

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**ANÁLISE POR ESPECTROSCOPIA ATR-FTIR DA REGIÃO DOS LIPÍDIOS:
DISTINGUINDO CÂNCER DE MAMA DE DOENÇA BENIGNA DA MAMA**

JULIANA CARVALHO PENHA PEREIRA

UBERLÂNDIA

2024

JULIANA CARVALHO PENHA PEREIRA

**ANÁLISE CLÍNICA E POR ESPECTROSCOPIA ATR-FTIR DA REGIÃO DOS
LIPÍDIOS: DISTINGUINDO CÂNCER DE MAMA DE DOENÇA BENIGNA DA
MAMA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia

Coorientadora: Dra. Alinne Tatiane Faria Silva

UBERLÂNDIA

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil. P436a

2024 Pereira, Juliana Carvalho Penha, 1984-

Análise clínica e por espectroscopia ATR-FTIR da região dos lipídios [recurso eletrônico] : distinguindo câncer de mama de doença benigna da mama / Juliana Carvalho Penha Pereira. - 2024.

Orientadora: Yara Cristina de Paiva Maia. Coorientadora: Alinne Tatiane Faria Silva.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2023.7150> Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. I. Maia, Yara Cristina de Paiva, 1975-, (Orient.). II. Silva, Alinne Tatiane Faria, 1992-, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

Glória Aparecida Bibliotecária Documentalista -
CRB-6/2047



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Acadêmico
Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 11 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG,
CEP 38400-902 Telefone: (34) 3225-8628 - www.ppcsafamed.ufu.br -
ppcsafamed@famed.ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico N° 02/PPGCSAUDE				
Data:	05.02.24	Hora de início:	8:30h	Hora de encerramento:	11:30h
Matrícula do Discente:	12212CSD012				
Nome do Discente:	Juliana Carvalho Penha Pereira				
Título do Trabalho:	ANÁLISE POR ESPECTROSCOPIA ATR-FTIR DA REGIÃO DOS LIPÍDIOS: DISTINGUINDO CÂNCER DE MAMA DE DOENÇA BENIGNA DA MAMA				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	2 - DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DAS DOENÇAS E AGRAVOS À SAÚDE				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Marcadores Nutricionais, Clínicos e Moleculares para o Diagnóstico, Prognóstico e Monitoramento Terapêutico em Oncologia				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Webex, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores

Doutores: Bruna Maria Malagoli Rocha Santos (FAMEMA), Vivian Alonso Goulart (UFU) e Yara Cristina de Paiva Maia (UFU) orientadora do candidata.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Yara Cristina de Paiva Maia, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração

da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o 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):

Aprovada.

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 **Bruna Maria Malagoli Rocha Santos, Usuário Externo**, em 05/02/2024, às 10:08, 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 **Vivian Alonso Goulart, Presidente substituto(a)**, em 05/02/2024, às 10:08, 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 **Yara Cristina de Paiva Maia, Professor(a) do Magistério Superior**, em 05/02/2024, às 10:08, 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 **5158710** e o código CRC **914B2E6D**.

Referência: Processo nº 23117.008693/2024-52

SEI nº 5158710

FOLHA DE APROVAÇÃO

Juliana Carvalho Penha Pereira

**Análise clínica e por espectroscopia ATR-FTIR da região dos lipídios:
distinguindo câncer de mama de doença benigna da mama**

Presidente da banca (orientador): Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como
requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.
Área de concentração: Ciências da Saúde.

Banca Examinadora

Presidente da banca: Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia
Instituição: Universidade Federal de Uberlândia – UFU

Titular: Profa. Dra. Bruna Maria Malagoli Rocha Santos
Instituição: Faculdade de Medicina de Marília -FAMEMA

Titular: Profa. Dra. Vivian Alonso Goulart
Instituição: Universidade Federal de Uberlândia – UFU

Suplente: Prof. Dr. Stefan Vilges de Oliveira
Instituição: Universidade Federal de Uberlândia – UFU

Suplente: Dr. Tafarel Andrade de Souza
Instituição: The Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson

DEDICATÓRIA

*Dedico essa dissertação ao meu pai,
que em mim viverá enquanto eu existir.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por guiar os caminhos da minha vida.

À Professora Dra. Yara Cristina de Paiva Maia, minha querida orientadora, que conduz com leveza e exatidão o seu grupo de alunos, que me possibilitou enxergar além do aprendizado científico, o quão importante é celebrar as vitórias conquistadas na jornada da vida, tenho a ela como exemplo de disciplina, gentileza, e observo como é linda sua maneira carinhosa de conduzir seus alunos com tanta perfeição.

À minha coorientadora Alinne Tatiane Faria Silva, por toda a dedicação e todo apoio, e principalmente por ter sido a primeira pessoa que com enorme sorriso no rosto se prontificou a conversar com a professora Yara para que eu iniciasse o mestrado.

Aos colegas do Grupo de Pesquisa em Biologia Molecular e Nutrição (BioNut), agradeço o trabalho em equipe, todos empenhados em ajudarem uns aos outros e comemorando as conquistas de cada um no grupo.

Às nossas queridas pacientes, pela linda doação que aconteceu quando prontamente atenderam à minha solicitação para que participassem da pesquisa, todas com intuito de ajudar gerações futuras que precisem de diagnóstico e tratamento para o câncer de mama.

A todos os funcionários do Hospital de Clínicas que de alguma forma colaboraram com boa vontade para a realização do estudo, em especial à enfermeira Eugênia, que me ensinou a coletar sangue das nossas pacientes.

Aos meus amigos, parentes, cunhados, cunhadas, que torceram por mim e comigo comemoraram os sucessos.

Ao meu falecido pai, Júlio César Pereira, por todos os ensinamentos e por me guiar pelos caminhos da vida e me dar tanto apoio para que eu pudesse chegar até aqui.

À minha mãe Iná Maria Carvalho Penha, por ter me ensinado a viver com amor, por ter me ensinado o respeito, a gentileza, a humildade e ao mesmo tempo, por ser minha inspiração de coragem e força.

Ao meu irmão Gabriel Penha pelo companheirismo e apoio, e por me salvar no mundo das exatas dentro da pesquisa, usando máscaras engraçadas no google meeting para descontrair o clima de trabalho, e ao meu irmão Júlio César pela torcida.

Ao meu marido e companheiro Guilherme pelo amor que há 20 anos construímos, e por transparecer o quanto fica feliz com as minhas realizações.

E por último aos meus dois pequenos, Luísa e Pedro que aos 6 e 4 anos, por tantas vezes compreenderam que para a mamãe é muito importante ter seus momentos de estudo.

A todos, gratidão eterna.

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é o tipo mais diagnosticado globalmente, sendo a mamografia, o padrão ouro para rastreamento, capaz de reduzir a mortalidade em até 40%, embora sua sensibilidade seja variável, especialmente em mamas densas. Estudos ressaltam o impacto do metabolismo lipídico no câncer de mama, considerando-os potenciais biomarcadores para detecção precoce e tratamento personalizado. A espectroscopia por infravermelho (ATR-FTIR) é uma técnica analítica que fornece informações sobre a composição química de amostras, especialmente em relação à sua interação com a luz infravermelha. Por meio desta técnica é possível verificar a composição química e estrutura molecular, que pode ser utilizada para o desenvolvimento de testes diagnósticos mais precisos e menos invasivos, importantes para melhorar a acurácia na detecção do câncer e reduzir biópsias desnecessárias, especialmente em mamas densas. **Objetivos:** Avaliar as características clínicas, hormonais e terapêuticas e a constituição química do soro de mulheres com câncer de mama e doença benigna da mama, a fim de determinar biomarcadores com potencial valor diagnóstico. **Material e métodos:** Foram avaliadas um total de 60 pacientes atendidas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período compreendido entre 2020 e 2022, que participaram do estudo como voluntárias. Dentre as quais, 27 tinham doença benigna da mama (DBM) e 33 tinham câncer de mama (CM). O espectro foi avaliado do número de onda 650 até 4000 cm^{-1} utilizando o espectrômetro Agilent Cary 600 acoplado ao detector MCT (Mercury cádmium telluride). O espectro foi obtido em triplicata, com resolução de 4 cm^{-1} , e foram realizados 128 scans para cada medida. O espectro infravermelho foi analisado após correção da linha de base, normalização de mínimo e máximo e aplicação da segunda derivada. **Resultados:** Foi possível distinguir CM de DBM por meio da diferença entre os dois grupos detectada no número de onda de 3050 a 2800, espectro de vibração dos lipídios, utilizando a análise de componentes principais, seguida do algoritmo *support vector machine* (PCA-SVM), com acurácia de 80%, sensibilidade de 88% e especificidade de 70%. Portanto, foi possível identificar por meio do infravermelho, moléculas lipídicas capazes de diagnosticar câncer de mama na corrente sanguínea. **Conclusão:** A detecção dos lipídios no soro sanguíneo por FTIR é um método pouco invasivo capaz de diagnosticar, com boa acurácia, câncer de mama em pacientes com alterações mamárias ao exame de imagem. Novos estudos são necessários para validar os resultados. **Palavras-chave:** câncer de mama, doença benigna da mama, metabolismo lipídico, métodos diagnósticos.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most diagnosed type globally, and mammography stands as the gold standard for screening, capable of reducing mortality by up to 40%, although its sensitivity varies, especially in dense breasts. Studies emphasize the impact of lipid metabolism on breast cancer, considering them potential biomarkers for early detection and personalized treatment. ATR-FTIR spectroscopy is an analytical technique that provides information about the chemical composition of samples, especially in relation to their interaction with infrared light. By means of this technique it is possible to verify the chemical composition and molecular structure, which can be used to the development of more accurate and less invasive diagnostic tests, important to improve the accuracy of cancer detection and reduce unnecessary biopsies, especially in dense breasts. **Objectives:** To evaluate the clinical, hormonal and therapeutic characteristics and serum chemistry of women with breast cancer and benign breast disease in order to determine biomarkers with potential diagnostic value. **Materials and Methods:** A total of 60 patients from the Uberlândia Clinical hospital were evaluated in the period between 2020 and 2022 and participated as volunteers. Among the 60 women, 27 had benign breast disease (BBD), and 33 had breast cancer (BC). The spectrum was evaluated from the wavenumber 650 to 4000 cm^{-1} using the Agilent Cary 600 spectrometer coupled with the MCT detector (Mercury cadmium telluride). The spectrum was obtained in triplicate, with a resolution of 4 cm^{-1} , and 128 scans were performed for each measurement. The infrared spectrum was analyzed after baseline correction, minimum and maximum normalization, and second derivative application. **Results:** Breast cancer (BC) could be distinguished from benign breast disease (BBD) by detecting differences between the two groups in the wavenumber range of 3050 to 2800, lipid vibration spectrum, using principal component analysis followed by support vector machine (PCA-SVM) algorithm, with an accuracy of 80%, sensitivity of 88%, and specificity of 70%. Therefore, through infrared analysis, we could identify lipid molecules capable of diagnosing breast cancer in the bloodstream. **Conclusion:** Detecting lipids in the blood serum via ATR-FTIR is a minimally invasive method capable of accurately diagnosing breast cancer in patients presenting with a breast nodule. Further studies are needed to validate the results found in this study.

Keywords: breast cancer, benign breast disease, lipid metabolism, diagnostic methods.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Figura 1. Classificação molecular do câncer de mama.....	21
Tabela 1. Estadiamento anatômico segundo AJCC adaptado.....	22
Figura 2. Via de sinalização lipídica.....	25
Figura 3. Metabolismo lipídico na carcinogênese.....	26

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Table 1. Demographic characteristics of patients with breast cancer and benign breast disease.....	34
Table 2. Clinical, molecular, diagnostic characteristics of breast cancer patients	35
Table 3. Histological features of benign breast.....	36
Figure 1. ATR-FTIR spectral analysis.....	36
Figure 2. PCA-SVM analysis.....	37
Table 4. Machine learning methods to determine sensitivity, specificity, and accuracy	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RESUMO E FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

ATR-FTIR	Reflectância total atenuada-Infravermelho por transformada de Fourier
DBM	Doença benigna da mama
CM	Câncer de mama
MCT	Mercúrio, cádmio e telúrio
PCA	Análise de componente principal
SVM	Support vector machine
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
SOE	Sem outras especificações
PPGCSAUDE	Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
AJCC	American Joint Committee on Cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

ARTIGO

BC	Breast Cancer
BBD	Breast Benign Disease
ATR-FTIR	Attenuated Total Reflection- Fourier Transform Infrared Spectroscopy
ER	Estrogen receptor
RP	Progesterone receptor
HER 2	Human Epidermal Growth Factor Receptor
MCT	Mercury cadmium telluride
PCA-SVM	Principal Component Analysis - support vector machine algorithm
NOS	Not otherwise specified
RB	Rubberband
MM	Standardization by minimum and maximum
SD	Second derivative

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	18
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	19
3.1	Fisiopatologia e doença benigna da mama.....	19
3.2	Epidemiologia e classificação do câncer de mama	20
3.3	Lipídeos: conceito e metabolismo	23
3.4	Lipídeos e doenças da mama	25
3.5	ATR-FTIR no diagnóstico do câncer de mama	27
4	OBJETIVOS.....	28
4.1	Objetivo geral	28
4.2	Objetivos específicos	28
5	RESULTADOS.....	29
6	CONCLUSÃO	49
7	LIMITAÇÕES.....	49
8	PERSPECTIVAS	49
9	REFERÊNCIAS	50
	APÊNDICE A: Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE)	57
	Apêndice B: Questionário	63
	Questionário de Avaliação dos Fatores de Risco para o Câncer de Mama.....	63
	ANEXO A: Parecer comitê de ética e pesquisa	66

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é um relevante problema de saúde pública já que atualmente é o câncer mais diagnosticado, com estimativa de 2,3 milhões de novos casos em 2020 (Sung et al., 2020). A incidência estimada é 48/100.000 mulheres, sendo maior nos países desenvolvidos como na Europa e América do Norte que atingem a incidência de 70/100.000. A estimativa no Brasil é de 73.610 novos casos e incidência de 41,9/100.000 mulheres por ano entre os anos 2023 a 2025 (CÂNCER, 2023; SUNG et al., 2021).

A elevada incidência e prevalência do câncer de mama justificam o rastreamento realizado com mamografia, capaz de reduzir a mortalidade pela doença em até 40%. A sensibilidade do exame varia entre 54 e 77%. Entretanto, para mamas densas, a sensibilidade reduz significativamente podendo atingir valores de até 39% (GÜTH et al., 2008; THE SWEDISH ORGANISED SERVICE SCREENING EVALUATION GROUP, 2006). Portanto, é importante que existam exames complementares e pouco invasivos e de boa acurácia que auxiliem no rastreamento e diagnóstico precoce do câncer de mama. A Sociedade Brasileira de Mastologia e o National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomendam que o rastreamento mamográfico inicie aos 40 anos, seja anual e o término seja individualizado de acordo com a expectativa de vida de cada paciente. Já o Ministério da Saúde recomenda que no Brasil o rastreamento inicie aos 50 anos, seja bianual e termine aos 69 anos (NIELSEN; NARAYAN, 2023; REN et al., 2022; SANTOS; DIAS; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA, 2015).

Visando aprimorar o rastreamento, diagnóstico, prognóstico e tratamento do câncer de mama, estudos prévios evidenciaram que o metabolismo lipídico tem impacto no desenvolvimento e progressão tumoral, sendo potenciais biomarcadores para detecção precoce, prognóstico e tratamento personalizado do carcinoma mamário (CAO et al., 2023; YANG et al., 2021).

Por meio da espectroscopia por infravermelho por transformada de Fourier com reflectância total atenuada (ATR-FTIR) é possível verificar informações sobre a composição química de amostras, especialmente em relação à sua interação com a luz infravermelha. Por meio desta técnica é possível identificar componentes químicos, realizar a sua quantificação, verificar o estado de ligação e estrutura molecular, analisar as interações moleculares, realizar o monitoramento de reações químicas, analisar materiais sólidos, líquidos e gases (SITNIKOVA et al., 2020). Porém, nesta dissertação, concentrou-se na análise da região dos

lipídeos. O estudo das biomoléculas como os lipídeos na corrente sanguínea, enfocando a carcinogênese do câncer de mama, pode ser promissor pois está relacionado com a proliferação celular que é altamente dependente dessas moléculas lipídicas, tanto para a formação da membrana celular, quanto para o armazenamento de energia por meio dos metabólitos ativos dos ácidos graxos. Os lipídeos atuam ainda como importantes vias de sinalização para o desencadeamento da proliferação celular, necessária para o desenvolvimento do câncer (BABINA et al., 2011; CORN; WINDHAM; RAFAT, 2020; FICHTALI et al., 2020).

Dessa forma, o desenvolvimento de testes diagnósticos pouco invasivos, de baixo custo, alta acurácia, boa sensibilidade e especificidade, é importante para aumentar a detecção do câncer de mama e reduzir o número de biópsias desnecessárias, principalmente em situações em que a mamografia apresente baixa sensibilidade, como nas mamas densas.

2 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A formatação desta dissertação segue o modelo alternativo do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPGCSAUDE) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia (UFU). Neste modelo, o resultado é apresentado no formato de artigo científico.

A dissertação foi apresentada de acordo com os seguintes tópicos: **Fundamentação Teórica**, que se refere a uma revisão da literatura dos temas referidos na dissertação; **Objetivos**, em que são apresentados os propósitos do estudo; **Resultados**, que apresentam o artigo elaborado e que será submetido para a revista BMCCancer fator de impacto 4,6; **Conclusão**, que resume os principais achados do estudo; **Perspectivas**, que se refere a novas possibilidades para estudos futuros na temática da dissertação; **Limitações** que se referem aos pontos a serem melhor avaliados futuramente; **Elementos Pós-Textuais**, como referências, anexos e apêndices.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Fisiopatologia e doença benigna da mama

A glândula mamária é um órgão de origem ectodérmica. O início do desenvolvimento mamário ocorre durante o sétimo mês de gestação através da formação da linha mamária. A estrutura mamária interna é composta por lóbulos e ductos que se propagam pelo tecido fibroglandular, em direção aos mamilos. As alterações do tecido mamário ao longo dos anos predis põem ao aparecimento de diferentes alterações benignas ou malignas da mama (BAZIRA; ELLIS; MAHADEVAN, 2022).

A doença benigna da mama é a afecção mais comum dentre as doenças mamárias, e envolve mastalgia e alterações fibrocísticas, que acometem mais de 50% das mulheres acima dos 30 anos, o fibroadenoma é o nódulo benigno mais comum e acomete 25% de todas as mulheres (STACHS et al., 2019). Papiloma, que também é um tipo comum de afecção benigna da mama, está mais presente em mulheres dos 30 aos 50 anos (AL SARAKBI et al., 2006). Outras afecções como alterações fibrocísticas, hiperplasia ductal típica e atípica, adenose esclerosante, hiperplasia lobular atípica, atipia epitelial plana são achados, frequentemente, incidentais em biópsias mamárias. A maioria das afecções benignas assintomáticas da mama não exigem tratamento específico, entretanto é importante diferenciar câncer de doença benigna da mama (D'ORSI, 2014; MALHERBE; KHAN; FATIMA, 2023; STACHS et al., 2019; VISSCHER et al., 2014). Algumas alterações como hiperplasia ductal atípica, Hiperplasia lobular atípica, carcinoma lobular in situ aumentam o risco de câncer de mama e podem requerer profilaxia medicamentosa para redução de até 50% do risco (SANTEN; MANSEL, 2005). Atualmente a conduta padrão é realização de biópsia para lesões com mais de 3% de suspeição para câncer. Apesar da alta acurácia do exame anatomopatológico, a biópsia é um procedimento invasivo (D'ORSI, 2014). Novos métodos diagnósticos mais simples, rápidos, baratos, e pouco invasivos são essenciais para o aperfeiçoamento da investigação de lesões identificadas através de métodos de imagem mamária (WARD; ANDERSON; SARTORIUS, 2021).

3.2 Epidemiologia e classificação do câncer de mama

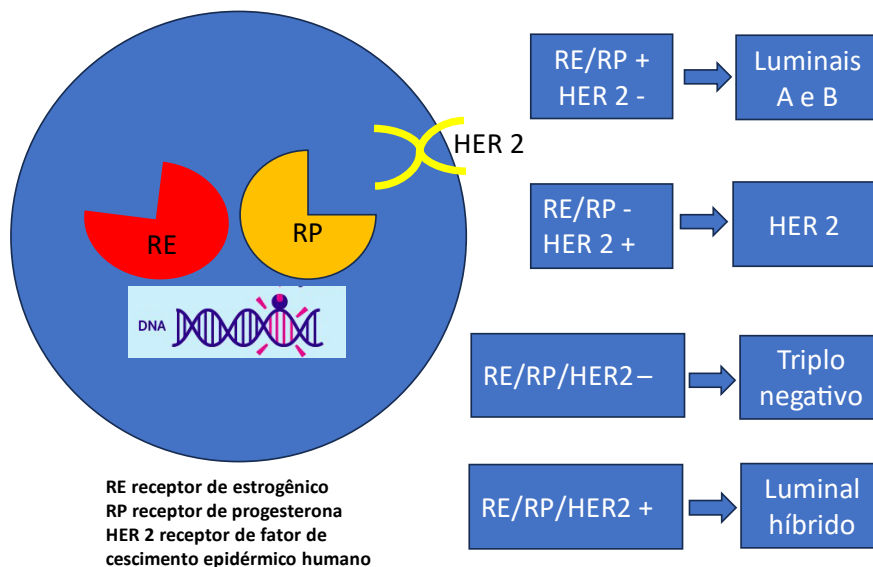
O câncer de mama é um problema de saúde pública. Há estimativa de 2,3 milhões de novos casos no mundo em 2020, sendo o câncer mais comumente diagnosticado em mulheres correspondendo a cerca de 24,5% dos cânceres femininos. Além disso, a doença é a principal causa de morte por câncer entre mulheres no mundo (SUNG et al., 2021; WILKINSON; GATHANI, 2022).

De acordo com os dados atuais, a maior incidência de CM ocorre nos países com maiores Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), já que possuem populações de maior média etária, variando de menos de 30/100.000 na África subsaariana a 70/100.000 no oeste europeu e América do Norte. No Brasil, a incidência de 41/100.00 se aproxima da média global de 48/100.000 mulheres (CÂNCER, 2023; WILKINSON; GATHANI, 2022).

A mama é constituída principalmente por tecidos glandular e gorduroso, por onde permeiam os lóbulos e ductos mamários que se direcionam aos mamilos (BISTONI; FARHADI, 2015; RIVARD; GALARZA-PAEZ; PETERSON, 2024). O CM é uma doença crônica, degenerativa, que ocorre, predominantemente na unidade ducto lobular terminal. O Carcinoma é o principal tipo de câncer de mama (FENG et al., 2018). A doença é heterogênea em relação à sua classificação, o que impacta no prognóstico e tratamento personalizados para cada tipo de carcinoma mamário, existe heterogeneidade Inter tumoral, devido a diferença dos tumores entre os indivíduos, e intratumoral, quando dentro de um mesmo tumor ocorre expressão diferente de receptores dependendo da área tumoral biopsiada. O tumor pode ser também heterogêneo ao longo do tempo, já que a recidiva pode ocorrer com expressão de um tipo diferente daquele do tumor inicial (FUMAGALLI; BARBERIS, 2021; ZARDAVAS et al., 2015). Dentre os diferentes tipos histológicos, o mais prevalente é o carcinoma mamário do tipo não especial (SOE), seguido pelo carcinoma lobular. Quanto à classificação molecular, o CM pode ser subdividido em luminal A, luminal B, HER 2, triplo negativo e luminal B com HER ou luminal híbrido, conforme a figura 1. A classificação depende do índice de proliferação celular (Ki67) e da positividade de receptores de estrogênio, progesterona e receptor de fator tipo 2 de crescimento epidérmico humano (HER 2), e está intimamente relacionada ao prognóstico e tratamento adequado do CM (GOBBI, 2012). Essa classificação é determinada pela realização do teste imuno histoquímico, ou por definição do perfil de expressão gênica dos

receptores, realizada pelo teste genético PAM50, Prosigna® que subdividem os tumores em luminais A e B, HER ou basal, sendo capazes de prever prognóstico. Os tumores luminais A, por exemplo, apresentam melhor prognóstico que os outros três subtipos mais agressivos, já o triplo negativo, atualmente é o tipo molecular de pior prognóstico (PRAT et al., 2012; WALLDEN et al., 2015).

Figura 1. Classificação molecular do câncer de mama



Fonte: elaborado pelo autor.

O impacto no prognóstico ocorre não somente pela classificação quanto aos tipos histológico e molecular, mas principalmente pelo estadiamento em que a paciente está no momento do diagnóstico. O NCCN demonstra o estadiamento do câncer de mama de acordo com o American Joint Committee on Cancer (AJCC). Em 2018 foi introduzido, além do estadiamento clínico, o estadiamento prognóstico, que também considera a classificação molecular e grau tumoral, sendo capaz de prever com maior efetividade o prognóstico de cada paciente, e pode ser verificado no guideline para câncer de mama do NCCN (ZHU; DOĞAN, 2021). Na tabela 1 está descrito um resumo do estadiamento anatômico do CM segundo a AJCC.

Tabela 1. Estadiamento anatômico do câncer de mama segundo AJCC, adaptado

<i>Estágio</i>	Tamanho tumoral	Linfonodo axilar	Metástase
<i>0</i>	Tis	N0	M0
<i>IA</i>	T1	N0	M0
<i>IB</i>	T0 ou T1	N1mi	M0
<i>IIA</i>	T0 ou T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<i>II B</i>	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
<i>IIIA</i>	T0, T1, T2 ou T3	N2	M0
	T3	N1	M0
<i>IIIB</i>	T4	N0, N1 OU N2	M0
<i>IIIC</i>	T0, T1, T2, T3 ou T4	N3	M0
<i>IV</i>	T0, T1, T2, T3 ou T4	N0, N1, N2 ou N3	M1

Tis tumor in situ, T0 tumor oculto, T1 tumor <2cm, T2 tumor >2cm e <5cm, T3 tumor > 5cm

N0 sem linfonodos regionais palpáveis, N1 linfonodo axilar palpável e móvel, N2 linfonodo axilar palpável, aderido ou coalescente, ou linfonodo apenas na mama interna, N3 linfonodos palpáveis nas fossas supra e/ou infraclaviculares, ou linfonodo da mama interna associado a linfonodo axilar comprometidos.

M0 Ausência de metástase a distância, M1 presença de metástase à distância

Existem diversos fatores de risco para o desenvolvimento do CM, alguns fatores não são modificáveis, como idade avançada, menopausa tardia, menarca precoce, mamas densas, dentre outros (HO et al., 2020). Após a menopausa, ter mamas densas aumenta o risco de câncer de mama em 2,11 vezes, além de dificultar a visualização de lesões no rastreamento mamográfico (BODEWES et al., 2022; LONGO, 2019). Entretanto, dentre os fatores de risco modificáveis, destaca-se a obesidade na pós menopausa, condição que aumenta os marcadores inflamatórios, e a produção de estrona, sendo este um hormônio produzido nos adipócitos através da conversão periférica de testosterona pela enzima aromatase. Tanto o estado inflamatório quanto os hormônios produzidos em mulheres obesas, estimulam o desenvolvimento de células cancerígenas no tecido mamário (DEVERICKS et al., 2022; ZUO et al., 2021)..

Por se tratar de doença de alta incidência, seu rastreamento é justificável. O exame padrão ouro para o rastreamento do CM é a mamografia, capaz de reduzir a mortalidade em até 40%. Apesar da redução de mortalidade, o método tem limitações como exposição do paciente à radiação e, principalmente, baixa sensibilidade em mamas densas, que pode atingir taxas de até 39% (LONGO, 2019; NIELSEN; NARAYAN, 2023). A tomossíntese, mamografia em 3D, tem sido estudada como método capaz de melhorar a sensibilidade do rastreamento do CM, principalmente em pacientes com mamas densas, entretanto tem a desvantagem de aumentar a exposição à radiação e o custo quando comparada à mamografia. Novos biomarcadores são uma possibilidade de maior acurácia diagnóstica e maior sensibilidade no rastreamento do câncer de mama (COMSTOCK et al., 2020; ZHU et al., 2022; ZUBOR et al., 2019).

O diagnóstico precoce, através do rastreamento adequado, é importante no aumento das chances de cura. Atualmente, no momento do diagnóstico, 90% das pacientes não são metastáticas, e nesse momento, o tratamento tem o objetivo de erradicar o tumor e prevenir recorrências. O tipo e a ordem do tratamento empregado variam de acordo com o estadiamento, subtipo histológico e molecular e escolha do paciente. A cirurgia para o câncer de mama nem sempre é a primeira etapa no tratamento. Para tumores triplo negativos ou HER, mesmo iniciais, a quimioterapia neoadjuvante demonstrou ser a melhor escolha para iniciar o tratamento. A resposta ao tratamento é heterogênea, varia de acordo com o tipo histológico e molecular, expressão de receptores tumorais, índice de proliferação celular e pode ser influenciada por fatores externos, como por exemplo, a obesidade. Pacientes obesas apresentam menores tempo livre de doença e sobrevida global quando comparadas a pacientes de peso normal. Nas mulheres obesas a quimioterapia e endocrinoterapia são menos efetivas e há maior risco de recorrência local quando comparadas a mulheres não obesas (HARBECK; GNANT, 2017; LEE et al., 2019; WAKS; WINER, 2019).

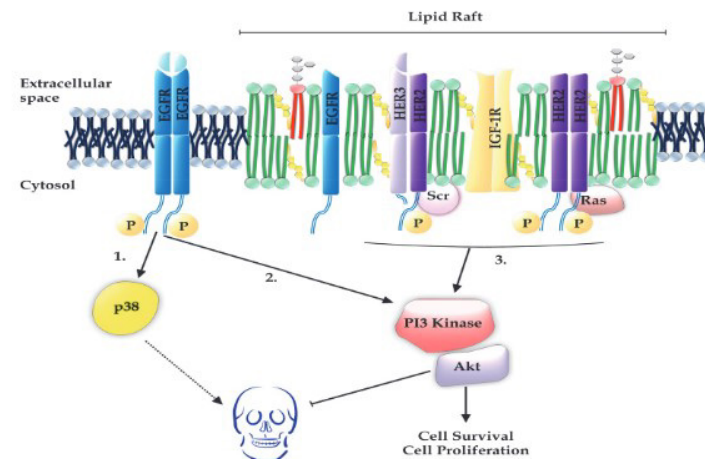
3.3 Lipídeos: conceito e metabolismo

O termo lipidoma, que se refere ao conjunto de espécies lipídicos presentes nos organismos, surgiu em publicações no início do século XXI, quando o avanço tecnológico possibilitou o estudo mais aprofundado dos lipídios e de seu metabolismo nas células ou tecidos biológicos (KISHIMOTO et al., 2001; YAN; ZHAO; ZENG, 2018). A partir de então, a disfunção do metabolismo lipídico foi associada à patogênese de várias doenças (WENK, 2005).

Os lipídeos são moléculas orgânicas que desempenham funções cruciais no ciclo celular, sendo divididos em diferentes grupos como ácidos graxos, glicerolípedes, glicerofosfolípedes, esfingolípedes, dentre outros (FAHY et al., 2009). Os ácidos graxos são obtidos por síntese endógena no fígado, adipócitos e tecido mamário durante a lactação ou consumo exógeno pela ingestão de ácidos graxos. O metabolismo lipídico está envolvido no mecanismo de algumas doenças como câncer, diabetes, doenças infecciosas e neurodegenerativas (WENK, 2005; ZIPINOTTI DOS SANTOS et al., 2023). A maioria dos tumores sólidos apresenta alteração do metabolismo lipídico. Os lipídeos são responsáveis pela estrutura, armazenamento de energia e diversos processos celulares envolvidos na proliferação e apoptose celular, mecanismos importantes na carcinogênese. A membrana celular é constituída basicamente de lipídeos, a oxidação de ácidos graxos gera metabólitos envolvidos no armazenamento de energia necessária para a proliferação celular e protege a célula cancerígena da apoptose através do aumento de lipídeos da membrana mitocondrial (LI et al., 2022; YANG et al., 2015).

A autofagia é um processo que regula a homeostase celular, sendo uma via de degradação lipossomal, responsável pela autodigestão de organelas celulares danificadas. Disfunções na autofagia celular tem sido relacionadas a doenças humanas como o câncer (KOCAK et al., [s.d.]; ZUO; CHEN; SA, 2023). Estudos recentes demonstram que a formação de endossomos é altamente dependente de lipídeos, que estão diretamente relacionados ao processo de autofagocitose na célula tumoral (ALIZADEH et al., 2023). Outro aspecto relevante da participação dos lipídeos no desenvolvimento da célula cancerígena é a atuação como vias de sinalização celular responsáveis por desencadear proliferação ou inibir apoptose do tumor. Algumas vias de sinalização lipídicas já foram bem estudadas e são alvo de terapias para o câncer de mama, como a via fosfatidilinositol 3 kinase (PI3K/AKT/mTOR), que regula o ciclo celular estimulando a proliferação e inibindo a apoptose das células cancerígenas, conforme demonstrado na figura 2 (BASELGA et al., 2012; GLAVIANO et al., 2023).

Figura 2. Via de sinalização lipídica

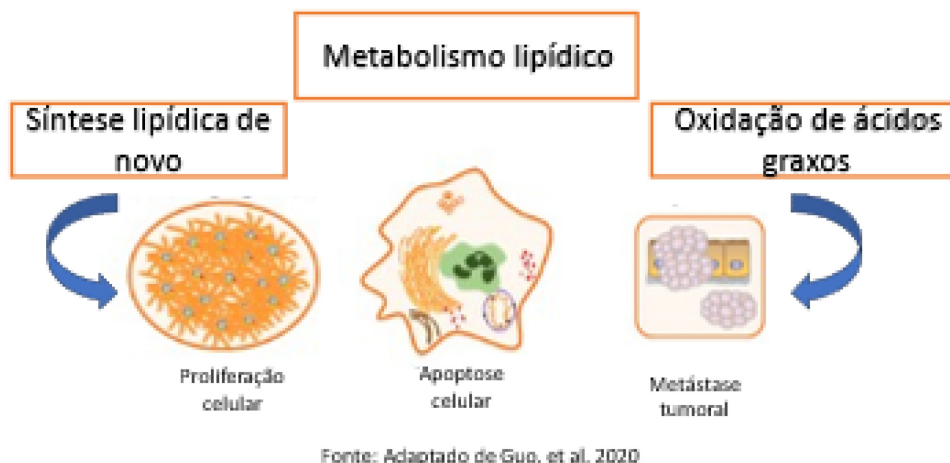


Fonte: Babina, IS; et al, 2011.

3.4 Lipídeos e doenças da mama

Os lipídeos desempenham importante papel na ocorrência e desenvolvimento do câncer de mama, já que regulam o metabolismo celular e transmitem sinais de comunicação intra e intercelulares. (GUO et al., 2020). Durante o crescimento tumoral, a utilização de lipídeos é frequentemente influenciada pela interação complexa entre o ambiente tumoral e o estroma adjacente. A mama é um órgão rico em tecido gorduroso, o que influenciou o desenvolvimento de diferentes estudos abordando as alterações do metabolismo lipídico no câncer de mama (CORN; WINDHAM; RAFAT, 2020). Os lipídeos estão envolvidos em diferentes fases do ciclo celular, demonstradas na figura 3, e alterações em seu metabolismo, como a oxidação de ácidos graxos e a síntese lipídica de novo podem favorecer resistência tumoral a drogas ou até mesmo à radioterapia, além de participar no desenvolvimento da cascata metastática (CORN; WINDHAM; RAFAT, 2020).

Figura 3. Metabolismo lipídico na carcinogênese



O câncer de mama está fortemente ligado ao metabolismo dos ácidos graxos devido à presença de grande quantidade de adipócitos no tecido mamário (TANG et al., 2022). As anormalidades no metabolismo lipídico das células mamárias cancerígenas são decorrentes do processo de carcinogênese em que estão alteradas a velocidade de proliferação celular e os processos de apoptose e autofagia. Essas alterações lipídicas podem ser detectadas através da análise do soro ou plasma sanguíneos. Recentemente, alguns estudos, utilizando espectrometria de massa, detectaram espécies específicas de lipídios no plasma sanguíneo, como lisofosfatidilcolina, fosfatidilcolina, éster de colesterol e fosfatidilinositol, capazes de detectar câncer de mama, em comparação a doenças benignas da mama (CHEN et al., 2016; YANG et al., 2015). Análises do soro sanguíneo por espectroscopia de massa, detectaram alteração na quantidade de ácidos graxos saturados e insaturados circulantes C14:0, C16:0, C18:0, C18:3 e C20:5, sendo possíveis biomarcadores para diagnóstico do câncer de mama (LV; YANG, 2012; ZHANG et al., 2014). A detecção de moléculas lipídicas na corrente sanguínea pode ser realizada através da análise de espectroscopia por ATR-FTIR, que é um exame rápido, de baixo custo, que não necessita reagentes e não é examinador dependente. O ATR-FTIR possibilita a avaliação do soro por técnica analítica para caracterização dos complexos proteico lipídicos a partir de suas composições estruturais, sendo possível diagnosticar, rastrear e avaliar prognóstico de doenças como o câncer de mama (BOBROFF et al., 2016; CAO et al., 2023; DERENNE; VANDERSLEYEN; GOORMAGHTIGH, 2014; YANG et al., 2021).

O diagnóstico do CM através da corrente sanguínea tem sido amplamente estudado, e designado como biópsia líquida. O diagnóstico preciso de malignidade é melhor estabelecido quando se compara o tipo de alteração lipídica na corrente sanguínea causada por diferentes doenças, diferenciando dessa forma, câncer de mama de doença benigna como fibroadenoma, papiloma, lesões proliferativas ductais e lobulares (CHEN et al., 2016; YANG et al., 2015).

O desenvolvimento de novos biomarcadores capazes de diagnosticar câncer de mama na corrente sanguínea, e principalmente, capazes de diferenciar nódulos de mama benigno de malignos são a promessa de um melhor entendimento das alterações mamárias que frequentemente são duvidosas quando identificadas no método de imagem, ora exigindo acompanhamentos semestrais, longos, de até 3 anos e ora exigindo exames invasivos como a biópsia mamária (D'ORSI, 2014; YANG et al., 2015).

3.5 ATR-FTIR no diagnóstico do câncer de mama

A espectroscopia por transformada de Fourier com reflectância total atenuada (ATR-FTIR) avalia a composição química de amostras líquidas, como o sangue, sólidas e gasosas, através da quantificação da absorbância de cada substância em relação à sua interação com a luz infravermelha. Por meio desta técnica é possível identificar componentes químicos, analisar o padrão vibracional das moléculas, verificar o estado de ligação e estrutura molecular, analisar as interações moleculares e realizar o monitoramento de reações químicas (BERTHOMIEU; HIENERWADEL, 2009).

É possível identificar lipídeos por ATR-FTIR de forma rápida, barata, custo efetiva e que não requer reagente para gerar perfis metabólicos das biomoléculas. A técnica possibilita análise de soro sanguíneo, sendo a coleta de sangue, diferente da biópsia de tecidos, um método minimamente invasivo. Dessa forma, o ATR-FTIR se torna útil no estudo do processo de carcinogênese do câncer de mama. (FERGUSON et al., 2022).

Existem muitas maneiras de se aplicar a espectroscopia por infravermelho associada a técnicas analíticas como a análise multivariada, como a análise de componentes principais (PCA), ou aprendizado de máquina como o Support vector machine (SVM) (FERGUSON et al., 2022). O SVM distingue com boa acurácia resultados falso negativos de falso positivos. Os algoritmos de aprendizado de máquina possibilitam detectar o balanço correto entre sensibilidade e especificidade, avaliando a acurácia do teste (VEROPOULOS; CAMPBELL; CRISTIANINI, 1999).

Estes avanços de inteligência artificial aplicados à espectroscopia ATR-FTIR possibilitam o desenvolvimento de testes diagnósticos para diversas doenças, incluindo o câncer de mama, de forma rápida, barata e minimamente invasiva pela detecção dos diferentes perfis metabólicos das biomoléculas (FERGUSON et al., 2022).

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar as características clínicas, hormonais e a constituição química do soro de mulheres com câncer de mama e doença benigna da mama, a fim de determinar biomarcadores com potencial valor diagnóstico.

4.2 Objetivos específicos

- Descrever as características clínicas das mulheres com CM e DBM, e especificar o tipo histológico e molecular das lesões encontradas.
- Mensurar grupos funcionais dos constituintes sorológicos a partir da Espectroscopia de Reflectância total atenuada associada a Infravermelho com Transformada de Fourier (ATR-FTIR), enfocando a região de lipídios. objetivando diferenciar câncer de mama e doença benigna da mama.
- Avaliar a acurácia diagnóstica, por meio de inteligência artificial, para câncer de mama na região espectral dos lipídeos para diferenciar câncer de mama de doença benigna da mama.
- Obter subsídios para o desenvolvimento de uma técnica de baixo custo e risco e com maior agilidade e efetividade para diferenciar câncer de mama de doença benigna da mama.

5 RESULTADOS

Título: ATR-FTIR Spectroscopy Analysis of the Lipid Region: Distinguishing Breast Cancer from Benign Breast Disease

O artigo será submetido para a revista BMCCancer, fator de impacto 4.6.

ATR-FTIR Spectroscopy Analysis of the Lipid Region: Distinguishing Breast Cancer from Benign Breast Disease

Juliana Carvalho Penha Pereira^{1,2}, Alinne Tatiane Faria Silva^{2,3}, Izabella Cristina Costa Ferreira^{2,3}, Letícia Lopes Dantas Santos^{2,3}, Donizeti Willian Santos¹, Marcelo de Almeida Maia⁴, Ohanna Maria Madeiro da Costa⁵, Raul de Oliveira Freitas⁵, Carlos Eduardo Paiva⁶, Yara Cristina de Paiva Maia^{1,2*}

¹ Molecular Biology and Nutrition Research Group (BioNut), School of Medicine, Federal University of Uberlandia, Uberlandia 38405-320, Brazil.

² Laboratory of Nanobiotechnology Luiz Ricardo Goulart Filho, Institute of Biotechnology, Federal University of Uberlandia, Uberlandia 38402-022, Brazil.

³ Mastology Division, University Hospital, Federal University of Uberlandia, Uberlandia 38405-320, Brazil.

⁴ Faculty of Computing, Federal University of Uberlandia, Uberlandia 38400-902, Brazil.

⁵ Brazilian Synchrotron Light Laboratory (LNLS), Brazilian Center for Research in Energy and Materials (CNPEM), Campinas 13083-100, Brazil.

⁶ Palliative Care and Quality of Life Research Group (GPQual), Learning and Research Institute, Barretos Cancer Hospital, Barretos 14784-400, Brazil.

*Correspondence: yara.maia@ufu.br

Abstract

Background: There is currently a need for accurate diagnostic methods to detect breast cancer (BC) and distinguish benign breast diseases (BBD). A common feature of most solid tumors is abnormal lipid metabolism. Our hypothesis is that women with BC and benign breast disease (BBD) have lipid profiles related to malignant and benign neoplasms that could be used to identify and individualize the disease early and thus direct the most specific and effective therapy. This study aimed to develop an automated tool for the comparison of lipid spectral

regions in BBD and BC patients to determine the potential diagnostic value of these regions using attenuated total reflection Fourier transform infrared spectroscopy (ATR-FTIR). **Methods:** Women who visited the Clinical Hospital for breast surgery were invited to participate in the study as volunteers. A total of 60 women participated in the study; 27 had BBD, and 33 had BC. The spectra were measured in the wavenumber range of 4000 cm^{-1} to 650 cm^{-1} using an Agilent Cary 600 Series FTIR spectrometer coupled to a mercury cadmium telluride (MCT) detector. The air spectrum was used as a background before each sample analysis. The sample spectra were obtained in triplicate, with a spectral resolution of 4 cm^{-1} , and 128 scans were performed for each measurement. The infrared spectra were analyzed after preprocessing, which involved positive baseline rubberband correction, normalization by minimum and maximum, and application of the second derivative. **Results:** The $3050\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$ region was able to distinguish BC from BBD using principal component analysis (PCA) followed by the support vector machine algorithm (PCA-SVM), with an accuracy of 80%, sensitivity of 88%, and specificity of 70%. Thus, we found a peculiar fingerprint in the infrared spectrum in the range that corresponds to the vibration of lipids, and it is known that changes in the contents of biomolecules in the serum, increase or decrease, can be related to the presence or absence of BC. **Conclusion:** This study showed that it is possible to detect BC with good accuracy through a minimally invasive, fast, and cost-effective method for analyzing the lipid spectral region.

Keywords: Breast cancer, Breast benign disease, Lipid metabolism, Diagnostic methods.

Background

Breast cancer (BC) is the most diagnosed cancer type worldwide, with 2.26 million new cases in 2020. According to the current data, the global age-standardized incidence rate in females is estimated to be 48/100,000, varying from under 30/100,000 in sub-Saharan Africa to over 70/100,000 in Western Europe and North America. According to the International Agency for Research on Cancer (IARC), in 2020, there were 156,472 new cases of breast cancer in South America (1–4). (2)

Mammography is the preferred screening method for reducing breast cancer mortality until 40% (5). However, this approach has limitations, including radiation exposure and low sensitivity in dense breasts (6,7). Conversely, dense breasts are an important risk factor for breast cancer, as they are associated with a 2.11-fold (95% CI 1.84–2.42) greater risk of breast cancer than is having scattered dense breast tissue (8).

Aberrant lipid metabolism is a common hallmark in most solid tumors. Lipids are indispensable for cell membrane structure, energy generation, and various cellular processes, including oxidative stress-induced cell death and the uptake of chemotherapeutic agents. Consequently, they exert pivotal influences on the regulation of cell fate, apoptosis, growth, and metabolism, offering novel insights into breast cancer development and progression (9–12). In the context of breast cancer, numerous lipid metabolism pathways have been implicated, some of which have been extensively investigated. The inhibition of these pathways, such as the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) PI3K-AKT pathway, plays a significant role in breast cancer treatment (13,14).

Additionally, the role of lipid metabolism in breast cancer extends beyond its impact on tumor development and progression. Emerging research has highlighted the potential of lipid-based biomarkers for early detection and prognosis. Lipidomic profiling techniques have shown promise in identifying unique lipid signatures associated with breast cancer subtypes, offering a noninvasive approach to stratify patients and tailor treatment strategies (9,13). This approach has the potential to revolutionize not only our understanding of breast cancer but also our ability to diagnose and treat it more effectively.

Identification of lipids via the Attenuated total reflection-Fourier transform infrared spectroscopy ATR-FTIR technique is a fast and cost-effective approach that does not require reagents to generate metabolomic profiles of biomolecules and can be done through liquid biopsy that, differently from tissue biopsy, is minimally invasive and obtained from a patient's blood, urine or spittle, making it useful for studying the carcinogenesis process of breast cancer (15–17).

There are many drivers for the application of IR spectroscopy coupled with analytical techniques such as multivariate analysis, like principal component analysis (PCA) or machine learning (ML), like support vector machine (SVM) (18). SVM accurately distinguish false negative results from false positives. ML enables to detect the correct balance between sensitivity and specificity evaluating the accuracy of the test (19).

This study aimed to develop an automated tool for the comparison of blood in Benign breast disease (BBD) and BC patients to determine the potential diagnostic value of lipids spectral region using ATR-FTIR. Our hypothesis is that it is possible to differentiate breast cancer patients from those with benign breast disease through the analysis of lipid biomarkers in the bloodstream using ATR-FTIR.

Methods

Ethics and study population

This study was conducted at a clinical hospital in Uberlandia, MG, Brazil, after approval by the Human Research Ethics Committee of the Federal University of Uberlandia, CAAE 31626620.2.0000.5152, and all subjects provided written informed consent. The entire study was developed according to the standards of the Declaration of Helsinki and Resolution CNS 466/12. The exclusion criteria were age younger than 18 years, male gender, primary tumor site other than the breast, and inability to answer the questions necessary for data collection.

Women who were referred to the mastology outpatient clinic of the clinical hospital in Uberlândia with suspicious breast nodules, which had an indication for anatomopathological study were invited to participate in the study as volunteers from March 2020 to September 2022. A total of 60 women participated in the study; 27 had benign breast disease (BBD), and 33 had breast cancer (BC). Both diagnoses were confirmed by histopathological analysis. After surgery and histopathological analysis, the tumors and lesions were classified as benign or cancer, and the latter were subdivided according to histological type, staging, and status of the ER, PR, and HER2 receptors, which are responsible for characterizing the molecular subtype of BC. The Tumor-Node-Metastasis (TNM) cancer classification was used to classify the stage of BC according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the International Union for Cancer Control (UICC)(20). Population data such as mean age and presence of risk factors such as menopausal status and obesity were also evaluated.

Sample collection and analysis

Blood was collected before surgery using a Serum Separator Tube (SST) containing a clot activator and a separator gel. Subsequently, the tube was centrifuged for 15 minutes at 22°C and 4000 rpm, and the serum was stored at -80°C for subsequent analysis. Infrared spectroscopy was conducted with an Agilent Cary 600 Series FTIR spectrometer equipped with a diamond crystal ATR accessory connected to a liquid-nitrogen cooled MCT detector. The samples were applied in aluminum pellets (10 µL) and heated to 80 °C in a dry bath for 3 minutes. The air spectrum was used as a background before each sample analysis in the same spectral range and resolution of samples. The sample spectra were obtained in triplicate, with a spectral range from 650 cm⁻¹ to 4000 cm⁻¹ and spectral resolution of 4 cm⁻¹ and 128 scans were performed for each measurement.

The infrared spectra were analyzed after undergoing preprocessing, which involved positive baseline rubber band correction, normalization by minimum and maximum and second differentiation spectra from the original were carried out using the Savitzky–Golay filter. To analyze the variables, we employed principal component analysis (PCA) followed by the support vector machine algorithm (PCA-SVM). Other algorithms were tested, such as Random Forest, Neural Network, kNN, Naive Bayes, AdaBoost, and Logistic Regression; however, SVM showed better accuracy during testing.

Results

We conducted a statistical analysis of serum samples from 60 women with an average age of 52 years spanning from May 2020 to September 2022. Among them, 27 had benign diseases, with an average age of 46 years (minimum age 18 and maximum age 70 years), while 33 were diagnosed with breast cancer, with an average age of 57 years (minimum age 33 and maximum age 91 years). The patients' characteristics are described in table 1, which compares the mean age and the presence of menopause and obesity among both groups.

Table 1. Demographic characteristics of patients with breast cancer and benign breast disease

Characteristics	Benign breast disease	
	Breast Cancer (BC) <i>n</i> = 33	(BBD) <i>n</i> = 27
Age (years)		
Range	33.0 - 91.0	18.0 - 70.0
Average	57.0	46.0
Menopause	21 (64%)	13 (15%)
Obesity	11 (33%)	2 (7%)

Among the breast cancer patients, the majority presented with an initial anatomical stage, with Stage II predominating in 22 patients. The predominant histological type was infiltrating breast cancer not otherwise specified (NOS) (*n*=22), followed by lobular carcinoma (*n*=6), and the predominant molecular type was luminal B (*n*=20) followed by luminal A (*n*=7). A moderate tumor differentiation grade (grade 2) predominated in the sample (*n*=22). Table 2

describes breast cancer patients and their clinical stage of the disease, histological and molecular types, and tumor grade.

Table 2. Clinical, molecular, diagnostic characteristics of breast cancer patients

Variable	Patients	
	N	%
Histological subtype		
Breast cancer not otherwise specified (NOS)	21	64
Lobular carcinoma	6	18
In situ ductal carcinoma	1	3
NR	5	15
Histological grade		
G1	4	12
G2	22	67
G3	4	12
NR	3	9
TNM staging		
0 (in situ)	1	3
I	4	12
II	22	67
III	4	12
NR	1	3
Molecular subtype		
Luminal A	7	21
Luminal B	20	61
Her 2	1	3
Luminal híbrido	3	9
Triple negative	0	0
NR	2	6

NR, not reported; G1, grade 1; G2, grade 2; G3, grade 3.

Moreover, among patients with benign breast disease, fibroadenoma was the predominant lesion (n=14), followed by papilloma (n=5) and proliferative or non-proliferative lesions without atypia (N=5) as showed in table 3.

Table 3. Histological features of benign breast disease

Variable	Patients	
	N	%
Fibroadenoma	14	52
Papilloma	5	19
Sclerosing adenosis	2	6
Flat epithelia atypia	1	4
Proliferative or non-proliferative lesions without atypia*	5	19

*Fibrocystic disease, fibrosis, apocrine metaplasia, duct ectasia, mastites, usual ductal hyperplasia

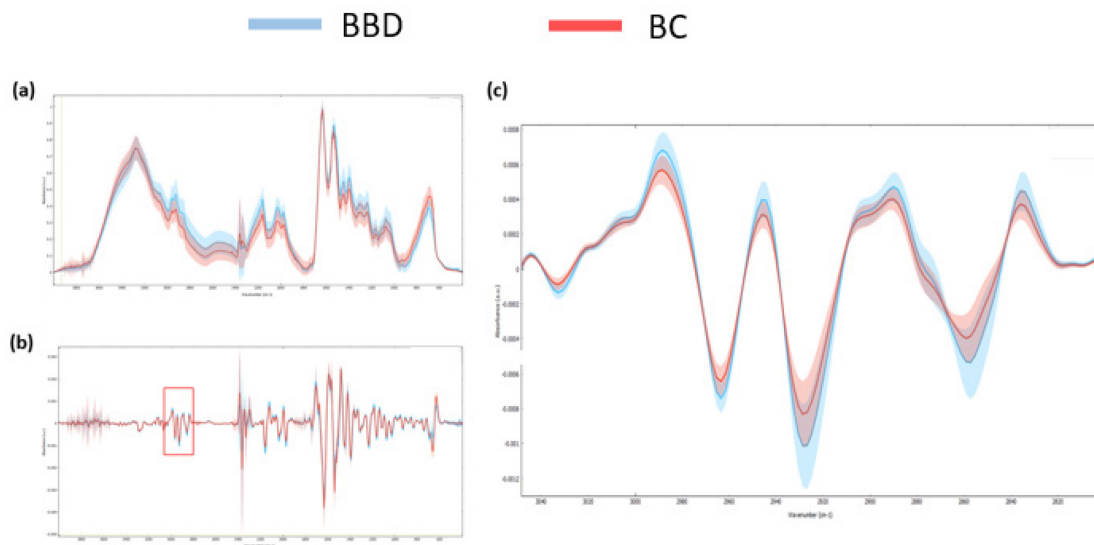


Fig. 1 ATR-FTIR spectral analysis (a) ATR-FTIR total spectral analysis (4000-650 cm⁻¹) of the blood of patients with breast cancer (red) and benign breast disease (blue) after (b) the second derivative was applied. The red rectangle represents the difference between groups in the region of lipids from 3050 to 2800 and (c) demonstration of the wavenumbers corresponding to lipids region of the spectra.

The spectra were obtained within the wavenumber range of 4000 cm^{-1} to 650 cm^{-1} for breast cancer patients and benign breast disease patients, illustrating the comparison of various functional groups such as lipids, proteins, carbohydrates, and nucleic acids present in the analyzed serum samples. We observed a distinction in the region from 3050 cm^{-1} to 2800 cm^{-1} . This spectral lipid region was able to differentiate the benign disease and breast cancer groups demonstrating separation between the two curves (Figure 1).

To determine the effect of lipid components, present in the serum of patients with breast cancer or benign breast disease, a principal component analysis (PCA) was performed using the wavenumber spectrum ranging from 3050 to 2800. The PCA demonstrated separation between the benign disease and breast cancer groups. There were five outliers from patients with benign disease within the primary cancer-related spectrum and one from a patient with cancer within the spectrum of patients with benign disease (see Figure 2).

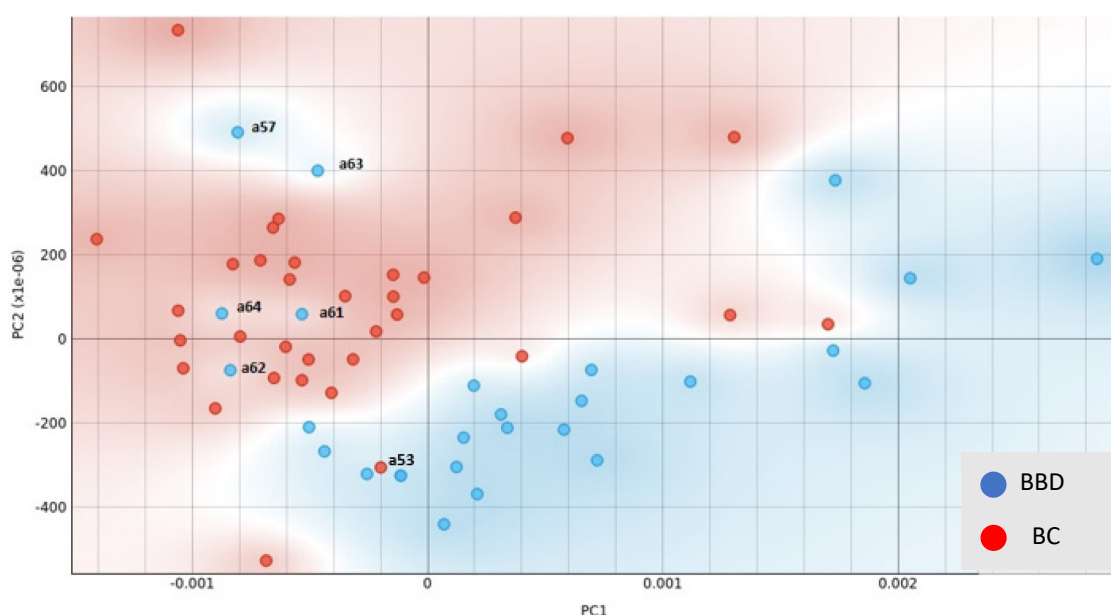


Fig. 2 PCA-SVM analysis identifies differences between the groups of patients with breast cancer and benign breast disease in the wavenumber range from 3050-2800.

After PCA has demonstrated difference between groups, Random Forest, Neural Network, kNN, Naive Bayes, AdaBoost, Logistic Regression and SVM, which are machine learning algorithms, were applied to investigate sensitivity, specificity, and accuracy of the

test to differentiate BC from BBD, the results are shown in table 4. The best accuracy of 80% was obtained using SVM, which is why it was the chosen algorithm. The sensitivity and specificity demonstrated by SVM were 88% and 70% respectively.

Table 4. Machine learning methods to determine sensitivity, specificity, and accuracy

Algorithm	Processing	Sensitivity	Specificity	Accuracy
Random Forest	RB+MM+SD+PCA*(3050cm ⁻¹ -22800cm ⁻¹)	0.67	0.78	0.72
SVM	RB+MM+SD+PCA (3050cm ⁻¹ -2800cm ⁻¹)	0.88	0.70	0.80
AdaBoost	RB+MM+SD+PCA (3050cm ⁻¹ -2800cm ⁻¹)	0.42	0.70	0.55
Naive Bayes	RB+MM+SD+PCA (3050cm ⁻¹ -2800cm ⁻¹)	0.79	0.67	0.73
Neural Network	RB+MM+SD+PCA (3050cm ⁻¹ -2800cm ⁻¹)	0.82w	0.70	0.77
kNN	RB+MM+SD+PCA (3050cm ⁻¹ -2800cm ⁻¹)	0.76	0.67	0.72
Logistic Regression	RB+MM+SD+PCA (3050cm ⁻¹ -2800cm ⁻¹)	1	0	0.55

*RB Rubberband, MM standardization by minimum and maximum, SD second derivative, PCA principal component analysis

Discussion

The results of our study confirm our hypothesis that serum analysis of lipids, using the ATR- FTIR method is capable of distinguishing breast cancer patients from those with benign breast disease. The spectrum encompassing the wavenumber range from 3050 to 2800, corresponding to the lipid region, predominantly associated with C-H bonds corresponding to the lipid spectrum(16) has demonstrated potential biomarkers for the diagnosis of breast cancer through straightforward blood collection.

The region of 3050-2800 cm⁻¹, the lipid spectral interval, was able to distinguish BC from BBD using principal component analysis (PCA) followed by the support vector machine algorithm (PCA-SVM). The PCA doesn't work as a statistical test that demonstrates a significant difference, but using the principal components it was possible to analyze the variance of the sample, and the two components were able to explain 95% of the variation in the data. Thus, we found a peculiar fingerprint in the infrared spectrum in the range that corresponds to the vibration of lipids, and it is known that changes in the contents of biomolecules in the serum, increase or decrease, can be related to the presence or absence of BC (21,22).

The serum lipids of cancer patients have been identified as a highly sensitive (88%) and specific (70%) diagnostic method with good accuracy (80%). Besides the diagnosis, the high sensitivity of the test has a positive impact on breast cancer screening, particularly in patients with dense breasts, where the sensitivity of mammography, even in the 3D modality known as tomosynthesis, can reach 39% (23).

Benign breast disease is subdivided into three groups, proliferative lesions with or without atypia and non-proliferative lesions. Although the 3 types of benign lesions increase the risk of breast cancer, the increase is significant, with a relative risk greater than 2.0, only for proliferative lesions with atypia (24,25). In the present study, the BBD group was homogeneous in relation to the non-increase in the risk of BC, since 90% of the patients with benign lesions did not present atypia, being represented by fibroadenomas, papillomas, and other proliferative or non-proliferative lesions without atypia. Among the other 10%, only one patient had flat epithelial atypia, an uncommon finding in breast biopsies, which alone does not increase the relative risk of BC, and two had sclerosing adenosis, a common proliferative lesion of the breast, that also have little increase in relative risk for developing breast cancer, around 2,1 (26,27). The fact that the lesions in the studied group were of low risk for the development of breast cancer made it possible to use the BBD group as a control for the development of the BC diagnostic test.

Some studies have shown that there is a difference in the lipid spectrum detected by ATR-FTIR in the blood of patients with different molecular types (15,28), however, in our study, after performing ATR-FTIR, we observed homogeneity of the BC group in the PCA analysis, which demonstrates that the different molecular types did not interfere with the diagnostic accuracy of the test. This fact can be explained by the presence of 82% of luminal tumors and 9% of hybrid luminal tumors, which makes the BC group homogeneous in terms of molecular type. The molecular subtype is an independent prognostic factor, and luminal A has

the best prognosis, has a lower cell proliferation index, with greater response to hormone therapy, but not to chemotherapy, which is why prognostic evaluation by genetic tests of tumors of this subtype is indicated in most cases to avoid overtreatment (29–31). Luminal B tumors have more pronounced cell proliferation than luminal A tumors and consequently a worse prognosis, but they are better than HER 2 or triple negative tumors, which are the tumors with the worst prognosis (32).

In addition to the histological and molecular subtype, there are other important aspects in defining the prognosis of BC, which are age, axillary status, tumor grade, initial staging, and time to start treatment (32,33). Breast cancer treatment is diverse and includes surgery, chemotherapy, radiation therapy, hormone therapy for hormone receptor-positive tumors, anti-HER 2 therapy, and, more recently, immunotherapy in specific cases (34). In this study, most of patients had grade 1 or 2 tumors, and stage II, that is consider an initial stage. All patients with BC underwent surgery.

The ATR-FTIR method is not examiner dependent and is rapidly executed, it is a method employed for serum investigation and serves as an analytical technique for characterizing protein–lipid complexes and their structural changes (35). This technique provides a wide range of options for spectral data analysis and enables precise measurements of molecular properties (21,35). Artificial intelligence has been increasingly employed to enhance and refine research outcomes (16). Machine learning algorithms are capable of processing and analyzing large volumes of data, in short time, accelerating the pace of research to improve cancer screening (detection of lesions), characterization and grading of tumors, and clinical decision-making and prognostication (36–38). Moreover, the FTIR method has a significant impact on the speed and accuracy of diagnosis, reducing the anxiety associated with waiting for a diagnosis and mitigating errors stemming from human visual interpretation.

Abnormalities in lipid metabolism occur in patients with breast cancer (21,39); one of the causes of these abnormalities may be the presence of lipids during the process of cellular apoptosis and autophagy. (40–43). These processes are altered during carcinogenesis, which enables the diagnosis of breast cancer through the detection of lipid metabolism alterations.

Some studies have identified differences in the molecular spectra between breast cancer patients and healthy individuals (22,44). Nevertheless, the ability to differentiate patients with breast cancer from those with benign breast diseases allows for a more accurate diagnosis, particularly among individuals exhibiting imaging abnormalities during screening (9). Li Yang et al, previously demonstrated that lipids, specifically two phosphatidylinositol (PI) species, including PI (16:0/16:1) and PI (18:0/20:4), could differentiate between benign and malignant

breast tumors. In this study, we were able to expand the sample size to confirm the distinction between benign and malignant lipid profiles in patients with breast nodules. This differentiation was achieved by measuring the difference in absorbance in the serum lipid region using ATR-FTIR spectroscopy compared to the histopathological diagnosis of benign or malignant conditions.

Important alterations in lipid metabolism, such as fatty acid oxidation and de novo lipid synthesis, can provide advantages for tumors to resist treatment and proliferate (42,45,46). In this sense, there is significant potential for new therapeutic interventions that consider lipid metabolism and its interference in cell signaling pathways. Furthermore, the implementation of this approach in clinical practice may automate the diagnosis of BC, monitoring whether changes in therapy or interventions are necessary throughout the treatment. ATR-FTIR spectroscopy can potentially assist in clinical decision-making regarding follow-up or biopsy recommendations, avoiding unnecessary biopsies that are more invasive and expensive than blood collection and often cause significant anxiety to patients even if the lesion is not highly suspicious. Finally, data regarding the serum blood infrared spectrum measured by ATR-FTIR will allow us to assess biochemical changes that occur before clinical signs.

In the future, we can correlate our findings of changes in the lipid metabolism detected by ATR- FTIR with the prognosis of patients with breast cancer. The prognostic definition is of extreme relevance in breast cancer, as it determines the need for highly effective but highly toxic treatments such as chemotherapy. Currently, prognostic analysis is performed through genetic tests that are capable of providing personalized prognostic definitions directing patients with greater chances of recurrence to chemotherapy and those with lower chances of recurrence to hormone therapy alone without chemotherapy (29,30,47). However, these tests are expensive and very rarely used by most patients in developing countries. Moreover, inexpensive and effective prognostic definition techniques are promising for the personalization of breast cancer treatment for the entire population.

The contribution of our findings to breast cancer diagnosis, particularly in patients with dense breasts, is evident considering the high accuracy of the developed test. Additionally, these lipid markers can assist in distinguishing between benign and malignant lesions detected by imaging, thereby increasing lesion specificity and preventing unnecessary surgeries.

One strength of our study is the ability to differentiate lipid alterations in breast cancer from benign breast disease, thus avoiding confounding factors during diagnosis. Our sample size is appropriate for the established purpose. However, it is not possible to determine whether other benign conditions or different types of cancer may also exhibit lipid component alterations

via ATR-FTIR, which necessitates further research related to other conditions that may be detected through lipidic changes in the bloodstream. New studies with bigger samples are necessary to confirm our findings and become this test suitable for being used in clinical practice.

Conclusion

This study revealed that it is possible to detect BC with good accuracy through a minimally invasive, fast, and cost-effective method analyzing the lipid spectral region by ATR-FTIR. There are prospects that blood stream lipid markers, in addition to diagnosing, can aid in prognostic determination of breast cancer and thereby contribute to the customization of oncological treatment, as well as facilitate the development of new targeted drugs.

List of abbreviations

BC Breast Cancer

BBD Breast Benign Disease

ATR-FTIR Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared Spectroscopy

ER: estrogen receptor

RP Progesterone Receptor

HER 2 Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

MCT: mercury cadmium telluride

PCA-SVM Principal Component Analysis - support vector machine algorithm

NOS not otherwise specified.

RB Rubberband

MM standardization by minimum and maximum

SD second derivative

Funding

This study received financial support from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasil (CNPq Grant number: 409482/2021-8), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) Grant number: APQ-01339-21, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) Grant number: APQ-01961-23 and CAPES. Yara Cristina de Paiva Maia is supported by a grant from Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - FAPEMIG [Rede Mineira de Pesquisa Translacional em Imunobiológicos e Biofármacos no Câncer (REMITRIBIC, RED-00031-21)]. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Acknowledgements

We would like to express our thanks to the patients who agreed to participate and donate the samples for the study.

Authors' contributions

Juliana Carvalho Penha Pereira, Alinne Tatiane Faria Silva contributed to the design of the research; Juliana Carvalho Penha Pereira, Alinne Tatiane Faria Silva, Izabella Cristina Costa Ferreira, Letícia Lopes Dantas Santos, Donizeti Willian Santos, Marcelo de Almeida Maia, Ohanna Maria Madeiro da Costa, Raul de Oliveira Freitas, Carlos Eduardo Paiva, Yara Cristina de Paiva Maia contributed to the interpretation; acquisition and analysis of the data. Juliana Carvalho Penha Pereira, Alinne Tatiane Faria Silva, Yara Cristina de Paiva Maia drafted the manuscript. All authors critically revised the manuscript, agree to be fully accountable for ensuring the integrity and accuracy of the work, and read and approved the final manuscript.

Availability of data and materials

All data needed to evaluate the conclusions of the study are presented in this paper and/or the Supplementary Materials. Additional data related to this study is available upon request to authors/corresponding author.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

All participants signed an informed consent form, and this study was approved by the ethics committee (registration number CAAE: 31626620.2.0000.5152).

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Reference

1. Breast cancer – IARC [Internet]. [citado 18 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.iarc.who.int/cancer-type/breast-cancer/>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* maio de 2021;71(3):209–49.
3. Ren W, Chen M, Qiao Y, Zhao F. Global guidelines for breast cancer screening: A systematic review. *Breast.* agosto de 2022;64:85–99.
4. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol* [Internet]. 1º de fevereiro de 2022 [citado 19 de outubro de 2023];95(1130):20211033. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8822551/>
5. The Swedish Organised Service Screening Evaluation Group. Reduction in Breast Cancer Mortality from Organized Service Screening with Mammography: 1. Further Confirmation with Extended Data. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* [Internet]. 1º de janeiro de 2006 [citado 2 de janeiro de 2024];15(1):45–51. Disponível em: <https://aacrjournals.org/ceb/article/15/1/45/258161/Reduction-in-Breast-Cancer-Mortality-from>
6. Longo DL. Detecting Breast Cancer in Women with Dense Breasts. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 28 de novembro de 2019 [citado 18 de outubro de 2023];381(22):2169–70. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMe1912943>
7. Nielsen S, Narayan AK. Breast Cancer Screening Modalities, Recommendations, and Novel Imaging Techniques. *Surg Clin North Am.* fevereiro de 2023;103(1):63–82.
8. Bodewes FTH, van Asselt AA, Dorrius MD, Greuter MJW, de Bock GH. Mammographic breast density and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast.* dezembro de 2022;66:62–8.
9. Yang L, Cui X, Zhang N, Li M, Bai Y, Han X, et al. Comprehensive lipid profiling of plasma in patients with benign breast tumor and breast cancer reveals novel biomarkers. *Anal*

Bioanal Chem [Internet]. julho de 2015 [citado 16 de outubro de 2023];407(17):5065–77. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00216-015-8484-x>

10. Babina IS, Donatello S, Nabi IR, Hopkins A. Lipid Rafts as Master Regulators of Breast Cancer Cell Function. 1º de outubro de 2011 [citado 16 de outubro de 2023]; Disponível em: https://repository.rcsi.com/articles/chapter/Lipid_Rafts_as_Master_Regulators_of_Breast_Cancer_Cell_Function/10800368/2
11. Röhrig F, Schulze A. The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer. *Nat Rev Cancer*. novembro de 2016;16(11):732–49.
12. Boroughs LK, DeBerardinis RJ. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth. *Nat Cell Biol*. abril de 2015;17(4):351–9.
13. Cao B, Yang S, Yan L, Li N. Comprehensive serum lipidomic analyses reveal potential biomarkers for malignant breast cancer: A case-control study. *Cancer Biomark*. 2023;37(4):289–97.
14. Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, Yap KCH, Jacot W, Jones RH, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. *Mol Cancer*. 18 de agosto de 2023;22(1):138.
15. Pereira De Souza NM, Machado BH, Padoin LV, Prá D, Fay AP, Corbellini VA, et al. Rapid and low-cost liquid biopsy with ATR-FTIR spectroscopy to discriminate the molecular subtypes of breast cancer. *Talanta* [Internet]. março de 2023 [citado 16 de outubro de 2023];254:123858. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039914022006543>
16. Farooq, S., et al. Rapid identification of breast cancer subtypes using micro-FTIR and machine learning methods. 2023;
17. Zieren RC, Zondervan PJ, Pienta KJ, Bex A, de Reijke TM, Bins AD. Diagnostic liquid biopsy biomarkers in renal cell cancer. *Nat Rev Urol* [Internet]. 27 de setembro de 2023 [citado 11 de janeiro de 2024];1–25. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41585-023-00818-y>
18. Ferguson D, Henderson A, McInnes EF, Lind R, Wildenhain J, Gardner P. Infrared micro-spectroscopy coupled with multivariate and machine learning techniques for cancer classification in tissue: a comparison of classification method, performance, and pre-processing technique. *Analyst*. 8 de agosto de 2022;147(16):3709–22.
19. Veropoulos K, Campbell I, Cristianini N. Controlling the Sensitivity of Support Vector Machines. Em 1999 [citado 27 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Controlling-the-Sensitivity-of-Support-Vector-Veropoulos-Campbell/44f951f88a82b19f36ccf46768f9c02da86c3ecf>
20. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 8 de julho de 2017;67(4):290–303.

21. Derenne A, Vandersleyen O, Goormaghtigh E. Lipid quantification method using FTIR spectroscopy applied on cancer cell extracts. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. agosto de 2014;1841(8):1200–9.
22. Elmi F, Movaghar AF, Elmi MM, Alinezhad H, Nikbakhsh N. Application of FT-IR spectroscopy on breast cancer serum analysis. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* [Internet]. dezembro de 2017 [citado 16 de outubro de 2023];187:87–91. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1386142517304924>
23. Comstock CE, Gatsonis C, Newstead GM, Snyder BS, Gareen IF, Bergin JT, et al. Comparison of Abbreviated Breast MRI vs Digital Breast Tomosynthesis for Breast Cancer Detection Among Women With Dense Breasts Undergoing Screening. *JAMA*. 25 de fevereiro de 2020;323(8):746–56.
24. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 21 de julho de 2005;353(3):229–37.
25. Zendehdel M, Niakan B, Keshtkar A, Rafiei E, Salamat F. Subtypes of Benign Breast Disease as a Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Protocol. *Iran J Med Sci* [Internet]. janeiro de 2018 [citado 28 de janeiro de 2024];43(1):1–8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5775989/>
26. Lamb LR, Bahl M, Gadd MA, Lehman CD. Flat Epithelial Atypia: Upgrade Rates and Risk-Stratification Approach to Support Informed Decision Making. *J Am Coll Surg*. dezembro de 2017;225(6):696–701.
27. Visscher DW, Nassar A, Degnim AC, Frost MH, Vierkant RA, Frank RD, et al. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2014 [citado 14 de janeiro de 2024];144(1):205–12. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3924024/>
28. De Souza NMP, Machado BH, Padoin LV, Prá D, Fay AP, De Arruda Tomaz M, et al. Discrimination of molecular subtypes of breast cancer with ATR-FTIR spectroscopy in blood plasma coupled with partial least square-artificial neural network discriminant analysis (PLS-ANNDA). *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* [Internet]. junho de 2023 [citado 16 de outubro de 2023];237:104826. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016974392300076X>
29. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 25 de agosto de 2016 [citado 17 de outubro de 2023];375(8):717–29. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602253>
30. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 16 de dezembro de 2021 [citado 17 de outubro de 2023];385(25):2336–47. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108873>
31. Orrantia-Borunda E, Anchondo-Nuñez P, Acuña-Aguilar LE, Gómez-Valles FO, Ramírez-Valdespino CA. Subtypes of Breast Cancer. Em: Mayrovitz HN, organizador. *Breast*

Cancer [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 [citado 29 de janeiro de 2024]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583808/>

32. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers (Basel)* [Internet]. 25 de agosto de 2021 [citado 29 de janeiro de 2024];13(17):4287. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8428369/>
33. Kim JY, Ryu MR, Choi BO, Park WC, Oh SJ, Won JM, et al. The Prognostic Significance of the Lymph Node Ratio in Axillary Lymph Node Positive Breast Cancer. *J Breast Cancer* [Internet]. setembro de 2011 [citado 29 de janeiro de 2024];14(3):204–12. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3200516/>
34. Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers (Basel)* [Internet]. 23 de maio de 2022 [citado 29 de janeiro de 2024];14(10):2569. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9139759/>
35. Bobroff V, Rubio C, Vigier V, Petibois C. FTIR spectroscopy characterization of fatty-acyl-chain conjugates. *Anal Bioanal Chem* [Internet]. janeiro de 2016 [citado 16 de outubro de 2023];408(1):319–26. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00216-015-9111-6>
36. Majumder A, Sen D. Artificial intelligence in cancer diagnostics and therapy: current perspectives. *Indian J Cancer*. 2021;58(4):481–92.
37. Handelman GS, Kok HK, Chandra RV, Razavi AH, Lee MJ, Asadi H. eDoctor: machine learning and the future of medicine. *J Intern Med*. dezembro de 2018;284(6):603–19.
38. Choi RY, Coyner AS, Kalpathy-Cramer J, Chiang MF, Campbell JP. Introduction to Machine Learning, Neural Networks, and Deep Learning. *Transl Vis Sci Technol*. 27 de fevereiro de 2020;9(2):14.
39. Shen L, Huang H, Li J, Chen W, Yao Y, Hu J, et al. Exploration of prognosis and immunometabolism landscapes in ER+ breast cancer based on a novel lipid metabolism-related signature. *Front Immunol*. 2023;14:1199465.
40. Alizadeh J, Kavosi M, Singh N, Lorzadeh S, Ravandi A, Kidane B, et al. Regulation of Autophagy via Carbohydrate and Lipid Metabolism in Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 7 de abril de 2023 [citado 16 de outubro de 2023];15(8):2195. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10136996/>
41. Kashyap D, Garg VK, Goel N. Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: Role in cancer development and prognosis. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2021;125:73–120.
42. Li YJ, Fahrman JF, Aftabizadeh M, Zhao Q, Tripathi SC, Zhang C, et al. Fatty acid oxidation protects cancer cells from apoptosis by increasing mitochondrial membrane lipids. *Cell Rep*. 31 de maio de 2022;39(9):110870.

43. Zwillling E, Reggiori F. Membrane Contact Sites in Autophagy. *Cells* [Internet]. 28 de novembro de 2022 [citado 26 de dezembro de 2023];11(23):3813. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9735501/>
44. Sitnikova VE, Kotkova MA, Nosenko TN, Kotkova TN, Martynova DM, Uspenskaya MV. Breast cancer detection by ATR-FTIR spectroscopy of blood serum and multivariate data-analysis. *Talanta* [Internet]. julho de 2020 [citado 16 de outubro de 2023];214:120857. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S003991402030148X>
45. Ma Y, Temkin SM, Hawkrigde AM, Guo C, Wang W, Wang XY, et al. Fatty acid oxidation: An emerging facet of metabolic transformation in cancer. *Cancer Letters* [Internet]. outubro de 2018 [citado 16 de outubro de 2023];435:92–100. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304383518305184>
46. Daniëls VW, Smans K, Royaux I, Chypre M, Swinnen JV, Zaidi N. Cancer Cells Differentially Activate and Thrive on De Novo Lipid Synthesis Pathways in a Low-Lipid Environment. Lobaccaro JMA, organizador. *PLoS ONE* [Internet]. 12 de setembro de 2014 [citado 16 de outubro de 2023];9(9):e106913. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0106913>
47. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 12 de julho de 2018 [citado 17 de outubro de 2023];379(2):111–21. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804710>

6 CONCLUSÃO

Este estudo revelou que é possível detectar câncer de mama e distingui-lo de doença benigna da mama por meio da análise do soro, por ATR-FTIR, concentrando-se na região espectral dos lipídeos.

O ATR-FTIR pode ser realizado de forma rápida e com bom custo-benefício, além de pouco invasivo, o que o torna uma boa opção de investigação diagnóstica.

Novos estudos são necessários para validar os resultados encontrados na dissertação.

7 LIMITAÇÕES

Apesar de ter sido demonstrado o potencial do ATR-FTIR como teste diagnóstico com excelente acurácia para detecção de câncer de mama em pacientes portadoras de alterações nos exames de imagem mamário, não é possível determinar se outras condições benignas ou outros tipos de câncer também podem exibir as mesmas alterações de componentes lipídicos detectadas por ATR-FTIR. Esse fato dificulta a utilização do teste como método único de rastreamento do câncer de mama, mas não inviabiliza o teste como método diagnóstico na presença de mamografia ou ultrassonografia mamária alteradas e nem como auxílio no rastreamento de pacientes com mamas densas. Novos estudos com amostras maiores são necessários para confirmar os resultados e viabilizar o teste para uso na prática clínica.

8 PERSPECTIVAS

- Aumentar o tamanho amostral e realização de validação adicional para em um futuro possibilitar a inclusão do método diagnóstico por ATR-FTIR na prática clínica.
- Analisar a constituição lipídica do tecido peritumoral da mama para buscar novos biomarcadores para o diagnóstico precoce, prognóstico e tratamento do CM.
- Realizar estudo prospectivo para avaliar o prognóstico do câncer de mama, utilizando a técnica de ATR-FTIR, contribuindo assim, para a personalização do tratamento oncológico, e o desenvolvimento de novas drogas alvo.

9 REFERÊNCIAS

AL SARA KBI, W. et al. Breast papillomas: current management with a focus on a new diagnostic and therapeutic modality. **International Seminars in Surgical Oncology**, v. 3, p. 1, 17 jan. 2006. <https://doi.org/10.1186/1477-7800-3-1>

ALIZADEH, J. et al. Regulation of Autophagy via Carbohydrate and Lipid Metabolism in Cancer. **Cancers**, v. 15, n. 8, p. 2195, 7 abr. 2023. <https://doi.org/10.3390/cancers15082195>

BABINA, I. S. et al. Lipid Rafts as Master Regulators of Breast Cancer Cell Function. 1 out. 2011.

BASELGA, J. et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 6, p. 520–529, 9 fev. 2012. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109653>

BAZIRA, P. J.; ELLIS, H.; MAHADEVAN, V. Anatomy and physiology of the breast. **Surgery (Oxford)**, v. 40, n. 2, p. 79–83, 1 fev. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2021.11.015>

BERTHOMIEU, C.; HIENERWADEL, R. Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy. **Photosynthesis Research**, v. 101, n. 2–3, p. 157–170, 2009. <https://doi.org/10.1007/s11120-009-9439-x>

BISTONI, G.; FARHADI, J. Anatomy and Physiology of the Breast. Em: **Plastic and Reconstructive Surgery: Approaches and Techniques**. [s.l.: s.n.]. p. 479–485.

BOBROFF, V. et al. FTIR spectroscopy characterization of fatty-acyl-chain conjugates. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 408, n. 1, p. 319–326, jan. 2016. <https://doi.org/10.1007/s00216-015-9111-6>

BODEWES, F. T. H. et al. Mammographic breast density and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. **Breast (Edinburgh, Scotland)**, v. 66, p. 62–68, dez. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.09.007>

CÂNCER, I. N. DE. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Nacional De Câncer, 2023.

CAO, B. et al. Comprehensive serum lipidomic analyses reveal potential biomarkers for malignant breast cancer: A case-control study. **Cancer Biomarkers: Section A of Disease Markers**, v. 37, n. 4, p. 289–297, 2023. <https://doi.org/10.3233/CBM-220462>

CHEN, X. et al. Plasma lipidomics profiling identified lipid biomarkers in distinguishing early-stage breast cancer from benign lesions. **Oncotarget**, v. 7, n. 24, p. 36622–36631, 14 jun. 2016. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9124>

COMSTOCK, C. E. et al. Comparison of Abbreviated Breast MRI vs Digital Breast Tomosynthesis for Breast Cancer Detection Among Women With Dense Breasts Undergoing Screening. **JAMA**, v. 323, n. 8, p. 746–756, 25 fev. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0572>

CORN, K. C.; WINDHAM, M. A.; RAFAT, M. Lipids in the tumor microenvironment: From cancer progression to treatment. **Progress in Lipid Research**, v. 80, p. 101055, nov. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2020.101055>

DERENNE, A.; VANDERSLEYEN, O.; GOORMAGHTIGH, E. Lipid quantification method using FTIR spectroscopy applied on cancer cell extracts. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 1841, n. 8, p. 1200–1209, ago. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2013.10.010>

DEVERICKS, E. N. et al. The obesity-breast cancer link: a multidisciplinary perspective. **Cancer Metastasis Reviews**, v. 41, n. 3, p. 607–625, 2022. <https://doi.org/10.1007/s10555-022-10043-5>

D'ORSI, C. J. **2013 ACR BI-RADS Atlas: Breast Imaging Reporting and Data System**. [s.l.] American College of Radiology, 2014.

FAHY, E. et al. Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids. **Journal of Lipid Research**, v. 50 Suppl, n. Suppl, p. S9-14, abr. 2009. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800095-JLR200>

FENG, Y. et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. **Genes & Diseases**, v. 5, n. 2, p. 77–106, 12 maio 2018. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001>

FERGUSON, D. et al. Infrared micro-spectroscopy coupled with multivariate and machine learning techniques for cancer classification in tissue: a comparison of classification method, performance, and pre-processing technique. **The Analyst**, v. 147, n. 16, p. 3709–3722, 8 ago. 2022. <https://doi.org/10.1039/D2AN00775D>

FICHTALI, K. et al. Serum Lipidomic Profiling in Breast Cancer to Identify Screening, Diagnostic, and Prognostic Biomarkers. **BioResearch Open Access**, v. 9, n. 1, p. 1–6, 3 jan. 2020. <https://doi.org/10.1089/biores.2018.0022>

FUMAGALLI, C.; BARBERIS, M. Breast Cancer Heterogeneity. **Diagnostics**, v. 11, n. 9, p. 1555, 27 ago. 2021. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091555>

GLAVIANO, A. et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. **Molecular Cancer**, v. 22, n. 1, p. 138, 18 ago. 2023.

GOBBI, H. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 6, p. 463–474, dez. 2012. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442012000600013>

GUO, R. et al. The Function and Mechanism of Lipid Molecules and Their Roles in The Diagnosis and Prognosis of Breast Cancer. **Molecules**, v. 25, n. 20, p. 4864, 21 out. 2020. <https://doi.org/10.3390/molecules25204864>

GÜTH, U. et al. Tumor size and detection in breast cancer: Self-examination and clinical breast examination are at their limit. **Cancer Detection and Prevention**, v. 32, n. 3, p. 224–228, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.cdp.2008.04.002>

HARBECK, N.; GNANT, M. Breast cancer. **Lancet (London, England)**, v. 389, n. 10074, p. 1134–1150, 18 mar. 2017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31891-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8)

HO, P. J. et al. Incidence of breast cancer attributable to breast density, modifiable and non-modifiable breast cancer risk factors in Singapore. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 503, 16 jan. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57341-7>

KISHIMOTO, K. et al. Nondestructive quantification of neutral lipids by thin-layer chromatography and laser-fluorescent scanning: suitable methods for “lipidome” analysis. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 281, n. 3, p. 657–662, 2 mar. 2001. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.4404>

KOCAK, M. et al. Targeting autophagy in disease: established and new strategies. **Autophagy**, v. 18, n. 3, p. 473–495, [s.d.]. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1936359>

LEE, K. et al. The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. **Current Oncology Reports**, v. 21, n. 5, p. 41, 2019. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0787-1>

LI, Y.-J. et al. Fatty acid oxidation protects cancer cells from apoptosis by increasing mitochondrial membrane lipids. **Cell Reports**, v. 39, n. 9, p. 110870, 31 maio 2022. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110870>

LONGO, D. L. Detecting Breast Cancer in Women with Dense Breasts. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 22, p. 2169–2170, 28 nov. 2019. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1912943>

LV, W.; YANG, T. Identification of possible biomarkers for breast cancer from free fatty acid profiles determined by GC–MS and multivariate statistical analysis. **Clinical Biochemistry**, v. 45, n. 1, p. 127–133, 1 jan. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.10.011>

MALHERBE, K.; KHAN, M.; FATIMA, S. Fibrocystic Breast Disease. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

NIELSEN, S.; NARAYAN, A. K. Breast Cancer Screening Modalities, Recommendations, and Novel Imaging Techniques. **The Surgical Clinics of North America**, v. 103, n. 1, p. 63–82, fev. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2022.08.004>

PRAT, A. et al. PAM50 assay and the three-gene model for identifying the major and clinically relevant molecular subtypes of breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 135, n. 1, p. 301–306, ago. 2012. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2143-0>

REN, W. et al. Global guidelines for breast cancer screening: A systematic review. **Breast (Edinburgh, Scotland)**, v. 64, p. 85–99, ago. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.04.003>

RIVARD, A. B.; GALARZA-PAEZ, L.; PETERSON, D. C. Anatomy, Thorax, Breast. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

SANTEN, R. J.; MANSEL, R. Benign Breast Disorders. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 3, p. 275–285, 21 jul. 2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMra035692>

SANTOS, A. M. R. DOS; DIAS, M. B. K.; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA (EDS.). **Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil**. Rio de Janeiro, RJ: INCA, 2015.

SITNIKOVA, V. E. et al. Breast cancer detection by ATR-FTIR spectroscopy of blood serum and multivariate data-analysis. **Talanta**, v. 214, p. 120857, jul. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.120857>

STACHS, A. et al. Benign Breast Disease in Women. **Deutsches Ärzteblatt international**, 19 ago. 2019. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0565>

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, maio 2021. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

TANG, Y. et al. Prognosis and Dissection of Immunosuppressive Microenvironment in Breast Cancer Based on Fatty Acid Metabolism-Related Signature. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 843515, 31 mar. 2022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.843515>

THE SWEDISH ORGANISED SERVICE SCREENING EVALUATION GROUP. Reduction in Breast Cancer Mortality from Organized Service Screening with Mammography: 1. Further Confirmation with Extended Data. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 15, n. 1, p. 45–51, 1 jan. 2006. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0349>

VEROPOULOS, K.; CAMPBELL, I.; CRISTIANINI, N. **Controlling the Sensitivity of Support Vector Machines**. 1999. Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/Controlling-the-Sensitivity-of-Support-Vector-Veropoulos-Campbell/44f951f88a82b19f36ccf46768f9c02da86c3ecf>>. Acesso em: 27 jan. 2024

VISSCHER, D. W. et al. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 144, n. 1, p. 205–212, 2014. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2862-5>

WAKS, A. G.; WINER, E. P. Breast Cancer Treatment: A Review. **JAMA**, v. 321, n. 3, p. 288–300, 22 jan. 2019. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>

WALLDEN, B. et al. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. **BMC medical genomics**, v. 8, p. 54, 22 ago. 2015. <https://doi.org/10.1186/s12920-015-0129-6>

WARD, A. V.; ANDERSON, S. M.; SARTORIUS, C. A. Advances in Analyzing the Breast Cancer Lipidome and Its Relevance to Disease Progression and Treatment. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 26, n. 4, p. 399–417, dez. 2021. <https://doi.org/10.1007/s10911-021-09505-3>

WENK, M. R. The emerging field of lipidomics. **Nature Reviews. Drug Discovery**, v. 4, n. 7, p. 594–610, jul. 2005. <https://doi.org/10.1038/nrd1776>

WILKINSON, L.; GATHANI, T. Understanding breast cancer as a global health concern. **The British Journal of Radiology**, v. 95, n. 1130, p. 20211033, 1 fev. 2022. <https://doi.org/10.1259/bjr.20211033>

YAN, F.; ZHAO, H.; ZENG, Y. Lipidomics: a promising cancer biomarker. **Clinical and Translational Medicine**, v. 7, n. 1, p. 21, 30 jul. 2018. <https://doi.org/10.1186/s40169-018-0199-0>

YANG, B. et al. Detection of breast cancer of various clinical stages based on serum FT-IR spectroscopy combined with multiple algorithms. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 33, p. 102199, mar. 2021.

YANG, L. et al. Comprehensive lipid profiling of plasma in patients with benign breast tumor and breast cancer reveals novel biomarkers. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 407, n. 17, p. 5065–5077, jul. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102199>

ZARDAVAS, D. et al. Clinical management of breast cancer heterogeneity. **Nature Reviews. Clinical Oncology**, v. 12, n. 7, p. 381–394, jul. 2015. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.73>

ZHANG, Y. et al. Decreased serum levels of free fatty acids are associated with breast cancer. **Clinica Chimica Acta**, v. 437, p. 31–37, 1 nov. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.07.001>

ZHU, H.; DOĞAN, B. E. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: Summary for Clinicians. **European Journal of Breast Health**, v. 17, n. 3, p. 234–238, jul. 2021. <https://doi.org/10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-4-3>

ZHU, Y. et al. Dedicated breast CT: state of the art-Part I. Historical evolution and technical aspects. **European Radiology**, v. 32, n. 3, p. 1579–1589, mar. 2022. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08179-z>

ZIPINOTTI DOS SANTOS, D. et al. The impact of lipid metabolism on breast cancer: a review about its role in tumorigenesis and immune escape. **Cell communication and signaling: CCS**, v. 21, n. 1, p. 161, 27 jun. 2023. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01178-1>

ZUBOR, P. et al. Why the Gold Standard Approach by Mammography Demands Extension by Multiomics? Application of Liquid Biopsy miRNA Profiles to Breast Cancer Disease Management. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 12, p. 2878, 13 jun. 2019. <https://doi.org/10.3390/ijms20122878>

ZUO, H.; CHEN, C.; SA, Y. Therapeutic potential of autophagy in immunity and inflammation: current and future perspectives. **Pharmacological reports: PR**, v. 75, n. 3, p. 499–510, jun. 2023. <https://doi.org/10.1007/s43440-023-00486-0>

ZUO, Q. et al. Obesity and Postmenopausal Hormone Receptor-positive Breast Cancer: Epidemiology and Mechanisms. **Endocrinology**, v. 162, n. 12, p. bqab195, 1 dez. 2021. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqab195>

APÊNDICE A: Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada “Análise dos constituintes químicos de materiais biológicos por meio de técnicas espectroscópicas para determinação de biomarcadores em mulheres com neoplasias mamárias”, sob a responsabilidade dos pesquisadores Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia (UFU), Prof. Dr. Robinson Sabino Silva, MSc. Donizeti Willian Santos (HC-UFU), Dra. Paula Philbert Lajolo Canto (HC-UFU), Dra. Eva Mendes Monteiro, Dra. Alinne Tatiane Faria Silva (UFU), MSc. Letícia Lopes Dantas Santos (UFU), MSc. Lara de Andrade Marques (UFU), Juliana Carvalho Penha Pereira (HC-UFU) e MSc. Izabella Cristina Costa Ferreira (UFU).

Nesta pesquisa nós buscaremos analisar a constituição química de materiais biológicos (sangue, saliva e tecido) de mulheres com alterações na mama a fim de determinar biomarcadores para fins de diagnóstico, prognóstico e monitoramento do câncer e dos tumores de mama.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pelas pesquisadoras Letícia Lopes Dantas Santos, Alinne Tatiane Faria Silva, Lara de Andrade Marques, Juliana Carvalho Penha Pereira e Izabella Cristina Costa Ferreira no Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia do HCU-UFU, no momento da consulta com o Oncologista, haverá um momento para que decida se deseja participar do estudo.

Na sua participação você será acompanhada em três momentos e fará parte do grupo “neoadjuvante”. Nessa pesquisa responderá a um questionário, que será aplicado pela equipe no dia da consulta no HCU-UFU. Quando você for realizar exames de acompanhamento no HCU-UFU, faremos a coleta de sangue (10 mL) e saliva (2mL). Aproveitaremos a punção realizada pelo profissional do hospital para coleta do sangue, evitando assim que você tenha que ser punccionada apenas para a pesquisa. Nesse mesmo momento, na coleta da saliva será utilizado, apenas, um algodão que ficará por 3 minutos, na sua boca, procedimento bem simples.

Quando você for realizar a cirurgia no setor Clínica Cirúrgica – Ginecologia e Obstetrícia ou Centro Cirúrgico do Hospital de Clínicas de Uberlândia da Universidade Federal de Uberlândia, faremos uma nova coleta de material biológico. Na cirurgia será coletada uma amostra de sangue (10 ml) e uma amostra de tecido da mama (400 mg), materiais retirados normalmente nestes procedimentos e somente uma pequena quantia será utilizada na pesquisa. Uma amostra de saliva (2mL) será coletada, nesse mesmo local e momento, por meio de um pequeno algodão que será colocado em sua boca por 3 minutos, sendo um procedimento bem simples e exclusivo da pesquisa.

Posteriormente a cirurgia quando você for realizar exame de sangue para acompanhamento coletaremos uma amostra de sangue (10 mL) e saliva (2mL). Novamente, aproveitaremos a punção realizada pelo profissional do hospital para coleta do sangue, evitando assim que você tenha que ser punccionada apenas para a pesquisa. Nesse mesmo momento, haverá coleta de saliva pelo procedimento simples citado acima.

Estes materiais serão enviados para o Laboratório de Nanobiotecnologia da Universidade Federal de Uberlândia, ficará sob a responsabilidade dos pesquisadores responsáveis por essa pesquisa e descartados, após realizarmos as análises, ao final do estudo, conforme orienta a resolução CNS 441/11 que regulamenta biorrepositórios. Faremos uma consulta ao seu prontuário para obter as seguintes informações: tipo de tumor, estadiamento, grau, positivo ou negativo para estrogênio, positivo ou negativo para progesterona, positivo ou negativo para HER2, positivo ou negativo para p53, positivo ou negativo para ki67.

Os riscos da pesquisa consistem em estar sujeita a um leve hematoma ou desconforto

no local da pulsão, porém o procedimento será realizado por profissionais qualificados. Há o risco da identificação do participante da pesquisa, porém para sua proteção você será identificado por números. Dessa forma, a equipe executora compromete-se com o sigilo absoluto da identidade dos participantes. Como benefícios destaca-se ter mais conhecimento para melhor orientar programas de prevenção que poderão contribuir para diminuir a ocorrência dessa doença, além de que a possível obtenção de um biomarcador que possibilitará o melhor prognóstico e direcionamento do tratamento.

Você não terá nenhum gasto nem ganho financeiro por participar na pesquisa.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem qualquer prejuízo ou coação. Até o momento da divulgação dos resultados, você também é livre para solicitar a retirada dos seus dados da pesquisa. A retirada do consentimento e saída deste estudo não trará qualquer tipo de prejuízo ou interrupção no seu tratamento. Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você. Em caso de qualquer dúvida ou reclamação a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia, Prof. Dr. Robinson Sabino Silva, MSc. Donizeti Willian Santos, Dra. Paula Philbert Lajolo Canto, Dra. Eva Mendes Monteiro, Dra. Alinne Tatiane Faria Silva, MSc. Letícia Lopes Dantas Santos, MSc. Lara de Andrade Marques, Juliana Carvalho Penha Pereira ou MSc. Izabella Cristina Costa Ferreira. Endereço: Universidade Federal de Uberlândia – Instituto de Genética e Bioquímica – Laboratório de Nanobiotecnologia – Campus Umuarama – Bloco 2E, sala 248 – CEP.: 38400902, Uberlândia, MG. Telefone de contato: (34) 3218-2478. Você poderá também entrar em contato com o CEP - Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos na Universidade Federal de Uberlândia, localizado na Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, campus Santa Mônica – Uberlândia/MG, 38408-100; telefone: 34-3239-4131. O CEP é um colegiado independente criado para defender os interesses dos participantes das pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir para o desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos conforme resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

Uberlândia, _____ de _____ de 20_____.

Assinatura do(s) pesquisador(es)

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Assinatura do participante da pesquisa

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada “Análise dos constituintes químicos de materiais biológicos por meio de técnicas espectroscópicas para determinação de biomarcadores em mulheres com neoplasias mamárias”, sob a responsabilidade dos pesquisadores Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia (UFU), Prof. Dr. Robinson Sabino Silva, MSc. Donizeti Willian Santos (HC-UFU), Dra. Paula Philbert Lajolo Canto (UFU), Dra. Eva Mendes Monteiro, Dra. Alinne Tatiane Faria Silva (UFU), MSc. Letícia Lopes Dantas Santos (UFU), MSc. Lara de Andrade Marques (UFU), Juliana Carvalho Penha Pereira (HC-UFU) e MSc. Izabella Cristina Costa Ferreira (UFU).

Nesta pesquisa nós buscaremos analisar a constituição química de materiais biológicos (sangue, tecido e saliva) de mulheres com neoplasias mamárias a fim de determinar biomarcadores para fins de diagnóstico, prognóstico e monitoramento do câncer e dos tumores de mama.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pelas pesquisadoras Letícia Lopes Dantas Santos, Alinne Tatiane Faria Silva, Eva Mendes Monteiro, Lara de Andrade Marques, Juliana Carvalho Penha Pereira e Izabella Cristina Costa Ferreira no momento em que você estiver aguardando na sala de espera do setor Clínica Cirúrgica – Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Uberlândia da Universidade Federal de Uberlândia (HCU-UFU), e será convidada a participar do estudo podendo ou não aceitar participar.

Na sua participação você será acompanhada em três momentos e fará parte do grupo “adjuvante”. Nessa pesquisa você irá responder a um questionário, que será aplicado pela equipe antes da cirurgia no HCU-UFU. Na cirurgia será coletada uma amostra de sangue (10 ml) e uma amostra de tecido da mama (400 mg), materiais retirados normalmente nestes procedimentos e somente uma pequena quantia será utilizada na pesquisa. Uma amostra de saliva (2mL) será coletada, nesse mesmo local e momento, por meio de um pequeno algodão que será colocado em sua boca por 3 minutos, sendo um procedimento bem simples e exclusivo da pesquisa.

Quando você iniciar o tratamento e for realizar exames de sangue no HCU-UFU, faremos coleta de sangue (10 mL) e saliva (2mL). Aproveitaremos a punção realizada pelo profissional do hospital para coleta do sangue, evitando assim que você tenha que ser punccionada apenas para a pesquisa. Nesse mesmo momento, na coleta da saliva será utilizado, novamente, apenas um algodão por 3 minutos na sua boca, procedimento bem simples.

Por fim, ao final do seu tratamento, quando for realizar exames de sangue no HCU-UFU, faremos coleta de sangue (10 mL) e saliva (2mL). Aproveitaremos a punção realizada pelo profissional do hospital para coleta do sangue, evitando assim que você tenha que ser punccionada apenas para a pesquisa. Nesse mesmo momento, na coleta da saliva será utilizado, novamente, apenas um algodão por 3 minutos na sua boca, procedimento bem simples.

Estes materiais serão enviados para o Laboratório de Nanobiotecnologia da Universidade Federal de Uberlândia, ficará sob a responsabilidade dos pesquisadores responsáveis por essa pesquisa e descartados, após realizarmos as análises, ao final do estudo, conforme orienta a resolução CNS 441/11 que regulamenta biorrepositórios. Faremos uma consulta ao seu prontuário para obter as seguintes informações: tipo de tumor, estadiamento, grau, positivo ou negativo para estrogênio, positivo ou negativo para progesterona, positivo ou negativo para HER2, positivo ou negativo para p53, positivo ou negativo para ki67.

Os riscos da pesquisa consistem em estar sujeita a um leve hematoma ou desconforto no local da punção, porém o procedimento será realizado por profissionais qualificados. Há o risco da identificação do participante da pesquisa, porém para sua proteção você será identificado por números. Dessa forma, a equipe executora compromete-se com o sigilo absoluto da identidade dos participantes. Como benefícios destaca-se ter mais conhecimento

para melhor orientar programas de prevenção que poderão contribuir para diminuir a ocorrência dessa doença, além de que a possível obtenção de um biomarcador que possibilitará o melhor prognóstico e direcionamento do tratamento.

Você não terá nenhum gasto nem ganho financeiro por participar na pesquisa.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem qualquer prejuízo ou coação. Até o momento da divulgação dos resultados, você também é livre para solicitar a retirada dos seus dados da pesquisa. A retirada do consentimento e saída deste estudo não trará qualquer tipo de prejuízo ou interrupção no seu tratamento. Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você. Em caso de qualquer dúvida ou reclamação a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia, Prof. Dr. Robinson Sabino Silva, MSc. Donizeti Willian Santos, Dra. Paula Philbert Lajolo Canto, Dra. Eva Mendes Monteiro, Dra. Alinne Tatiane Faria Silva MSc. Letícia Lopes Dantas Santos, MSc. Lara de Andrade Marques, Juliana Carvalho Penha Pereira ou MSc. Izabella Cristina Costa Ferreira. Endereço: Universidade Federal de Uberlândia – Instituto de Genética e Bioquímica – Laboratório de Nanobiotecnologia – Campus Umuarama – Bloco 2E, sala 248 – CEP.: 38400902, Uberlândia, MG. Telefone de contato: (34) 3218-2478. Você poderá também entrar em contato com o CEP - Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos na Universidade Federal de Uberlândia, localizado na Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, campus Santa Mônica – Uberlândia/MG, 38408-100; telefone: 34-3239-4131. O CEP é um colegiado independente criado para defender os interesses dos participantes das pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir para o desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos conforme resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

Uberlândia, _____ de _____ de 20_____
_____.

Assinatura do(s) pesquisador(es)

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Assinatura do participante da pesquisa

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada “Análise dos constituintes químicos de materiais biológicos por meio de técnicas espectroscópicas para determinação de biomarcadores em mulheres com neoplasias mamárias”, sob a responsabilidade dos pesquisadores Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia (UFU), Prof. Dr. Robinson Sabino Silva, MSc. Donizeti Willian Santos (HC-UFU), Dra. Paula Philbert Lajolo Canto (UFU), Dra. Eva Mendes Monteiro, Dra. Alinne Tatiane Faria Silva (UFU), MSc. Letícia Lopes Dantas Santos (UFU), MSc. Lara de Andrade Marques (UFU), Juliana Carvalho Penha Pereira (HC-UFU) e MSc. Izabella Cristina Costa Ferreira (UFU).

Nesta pesquisa nós buscaremos analisar a constituição química de materiais biológicos (sangue, saliva e tecido) de mulheres com alterações na mama a fim de determinar biomarcadores para fins de diagnóstico, prognóstico e monitoramento do câncer e dos tumores de mama.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pelas pesquisadoras Letícia Lopes Dantas Santos, Alinne Tatiane Faria Silva, Lara de Andrade Marques, Juliana Carvalho Penha Pereira e Izabella Cristina Costa Ferreira no momento em que você estiver aguardando na sala de espera do setor Clínica Cirúrgica – Ginecologia e Obstetrícia ou Centro Cirúrgico do Hospital de Clínicas de Uberlândia da Universidade Federal de Uberlândia (HCU-UFU), e será convidada a participar deste estudo podendo ou não aceitar.

Na sua participação você será acompanhada em dois momentos e poderá se encaixar em um dos três grupos: o grupo denominado “menor risco”, no grupo “doença benigna da mama” ou “controle”, de acordo com seu diagnóstico. Nessa pesquisa você irá responder a um questionário, que será aplicado pela equipe antes da cirurgia no HCU-UFU. Na cirurgia será coletada uma amostra de sangue (10 ml) e uma amostra de tecido da mama (400 mg), materiais retirados normalmente nestes procedimentos e somente uma pequena quantia será utilizada na pesquisa. Uma amostra de saliva (2mL) será coletada, nesse mesmo local e momento, por meio de um pequeno algodão que será colocado em sua boca por 3 minutos, sendo um procedimento bem simples e exclusivo da pesquisa.

Caso você se encaixe no grupo “menor risco” ou “doença benigna da mama”, quando você for realizar exames de sangue para acompanhamento no HCU-UFU, faremos uma nova coleta de sangue (10 mL) e saliva (2mL). Aproveitaremos a punção realizada pelo profissional do hospital para a coleta do sangue, evitando assim que você tenha que ser punccionada apenas para a pesquisa. Nesse mesmo momento, na coleta da saliva será utilizado, novamente, apenas um algodão por 3 minutos na sua boca, procedimento bem simples.

Estes materiais serão enviados para o Laboratório de Nanobiotecnologia da Universidade Federal de Uberlândia, ficará sob a responsabilidade dos pesquisadores responsáveis por esta pesquisa descartados, após realizarmos as análises, ao final do estudo, conforme orienta a resolução CNS 441/11 que regulamenta biorrepositórios. Faremos uma consulta ao seu prontuário para obter as seguintes informações: tipo de tumor, estadiamento, grau, positivo ou negativo para estrogênio, positivo ou negativo para progesterona, positivo ou negativo para HER2, positivo ou negativo para p53, positivo ou negativo para ki67.

Os riscos da pesquisa consistem em estar sujeita a um leve hematoma ou desconforto no local da punção, porém o procedimento será realizado por profissionais qualificados. Há o risco da identificação do participante da pesquisa, porém para sua proteção você será identificado por números. Dessa forma, a equipe executora compromete-se com o sigilo absoluto da identidade dos participantes. Como benefícios destaca-se ter mais conhecimento para melhor orientar programas de prevenção que poderão contribuir para diminuir a ocorrência dessa doença, além de que a possível obtenção de um biomarcador que possibilitará o melhor prognóstico e direcionamento do tratamento.

Você não terá nenhum gasto nem ganho financeiro por participar na pesquisa.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem qualquer prejuízo ou coação. Até o momento da divulgação dos resultados, você também é livre para solicitar a retirada dos seus dados da pesquisa. A retirada do consentimento e saída deste estudo não trará qualquer tipo de prejuízo ou interrupção no seu tratamento. Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você. Em caso de qualquer dúvida ou reclamação a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia, Prof. Dr. Robinson Sabino Silva, MSc. Donizeti Willian Santos, Dra. Paula Philbert Lajolo Canto, Dra. Eva Mendes Monteiro, Dra. Alinne Tatiane Faria Silva, MSc. Letícia Lopes Dantas Santos, MSc. Lara de Andrade Marques, Juliana Carvalho Penha Pereira ou MSc. Izabella Cristina Costa Ferreira. Endereço: Universidade Federal de Uberlândia – Instituto de Genética e Bioquímica – Laboratório de Nanobiotecnologia – Campus Umuarama – Bloco 2E, sala 248 – CEP.: 38400902, Uberlândia, MG. Telefone de contato: (34) 3218-2478. Você poderá também entrar em contato com o CEP - Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos na Universidade Federal de Uberlândia, localizado na Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, campus Santa Mônica – Uberlândia/MG, 38408-100; telefone: 34-3239-4131. O CEP é um colegiado independente criado para defender os interesses dos participantes das pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir para o desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos conforme resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

Uberlândia, _____ de _____ de 20____.

Assinatura do(s) pesquisador(es)

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Assinatura do participante da pesquisa

Apêndice B: Questionário

Questionário de Avaliação dos Fatores de Risco para o Câncer de Mama

Data da avaliação: ____/____/____	
Prontuário:	
Telefone:	Data de Nascimento: ____/____/____
Profissão:	Endereço:
Escolaridade: () 1º grau incomp. () 1º grau comp. () 2º grau incomp. () 2º grau comp. () Nível superior () Analfabeto	
Possui filhos? () Não () Sim Se sim, quantos? () 1 a 2 () 3 a 4 () > 5	
Você amamentou? () Não () Sim Se sim, quanto tempo? () < 6 meses () 6 meses () > 6 meses	
Renda Familiar: () nenhuma () até meio SM () de meio até 1 SM () 1 a 2 SM () 3 a 4 SM () > 4 SM	
Etnia: () Branca () Negra () Indígena () Amarela () Parda	
INFORMAÇÕES SOBRE A DOENÇA E TRATAMENTOS	
Data do diagnóstico:	
História de doenças pregressas: () Não () Sim Se sim quais? _____	
Histórico familiar de câncer de mama ou ovário? () Não () Sim Se sim, quais? _____	
Tratamentos submetidos: () Cirurgia Data: ____/____/____ () Radioterapia Data: ____/____/____ () Quimioterapia Data: ____/____/____ () Hormonioterapia Data: ____/____/____ () Nenhum	
Informações complementares: _____	

ANTECEDENTES PESSOAIS, HÁBITOS E PADRÃO ATUAL
Tabagismo: () Não () Sim Cigarros/dia: Ex tabagista: () Abstém-se há:
Etilismo: () Não () Sim Tipo e quantidade: Ex etilista: () Abstém-se há:
Atividade Física: () Não () Sim. Se sim, qual atividade: _____ Qual o tempo gasto para a prática da atividade física? _____ Há quanto tempo pratica regularmente? _____ Frequência: () Todos os dias - 5 a 7 dias () Dia sim, dia não - 3 a 4 dias () Às vezes - 2 dias ou menos () Nunca Período de prática da atividade física? () Manhã () Tarde () Noite
Ciclo menstrual: Idade da Menarca: _____ Menopausa: () Não () Sim Idade da menopausa: _____
Alteração de peso nos últimos 6 meses: () Nenhuma () Aumentou () Diminuiu Alteração de _____ quilos.
Peso Atual: _____ quilos. Peso Usual: _____ quilos.
Uso de medicamento para dormir ou antidepressivos? () Sim () Não Quais: 1) _____ Freq: _____ x D S M Consome há _____ A M Dose: _____ g mg 2) _____ Freq: _____ x D S M Consome há _____ A M Dose: _____ g mg 3) _____ Freq: _____ x D S M Consome há _____ A M Dose: _____ g mg 4) _____ Freq: _____ x D S M Consome há _____ A M Dose: _____ g mg 5) _____ Freq: _____ x D S M Consome há _____ A M Dose: _____ g mg D: Diária; S: Semanal; M: Mensal.

A: Anos. M: Meses.

DADOS DO PRONTUÁRIO:

Tipo de tumor: _____

Estadio: _____ **Grau:** _____

Positivo ou negativo para estrogênio? _____

Positivo ou negativo para progesterona? _____

Positivo ou negativo para HER2? _____

ANEXO A: Parecer comitê de ética e pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DOS CONSTITUINTES QUÍMICOS DE MATERIAIS BIOLÓGICOS POR MEIO DE TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS PARA DETERMINAÇÃO DE BIOMARCADORES EM MULHERES COM NEOPLASIAS MAMÁRIAS.

Pesquisador: Yara Cristina de Paiva Maia

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 31626620.2.0000.5152

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.796.210

Apresentação do Projeto:

Segundo os pesquisadores:

O objetivo deste estudo consiste em determinar se a análise dos materiais biológicos (soro, plasma, tecido e saliva) por meio de técnicas espectroscópicas e espectrométricas poderão ser utilizada para discriminar mulheres com neoplasia benigna de mama de neoplasias malignas de acordo com características específicas da assinatura espectral de sua composição molecular. Estes materiais serão enviados para o Laboratório de Nanobiotecnologia da Universidade Federal de Uberlândia, ficarão sob a responsabilidade dos pesquisadores responsáveis por essa pesquisa e descartados, após realizarmos as análises, ao final do estudo, conforme orienta a resolução CNS 441/11 que regulamenta biorrepositórios. As variáveis quantitativas serão submetidas ao teste Kolmogorov-Smirnov para verificar o grau de aderência e distribuição normal. O tratamento e a análise de dados serão realizadas utilizando os programas GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) e o Statistical Package of Social Science versão 21.0 (SPSS, IBM, Chicago, IL, USA).

Estas pacientes serão acompanhadas durante o tratamento no hospital de Clínicas de Uberlândia, sendo divididas em cinco grupos. O grupo "adjuvante" (termo utilizado em oncologia para o grupo de mulheres que serão submetidas às terapias cirúrgicas antes de receber a quimioterapia); o

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica

CEP: 38.408-144

UF: MG

Município: UBERLÂNDIA

Telefone: (34)3239-4131

Fax: (34)3239-4131

E-mail: cep@propp.ufu.br

Página 01 de 06