

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Instituto de Ciências Biomédicas
Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas

AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DO PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES
ACOMETIDAS COM CÂNCER DE MAMA E *DIABETES MELLITUS* TIPO 2

Valter Augusto Souza Ricarte

Uberlândia-MG
Setembro/2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Instituto de Ciências Biomédicas
Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas

AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DO PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES
ACOMETIDAS COM CÂNCER DE MAMA E *DIABETES MELLITUS* TIPO 2

Dissertação apresentada ao colegiado do
Programa de Pós-graduação em Imunologia e
Parasitologia Aplicadas como requisito para
obtenção do título de Mestre.

Valter Augusto Souza Ricarte

Marcelo José Barbosa Silva

Uberlândia-MG
Setembro/2024

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

R488 Ricarte, Valter Augusto Souza, 1998-
2024 AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DO PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES
ACOMETIDAS COM CÂNCER DE MAMA E DIABETES MELLITUS TIPO 2
[recurso eletrônico] / Valter Augusto Souza Ricarte. -
2024.

Orientador: Marcelo José Barbosa Silva.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de
Uberlândia, Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia
Aplicadas.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2024.598>

Inclui bibliografia.

1. Imunologia. I. Silva, Marcelo José Barbosa ,1976-
(Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-
graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas. III.
Título.

CDU: 612.017

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico nº 302				
Data:	23/09/2024	Hora de início:	14:00	Hora de encerramento:	16:10
Matrícula do Discente:	12222IPA001				
Nome do Discente:	Valter Augusto Souza Ricarte				
Título do Trabalho:	Avaliação Retrospectiva do Perfil Clínico de Pacientes Acometidas dom Câncer de Mama e Diabetes Mellitus Tipo 2				
Área de concentração:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Linha de pesquisa:	Imunobiologia dos processos alérgicos, autoimunes e tumorais				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Investigação do perfil de promotores relacionados a cancerização das células epiteliais de mama				

Reuniu-se, em 23 de setembro de 2024, às 14h00, na sala 2B213, Bloco 2B - UFU - Campus Umuarama, a Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas, assim composta pelos titulares: Cláudio Vieira da Silva - ICBIM/UFU; Vinicius de Rezende Rodovalho - UNICAMP/SP; Marcelo José Barbosa Silva - ICBIM/UFU (Presidente), orientador(a) do(a) candidato(a).

Iniciando os trabalhos o(a) presidente da mesa Prof. Marcelo José Barbosa Silva, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente, o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir, o(a) senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

APROVADO

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente

ata, que após lida e achada conforme, foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo José Barbosa Silva, Professor(a) do Magistério Superior**, em 23/09/2024, às 17:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vinícius de Rezende Rodvalho, Usuário Externo**, em 23/09/2024, às 20:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Claudio Vieira da Silva, Professor(a) do Magistério Superior**, em 25/09/2024, às 08:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5726386** e o código CRC **E1B6C671**.

Referência: Processo nº 23117.059000/2024-90

SEI nº 5726386

Quaero ergo sum

Agradecimentos

Agradeço e dedico primeiramente e principalmente aos meus pais, Josiane e Valter, que tanto labutaram para que eu pudesse chegar aqui. Sem vocês nada seria possível. Também agradeço à minha querida irmã, Adriana, que sempre me apoiou em minhas decisões. Dedico aos meus Sobrinhos, que são os amores da minha vida.

Agradeço à minha querida namorada Lívia, que me apoiou e acompanhou nos momentos bons e ruins, nos fáceis e difíceis, nesta longa jornada de pós-graduação, por ter me ajudado na lapidação do meu EU cientista e por me ajudar a melhorar cada dia mais. Ao meu enteado e amigo João Vitor.

Agradeço especialmente ao Professor e Orientador Marcelo por ter aberto as portas de sua pesquisa e me acolhido ao longo destes 6 anos em que trabalhamos juntos, por ser inspiração profissional e por ter me ajudado a trilhar as pedras da ciência até aqui.

Agradeço a todos os colegas de grupo, especialmente ao Luiz, que ajudou na minha pesquisa e me motivou pelos dias difíceis que se foram.

LISTA DE ABREVIÇÕES E SIGLAS

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*; Comitê Conjunto Americano de Câncer

AMPK: Proteína Ativada por AMP

ATP: Adenosina Trifosfato

CAAE: Certificado e Apresentação de Apreciação Ética

CEP: Comitê de Ética e Pesquisa

CNS: Conselho Nacional de Saúde

CYP2D6: Citocromo P450 2D6

DM: *Diabetes Mellitus*

DM1: *Diabetes Mellitus* Tipo 1

DM2: *Diabetes Mellitus* Tipo 2

HER2: *Human Epidermal Growth factor Receptor-type 2*; Receptor do Tipo 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano

IC: Intervalo de Confiança

IDH: Índice de Desenvolvimento Humano

IHQ: Imuno-Histoquímica

INCA: Instituto Nacional de Câncer

IRS: Inibidores de Recaptação de Serotonina

JASP: Jeffrey's Amazing Statistics Program

Ki67: Antígeno *Kiel* 67

LKB1: *Liver Kinase B1*; Quinase Hepática B1

MS: Ministério da Saúde

NFkB: Nuclear Factor *kappa beta*; Fator Nuclear *kappa beta*

NK: Natural Killer; Assassina Natural

OMS: Organização Mundial da Saúde

ONU: Organização das Nações Unidas

OR: *Odds Ratio*; Razão de Chances

QT: Quimioterapia

RE: Receptores de Estrógeno

RH: Receptores Hormonais

ROS: Espécies Reativas de Oxigênio

RP: Receptores de Progesterona

RT: Radioterapia

SG: Sobrevida Global

SIM/SUS: Sistema de Informações sobre Mortalidade

TMX: Tamoxifeno

TN: Triplo-negativo

TNM: Sistema de Classificação de Tumores Malignos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição da população estudada por cidades.

Figura 2. Distribuição da população estudada conforme o tipo histológico.

Figura 3: Curvas de sobrevida global das pacientes com ou sem *Diabetes Mellitus* tipo 2 (A) População total (B) Pacientes com tumores avançados (C) Pacientes com carcinomas invasivos. (D) População total excluindo as pacientes que faziam uso da metformina.

Figura 4: Curvas de sobrevida global de pacientes diabéticas com e sem uso de metformina.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Média de idade das pacientes no momento do diagnóstico de câncer de mama.

Tabela 2. Características clínicas da população estudada (n= 213).

Tabela 3. Análise do risco de óbito em pacientes diabéticas com e sem uso de metformina.

Tabela 4. Razão de chances (*Odds Ratio*) de presença de linfonodos afetados no diagnóstico.

SUMÁRIO

1. Introdução	12
1.1. Câncer de mama.....	12
1.1.1. Subtipos Moleculares	12
1.2. Diabetes Mellitus e câncer	14
2. Objetivos	16
2.1. Objetivo geral	16
2.2. Objetivos específicos	16
3. Metodologia.....	16
3.1. Seleção da amostra	16
3.2. Coleta de dados	17
3.3. Análise Descritiva.....	17
3.4. Análise estatística	18
3.5. Aspectos éticos	19
4. Resultados	19
4.1. Características clínicas das pacientes	19
4.2. Sobrevida Global e Fatores Preditivos Das pacientes acometidas por câncer de mama entre 2017 e 2021	22
5. DISCUSSÃO	26
6. CONCLUSÃO	30
7. REFERÊNCIAS.....	31

RESUMO

O câncer de mama é o tipo mais prevalente entre as mulheres globalmente. Vários estudos têm investigado a correlação entre diferentes fatores de risco no desenvolvimento e progressão deste câncer, incluindo a *Diabetes Mellitus*. Este estudo epidemiológico retrospectivo analisou a influência do *Diabetes Mellitus* Tipo 2 (DM2) e metformina, medicamento amplamente utilizado em seu tratamento, nos desfechos de 213 pacientes com câncer de mama tratadas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. Os resultados de sobrevivência foram comparados para pacientes diabéticas e não diabéticas. A média de idade do diagnóstico de câncer de mama no grupo diabético e não diabético foi de 59,7 e 63,9 anos, respectivamente. A sobrevida global para as pacientes diabéticas e não diabéticas foi de 30,7 e 22,9 meses, respectivamente e a sobrevida global média de 26,5 meses (IC 95%). O grupo diabético mostrou uma sobrevida significativamente maior que o grupo não diabético quando consideradas as pacientes que, no momento do diagnóstico, tinham tumores considerados avançados, ou diagnosticadas com carcinomas invasivos. A presença de DM2 não apresentou impacto significativo, positivo ou negativo, no prognóstico durante o período analisado. No entanto, o uso contínuo de metformina resultou em um aumento significativo na sobrevida dessas pacientes.

Palavras-chave: câncer de mama, *Diabetes mellitus*, carcinoma ductal invasivo, tumores luminiais, sobrevida global

ABSTRACT

Breast cancer is the most prevalent type among women globally and in Brazil. Various studies have investigated the correlation between different risk factors in the development and progression of this cancer, including Diabetes Mellitus. This retrospective epidemiological study analyzed the influence of Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) and metformin, a drug widely used in its treatment, on the outcomes of 213 patients with breast cancer treated at the Hospital de Clínicas of the Federal University of Uberlândia. Survival outcomes were compared between diabetic and non-diabetic patients. The average age at breast cancer diagnosis was 59.7 years for the diabetic group and 63.9 years for the non-diabetic group. Overall survival for diabetic and non-diabetic patients was 30.7 and 22.9 months, respectively, with a mean overall survival of 26.5 months (95% CI). The diabetic group showed significantly greater survival compared to the non-diabetic group when considering patients who had advanced tumors or were diagnosed with invasive carcinomas at the time of diagnosis. The presence of DM2 did not have a significant positive or negative impact on prognosis during the analyzed period. However, the continuous use of metformin resulted in a significant increase in survival for these patients.

Keywords: Breast cancer, Diabetes mellitus, invasive ductal carcinoma, luminal tumors, overall survival

1. INTRODUÇÃO

1.1. CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é o tipo de câncer que mais atinge mulheres no mundo segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), com aproximadamente 2,3 milhões de novos diagnósticos anuais. Em 2020, ultrapassou o câncer de pulmão e se tornou o tumor mais comum, resultando na morte e morbidade de milhões de mulheres. Ainda, tem um dos tratamentos mais caros da medicina, constituído principalmente de radioterapia e quimioterapia. Além disso, nas próximas décadas é projetado um aumento significativo de casos e mortes, principalmente entre países menos desenvolvidos (RAUNIYAR et al., 2023; HARBECK et al., 2019; KHAWAR; KIM; KUH, 2015; MARPHATIA; AMBALE; REID, 2017; SULLIVAN et al., 2011). Através de muitos estudos nas últimas décadas ficou evidenciado que esta doença se divide em diferentes subtipos moleculares, sendo principalmente classificadas em luminal A, luminal B, HER2 e triplo negativo, também chamado de basalóide. Estas divisões estão diretamente relacionadas com o esquema terapêutico a ser seguido e também com o prognóstico das pacientes (PRAT et al., 2024; TSANG; TSE, 2019; ZELLE; BALTUSSEN, 2013; CHRISTOS; LAJOS, 2009; RAKHA, 2011). Essa classificação se deve à expressão de receptores hormonais, de estrógeno e progesterona, e do receptor HER2, abreviatura de “*Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*” ou Receptor do Tipo 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano.

1.1.1. SUBTIPOS MOLECULARES

Os subtipos luminais são assim chamados devido à similaridade que estas células cancerígenas têm com células mamárias normais que ficam no lúmen dos ductos mamários, por isso luminais (BERG et al., 2024; DOWIDAR et al., 2024). O subtipo molecular luminal A é o que apresenta melhor prognóstico, quando comparado aos demais. São tumores que têm, em sua maioria, positividade para receptores de estrógeno e baixo grau histológico. Os

antiestrogênicos e inibidores de aromatase, como tamoxifeno e anastrozol, respectivamente, são terapias alvo-específicas que são utilizadas no tratamento sistêmico. (WANG; LEE, 2023).

São considerados luminal A os tumores que são positivos para receptores de estrógeno (RE) e/ou receptores de progesterona (RP) e negativos para HER2. Outro diferencial é que este tumor apresenta o índice Ki67, que é um marcador de divisão celular, inferior a 14% (KUMAR et al., 2023; CIRQUEIRA et al., [s.d.]).

O subtipo luminal B normalmente expressam receptores hormonais, embora por vezes estejam em baixo nível, e com alta proliferação celular. Também está associado a uma expressão maior de genes relacionados a proliferação celular. A expressão dos receptores hormonais e de HER2, e o índice Ki67, quando maior que 14%, diferenciam-no do subtipo luminal A, trazendo também um pior prognóstico (LV et al., 2022; CIRQUEIRA et al., [s.d.]). Os tumores luminal B estão significativamente associados a um risco maior de recorrência e menor sobrevida livre da doença. Também estão relacionados com uma probabilidade maior de resistência ao tamoxifeno (YANG et al., 2022).

O subtipo HER2 puro, como o nome indica, apresenta elevada expressão da oncoproteína HER2 associada a negatividade de receptores hormonais (REDITI et al., 2023). Devido à falta de alvos terapêuticos hormonais, os pacientes que são diagnosticados com carcinoma de mama que apresenta a superexpressão de HER2 possuem um pior prognóstico quando comparados aos pacientes que não apresentam essa superexpressão. É considerado o segundo pior prognóstico para as pacientes com câncer de mama (AGOSTINETTO et al., 2021). Para esse subtipo molecular, as terapias alvo-específicas com anticorpos monoclonais, como Trastuzumabe, melhoram significativamente o prognóstico dessas pacientes (MUSOLINO et al., 2020).

O subtipo triplo-negativo tem essa classificação devido a não-expressão dos receptores hormonais, RE e RP, e HER2. É caracterizado por um alto grau histológico e alto índice mitótico (FAN; HE, 2022; CIRQUEIRA et al., [s.d.]). Desta forma, a falta de alvos moleculares para o tratamento, conferem as pacientes um perfil patológico que não se beneficia das terapias hormonais, inibidores de aromatase, e de anticorpos monoclonais, tendo como principal intervenção

terapêutica a cirurgia de excisão do tecido tumoral da área afetada, e medicamentos sistêmicos antimitóticos (FAN; HE, 2022; SCHMID et al., 2020).

Diversos estudos ao longo dos anos se propuseram a fazer uma correlação entre diferentes fatores de risco para o desenvolvimento e progressão do câncer de mama, tais como tabagismo, alcoolismo, sedentarismo, uso de contraceptivos, obesidade, predisposição genética e doenças metabólicas, como a *Diabetes Mellitus* (KASHYAP et al., 2022; ŁUKASIEWICZ et al., 2021; MCCARTHY et al., 2021; RIVERA-FRANCO; LEON-RODRIGUEZ, 2018; MARPHATIA; AMBALE; REID, 2017; MINICOZZI et al., 2013).

1.2. DIABETES MELLITUS E CÂNCER

A *Diabetes Mellitus* (DM) é um termo coletivo que abrange as mais comuns desordens metabólicas entre adultos, que são caracterizadas por hiperglicemia crônica, causada por uma secreção ou efeito perturbado da insulina, comumente um misto das duas manifestações. Essa enfermidade pode ser dividida em principalmente dois tipos: 1 e 2, sendo que mais de 90% dos casos se enquadram no segundo tipo. A DM tipo 1 (DM1) é principalmente caracterizada pela destruição autoimune das células β -pancreáticas, que produzem insulina, levando a uma deficiência completa do hormônio. Já a DM tipo 2 (DM2) é marcada por uma secreção deficiente de insulina, resistência tecidual ao hormônio e uma resposta compensatória de secreção de insulina inadequada (OJO et al., 2023; HARREITER; RODEN, 2019; PETERSMANN et al., 2019; KAUL et al., [s.d.]). Pacientes com DM2 são em sua maioria obesos, ou possuem um acúmulo de gordura na região abdominal. Nessas condições, o tecido adiposo promove a resistência à insulina através de vários mecanismos inflamatórios, como por exemplo a desregulação das adipocinas (AL-MANSOORI et al., 2022).

A relação entre DM e diferentes tipos de câncer foi proposto há mais de 100 anos. Além disso, cânceres são reportados como a segunda causa mais comum de morte entre pessoas com diabetes, assim como estudos prévios sugerem que diabetes está associada a uma maior mortalidade em pacientes

com câncer (SHAO et al., 2018; GINI et al., 2016). Uma revisão sistemática e meta-análise conduzida por Xiong e colaboradores (2024), concluiu que existe um aumento no risco de desenvolvimento de câncer de mama entre pessoas com DM2. Outros estudos associaram a presença de diabetes e vários tipos de câncer, inclusos neoplasias de mama (HASHIMOTO TAKIGAMI et al., 2021).

Em condições aeróbicas normais, as células produzem energia através da fosforilação oxidativa mitocondrial, na forma de ATP. Porém, em células neoplásicas, esse processo de produção de energia pode ser alterado, fazendo com que essas células produzam lactato, independente da disponibilidade de oxigênio, processo esse chamado de glicólise aeróbica ou efeito Warburg (WANG; YANG; LIAO, 2020). O efeito Warburg enfatiza a grande dependência de glicose das células cancerígenas para a geração de energia, requerendo mais glicose do que células normais (WANG et al., 2023; HUA, 2016). Assim, o estado de hiperglicemia observado em pacientes diabéticos pode favorecer o desenvolvimento e crescimento tumoral, alinhado com o pior prognóstico associado a pacientes com diabetes (SUPABPHOL et al., 2021; LOPEZ et al., 2013).

Outra forma em que a diabetes pode estar relacionada com cânceres diz respeito ao tratamento, e não diretamente à doença. Diversos medicamentos são utilizados para o tratamento e controle hiperglicêmico da diabetes. Os mais comuns glimepirida, insulina injetável e metformina.

Estudos sugerem que o uso contínuo da metformina está associado a uma melhor resposta ao tratamento de diversos tipos de câncer, porém, o mecanismo pelo qual este efeito é provocado ainda não é totalmente claro (SERAGELDIN et al., 2023; KNURA et al., 2021). Uma das hipóteses se sustenta na redução da hiperglicemia causada pelo medicamento, mitigando fatores que favoreceriam o microambiente tumoral. Outra possível explicação é relacionada a estimulação da produção de Proteína ativada por AMP (AMPK), uma proteína de induz a captação de glicose pelas células musculares e a consequente produção de Quinase Hepática B1 (LKB1), uma proteína antitumoral bem documentada na literatura. (NDEMBE et al., 2024; PENCİK et al., 2023).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

O objetivo do presente estudo foi elucidar as possíveis influências da *Diabetes Mellitus* tipo 2 e da metformina, medicamento utilizado para seu tratamento, no desfecho de pacientes acometidas com câncer de mama.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil clínico das pacientes participantes da pesquisa acometidas com câncer de mama no período entre janeiro de 2017 e dezembro de 2021;
- Verificar a relação entre as características clínicas com a presença ou não de *Diabetes Mellitus* tipo 2 e o uso de metformina
- Como estes interferem na resposta terapêutica das participantes de pesquisa;
- Verificar a relação e presença de preditores entre a características clínicas e a sobrevida global das participantes de pesquisa.

3. METODOLOGIA

Este trabalho é um estudo epidemiológico retrospectivo, de pacientes que tiveram diagnóstico confirmado de câncer de mama entre janeiro de 2017 e dezembro de 2021, tratadas ou em acompanhamento ambulatorial no Setor de Oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, totalizando 213 prontuários avaliados.

3.1. SELEÇÃO DA AMOSTRA

Os critérios de inclusão consistiram em pacientes do sexo feminino diagnosticadas com câncer de mama no período mencionado, sem distinção de idade, que concluíram ou estavam em tratamento no período de observação no

serviço hospitalar público de Uberlândia, enquanto os critérios de exclusão abrangeram pacientes tratadas em outras instalações de saúde, prontuários indisponíveis, com ausência de informações elementares para a pesquisa, informações incompletas ou fora do escopo da pesquisa. No período analisado foram registradas 889 pacientes diagnosticadas com câncer de mama. Porém, para esta pesquisa foram selecionadas 213 pacientes, através de amostragem randômica. Após a aplicação dos critérios de exclusão, as pacientes restantes foram divididas em 2 grupos baseados na presença ou ausência de *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2) no momento do diagnóstico do câncer de mama, sendo 82 pacientes com DM2 e 131 pacientes sem DM2, respectivamente.

3.2. COLETA DE DADOS

A relação dos prontuários das pacientes elegíveis ao estudo foi previamente disponibilizada pela equipe do setor de estatística do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. Estes registros médicos eletrônicos foram acessados e analisados nas dependências do setor de Oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, em ambiente próprio, com o auxílio dos colaboradores do setor de Arquivo.

3.3. ANÁLISE DESCRITIVA

Foi realizada uma análise descritiva de dados que abordaram informações das participantes como idade, cidade de procedência, hábitos, história de saúde pregressa, comorbidades, história da doença atual e presença de sintomas, data do diagnóstico, tipo histológico e estadiamento, protocolos de tratamento adotados, resposta terapêutica e, nos casos em que se aplicou, data de conclusão da terapia, se houve recidiva, progressão ou óbito.

O estadiamento clínico da doença foi definido de acordo com o sistema TNM do Comitê Conjunto Americano de Câncer (*“American Joint Committee on Cancer”*, do inglês, AJCC). Esse sistema classifica o estadiamento tumoral na mama de acordo com dois grupos. O grupo anatômico é baseado na extensão, definido pelo tamanho tumoral (T), status linfonodal (N), e a presença ou não de

metástase distante (M). Já o grupo de prognóstico inclui o anatômico acrescido do grau do tumor e o status de biomarcadores imuno-histoquímicos HER2, ER e PR.

3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram compilados e organizados utilizando o software Excel (Microsoft, Redmond, WA, EUA) versão 2016 e analisados estatisticamente utilizando o JAMOVI (Jamovi Project, Sydney, Austrália) versão 2.0.0 e JASP (Universidade de Amsterdã, Amsterdã, Países Baixos), versão 18.3.0. As análises foram feitas utilizando o total de pacientes do estudo (n=213) e em relação ao número total de cada variável analisada. Quando variáveis contínuas, estas foram apresentadas com valores mínimos e máximos, médias e variabilidade, e quando variáveis categóricas, foram apresentadas por frequência e porcentagens.

Além da análise descritiva, foram realizados testes de regressão simples (uma variável independente) e múltipla (duas ou mais variáveis independentes) para estabelecer uma possível associação entre diferentes preditores com diferentes desfechos. Foram analisadas associações entre as variáveis de idade, presença de *Diabetes Mellitus* tipo 2, outras comorbidades, estadiamento clínico, uso de medicamentos antidepressivos e/ou ansiolíticos, anti-hipertensivos e outros, imuno-histoquímica, estadiamento tumoral, acometimento linfonodal, realização de quimio e radioterapia. Todos os testes tiveram como intervalo de confiança considerado 95% (IC 95%) com nível alfa de significância estatística de 5% ($p < 0,05$).

A sobrevida global (SG) foi considerada como a partir da data do diagnóstico definitivo até a data declarada da última consulta ou óbito, em meses. As curvas de sobrevida foram determinadas pelo teste *Kaplan-Meier* e as comparações entre estas curvas foram feitas por *Log-Rank (Mantel-Haenszel)* ou *Braslow*. Também foi realizado os cálculos de razão de chances “*Odds ratio*” (OR) e razão de risco “*Hazard ratio*” (HR) para diferentes desfechos.

3.5. ASPECTOS ÉTICOS

A presente pesquisa seguiu todas as diretrizes da Declaração de Helsinque, assim como obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia, sob o CAAE: 68337123.5.0000.5152 e número do parecer 6.052.421, conforme os critérios das resoluções nº 466/12 e nº 510/16 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde. Todos os dados coletados foram arquivados e mantidos em sigilo sob a responsabilidade dos pesquisadores.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS PACIENTES

A faixa etária das pacientes diagnosticadas com câncer de mama foi consideravelmente ampla, variando de 29 a 88 anos. A média de idade no momento do diagnóstico, apresentou uma diferença significativa de 3,8 anos entre as pacientes com e sem DM ($df=211$; $t=2,634$; $p=0,009$), sendo de 59,7 ($\pm 10,80$) anos para o grupo diabético e de 63,9 ($\pm 11,52$) anos para o grupo não diabético (**Tabela 1**).

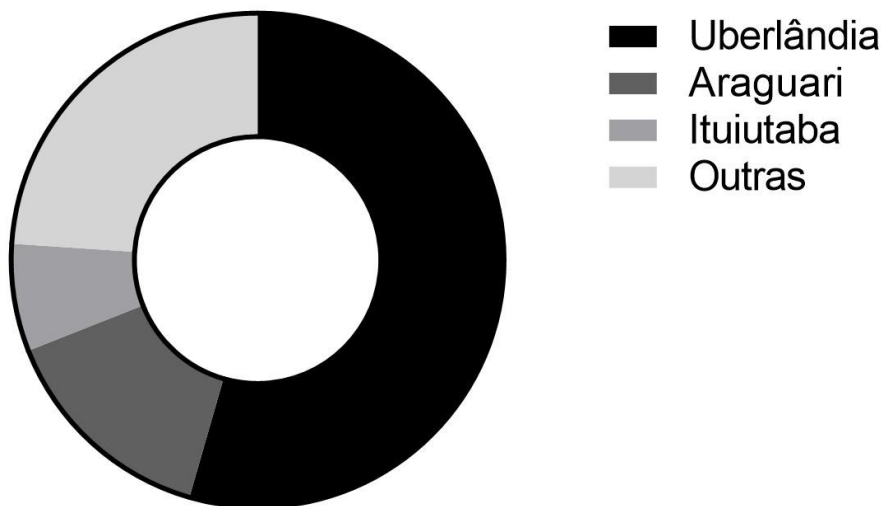
Tabela 1. Média de idade das pacientes no momento do diagnóstico de câncer de mama.

	<i>Diabetes Mellitus Tipo 2</i>	
	NÃO	SIM
Pacientes	131	82
Média de idade no diagnóstico	63,9 ($\pm 11,52$)	59,7 ($\pm 10,80$)
Idade mínima	29,0	39,0
Idade máxima	88,0	87,0

Em relação à procedência, mais da metade das pacientes incluídas no estudo eram de Uberlândia (54,5%), seguidas por Araguari (14,6%) e Ituiutaba (7%). Ao todo o estudo abrangeu prontuários de pacientes provenientes de 27

idades diferentes, sendo todas localizadas no Triângulo Mineiro, com exceção de uma paciente que era proveniente de Jequié-BA (**Figura 1**).

Figura 1. Distribuição da população estudada por cidades.



Sobre os tipos histológicos observados, os mais comuns foram os carcinomas invasivos, representando 80,8% do total de casos analisados (n=172) (**Figura 2**). Destes, 112 foram classificados como Carcinoma Ductal Invasivo, seguido por Carcinoma Invasivo do Tipo Não Especial com 33 casos.

Figura 2. Distribuição da população estudada conforme o tipo histológico.

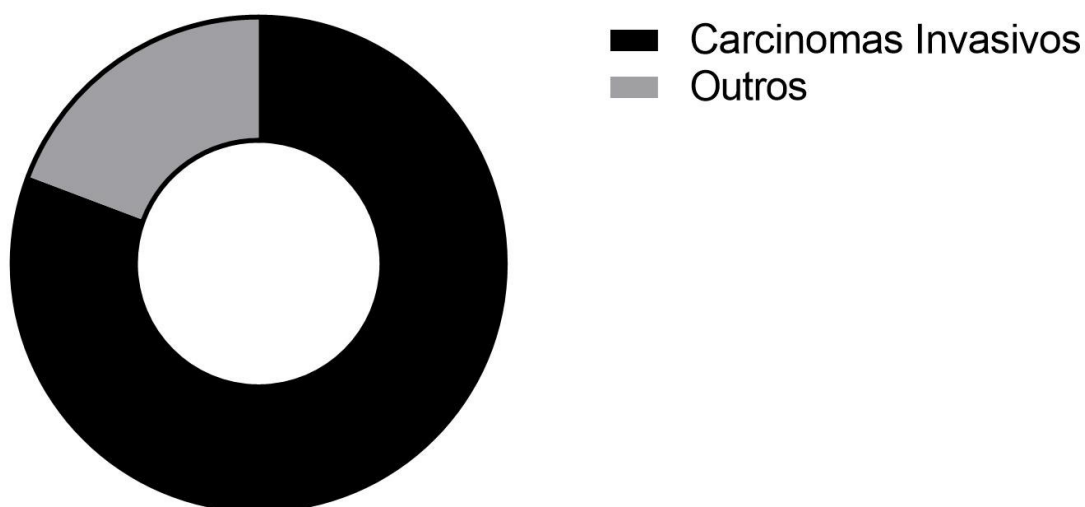


Tabela 2. Características clínicas da população estudada (n= 213).

Características	Pacientes			P
	Total (n=213)	% Diabéticas (n=82)	% Não- diabéticas (n=131)	
Obesidade	65	34,1	28,2	0,321
Perda de peso significativa	15	4,9	8,4	0,118
Doenças Cardiovasculares	101	54,9	42,7	0,320
Depressão/Ansiedade	37	17,1	17,6	0,188
Uso Contínuo de Medicamentos	159	87,8	66,4	0,267
Anti-Hipertensivo	101	54,9	42,7	0,320
Antidepressivo/Ansiolítico	37	17,1	17,6	0,188
Reposição Hormonal	31	15,9	13,7	0,473
Uso de metformina	60	73,2	-	-
Imuno-histoquímica				
HER2 puro	10	6,1	3,8	0,836
Luminal A	67	34,1	29,8	0,222
Luminal B	92	43,9	42,7	0,047
Triplo Negativo	38	9,8	22,9	0,001
Luminal Híbrido	19	9,8	8,4	0,648
Tumor Avançado	70	34,1	32,1	0,120
Quimioterapia	193	92,7	89,3	0,004
Radioterapia	185	72,0	75,6	0,002
Linfonodos Afetados	21	4,9	13,0	0,007
Recidiva ou Progressão	78	37,8	35,9	0,089
Óbito	49	24,4	22,1	0,253

Na **Tabela 2** estão descritas as características clínicas da população estudada. No momento do diagnóstico, observou-se que, das 213 pacientes, 65 (30,5%) eram classificadas como obesas. Destas, 28 (34,1%) eram diagnosticadas com diabetes e 37 (28,2%) não apresentavam essa condição. Durante o tratamento, um subconjunto dessas pacientes (10 no total) apresentou uma perda de peso significativa. Outras 5 pacientes que não apresentavam obesidade no momento do diagnóstico também sofreram perda de peso significativa. Quanto à presença de outras doenças, os grupos analisados não apresentaram variação estatisticamente significativa para doenças cardiovasculares, depressão e ansiedade.

A maioria das pacientes fazia uso de medicamentos contínuos no momento do diagnóstico de câncer de mama, sendo que apenas 4 pacientes faziam uso concomitante de todas as classes de medicamentos verificadas. Entre as pacientes com câncer de mama e DM2, 60 das 82 (73,2%) faziam uso contínuo de metformina no momento do diagnóstico e ao longo do tratamento. No entanto, 35 (42,7%) apresentaram níveis glicêmicos anormais no momento

do diagnóstico e continuaram enfrentando esse problema durante o tratamento subsequente, conforme evidenciado pelos testes de hemoglobina glicada.

A análise dos dados de imuno-histoquímica (IHQ) demonstraram a presença dos subtipos HER2 puro, luminal A, luminal B e triplo negativo, onde apenas os dois últimos apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos. Dentre os pacientes luminais uma pequena proporção apresentou características híbridas, 9,8% para o grupo diabético e 8,4% para o grupo não diabético. A presença de tumor avançado, não revelou diferença estatística entre os grupos analisados.

Em ambos os grupos, a maioria das pacientes seguiu os protocolos médicos recomendados. No grupo de pacientes diabéticas, 92,7% realizaram quimioterapia, sendo contraindicada apenas para uma paciente, e 72% radioterapia. Entre as pacientes não diabéticas, 89,3% realizaram quimioterapia; para 14, a quimioterapia foi contraindicada. Apesar da contraindicação, uma paciente escolheu prosseguir com a abordagem. Da mesma forma que no outro grupo, grande parte destas pacientes, 75,6%, realizaram radioterapia.

No grupo diabético, 4 de 82 pacientes (4,9%) tinham linfonodos afetados no diagnóstico, 31 (37,8%) tiveram recorrência ou progressão da doença, e 20 (24,4%) faleceram devido ao câncer de mama. No grupo não diabético, 17 de 131 pacientes (13%) apresentaram linfonodos afetados, 47 (35,9%) sofreram recorrência ou progressão, e 29 (22,3%) faleceram.

4.2. SOBREVIDA GLOBAL E FATORES PREDITIVOS DAS PACIENTES ACOMETIDAS POR CÂNCER DE MAMA ENTRE 2017 E 2021

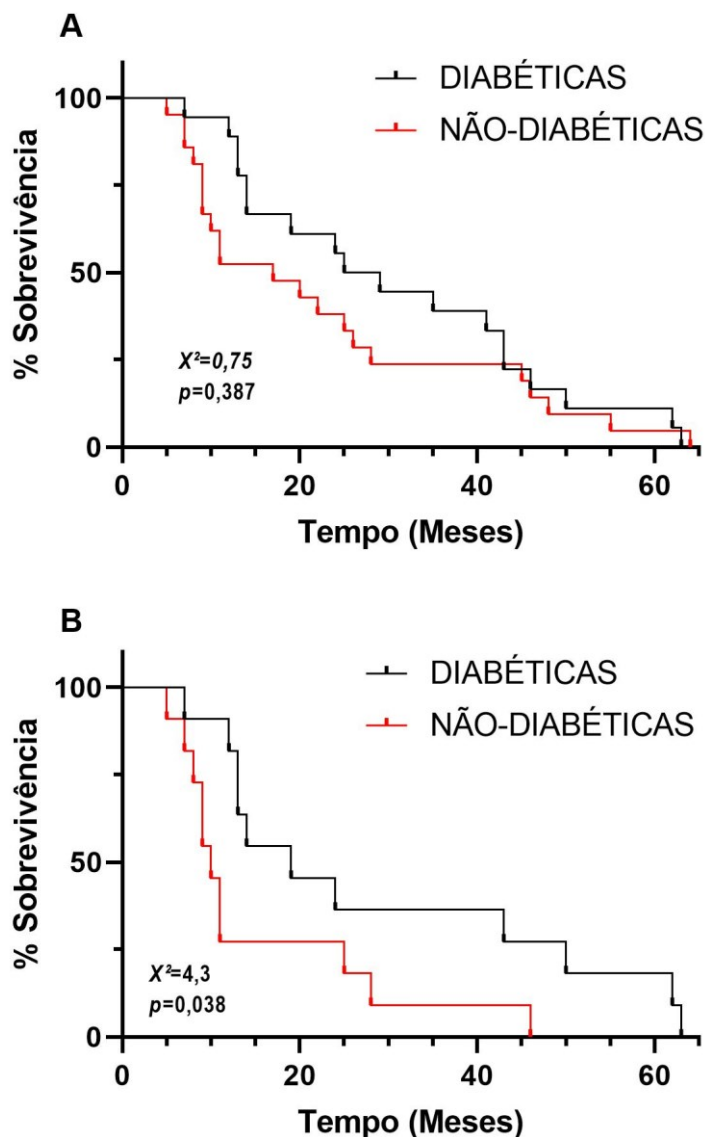
A sobrevida global (SG) média dos pacientes foi de 26,5 meses (IC 95%). Analisando as pacientes diabéticas, a SG foi de 30,7 meses, enquanto a sobrevida do grupo não diabético foi de 22,9 meses. Apesar do grupo diabético apresentar uma média de sobrevida maior, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($X^2 = 0,75$; $p = 0,387$) (**Figura 3A**).

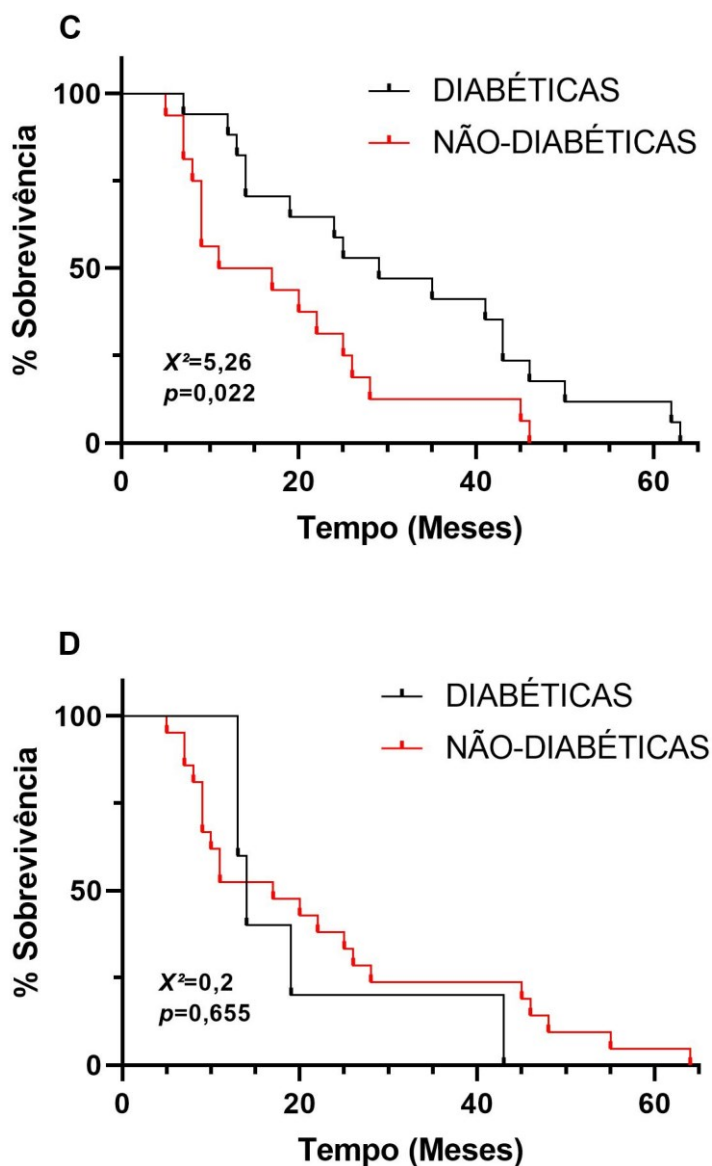
Quando consideramos apenas as pacientes que, no momento do diagnóstico, tinham tumores classificados como avançados, o grupo diabético mostrou uma sobrevida significativamente maior que o grupo não diabético

($X^2 = 4,3$; $p = 0,038$) (**Figura 3B**). O mesmo foi observado para aquelas diagnosticadas com carcinomas invasivos ($X^2 = 5,26$; $p = 0,022$) (**Figura 3C**).

Entretanto, ao analisar as curvas de sobrevida nas situações mencionadas, excluindo as pacientes diabéticas que faziam uso de metformina, não observamos diferença significativa entre pacientes diabéticas e não diabéticas ($X^2 = 0,2$; $p = 0,655$) (**Figura 3D**).

Figura 3: Curvas de sobrevida global das pacientes com ou sem *Diabetes Mellitus* tipo 2 (A) População total ($n=39$); (B) Pacientes com tumores avançados ($n=22$); (C) Pacientes com carcinomas invasivos ($n=33$); (D) População total excluindo as pacientes que faziam uso da metformina ($n=26$).





Analisando apenas o grupo de pacientes diabéticas, aquelas que faziam uso regular de metformina apresentaram uma sobrevida significativamente maior, comparadas àquelas que não o faziam ($X^2= 6,342$; $df= 1$; $p= 0,03$) (**Figura 4**). Também, o uso continuado de metformina se mostrou como fator protetivo para o desfecho óbito entre estas pacientes ($HR = 0,16$; $p = 0,021$) (**Tabela 3**).

Figura 4: Curvas de sobrevida global de pacientes diabéticas com e sem uso de metformina ($n=17$).

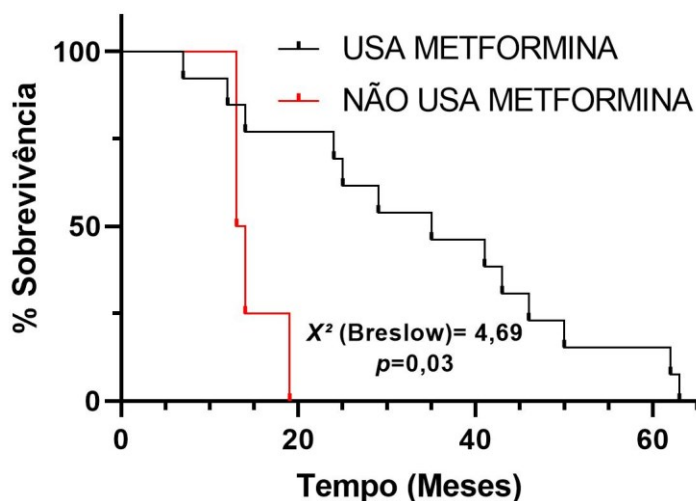


Tabela 3. Análise do risco de óbito em pacientes diabéticas com e sem uso de metformina.

Fator	Nível	Válidos	HR (Univariável)
Uso de Metformina	NÃO	4 (100.0)	-
	SIM	13 (100.0)	0.16 (0.04-0.76, $p=0.021$)

Os testes de razão de chances (OR) indicaram que as pacientes não diabéticas têm aproximadamente três vezes mais chances de apresentar linfonodos afetados no momento do diagnóstico em comparação as diabéticas ($OR = 3,12$; $p = 0,048$) (**Tabela 4**).

Tabela 4. Razão de chances (Odds Ratio) de presença de linfonodos afetados no diagnóstico.

Preditor	Estimado	SE	Z	p	Razão de Chances
<i>Intercept</i>	1,79	0,262	6,84	<0,001	6,00
Tem Diabetes:					
Não – Sim	1,14	0,576	1,98	0,048	3,12

5. DISCUSSÃO

Neste trabalho foi realizada uma análise retrospectiva das características clínicas de pacientes do sexo feminino diagnosticadas com câncer de mama e tratadas no setor de oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2021.

Entre as características analisadas durante o estudo, observou-se uma diferença significativa na idade de diagnóstico entre os grupos de pacientes sendo a média de idade das pacientes diabéticas 3,8 anos menor quando comparadas às pacientes não diabéticas. É sabido que o diagnóstico de câncer de mama é mais comum na faixa etária de 50 a 69 anos (INCA, 2024), com a média global de idade de diagnóstico em torno de 55 anos. Entretanto, há trabalhos que contrariam o resultado encontrado neste estudo, onde evidenciam que não há diferença estatística entre a idade de diagnóstico de ambos os grupos ou mesmo apresentam resultados onde o grupo diabético tinha idade média de diagnóstico significativamente maior que o grupo não-diabético. Um estudo retrospectivo realizado por (BJORNSDOTTIR et al., 2020), a partir de um banco de dados sueco de *Diabetes Mellitus*, analisou a incidência de câncer entre pessoas diabéticas comparadas com a população em geral. Dentre outras características, a média de idade para ambos os grupos encontrada no estudo foi de 65,2 anos. Outro estudo retrospectivo desenvolvido por (KARLIN et al., 2014) com pacientes americanas não encontrou diferenças nas médias de idade no diagnóstico para os dois grupos, sendo de 68 anos completos. (LEGA et al., 2018) conduziram o mesmo tipo de estudo na província de Ontario, Canadá e para ambos os grupos a média foi de 66,8 anos. Na mesma linha, outro estudo desenvolvido com base em dados coletados no Reino Unido, por (BRONSVELD et al., 2017) evidenciou uma média ao diagnóstico de 64 anos completos.

Por outro lado, outros estudos trazem resultados mostrando que há diferença, mas nesse caso, as pacientes diabéticas com diagnóstico de câncer de mama são mais velhas comparadas com pacientes não diabéticas (Nasab 2022; KAPLAN et al., 2012; SCHRAUDER et al., 2011; LIPSCOMBE et al., 2008;). Esses resultados não estão de acordo com o nosso estudo. Uma possível explicação para essa discrepância pode estar relacionada a variações regionais

nos padrões de diagnóstico e na detecção precoce do câncer de mama. Fatores como acesso a cuidados de saúde, programas de triagem e conscientização sobre a doença podem influenciar significativamente a idade em que o câncer é diagnosticado. Além disso, diferenças genéticas e ambientais entre populações podem contribuir para variações na idade de diagnóstico.

Ademais, é importante considerar que o manejo da diabetes evoluiu ao longo dos anos, influenciando indiretamente a detecção de câncer de mama em pacientes mais jovens. Mudanças em recomendações de triagem para pacientes diabéticos podem ter levado a um diagnóstico precoce do câncer de mama nessas pacientes em nossa coorte.

Em relação ao tipo histológico, assim como outros estudos brasileiros, o tipo mais prevalente foram os invasivos, e dentro destes, o carcinoma ductal invasivo (CABRAL; MARTINS; PONTES, 2022; HOLANDA *et al.*, 2021; UGGONI *et al.*, 2021). Não houve grandes diferenças nas proporções dos subtipos moleculares entre os grupos de pacientes, exceto para o subtipo triplo-negativo, que apresentou uma proporção mais de duas vezes maior no grupo de pacientes não-diabéticas comparado ao grupo de pacientes diabéticas. Esta proporção foi significativamente maior do que a média nacional de 15% (INCA, 2024).

Um estudo entre mulheres chinesas conduzido por (HUI *et al.*, 2021) também não encontrou diferença estatística nas proporções de tumores hormônio-receptores positivos e HER2-positivos entre pacientes que faziam uso de insulina, metformina e pacientes não-diabéticas. Porém, em relação aos tumores triplo-negativos, o estudo relatou uma frequência deste subtipo molecular de 7,6%, muito menor do que a encontrada no presente estudo (22,9%), apesar da maior proporção entre as pacientes não-diabéticas (9,9%). Outros estudos em diferentes países também chegaram em proporções menores do que o observado aqui (SHIBA *et al.*, 2024; ADEL, 2021).

Por outro lado, em alguns estudos nacionais, a proporção observada de tumores triplo-negativos também é acima da vista em países mais desenvolvidos, variando de 20%-38% (CABRAL; MARTINS; PONTES, 2022; HOLANDA *et al.*, 2021; UGGONI *et al.*, 2021), enquanto, estudos realizados em países do mesmo quadro de desenvolvimento que o Brasil, apresentaram uma proporção tão grande quanto, ou até maiores. (LEI *et al.*, 2021; HERCULES *et*

al., 2020). Não é claro porque a diferença entre as proporções dos tumores triplo negativos é tão expressiva no nosso estudo, mas considerando os resultados encontrados em outros estudos brasileiros, é plausível considerar que fatores sociodemográficos podem estar influenciando na ocorrência desse tipo histológico.

A taxa de mortalidade geral encontrada foi de 23%, acima da média nacional de 16,1%. (INCA, 2024; DE OLIVEIRA BARROS *et al.*, 2020). Alguns estudos realizados em diferentes localidades mostraram uma mortalidade geral próxima de 15% (CHOU *et al.*, 2021; LEI *et al.*, 2021). Essas discrepâncias podem ser atribuídas a diferenças nos sistemas de saúde, acesso a tratamentos e variações genéticas entre as populações (HUI *et al.*, 2021).

Um estudo global sobre padrões de incidência e mortalidade por câncer de mama revelou uma taxa de mortalidade média de 13,6%, variando de 6,4% a 41% entre diferentes países. A pesquisa destacou que países com menor Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) tendem a apresentar maiores taxas de mortalidade (LEI *et al.*, 2021). Em 2023, o Brasil apresentou um IDH de 0,760, ocupando a 89ª posição no ranking mundial (WHO, 2024). Essa relação inversa entre IDH e taxas de mortalidade pode explicar por que a taxa de mortalidade no Brasil está acima da média global, mas alinhada com países de desenvolvimento semelhante.

Outro fator a respeito da mortalidade é evidenciado pelo estudo apresentado pela Umame (2022), que mostrou um aumento de 86,2% na mortalidade geral de pacientes com câncer de mama no Brasil nas últimas décadas (período de 2000-2022), segundo dados coletados no Sistema de Informações da Mortalidade (SIM/SUS). Não é totalmente claro o porquê desse aumento, mas há a hipótese de que esteja relacionado ao envelhecimento geral da população e aumento também nas taxas de obesidade observados na sociedade brasileira.

Observando o panorama geral, a sobrevivência das pacientes não foi influenciada pela presença ou ausência de diabetes. No entanto, é importante considerar que, mesmo na ausência de significância estatística, a análise visual das curvas de sobrevivência pode sugerir tendências que merecem atenção.

No entanto, quando analisadas situações específicas, sejam elas estágio tumoral, presença de metástase linfonodal axilar e presença de carcinomas invasivos, que representam um prognóstico pior, as pacientes diabéticas mostraram uma sobrevida significativamente maior que as não diabéticas.

Para compreender a razão desse resultado, as pacientes diabéticas foram subdivididas em grupos com e sem uso contínuo de metformina. Observou-se uma maior sobrevida entre as pacientes que utilizavam metformina. Quando as pacientes diabéticas em uso de metformina foram excluídas da análise, a sobrevida das diabéticas que não utilizavam o medicamento foi comparável à das pacientes não diabéticas. Quando realizado o teste de risco relativo (HR), este indicou que a maior sobrevida observada no grupo diabético pode ser atribuída ao uso contínuo de metformina.

Diversos estudos vêm associando o uso da metformina a um maior tempo livre de doença e a uma sobrevida aumentada (HUI et al., 2021; WANG; YANG; LIAO, 2020; BEHROUZI; MOHAGHEGHI; SADIGHI, 2017; SAID, [s.d.]). Esses resultados observados podem ser corroborados por outros estudos realizados *in vitro* ou com modelos que evidenciaram possíveis vias celulares que podem explicar, pelo menos em parte, o porquê dos efeitos antitumorais da metformina (SHIBA et al., 2024; ZHANG et al., 2020; PIMENTEL et al., 2019; NIAN-SHUANG LI, 2016; DO et al., 2013; DOWLING et al., 2007). Como exemplo, é sabido que a maturidade e funcionalidade vascular tumoral estão estritamente associadas com a progressão e quimiorresistência e que a metformina tem a capacidade de inibir a angiogênese em modelos de câncer de mama metastático, reduzindo a densidade microvascular e a hipoxia do microambiente tumoral, aumentando a perfusão, levando, dessa forma, a uma maior quimiossensibilidade (WANG; YANG; LIAO, 2020). Ainda, pode influenciar na resposta imunológica, promovendo uma maior infiltração de células T tumorais e aumentando a contagem de células TCD8+ periféricas (ZHANG et al., 2020).

Os resultados obtidos sugerem um possível benefício ao sistema imunológico em pacientes que utilizam metformina, o que pode contribuir para a melhor sobrevida observada nessas pacientes. Contudo, é crucial ressaltar que esses achados devem ser interpretados com cautela, dadas as diversas limitações do estudo. O pequeno tamanho amostral impede conclusões

definitivas sobre a eficácia da metformina como agente coadjuvante no tratamento do câncer de mama. Entretanto, esses resultados podem ser considerados como indicativos dos potenciais benefícios associados a esse medicamento. Estudos mais abrangentes e aprofundados são necessários para elucidar essa questão, uma vez que ainda há muito a ser descoberto pela ciência.

6. CONCLUSÃO

O câncer de mama e a *Diabetes Mellitus* tipo 2 são considerados problemas de saúde pública devido à elevada mortalidade associada a essa neoplasia e à alta prevalência do distúrbio metabólico. Ainda há uma lacuna de conhecimento sobre a interação entre essas duas enfermidades e como isso influencia o prognóstico das pacientes acometidas por ambas. A partir deste estudo epidemiológico retrospectivo, pode-se concluir que a presença de DM2 não apresentou impacto significativo, positivo ou negativo, no prognóstico das pacientes com neoplasias mamárias atendidas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia durante o período analisado. Entretanto, ficou evidente que o uso contínuo de metformina melhorou significativamente a sobrevida dessas pacientes. Os resultados obtidos contribuem para o entendimento das características e do prognóstico das pacientes atendidas nesta unidade, no entanto, é necessário elucidar os mecanismos subjacentes pelos quais a metformina exerce seus efeitos benéficos, a fim de identificar estratégias terapêuticas potenciais que possam aprimorar os resultados para essa população de pacientes.

7. REFERÊNCIAS

- ADEL, A. M. Clinicopathological Data of Breast Cancer in Diabetic Patients. *Journal of Cancer Therapy*, v. 12, n. 12, p. 663-673, 2021. <https://doi.org/10.4236/jct.2021.1212058>
- AGOSTINETTO, E. et al. HER2-Low Breast Cancer: Molecular Characteristics and Prognosis. *Cancers*, v. 13, n. 11, p. 2824, 5 jun. 2021. <https://doi.org/10.3390/cancers13112824>
- AL-MANSOORI, L. et al. Role of Inflammatory Cytokines, Growth Factors and Adipokines in Adipogenesis and Insulin Resistance. *Inflammation*, v. 45, n. 1, p. 31-44, fev. 2022. <https://doi.org/10.1007/s10753-021-01559-z>
- BEHROUZI, B.; MOHAGHEGHI, M. A.; SADIGHI, S. Demographic Characteristics, Survival and Prognostic Factors of Early Breast Cancer Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Hospital-Based Cohort Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 18, n. 9, set. 2017.
- BERG, T. et al. Molecular subtyping improves breast cancer diagnosis in the Copenhagen Breast Cancer Genomics Study. *JCI Insight*, v. 9, n. 7, p. e178114, 8 abr. 2024. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.178114>
- BJORNSDOTTIR, H. H. et al. A national observation study of cancer incidence and mortality risks in type 2 diabetes compared to the background population over time. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 17376, 15 out. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73668-y>
- BRONSVELD, H. K. et al. Trends in breast cancer incidence among women with type-2 diabetes in British general practice. *Primary Care Diabetes*, v. 11, n. 4, p. 373-382, ago. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2017.02.001>
- CABRAL, G. D. S.; MARTINS, M. P. L. C.; PONTES, M. R. M. Perfil das pacientes com câncer de mama assistidas em uma unidade hospitalar em Maceió-AL submetidas à quimioterapia neoadjuvante. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 7, p. e4311729754, 15 maio 2022. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i7.29754>
- CHOU, P. et al. Impact of diabetes on promoting the growth of breast cancer. *Cancer Communications*, v. 41, n. 5, p. 414-431, maio 2021. <https://doi.org/10.1002/cac2.12147>

CHRISTOS, S.; LAJOS, P. Gene-Expression Signatures in Breast Cancer. *n engl j med*, p. 11, 2009.
<https://doi.org/10.1186/bcr2430>

CIRQUEIRA, M. B. et al. Subtipos moleculares do câncer de mama. [s.d.].

DE OLIVEIRA BARROS, L. et al. Mortalidade por Câncer de Mama: uma Análise da Tendência no Ceará, Nordeste e Brasil de 2005 a 2015. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 66, n. 1, 2 abr. 2020.
<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n1.740>

DO, M. T. et al. Metformin inhibits heme oxygenase-1 expression in cancer cells through inactivation of Raf-ERK-Nrf2 signaling and AMPK-independent pathways. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 271, n. 2, p. 229-238, set. 2013.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.05.010>

DOWIDAR, A. et al. Difference in Outcome between Luminal A, Luminal B in Early Stage Breast Cancer Retrospective Study. *Egyptian Journal of Medical Research*, v. 5, n. 2, p. 61-81, 1 abr. 2024.
<https://doi.org/10.21608/ejmr.2023.174543.1293>

DOWLING, R. J. O. et al. Metformin Inhibits Mammalian Target of Rapamycin-Dependent Translation Initiation in Breast Cancer Cells. *Cancer Research*, v. 67, n. 22, p. 10804-10812, 15 nov. 2007.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-2310>

FAN, Y.; HE, S. The Characteristics of Tumor Microenvironment in Triple Negative Breast Cancer. *Cancer Management and Research*, v. Volume 14, p. 1-17, jan. 2022.
<https://doi.org/10.2147/CMAR.S316700>

GINI, A. et al. Cancer among patients with type 2 diabetes mellitus: A population-based cohort study in northeastern Italy. *Cancer Epidemiology*, v. 41, p. 80-87, abr. 2016.
<https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.01.011>

HARBECK, N. et al. Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 5, n. 1, p. 66, dez. 2019.
<https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>

HARREITER, J.; RODEN, M. Diabetes mellitus - Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019). *Wiener klinische Wochenschrift*, v. 131, n. S1, p. 6-15, maio 2019.
<https://doi.org/10.1007/s00508-019-1450-4>

HASHIMOTO TAKIGAMI, N. et al. Breast Cancer, Diabetes Mellitus and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Toward Exploring Their Possible Associations. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 189, n. 1, p. 39-48, ago. 2021.

<https://doi.org/10.1007/s10549-021-06288-3>

HUA, F. Diabetes and cancer, common threads and missing links. *Cancer Letters*, p. 8, 2016.

<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.02.006>

HUI, T. et al. Metformin improves the outcomes in Chinese invasive breast cancer patients with type 2 diabetes mellitus. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, p. 10034, 11 maio 2021.

<https://doi.org/10.1038/s41598-021-89475-y>

KAPLAN, M. A. et al. Type 2 diabetes mellitus and prognosis in early stage breast cancer women. *Medical Oncology*, v. 29, n. 3, p. 1576-1580, set. 2012.

<https://doi.org/10.1007/s12032-011-0109-4>

KARLIN, N. J. et al. Implications of breast cancer with diabetes mellitus on patient outcomes and care. *Diabetes Management*, v. 4, n. 5, p. 411-419, set. 2014.

<https://doi.org/10.2217/dmt.14.39>

KASHYAP, D. et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *BioMed Research International*, v. 2022, p. 1-16, 18 abr. 2022.

<https://doi.org/10.1155/2022/9605439>

KAUL, K. et al. INTRODUCTION TO DIABETES MELLITUS. p. 11, [s.d.].

KHAWAR, I. A.; KIM, J. H.; KUH, H.-J. Improving drug delivery to solid tumors: Priming the tumor microenvironment. *Journal of Controlled Release*, v. 201, p. 78-89, mar. 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.12.018>

KNURA, M. et al. The Influence of Anti-Diabetic Drugs on Prostate Cancer. *Cancers*, v. 13, n. 8, p. 1827, 12 abr. 2021.

<https://doi.org/10.3390/cancers13081827>

KUMAR, N. et al. Quantification of subtype purity in Luminal A breast cancer predicts clinical characteristics and survival. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 200, n. 2, p. 225-235, jul. 2023.

<https://doi.org/10.1007/s10549-023-06961-9>

LEGA, I. C. et al. The Impact of Diabetes on Breast Cancer Treatments and Outcomes: A Population-Based Study. *Diabetes Care*, v. 41, n. 4, p. 755-761, 1 abr. 2018.

<https://doi.org/10.2337/dc17-2012>

LEI, S. et al. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. *Cancer Communications*, v. 41, n. 11, p. 1183-1194, nov. 2021.

<https://doi.org/10.1002/cac2.12207>

LIPSCOMBE, L. L. et al. The impact of diabetes on survival following breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 109, n. 2, p. 389-395, maio 2008.

<https://doi.org/10.1007/s10549-007-9654-0>

LOPEZ, R. et al. Hyperglycemia Enhances the Proliferation of Non-Tumorigenic and Malignant Mammary Epithelial Cells through Increased leptin/IGF1R Signaling and Activation of AKT/mTOR. *PLoS ONE*, v. 8, n. 11, p. e79708, 18 nov. 2013.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079708>

ŁUKASIEWICZ, S. et al. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers*, v. 13, n. 17, p. 4287, 25 ago. 2021.

<https://doi.org/10.3390/cancers13174287>

LV, J. et al. Prognosis of Tumor Microenvironment in Luminal B-Type Breast Cancer. *Disease Markers*, v. 2022, p. 1-21, 10 fev. 2022.

<https://doi.org/10.1155/2022/5621441>

MARPHATIA, A. A.; AMBALE, G. S.; REID, A. M. Women's Marriage Age Matters for Public Health: A Review of the Broader Health and Social Implications in South Asia. *Frontiers in Public Health*, v. 5, p. 269, 18 out. 2017.

<https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00269>

MCCARTHY, A. M. et al. Relationship of established risk factors with breast cancer subtypes. *Cancer Medicine*, v. 10, n. 18, p. 6456-6467, set. 2021.

<https://doi.org/10.1002/cam4.4158>

MINICOZZI, P. et al. High fasting blood glucose and obesity significantly and independently increase risk of breast cancer death in hormone receptor-positive disease. *European Journal of Cancer*, v. 49, n. 18, p. 3881-3888, dez. 2013.

<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.08.004>

MSC OF NURSING, FACULTY OF NURSING, SABZEVAR UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES, SABZEVAR, IRAN. et al. The Association Between

Diabetes Mellitus With Five-Year Survival Rate of Breast Cancer Patients. *Journal of Research & Health*, v. 12, n. 1, p. 5-5, 6 mar. 2022. <https://doi.org/10.32598/JRH.12.1.1937.1>

MUSOLINO, A. et al. Role of innate and adaptive immunity in the efficacy of anti-HER2 monoclonal antibodies for HER2-positive breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 149, p. 102927, maio 2020. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102927>

NDEMBE, G. et al. Caloric restriction and metformin selectively improved LKB1-mutated NSCLC tumor response to chemo- and chemo-immunotherapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, v. 43, n. 1, p. 6, 2 jan. 2024. <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02933-5>

NIAN-SHUANG LI, Z. L. LKB1/AMPK inhibits TGF- β 1 production and the TGF- β signaling pathway in breast cancer cells. 2016.

OJO, O. A. et al. Diabetes mellitus: From molecular mechanism to pathophysiology and pharmacology. *Medicine in Novel Technology and Devices*, v. 19, p. 100247, set. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2023.100247>

PENCİK, J. et al. STAT3/LKB1 controls metastatic prostate cancer by regulating mTORC1/CREB pathway. *Molecular Cancer*, v. 22, n. 1, p. 133, 12 ago. 2023. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01825-8>

PETERSMANN, A. et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, v. 127, n. S 01, p. S1-S7, dez. 2019. <https://doi.org/10.1055/a-1018-9078>

PIMENTEL, I. et al. A phase II randomized clinical trial of the effect of metformin versus placebo on progression-free survival in women with metastatic breast cancer receiving standard chemotherapy. *The Breast*, v. 48, p. 17-23, dez. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.08.003>

RAKHA, E. A. Modern Classification of Breast Cancer: Should we Stick With Morphology or Convert to Molecular Profile Characteristics. *Adv Anat Pathol*, v. 18, n. 4, p. 13, 2011. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e318220f5d1>

RAUNIYAR, S. K. et al. Projection of morbidity and mortality due to breast cancer between 2020 and 2050 across 42 low- and middle-income countries. *Heliyon*, v. 9, n. 6, p. e16427, jun. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16427>

REDITI, M. et al. Immunological and clinicopathological features predict HER2-positive breast cancer prognosis in the neoadjuvant NeoALTTO and CALGB 40601 randomized trials. *Nature Communications*, v. 14, n. 1, p. 7053, 3 nov. 2023.

<https://doi.org/10.1038/s41467-023-42635-2>

RIVERA-FRANCO, M. M.; LEON-RODRIGUEZ, E. Delays in Breast Cancer Detection and Treatment in Developing Countries. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, v. 12, p. 117822341775267, 1 jan. 2018.

<https://doi.org/10.1177/1178223417752677>

SAID, A. S. A. Role of Metformin in Combination with Neoadjuvant Chemotherapy in Treatment of Breast Cancer. [s.d.].

SCHMID, P. et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 9, p. 810-821, 27 fev. 2020.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910549>

SCHRAUDER, M. G. et al. Diabetes and prognosis in a breast cancer cohort. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, v. 137, n. 6, p. 975-983, jun. 2011.

<https://doi.org/10.1007/s00432-010-0960-2>

SERAGELDIN, M. A. et al. The Effect of Metformin on Chemotherapy-Induced Toxicities in Non-diabetic Breast Cancer Patients: A Randomised Controlled Study. *Drug Safety*, v. 46, n. 6, p. 587-599, jun. 2023.

<https://doi.org/10.1007/s40264-023-01305-4>

SHAO, S. et al. Diabetes and Overall Survival among Breast Cancer Patients in the U.S. Military Health System. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v. 27, n. 1, p. 50-57, 1 jan. 2018.

<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0439>

SHIBA, S. et al. Metformin Alters Tumor Immune Microenvironment, Improving the Outcomes of Breast Cancer Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Breast Cancer*, v. 27, n. 2, p. 121, 2024.

<https://doi.org/10.4048/jbc.2023.0285>

SULLIVAN, R. et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *The Lancet Oncology*, v. 12, n. 10, p. 933-980, set. 2011.

SUPABPHOL, S. et al. High glucose: an emerging association between diabetes mellitus and cancer progression. *Journal of Molecular Medicine*, v. 99, n. 9, p. 1175-1193, set. 2021.

<https://doi.org/10.1007/s00109-021-02096-w>

TSANG, J. Y. S.; TSE, G. M. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol*, v. 27, n. 1, p. 9, 2019.
<https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000232>

WANG, M.; YANG, Y.; LIAO, Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World Journal of Diabetes*, v. 11, n. 6, p. 227-238, 15 jun. 2020.
<https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i6.227>

WANG, S.; LEE, D. Identifying prognostic subgroups of luminal-A breast cancer using deep autoencoders and gene expressions. *PLOS Computational Biology*, v. 19, n. 5, p. e1011197, 30 maio 2023.
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1011197>

WANG, Y. et al. Overexpression of miR-181a regulates the Warburg effect in triple-negative breast cancer. *Climacteric*, v. 26, n. 1, p. 64-71, 2 jan. 2023.
<https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2147821>

XIONG, F. et al. Diabetes and incidence of breast cancer and its molecular subtypes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, v. 40, n. 1, p. e3709, jan. 2024.
<https://doi.org/10.1002/dmrr.3709>

YANG, F. et al. Correlation between Androgen Receptor Expression in Luminal B (HER-2 Negative) Breast Cancer and Disease Outcomes. *Journal of Personalized Medicine*, v. 12, n. 12, p. 1988, 1 dez. 2022.
<https://doi.org/10.3390/jpm12121988>

ZELLE, S. G.; BALTUSSEN, R. M. Economic analyses of breast cancer control in low- and middle-income countries: a systematic review. *Systematic Reviews*, v. 2, n. 1, p. 20, dez. 2013.
<https://doi.org/10.1186/2046-4053-2-20>

ZHANG, Z. et al. Metformin Enhances the Antitumor Activity of CD8+ T Lymphocytes via the AMPK-miR-107-Eomes-PD-1 Pathway. *The Journal of Immunology*, v. 204, n. 9, p. 2575-2588, 1 maio 2020.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1901213>