

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**O impacto da pandemia de COVID-19 no diagnóstico, estadiamento e tratamento cirúrgico das pacientes operadas por câncer de mama no Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

**Bibiana Quatrin Tiellet da Silva**

Porto Alegre, 2021

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**O impacto da pandemia de COVID-19 no diagnóstico, estadiamento e  
tratamento cirúrgico das pacientes operadas por câncer de mama no Hospital  
de Clínicas de Porto Alegre**

**Bibiana Quatrin Tiellet da Silva**

Orientadora: Prof. Dra. Lúcia M. Kliemann

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2021

## FICHA CATALOGRÁFICA

## CIP - Catalogação na Publicação

da Silva, Bibiana Quatrin Tiellet  
O impacto da pandemia de COVID-19 no diagnóstico,  
estadiamento e tratamento cirúrgico das pacientes  
operadas por câncer de mama no Hospital de Clínicas de  
Porto Alegre / Bibiana Quatrin Tiellet da Silva. --  
2021.  
51 f.  
Orientador: Lúcia Maria Kliemann.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e  
Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Câncer de mama. 2. Pandemia de COVID-19. 3.  
Diagnóstico e tratamento do câncer de mama. 4.  
Estadiamento patológico e prognóstico. I. Kliemann,  
Lúcia Maria, orient. II. Título.

*Dedico esta pesquisa a todos aqueles que sempre estiveram ao meu lado, mesmo nos momentos de reclusão, que acreditaram nos meus sonhos e que me apoiaram incansavelmente nesta jornada. À minha mãe e à minha irmã, minhas maiores inspirações; ao meu pai e ao seu legado; ao Fernando; aos amigos; ao universo.*



## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos que notaram minhas inseguranças, mas apostaram nas minhas habilidades e permitiram que este momento finalmente chegasse:

À professora Lúcia Maria Kliemann, orientadora, mentora e facilitadora. Obrigada por ter enxergado em mim o que eu mesma não era capaz de ver.

À equipe de mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela oportunidade que tive de conviver com um serviço de excelência, rodeada por profissionais brilhantes.

Aos profissionais do Laboratório de Patologia Cirúrgica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por terem consentido com meu desejo de explorar outros caminhos durante a residência médica.

A todas as pacientes participantes desta pesquisa, sobreviventes da maior crise sanitária e hospitalar já vivenciada pelo nosso sistema de saúde pública.



## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>7</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>9</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>11</b>
<b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>12</b>
1 ESTRATÉGIA DE BUSCA .....	12
2 MAPA CONCEITUAL .....	13
3 CÂNCER DE MAMA .....	14
<b>3.1 Tratamento cirúrgico e terapia adjuvante.....</b>	<b>14</b>
<b>3.2 Estadiamento clínico e patológico .....</b>	<b>16</b>
<b>3.3 Pandemia de COVID-19 e câncer de mama .....</b>	<b>17</b>
<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>20</b>
<b>HIPÓTESE.....</b>	<b>21</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>23</b>
PRINCIPAL .....	23
SECUNDÁRIOS.....	23
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>24</b>
<b>ARTIGO EM INGLÊS.....</b>	<b>28</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>41</b>
<b>PERSPECTIVAS .....</b>	<b>42</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>43</b>



## LISTA DE ABREVIATURAS

- AJCC – American Joint Committee on Cancer
- CEP – Comitê de Ética em Pesquisa
- cM – Estadiamento clínico por presença de metástase
- cN – Estadiamento clínico nodal
- COVID-19 – Doença do coronavírus, ano de 2019
- cT – Estadiamento clínico tumoral
- EC – Estadiamento clínico
- HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- INCA – Instituto Nacional de Câncer
- pM – Estadiamento patológico por presença de metástase
- pN – Estadiamento patológico nodal
- PP – População do período pandemia
- PPP – População do período pré-pandemia
- pT – Estadiamento patológico tumoral
- QT – Quimioterapia
- RDT – Radioterapia
- RS – Rio Grande do Sul
- SPSS – Programa Statistical Package for Social Sciences
- TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- TH – Terapia hormonal

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estatísticas de COVID-19 no Brasil.....	21
Figura 2. Estatísticas de COVID-19 no HCPA.....	21
Figura 3. Resumo dos dados sociodemográficos e anamnésicos.....	47
Figura 4. Teste U de Mann-Whitney .....	48



## RESUMO

**Introdução:** a pandemia de COVID-19 impôs de forma global diferentes desafios aos profissionais e aos sistemas de saúde que, a fim de minimizar risco de exposição e poupar recursos hospitalares, foram forçados a diminuir significativamente procedimentos cirúrgicos não urgentes, incluindo casos oncológicos. **Objetivo:** o objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da pandemia de COVID-19 no diagnóstico, estadiamento patológico e tratamento cirúrgico das pacientes operadas por câncer de mama em um hospital do sul do Brasil, seis meses após o início do *lockdown* no país. **Método:** todas as pacientes operadas pelo Sistema Único de Saúde de outubro de 2020 a março de 2021 foram identificadas e consideradas como população do período pandemia (PP). Essas pacientes foram comparadas com pacientes do mesmo período no ano anterior, denominadas população do período pré-pandemia (PPP). **Resultados:** 105 pacientes foram incluídas na análise; n = 46 e n = 59 no PP e PPP, respectivamente. O tamanho tumoral no período pandemia foi significativamente maior do que no ano anterior ( $p = 0,017$ ), no entanto, não se refletiu em aumento do número de estadiamentos patológicos avançados. **Conclusão:** a pandemia de COVID-19 não impactou negativamente no diagnóstico e prognóstico das pacientes operadas por câncer de mama no HCPA, possivelmente porque o intervalo de tempo médio de espera entre a suspeita, a confirmação e o procedimento cirúrgico se mantiveram inalterados durante o *lockdown*.

**Palavras-chave:** Neoplasia da Mama, Câncer de Mama, COVID-19, Coronavírus, Estadiamento de Neoplasias, Estadiamento Patológico.



## ABSTRACT

**Background:** Due to the challenges imposed by the COVID-19 pandemic and the significant reduction in non-urgent procedures, including oncology cases, the aim of this cross-sectional study was to evaluate the impact on the diagnosis, pathological staging, and surgical treatment of patients who underwent breast cancer surgery in a hospital in Southern Brazil, six months after the onset of the lockdown. **Methods:** All patients operated in our unit from October 2020 to March 2021, were evaluated and considered as the pandemic period population (PP). These patients were compared with patients from the same period in the previous year and considered as the pre-pandemic population (PPP). **Results:** 105 patients were included in the analysis;  $n = 46$  and  $n = 59$  in the PP and PPP respectively. Tumor size was significantly larger in patients undergoing surgery during the lockdown ( $p = 0.017$ ). However, this trend was not reflected in an increased number of advanced pathological stages. **Conclusion:** The present study has shown that the COVID-19 pandemic did not negatively impact in the diagnosis and prognosis of patients operated by breast cancer at the HCPA, possibly because the average waiting time interval between suspicion, confirmation, and surgical procedure remained unchanged during the lockdown.

**Keywords:** Breast Neoplasm, Breast Cancer, COVID-19, Coronavirus, Neoplasm Staging, Pathologic Stage.

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca de artigos para a revisão da literatura foi realizada no PubMed com as seguintes palavras-chave: 1. *breast neoplasm*; 2. *breast cancer*; 3. *COVID-19*; 4. *coronavirus*; 5. *neoplasm staging*; 6. *pathologic stage*.

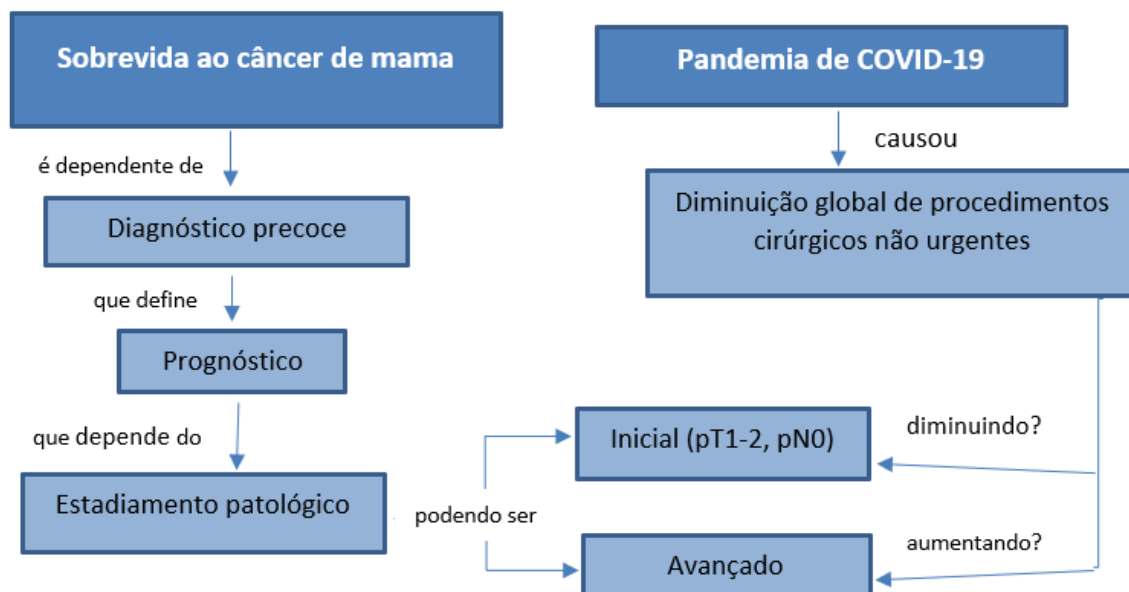
Em relação aos termos *breast neoplasm* e *breast câncer*, foram encontrados 401.423 artigos. Em relação aos termos *COVID-19* e *coronavirus* foram encontrados 199.916 artigos. Em relação aos termos *neoplasm staging* e *pathologic stage* foram encontrados 186.338 artigos.

Cruzando as palavras-chave *breast cancer* com *COVID-19* e *neoplasm staging*, 19 artigos foram encontrados. Em relação ao cruzamento das palavras-chave *breast cancer* com *COVID-19* e *pathologic stage*, 43 artigos foram encontrados.

Foram incluídas também *webpages* do Instituto Nacional do Câncer e da American Cancer Society.

<b>Cruzamento das principais palavras-chave</b>	<b>Número de artigos</b>
<i>Breast cancer or Breast neoplasm and COVID-19</i>	881
<i>Breast cancer and COVID-19 and Neoplasm staging</i>	19
<i>Breast cancer and COVID-19 and Pathologic stage</i>	43

## 2 MAPA CONCEITUAL



A sobrevida ao câncer de mama é dependente do tipo de abordagem diagnóstica, sendo o diagnóstico precoce o principal preditor de bom prognóstico. O prognóstico do câncer de mama é estabelecido através do estadiamento patológico e pode ser classificado como neoplasia em fase inicial, contemplando tumores de até 2,0 cm com ausência de doença metastática para linfonodo axilar, ou em fase avançada, massas tumorais maiores que 2,0 cm e/ou doença metastática.

A pandemia de COVID-19 causou diminuição global de procedimentos cirúrgicos não urgentes, incluindo casos oncológicos. Diante do exposto, o objetivo desta pesquisa foi analisar se a pandemia de COVID-19 diminuiu o número de carcinomas mamários diagnosticados em fases iniciais e, conseqüentemente, aumentou o número de diagnósticos em fases avançadas.



### 3 CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres no mundo todo. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), a estimativa de novos casos para o ano de 2021 era de 66.280, com taxa de mortalidade de 27% em 2019. Segundo a literatura, a sobrevida geral das pacientes diagnosticadas com câncer de mama está relacionada intimamente ao diagnóstico precoce e ao tratamento multidisciplinar [5]. O principal tipo histológico tumoral das neoplasias malignas da mama é o carcinoma ductal, de fenótipo (classificação molecular) Luminal B [8,13], que são os carcinomas receptor de estrogênio positivo com índice proliferativo superior ou igual a 20% [15].

O diagnóstico da neoplasia é feito através de métodos de rastreio ou, se sintomático, com apresentação clínica de lesão palpável, descarga papilar ou retração e alteração da coloração da pele. A investigação consiste em, além de exame clínico, exame de imagem como a mamografia, ultrassonografia ou ressonância magnética. A confirmação diagnóstica é feita através de análise histopatológica da lesão, por biópsia ou exérese tumoral, e é emitida pelo médico patologista que define o tipo histológico e a classificação molecular da neoplasia, direcionando a abordagem terapêutica [14,15].

Devido ao *lockdown*, a realização de mamografias de rastreio diagnóstico foi mundialmente suspensa e/ou postergada durante algum período da pandemia [6,7,8,9,10,11]. No Brasil, o rastreio do câncer de mama é realizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) através de exame mamográfico bienal de pacientes com 50 a 69 anos, sendo de fácil acesso, baixo custo e com alta sensibilidade. O SUS dispõe de número suficiente de máquinas de mamografia para rastrear todas as pacientes na faixa etária de indicação. Todavia, o registro de exames realizados em 2020 foi 55% menor que o esperado [8,21,24].

#### 3.1 Tratamento cirúrgico e terapia adjuvante

A indicação do tipo da abordagem cirúrgica depende principalmente do estadiamento clínico da paciente ao momento do diagnóstico. As possibilidades terapêuticas são divididas em dois tipos de técnicas: cirurgias conservadoras e cirurgias não conservadoras [14].

As técnicas cirúrgicas conservadoras objetivam remover totalmente o tumor providenciando margens livres de lesão e conservando o máximo de tecido mamário possível, podendo ou não estarem associadas à retirada dos linfonodos axilares. São modalidades de conduta conservadora a setorectomia, tumorectomia ou quadrantectomia. A setorectomia é a técnica mais adotada desde o último século [19,20]. É considerada efetiva no tratamento das neoplasias malignas, promove melhores resultados estéticos e tem índices de sobrevida e taxas de recorrência similares aos das mastectomias [21,20,24]. Por consequência, nas fases iniciais da doença, é o procedimento cirúrgico mais adotado, independentemente das características histopatológicas tumorais [8,12,23,38,39].

As técnicas cirúrgicas não conservadoras são indicadas quando não é possível assegurar a obtenção de margens cirúrgicas livres, em função da extensão ou multicentricidade do tumor. São modalidades: adenomastectomia, retirada do tecido mamário com preservação total da pele; mastectomia poupadora de pele e complexo areolopapilar e mastectomia radical, com a retirada da mama, pele e complexo areolopapilar; todas acompanhadas de linfadenectomia axilar e seguidas ou não de procedimento cirúrgico de reconstrução imediato [14].

O tratamento adjuvante do câncer de mama é classificado como sistêmico, quando se utiliza quimioterapia, hormonioterapia e/ou terapia-alvo molecular e local, isoladas ou combinadas. Quando realizado antes da cirurgia curativa, o tratamento sistêmico é chamado de neoadjuvante e tem por objetivo eliminar possíveis micrometástases e reduzir o tamanho tumoral para facilitar a realização da cirurgia da mama, aumentar as possibilidades de tratamento cirúrgico conservador. Após a cirurgia curativa, o tratamento adjuvante sistêmico e/ou local também tem por objetivo eliminar possíveis micrometástases. A radioterapia, quando indicada, é realizada após o procedimento cirúrgico. Por último, o tratamento paliativo é realizado em pacientes com metástases, visando à melhoria da qualidade de vida [14].

Análise estatística de dados pré-pandemia revelam que períodos de atraso acima de 60 dias do dia do diagnóstico ao dia do início do tratamento de carcinomas ductais *in situ* estão associados à progressão de estadiamento patológico. Também foi observado que o uso de terapia hormonal neoadjuvante como estratégia de retardo na abordagem cirúrgica de carcinomas invasivos Receptor de Estrógeno positivos (Luminal A, Luminal B e Luminal B Her2 superexpresso), quando

implementado em estadios clínicos iniciais (EC I-II, N0), é seguro e não altera a sobrevida das pacientes [10,11].

### 3.2 Estadiamento clínico e patológico

O estadiamento clínico (EC) é baseado na apresentação da paciente ao momento do diagnóstico, sendo avaliado tamanho tumoral, comprometimento nodal e presença de metástase a distância. São classificados em: EC 0: contempla cTis N0 M0; EC I: cT1\* N0 M0; EC IIA: cT0 N1 M0/ cT1\* N1 M0/ cT2 N0 M0; EC IIB: cT2 N1 M0/ cT3 N0 M0; EC IIIA: cT0 N2 M0/ cT1\* N2 M0/ cT2 N2 M0/ cT3 N1 ou N2 M0; EC IIIB: cT4 N0, N1 ou N2 M0; EC IIIC: qualquer cT N3 M0; EC IV: qualquer cT, qualquer N, M1. \* cT1 inclui T1mic. São considerados EC em fase inicial EC I-II, N0 [14].

O estadiamento patológico é determinado através da análise macroscópica e microscópica das peças cirúrgicas, com vistas a identificar o tipo do tumor, sua localização e confirmar a presença ou não de metástases, seguindo as normas estabelecidas pela *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, 8ª edição [13]. São classificados em:

- pT: pTis: carcinoma ductal *in situ*, ou seja, lesão não invasiva; pT1mi: tumor menor ou igual a 1,0 mm; pT1a: tumor maior que 1,0 mm e menor ou igual a 5,0 mm; pT1b: tumor maior que 5,0 mm e menor ou igual a 10,0 mm; pT1c: tumor maior que 10,0 mm e menor ou igual a 20,0 mm; pT2: tumor maior que 20,0 mm e menor ou igual a 50,0 mm; pT3: tumor maior que 50,0 mm; pT4: tumor causa ulceração em pele/carcinoma inflamatório; ypT0: Resposta patológica completa à terapia neoadjuvante.

- pN: pN0: ausência de metástase linfonodal; pN0(i+): presença de células tumorais isoladas (menor ou igual a 0,2 mm); pN1mi: micrometástase medindo até 2,0 mm; pN1a: metástase em 1 a 3 linfonodos axilares; pN1b: metástase para linfonodo intramamário ipsilateral; pN1c: pN1a e pN1b combinados; pN2a: metástase em 4 a 9 linfonodos axilares; pN2b metástase para linfonodo intramamário com axila negativa; pN3a: pN1a ou pN2a na presença de pN2b.

- pM: pMx: ausência de metástase à distância confirmada histologicamente; pM1: presença de metástase confirmada histologicamente.

### 3.3 Pandemia de COVID-19 e câncer de mama

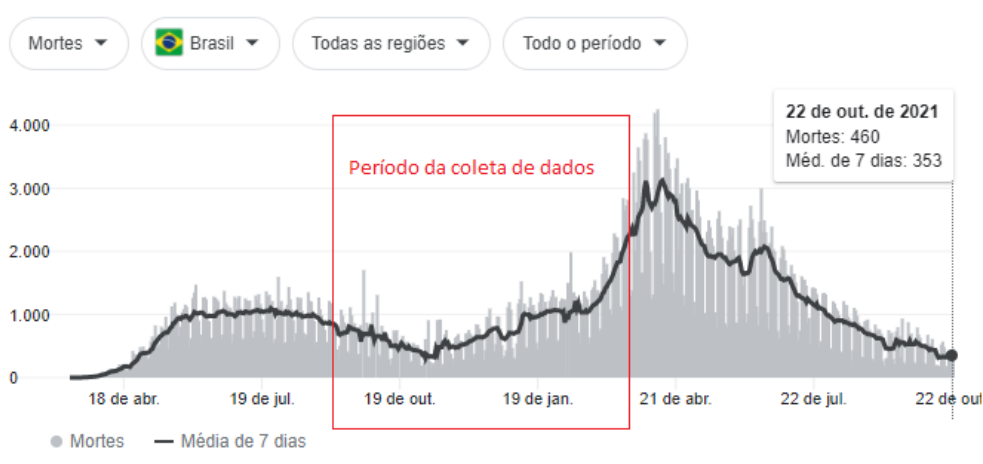
Decretada em 11 de março de 2020, a pandemia de COVID-19 impôs diferentes desafios aos pacientes, profissionais e aos sistemas de saúde em nível global. A fim de minimizar o risco de exposição e poupar recursos hospitalares, tanto humanos quanto materiais, muitos países foram forçados a diminuir significativamente procedimentos cirúrgicos não urgentes, incluindo casos oncológicos [1]. Diferentes medidas de enfrentamento à pandemia de COVID-19 em contexto oncológico foram implementadas ao redor do mundo, a maioria delas fundamentadas em estratificação de prioridade de atendimento baseado no risco de progressão da doença por tempo de atraso diagnóstico e disponibilidade de recursos hospitalares mediante oscilação da ocupação de leitos. O Brasil adotou estratégia focada em distanciamento social e priorização da assistência à saúde [1,2,3,4].

Em março de 2020, o INCA emitiu nota técnica direcionada aos gestores e profissionais de saúde da atenção primária brasileira estabelecendo ações de detecção precoce de câncer que não poderiam ser postergadas mesmo na vigência da pandemia, dentre elas a adesão às diretrizes vigentes de rastreamento [21,25]. Estudos atuais revelam que a maioria dos diagnósticos de câncer de mama realizados após a instalação era em fase sintomática e não por rastreio, como é preconizado. Toss *et al.* [30] demonstraram redução significativa de diagnósticos de carcinoma mamário *in situ* ao final de dois meses de suspensão de mamografias, assim como nos Países baixos, Reino Unido e Norte da Escócia [16,17,12].

## Estatísticas

### Novos casos e mortes

Fonte: [JHU CSSE COVID-19 Data](#) · Última atualização: há 1 dia



A cada dia novos casos informados desde o dia anterior são mostrados · [Sobre esses dados](#)

Figura 1. Estatísticas de COVID-19 no Brasil. Fonte: Johns Hopkins University (CSSE COVID-19). Acessado em 23 out. 2021.

Na imagem, observa-se que o primeiro pico de ascensão de novos casos e mortes em 2020 antecede o início da coleta de dados, ressaltando a significativa redução do número de atendimentos médicos não urgentes, incluindo casos oncológicos, no período pré-coleta.

## Dados Acumulados HCPA - Internações

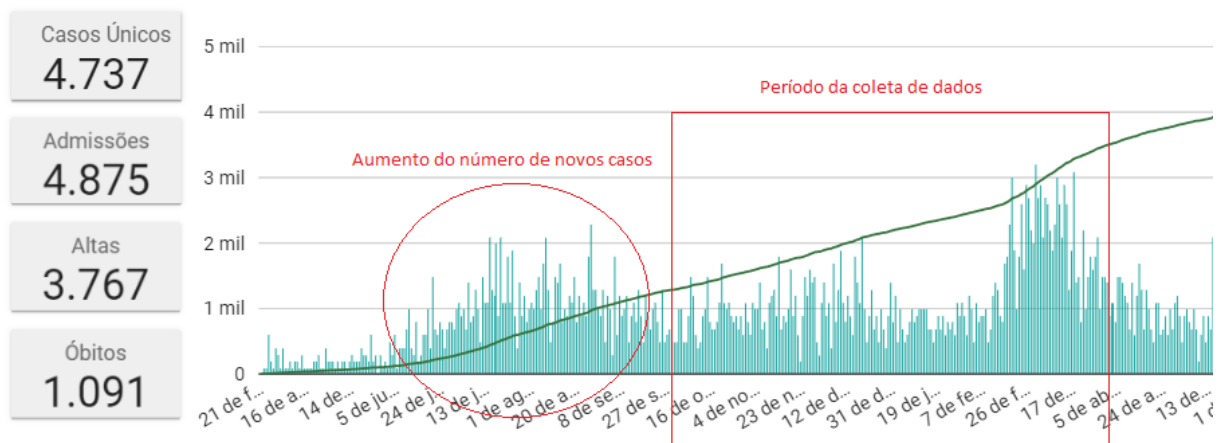


Figura 2. Estatísticas HCPA. Fonte: Site HCPA (*Hotsite Coronavírus*). Acessado em 23 out. 2021.

Assim como nas estatísticas brasileiras, o HCPA também experimentou pico de novos casos com necessidade de internação hospitalar de junho a setembro, período no qual os atendimentos ambulatoriais não urgentes foram suspensos objetivando minimizar o risco de exposição e poupar recursos hospitalares.

## **JUSTIFICATIVA**

A pandemia de COVID-19 trouxe desafios sem precedentes para pacientes, profissionais e sistema de saúde. As medidas de isolamento social e a necessidade de poupar recursos hospitalares têm sido apontadas como causa de atraso no diagnóstico, tratamento e acompanhamento de diferentes neoplasias, entre elas o câncer de mama, neoplasia mais frequente entre as mulheres.

O HCPA é referência em atenção terciária no estado do Rio Grande do Sul (RS) e provê assistência multidisciplinar a pacientes oncológicos de diferentes regiões, sendo responsável pela implementação de estratégias terapêuticas com intenção curativa.

Diante do exposto, faz-se necessário um estudo que avalie o impacto da pandemia de COVID-19 no diagnóstico, tratamento cirúrgico e prognóstico de pacientes com câncer de mama em um serviço de referência terciária no RS, meses após o início do surto do novo coronavírus.

## **HIPÓTESE**

A pandemia de COVID-19 impactou no diagnóstico, estadiamento e tratamento cirúrgico de pacientes operadas por câncer de mama no período de outubro de 2020 a março de 2021.





## OBJETIVOS

### PRINCIPAL

Avaliar o impacto da pandemia de COVID-19 no diagnóstico, estadiamento e tratamento cirúrgico das pacientes operadas por câncer de mama.

### SECUNDÁRIOS

- Avaliar o tempo de espera entre o diagnóstico da neoplasia e o início do tratamento clínico ou cirúrgico no período de outubro de 2020 a março de 2021.
- Avaliar o tempo de espera entre o diagnóstico da neoplasia e o início do tratamento clínico ou cirúrgico entre outubro de 2019 e março de 2020.
- Comparar o tempo de espera entre os períodos.
- Avaliar o impacto da pandemia nos estadiamentos patológicos, comparados ao período pré-pandemia, levando em consideração o uso ou não de terapia neoadjuvante.
- Correlacionar o estadiamento clínico no momento do diagnóstico da neoplasia maligna com o estadiamento patológico da respectiva peça cirúrgica excisada durante a pandemia.
- Avaliar o tamanho tumoral no momento do diagnóstico clínico e comparar com o tamanho tumoral da respectiva peça cirúrgica, levando em consideração o uso ou não de terapia neoadjuvante.
- Avaliar o comprometimento ou não de linfonodos axilares em peças cirúrgicas excisadas, levando em consideração o uso ou não de terapia neoadjuvante.
- Avaliar os principais subtipos de neoplasias malignas no período pré-pandemia e pandemia.
- Avaliar as características sociodemográficas das pacientes encaminhadas ao HCPA por diagnóstico de neoplasia da mama.

## REFERÊNCIAS

1. Sharpless NE. COVID-19 and cancer. *Science*. 2020 Jun 19;368(6497):1290.
2. Curigliano G, Cardoso MJ, Poortmans P, et al. Recommendations for triage, prioritization and treatment of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. *Breast*. 2020;52:8-16.
3. Dietz JR, Moran MS, Isakoff SJ, et al. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. the COVID-19 pandemic breast cancer consortium. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;181(3):487-497.
4. Sternberg C, Andrade TL, Nova APGAV, et al: Oncology practice during COVID-19 pandemic: A fast response is the best response. *Revista da Associação Médica Brasileira* 66:338-344, 2020.
5. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJG, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women *BMJ* 2012; 344:e2718 doi:10.1136/bmj.e2718.
6. Sud A, Torr B, Jones ME, et al: Effect of delays in the 2-week-wait cancer referral pathway during the COVID-19 pandemic on cancer survival in the UK: a modelling study. *Lancet Oncol* 21:P1035-P1044, 2020.
7. van de Haar J, Hoes LR, Coles CE, et al: Caring for patients with cancer in the COVID-19 era. *Nat Med* 26:665-671, 2020.
8. Fonseca GA, Normando PG, Loureiro LVM, Rodrigues REF, Oliveira VA, Melo MDT, Santana IA. Reduction in the number of procedures and hospitalizations and increase in cancer mortality during the COVID-19 pandemic in Brazil. *JCO Glob Oncol*. 2021 Jan;7:4-9. doi: 10.1200/GO.20.00471. PMID: 33405961; PMCID: PMC8081551.
9. Dinmohamed AG, Visser O, Verhoeven RHA, Louwman MWJ, van Nederveen FH, Willems SM, Merks MAW, Lemmens VEPP, Nagtegaal ID, Siesling S. Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic in the Netherlands. *Lancet Oncol*. 2020 Jun;21(6):750-751. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30265-5. Epub 2020 Apr 30. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 May 4; PMID: 32359403; PMCID: PMC7252180
10. Vissio E, Falco EC, Collelli G, Borella F, Papotti M, Scarmozzino A, Cassoni P, Bertero L. Impact of COVID-19 lockdown measures on oncological surgical activity: Analysis of the surgical pathology caseload of a tertiary referral hospital in Northwestern Italy. *J Surg Oncol*. 2021 Jan;123(1):24-31. doi: 10.1002/jso.26256. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33084056.

11. Vanni G, Tazzioli G, Pellicciaro M, et al. Delay in breast cancer treatments during the first COVID-19 lockdown. A multicentric analysis of 432 patients. *Anticancer Res.* 2020;40(12):7119-7125.
12. Romics L, Doughty J, Stallard S, Mansell J, Blackhall V, Lannigan A, Elgammal S, Reid J, McGuigan MC, Savioli F, Tovey S, Murphy D, Reid I, Malyon A, McIlhenny J, Wilson C. A prospective cohort study of the safety of breast cancer surgery during COVID-19 pandemic in the West of Scotland. *Breast.* 2021 Feb;55:1-6. doi: 10.1016/j.breast.2020.11.015. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33285400; PMCID: PMC7687359.
13. American Joint Committee on Cancer. Breast. In: *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York, NY: Springer; 2017:589.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 2. 2019. Accessed at [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) on August 2, 2019.
15. American Joint Committee on Cancer. Breast. In: *AJCC 'Breast Biomarker Reporting Template.'* <https://documents.cap.org/protocols/cp-breast-biomarker-20-1400.pdf>.
16. Filipe MD, van Deukeren D, Kip M, Doeksen A, Pronk A, Verheijen PM, Heikens JT, Witkamp AJ, Richir MC. Effect of the COVID-19 pandemic on surgical breast cancer care in the netherlands: A multicenter retrospective cohort study. *Clin Breast Cancer.* 2020 Dec;20(6):454-461. doi: 10.1016/j.clbc.2020.08.002. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32888855; PMCID: PMC7413119.
17. Gathani T, Clayton G, MacInnes E, Horgan K. The COVID-19 pandemic and impact on breast cancer diagnoses: what happened in England in the first half of 2020. *Br J Cancer.* 2021 Feb;124(4):710-712. doi: 10.1038/s41416-020-01182-z. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33250510; PMCID: PMC7884714.
18. The COVID-19 Pandemic Breast Cancer Consortium. [Accessed Jun 03 2020]. Available at: [https://www.nccn.org/covid-19/pdf/The\\_COVID-19\\_Pandemic\\_Breast\\_Cancer\\_Consortium\\_Recommendations](https://www.nccn.org/covid-19/pdf/The_COVID-19_Pandemic_Breast_Cancer_Consortium_Recommendations):
19. ESMO Management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Breast Cancer. de Azambuja E, Trapani D
20. American College of Surgeons (ACS), evaluated health system and hospitals in three phases by the community adequacy of resources, health workers:
21. Migowski A, Corrêa F. Recomendações para detecção precoce de câncer durante a pandemia de covid-19 em 2021. *Rev. APS* 2021, jan./mar. 2021; 23 (1): 235 – 240.
22. de Pelsemaeker MC, Guiot Y, Vanderveken J, Galant C, Van Bockstal MR. The Impact of the COVID-19 Pandemic and the Associated Belgian Governmental Measures on Cancer Screening, Surgical Pathology and Cytopathology.

Pathobiology. 2021;88(1):46-55. doi: 10.1159/000509546. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32634799; PMCID: PMC7445376.

23. Rocco N, Montagna G, Di Micco R, Benson J, Criscitiello C, Chen L, Di Pace B, Esgueva Colmenarejo AJ, Harder Y, Karakatsanis A, Maglia A, Mele M, Nafissi N, Ferreira PS, Taher W, Tejerina A, Vinci A, Nava M, Catanuto G. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Surgical Management of Breast Cancer: Global Trends and Future Perspectives. *Oncologist*. 2021 Jan;26(1):e66-e77. doi: 10.1002/onco.13560. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33044007; PMCID: PMC7675306.

24. Rodrigues DCN, Freitas-Junior R, Rahal RMS, Correa RDS, Peixoto JE, Ribeiro NV, Ferreira NC, Soares LR. Difficult Access and poor productivity: Mammography screening in Brazil. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019 Jun 1;20(6):1857-1864. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.6.1857. PMID: 31244310; PMCID: PMC7021592.

25. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância (CONPREV). Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede (DIDEPRE). Nota Técnica Rastreamento de câncer durante a pandemia de COVID-19 Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA): 2020;

26. Citgez B, Yigit B, Capkinoglu E, Yetkin SG. Management of Breast Cancer during the COVID-19 Pandemic. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2020 Jun 10;54(2):132-135. doi: 10.14744/SEMB.2020.23326. PMID: 32617049; PMCID: PMC7326681.

27. Danckert B, Falborg AZ, Christensen NL, Frederiksen H, Lyratzopoulos G, McPhail S, Ryg J, Vedsted P, Thomsen LA, Jensen H. Routes to diagnosis and the association with the prognosis in patients with cancer - A nationwide register-based cohort study in Denmark. *Cancer Epidemiol*. 2021 Aug 2;74:101983. doi: 10.1016/j.canep.2021.101983. Epub ahead of print. PMID: 34352658.

28. Smith BL, Nguyen A, Korotkin JE, Kelly BN, Specht MC, Spring LM, Moy B, Isakoff SJ, Gadd MA. A system for risk stratification and prioritization of breast cancer surgeries delayed by the COVID-19 pandemic: preparing for re-entry. *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Oct;183(3):515-524. doi: 10.1007/s10

29. Rahman GA. Breast Conserving Therapy: A surgical Technique where Little can Mean More. *J Surg Tech Case Rep*. 2011 Jan;3(1):1-4. doi: 10.4103/2006-8808.78459. PMID: 22022642; PMCID: PMC3192521.

30. Toss A, Isca C, Venturelli M, Nasso C, Ficarra G, Bellelli V, Armocida C, Barbieri E, Cortesi L, Moschetti L, Piacentini F, Omarini C, Andreotti A, Gambini A, Battista R, Dominici M, Tazzioli G. Two-month stop in mammographic screening significantly impacts on breast cancer stage at diagnosis and upfront treatment in the COVID era. *ESMO Open*. 2021 Apr;6(2):100055. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100055. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33582382; PMCID: PMC7878116.

31. Mendes IS, Da Silveira Souza GA, Das Neves MF, Lima FPS, De Freitas STT, Andrade AO, et al., Impact of mastectomy and breast-conserving surgery on quality of life of women after breast cancer, *Mundo da Saude* 41 (4) (2017) 703–710.

32. Franceschini G, Martin Sanchez A, Di Leone A, Magno S, Moschella F, Accetta C, Masetti R. New trends in breast cancer surgery: a therapeutic approach increasingly efficacy and respectful of the patient. *G Chir.* 2015 Jul-Aug;36(4):145-52. doi: 10.11138/gchir/2015.36.4.145. PMID: 26712068; PMCID: PMC4732583.
33. Fregatti P, Gipponi M, Giacchino M, Sparavigna M, Murelli F, Toni ML, Calabrò MT, Orsino L, Friedman D. Breast Cancer Surgery During the COVID-19 Pandemic: An Observational Clinical Study of the Breast Surgery Clinic at Ospedale Policlinico San Martino - Genoa, Italy. *In Vivo.* 2020 Jun;34(3 Suppl):1667-1673. doi: 10.21873/invivo.11959. PMID: 32503827; PMCID: PMC8378036.
34. Cavalcante FP, Novita GG, Millen EC, Zerwes FP, de Oliveira VM, Sousa ALL, Freitas Junior R. Management of early breast cancer during the COVID-19 pandemic in Brazil. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Nov;184(2):637-647. doi: 10.1007/s10549-020-05877-y. Epub 2020 Aug 16. PMID: 32803637; PMCID: PMC7429139.
35. Alaidy Z, Mohamed A, Euhus D. Breast cancer progression when definitive surgery is delayed. *Breast J.* 2021 Apr;27(4):307-313. doi: 10.1111/tbj.14177. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33501676.
36. Largillier R, Ferrero JM, Doyen J, Barriere J, Namer M, Mari V, Courdi A, Hannounlevi JM, Ettore F, Birtwisle-Peyrottes I, Balu-Maestro C, Marcy PY, Raoust I, Lallement M and Chamorey E: Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 19: 2012-2019, 2008. PMID: 18641006. DOI: 10.1093/annonc/mdn424
37. Freitas R Júnior, Nunes RD, Martins E, Curado MP, Freitas NMA, Soares LR, Oliveira JC. Prognostic factors and overall survival of breast cancer in the city of Goiania, Brazil: a population-based study. *Rev Col Bras Cir.* 2017 Sep-Oct;44(5):435-443. English, Portuguese. doi: 10.1590/0100-69912017005003. PMID: 29019571.
38. Laohavinij S, Ruikchuchit K, Maneechavakajorn J. Survival and prognostic factors of stage I-III breast cancer. *J Med Assoc Thai.* 2013 Mar;96 Suppl 3:S23-34. PMID: 23682519.
39. Tiezzi DG, Cirurgia conservadora no câncer de mama, *Rev Bras Ginecol e Obstet.* 29 (8) (2007) 428–434. doi: 10.1590/S0100-72032007000800008.
40. Francescangeli F, De Angelis ML, Zeuner A. COVID-19: a potential driver of immune-mediated breast cancer recurrence? *Breast Cancer Res.* 2020 Oct 30;22(1):117. doi: 10.1186/s13058-020-01360-0. PMID: 33126915; PMCID: PMC7598231.
41. Au L, Boos LA, Swerdlow A, Byrne F, Shepherd STC, Fendler A, Turajlic S; CAPTURE investigators. Cancer, COVID-19, and Antiviral Immunity: The CAPTURE Study. *Cell.* 2020 Oct 1;183(1):4-10. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.005. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32979319; PMCID: PMC7470737.

**ARTIGO EM INGLÊS****The impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis, staging, and surgical treatment of breast cancer operated patients in a hospital in Southern Brazil<sup>1</sup>**

## AUTHOR NAMES

Bibiana Quatrin Tiellet da Silva<sup>1</sup>Lúcia Kliemann, PhD<sup>2</sup>.

## AFFILIATIONS

1- Postgraduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Department of Surgical Pathology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, Porto Alegre, RS, 90035-90, Brazil  
Electronic address: [bibianatiellet@gmail.com](mailto:bibianatiellet@gmail.com)

2- Postgraduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Department of Surgical Pathology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, Porto Alegre, RS, 90035-90, Brazil.

## ABSTRACT

**Background:** Due to the challenges imposed by the COVID-19 pandemic and the significant reduction in non-urgent procedures, including oncology cases, the aim of this cross-sectional study was to evaluate the impact on the diagnosis, pathological staging, and surgical treatment of patients who underwent breast cancer surgery in a hospital in Southern Brazil, six months after the onset of the lockdown. **Methods:** All patients operated in our unit from October 2020 to March 2021, were evaluated and considered as the pandemic period population (PP). These patients were compared with patients from the same period in the previous year and considered as the pre-pandemic population (PPP). **Results:** 105 patients were included in the analysis; n = 46 and n = 59 in the PP and PPP respectively. Tumor size was significantly larger in patients undergoing surgery during the lockdown ( $p =$

---

<sup>1</sup> Artigo submetido ao periódico *Journal Cancer Epidemiology* em 21 de novembro de 2021.

0.017). However, this trend was not reflected in an increased number of advanced pathological stages. **Conclusion:** The present study has shown that the COVID-19 pandemic did not negatively impact in the diagnosis and prognosis of these patients, possibly because the average waiting time interval between suspicion, confirmation, and surgical procedure remained unchanged during the lockdown.

Keywords: Breast Neoplasm, Breast Cancer, COVID-19, Neoplasm Staging, Pathologic Stage.

## INTRODUCTION

The coronavirus disease (COVID-19) imposed different challenges to patients, professionals, and healthcare systems at a global level. To reduce the risk of exposure and maintain both human and hospital resources, many countries were forced to significantly reduce non-urgent surgical procedures, including oncology cases [1]. Since breast cancer is the most common cancer among woman, specialists from all over the world quickly proposed guidelines and recommendations for screening, diagnosing, and conducting the treatment of those patients during the COVID-19 pandemic, aiming to reduce the delay in diagnosis [2,3]. Brazil adopted a strategy focused on social distancing and prioritization of health care [4].

The prognosis of malignant breast cancer is closely related to an early approach, and multidisciplinary treatment [5]. In Brazil, the number of registrations of screening tests in 2020 was 50% lower than expected for the period from March to May of the same year, and mammograms registered a 55% lower rate [6], which could lead to a possible late diagnosis, more advanced pathological staging, and subsequently, a worse prognosis [7].

In Italy, the total number of cancer surgeries performed in the first three months of the COVID-19 pandemic was reduced by 11.8%. The most significant reduction was in breast surgeries, which had a decrease of more than 30% of procedures. However, in terms of pathological staging and clinical presentation of neoplasms no statistically significant difference between the pre and pandemic groups was observed [7,8].

Nonetheless, another cohort study conducted from March to May 2020 showed that most diagnoses (52.9%) were made in symptomatic women, and not by



screening method as recommended. Tumor size was significantly larger than those diagnosed during the pre-pandemic period, reflecting higher percentages of pT2 – pT4 pathological staging [9].

Therefore, this research evaluated the impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis, staging, and surgical treatment of breast cancer operated patients in a hospital in Southern Brazil, months after the start of the pandemic, comparing data from patients operated in the same period last year.

## MATERIALS AND METHODS

A cross-sectional study was carried out based on data collection from electronic medical records of operated patients at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), an institution considered a reference in multidisciplinary tertiary care in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. Due to the challenges imposed by social isolation measures, and the significant reduction in non-urgent care and procedures during the COVID-19 pandemic, two populations of interest were established from the period in which they underwent surgical treatment for breast cancer via the Unified Health System (Sistema Único de Saúde - SUS) at HCPA:

1. Pre-pandemic period population (PPP): Patients who underwent diagnostic or curative surgical treatment, and had an anatomopathological case report issued by the institution from October 2019 to March 2020.

2. Pandemic period population (PP): Patients who underwent diagnostic or curative surgical treatment, and had an anatomopathological case report issued by the institution from October 2020 to March 2021.

The exclusion criteria were: diagnosis of benign neoplasm; surgical reconstruction; axillary dissection; delayed diagnosis by the patient's choice; and absence of documentation in the electronic medical record of the variable of interest "tumor size" in imaging examination, suspected diagnosis, or before the beginning of any type of therapeutic approach.

The variables of interest: type of diagnosis, whether by screening or symptomatic; date of suspected diagnosis by imaging examination with respective tumor measurement; date of diagnostic confirmation by anatomopathological examination; tumor histological type; clinical staging at diagnosis, pathological staging, and molecular classification according to the guidelines of the American

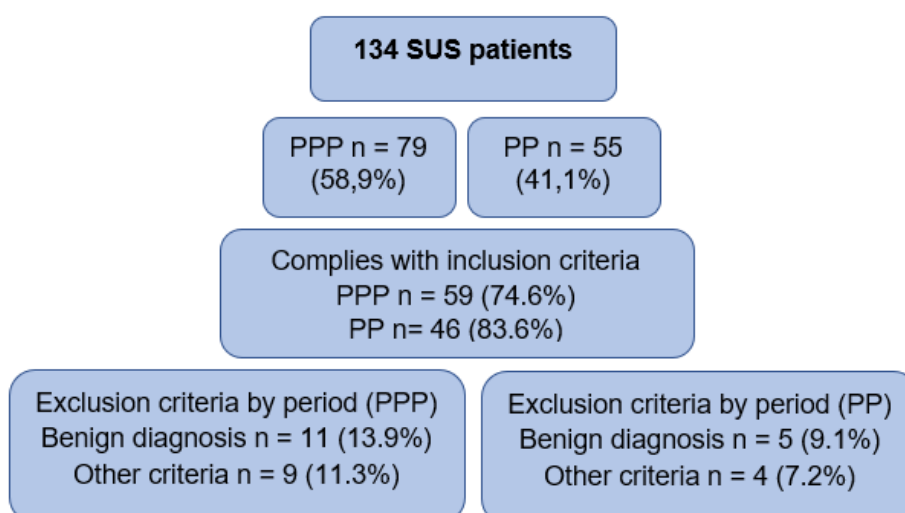
Cancer Society [10,11,12]; date and type of surgical procedure adopted; type of cancer treatment initially adopted; and sociodemographic data, such as age, race, marital status, and educational stage. The dates were defined in months and described in the elapsed time between diagnostic suspicion, confirmation, and surgical procedure.

All collected data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences Program (SPSS – version 28.0). Descriptive statistical analysis of frequency distribution, proportions, and associations were established using the chi-square test. To determine the distribution of data between the independent groups, the Shapiro-Wilk test was applied, followed by the Mann-Whitney U test for comparison of means, at a pre-established confidence level of 95% ( $p < 0.05$ ).

## RESULTS AND DISCUSSION

During the proposed period, 134 women with breast neoplasms were operated by the SUS at the HCPA, ( $n = 79$ ) from October 2019 to March 2020; and ( $n = 55$ ) from October 2020 to March 2021. Of this total, 29 patients (21.6%) were excluded ( $n = 15$ ) due to a diagnosis of benign disease; and ( $n = 14$ ) due to other criteria, totaling 105 patients included in the analysis; ( $n = 59$ ) operated in PPP and ( $n = 46$ ) operated in PP, as shown in Figure 1.

Figure 1. Population and exclusion criteria.



PPP: Pre-pandemic period population; PP: Pandemic period population.

Although there was no statistically significant difference between the groups, there was a reduction in the number of surgeries performed during the pandemic, and a reduction in the number of benign diagnoses compared to PPP ( $p = 0.175$ ). Similar results regarding this decrease in procedures could be observed in Northern Italy (11.8% reduction in all oncologic surgical procedures and 31.9% in breast cancer cases); and in the Netherlands ( $p = 0.173$ ) [7,13].

Due to the lockdown, the performance of diagnostic screening mammograms was worldwide suspended and/or postponed for some period of the pandemic [6,8,13,14,15,16]. In Brazil, breast cancer screening is performed by SUS through a biennial mammographic examination of patients aged 50 to 69 years old. According to the literature, SUS has enough mammography machines to screening all patients in the indicated age group. However, the record of exams performed in 2020 was 55% lower than expected, [8,9] resulting in lower chances of diagnoses in the early stages.

In March 2021, the Brazilian National Cancer Institute (Instituto Nacional de Câncer, INCA) issued a technical note aimed at managers and primary health care professionals, establishing early cancer detection actions that could not be postponed even during the pandemic, among them adherence to current screening guidelines [17].

The present study showed that almost two-thirds of all patients operated at the HCPA were symptomatic at the time of diagnostic confirmation (65.7%), with even higher rates during the pandemic (73.9%), although  $p > 0.05$ . Similar data were found in Scotland (64.8%) and can be expected for other countries such as China, Italy, Iran, Spain, Portugal, and the United States [9,18].

The higher frequency of symptomatic diagnostic testing is reflected in a small percentage of diagnoses of breast carcinoma in situ (6.7%), which did not change with the onset of the pandemic. In turn, Toss et al. [23] demonstrated a significant reduction of carcinoma in situ after two months of discontinuation of mammograms ( $p = 0.0021$ ), as well as showed in a cohort study carried out in Northern Scotland ( $p = 0.057$ ) [19].

The mean age of patients was 54 years old: minimum age of 28 years old and maximum of 80 years old in PPP; and minimum age of 24 years old and maximum of 79 years old in PP. There was no statistically significant difference between the groups regarding sociodemographic and anamnestic data such as age ( $p = 0,141^d$ ),

ethnicity ( $p = 0,162^a$ ), educational stage ( $p = 0,380^a$ ), family history of cancer ( $p = 1,000^c$ ), smoker ( $p = 1,000^c$ ), history of previous cancer ( $p = 0,135^c$ ), presence, and type of comorbidity ( $p = 0,945^c$ ), <sup>a</sup>Fisher's exact test; <sup>b</sup>Pearson chi-squared test; <sup>c</sup>Continuity correction; <sup>d</sup>Shapiro-Wilk test, age expressed as mean and standard deviation.

The frequency distribution of tumor histological types between the groups was similar to the literature, with a predominance of ductal carcinoma [8]; 89.5% of the carcinomas were estrogen receptor-positive (ER+), and the most frequent molecular type is Luminal B Her-2 negative (50.5%).

In this study, the most frequently type of surgical procedure in both groups was sectorectomy (66.7%), a conservative surgical technique that aims to completely remove the tumor, providing free margins and conserving as much breast tissue as possible [20,21]. This technique was the most adopted surgical procedure in the early stages of the disease, both at the HCPA and in different European countries, even during the pandemic and regardless of the tumor histological type [6,9,22].

Tumor size on imaging examination was similar between the groups, with a minimum measurement of 0.0 cm in PPP, referred to diagnoses of suspicious lesions in a screening exam which were later diagnosed with carcinoma in situ ( $n = 4$ ). This similarity was reflected in the predominance of patients in early clinical stages in both groups ( $p = 0.575$ ), more than 85% of patients were in early clinical stages (CS 0, I, IIA, and IIB). Data on tumor characteristics, clinical staging at diagnosis, and adopted therapies are shown in table 1.

The tumor size of the surgical specimen, as in other countries, was significantly larger in patients operated during the pandemic in HCPA ( $p = 0.017$ ) [8,7,9,23,25]. However, the measure was not reflected in a significant increase in the number of more advanced pathological staging (tumors  $> 2$  cm) pT2 - pT4 ( $p = 0.554$ ), nor in an increase in the frequency of positive lymph nodes ( $p = 0.434$ ), or distant metastasis ( $p = 1.000$ ). Details on the pathological tumor and nodal staging can be seen in table 2.

Table 1. Frequencies of tumor characteristics, comparison of groups using the chi-square test for association.

	PPP (n = 59)		PP (n = 46)		TOTAL (n = 105)		p value
	n	%	n	%	n	%	
<b>Type of Diagnosis</b>							0.175 <sup>c</sup>
Screening	24	40.7	12	59.3	36	34.3	
Symptomatic	35	59.3	34	73.9	69	65.7	
<b>Histological Type</b>							0.606 <sup>a</sup>
Ductal Carcinoma NST*	50	84.7	33	78.3	86	81.4	
Lobular Carcinoma	4	6.8	6	13.0	10	9.5	
Special type	5	8.5	4	8.7	9	8.6	
<b>Molecular Classification</b>							0.192 <sup>a</sup>
Luminal A	17	28.8	10	21.7	27	25.7	
Luminal B Her-2 negative	24	40.7	29	63.0	53	50.5	
Luminal B Her-2 positive	10	16.9	4	8.7	14	13.3	
Her-2 positive	3	5.1	2	4.3	5	4.8	
Triple negative	5	8.5	1	2.2	6	6.7	
<b>Adjuvant Therapy</b>							0.210 <sup>a</sup>
Yes, before surgery	26	44.1	16	34.8	42	40.0	
Yes, after the surgery	30	50.8	30	65.2	60	57.1	
No	3	5.1	0	0.0	3	2.9	
<b>Type of Surgery</b>							0.732 <sup>a</sup>
Radical mastectomy	10	16.9	7	15.2	17	16.2	
Nipple-sparing mastectomy	2	3.4	3	6.5	5	4.8	
Adenomastectomy	6	10.2	7	15.2	13	12.4	
Sectorectomy	41	69.5	29	63.0	70	66.7	
<b>Clinical Staging (CS)</b>							0.575 <sup>a</sup>
CS 0	4	6.8	3	6.5	7	6.7	
CS I	19	32.2	16	34.8	35	33.3	
CS IIA	17	28.8	17	37.0	34	32.4	
CS IIB	9	15.3	5	10.9	14	13.3	
CS IIIA	9	15.3	3	6.5	12	11.4	
CS IIIB	0	0.0	1	2.2	1	1.0	
CS IIIC	0	0.0	1	2.2	1	1.0	
CS IV	1	1.7	0	0.0	1	1.0	

<sup>a</sup>Fisher's exact test; <sup>b</sup>Pearson chi-squared test; <sup>c</sup>Continuity correction;

PPP: Pre-pandemic period; PP: pandemic period; NST\*: no special type;

**CS:** Clinical Staging; **early-stage breast cancer:** contemplates CS 0 – IIB.

Table 2. Frequency of tumoral and nodal pathological staging (8th Edition, AJCC) between the groups, group comparison through the chi-square test for association.

		PPP	PP	Total			PPP	PP	Total		
pTis	n	4	7	7	<i>p</i> value	pN0	n	37	27	64	<i>p</i> value
	%	6.8	6.7	6.7			%	62.7	58.7	61.0	
pT1mi	n	3	3	3		pN0(i+)	n	1	0	1	
	%	5.1	2.9	2.9			%	1.7	0.0	1.0	
pT1a	n	6	9	9		pN1mi	n	1	0	1	
	%	10.2	8.6	8.6			%	1.7	0.0	1.0	
pT1b	n	7	9	9		pN1a	n	15	14	29	
	%	11.9	8.6	8.6			%	25.4	30.4	27.6	
pT1c	n	17	35	35		pN1b	n	0	1	1	
	%	28.8	33.3	33.3			%	0.0	2.2	1.0	
pT2	n	16	31	31		pN2a	n	5	2	7	
	%	27.1	29.5	29.5			%	8.5	4.3	6.7	
pT3	n	3	6	6		pN3a	n	0	2	2	
	%	5.1	5.7	5.7			%	0.0	4.3	1.9	
pT4b	n	0	1	1							
	%	0.0	1.0	1.0							
pT4d	n	0	1	1							
	%	0.0	1.0	1.0							
ypT0	n	3	3	3							
	%	5.1	2.9	2.9							

	PPP	PP		PPP	PP	
	Median (cm)		<i>p</i> value	Median (cm)		<i>p</i> value
IMG*	2.31	2.52		SPEC**	1.91	
min	0.0	0.5		min	0.0	0.3
max	9.0	9.0		max	6.0	8.5

<sup>a</sup>Fisher's exact test; <sup>b</sup> Mann-Whitney U test; IMG\*: tumor size on imaging examination; SPEC\*\*: tumor size of the surgical specimen.

Toss et al. [17] demonstrated a significant increase in the number of positive lymph nodes at the clinical diagnosis 2 months after the suspension of screening mammograms ( $p = 0.035$ ), as well as Lee et al. ( $p = 0.049$ ), and Vanni et al. ( $p = 0.031$ ) [8], who in addition to observing the number of positive lymph nodes, reported

an increase in the number of pN2 patients (presence of metastases in 4 or more axillary lymph nodes, 2% vs. 8%; although  $p < 0.05$ ). These findings are alarming as lymph node involvement is associated with a worse prognosis and a reduction in overall survival at 5 and 10 years [8,25, 26, 27].

The average waiting time between diagnostic suspicion and confirmation by anatomopathological examination, as well as the waiting time between confirmation and surgical procedure, were similar between groups ( $p = 0.451$  and  $p = 0.083$ , respectively). Most patients had diagnostic confirmation within 2 months, however, there was a greater number of patients with prolonged time ( $> 5$  months) in PP, as shown in figure 2. In this sample, the non-progression of the disease may be related to the average waiting time interval between suspicion, confirmation, and surgical procedure, which remained unchanged during the COVID-19 pandemic [6,7,8].

## CONCLUSION

Although this research was carried out in a small portion of the population, the analysis showed that almost one semester after the beginning of the COVID-19 pandemic in Southern Brazil, social isolation measures did not negatively impact the diagnosis, treatment, and prognosis of patients operated by breast cancer at the HCPA. These data are in accordance with the world population, especially with European countries that have a public health system like the Brazilian one.

## ETHICAL ASPECTS

CAAE Study N°. 43827221.5.0000.5327, approved by the Research Ethics Committee of HCPA under N°. 4.591.051 on March 15, 2021.

## CONFLICTS OF INTEREST

The Authors declare no conflicts of interest regarding this study.

## REFERENCES

1. Sharpless NE. COVID-19 and cancer. *Science*. 2020 Jun 19;368(6497):1290.
2. Curigliano G, Cardoso MJ, Poortmans P, et al. Recommendations for triage, prioritization and treatment of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. *Breast*. 2020;52:8-16.
3. Dietz JR, Moran MS, Isakoff SJ, et al. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. the COVID-19 pandemic breast cancer consortium. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;181(3):487-497.
4. Sternberg C, Andrade TL, Nova APGAV, et al: Oncology practice during COVID-19 pandemic: A fast response is the best response. *Revista da Associação Médica Brasileira* 66:338-344, 2020.
5. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJG, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women *BMJ* 2012; 344:e2718 doi:10.1136/bmj.e2718.
6. Fonseca GA, Normando PG, Loureiro LVM, Rodrigues REF, Oliveira VA, Melo MDT, Santana IA. Reduction in the number of procedures and hospitalizations and increase in cancer mortality during the COVID-19 pandemic in Brazil. *JCO Glob Oncol*. 2021 Jan;7:4-9. doi: 10.1200/GO.20.00471. PMID: 33405961; PMCID: PMC8081551.
7. Dinmohamed AG, Visser O, Verhoeven RHA, Louwman MWJ, van Nederveen FH, Willems SM, Merx MAW, Lemmens VEPP, Nagtegaal ID, Siesling S. Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic in the Netherlands. *Lancet Oncol*. 2020 Jun;21(6):750-751. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30265-5. Epub 2020 Apr 30. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 May 4; PMID: 32359403; PMCID: PMC7252180.
8. Vissio E, Falco EC, Collemi G, Borella F, Papotti M, Scarmozzino A, Cassoni P, Bertero L. Impact of COVID-19 lockdown measures on oncological surgical activity: Analysis of the surgical pathology caseload of a tertiary referral hospital in Northwestern Italy. *J Surg Oncol*. 2021 Jan;123(1):24-31. doi: 10.1002/jso.26256. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33084056.
9. Vanni G, Tazzioli G, Pellicciaro M, et al. Delay in breast cancer treatments during the first COVID-19 lockdown. A multicentric analysis of 432 patients. *Anticancer Res*. 2020;40(12):7119-7125.
10. American Joint Committee on Cancer. Breast. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017:589.



11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 2. 2019. Accessed at [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) on August 2, 2019.
12. American Joint Committee on Cancer. Breast. In: AJCC 'Breast Biomarker Reporting Template.' <https://documents.cap.org/protocols/cp-breast-biomarker-20-1400.pdf>.
13. Filipe MD, van Deukeren D, Kip M, Doeksen A, Pronk A, Verheijen PM, Heikens JT, Witkamp AJ, Richir MC. Effect of the COVID-19 pandemic on surgical breast cancer care in the netherlands: A multicenter retrospective cohort study. *Clin Breast Cancer*. 2020 Dec;20(6):454-461. doi: 10.1016/j.clbc.2020.08.002. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32888855; PMCID: PMC7413119.
14. de Pelsemaeker MC, Guiot Y, Vanderveken J, Galant C, Van Bockstal MR. The Impact of the COVID-19 Pandemic and the Associated Belgian Governmental Measures on Cancer Screening, Surgical Pathology and Cytopathology. *Pathobiology*. 2021;88(1):46-55. doi: 10.1159/000509546. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32634799; PMCID: PMC7445376.
15. Rocco N, Montagna G, Di Micco R, Benson J, Criscitiello C, Chen L, Di Pace B, Esgueva Colmenarejo AJ, Harder Y, Karakatsanis A, Maglia A, Mele M, Nafissi N, Ferreira PS, Taher W, Tejerina A, Vinci A, Nava M, Catanuto G. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Surgical Management of Breast Cancer: Global Trends and Future Perspectives. *Oncologist*. 2021 Jan;26(1):e66-e77. doi: 10.1002/onco.13560. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33044007; PMCID: PMC7675306.
16. Rodrigues DCN, Freitas-Junior R, Rahal RMS, Correa RDS, Peixoto JE, Ribeiro NV, Ferreira NC, Soares LR. Difficult Access and poor productivity: Mammography screening in Brazil. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019 Jun 1;20(6):1857-1864. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.6.1857. PMID: 31244310; PMCID: PMC7021592.
17. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância (CONPREV). Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede (DIDEPRE). Nota Técnica Rastreamento de câncer durante a pandemia de COVID-19 Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA): 2020.
18. Breast Screening Working Group (WG2) of the Covid-19 and Cancer Global Modelling Consortium, Figueroa JD, Gray E, et al. The impact of the Covid-19 pandemic on breast cancer early detection and screening. *Prev Med*. 2021;151:106585. doi:10.1016/j.ypmed.2021.106585.
19. Romics L, et al. A Prospective Cohort Study of the Safety of Breast Cancer Surgery During COVID-19 Pandemic in the West of Scotland. *Breast*. 2021;55:1-6. PubMed PMID: 33285400.
20. Rahman GA. Breast Conserving Therapy: A surgical Technique where Little can Mean More. *J Surg Tech Case Rep*. 2011 Jan;3(1):1-4. doi: 10.4103/2006-8808.78459. PMID: 22022642; PMCID: PMC3192521.

21. Mendes IS, Da Silveira Souza GA, Das Neves MF, Lima FPS, De Freitas STT, Andrade AO, et al., Impact of mastectomy and breast-conserving surgery on quality of life of women after breast cancer, *Mundo da Saude* 41 (4) (2017) 703–710.
22. Fregatti P, Gipponi M, Giacchino M, Sparavigna M, Murelli F, Toni ML, Calabrò MT, Orsino L, Friedman D. Breast Cancer Surgery During the COVID-19 Pandemic: An Observational Clinical Study of the Breast Surgery Clinic at Ospedale Policlinico San Martino - Genoa, Italy. *In Vivo*. 2020 Jun;34(3 Suppl):1667-1673. doi: 10.21873/invivo.11959. PMID: 32503827; PMCID: PMC8378036.
23. Toss A, Isca C, Venturelli M, Nasso C, Ficarra G, Bellelli V, Armocida C, Barbieri E, Cortesi L, Moschetti L, Piacentini F, Omarini C, Andreotti A, Gambini A, Battista R, Dominici M, Tazzioli G. Two-month stop in mammographic screening significantly impacts on breast cancer stage at diagnosis and upfront treatment in the COVID era. *ESMO Open*. 2021 Apr;6(2):100055. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100055. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33582382; PMCID: PMC7878116.
24. Alaidy Z, Mohamed A, Euhus D. Breast cancer progression when definitive surgery is delayed. *Breast J*. 2021 Apr;27(4):307-313. doi: 10.1111/tbj.14177. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33501676.
25. Largillier R, Ferrero JM, Doyen J, Barriere J, Namer M, Mari V, Courdi A, Hannounlevi JM, Ettore F, Birtwisle-Peyrottes I, Balu-Maestro C, Marcy PY, Raoust I, Lallement M and Chamorey E: Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 19: 2012-2019, 2008. PMID: 18641006. DOI: 10.1093/annonc/mdn424.
26. Freitas R Júnior, Nunes RD, Martins E, Curado MP, Freitas NMA, Soares LR, Oliveira JC. Prognostic factors and overall survival of breast cancer in the city of Goiania, Brazil: a population-based study. *Rev Col Bras Cir*. 2017 Sep-Oct;44(5):435-443. English, Portuguese. doi: 10.1590/0100-69912017005003. PMID: 29019571.
27. Laohavinij S, Ruikchuchit K, Maneechavakajorn J. Survival and prognostic factors of stage I-III breast cancer. *J Med Assoc Thai*. 2013 Mar;96 Suppl 3:S23-34. PMID: 23682519.



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa se propôs a analisar o impacto da pandemia de COVID-19 na condução do diagnóstico e tratamento cirúrgico das pacientes operadas por câncer de mama no HCPA, seis meses após o início da implementação das medidas de isolamento social. Uma vez instalada, a pandemia reduziu ou interrompeu completamente, pelo menos por algum período, os atendimentos médicos não urgentes em esfera global.

Diante desta interrupção, muitos pesquisadores, nos quais nós incluímos, enfrentaram dificuldades em conduzir seus estudos, principalmente por perda de seguimento em casos de estudos longitudinais. Desta forma, em fevereiro de 2021, tornou-se necessária alteração do tema de pesquisa<sup>2</sup> e optou-se por explorar a pandemia de COVID-19 no contexto nas neoplasias malignas mamárias.

É importante salientar que o HCPA é um serviço de referência em atenção terciária no RS e, através desta pesquisa, identificamos que a forma de apresentação e tratamento das pacientes oncológicas da instituição se assemelha à de países europeus, em vigência ou não da pandemia. No entanto, lamentavelmente identificamos o aumento da medida tumoral nas peças cirúrgicas analisadas durante a pandemia, mas que não se refletiram em estadiamentos patológicos mais avançados.

Acreditamos que, por questões operacionais e mais especificamente pela necessidade de adequação da pesquisa à nova lei geral de proteção de dados (Lei Nº 13.709), que nos impôs obrigatoriedade de aplicação de TCLE de forma remota, houve importante dificuldade de acesso às pacientes, resultando em uma amostra pequena. Acreditamos que se tivéssemos um período de coleta prolongado teríamos tido uma amostra mais robusta e teríamos identificado alterações nos estadiamentos patológicos.

---

<sup>2</sup> Até fevereiro de 2021, a pesquisa tinha como tema “Avaliação da satisfação pessoal de pacientes mastectomizadas por neoplasia maligna da mama antes e após a reconstrução do complexo areolopapilar com tatuagem no HCPA”, um estudo observacional tipo coorte prospectiva que foi interrompido pela perda de segmento ambulatorial, uma vez que as consultas passaram a ser por telemedicina devido à pandemia de COVID-19.

## **PERSPECTIVAS**

Embora a amostra desta pesquisa seja pequena, os resultados demonstram que a comunidade do HCPA está de acordo com a população mundial no cenário dos carcinomas mamários diagnosticados durante a pandemia. No entanto, devido às medidas de isolamento, a forma de acompanhamento das pacientes foi afetada de diferentes maneiras, como, por exemplo, os atendimentos presenciais, sempre que possível, passaram a ser realizados de forma remota a fim de reduzir o risco de contaminação intra-hospitalar.

Estudos atuais demonstram que a hipóxia tecidual causada pela síndrome respiratória aguda relacionada à COVID-19 é responsável por morte celular com superprodução de citocinas inflamatórias que agravam ainda mais o microambiente tecidual, podendo contribuir no escape imunológico cursando com possível recidiva tumoral. Ainda, a diminuição das visitas presenciais pode ter impactado no seguimento oncológico das pacientes, inclusive na identificação precoce de eventual recidiva tumoral, que, como se sabe, ocorre mais frequentemente nos primeiros meses de tratamento [40,41].

Diante do exposto, sugere-se a necessidade de seguimento destas pacientes nos próximos anos a fim de avaliar a repercussão da pandemia na sobrevida geral delas. A equipe de pesquisadoras almeja continuar acompanhando estas mulheres e avança a possibilidade de um novo estudo prospectivo desta amostra, assim como a possibilidade de fazer desta pesquisa um estudo multicêntrico.

## ANEXOS

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: O impacto da pandemia de COVID-19 no diagnóstico, estadiamento e tratamento cirúrgico das pacientes operadas por câncer de mama no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar se a pandemia de COVID-19 impactou de alguma maneira no diagnóstico e tratamento cirúrgico das pacientes que fizeram cirurgia por câncer na mama. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Patologia Cirúrgica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar o convite para participar da pesquisa, gostaríamos de sua autorização para acessar o prontuário e consultar as seguintes informações: idade, etnia, estado civil, profissão, presença de outras doenças, informações sobre o diagnóstico, consulta aos resultados de exames (imagem e anatomopatológico), data da cirurgia e se fez algum tipo de tratamento além da cirurgia.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são relacionados à chance de quebra de sigilo.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são o entendimento do impacto da pandemia de COVID-19 no tratamento do câncer de mama.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a

identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas em relação a esta pesquisa ou a este Termo, antes de decidir participar você poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Lucia Maria Kliemann, pelo telefone (51) 3359-8313, pesquisadora assistente Bibiana Quatrin Tiellet da Silva, pelo mesmo telefone ou no Laboratório de Patologia e Citologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), situado no subsolo, de segunda à sexta, das 8h às 21h. Também através do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, email cep@hcpa.edu.br ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Este Termo foi enviado aos participantes por meio eletrônico. Os pesquisadores armazenarão registro eletrônico (arquivo, imagem ou áudio) da concordância em participar do estudo.

Sugere-se que os participantes armazenem este arquivo eletrônico (salvar imagem ou arquivo em pdf.) ou ainda imprimam este Termo.

## ROTEIRO DE CONTATO TELEFÔNICO

Bom dia/Boa tarde, o meu nome é Bibiana Quatrin Tiellet da Silva, sou médica pesquisadora do projeto que está sendo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre intitulado “O impacto da pandemia de COVID-19 no diagnóstico, estadiamento e tratamento cirúrgico das pacientes operadas por câncer de mama no Hospital de Clínicas de Porto Alegre”

Poderia falar com a Sra \_\_\_\_\_ . O objetivo do projeto é avaliar o impacto da pandemia de COVID-19 no tratamento do câncer de mama.

Estou ligando para convidar a senhora a participar desta pesquisa, pois verificamos que você realizou cirurgia da mama no Hospital de Clínicas com a equipe da Mastologia e o seu laudo foi emitido pelo Laboratório de Patologia do Hospital.

Se tiver interesse em participar, você terá que permitir acesso ao seu prontuário.

Ressaltamos que caso não tenha interesse em participar, isto não interfere em nada no seu atendimento ou em consultas e exames já agendados.

Se estiver de acordo, perguntar em qual contato de preferência gostaria de receber o Termo de Compromisso Livre e Esclarecido do projeto, onde constam as informações detalhadas.

Contato para envio do TCLE (email/Whatsapp/mensagem):

Você gostaria de participar: ( ) Sim

( ) Não

Se aceitar, mas preferir responder por telefone em outro momento:

- Pedir que informe qual o melhor momento para realizar a entrevista por telefone.

Retorno em \_\_\_\_\_

Se não aceitar, agradecer pelo tempo e atenção.

Perguntar se a pessoa possui mais alguma dúvida e ressaltar que os contatos dos pesquisadores e do CEP estão no Termo enviado.

Pesquisador responsável: Lucia Maria Kliemann.

Contato disponibilizado:(51) 3359-8313

Dados a serem preenchidos pelo pesquisador depois da ligação:

Participante:

Dia da ligação:

Hora da ligação:



Gravação da ligação ( ) Sim ( ) Não

Pesquisador que realizou a ligação: \_\_\_\_\_

Assinatura do Pesquisador: \_\_\_\_\_

Figura 3. Resumo dos dados sociodemográficos e anamnésicos; Teste Qui-quadrado de associação ( $p > 0,05$ )

CARACTERÍSTICAS	PPP (n = 59)		PP (n = 46)		TOTAL (n = 105)		p valor
	n	%	n	%	n	%	
<b>Cor da pele</b>							0,162 <sup>a</sup>
Branca	53	89,8	38	82,6	91	86,7	
Preta	4	6,8	7	15,2	11	10,5	
Parda	2	3,4	0	0	2	1,9	
Amarela	0	0,0	1	2,2	1	1,0	
<b>Estado Civil</b>							0,375 <sup>b</sup>
Casada	21	35,6	20	43,5	41	39,0	
Solteira	21	35,6	15	32,6	36	34,3	
Viúva	5	8,5	7	15,2	12	11,4	
Divorciada	11	18,6	3	6,5	14	13,3	
<b>Escolaridade</b>							0,380 <sup>a</sup>
Primeiro Grau Incompleto	21	35,6	14	30,4	35	33,3	
Primeiro Grau Completo	9	15,3	13	28,3	22	21,0	
Segundo Grau incompleto	6	10,2	1	2,2	7	6,7	
Segundo Grau completo	14	23,7	10	21,7	24	22,9	
Superior Incompleto	3	5,1	4	8,7	7	6,7	
Superior Completo	6	10,2	4	8,7	10	9,5	
<b>Comorbidade</b>							0,945 <sup>c</sup>
Sim	40	67,8	30	65,2	70	66,7	
Não	19	32,2	16	34,8	35	33,3	
<b>Tabagista</b>							1,000 <sup>c</sup>
Sim	11	18,6	8	17,4	19	18,1	
Não	48	81,4	38	82,6	86	81,9	1,000 <sup>c</sup>
<b>História familiar</b>							
Sim	21	35,6	16	34,8	37	35,2	
Não	38	64,4	30	65,2	68	64,8	
<b>Neoplasia prévia</b>							0,135 <sup>a</sup>
Sim, mama	6	10,2	11	23,9	17	16,2	
Sim, outra	3	5,1	3	6,5	6	5,7	
Não	50	84,7	32	69,6	82	78,1	
<b>Idade</b>	53,6 +- 10,94		54,5 +- 14,25		54,0 +- 12,44		0,141 <sup>d</sup>

Figura 4. Teste U de Mann-Whitney comparando as médias de tamanhos tumorais entre os grupos, demonstrando diferença estatística significativa ( $p = 0,017$ ).

