awareness about BC may have dedicated their work more often to a national or even local population and therefore preferred to publish in their native language. The authors of studies on the risk of BC in contrast, compared their results mainly with those obtained from other populations of different countries. In this case, it may have been more interesting to reach a broader population with studies written in English. This interpretation was supported by the fact that Latin American authors of 25 studies on the risk of BC mainly cited international literature published in English. There were only two exceptions of studies whose authors cited mainly previous publications of their own country written in Spanish and Portuguese^{42,43}. In contrast, 16 studies on the knowledge and awareness about BC cited mainly previous publications of their own country written in Spanish or Portuguese ($p< 0.0001$). There were only four studies on the knowledge and awareness that mainly cited literature published in English^{48,50,51,66}.

The meaning of the term *risk* varied among studies

Articles on the risk of BC were from Cuba (N= 1), Colombia (N= 2), Venezuela (N= 2), Chile (N= 3), Uruguay (N= 5), Brazil (N= 6) and Mexico (N= 8; Table 2). Of the 27

studies identified by terms “Risk” and “Breast cancer”, 22 were exclusively focused on risk factors, whereas five studies focused on ED (Table 2). The authors of two out of these five studies defined non-participation on ED and BSE as *risk* (Table 2)^{32,47}. Their studies focused on determinants of women’s behaviour regarding ED and the correct application of BSE: In a Colombian case- control study, Ospina- Díaz et al. (2011) analysed women’s behaviour of BSE, and defined behavioural risk factors that were susceptible to educative intervention (Table 3)⁴⁷. Similarly, one Mexican study focused on socio-economic background of women and risk factors that affect ED (Table 3)³². The authors of this study also analysed the correct application of BSE.

Alternatively, in the context of ED, authors determined different *risk groups* that were age- dependent (Table 2)^{25,45}: Carvalho de Matos et al. (2011) interviewed 439 healthy women about ED behaviour (Table 3)²⁵. In a Colombian study that included data from 27.116 healthy women, ED behaviour was analysed and different risk groups were defined (Table 3)⁴⁵.

Identified risk factors of BC

In studies on the risk of BC, obesity and overweight (N= 14), positive menopause status (N= 13), family history of BC (N= 13), early age at menarche (N= 12), nulliparity or decreased parity (N= 12), older age (N= 12) and short breastfeeding duration (N= 10) were the most often identified risk factors (Table 3). Risk factors were subdivided into four main categories: Lifestyle-related, reproductive, socio economic and environmental risk factors, respectively, a category of history of BC (Table 3). Several authors have analysed risk factors of all four categories^{22,26,29,30,33,34,35}. Two studies performed in Uruguay for example, included a broad range of different risk factors^{34,35}. The author’s decision to analyse several distinct and unrelated risk factors may have been influenced by the high incidence of BC in Uruguay.

Most studies focused on a specific topic or a complex of thematically related risk factors: Amadou et al. (2013) for example, analysed in their study the effect of hormone replacement therapy and contraceptive use on the risk of BC (Table 3)²¹. Iwasaki and colleagues (2011) compared blood concentrations of several sex hormones among Japanese and Brazilian women of Japanese ancestry³⁰. This exceptional comparative study revealed that Brazilian women of Japanese ancestry had increased blood

concentrations of several sex hormones like estradiol and testosterone³⁰. Populations differed regarding several risk factors and increased hormone concentrations were positively associated with body mass index (BMI; Table 3)³⁰. The study of Ronco et al. (2012) was the only one that identified diabetes as a risk factor for BC (Table 3)³⁵. The authors determined the risk of diabetes in combination with overweight, high fat-to-muscle ratio and hypertension (Table 3)³⁵. In a similar study, Bering et al. (2015) described a high prevalence of increased body mass index (BMI), high levels of cholesterol, round body shape, overweight and obesity among 78 BC patients in Brazil (Table 3)²⁴. In this study, a set of body shape associated nutritional status parameters were analysed. Association between body shape and risk of BC was also the objective of a Mexican study performed by Amadou et al. (2014)²². High prevalence of overweight and obesity in Latin American countries may explain the author's interest in these risk factors, body shape and BMI.

Two studies identified *increased* BMI as risk factor (Table 3)^{24,39}. In contrast, two other studies identified *decreased* BMI as risk factor, in pre and post- menopause women, respectively (Table 3)^{22,26}. As all these three studies were from Mexico, it was difficult to attribute population-based biological differences. Furthermore, logistic regression modelling showed in each study that BMI represented an independent variable. It was also pointed out that findings about BMI as risk factor are contradictory²⁴. Therefore, the context in which BMI acts as a risk factor remained unresolved.

Education and income were context- dependent risk factors of BC

In studies on the risk of BC, four authors identified *decreased* educational level as risk factor (Table 3)^{29,42,45,47}. In contrast, three authors identified *increased* educational level as risk factor (Table 3)^{26,28,33}. Decreased educational level may explain increased *risk* of non-participation on screening programs and BSE in three out of four studies (Table 3)^{42,45,47}. This argument cannot explain the results of Inumaru et al. (2012), who compared in a case- control study several reproductive risk factors among women from rural regions and urbanized centres of Mid-western Brazil (Table 3)²⁹: Additionally, the authors of this study also identified lower income and *decreased* educational level as risk factors for women living in rural areas (Table 3)²⁹. In contrast, two studies from Mexico and Chile that identified *higher* educational level as risk factor were based on data obtained from hospitals of urban centres (Table 3)^{26,33}. The third study that

identified higher educational level as risk factor was based on a large data set of BC mortality rates and selected socioeconomic and health care indicators in Brazil²⁸. The latter study included data from urbanized centres and rural regions.

Results indicated that the effect of education on the risk of BC was different in urbanized centres compared to rural regions. Education can have a direct effect on ED behaviour, but it is not a direct risk factor of BC. Therefore, increased and decreased educational level may be associated in distinct ways with reproductive and lifestyle-related risk factors in rural regions and urbanized centres. This argument was supported by the fact that regression modelling revealed several independent reproductive and lifestyle-related risk factors, whereas increased educational level was not identified as an independent variable^{26,33}.

Similarly, two Mexican studies based on data obtained from hospitals of urban centres identified *high* income as risk factor, in contrast to a Brazilian study, which identified *low* income and living in rural areas as risk factors (Table 3)^{22,26,29}. Low income was also identified as a risk factor for ED behaviour in studies from Brazil and Colombia (Table 3)^{29,45,47}. Carvalho de Matos et al. (2010) showed that mammography screening behaviour was positively associated with high income, whereas clinical breast examination was less common among women with high socioeconomic status (Table 3)⁴².

Methodological approaches differed considerably among studies on the risk and knowledge about BC

Of the 27 studies on the risk of BC, 24 were based on interviews. In a Chilean study on the relationship between BC and malathion aerial spraying, Cabello et al. (2013) extracted additional data on BC patients from medical records⁴⁰. Three studies used databases instead of interviews (Table 2)^{27,28,45}. Most studies were case-control (N= 15) or cross-sectional (N= 10) (Table 2). Sampling numbers varied from 93 to 8.875 cases for case-control studies and from 43 to 27.116 cases or healthy women for cross-sectional studies (Table 2).

Several studies on the risk of BC (N= 7) exclusively applied univariate methods to analyse data (Table 2). In this case, methods included descriptive statistics like t-Test, χ^2 Test, correlation analysis and also univariate logistic regression. Balderas-Peña et al. (2013), for example, analysed correlations between expression of hormone receptors,

obesity and hypertension, respectively²³. To express odds ratios, the authors applied univariate logistic regression. Most studies on the risk of BC applied multivariate logistic regression to analyse data (N= 19; Table 2). These studies were typically composed of two analytical steps: Hernández et al. (2010) for example, compared different risk factors between patients with benign and invasive BC and healthy women⁴⁶. Firstly, the authors applied univariate statistical analysis to detect significant differences among the three groups. To reveal which of these variables, increase risk of BC independently, multivariate logistic regression was applied. In this study, family history was the unique independent variable.

In contrast to most studies on the risk of BC, the authors of studies on the knowledge and awareness about BC did not perform case- control studies ($p < 0.0001$). All 20 studies on the knowledge and awareness about BC were cross- sectional and data sampling was based on interviews. Sample numbers varied from 18 to 1899 cases of BC or healthy women (Table 4). The average sample number of studies on the knowledge and awareness about BC was 117.5, compared to 363.0 studies on the risk of BC ($p= 0.0552$). Furthermore, in contrast to studies on the risk of BC, most studies on the knowledge and awareness about BC (N= 16) did not use any statistical method to analyze data, but were purely descriptive ($p < 0.0001$; Table 4). Six studies on the knowledge and awareness about BC were intervention studies performed in Cuba and Brazil^{52,53,54,55,58,61}. Grego et al. (2011) for example, applied a questionnaire before and after a workshop and did not perform any statistical analysis⁵². Hechvarría et al. (2011) in contrast, analyzed concordance between data obtained before and after a workshop⁵⁴. Only two out of 20 studies on the knowledge and awareness about BC performed multivariate regression analysis: Banegas et al., (2012) and Oliveira-Brito et al (2010) applied multivariate logistic regression to analyze factors that affect women's perceived risk of BC and socio-economic factors associated with BSE, respectively^{48,60}.

Present results indicated that Latin American studies on the knowledge and awareness about BC used more often, descriptive methodological approach and smaller sample size. Interestingly, no case- control study on the knowledge and awareness about BC was identified. The lack of case-control approach may be due to the idea that women's knowledge about risk factors of BC and ED might improve during the course of the disease, leading to a bias of sampled data. Furthermore, knowledge about modifiable risk factors does not necessarily affect women's prevention behavior.

Studies on the knowledge and awareness about the risk of BC were mainly focused on ED.

Articles on the knowledge or awareness about BC were from Chile (N= 1), Venezuela (N= 1), Mexico (N= 2), Cuba (N= 5) and Brazil (N= 11; Table 4). Few studies on the risk factors were focused on ED (Table 2). In contrast, 12 out of 20 studies on knowledge and awareness were exclusively focused on ED, two on risk factors and six on both, ED and risk factors ($p < 0.0001$; Table 4). This result indicated that authors interested in women's knowledge on BC prevention were mainly focused on ED. There might be different reasons for this preference: Curiel et al. (2014) argued in their Mexican study that many women in Latin American countries, mainly from rural areas, have no knowledge about ED at all⁶⁷. The authors pointed to socio economic and geographic barriers, limiting possibilities of ED. Similarly, the authors of studies carried out in Brazil exclusively focused on women's knowledge about ED emphasized the existence of social and geographical barriers that limit possibilities of mammography and clinical breast examination^{51,63}. Silva et al. (2013), pointed out in their study that ED techniques have been largely studied in developed countries and little is known about their efficiency in developing countries⁵⁰. In one case, the authors also argued that possibilities to avoid risk of BC are limited, as causal relationships between these risk factors and disease have not been well established⁶³.

Interestingly, none of the 16 studies on ED included questions about knowledge regarding possible disadvantages of clinical BC screening, like false- positive diagnosis, or unnecessary operative and chemotherapeutic interventions. Both represent well-known harms of mammography and clinical breast examination^{68,69}. Furthermore, in their interviews, the authors of these 16 studies did not ask women if screening techniques may serve to *prevent* or alternatively to *early detect* the breast tumour.

Most studies on the knowledge of ED were based on BSE

The most often cited objectives of BC studies on the knowledge and awareness were BSE (N= 14), mammography (N= 7) clinical breast examination (N= 6), followed by short total breastfeeding time, smoking and family history of BC (N= 4; Table 5). The fact that BSE dominated literature of knowledge about ED was surprising because, as pointed out by Oliveira- Brito et al. (2010), there is no direct evidence of reduction of mortality by BSE⁶⁰. The authors of this Brazilian study emphasized that, especially for

women from developing countries, easy performance and low costs of BSE may be helpful to detect early breast alterations⁶⁰. Less than half of women performed BSE⁶⁰. The authors of other studies argued that despite the ongoing debate, BSE may significantly contribute to the ED of breast tumours^{56,63}.

Dongiu Kim et al. (2010) argued in their interventional study that ED success could be limited due to insufficient knowledge about it⁵³. The author's interest on women's knowledge about mammography screening was mainly encouraged by increased efficiency of this technique compared to BSE in the early detection of breast tumours (Table 5)^{49,50,51,65}. Schneider et al. (2013) performed a study about ED that exclusively focused on mammography and pointed out that this screening method reduces mortality by ED of breast tumours of women aged 50-69 years (Table 5)⁵¹.

Studies on the knowledge and awareness about BC focused on few modifiable risk factors

The authors of studies from Cuba emphasized the importance of women's knowledge about BC (Table 5)^{58,64}. Pires- Batiston and colleagues (2011) analysed the knowledge on several lifestyles related and reproductive risk factors, emphasizing in the introduction of their Brazilian study, that changing lifestyle may contribute to increased risk of BC (Table 4)⁶⁶. However, in studies on the knowledge and awareness about BC, the number of references per risk factor was low: If ED was excluded in the analysis, the mean number of references in studies on the risk of BC was 5.84 (s= 4.19) compared to 2.44 (s= 1.04) of studies on the knowledge of BC (p= 0.0015). On one hand, the decreased number of references of risk factors in studies on the knowledge of BC may be partially explainable by the fact that many of these risk factors are not modifiable and therefore the authors did not focus on women's knowledge about them. On the other hand, many risk factors, especially those related to lifestyle and protective factors like breastfeeding, are modifiable. The knowledge and awareness about these risk factors could change women's behaviour towards avoiding risk of BC.

Socio-economic factors affect women's knowledge

Studies also aimed at assessing socio- economic factors that influence knowledge about ED. Schneider et al., (2013) showed in their study that women with low income, no private health insurance and low educational level participate less frequently in

mammography screening programs⁵¹. Older women had in general better knowledge about ED than younger ones^{49,51,57,59,60}. In a study from Venezuela, the authors reported that low income and educational level not only affected knowledge about BSE negatively, but also knowledge about reproductive and lifestyle-related risk factors (Table 5)⁶⁴. Similarly, a Brazilian study revealed that the knowledge about risk factors was negatively associated with low educational level and family history of BC⁶⁶.

Final considerations

Knowledge does not necessarily affect women's behaviour and it is not clear if knowledge about modifiable risk factors alone could lead to a decreased incidence of breast cancer. Case-control studies could help to elucidate the effect of women's knowledge on prevention behaviour of modifiable risk factors. In contrast to modifiable risk factors, knowledge about ED can directly affect women's screening behaviour. On the one hand, this may have led authors to focus their studies on the knowledge mainly on ED and a reduced number of known risk factors for BC. On the other hand, the prevention of identified modifiable risk factors can be easily propagated in media, as it is relatively inexpensive and may be effective in the long-term. Breastfeeding for example, was identified as a protective factor for BC in a population of North-eastern Brazil and is often propagated as a factor that improves child health, but rarely in the context of BC prevention^{17,18}. Furthermore, knowledge about risk factors that women cannot change in a given phase of their life such as age, age at first gestation or menopause status, could encourage their participation on BC screening programs. Therefore both, identification of prevailing risk factors and women's knowledge about risk of BC and ED are important for public health institutions to develop BC prevention strategies. Information on both types of studies can be used to improve campaigns of ED and prevention of risk factors.

Collaboration

All the three authors contributed to acquisition of data. A. F. A. Jerônimo contributed to creation of tables. A. F. A. Jerônimo and A. G. Q. Freitas contributed to manuscript draft and critical review. Study design, manuscript draft and data analysis were mainly performed by M. Weller.

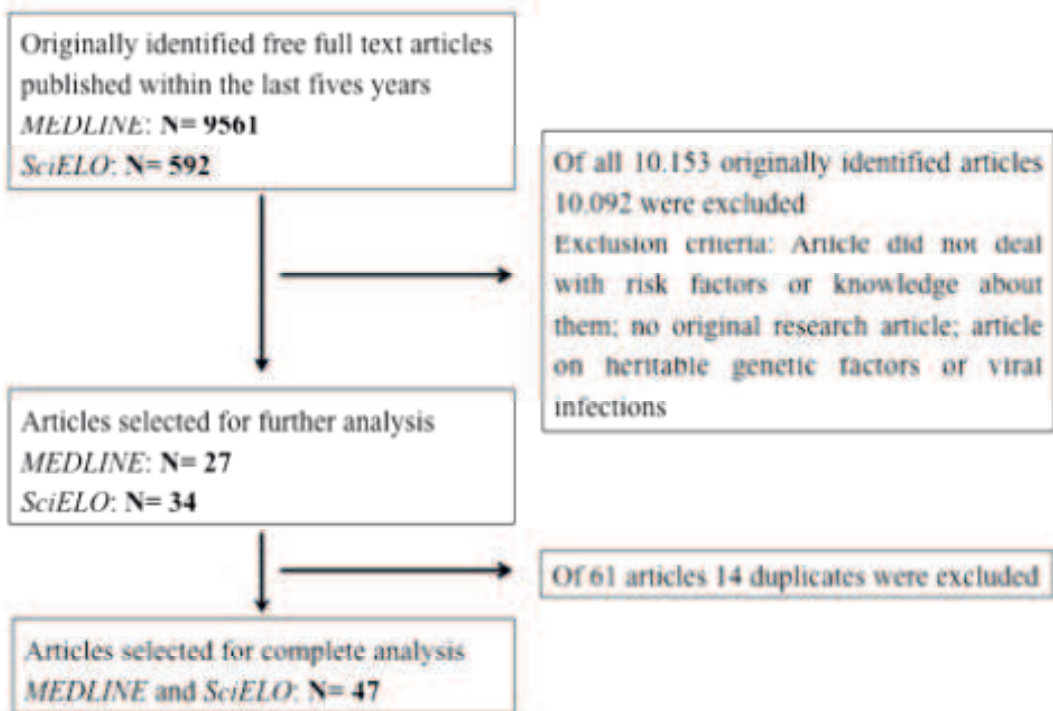
Figure 1. Flowchart of selection of articles

Table 1. Articles identified using all three search-term combinations from 9March, 2015, found in PupMED and SciELO databases.

	PupMED	SciELO	Duplicates**	All selected
Search terms: “Breast cancer” and “risk”				
Without filter	55401	417	-	
With filter*	7596	-	-	
Selected	19	14	6	27
Search terms: “Breast cancer” and “knowledge”				
Without filter	9317	137	-	
With filter*	1566	-	-	
Selected	6	17	6	17
Search terms: “Breast cancer” and “awareness”				
Without filter	2064	38		
With filter*	399	-		
Selected	2	3	2	3
Total number of articles selected				47

*Full text articles published within the last five years. **Found in more than one database or found two times by different search terms.

Table 2. Studies identified by the combination of search terms “risk” and “breast cancer”.

Reference	Country and Language*	Sample Size** and Type	Methodological approach		Objective (RF/ED)*
			Type of Study	Analysis	
Amadou et al., 2013 ²¹	Mexico English	1000 BC cases 1074 controls	Case-control	Multivariate	RF
Amadou et al., 2014 ²²	Mexico English	1000 BC cases 1074 controls	Case-control	Multivariate	RF
Balderas-Peña et al., 2013 ²³	Mexico Spanish	43 healthy women	Cross-sectional	Univariate	RF
Bering et al., 2015 ²⁴	Brazil English	78 BC cases	Cross-sectional	Univariate	RF
Matos et al., 2010 ⁴²	Brazil Portuguese	439 healthy women	Cross sectional	Multivariate	RF
Matos et al., 2011 ²⁵	Brazil Portuguese	439 healthy women	Cross-sectional	Multivariate	ED
Fejerman et al., 2010 ²⁶	Mexico English	846 BC cases 1035 controls	Case- control	Multivariate	RF
Garmendia et al., 2013 ²⁷	Chile Spanish	Database#	Ecological	Univariate	RF
Girianelli et al., 2014 ²⁸	Brazil English	Database#	Ecological	Univariate	RF
Inumaru et al., 2012 ²⁹	Brazil English	93 BC cases 186 controls	Case-control	Multivariate	RF

Iwasaki et al., 2011 ³⁰	Brazil-Japan English	363 healthy women	Cross-sectional	Multivariate	RF
López-Carrillo et al., 2010 ³¹	Mexico English	233 BC cases 221 controls	Case-control	Multivariate	RF
López-Carrillo et al., 2014 ³²	Mexico Spanish	1030 healthy women	Cross-Sectional	Multivariate	ED
Pereira et al., 2012 ³³	Chile English	170 BC cases 170 controls	Case-control	Multivariate.	RF
Ronco et al., 2011 ³⁴	Uruguay English	460 BC cases 638 controls	Case-control	Multivariate	RF
Ronco et al., 2012 ³⁵	Uruguay English	367 BC cases 545 controls	Case-control	Multivariate	RF
Ronco, De Stéfani, 2012 ³⁶	Uruguay English	253 BC cases 497 controls	Case-control	Multivariate	RF
De Stefani et al., 2011 ³⁷	Uruguay English	8875 BC cases 4326 controls	Case- Control	Multivariate	RF
De Stefani et al., 2012 ³⁸	Uruguay English	3528 cases of different cancers 2532 controls	Case-control	Multivariate	RF
Cordero et al., 2012 ³⁹	Mexico Spanish	115 BC cases 115 controls	Case-control	Multivariate	RF
Cabello et al., 2013 ⁴⁰	Chile English	158 BC cases	Cross-sectional	Univariate	RF
Calderón- Garcidueñas	Mexico	300 healthy	Cross-sectional	Multivariate	ED

et al., 2012 ⁴¹	English	women			
Rodríguez et al., 2013 ⁴³	Cuba Spanish	70 BC cases	Cross sectional	Descriptive	RF
Ferri et al., 2010 ⁴⁴	Venezuela Spanish	100 BC cases 103 controls	Case-control	Univariate	RF
Font-Gonzalez et al., 2013 ⁴⁵	Colombia English	Database 27.116 healthy women	Cross-sectional	Multivariate	ED
Hernández et al., 2010 ⁴⁶	Venezuela Spanish	507 BC cases 505 controls	Case-control	Multivariate	RF
Ospina- Díaz et al., 2011 ⁴⁷	Colombia Spanish	218 BC cases 225 controls	Case-control	Univariate.	ED

Abbreviations: BC= breast cancer; ED= Early detection; RF= Risk factors. #Sampling numbers were not informed. *Studies were mainly written in English (χ^2 - Test; $p= 0.0094$). **The average sample number was 363.0 cases (t- Test; $p=0.0552$).

Table 3. Summary of risk factors identified by 27 studies on the risk of BC.

Risk Factor	Reference
Early detection	
No mammography	25, 32, 42, 45
No clinical breast examination	25, 32, 42, 45
No BSE	25, 32, 42, 45, 47
Reproductive	
Early age at menarche	21, 24, 26, 30, 31, 34, 35, 36, 39, 41, 42, 43
Positive status of menopause	23, 24, 26, 30, 33, 34, 35, 36, 39, 41, 42, 43, 46
Nulliparity or decreased parity	21, 22, 26, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 39, 42, 46
Short total breastfeeding time	21, 22, 26, 31, 35, 36, 39, 42, 43, 46
Old age at first gestation	21, 22, 30, 31, 35, 39
Lifestyle- related	
Smoking	30, 33, 39, 41, 42, 43
High alcohol consumption	21, 22, 26, 30, 33, 34, 35, 39, 41, 42
No physical exercise and sedentarism	21, 22, 29, 30, 33, 35, 36, 39, 43, 47
Overweight and obesity	21, 23, 24, 26, 27, 30, 33, 35, 36, 39, 41, 42, 43, 44
Diet rich in fried foods and/or meat	21, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 45
Diet poor in vegetables and fruits	36
Increased caloric intake	22, 26
Decreased BMI	22, 26

Increased BMI	24, 30, 39
Round body shape (Endomorphy)	22, 24, 34
Diabetes	35
Hypertension	23, 33, 35, 36
Hormone replacement therapy	21, 22, 24, 26, 33, 41, 42
Use of contraceptives	21, 22, 33, 35, 36
Harmful hormone concentrations	24, 30
Ethical, socioeconomic and environment factors	
Increased educational level	26, 28, 33
Decreased educational level	29, 42, 45, 47
Increased HDI	28
Lower income	29, 42, 45, 47
Higher income	22, 26, 42
No Caucasian or Caucasian ancestry	26, 45
Rural living place	29, 34, 45
Chemical contaminants	31, 40
Age and history of breast cancer	
Family history of breast cancer	21, 22, 26, 29, 33, 34, 35, 36, 40, 41, 42, 43, 46
Personal history of breast cancer	26, 42, 46
Older age	22, 24, 25, 26, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 40, 45

Abbreviations: BMI= Body mass index; HDI= Human development index.

Table 4. Studies identified by the search term combinations “breast cancer” and “knowledge” or “awareness”.

Reference#	Country and Language	Sample Size and type	Methodological approach*	Objective (RF/ED)**
Banegas, at al., 2012 ⁴⁸	Chile English	500 healthy women	Multivariate	RF
Silva, Riul, 2011 ⁴⁹	Brazil Portuguese	18 BC cases	Descriptive	ED
Silva et al., 2013 ⁵⁰	Brazil English	248 BC cases	Univariate	ED
Schneider et al., 2013 ⁵¹	Brazil English	1899 healthy women	Univariate	ED
Grego et al., 2011 ⁵²	Brazil English	474 adolescent women	Descriptive	RF and ED
Kim et al., 2010 ⁵³	Brazil Portuguese	72 healthy women	Descriptive	ED
Hechavarría et al., 2011 ⁵⁴	Cuba Spanish	94 healthy women	Univariate	ED
Sáez et al., 2010 ⁵⁵	Cuba Spanish	54 BC cases	Descriptive	RF and ED
Jacobo-Galindo et al., 2014 ⁵⁶	Mexico Spanish	105 healthy women	Descriptive	ED

Muñoz et al., 2012 ⁵⁷	Cuba Spanish	80 healthy women	Descriptive	ED
Guerrero et al., 2011 ⁵⁸	Cuba Spanish	119 healthy women	Descriptive	RF and ED
Gomes et al., 2012 ⁵⁹	Brazil Portuguese	202 healthy women	Descriptive	ED
Brito et al., 2010 ⁶⁰	Brazil Portuguese	552 healthy women	Multivariate	ED
Montañez et al., 2011 ⁶¹	Cuba Spanish	30 healthy women	Univariate	RF and ED
Freitas et al., 2011 ⁶²	Brazil Portuguese	50 healthy women	Descriptive	RF
De Ataíde Silva et al., 2013 ⁶³	Brazil Spanish	116 healthy women	Univariate	ED
González et al., 2012 ⁶⁴	Venezuela Spanish	1525 healthy women	Descriptive	RF and ED
Santos, Chubaci, 2011 ⁶⁵	Brazil Portuguese	98 healthy women	Univariate	ED
Batiston et al., 2011 ⁶⁶	Brazil Portuguese	393 healthy women	Univariate	RF and ED
Curiel et al., 2014 ⁶⁷	Mexico Spanish	135 healthy women	Descriptive	ED

Abbreviations: BC= breast cancer; ED= Early detection; RF= Risk factors #Authors cited mainly previous publications written in Spanish or Portuguese (χ^2 - Test; $p < 0.0001$). *Authors did not perform case- control studies (χ^2 - Test; $p < 0.0001$) and most studies were purely descriptive (χ^2 - Test; $p < 0.0001$). **Most studies focused exclusively on early detection (χ^2 - Test; $p < 0.0001$).

Table 5. Summary of knowledge on BC analysed by 20 studies about knowledge and awareness of BC.

Knowledge	Reference
Early Detection	
Mammography	49, 50, 51, 53, 56, 65, 66
Clinical breast examination	49, 50, 53, 56, 65, 66
BSE	49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 63, 64, 65
Reproductive risk factors	
Nulliparity or decreased parity	55, 64
Early age at menarche	64
Old age at first gestation	55, 64
Positive status of menopause	55, 62, 64
Short total breastfeeding time	55, 62, 64, 66
Lifestyle-related risk factors	
Smoking	52, 58, 64, 66
Alcohol consumption	52, 64, 66
Use of contraceptives	58, 62
No physical exercise and sedentarism	52, 62
Diet poor in vegetables and fruits	52, 62, 66
Overweight and obesity	55, 62, 64
Hormone replacement therapy	62, 64, 66
Insufficient auto-care	66
Stress	66
Risk perception	48

Age and history of breast cancer as risk factors	
Family history of breast cancer	55, 58, 64, 66
Personal history of breast cancer	55, 64, 66
Older age	55, 64

References

1. Dey S. Preventing breast cancer in LMICs via screening and/or early detection: The real and the surreal. *World J Clin Oncol* 2014; 5(3):509-19.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2014; doi: 10.1002/ijc.29210.
3. PAHO. A review of breast cancer care and outcomes in Latin America, 2012. Disponible en: http://www.paho.org/Hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=3400&Itemid=3639&lang=en.
4. PAHO. Epidemiology of Breast Cancer in the Americas, 2014. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=1866&Itemid=3904.
5. Amadou A, Torres-Mejía G, Hainaut P, Romieu I Breast cancer in Latin America: global burden, patterns, and risk factors. *Salud Publica Mex* 2014; 56(5):547-54.
6. Inumaru LE, Gomes Duarte Quintanilha MI, Aparacida da Silva E, Veloso Naves MM. Risk and protective factors for breast cancer in Midwest of Brazil. *J Environ Public Health* 2012; 2012:356851.

7. Anderson KN1, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Canc Res Treat* 2014; 144(1):1-10.
8. França-Botelho AC, Ferreira MC, França JL, França EL, Honório-França AC. Breastfeeding and its Relationship with Reduction of Breast Cancer: A Review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(11): 5327- 32.
9. Kobayashi S, Sugiura H, Ando Y, Shiraki N, Yanagi T, Yamashita H, Toyama T. Reproductive history and breast cancer risk. *Breast Cancer* 2012; 19:302–308.
10. Kann S, Schmid SM, Eichholzer M, Huang DJ, Amann E, Güth U. The impact of overweight and obesity on breast cancer: data from Switzerland, so far a country little affected by the current global obesity epidemic. *Gland Surgery* 2014; 3(3):181-197.
11. Kruk J. Lifestyle components and primary breast cancer prevention. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(24):10543-55.
12. Castelló A, Pollán M, Buijsse B, Ruiz A, Casas AM, Baena-Cañada JM et al, GEICAM researchers. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer* 2014; 111(7):1454-62.
13. Liu LY, Fei Wang, Li-Xiang Y, Zhong-Bing M, Zhang Q, De-Zong G et al., Breast cancer awareness among women in Eastern China: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2014; 14:1004.
14. Perry Morse E, Maegga B, Joseph G, Miesfeldt S. Breast Cancer Knowledge, Beliefs, and Screening Practices among Women Seeking Care at District Hospitals in Dar es Salaam, Tanzania. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research* 2014; 8:73-79.
15. Vithana PC, Ariyaratne M, Jayawardana P. Educational Intervention on Breast Cancer Early Detection: Effectiveness among Target Group Women in the District of Gampaha, Sri Lanka. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(6):2547-53.

16. Berens EM, Stahl L, Yilmaz-Aslan Y, Sauzet O, Spallek J, Razum O. Participation in breast cancer screening among women of Turkish origin in Germany– a register-based study. *BMC Women's Health* 2014; 14:24.
17. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Available at: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama+/prevencao+>.
18. Almeida GS, Almeida LAL, Araujo GMR, Weller M. Reproductive risk factors differ among breast cancer patients and controls in a public hospital of Paraíba, Northeast Brazil. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(7):2959-65.
19. Freitas-Junior R, Gonzaga CMR, Freitas NMA, Martins E, Dardes RCN. Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009. *Clinics* 2012; 67(7):731-737.
20. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: Método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm* 2008; 17(4):758-764.
21. Amadou A, Fabre A, Torres-Mejía G, Ortega-Olvera C, Angeles-Llerenas A, McKenzie F, Biessy C, Hainaut P, Romieu I. Hormonal Therapy and Risk of Breast Cancer in Mexican Women. *PLoS ONE* 2013; 8(11):e79695.
22. Amadou A, Torres Mejía G, Fagherazzi G, Ortega C, Angeles-Llerenas A, Chajes V, Biessy C, Sighoko D, Hainaut P, Romieu I. Anthropometry, Silhouette Trajectory, and Risk of Breast Cancer in Mexican Women. *American Journal of Preventive Medicine* 2014; 46(3S1):S52–S64.
23. Balderas-Peña LMA, Sat-Muñoz D, Cervantes JMC, Ramírez-Orozco RE, Ángeles-Bueno WG, Flores-Márquez MR, Macías-López GG, Ruiz-Quezada SL, Salcedo-Rocha

AL, Alba-García JEG, Solano-Murillo P. Porcentaje de adiposidad y su relación con el índice de inmunorreactividad de los receptores hormonales en mujeres mexicanas con cáncer de mama. *Nutr Hosp* 2013; 28(4):1321-1329.

24. Bering T, Mauricio SF, Silva JB, Correia MITD. Nutritional and metabolic status of breast cancer women. *Nutr Hosp* 2015; 31(2):751-758.

25. Matos JC, Pelloso SM, Carvalho MDB. Fatores associados à realização da prevenção secundária do câncer de mama no Município de Maringá, Paraná, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2011; 27(5):888-898.

26. Fejerman L, Romieu I, John EM, Lazcano-Ponce E, Huntsman S, Beckman KB, Pérez-Stable EJ, Burchard EG, Ziv E, Torres-Mejía G. European Ancestry Is Positively Associated with Breast Cancer Risk in Mexican Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(4):1074-1082.

27. Garmendia ML, Ruiz P, Uauy R. Obesidad y cáncer en Chile: estimación de las fracciones atribuibles poblacionales. *Rev Med Chile* 2013; 141: 987-994.

28. Girianelli VR, Gamarra CJ, Silva GA. Disparities in cervical and breast cancer mortality in Brazil. *Rev Saúde Pública* 2014; 48(3):459-467.

29. Inumaru LE, Quintanilha MIGD, Silveira EA, Naves MMV. Risk and Protective Factors for Breast Cancer in Midwest of Brazil. *Journal of Environmental and Public Health* 2012; (2012):1-9.

30. Iwasaki M, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Hamada GS, Nishimoto IN, Maciel MS, Motola Júnior J, Laginha FM, Anzai R, Tsugane S. Comparison of postmenopausal endogenous sex hormones among Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. *BMC Medicine* 2011; 9(16):1-11.

31. López-Carrillo L, Hernández-Ramírez RU, Calafat AM, Torres-Sánchez L, Galván-Portillo M, Needham LL, Ruiz-Ramos R, Cebrián ME. Exposure to Phthalates and

Breast Cancer Risk in Northern Mexico. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118(4):539-544.

32. López-Carrillo L, Torres-Sánchez L, Blanco-Muñoz J, Hernández-Ramírez RU, Knaul FM. Utilización correcta de las técnicas de detección de cáncer de mama en mujeres mexicanas. *Salud Pública de México* 2014; 56(5):538-546.

33. Pereira A, Garmendia ML, Alvarado ME, Albala C. Hypertension and the Risk of Breast Cancer in Chilean Women: a Case-control Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2012; 13(11):5829-5834.

34. Ronco AL, De Stefani E, Correa P, Deneo-Pellegrini H, Boffetta P, Acosta G, Mendilaharsu M. Dietary Benzo[a]pyrene, Alcohol Drinking, and Risk of Breast Cancer: a Case-control Study in Uruguay. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2011; 12:1463-1467.

35. Ronco AL, De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Quarneti A. Diabetes, Overweight and Risk of Postmenopausal Breast Cancer: A Case-Control Study in Uruguay. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2012; 13:139-146.

36. Ronco AL, De Stefani E, Deneo-Pellegrini H. Risk Factors for Premenopausal Breast Cancer: A Case-control Study in Uruguay. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2012; 13:2879-2886.

37. De Stefani E, Moore M, Aune D, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, Boffetta P, Correa P, Acosta G, Mendilaharsu M, Luaces M, Silva C, Landó G. Maté Consumption and Risk of Cancer: a Multi-site Case- Control Study in Uruguay. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2011; 12:1089-1093.

38. De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Deneo-Pellegrini H, Correa P, Acosta G, Mendilaharsu G, Luaces ME, Silva C. Processed meat consumption and risk of cancer: a multisite case-control study in Uruguay. *British Journal of Cancer* 2012; 107(9):1584-1588.

39. Cordero MGA, Sánchez MN, López CAP, Ramírez MLP, Rillo AG, López AMS. Factores de riesgo como pronóstico de padecer cáncer de mama en un estado de México. *Nutr Hosp* 2012; 27(5):1631-1636.
40. Cabello G; Valenzuela-Estrada M; Siques P; Brito J; Parra E; Valdivia U, Lavin C, Manríquez A, Ortega A. Relation of Breast Cancer and Malathion Aerial Spraying in Arica, Chile. *Int J Morphol* 2013; 31(2):640-645.
41. Calderón-Garcidueñas AL, Sanabria-Mondragón M, Hernández-Beltrán L, López-Amador N, Cerda-Flores RM. Mammographic Breast Density Patterns in Asymptomatic Mexican Women. *Radiology Research and Practice* 2012; 2012:127485.
42. Matos JC, Pelloso SM, Carvalho MDB. Prevalence of Risk Factors for Breast Neoplasm in the City of Maringá, Paraná State, Brazil. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2010; 18(3):352-9.
43. Rodríguez CC, Biset AED, Mayeta YB. Factores de riesgo de cáncer de mama en mujeres pertenecientes a um consultorio médico del Centro Urbano “José Martí”. *MEDISAN* 2013; 17(9):4089-4095.
44. Ferri NN, Felice a Ferri A, Francisco a Ferri A, Brunicardi AH, Franco AT, Franco AM. Cáncer de mama e índice de masa corporal en mujeres posmenopáusicas. *Rev Venez Oncol* 2010; 22(2):94-102
45. Font-Gonzalez A, Piñeros M, Vries E. Self-reported early detection activities for breast cancer in Colombia in 2010: impact of socioeconomic and demographic characteristics. *Salud Publica Mex* 2013; 55:368-378.
46. Hernández D, Borges R, Márquez G, Betancourt L. Factores de riesgo conocidos para cáncer de mama. *Rev Venez Oncol* 2010; 22(1):16-31.

47. Ospina Díaz JM, Manrique Abril FG, Vega NA, Morales Pacheco AL, Ariza RNE. La no realización del autoexamen de mama en Tunja, Colombia. *Enfermería Global* 2011; 10(3): 30-40.
48. Banegas MP, Puschel K, Martínez-Gutiérrez J, Anderson JC, Thompson B. Perceived and Objective Breast Cancer Risk Assessment in Chilean Women Living in an Underserved Area. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21(10):1716–21.
49. Silva PA, Riul SS. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. *Rev Bras Enferm* 2011; 64(6):1016-21.
50. Silva TB, Mauad EC, Carvalho AL, Jacobs LA, Shulman LN. Difficulties in implementing an organized screening program for breast cancer in Brazil with emphasis on diagnostic methods. *Rural and Remote Health* 2013; 13:2321.
51. Schneider IJC, Corseuil MW, Boing AF, D’Orsi E. Knowledge about mammography and associated factors: population surveys with female adults and elderly. *Rev Bras Epidemiol* 2013; 16(4):930-42.
52. Grego MC, Ohara CVS, Pereira SR, Brêtas JRS. Workshop on breast self-examination: a strategy for selfknowledge of adolescents. *Acta Paul Enferm* 2011; 24(4):493-9.
53. Kim DD, Araujo ALL, Tsai AIA, Kojima FH, Takashima JSI, Otsuka Júnior LF, Gamboa RAB, Kimura R, Sugawara RT, Tambellini EF, Silveira C, Oliveira RLS. Saber é prevenir: uma nova abordagem no combate ao câncer de mama. *Ciência & Saúde Coletiva* 2010; 15(1):1377-1381.
54. Hechavarría GAP, Cortés JTA, Capdesuñer AS, Selva OTG, Hechavarría ARP. Actividades educativas en mujeres com factores de riesgo de cáncer de mama. *MEDISAN* 2011; 15(6):754-761.

55. Sáez IH, Sáez YG, Benítez LYH, Cardoso AAH, Martín MC, Oliva SA. Intervención educativa sobre detección precoz del cáncer de mamas. *Revista Archivo Médico Camaguey* 2011; 15(3):487-503.
56. Jacobo-Galindo T, Villalobos-Arámbulab L, Gallegos-Torres R, Xequé-Morales AS, Reyes-Rocha B, Palomé-Vegaf G. Patrones de comportamiento para la detección de CA mamario em trabajadoras de una institución hospitalaria. *Enfermería Universitaria* 2014; 11(3):101-109.
57. Muñoz LM, Sánchez LC, Menes ML, Almaguer CC, López MCM. Valoración del conocimiento del autoexamen de mama en mujeres en edad reproductiva del Policlínico Bernardo Posse. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* 2012; 11(3):361-368.
58. Guerrero GEM, Rodríguez YH, Martínez AMF. Acciones instructivas en mujeres con riesgo de padecer cáncer de mama. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* 2011; 37(4):541-550.
59. Gomes LMX, Alves MC, Santos TB, Andrade-Barbosa TL, Leite MTS. Conhecimento e prática do autoexame das mamas por acadêmicas de enfermagem. *Revista Cubana de Enfermería* 2012; 28(4):465-473.
60. Brito LMO, Chein MBC, Brito LGO, Amorim AMM, Marana HRC. Conhecimento, prática e atitude sobre o autoexame das mamas de mulheres de uma cidade do Nordeste do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2010; 32(5):241-6.
61. Montañez SP, Alemán IR, Capdesuñer AS, Palácios MC. Modificación de conocimientos sobre cáncer de mama en trabajadoras com factores de riesgo de la enfermedad. *MEDISAN* 2011; 15(1):92-98.
62. Freitas CRP, Terra KL, Mercês NNA. Conhecimentos dos acadêmicos sobre prevenção do câncer de mama. *Rev Gaúcha Enferm* 2011; 32(4):682-7.

63. Silva NRA, Soares DA, Jesus SR. Conocimiento y práctica del autoexamen de mamas por usuarias de la Unidad de Salud de la Familia. *Rev Enfermería Global* 2013; 12(29): 463-476.
64. González JR, González AR, Torres AT, Taño RM. Conocimientos de los factores de riesgo sobre cáncer de mama en Puerto La Cruz, estado Anzoátegui, Venezuela. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* 2012; 11(5):673-683.
65. Santos GD, Chubaci RYS. O conhecimento sobre o câncer de mama e a mamografia das mulheres idosas frequentadoras de centros de convivência em São Paulo (SP, Brasil). *Ciência & Saúde Coletiva* 2011; 16(5):2533-2540.
66. Batiston AP, Tamaki EM, Souza LA, Santos MLM. Conhecimento e prática sobre os fatores de risco para o câncer de mama entre mulheres de 40 a 69 anos. *Rev. Bras. Saúde Matern Infant* 2011; 11(2):163-171.
67. Curiel AT, Farías MV, Gutiérrez BLN, Carlos AAR, González ES, López JLL. Representación social que los adolescentes de Jalisco, México, tienen de la detección precoz del cáncer de Mama. *Aten Primaria* 2014; 46(8):408-415.
68. Paci E, Broeders M, Hofvind S, Puliti D, Duffy SW. EUROSCREEN Working Group. European breast cancer service screening outcomes: a first balance sheet of the benefits and harms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23(7):1159-63.
69. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA* 2014; 311(13):1327-35.

4.2 ARTIGO B

Differential association of lifestyle-related risk factors smoking and obesity with triple negative breast cancer in a Brazilian population

Aline Ferreira de Araújo Jerônimo¹ and Mathias Weller¹

¹Programa de pós-graduação em Saúde Pública. Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Corresponding author:

Prof. Dr. Mathias Weller

Programa de pós-graduação em Saúde Pública.

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Central Integrada de aulas.

Rua Domitila Cabral de Castro, s/n 30andar – sala 310 Bairro Universitário.

CEP. 58.429-570

Campina Grande. Paraíba. Brasil

Tel.: 0055- 83-9941-8090. E-Mail: mathiasweller@uepb.edu.br

Abstract

Purpose Higher life expectation and changing lifestyle-related and reproductive risk factors have led to an increased incidence of breast cancer in Brazil. There are no studies about the association of specific risk factors with molecular subtypes of this disease. The aim of the present study was it to identify factors that modulate the risk of triple negative breast cancer.

Methods Data of 236 breast cancer patients of two reference centres in North-eastern Brazil were used to assess the risk of triple negative breast cancer. Molecular subtypes were defined by expression status of hormone receptors and amplification status of HER2. Nominal logistic regression was used to estimate odds ratio and to generate a model of independent variables.

Results Smoking and body mass index were differentially associated with risk of triple negative breast cancer compared to the Luminal A subtype ($p= 0.014$; $p= 0.016$): Women who ever smoked some time in their lives were 3.70 (OR= 0.270; 95% CI: 0.10-0.68; $p= 0.006$) times less likely to have triple negative breast cancer. Overweight and obese patients, respectively, were 1.263 (95% CI: 0.41- 3.83; $p= 0.681$) and 3.514 (95% CI: 1.23- 10.03; $p= 0.019$) times more likely to have triple negative breast cancer. Conclusion Case- case analysis with the Luminal A subtype as reference group indicated that smoking and body mass index were differentially associated with risk of triple negative breast cancer.

Keywords: Breast cancer • Molecular subtypes • Triple negative tumours • Risk factors • Obesity

Introduction

Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer among females and a leading cause of death worldwide [1]. The burden of the disease is progressively shifting from developed to developing countries of Africa, Asia and Latin America, where breast cancer incidence and mortality are increasing [1]. In Brazil, the estimated risk increased from 52.00 to 56.20 new cases between 2006 and 2016, respectively, per 100.000 women [2, 3]. In North-eastern Brazil, within the same time period of 10 years, the increase of risk from 27.00 to 38.74 new cases per 100.000 women, was more prominent compared to Southern regions of the country [2, 3]. The high incidence of breast cancer is mainly determined by increased life expectation of Brazilian women [4]. Additionally, changing lifestyle-related and reproductive risk factors may contribute to increased incidence of the disease: Previous case-control studies have indicated that diet, family history, physical activity, overweight and use of oral contraceptives are risk factors for breast cancer in Brazilian populations [5-10]. A recent case- control study identified early age at menarche ≤ 12 years, low parity < 1 child and reproductive period > 10 years, as risk factors for breast cancer of a population in North-eastern Brazil [11]. Breast cancer is not considered anymore as a single disease, but a heterogeneous group of diseases, with different molecular and cellular characteristics [12]. Based on global gene expression analysis, four main molecular subtypes were defined [13, 14]. These molecular subtypes are characterized by the expression status of hormone receptors

(HR), estrogen (ER), progesterone (PR) and amplification status of the human epidermal growth factor receptor-2 gene (HER2) [13, 14]. Triple negative breast cancer (TNBC) is characterized by the negative expression status of both hormone receptors and it does not exhibit amplification of the HER2 gene [15-17]. Due to the lack of therapeutic opportunities and its aggressive nature, characterized by high graded tumours and high relapse rate, TNBC has the worst prognosis and lowest overall survival rate of all molecular subtypes [15-17].

In Brazil, the frequency of TNBC varied between 14.00% and 20.30% in the south-eastern and northern regions, respectively [18]. Two studies have indicated TNBC frequencies of 17.10% and 17.40% in the North-eastern region [18, 19]. Most TNBC cases (67.39%) were identified in the group of postmenopausal women aged 50 years or older [19]. It is well established in literature that specific reproductive and lifestyle-related factors can increase the risk of TNBC [20-28]. There are no Brazilian studies about the possible association of lifestyle-related and reproductive risk factors with determined molecular subtypes of breast cancer. Increasing incidence of breast cancer in North-eastern Brazil underlines the importance to understand the association between risk factors and TNBC. The aim of the present study was to identify factors that increase or decrease the risk of TNBC relative to the Luminal A subtype in a population in North-eastern Brazil.

Materials and Methods

Study population

The sampling protocol was reviewed and approved by the Brazilian National Research Ethics Committee (CAAE plataforma Brasil: 22358113.1.0000.5187). Written informed consent was obtained from each participant to participate in this study. Participants were eligible if diagnosed within 36 months from recruitment with invasive breast cancer and aged 18 years or older. Patients with incomplete information about HR and HER2 expression status were excluded from the study. Data from breast cancer patients were sampled in two reference centres for breast cancer treatment in the state of Paraíba, North-eastern Brazil: The “Fundação Assistencial da Paraíba” public hospital (FAP) in Campina Grande and the “Hospital Napoleão Laureano” (HNL) in João Pessoa. Both hospitals together treat most breast cancer patients of the state. Patients seeking for

treatment may come from regions as far as 600 km from the reference centre. João Pessoa, capital of the state of Paraíba, has about 800.000 inhabitants and is located on the coast [29]. Campina Grande, with about 400.000 inhabitants, the second most populated urban centre in Paraíba, is located about 120 km away from the capital in the inland of the state [29]. Like other states of North-eastern Brazil, Paraíba has mixed-ethnicity population composed of Indigenous, African and European ancestry.

Data sampling

Breast cancer patients were interviewed between March 2016 and January 2017. The study included 236 women with invasive operable breast cancer, diagnosed and treated between 2013 and 2016. Of all 236 patients 106 (55.08%) and 130 (44.92%) were from HNL and FAP hospitals, respectively. A structured questionnaire was applied to interview patients within the chemotherapy and radiotherapy units of both hospitals. Clinical and histopathological data were obtained from medical records. No significant differences were observed between patients of both reference centres. Height and weight were also obtained from medical records. Body mass index (BMI) was defined according to the World Health Organization [30]: Underweight: < 18.5 kg/m²; normal weight: 18.5–24.99 kg/m²; overweight: 25.0–29.99 kg/m²; obesity ≥ 30.0 kg/m².

Minimum wage and multiple values were used to characterize income. This is a popular and well-known method to define economic level among low- and middle-class subjects. Information about ethnic origin was obtained by self-information of participating women.

Statistical analysis

ANOVA was applied to compare mean age and mean age of diagnosis. Pearson's Chi-Square (χ^2) test was applied to compare categorized variables. To quantify associations between single risk factors and TNBC, multiple nominal logistic regression was applied. Luminal A subtype served as reference group. Results were presented as adjusted odd ratios (OR), 95% confidence interval (CI) and p-value. Significant variables of univariate regression analysis were used for regression modelling: Variables with significance level less than 0.2 in the univariate analysis were entered into the model. Then, variables with significance level less than 0.05 were kept in the model. Backward selection was used when significant variables were selected. The final

model was tested for fitness using the likelihood ratio test. All statistical analyses were performed using the SPSS STATISTICS™ software (SPSS; IBM company; version 17).

Results

The mean age of women was 55.14 (\pm 12.33) years and 101 (51.80%) out of 236 were married (Table 1). Of all women, 35 (15.49%) and 92 (40.71%) informed African and mixed ethnicity, respectively, whereas 99 (43.80%) informed Caucasian ethnicity (Table 1). Altogether, 146 (64.03%) women had income of one or less than one minimum wage and 114 (58.46%) had completed elementary school or had no school degree (Table 1). The majority of 189 (84.38%) women had no private health insurance (Table 1).

Overall, 134 (56.78%) tumours were Luminal A, 47 (19.92%) were Luminal B, 38 (16.10%) had TNBC and 17 (7.20%) were HER2 (Table 2). There was no significant difference of anatomic stage or histological type of tumours among subtypes (Table 2). Of 38 triple negative tumours, 18 (48.65%) were grade three tumours ($p=0.021$; Table 2). There was no significant difference among subtypes and association with mean age of patients and their mean age at diagnosis (Table 2). Altogether, 207 (87.29%) out of 236 women were parous and 176 (85.02%) of all parous women had performed breastfeeding.

Results about odds ratios of single risk factors associated with TNBC compared to Luminal A subtype, were summarized in Table 3. Regarding reproductive risk factors, the likelihood of TNBC was 3.89 times higher among women who had menarche <12 years (95% CI: 1.61-9.38; $p=0.002$; Table 3). If data were stratified by menopause status, the odds ratio for premenopausal and postmenopausal women who had menarche <12 years was 2.040 (95% CI: 0.41-10.06; $p=0.381$) and 5.375 (95% CI: 1.84-15.62; $p=0.002$), respectively.

Of all 236 women, 95 (40.25%) smoked some time in their lives. Smoking was negatively associated with TNBC: Women who smoked some time in their lives were 3.03 (OR= 0.33; 95% CI: 0.14-0.79; $p=0.013$) times less likely of having TNBC compared to Luminal A subtype (Table 3). (Table 3). If data were stratified by menopause status, the odds ratio for premenopausal and postmenopausal women who ever smoked was 0.323 (95% CI: 0.03-2.86; $p=0.310$) and 0.336 (95% CI: 0.12-0.87;

$p= 0.026$), respectively. Results did not indicate significant association between subtype and amount of smoked cigarettes.

Of 74 premenopausal and 158 postmenopausal women with known BMI, 25 (33.78%) and 62 (39.24%), respectively, were obese ($p= 0.505$). The mean BMI of premenopausal and postmenopausal women with Luminal A subtype breast cancer was 27.63 (± 0.812) kg/m² and 28.28 (± 0.503) kg/m², respectively ($p= 0.935$). Mean BMI of premenopausal and postmenopausal women with TNBC was 30.40 (± 2.015) kg/m² and 30.23 (± 1.073) kg/m², respectively ($p= 0.935$). Compared to the mean BMI of 28.09 kg/m² for women with Luminal A breast cancer, BMI was increased to 30.29 kg/m² for women with TNBC ($p= 0.024$). Compared to normal weight and underweight patients, overweight and obese patients were 1.18 (95% CI: 0.39-3.52; $p=0.772$) and 2.78 (95% CI: 1.00- 7.71; $p=0.050$) more likely of having TNBC compared to Luminal A subtype (Table 3). There was no significant association of overweight and obesity with TNBC if data were stratified by menopause status ($p_{\text{overweight}}= 0.286$ and 0.090 ; $p_{\text{obesity}}= 0.104$ and 0.199).

Other reproductive and lifestyle –related risk factors did not indicate significant associations with TNBC (Table 3). Furthermore, ethnic origin and age categories did not reveal significant differences between subtypes (Table 3). With 25 (65.79%) TNBC and 85 (63.43%) Luminal A cases, frequencies of both subtypes among women aged ≥ 50 years were quite similar.

Results of logistic regression modelling were summarized in Table 4. Age at menarche did not significantly contribute to the model ($p= 0.072$). In this model, only smoking and BMI were significantly associated with risk of TNBC compared to Luminal A subtype ($p= 0.014$; $p= 0.016$): If compared to normal weight and underweight women, overweight and obese women, respectively, were 1.263 (95% CI: 0.41- 3.83; $p= 0.681$) and 3.514 (95% CI: 1.23- 10.03; $p= 0.019$) times more likely to have TNBC (Table 4). The TNBC frequency was 3.70 (OR= 0.270; 95% CI: 0.10-0.68; $p= 0.006$) times lower for women who ever smoked in their lives, compared to those who never smoked (Table 4).

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first Brazilian study that associated specific risk factors with molecular subtypes of breast cancer. Data indicated that lifestyle-related risk factors smoking and obesity are differentially associated with risk of TNBC compared to Luminal A subtype.

A recent meta-analysis, including 44 and 27 retrospective and prospective studies, respectively, indicated a moderate increase of breast cancer risk for women who smoke [31]. Present data indicated that women smoked some time in their lives were 3.8 times more likely of having Luminal A breast cancer compared to TNBC. This result is in agreement with several previous studies: The Carolina Breast Cancer study identified an increased risk of Luminal breast cancer compared to triple negative basal subtype and this effect was more prominent among Afro-American women [32]. Similarly, a study performed in the metropolitan area of Seattle reported an increased risk of ER+ breast cancer for women who smoked, whereas the risk of TNBC did not increase [33]. A recent study of Park and colleagues that included 5791 Afro-American women with breast cancer, reported a positive association of smoking with ER+ breast cancer among postmenopausal women [34]. In contrast, other recent studies did not indicate that cigarette smoking was differentially associated with molecular subtypes: In a Japanese case-control study, no increased risk due to cigarette smoking was found for any subtype [24]. Furthermore, in a recent Lithuanian case-control study, passive smoking did not increase the risk of hormone- receptor positive breast cancer compared to other subtypes [35]. Furthermore, studies also revealed positive associations between Luminal A subtype and smoking duration, respectively, amounts of smoked cigarettes [32, 33].

Between 2006 and 2015, the number of active smokers in Brazil decreased about 30.70% and in 2015 about 9.00% of all adult women were smoking [36]. However, in the present dataset, more than 40.00% of patients smoked some time in their lives and the majority were low-income women. This could mean that the number of active and former smokers is unusually high among breast cancer patients of this study.

Increased BMI is a well- established lifestyle-related risk factor of breast cancer [37-40]. It was postulated that overweight and obesity might be associated with adipose tissue inflammation, favouring malignant cell transformation in the breast [38]. This process can act on breast tissue, regardless of expression of hormone receptors in postmenopausal women [38]. Present results indicated that obese women were about 3.5

times more likely to have TNBC compared to Luminal A subtype. However, several studies attributed an increased risk of TNBC only to premenopausal women but not to postmenopausal women: A Turkish study that included 3767 breast cancer patients indicated that obese premenopausal women were more likely to have TNBC compared to Luminal A subtype [41]. In a study of the Breast Cancer Surveillance Consortium, increased BMI had a positive association with ER- negative breast cancer in pre/perimenopausal women only, but not in postmenopausal women [39]. Similarly, a meta-analysis based on 11 original articles indicated an overall positive association between TNBC and obesity, which remained significant only for premenopausal women after stratification based on menopause status [42]. The finding that data of 34 studies indicated an increased risk of TNBC for obese premenopausal women aged ≤ 50 compared to ER+/PR+ tumours, corroborates these results [37]. Other Chinese studies also indicated that premenopausal obese and overweight women tended to have TNBC, whereas post- menopause status was associated with Luminal subtypes [40, 43]. Furthermore, in a Norwegian study that included more than 18.000 postmenopausal women, high BMI was associated with luminal but not triple negative subtypes [44]. Similarly, a study on African American women has shown that obese postmenopausal patients had a decreased risk of having TNBC and an increased risk of having ER+ breast cancer [45]. These results are in contrast to a recent Chinese study, in which the risk of Luminal subtypes and TNBC were both equally positively associated with increased BMI in premenopausal women [40]. In another Chinese study with 444 premenopausal and 290 postmenopausal TNBC patients without stratification for menopause status, overweight and obesity were associated with Luminal A subtype and not to TNBC [46].

According to the United Nations Organization (UNO), in the years between 2010 and 2014 overweight and obesity increased from 51.10% to 54.10%, respectively, from 17.80% to 20.00% among Brazilian adults [47]. Furthermore, according to the Brazilian Society of Obesity and Metabolic Syndrome (ABESO), of all Brazilian women in 2013 aged 18 years or older 24.40% were obese [48]. The latter study emphasized that the frequency of obesity increased with age and is more common among women aged 50 years and older [48]. In the present study, mean BMI of women with TNBC was increased if compared to Luminal A subtype. The positive association of obesity and TNBC was mainly detected among postmenopausal patients aged 50 years and older.

On the one hand, in the study population, obesity could therefore exceed its effect on formation of TNBC mainly in postmenopausal women. On the other hand, in the present dataset, if compared to obese premenopausal women, the number of obese postmenopausal women was more than twice as high. Furthermore, the mean BMI of premenopausal and postmenopausal women was nearly identical among women with TNBC and Luminal A breast cancer. Therefore, in a larger dataset, association of obesity and TNBC may shift towards premenopausal women.

Present data indicated that all reproductive risk factors, with the exception of age at menarche, did not increase the risk of TNBC compared to Luminal A breast cancer. On the one hand, this is not in agreement with some previous studies, which associated risk of TNBC differentially with parity and age at first birth [23, 49-51]. On the other hand, in agreement with present results, most previous studies also did not identify specific associations of TNBC with age at first birth, parity, menopause status and age at menopause [21, 27, 28, 40, 52, 53].

Compared to Luminal A subtype, present data indicated a positive association between TNBC and single risk factor early age at menarche. This is in contrast to most previous studies that identified early age at menarche as risk factor for Luminal A breast cancer and did not attribute increased risk to TNBC [53-55]. Furthermore, several studies carried out in China, Japan, Korea, Germany and the USA, indicated a positive association between hormone receptor positive breast cancer and early age at menarche [20, 22, 56-60]. Alternatively, there may be a real positive association between early age at menarche and TNBC in the population of the present study: Menarche ≤ 12 years also increased the risk of basal-like breast cancer in the Carolina Breast Cancer study [49]. In a study carried out in Atlanta including Afro-American and Caucasian women, Trivers (2009) reported that ER-PR- breast cancer was more frequent among women who had menarche ≤ 11 years [61]. However, present data did not indicate a significant contribution of menarche to the logistic regression model.

In contrast to other reproductive risk factors, which in most cases are neither positively nor negatively associated with TNBC, it is well established in literature that breastfeeding can reduce its risk [20, 21, 28, 49, 53, 54, 62]. Furthermore, breastfeeding reduced the risk of ER- breast cancer of parous women [26, 51]. Work and colleagues (2014) reported that parity \geq three children without breastfeeding, was associated with increased frequency of ER-PR- tumours [63]. In contrast, a study of 1041 women with

Mexican ancestry indicated that breastfeeding > 12 month increased the risk of TNBC twice compared to Luminal A breast cancer [23]. A recent meta-analysis of 15 studies indicated that breastfeeding had a protective effect on both, TNBC and luminal subtype breast cancer [27]. A recent study performed in North-eastern Brazil indicated that breastfeeding $24 \geq$ month decreased the risk of breast cancer [11]. However, present data did not indicate a specific protective effect of breastfeeding on TNBC compared to Luminal A subtype. The possibility that a larger dataset could reveal a protective effect of breastfeeding on TNBC in the population of the present study cannot be ruled out.

The most severe limitation of the present study was the low number of data. This may have obscured associations of risk factors with TNBC, caused a low data resolution and may have also caused biases. However, with the exception of early age at menarche, which was positively associated as a single risk factor with TNBC, results were mainly in agreement with literature. The study did not include age or time-related and detailed quantitative information about smoking. Furthermore, data sampling did not include information about other important anthropometric measures like central obesity and waist-to-hip ratio.

Conclusions

Present results indicated that smoking and obesity affected the risk of TNBC and Luminal A subtype differentially: Obesity was positively associated with TNBC, whereas smoking was negatively associated with TNBC, respectively, if compared to Luminal A subtype. It will be important to elucidate in case control studies if smoking and obesity generally increase the risk of breast cancer in the population of North-eastern Brazil. Data amplification will be necessary to elucidate in more detail the effects of smoking, BMI and a possible protective effect of breastfeeding on molecular subtypes. Data about age at initiation of smoking, time interval of smoking and amounts of smoked cigarettes will be necessary to obtain more detailed information about the association of smoking with Lumina A subtype. It will be also important to include additional anthropomorphic data about central obesity and waist-to-hip ratio. As in Brazil overweight and obesity frequently start at an early age, it will be important to elucidate possible different effects on breast cancer risk of this physical condition at distinct periods of life. It is important to point out that obesity is a growing problem in Brazil not only among adults, but also among children and adolescents. As overweight

and obesity are mainly associated with modifiable lifestyle-related behaviour, it is of special interest to understand the association of this risk factor with aggressive TNBC in more detail.

Acknowledgements

This work was funded by the Brazilian “Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)”. We would like to thank participating women and supporting staff of the “Fundação Assistencial da Paraíba” public hospital and “Hospital Napoleão Laureano”.

Table 1. Sociodemographic characteristics of patients selected for the study (N= 236).

Mean age (years)	
55.14 ± 12.34	
	N (%)
Marital status	
Married	101 (51.80)
Single	53 (27.18)
Divorced	18 (9.23)
Widow	23 (11.79)
Missing	41
Ethnic origin	
Afro descendent	35 (15.49)
Caucasian	99 (43.80)
Mixed ethnicity	92 (40.71)
Missing	10
Income	
No one	3 (1.32)
≤ 1	146 (64.03)
2-3	64 (28.07)
4-6	13 (5.70)
7-10	2 (0.88)
Missing	8
Health insurance	
Yes	35 (15.62)
No	189 (84.38)
Missing	12
Education	
≤ Elementary school	114 (58.46)
High school	50 (25.64)
Colleges	31 (15.90)
Missing	41

Table 2. Clinical and histopathological characteristics of 236 breast cancer patients.

	Luminal A	Luminal B	HER2+	TNBC	
	N= 134	N= 47	N= 17	N= 38	P
Mean age (years)					
	55.47 ±1.03	54.11±1.70	53.41±2.72	56.00±2.40	0.817
Age at diagnosis	54.42±1.07	52.30±1.70	52.71±2.74	55.32±2.54	0.667
Age at menarche	13.27±0.15	13.37±0.29	13.35±0.28	12.29±0.31	0.023
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Anatomic stage (TNM)					
I	16 (14.55)	1 (2.78)	1 (8.33)	2 (6.67)	0.493
II	42 (38.18)	12 (33.33)	4 (33.34)	12 (40.00)	
III	40 (36.36)	19 (52.78)	6 (50.00)	15 (50.00)	
IV	12 (10.91)	4 (11.53)	1 (8.33)	1 (3.33)	
Missing	24	11	5	8	
Tumour grade					
I	8 (6.30)	0 (0.00)	0	0	0.021
II	88 (69.29)	28 (63.64)	7 (50.00)	19 (51.35)	
III	31 (24.41)	16 (36.36)	7 (50.00)	18 (48.65)	
Missing	7	3	3	1	
Histological type					
Ductal invasive	107 (79.85)	43 (91.49)	14 (82.35)	32 (84.21)	0.681
Lobular invasive	7 (5.22)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.63)	
Mucinous invasive	4 (2.99)	0 (0.00)	1 (5.88)	1 (2.63)	
Others	16 (11.94)	4 (8.51)	2 (11.77)	4 (10.53)	

Table 3. Odds ratios for risk factors of TNBC. Luminal A was the reference group.

		Luminal A (N= 134)	TNBC (N= 38)		
		N (%)	N (%)	OR (95% CI) Multivariate	P_{LR}
Age categories	20-29	1 (0.75)	2 (5.26)	6.800 (0.59-78.13)	0.124
	30-39	10 (7.46)	5 (13.16)	1.700 (0.53-5.43)	0.371
	40-49	38 (28.36)	6 (15.79)	0.537 (0.20-1.41)	0.209
	≥ 50	85 (63.43)	25 (65.79)	1.00	
Ethnic origin	Other one	72 (55.38)	19 (54.29)	0.957 (0.45-2.02)	0.908
	Caucasian	58 (44.62)	16 (45.71)		
Age at menarche	< 12	14 (10.61)	12 (31.58)	3.890 (1.61-9.38)	0.002
	≥ 12	118 (89.39)	26 (68.42)	1.00	
	Missing	2	0		
Menopausal status	Pre	39 (29.10)	13 (34.21)	1.267 (0.58-2.72)	0.546
	Post	95 (70.90)	25 (65.79)	1.00	
Age at menopause	< 50	58 (61.05)	13 (52.00)	0.691 (0.28-1.67)	0.414
	≥ 50	37(38.95)	12 (48.00)	1.00	
Age at first life birth	< 20	33 (28.95)	13 (37.14)	1.838 (0.45-7.47)	0.395
	20-29	67 (58.77)	19 (54.29)	1.323 (0.34-5.09)	0.683
	≥ 30	14 (12.28)	3 (8.57)	1.00	
Reproductive period¹	≤ 5	29 (32.23)	8 (30.77)	0.713 (0.25-1.99)	0.518
	6-10	30 (33.33)	6 (23.08)	0.517 (0.17-1.55)	0.240
	≥ 11	31 (34.44)	12 (46.15)	1.00	
Number of children	0	22 (16.42)	3 (7.89)	0.409 (0.10-1.54)	0.186
	1-2	61 (45.52)	18 (47.37)	0.885 (0.41-1.89)	0.753
	> 2	51 (38.06)	17 (44.74)	1.00	
Lifetime Breastfeeding²	≤ 12	50 (50.51)	17 (54.84)	1.275 (0.49-3.31)	0.618
	13-24	19 (19.19)	6 (19.35)	1.184 (0.35-3.94)	0.783
	> 24	30 (30.30)	8 (25.81)	1.00	
Oral contraceptive use	Yes	88 (66.17)	23 (60.53)	0.784 (0.37-1.64)	0.521

	No	45 (33.83)	15 (39.47)	1.00	
	Missing	1	0		
Family history	Yes	92 (70.77)	25 (67.57)	0.861 (0.39-1.88)	0.708
	No	38 (29.23)	12 (32.43)	1.00	
	Missing	4	1		
BMI	Normal ³	35 (27.56)	6 (17.14)	1.00	
	Overweight	51 (40.16)	10 (28.57)	1.176 (0.39-3.52)	0.772
	Obesity	41 (32.28)	19 (54.29)	2.780 (1.00-7.72)	0.050
	Missing	7	3		
Smoking	Ever	59 (44.03)	8 (21.05)	0.339 (0.14-0.79)	0.013
	Never	75 (55.97)	30 (78.95)	1.00	
Alcohol consumption	Yes	56 (41.79)	11 (28.95)	0.567 (0.26-1.23)	0.155
	No	78 (58.21)	27 (71.05)	1.00	
Physical activity	Yes	55 (41.04)	12 (31.58)	1.508 (0.70-3.24)	0.293
	No	79 (58.96)	26 (68.42)	1.00	

¹Between first and last full term pregnancy in years; ²Total lifetime breastfeeding of parous women in months; ³Including two cases of underweight.

Table 4. Association of TNBC with body mass index (BMI) and smoking in a model of logistic regression.

	Luminal A (n=125)	TNBC (n=35)		
	N (%)	N (%)	OR (95% CI) Multivariate	P _{LR}
BMI				
Normal weight¹	35 (27.56)	6 (17.14)	1.00	
Overweight	51 (40.16)	10 (28.57)	1.263 (0.41-3.83)	0.681
Obesity	41 (32.28)	19 (54.29)	3.514 (1.23-10.03)	0.019
Smoking				
Never	59 (44.03)	8 (21.05)	1.00	
Ever	75 (55.97)	30 (78.95)	0.270 (0.10-0.68)	0.006

¹Including two cases of underweight

References

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A (2015) Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 65(2):87-108. doi: 10.3322/caac.21262
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (2006) Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2006: Incidência de Câncer no Brasil, Rio de Janeiro
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (2016). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil, Rio de Janeiro
4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2017) Brasília. <http://www.ibge.gov.br/home/>
5. Tessaro S, Béria JU, Tomasi E, Barros AJD (2001) Oral contraceptive and breast cancer: a case-control study. *Rev de Saúde Pública* 35(1):32-38. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102001000100005>
6. Vasconcelos AB, Mendonça GAS, Sichieri R (2001) Height, weight, weight change and risk of breast cancer in Rio de Janeiro, Brazil. *Sao Paulo Medical Journal* 119(2):62-66. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802001000200005>

7. Paiva CE, Ribeiro BS, Godinho AA, et al (2002) Fatores de risco para câncer de mama em Juiz de Fora (MG): um estudo caso-controle. *Rev Bras Cancerol* 48:231-7
8. Di Pietro PF, Medeiros NI, Vieira FG, Fausto MA, Belló-Klein A (2007) Breast cancer in southern Brazil: association with past dietary intake. *Nutr Hosp* 22(5):565-72
9. Lima FEL, Latorre MRDO, Costa MJC, Fisberg RM (2008) Diet and cancer in Northeast Brazil: evaluation of eating habits and food group consumption in relation to breast cancer. *Cad Saúde Pública* 24(4):820-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2008000400012>
10. Inumaru LE, Quintanilha MIGD, Silveira EA, Naves MMV (2012) Risk and Protective Factors for Breast Cancer in Midwest of Brazil. *J Environ Public Health* 1-9. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/356851>
11. Almeida GS, Almeida LAL, Araujo GMR, Weller M (2015) Reproductive risk factors differ among breast cancer patients and controls in a public hospital of Paraíba, Northeast Brazil. *Asian Pac J Cancer Prev* 16(7):2959-65. doi: 10.7314/APJCP.2015.16.7.2959
12. Rivenbark AG1, O'Connor SM, Coleman WB (2013) Molecular and cellular heterogeneity in breast cancer: challenges for personalized medicine. *Am J Pathol* 183(4):1113-24. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.08.002.
13. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al (2000) Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406(6797):747-52
14. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al (2001) Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(19):10869-74
15. Palma G, Frasci G, Chirico A, et al (2015) triple negative breast cancer: looking for the missing link between biology and treatments. *Oncotarget* 29;6(29):26560-74. doi: 10.18632/oncotarget.5306
16. Joyce DP, Murphy D, Lowery AJ, et al (2016) Prospective comparison of outcome after treatment for triple-negative and non-triple-negative breast cancer. *Surgeon* S1479-666X(16)30094-4. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surge.2016.10.001>
17. Rody A, Cornelia L (2017) Neoadjuvant therapy for patients with triple negative breast cancer (TNBC). *Rev Recent Clin Trials*. doi: 10.2174/1574887112666170307095945
18. Carvalho FM, Bacchi LM, Pincerato KM, Van de Rijn M, Bacchi CE (2014) Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. *BMC Women's Health* 14:102. doi: 10.1186/1472-6874-14-102

19. Andrade ACM, Ferreira Júnior CA, Guimarães BD, Barros AWP, Almeida GS, Weller M (2014) Molecular breast cancer subtypes and therapies in a public hospital of Northeastern Brazil. *BMC Women's Health* 14:110. doi: 10.1186/1472-6874-14-110
20. Tamimi RM, Colditz GA, Hazra A, et al (2012) Traditional breast cancer risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 131(1):159–167. doi: 10.1007/s10549-011-1702-0
21. Redondo C, Gago-Domínguez M, Ponte SM, et al (2012) Breast Feeding, Parity and Breast Cancer Subtypes in a Spanish Cohort. *PloS One* 7(7):e40543. doi: 10.1371/journal.pone.0040543
22. Ritte R, Tikk K, Lukanova A, et al (2013) Reproductive factors and risk of hormone receptor positive and negative breast cancer: a cohort study. *BMC Cancer* 13:584. doi: 10.1186/1471-2407-13-584
23. Martinez ME, Wertheim BC, Natarajan L, et al (2013) Reproductive factors, heterogeneity, and breast tumor subtypes in women of Mexican descent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 22(10):1853–61. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0560
24. Nishino Y, Minami Y, Kawai M, et al (2014) Cigarette smoking and breast cancer risk in relation to joint estrogen and progesterone receptor status: a case-control study in Japan. *Springer Plus* 3:65. doi: 10.1186/2193-1801-3-65
25. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME (2014) Reproductive Risk Factors and Breast Cancer Subtypes: A Review of the Literature. *Breast cancer research and treatment* 144(1):1-10. doi:10.1007/s10549-014-2852-7
26. Ambrosone CB, Zirpoli G, Rusczyk M, et al (2014) Parity and Breastfeeding among African-American Women: Differential Effects on Breast Cancer Risk by Estrogen Receptor Status in the Women's Circle of Health Study. *Cancer Causes Control* 25(2):259–265. doi: 10.1007/s10552-013-0323-9
27. Lambertini M, Santoro L, Del Mastro L, et al (2016) Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Treat Rev* 49:65-76. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.07.006
28. Ma H, Ursin G, Xu X, et al (2017) Reproductive factors and the risk of triple-negative breast cancer in white women and African-American women: a pooled analysis. *Breast Cancer Research* 19:6. doi: 10.1186/s13058-016-0799-9
29. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2017) Brasília. <http://cidades.ibge.gov.br/painel/painel.php?codmun=250400>
30. World Health Organization (2015) Overweight and obesity. Fact sheet no. 311. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Accessed 13 March 2017

31. Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P (2015) Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 154(2):213-24. doi: 10.1007/s10549-015-3628-4
32. Butler EN, Tse CK, Bell ME, Conway K, Olshan AF, Troester MA (2016) Active smoking and risk of Luminal and Basal-like breast cancer subtypes in the Carolina Breast Cancer Study. *Cancer Causes Control* 27(6):775-86. doi: 10.1007/s10552-016-0754-1
33. Kawai M, Malone KE, Tang MT, Li CI (2014) Active smoking and the risk of estrogen receptor-positive and triple-negative breast cancer among women ages 20 to 44 years. *Cancer* 120(7):1026-34. doi: 10.1002/cncr.28402
34. Park SY, Palmer JR, Rosenberg L, et al. A case-control analysis of smoking and breast cancer in African American women: findings from the AMBER Consortium. *Carcinogenesis*. 2016; 37(6):607-15. [PubMed: 27207658]
35. Strumylaite L, Kregzdyte R, Poskiene L, Boqusevicius A, Pranys D, Norkute R (2017) Association between lifetime exposure to passive smoking and risk of breast cancer subtypes defined by hormone receptor status among non smoking Caucasian women. *PLOS ONE* 12(2):e0171198. doi: 10.1371/journal.pone.0171198
36. Ministério da saúde (2015) Número de fumantes no Brasil cai 30,7% nos últimos nove anos. <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/17921-numero-de-fumantes-no-brasil-cai-30-7-nos-ultimos-nove-anos>. Accessed 10 March 2017
37. Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, et al (2011) Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: A pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium Studies. *J Natl Cancer Inst* 103(3):250-63. doi: 10.1093/jnci/djq526
38. Rose DP; Gracheck PJ, Vona-Davis L (2015) The interactions of obesity, inflammation and insulin resistance in breast cancer. *Cancers* 7:2147–2168. doi: 10.3390/cancers7040883
39. Kerlikowske K, Gard CC, Tice JA, Ziv E, Cummings SR, Miglioretti DL (2016) Risk Factors That Increase Risk of Estrogen Receptor-Positive and -Negative Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 109(5). doi: 10.1093/jnci/djw276
40. Li H, Sun X, Miller E, et al (2016) BMI, reproductive factors, and breast cancer molecular subtypes: A case-control study and meta-analysis. *Journal of Epidemiology* 30:1-9. doi: 10.1016/j.je.2016.05.002
41. Sahin S, Erdem GU, Karatas F, et al (2016) The association between body mass index and immunohistochemical subtypes in breast cancer. *Breast* S0960-9776(16):30182-5. doi: 10.1016/j.breast.2016.09.019

42. Pierobon M, Frankenfeld CL (2013) Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 137(1):307-14. doi: 10.1007/s10549-012-2339-3
43. Chen FY, Ou HY, Wang SM, Wu YH, Yan GJ, Tang LL (2013) Associations between body mass index and molecular subtypes as well as other clinical characteristics of breast cancer in Chinese women. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 9:131–137. doi: 10.2147/TCRM.S41203
44. Horn J, Alsaker MDK, Opdahl S, et al (2014) Anthropometric factors and risk of molecular breast cancer subtypes among postmenopausal Norwegian women. *Int. J. Cancer* 135:2678–2686. doi: 10.1002/ijc.28912
45. Bandera EV, Chandran U, Hong CC, et al (2015) Obesity, body fat distribution, and risk of breast cancer subtypes in African American women participating in the AMBER Consortium. *Breast Cancer Res Treat* 150(3):655-66. doi: 10.1007/s10549-015-3353-z
46. Song Q, Huang R, Li J, et al (2013) The Diverse Distribution of Risk Factors between Breast Cancer Subtypes of ER, PR and HER2: A 10-Year Retrospective Multi-Center Study in China. *PLOS ONE* 8(8): e72175 <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0072175>
47. United Nations Organization (2017) Sobrepeso e obesidade se tornam preocupantes no Brasil. <https://nacoesunidas.org/aumentam-sobrepeso-e-obesidade-no-brasil-aponta-relatorio-de-fao-e-opas/>. Accessed 10 March 2017
48. Brazilian Society of Obesity and Metabolic Syndrome (2015) Quase 60% dos brasileiros estão acima do peso, revela IBGE. <http://www.abeso.org.br/noticia/quase-60-dos-brasileiros-estao-acima-do-peso-revela-pesquisa-do-ibge>. Accessed 10 March 2017
49. Millikan RC, Newman B, Tse CK, et al (2008) Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 109(1):123–139. doi: 10.1007/s10549-007-9632-6
50. Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, et al (2011) Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 103(6):470-7. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djr030>
51. Li CI, Beaber EF, Tang MTC, Porter PL, Daling JR, Malone KE (2013) Reproductive factors and risk of estrogen receptor positive, triple negative, and HER2-neu overexpressing breast cancer among women 20–44 years of age. *Breast Cancer Res Treat* 137:579–587. doi: 10.1007/s10549-012-2365-1
52. Islam T, Matsuo K, Ito H, et al (2012) Reproductive and hormonal risk factors for luminal, HER2-overexpressing, and triple-negative breast cancer in Japanese women. *Annals of Oncology* 23:2435–2441. doi: 10.1093/annonc/mdr613

53. Sisti JS, Collins LC, Beck AH, Tamimi RM, Rosner BA, Eliassen AH (2016) Reproductive risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer: Results from the nurses' health studies. *Int J Cancer* 138(10):2346-56. doi: 10.1002/ijc.29968
54. Horn J, Opdahl S, Engström MJ, et al (2014) Reproductive history and the risk of molecular breast cancer subtypes in a prospective study of Norwegian women. *Cancer Causes Control* 25(7):881-9. doi: 10.1007/s10552-014-0388-0
55. Song N, Choi JY, Sung H, et al (2014) Heterogeneity of epidemiological factors by breast tumor subtypes in Korean women: a case-case study. *Int J Cancer* 135(3):669-81. doi: 10.1002/ijc.28685
56. Setiawan VW, Monroe KR, Wilkens LR, Kolonel LN, Pike MC, Henderson BE (2009) Breast cancer risk factors defined by estrogen and progesterone receptor status: the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol* 169:1251-9. doi: 10.1093/aje/kwp036
57. Xing P, Li J, Jin F (2010) A case- control study of reproductive factors associated with subtypes of breast cancer in Northeast China. *Med Oncol* 27(3):926-31. doi: 10.1007/s12032-009-9308-7
58. Bao PP, Shu XO, Gao YT, et al (2011) Association of hormone-related characteristics and breast cancer risk by estrogen receptor/progesterone receptor status in the shanghai breast cancer study. *Am J Epidemiol* 174:661-671. doi: 10.1093/aje/kwr145
59. Chung S, Park SK, Sung H, et al (2013). Association between chronological change of reproductive factors and breast cancer risk defined by hormone receptor status: results from the Seoul Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res Treat* 140(3):557-65. doi: 10.1007/s10549-013-2645-4
60. Warner ET, Colditz GA, Palmer JR, Partridge AH, Rosner BA, Tamimi RM (2013) Reproductive factors and risk of premenopausal breast cancer by age at diagnosis: are there differences before and after age 40? *Breast Cancer Res Treat* 142(1):165-75. doi: 10.1007/s10549-013-2721-9
61. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, et al (2009) The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control* 20(7):1071-1082. doi:10.1007/s10552-009-9331-1
62. Phipps AI, Malone KE, Porter PL, Daling JR, Li CI (2008) Reproductive and hormonal risk factors for postmenopausal luminal, HER-2-overexpressing, and triple-negative breast cancer. *Cancer* 113(7):1521-6. doi: 10.1002/cncr.23786
63. Work ME, John EM, Andrulis IL, et al (2014) Reproductive risk factors and oestrogen/progesterone receptor-negative breast cancer in the Breast Cancer Family Registry. *British Journal of Cancer* 110:1367-1377. doi: 10.1038/bjc.2013.807

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Visto que a neoplasia mamária é uma patologia multifatorial e que sua incidência aumenta a cada ano no Brasil, caracterizando-se como um problema de saúde pública, é de fundamental importância aprofundar o conhecimento sobre os fatores de risco que podem aumentar as chances de desenvolver a doença, especialmente na região Nordeste onde os índices estão em crescimento acelerado nos últimos anos.

O conhecimento sobre o câncer de mama não afeta necessariamente o comportamento das mulheres, como foi mostrado na revisão da literatura, porém o conhecimento sobre a detecção precoce da doença pode afetar diretamente o comportamento das mulheres quanto ao rastreamento da neoplasia mamária. Não está claro se o conhecimento sobre fatores de risco modificáveis poderia levar a uma diminuição da incidência do câncer de mama, no entanto, estudos do tipo caso-controle poderiam ajudar a elucidar o efeito do conhecimento das mulheres sobre o comportamento de prevenção de fatores de risco modificáveis, principalmente os relacionados aos hábitos de vida. Uma vez que um fator de risco modificável possa ser identificado a sua prevenção pode ser facilmente propagada nos meios, uma vez que é relativamente barato e pode ser eficaz em longo prazo. Além disso, o conhecimento sobre os fatores de risco que não são modificáveis como os relacionados à vida reprodutiva poderia incentivar a participação das mulheres em programas de rastreamento da neoplasia mamária.

Identificar os fatores de risco modificáveis que estão relacionados aos subtipos moleculares do câncer de mama também é uma estratégia relevante na prevenção dos subtipos agressivos, assim como na busca de suas etiologias. Os resultados atuais indicaram que o tabagismo e a obesidade afetaram o risco de desenvolver o câncer de mama triplo-negativo e do subtipo Luminal A de forma diferente. A obesidade foi positivamente associada com tumores triplo-negativo, enquanto que o tabagismo foi negativamente associado com esse mesmo subtipo, ambos comparados ao subtipo Luminal A. Sugere-se a realização de estudos com um grupo controle para verificar se o tabagismo e a obesidade aumentam o risco de câncer de mama de forma geral na população do Nordeste do Brasil.

Nesse contexto, tanto a identificação dos fatores de risco predominantes como o conhecimento das mulheres sobre o risco de câncer de mama e detecção precoce são importantes para que as instituições de saúde pública possam desenvolver estratégias de prevenção.

6. MEMORIAL DESCRITIVO

Sou bacharel em Fisioterapia graduada pela Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) no ano de 2013. Durante toda a graduação pesquisei sobre o câncer de mama e a repercussão da doença na funcionalidade do corpo da mulher. Alguns trabalhos me renderam premiação em congressos locais. O interesse pela pesquisa e pelo câncer de mama me fez escolher o Mestrado em Saúde Pública da UEPB para aprofundar meus conhecimentos na área, especialmente na linha de pesquisa de condições e determinantes do processo saúde-doença. Ingressei no mestrado no ano de 2015 como orientanda do Prof. Dr. Mathias Weller e juntos decidimos investigar sobre os fatores de risco do câncer de mama no estado da Paraíba. No mesmo ano, demos início a nossa primeira publicação e durante alguns meses trabalhamos em uma revisão integrativa sobre os fatores de risco do câncer de mama e o conhecimento sobre a doença na América Latina que foi aceita para publicação em 2016 e publicada em 2017 na Revista Ciência e Saúde Coletiva.

Após a primeira publicação dei início ao projeto de qualificação, que posteriormente se tornaria minha dissertação, intitulado: Associação entre fatores de risco e subtipos moleculares do câncer de mama invasivo. O projeto foi pensado em decorrência da necessidade de aprofundar o conhecimento sobre os fatores de risco da neoplasia mamária, mas desta vez buscando associação com os subtipos moleculares da doença. A qualificação do projeto aconteceu em Novembro de 2015 e em Janeiro de 2016 iniciei a coleta de dados da pesquisa.

Após exatamente um ano de coleta de dados nas cidades de Campina Grande e João Pessoa dei início ao processo de análise dos dados e construção da segunda publicação que se trata de um estudo epidemiológico que mostrou que tabagismo e obesidade tem influenciado de forma diferente o risco de desenvolver o subtipo mais agressivo do câncer de mama.

REFERÊNCIAS

1. TORRE, L. A. et. al. **Global Cancer Statistics, 2012**. CA Cancer J Clin. 2015; 65(2): 87-108.
2. SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. **Cancer Statistics, 2015**. CA Cancer J Clin. 2015; 65(1): 5-29.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2016.
4. GLOBOCAN. 2012. International Agency for Cancer Research (Internet): section of cancer information. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp>. Acessado em 25 de Outubro de 2015.
5. KLUTHCOVSKY, A. C. G. C. et. al. **Female breast cancer mortality in Brazil and its regions**. Rev Assoc Med Bras 2014; 60(4):387-393.
6. FREITAS-JÚNIOR, R. et. al. **Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009**. CLINICS 2012; 67(7):731-737.
7. PEROU, C. M. et. al. **Molecular portraits of human breast tumours**. Nature 2000; 406(6797):747-52.
8. SORLIE, T. et. al. **Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications**. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98(19):10869-74.
9. SALLES, M. A. et. al. **Contribuição da imuno-histoquímica na avaliação de fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama e no diagnóstico de lesões mamárias**. J Bras Patol Med Lab 2009; 45(3):213-222.
10. GOLDHIRSCH, A. et. al. **Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011**. Annals of Oncology 2011; 22(8): 1736–1747.

11. VIEIRA, D. S. C. et. al. **Carcinoma de mama: novos conceitos na classificação.** Rev Bras Ginecol Obstet 2008; 30(1):42-7.
12. SORLIE, T. et. al. **Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets.** PNAS, 2003; 100(14):8418–8423.
13. BLOWS, F. M. et. al. **Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies.** PLoS Medicine 2010; 7(5):e1000279.
14. CINTRA, J. R. D. et. al. **Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama.** Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo , v. 58, n. 2, p. 178-187, Apr. 2012 .
15. VODUC, K. D. et. al. **Breast Cancer Subtypes and the Risk of Local and Regional Relapse.** Journal of Clinical Oncology 2010; 28(10):1684-1691.
16. CIRQUEIRA, M. B. et. al. **Subtipos moleculares do câncer de mama.** FEMINA 2011; 39(10):499-503.
17. REIS-FILHO, J. S.; WESTBURY, C.; PIERGA, J-Y. **The impact of expression profiling on prognostic and predictive testing in breast cancer.** J Clin Pathol 2006; 59:225–231.
18. ONITILLO, A. A. et. al. **Breast Cancer Subtypes Based on ER/PR and Her2 Expression: Comparison of Clinicopathologic Features and Survival.** Clinical Medicine & Research 2008; 7(1/2):4-13.
19. CALDARELLA, A. et. al. **Female Breast Cancer Status According to ER, PR and HER2 Expression: A Population Based Analysis.** Pathol. Oncol. Res 2011; doi: 10.1007/s12253-011-9381-z.
20. ANDRADE de A. C. M. et. al. **Molecular breast cancer subtypes and therapies in a public hospital of Northeastern Brazil.** BMC Women's Health 2014; 14:110.
21. WOLFF, A. C. et. al **American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal**

- Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer.** *Journal of Clinical Oncology* 2006; 25(1):118-145.
22. SHIM, H. J. et. al. **Breast Cancer Recurrence According to Molecular Subtype.** *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2014; 15:5539-5544.
23. CASSOL, L. et. al. **Basal-like immunophenotype markers and prognosis in early breast cancer.** *Tumori* 2010; 96:966-970.
24. CORRÊA, P. B. et. al. **Câncer de mama triplo negativo e sua associação com ancestralidade africana.** *R. Ci. méd. biol.* 2010; 9(1):3-7.
25. CARVALHO, F. M. et. al. **Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil.** *BMC Women's Health* 2014; 14:102.
26. RITTE, R. et. al. **Reproductive factors and risk of hormone receptor positive and negative breast cancer: a cohort study.** *BMC Cancer* 2013; 13:584.
27. TAMIMI, R. M. et al. **Traditional Breast Cancer Risk Factors in Relation to Molecular Subtypes of Breast Cancer.** *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131(1):159-167.
28. REDONDO, C. M. et. al. **Breast Feeding, Parity and Breast Cancer Subtypes in a Spanish Cohort.** *PLoS ONE* 2012; 7(7):e40543.
29. MARTINEZ, M. E. et. al. **Reproductive Factors, Heterogeneity, and Breast Tumor Subtypes in Women of Mexican Descent.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(10):1853–61.
30. NISHINO, Y. et. al. **Cigarette smoking and breast cancer risk in relation to joint estrogen and progesterone receptor status: a case-control study in Japan.** *SpringerPlus* 2014; 3:65.
31. ANDERSON, K. N.; SCHWAB, R. B.; MARTINEZ, M. E. **Reproductive Risk Factors and Breast Cancer Subtypes: A Review of the Literature.** *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144(1):1-10.

32. AMBROZONE, C. B. et. al. **Parity and Breastfeeding among African-American Women: Differential Effects on Breast Cancer Risk by Estrogen Receptor Status in the Women's Circle of Health Study.** *Cancer Causes Control* 2014; 25(2):259–265.
33. MATOS, J. C.; PELLOSO, S. M; CARVALHO, M. D. B. **Fatores associados à realização da prevenção secundária do câncer de mama no Município de Maringá, Paraná, Brasil.** *Cadernos de Saúde Pública* 2011; 27(5):888-898.
34. ALMEIDA, G. S. et. al. **Reproductive Risk Factors Differ Among Breast Cancer Patients and Controls in a Public Hospital of Paraiba, Northeast Brazil.** *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(7):2959-2965.
35. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Agenda nacional de prioridades de pesquisa em saúde.** – 2. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2008. 68p.
36. World Health Organization, 2015. **Overweight and obesity.** Fact sheet no. 311. Disponível em:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acessado em 13 de Março de 2017.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

FORMULÁRIO SOBRE FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA (HOSPITAL DA FAP/HOSPITAL NAPOLEÃO LAUREANO)		
Data da coleta: ___/___/_____		Número do prontuário:
Idade:	Estado civil:	Naturalidade:
Descendência: Afrodescendente () Caucasiana () Parda ()		
Cidade onde reside:		Tempo de residência (meses):
Renda Familiar:		Possui Plano de Saúde? Sim Não
Escolaridade: Ensino fundamental incompleto () Ensino fundamental completo () Ensino médio incompleto () Ensino médio completo () Ensino superior incompleto () Ensino superior completo ()		
Peso referido: ___Kg		Altura referida: ___cm
FATORES REPRODUTIVOS		
Idade da menarca:		Nuliparidade: Sim Não
Idade da primeira gestação:		Idade da última gestação:
Número de filhos: _____		Teve algum aborto? Sim Não Se sim: Espontâneo () Induzido ()
Tempo de amamentação (meses): 1º Filho _____ 2º Filho _____ 3º Filho _____ 4º Filho _____ 5º Filho _____ 6º Filho _____ 7º Filho _____ Mais >		
Idade da menopausa:		Duração do climatério:
Houve alguma mudança após a menopausa quanto ao: Sono _____; Peso _____; Estresse _____;		
HÁBITOS DE VIDA		
Uso de anticoncepcionais: Sim Não		Tipo: _____ Tempo (anos): _____

Fez Terapia de Reposição Hormonal (TRH) após a menopausa? Sim Não	
Tempo do tratamento (meses):	Fez o tratamento correto? Sim Não
Consumo de Álcool: Sim Não	
Tipo de destilado: Vinho () Cachaça () Cerveja () Vodca () Uísque () Outro: _____	
Frequência semanal: _____ vezes	Frequência mensal: _____ vezes
Tabagismo: Sim Não	Quantidade de cigarros/dia: _____
Parou há (meses): _____	
Fez tratamento para parar de fumar? Sim Não	
Se sim, qual o tipo? _____	
Consumo de frutas:	
Tipo de fruta:	Quantidade/ Semana:
1. _____	_____
2. _____	_____
3. _____	_____
4. _____	_____
Mais> _____	_____
Consumo de legumes:	
Tipo de fruta:	Quantidade/ Semana:
1. _____	_____
2. _____	_____
3. _____	_____
4. _____	_____
Mais> _____	_____
Consumo de sucos naturais: Sim Não	
Quantidade/Semana: _____	
Adição de açúcar: Sim Não	
Consumo de carne vermelha: Sim Não	
Quantidade/Semana: _____	

Consumo de enlatados: Sim Não	Quantidade/Semana:
Consumo de refrigerante: Sim Não	Quantidade/Semana:
Consumo de café: Sim Não	Xícaras/semana: Cafeína: Sim Não
Adição de açúcar: Sim Não	
Atividade Física: Sim Não	Frequência semanal/Horas:
Tipo: Caminhada () Corrida () Musculação () Dança () Ciclismo ()	
Outro: _____	
DADOS SOBRE A DOENÇA	
Idade em que a doença foi detectada:	
Idade da primeira mamografia:	Convênio () SUS ()
Exame que detectou a doença: ECM*	Mamografia AEM**
Tipo de Câncer da Paciente:	
Estadiamento do tumor (TNM):	
Tamanho do maior tumor principal:	diâmetro em cm
Estado dos Nodos Linfáticos:	Positivo Negativo
Grau histológico:	KI67:
Estado de ER, PR e HER2/NEU: 1. ER: () 2. PR: () 3. HER2/NEU: ()	
ANTECEDENTES FAMILIARES	
Casamento consanguíneo entre os pais: Sim Não	
Histórico de câncer na família:	
() Pai Tipo _____	() Avôs Paternos Tipo _____
() Mãe Tipo _____	() Avôs Maternos Tipo _____
() Filho Tipo _____	() Tios Paternos Tipo _____
() Filha Tipo _____	() Tios Maternos Tipo _____
() Sobrinhos Tipo _____	() Primos Paternos Tipo _____
() Primos Maternos Tipo _____	

DADOS ANTROPOMÉTRICOS**Peso aferido:** ____ Kg**Altura aferida:** ____ cm**Circunferência abdominal (cintura):** ____ cm**Circunferência do quadril:** ____ cm

ANEXOS

ANEXO 1

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS – CEP/UEPB

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
PROREITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Prof. Dra. Domitila Pedrosa de Araújo
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER DO RELATOR: (19)

CAAE PLATAFORMA BRASIL: 44529115.0.0000.5187

Data da 1ª relatoria **PARECER DO AVALIADOR:** 17/09/2014 CAAE:22358113.1.0000.5187

Pesquisador(a) Responsável: Gibran Sarmento de Almeida

Data da 2ª relatoria com ampliação do local de pesquisa: 17/04/2015 CAAE:44529115.0.0000.5187

Pesquisador(g) Responsável: Mathias Weller

Orientanda: Angela Gabrielly Quirino Freitas

Situação do parecer: APROVADO.

Apresentação do Projeto: O Projeto é intitulado: "Fatores de Risco do Câncer de Mama em Pacientes do Hospital da Fundação Assistencial da Paraíba (FAP), em Campina Grande e Unidades de Saúde da Família de Caicó-RN". Será utilizado para elaboração da Dissertação de conclusão do Mestrado em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba. A pesquisa referente a coleta de dados na *Fundação Assistencial de Paraíba – FAP*, foi apresentada no ano de 2014 com CAAE 22358113.1.0000.5187. O orientador da versão inicial decidiu continuar a pesquisa ampliando o local para as Unidades de Saúde da Família de Caicó-RN e utilizando os dados referentes a pesquisa já realizada em 2014. Será um estudo prospectivo, transversal descritivo. Após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição, iniciar-se-á a coleta de dados nas Unidades de Saúde da Família, em Caicó-RN.

Objetivo da Pesquisa: A pesquisa tem como objetivo geral: O presente estudo objetiva entender a possível associação entre fatores de risco e parâmetros clínico-histopatológicos da paciente e os conhecimentos de pacientes sadios do município de Caicó a respeito desses fatores de risco e da prevenção para o câncer de mama.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Segundo o pesquisador: "Riscos: Não existem Benefícios: O estabelecimento de medidas eficazes para o controle de CM exige informação de qualidade sobre a distribuição de sua incidência e mortalidade. A realização deste trabalho oferecerá dados qualitativo e quantitativo dos pacientes do Hospital da Fundação Assistencial da Paraíba (FAP) e das Unidades Básicas de Saúde de Caicó-RN. Existem poucos estudos antigos, da década 90 sobre fatores de risco de CM no Nordeste do Brasil. Estes poucos estudos não refletem a situação atual da provável mudança dos fatores de risco de CM e o conhecimento a respeito destes, associado com um aumento desta doença. Os estudos publicados nos últimos 10 anos incluíram populações do Sul, Centro-leste e Centro-oeste, mas existem poucas informações do Nordeste, a região que mostra juntos com o Norte, o maior aumento da incidência e da taxa de mortalidade de CM. Adicionalmente, a maioria dos estudos realizados comparam entre grupos com CM e

grupos sem CM e não existem estudos no Brasil, quais objetivam de associar fatores de risco com agressividade tumoral, incluindo exclusivamente pacientes com CM, sem grupo de controle. A identificação de fatores de risco quais aumentam na população local pode apoiar o levantamento de medidas pelo SUS no combate de CM pela conscientização de mulheres sobre riscos e medidas da prevenção do CM. O estudo pode apoiar o SUS para proporcionar orientações quanto aos riscos e detecção precoce do CM. A partir das respostas obtidas e dos resultados do presente estudo, procura-se observar se alguns fatores de risco e proteção foram confirmados ou refutados. As perguntas que se responderá no final da pesquisa é se os fatores de risco na Paraíba são diferentes em comparação à outras localidades do Brasil, se eles mudaram e como eles estão associados com os parâmetros clínico- histopatológicos. Isso poderia explicar o aumento da incidência e da taxa de mortalidade de pacientes com CM. Comparações com outros estudos realizados serão utilizadas para confirmação dos fatores de risco ao CM, assim como novas associações poderão surgir como seus influencias discretas relacionados no desenvolvimento da doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: O estudo encontra-se com uma fundamentação teórica estruturada atendendo as exigências protocolares do CEP-UEPB mediante a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde e RESOLUÇÃO/UEPB/CONSEPE/10/2001 que rege e disciplina este CEP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Os termos encontram-se devidamente anexados.

Recomendações: Sem recomendações.


Situação do parecer: APROVADO.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Prof.ª Dra. Demitácia Pedroni de Araújo
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO 2



Fundação Assistencial da Paraíba - FAP
C.G.C.: 08.841.421/0001-57 Inscrição Estadual: Isento
Av. Dr. Francisco Pinto, s/n - Bodocongó - Cx. Postal 405
CEP 58.429-350 - Campina Grande - PB
Telefone/fax: (83) 2102-0300 - E-mail: fapcg@uol.com.br

DECLARAÇÃO

Declaramos para os devidos fins e a quem interessar que estamos cientes da intenção da realização da Pesquisa intitulada: "FATORES DE RISCO DO CÂNCER DE MAMA EM PACIENTES DO HOSPITAL DA FUNDAÇÃO ASSISTENCIAL DA PARAIBA (FAP), EM CAMPINA GRANDE E UNIDADES DE SAÚDE DA FAMÍLIA DE CAICÓ-RN". Sob orientação do Prof. Dr. Mathias Weller, desenvolvida pelas orientandas Ângela Gabrielly Quirino Freitas, como Pesquisadora em Caicó-RN e Aline Ferreira de Araújo Jerônimo, como Pesquisadora no Hospital da FAP em Campina Grande-PB, ambos da Universidade Estadual da Paraíba - UEPB - o orientador será responsável pelas orientandas, caso contrário o primeiro não poderá desenvolver e/ou orientar projetos na Instituição FAP. Após aprovação do Comitê de Ética. Toda documentação relativa a esta Pesquisa deverá ser entregue em uma via (CD) ao Núcleo de Estudo, Pesquisa e Extensão (NEPE) da FAP e arquivado por cinco anos de acordo com a Res 466/2012 do Ministério da Saúde.

Campina Grande, 24 de setembro de 2015.

Railda Shelsea Taveira R. Nascimento
PROF^a RAILDA SHELSEA TAVEIRA R. NASCIMENTO
Coordenadora do NEPE/FAP

Prof^a Railda Shelsea T. R. Nascimento
Coordenadora do Núcleo de
Estudo, Pesquisa e Extensão
NEPE/FAP

ANEXO 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO-TCLE

(OBSERVAÇÃO : para o caso de pessoas maiores de 18 anos e não incluídas no grupo de vulneráveis)

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido eu, _____, em pleno exercício dos meus direitos me disponho a participar da Pesquisa **“Fatores de Risco do Câncer de Mama em Pacientes do Hospital da Fundação Assistencial da Paraíba (FAP), em Campina Grande”**

Declaro ser esclarecido e estar de acordo com os seguintes pontos:

O trabalho **“Fatores de Risco do Câncer de Mama em Pacientes do Hospital da Fundação Assistencial da Paraíba (FAP), em Campina Grande”** terá como objetivo geral de identificar fatores de risco de câncer de mama para melhorar a prevenção da doença.

Ao voluntário só caberá a autorização de disponibilizar os dados anônimos do pontuário médico e do questionário e não haverá nenhum risco ou desconforto ao voluntário.

Ao pesquisador caberá o desenvolvimento da pesquisa de forma confidencial, revelando os resultados ao médico, indivíduo e/ou familiares, cumprindo as exigências da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde.

- O voluntário poderá se recusar a participar, ou retirar seu consentimento a qualquer momento da realização do trabalho ora proposto, não havendo qualquer penalização ou prejuízo para o mesmo.
- Será garantido o sigilo dos resultados obtidos neste trabalho, assegurando assim a privacidade dos participantes em manter tais resultados em caráter confidencial.
- Não haverá qualquer despesa ou ônus financeiro aos participantes voluntários deste projeto científico e não haverá qualquer procedimento que possa incorrer em danos físicos ou financeiros ao voluntário e, portanto, não haveria necessidade de indenização por parte da equipe científica e/ou da Instituição responsável.
- Qualquer dúvida ou solicitação de esclarecimentos, o participante poderá contatar a equipe científica no número (083) **9941-8090; 3333-1045** ou o E-mail: mathiasweller@uepb.edu.br com **Prof. Dr. Mathias Weller**.
- Ao final da pesquisa, se for do meu interesse, terei livre acesso ao conteúdo da mesma,

podendo discutir os dados, com o pesquisador, vale salientar que este documento será impresso em duas vias e uma delas ficará em minha posse.

- Desta forma, uma vez tendo lido e entendido tais esclarecimentos e, por estar de pleno acordo com o teor do mesmo, dato e assino este termo de consentimento livre e esclarecido.



Prof. Dr. Mathias Weller

Assinatura do participante
