

UNIVERSIDADE CANDIDO MENDES – UCAM  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA OPERACIONAL E  
INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL  
CURSO DE MESTRADO EM PESQUISA OPERACIONAL E  
INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL

LEONARDO FRANÇA MOTTA

**PROGNÓSTICO DE MULHERES PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA  
EXCLUÍDAS DO RASTREAMENTO RECOMENDADO PELO MINISTÉRIO DA  
SAÚDE DO BRASIL**

CAMPOS DOS GOYTACAZES

2019

UNIVERSIDADE CANDIDO MENDES – UCAM  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA OPERACIONAL E  
INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL  
CURSO DE MESTRADO EM PESQUISA OPERACIONAL E  
INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL

Leonardo França Motta

**PROGNÓSTICO DE MULHERES PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA  
EXCLUÍDAS DO RASTREAMENTO RECOMENDADO PELO MINISTÉRIO DA  
SAÚDE DO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Operacional e Inteligência Computacional, da Universidade Candido Mendes – Campos/RJ, para obtenção do grau de MESTRE EM PESQUISA OPERACIONAL E INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL.

Orientador: Prof. Israel Alecrin, D.Sc.

CAMPOS DOS GOYTACAZES  
OUTUBRO DE 2019

## CATALOGAÇÃO NA FONTE

Preparada pela Biblioteca da **UCAM – CAMPOS** 017/2020

Motta, Leonardo França.

Prognóstico de mulheres portadoras de câncer de mama excluídas do rastreamento recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil. / Leonardo França Motta. – 2019.

56 f.

Orientador: Israel Alecrin.

Dissertação de Mestrado em Pesquisa Operacional e Inteligência Computacional – Universidade Candido Mendes – Campos. Campos dos Goytacazes, RJ, 2019.

Referências: f. 52-56.

1. Neoplasia de mama. 2. Câncer de mama. I. Universidade Candido Mendes – Campos. II. Título.

CDU – 618.19-006

Bibliotecária Responsável: Flávia Mastrogirólamo CRB 7ª-6723

Leonardo França Motta

**PROGNÓSTICO DE MULHERES PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA  
EXCLUÍDAS DO RASTREAMENTO RECOMENDADO PELO MINISTÉRIO DA  
SAÚDE DO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Operacional e Inteligência Computacional, da Universidade Candido Mendes – Campos/RJ, para obtenção do grau de MESTRE EM PESQUISA OPERACIONAL E INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL.

Aprovado em 18 de outubro de 2019.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Israel Alecrin, D.Sc. – orientador  
UNIVERSIDADE CANDIDO MENDES

---

Prof. Eduardo Shimoda, D.Sc.  
UNIVERSIDADE CANDIDO MENDES

---

Prof.<sup>a</sup> Marcia Caldas, D.Sc.  
FACULDADE DE MEDICINA DE CAMPOS – FMC/Campos

CAMPOS DOS GOYTACAZES, RJ

2019

Às minhas esposa e filha, pelo apoio, pelo carinho, pela confiança e pela paciência durante este período de estudo para minha formação.

## AGRADECIMENTOS

A Deus Pai, Todo Poderoso, em primeiro lugar, pela saúde, disposição e força de vontade para seguir em frente com os meus objetivos e concluir mais uma etapa da minha vida.

À minha mãe, Arly (*in memoriam*), que não está mais presente entre nós, mas que me ensinou a enfrentar as dificuldades que possam surgir ao longo da vida com fé e confiança em Deus.

À minha esposa, Katia, e à minha filha, Isabelle, por todo amor e força, por acreditarem e confiarem em mim durante o desafio de fazer e de concluir o mestrado, apoio fundamental para me dar forças para continuar. Agradeço também a compreensão pelos tempos de ausência dirigidos ao estudo.

Aos amigos, João Bousquet (*in memoriam*), Bruno Cortez e Felipe Bussadi, e aos meus irmãos, Gil e Luiz, que sempre me estimularam e torceram pela conclusão do mestrado.

Ao meu orientador, Dr. Israel Alecrin, por sua boa vontade, paciência, conhecimentos e dedicação em me orientar nesta dissertação.

Aos professores, agradeço pelos ensinamentos que me foram passados ao longo do curso, que foram, são e serão muito importantes para minha vida profissional. Em particular, agradeço ao professor Eduardo Shimoda, pela presteza e disponibilidade com que sempre me atendeu quanto às minhas dúvidas e direcionamentos.

Aos funcionários, em especial à Cida, pelo cuidado, simpatia e boa vontade para me ajudar a resolver as questões burocráticas do curso.

E a todos que, direta ou indiretamente, colaboraram para a realização deste trabalho.

“Pedi e vos será dado! Procurai e encontrareis! Batei e a porta vos será aberta! Pois todo aquele que pede recebe, quem procura encontra, e a quem bate, a porta será aberta”.

(Mt. 7-8)

## RESUMO

### PROGNÓSTICO DE MULHERES PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA EXCLUÍDAS DO RASTREAMENTO RECOMENDADO PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL

O câncer de mama é a neoplasia mais comum entre as mulheres e a principal causa de morte. As evidências atuais demonstram que sua incidência tem aumentado em pacientes mais jovens e idosas em, aproximadamente, 22%. O exame padrão-ouro para o rastreamento desse câncer é a mamografia. No Brasil, as diretrizes do Ministério da Saúde recomendam o rastreio para mulheres entre 50 e 69 anos com intervalos de dois em dois anos. O objetivo deste estudo foi avaliar o prognóstico de mulheres com neoplasia maligna de mama excluídas do rastreamento de câncer de mama recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil, comparando-as com as que fazem o rastreamento (*screening*). A metodologia do estudo é do tipo documental e exploratório de dados de prontuários de 346 pacientes atendidas no Hospital Escola Álvaro Alvim (HEAA), cujos dados levantados são referentes às variáveis sociodemográficas; estadiamento clínico; características histopatológicas e imuno-histoquímicas; tipos de tratamento realizados; e curvas de sobrevivência. Todas as pacientes faziam o *screening* da neoplasia maligna de mama, e foram divididas em três grupos: mulheres com menos de 50 anos, mulheres entre 50 e 69 anos de idade, e outro grupo de mulheres com mais de 70 anos. O tipo histológico mais frequente foi o do tipo ductal e grau histológico 2. O estadiamento clínico predominante no momento da primeira consulta foi  $\geq$  II. Os fatores sociodemográficos, como menarca, idade da menopausa, número de filhos, amamentação não apresentaram diferença estatística entre os grupos. Em relação às características imuno-histoquímicas, encontrou-se que a maioria dos tumores tinham receptores de estrogênio positivo e HER-2/neu negativo, porém sem diferença estatística. A curva de sobrevivência não demonstrou diferença estatística entre os grupos de mulheres com menos de 50 anos, entre 50 e 69 anos e com mais de 70 anos de idade. O prognóstico de mulheres excluídas do *screening* de câncer de mama é semelhante ao das que participam do rastreamento recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil, e tem a mesma curva de sobrevivência quando comparadas com as que são incluídas no rastreamento.

Palavras-chave: Neoplasia de mama em jovens. Idosas. Rastreamento. Câncer de mama.

## ABSTRACT

### PROGNOSIS OF WOMEN SUFFERING FROM BREAST CANCER EXCLUDED FROM THE SCREENING RECOMMENDED BY THE HEALTH MINISTRY OF BRAZIL

Breast cancer is the most common neoplasm among women and the leading cause of death. Current evidence indicates its incidence has increased in younger and older patients in about 22%. The gold standard exam to screening for breast cancer is mammography. In Brazil, the guidelines of the Health Ministry recommend screening for women between 50 and 69 years of age every two years. Objectives: Evaluation of the prognosis of women with breast cancer excluded from screening for breast cancer as recommended by the Health Ministry of Brazil, comparing them with those who are screened. Methods: A documentary and exploratory study of data from medical records of 346 patients assisted at the *Hospital Escola Álvaro Alvim* (HEAA, in Portuguese), with data related to sociodemographic variables; clinical staging; histopathological and immunohistochemical characteristics; types of treatments used; and survival curves. All patients underwent breast cancer screening and were divided into three groups: women under 50 years of age, women between 50 and 69 years of age, and another group of women over 70 years of age. Results: The most frequent histological type was the ductal one and histological grade 2. The predominant clinical stage at the time of the first appointment was  $\geq$  II. Sociodemographic factors, such as menarche, age at menopause, number of children, breastfeeding, showed no statistical difference among the groups. With respect to immunohistochemical characteristics, it was evidenced that most tumors had positive estrogen receptors and negative HER-2/neu, but no statistical difference. Survival curve did not reveal any statistical difference between the groups of women under 50 years of age, between 50 and 69 years of age, and over 70 years of age. Conclusion: The prognosis of women excluded from screening for breast cancer is similar to that of women participating in screening recommended by the Health Ministry of Brazil, with the same survival curve when comparing to those who are included in screening.

Keywords: Breast neoplasia in young women. Elderly women. Screening. Breast cancer.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1- Comparação das idades médias de menarca nas diferentes faixas etárias estudadas em pacientes com câncer de mama. Não se verificaram diferenças entre os grupos ( $p>0,05$ ). Fonte: próprio autor.....34
- Figura 2- Comparação das idades médias de menopausa das pacientes com câncer de mama nas diferentes faixas etárias estudadas. (\*) Verificou-se que o grupo “<50” entrou na menopausa mais precocemente quando comparado aos outros grupos ( $p<0,05$ ). Fonte: próprio autor .....34
- Figura 3- Comparação do número de gestações em pacientes com câncer de mama nas diferentes faixas etárias estudadas. (\*) Identifica diferença significativa ( $p<0,05$ ). Fonte: próprio autor.....35
- Figura 4: Análise de sobrevivência entre as três faixas etárias. Não se verificou diferença na curva de sobrevivência entre as faixas etárias estudadas ( $p>0,05$ ). Fonte: próprio autor.....39

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Comparação dos diversos estadios clínicos e suas frequências nas diferentes faixas etárias do estudo em mulheres com câncer de mama.....	31
Tabela 2- Comparação dos diversos tipos histológicos de câncer de mama e sua frequência nas diferentes faixas etárias em mulheres com câncer de mama. ....	32
Tabela 3- Comparação dos diversos graus histológicos (GH) do câncer de mama e suas frequências nas diferentes faixas etárias.....	33
Tabela 4- Comparação da presença de linfonodos positivos nas pacientes com câncer de mama e suas frequências nas diferentes faixas etárias. ....	33
Tabela 5- Comparação da presença da amamentação em pacientes com câncer de mama entre as diferentes faixas etárias.....	35
Tabela 6- Comparação do histórico familiar de câncer de mama entre as diferentes faixas etárias. ....	36
Tabela 7- Comparação do exame imunohistoquímico (RE, RP e HER-2/neu) entre as diferentes faixas etária em mulheres com câncer de mama. ....	36
Tabela 8- Comparação dos laudos da mamografia das mulheres com câncer de mama entre .....	37
Tabela 9- Tratamento eleito: quimioterapia neo, quimioterapia adj, radioterapia nas faixas etárias em estudo. ....	38
Ao se compararem as frequências dos diferentes tipos de cirurgia nas diferentes faixas etárias estudadas, constatou-se a mesma proporção em todos os grupos ( $\text{Chi}^2=8,701$ ; $\text{gl}=12$ ; $\text{p}=0,728$ ), sendo o tipo de cirurgia com maior frequência a mastectomia, tendo, no geral, valor médio de proporção aproximado de 76,6% (Tabela 10).....	38
Tabela 11- Comparação dos tipos de cirurgia para câncer de mama entre as diferentes faixas etárias em mulheres com câncer de mama.....	38
Tabela 12- Comparação do desfecho de tratamento entre as diferentes faixas etárias nas mulheres com câncer de mama. ....	39

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BRCA1 *breast cancer 1*

CA câncer

CDI carcinoma ductal infiltrante

CDIS carcinoma ductal *in situ*

CHI<sup>2</sup> qui-quadrado

RC radiologia computadorizada

RD radiologia digital

EC estadio clínico

EUA Estados Unidos da América

EX PRÉ OP exame pré-operatório

FREQ frequência

GH grau histológico

GL grau de liberdade

HEAA Hospital Escola Álvaro Alvim

HER-2/neu *human epidermal growth factor receptor-type 2* (receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano)

IHQ imuno-histoquímico

IMC índice de massa corpórea

INCA Instituto Nacional de Câncer

MMG mamografia

N número de mulheres estudadas

P valor

QT quimioterapia

QT ADJ quimioterapia adjuvante

QT NEO quimioterapia neo-adjuvante

RE receptor de estrogênio

RM ressonância magnética

RP receptor de progesterona

RT radioterapia

SUS Sistema Único de Saúde

TH tipo histológico

UNACON Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia

VPP valor preditivo positivo

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
1.1	OBJETIVOS .....	19
1.1.1	Objetivo geral .....	19
1.1.2	Objetivos específicos.....	19
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>20</b>
<b>3</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>27</b>
3.1	Critérios de inclusão .....	27
3.2	Critérios de exclusão .....	27
3.3	Amostra da pesquisa .....	28
3.4	Variáveis do estudo a serem levantadas .....	28
3.5	Exames realizados que constam nos prontuários .....	28
3.5.1	Mamografia.....	28
3.5.2	Exame histopatológico e imuno-histoquímico.....	29
3.6	Análises estatísticas .....	29
3.7	Aspectos éticos .....	30
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>31</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>40</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>51</b>
	REFERÊNCIAS.....	52

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia mais comum entre as mulheres e o segundo câncer mais encontrado no mundo (ZERWES *et al.*, 2011), sendo a principal causa de morte entre o sexo feminino e o tipo de câncer de maior incidência em 140 países (SOUZA *et al.*, 2015).

A incidência mundial de câncer de mama corresponde a 22%, e de óbitos, a 13%, o que equivale, aproximadamente, a sete milhões de mulheres que morrem por causa dessa doença. As estimativas de incidência para 2020 aumentarão em 50% (SOUZA *et al.*, 2017).

Nos Estados Unidos da América (EUA), a mortalidade por neoplasia de mama é a mais alta entre todas as neoplasias malignas que acometem a mulher (SILVEIRA, 2012).

As evidências científicas demonstram que o câncer de mama é multifatorial e que o aumento de sua incidência se deve, particularmente, ao aumento da expectativa de vida; aos hábitos alimentares; às mudanças sociodemográficas, antropométricas; às funções reprodutiva e hormonais; e ao estilo de vida (HANKINSON; COLDITZ; WILLETT, 2004; VICTORA *et al.*, 2011; MALTA; SILVA JR. *et al.*, 2014).

Sua incidência vem aumentando significativamente, e as estimativas para 2019 são de 59.700 novos casos, representando 29,5% de todos os cânceres, excluindo os cânceres de pele. Apesar do avanço nas várias modalidades de tratamento multidisciplinar, tem-se observado um aumento significativo de óbitos nas últimas três décadas, com a ocorrência de 16.069 casos em 2016 (INCA, 2019).

O exame de maior acurácia para a detecção precoce de câncer de mama é a mamografia (MMG). Quando esta é inconclusiva, categoria zero, complementa-se, então, com exame de ultrassonografia e/ou ressonância magnética (RM) (SOUZA *et al.*, 2017).

O Sistema Único de Saúde (SUS) preconiza o exame mamográfico de rastreamento nas mulheres entre os 50 e 69 anos de idade, com intervalos dados de dois em dois anos. Já a Sociedade Brasileira de Mastologia e o Colégio Brasileiro de Radiologia orientam as mulheres a realizarem a MMG, anualmente, nas idades de 40 a 69 anos (ALMEIDA; ZEFERINO, 2013).

O rastreamento de câncer de mama, quando realizado com eficiência, diminui significativamente a morbidade e a mortalidade (CHALA; SHIMIZU; MORAES, 2011).

As diretrizes norte-americanas norteadoras de rastreamento do câncer de mama recomendam que seja realizada a MMG a partir dos 40 anos, com intervalos anuais ou bianuais (Jeferson, 2002; *American College of Radiology, National Cancer Institute* e da *American Cancer Society*). A Organização Mundial de Saúde, a Europa e a Oceania recomendam o rastreamento a partir dos 50 anos de idade (CHALA; SHIMIZU; MORAES, 2011).

Em 2005, nos Estados Unidos, metade das mulheres com câncer de mama tinha mais de 65 anos, e, para 2015, esperava-se um aumento de 30%. Já a Suíça tem maior prevalência desse câncer, pois a expectativa de vida é muito alta, sendo as idosas 12% do total de casos no país (SOUZA *et al.*, 2015).

A MMG tem maior acurácia para detectar o câncer de mama em mulheres idosas do que nas mais jovens (SANTOS *et al.*, 2011), sendo a idade da paciente, no momento do diagnóstico, o fator preditivo de maior relevância na avaliação de risco (MOURA; BAIA JUNIOR, 2013).

Quando realizada a MMG e diagnosticada a doença precocemente, o câncer de mama em mulheres idosas proporciona tratamentos menos agressivos; por essa razão, esse exame não deve ser negligenciado. Importante é observar as comorbidades, a limitação da expectativa de vida e o estado geral comprometido, uma vez que são fatores que impossibilitam a radioterapia (RT) e o tratamento sistêmico, acarretando, com isso, inadequados tratamentos para as mulheres idosas, com prejuízo da sobrevida global, impossibilitando-as de ficarem livres da doença (SILVA *et al.*, 2013).

A expectativa de vida no Brasil aumentou significativamente nas últimas décadas, o que levou a um aumento da longevidade, gerando um crescimento expressivo no número de novos casos de câncer de mama nesse grupo de mulheres. De fato, a idade é o maior fator de risco para todos os cânceres e, como se não bastasse esse agravante, as limitações a certas modalidades de tratamento e a exclusão dos programas de rastreamento têm, como consequência, elevado impacto negativo no seu prognóstico (SILVA *et al.*, 2013).

Verificou-se que mulheres com mais de 70 anos fazem poucos exames de MMG, devido ao déficit cognitivo avançado, à expectativa de vida inferior a cinco anos e a comorbidades importantes. Assim sendo, não são beneficiadas com o rastreamento da MMG, devendo ser desaconselhadas a fazê-lo de forma rotineira (SILVA *et al.*, 2013).

Algumas sociedades médicas não recomendam em que idade deve-se parar de fazer o rastreamento por meio da MMG, sendo a decisão individual, baseando-se na saúde global e na longevidade estimada da paciente (CHALA; SHIMIZU; MORAES, 2011; TESAROVA, 2013).

Nas últimas décadas, tem-se observado uma incidência maior do câncer de mama também em mulheres jovens, antes dos 35 anos de idade (OLIVEIRA FILHO *et al.*, 2011). Pode-se constatar esse fato ao se perceber que Portugal, Espanha e Austrália registraram aumento do câncer de mama em jovens (RICCI, 2011).

Desreux (2018) descreveu que o câncer é a principal causa de morte entre as mulheres jovens afro-americanas. Já a incidência anual de câncer de mama nos EUA, em pacientes com menos de 45 anos de idade, é de 33.000, sendo a principal causa de morte relacionada ao câncer nessa faixa etária (ADEMUYIWA *et al.*, 2016).

Nas pacientes com menos de 40 anos, o aparecimento do câncer de mama é considerado incomum e mais agressivo, com maior índice de recorrência, menor sobrevida livre da doença e sobrevida global (STIVAL; PRESTES; MANSANI, 2014).

O diagnóstico é feito quando a paciente se queixa de um nódulo mamário, em que, após investigação por exames com imagens e por biópsia, constata-se o câncer de mama (OLIVEIRA FILHO *et al.*, 2011).

Nenhuma sociedade médica indica fazer MMG em mulheres jovens com menos de 40 anos de idade, a não ser que sejam pacientes de alto risco (CHALA; SHIMIZU; MORAES, 2011).

Atualmente, a RM e a MMG são indicadas, anualmente, a partir dos 30 anos de idade, em mulheres de alto risco, com *Breast Cancer* (BRCA) 1 ou 2; com parentes de 1º grau com mutação; e aquelas com história familiar (BAUAB; AGUILLAR, 2011). Alguns autores sugerem fazer a RM a partir dos 25 anos e a MMG a partir dos 30 anos e, quando necessário, associar estes exames de imagem. A tomossíntese também pode ser usada, uma vez que aumenta a acurácia do diagnóstico na paciente jovem. Assim sendo, a conduta e o rastreamento para câncer de mama nesta paciente jovem de alto risco devem ser individualizados (DESREUX, 2018).

O rastreamento do câncer de mama é uma das estratégias de prevenção secundária ou de detecção precoce aplicada em todos os países desenvolvidos e em desenvolvimento. Apesar dos esforços implementados nos últimos anos, tem-se questionado a eficácia do rastreamento mamográfico, posto que alguns estudos têm demonstrado que a diminuição da mortalidade é discreta, e outros verificam que não se constata a diminuição da mortalidade (NELSON *et al.*, 2016; MIGOWSKI *et al.*, 2018; INCA, 2019). Os resultados de seguimento de ensaios clínicos de rastreamento mamográfico do Canadá, de Gotemburgo (Suécia) e do *UK Age Trial* (Reino Unido) demonstraram não diminuir a mortalidade por câncer de mama com o rastreamento (NELSON *et al.*, 2016; MILLER *et al.*, 2014; MOSS *et al.*, 2015). Em relação ao rastreamento mamográfico por faixa etária, as evidências científicas demonstram que o rastreamento em mulheres com menos de 50 anos não diminui o estadiamento clínico (NELSON *et al.*, 2016), e, em mulheres com mais de 70 anos, não foi comprovada eficácia, ou seja, diminuição da mortalidade (NELSON *et al.*, 2016).

As evidências científicas dos últimos três anos, apresentadas nos parágrafos anteriores, suscitam perguntas sobre a eficácia do rastreamento de câncer de mama e se o mesmo tem alguma correlação com a curva de sobrevida nas faixas etárias com menos de 50 anos, entre 50 e 69 anos e em mulheres com mais de 70 anos.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo geral

Avaliar o prognóstico de mulheres com câncer de mama, excluídas do rastreamento de câncer de mama recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil, e compará-lo com as que fazem o rastreamento.

### 1.1.2 Objetivos específicos

- a) Análise comparativa dos Estádios Clínicos (EC), Tipos Histológicos (TH) e Graus Histológicos (GH) entre as mulheres excluídas do rastreamento, com idades menores do que 50 anos e maiores do que 70 anos, e as que são incluídas no rastreamento — com idades entre 50 e 70 anos;
- b) Comparação entre os fatores prognósticos clássicos com as idades < 50 anos, 50 a 70 anos e > 70 anos;
- c) Análise comparativa dos fatores prognósticos moleculares Receptor de Estrogênio (RE), Receptor de Progesterona (RP), *HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR-TYPE 2* (HER-2/neu) nos três grupos de estudo;
- d) Avaliação dos tipos de tratamento do câncer de mama em mulheres com idades inferiores a 50 anos, entre 50 e 70 anos e com idades superiores a 70 anos; e
- e) Sobrevida das pacientes com idades inferiores a 50 anos, entre 50 e 70 anos e com idades superiores a 70 anos.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

O câncer de mama é o mais frequente entre os cânceres — atrás somente dos tumores de pele não melanoma — e a principal causa de óbito de mulheres no mundo, sendo responsável por gerar importantes impactos funcional, social e psicológico (PINHEIRO *et al.*, 2013).

A neoplasia maligna de mama tornou-se um sério problema de saúde pública mundial, pelo grande número de casos que ocorrem anualmente e pelos investimentos financeiros referentes ao tratamento e ao diagnóstico. No Brasil, as taxas de mortalidade se apresentam elevadas, uma vez que os casos são diagnosticados em estádios mais avançados. A detecção precoce, responsável pela chance de cura nas fases iniciais, é de 95%, e a sobrevida média mundial fica em torno de 61%, sendo, nos países em desenvolvimento, de 60% e, nos desenvolvidos, de 85% (BARTH; GASQUEZ, 2014).

Já, nos Estados Unidos da América, aproximadamente 40 mil mulheres morrem de câncer por ano, sendo o diagnóstico precoce o fator mais importante para reduzir as taxas de mortalidade (HADDAD, 2015). Assim, uma em cada 14 mulheres americanas, entre 60 e 70 anos, terão essa enfermidade (SILVA, 2013) .

Na Coreia, a incidência do câncer de mama entre as coreanas varia de acordo com a idade. Em 2014, a média etária das mulheres acometidas pela doença foi de, aproximadamente, 50 anos; todavia, verificou-se uma maior frequência em mulheres na faixa dos 40 anos (HWANG *et al.*, 2018).

Quanto ao Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), esperavam-se 59.700 novos casos da doença para o ano de 2019 (INCA, 2019). Pelo fato de

expectativa de vida no País estar aumentando com o passar dos anos e, segundo o IBGE, a população feminina brasileira ter crescido muito nos últimos anos — esperando-se um aumento de 122% dessa população para os próximos 20 anos —, tal acontecimento vem gerando um crescimento expressivo no número de novos casos de câncer, especialmente por, com o avançar da idade, idosas acabarem tendo menos acesso ao programa de rastreamento dessa patologia (SILVA *et al.*, 2013).

Pode-se afirmar, assim, que os dados até aqui mencionados, associados ao aumento da expectativa de vida, apontam para uma maior incidência do seu diagnóstico, confirmando que o fator mais importante para a redução das taxas de mortalidade é sua descoberta precoce (HADDAD, 2015). Juntos, o diagnóstico e o tratamento precoce são responsáveis pela possibilidade de cura e pelo aumento da sobrevida das pacientes (SOUZA *et al.*, 2015).

No que concerne aos meios diagnósticos para detecção desse tipo de câncer, o exame clínico e a mamografia (MMG) estão entre os mais eficazes realizados. Como apoio diagnóstico, quando necessário, esses exames também podem ser complementados com a ultrassonografia. Ao constatar a patologia na fase inicial, por meio do *screening* por mamografia, a paciente poderá ter mais chances de cura, mediante tratamento que seja menos agressivo, isto é, que origine um mínimo de sequelas, atingindo, assim, uma recuperação mais rápida (SOUZA *et al.*, 2017).

O exame de mamografia é responsável por uma redução de 30% da mortalidade. Ao ser identificada em fase inicial, a chance de cura da doença eleva-se para 95%. Contrariamente, observa-se que em torno de 10 a 15% das descobertas do câncer de mama ocorrem em fases avançadas, originando, conseqüentemente, um aumento nas taxas de mortalidade (MASTOLOGIA NEWS, 2018).

Quando nos referimos a esse tipo de câncer, uma série de fatores de risco devem ser considerados, quais sejam: hereditariedade, presente em 10% do total de casos (parentes de primeiro grau); pré-menopausa; história de câncer de mama familiar, bilateral ou masculino; menstruação precoce; menopausa tardia; primeira gravidez após os 30 anos de idade; nuliparidade; sexo feminino; idade superior a 35 anos; nível socioeconômico alto; cor branca; residência em área urbana; passado de neoplasia lobular *in situ*; hiperplasia atípica; e câncer de mama prévio (BARTH; GASQUEZ, 2014).

Para atingir a medida de 1 cm, o tumor de mama leva em torno de oito a dez anos; porém, a partir daí, o seu crescimento e suas multiplicações são mais rápidas, sendo, por isso, muito importante a detecção precoce pelo exame de mamografia (MMG), acarretando a diminuição da mortalidade, a redução do risco de metástase linfonodal e a distância, aumentando a chance de cura (HADDAD, 2015).

Altier *et al.* (2017) publicaram um estudo na Holanda relatando que mulheres com idade superior a 50 anos, que se submeteram a exames prévios, apresentaram uma redução de 5% na taxa de mortalidade, e, em pacientes que utilizaram tratamento adjuvante, houve uma redução de 28% dessa taxa. Os autores informaram também que houve uma elevação de 32% nos diagnósticos subclínicos de neoplasia com o uso do exame de rastreamento mamográfico digital, trazendo pouco impacto na mortalidade, com pacientes idosas, com mais de 70 anos, tendo uma proporção de diagnóstico duas vezes maior que a de mulheres entre 50 e 69 anos (MASTOLOGIA NEWS, 2018).

Na Europa e no Canadá, estudos de Broeders *et al.* reafirmaram a validade do rastreamento mamográfico em relação à mortalidade de mulheres com câncer de mama. Porém, vale ressaltar que os programas de rastreamento são diferentes em todos os países (HADDAD 2015). Nos EUA, por exemplo, seguindo a opinião do *American College of Radiology* do *National Cancer Institute* e da *American Cancer Society*, determina-se que o *screening* mamográfico seja realizado a cada um ou dois anos, a partir dos 40 anos de idade, mudando a conduta de 1996, que estabelecia a sua realização a partir dos 50 anos (SILVEIRA, 2012). Já a Organização Mundial de Saúde, a Europa e a Oceania indicam o rastreamento a partir dos 50 anos de idade (CHALA; SHIMIZU; MORAES, 2011).

No Brasil, o câncer de mama é rastreado por meio da realização periódica de mamografia em mulheres assintomáticas, para detecção precoce, com o objetivo de reduzir a mortalidade pela doença (CHALA; SHIMIZU; MORAES, 2011). No País, no entanto, existem muitas dificuldades de acesso a esse rastreamento; a recursos diagnósticos; e a tratamentos adequados, causando um elevado número de mortalidade e de morbidade dessas mulheres (PINHEIRO *et al.*, 2013).

A neoplasia maligna de mama em mulheres idosas geralmente é diagnosticado em fases mais avançadas, por elas retardarem o relato da patologia ao médico, causando opções de tratamento reduzidas e resultados inferiores. As características tumorais e as comorbidades são as principais responsáveis pelo

desfecho e pela sobrevida, e não a idade da paciente (TESAROVA, 2013) . Observou-se, por exemplo, que pacientes com três comorbidades têm 20 vezes mais chances de morrer de outra causa do que de câncer de mama (SILVA *et al.*, 2013).

Nas mulheres idosas, a mamografia apresenta uma sensibilidade e especificidade maior para detectar essa patologia (SANTOS *et al.*, 2011), sendo a idade da paciente, no momento do diagnóstico, o fator preditivo de maior relevância a um maior risco (MOURA; BAIA JUNIOR, 2013). O processo de envelhecimento é um processo multidimensional e individualizado. O declínio fisiológico nem sempre é previsto pela idade cronológica, devido a efeitos de comorbidades sobre o envelhecimento (SILVA *et al.*, 2013).

As pacientes idosas que apresentam ausência de comorbidades, expectativa de vida maior do que cinco anos e preservação cognitiva devem fazer o *screening* mamográfico como rotina, elevando, dessa forma, as chances de, com diagnósticos precoces, fazerem tratamentos menos agressivos, diminuindo a mortalidade (SOUZA *et al.*, 2015).

No entanto, podem existir barreiras no momento do manejo do tratamento das pacientes idosas com câncer, como a presença de patologias, expectativa de vida, tipo de tumor e grau de invasão, idade-mudanças biológicas (TESAROVA, 2013), fatores esses que impossibilitam a radioterapia e o tratamento sistêmico, expondo as idosas a subtratamentos, com prejuízo da sobrevida global e de se livrarem da doença. Verificou-se que mulheres acima de 70 anos fazem poucos exames de mamografia. Assim sendo, pacientes com idade superior a 70 anos ou igual, que apresentam comorbidades importantes, déficit cognitivo avançado e expectativa de vida inferior a cinco anos devem ser desaconselhadas a fazer mamografia de rotina ou rastreamento (SILVA *et al.*, 2013).

As principais sociedades médicas não recomendam em qual idade deve-se parar de fazer a MMG, sendo individual a decisão, baseando-se na saúde global e na longevidade estimada da paciente (CHALA; SHIMIZU; MORAES, 2011).

Sabe-se que a média do tempo da duplicação do tamanho do tumor em pacientes idosas acima de 70 anos pode ser duas vezes maior quando comparada a de mulheres com idades entre 50 e 70 anos. Esse fato condiciona, assim, a indicação de rastreamento da doença após os 70 anos, com intervalos mais longos. Existe uma relação inversa entre a densidade mamográfica e a idade, com isso,

observa-se maior sensibilidade radiológica para detecção do câncer de mama em pacientes idosas (ALMEIDA; ZEFERINO, 2013).

Os tratamentos para o câncer são a quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e cirurgia. A quimioterapia provoca muitos efeitos colaterais nas idosas, diferentemente da radioterapia, que se mostra bem tolerada, desde que a dose total seja respeitada e fracionada, levando à redução de recidiva local. Assim sendo, se a expectativa de vida da paciente for superior a dois anos, a radioterapia deve ser indicada, uma vez que pacientes com axila positiva têm mais recorrência local, e tratá-las com cirurgia de mastectomia levará a uma redução de recidiva local de 60 e 70%, proporcionando aumento — entre 8 e 9% — de sobrevida geral (SILVA *et al.*, 2013). Pode-se dizer que o risco de recidiva local é menor em pacientes com câncer de mama com mais de 60 anos se comparadas com pacientes com idade inferior a 35 anos (MOURA; JUNIOR, 2013).

Mulheres idosas com câncer de mama, quando comparadas com o estadió, têm sua evolução clínica semelhante à evolução das mais jovens. Pacientes idosas com mais de 70 anos, com axila negativa, tiveram uma sobrevida livre da doença pior quando comparadas a mulheres com menos de 40 anos de idade também com axila negativa, as quais tiveram tratamento padrão. O *National Cancer Institute*, nos EUA, relata que mulheres com mais de 70 anos são menos submetidas a linfadenectomia axilar em relação às mulheres jovens (SILVA *et al.*, 2013). Ratificando, mulheres idosas com câncer de mama geralmente não são submetidas a linfadenectomia nem a cirurgias conservadoras, recebendo menos terapia sistêmica, especialmente quimioterapia (TESAROVA *et al.*, 2013).

Essa patologia tem menos chance de desenvolver metástase em idosas quando comparada à das mulheres mais novas. A diminuição da sobrevida e o pior prognóstico estão relacionados com a ocorrência de metástase somente por consequência do atraso do diagnóstico (SOUZA *et al.*, 2015).

O tratamento do câncer em mulheres idosas deve ser individualizado e o mais completo possível, levando em conta a expectativa de vida e a presença da família ou de algum tutor responsável; além disso, um suporte de assistência social adequado é de grande importância, desde a fase do diagnóstico até o seguimento das pacientes idosas (SILVA *et al.*, 2013).

Nas pacientes com idade abaixo de 40 anos, o aparecimento dessa neoplasia maligna é considerado incomum, porém, quando diagnosticada, apresenta-se muito

mais agressiva, com maior índice de recorrência, menor sobrevida livre da doença e sobrevida global (STIVAL; PRESTES; MANSANI, 2014).

Nas mulheres jovens, observa-se, também, nos últimos anos, uma frequência maior da doença nas pacientes com idades anteriores a 35 anos (OLIVEIRA FILHO *et al.*, 2011).

É relativamente rara a patologia em mulheres jovens. Aspectos como diminuição da fertilidade pela falência ovariana, impacto psicossocial do diagnóstico e problemas concomitantes são desafios que jovens portadoras desse tipo de câncer terão que enfrentar (ADEMUYIWA *et al.*, 2016).

Nas pacientes com idade abaixo de 40 anos, o aparecimento dessa neoplasia maligna é considerado incomum, porém, quando diagnosticada, apresenta-se muito mais agressiva, com maior índice de recorrência, menor sobrevida livre da doença e sobrevida global (STIVAL; PRESTES; MANSANI, 2014).

Alguns autores definem o câncer de mama em jovens como aquele que surge antes dos 50, 45, 40, 35, 30 anos. Essa faixa etária apresenta um pior prognóstico, uma vez que a neoplasia é diagnosticada em estádios mais avançados. Quando comparado a mulheres com câncer na pós-menopausa, observou-se, nas jovens, maior taxa de mortalidade e menor sobrevida livre da doença (PINHEIRO *et al.*, 2013). Nestas, a doença apresenta características biológicas mais agressivas quando comparadas às das mulheres com idade acima de 40 anos (OLIVEIRA FILHO *et al.*, 2011).

Ao se analisarem vários países europeus, percebe-se que houve crescimento na incidência da patologia em mulheres abaixo de 35 anos (MOURA, JUNIOU, 2013). Já, nos EUA, cerca de 21% de mulheres com esse câncer encontram-se na faixa etária abaixo de 50 anos (HADDAD, 2015), sendo que as americanas diagnosticadas, com menos de 45 anos, têm a referida doença como principal causa de morte relacionada nessa faixa etária (ADEMUYIWA *et al.*, 2016). Entre as afroamericanas, estudos descrevem que o câncer de mama é a principal causa de morte entre as jovens (DESREUX, 2018).

A importância da descoberta na fase inicial ressalta a redução da mortalidade, a diminuição da piora da qualidade de vida e os riscos das morbidades e agressividade do tratamento (HADDAD, 2015).

Várias dificuldades na constatação da displasia nas mulheres jovens são decorrentes da falta de rastreamento para essas pacientes, da dificuldade de

interpretação da MMG, devido à maior densidade mamária, e do descaso em relação aos sinais e sintomas, por acharem que essa doença não aparece nessa faixa etária, demonstrando total falta de conhecimento sobre o assunto (PINHEIRO *et al.*, 2013).

Como a faixa etária dessas mulheres não faz parte do rastreamento, elas apresentarão câncer de mama sintomático e em estágio mais avançado como resultado da demora na diagnose, o que leva, conseqüentemente, a piores desfechos (ADEMUYIWA *et al.*, 2016).

O diagnóstico da doença é feito quando a paciente se queixa de um nódulo mamário. Logo após a investigação por meio de exames de imagem, sugestões de malignidade são observadas (OLIVEIRA FILHO *et al.*, 2011).

A mamografia tridimensional melhora a sensibilidade e a especificidade da mamografia em mulheres jovens com densidade mamária (ADEMUYIWA *et al.*, 2016). A ultrassom e a tomossíntese ajudam na sensibilidade e especificidade da MMG, enquanto a ressonância magnética também pode ser indicada para mulheres jovens de alto risco selecionada (DESREUX, 2018).

Em qualquer faixa etária, todos os tratamentos devem ser oferecidos à paciente jovem. Às que desejam engravidar no futuro, deve-se oferecer o aconselhamento de um especialista em oncofertilidade antes da quimioterapia. Ressalta-se que a neoplasia mais comum encontrada em gestantes é o câncer de mama, e a mamografia, a ultrassonografia, a biopsia, a cirurgia, a pesquisa de linfonodo sentinela com tecnécio são autorizadas nas pacientes grávidas portadoras dessa doença (ADEMUYIWA *et al.*, 2016).

Pesquisas mostram que esse tipo de câncer nas jovens é relatado como o de pior prognóstico; contudo, estudos revelam que essa observação independe da idade (STIVAL, PRESTES, MANSANI, 2014). ALI E WARNER apud (MOURA, JUNIOU, 2013) defendem que mulheres com neoplasia maligna de mama em idade jovem deveriam ter a atenção de um programa interdisciplinar logo após serem diagnosticadas. SEROR *et al.* apud (MOURA, JUNIOU, 2013) relatam que as mulheres jovens com essa patologia teriam que ter informações importantes para uma tomada de decisão em relação ao seu tratamento, incluindo cirurgias, reconstrução mamária, por meio da oncoplastia, e tratamento adjuvante.

### 3 MÉTODOS

O estudo realizado foi do tipo documental, exploratório, com dados coletados de 332 prontuários médicos de pacientes com câncer de mama, do Hospital Escola Álvaro Alvim (HEAA), na cidade de Campos dos Goytacazes (RJ), no período de 2007 a 2018. A revisão da literatura foi feita nas bases de dados SciELO, Scopus, ClinicalKey, MEDLINE, PubMed, Google Acadêmico, Elsevier e livros de Mastologia e Ginecologia.

#### 3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Mulheres portadoras de câncer de mama em qualquer idade, tratadas no HEAA, na cidade de Campos dos Goytacazes (RJ).

#### 3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Homens portadores de câncer de mama.
- Mulheres que não tiveram diagnóstico confirmado da doença pelo exame histopatológico.

- Sexo feminino com neoplasia maligna de mama, mas não da glândula mamária.
- Câncer de mama em mulheres que não tiveram consultas no HEAA.

### 3.3 AMOSTRA DA PESQUISA

Amostra do tipo não probabilística de conveniência, a partir de levantamento de dados de 332 prontuários de mulheres com câncer de mama atendidas na Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), do SUS, no HEAA, na cidade de Campos dos Goytacazes (RJ).

### 3.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO A SEREM LEVANTADAS

As variáveis levantadas são as sociodemográficas; os exames de diagnóstico por imagem, como a MMG; o exame histopatológico; o exame imuno-histoquímico (IHQ) e os tratamentos realizados [Cirurgia, Quimioterapia (QT), RT e Hormônio Terapia]; e se estão vivas ou foram a óbito.

### 3.5 EXAMES REALIZADOS QUE CONSTAM NOS PRONTUÁRIOS

#### 3.5.1 Mamografia

A mamografia é o exame padrão-ouro para detectar o câncer de mama na forma inicial, sendo feita pelo aparelho mamógrafo (equipamento específico de raios X) de baixa energia (alto comprimento de onda), cujo tubo (emissor de radiação X) é desenhado para produzir alta resolução e ser capaz de identificar lesões a partir de 0,1 cm.

A imagem radiológica pode ser do tipo convencional (analógica), a qual utiliza o sistema écran-filme para detecção de imagem, ou digital, que usa duas modalidades, a radiologia computadorizada (CR) e a radiologia digital (DR), sendo o registro da imagem feito não só no filme como também em qualquer meio de armazenamento digital, como em DVD, HD, CD e outros.

A MMG digital é superior à analógica, pois tem uma maior resolução de contraste; com isso, as mamas densas são mais bem avaliadas e visualizadas em sistemas digitais.

Estudos mostram que o valor preditivo positivo (VPP) aumenta em mais de 50% em relação à MMG convencional; sensibilidade de 93% contra 77% da MMG convencional; redução nas taxas de falso negativo de 23% para 7%; e aumento do VPP para biópsias com 20% na detecção dos cânceres.

### **3.5.2 Exame histopatológico e imuno-histoquímico**

Tipo histológico; tamanho do tumor; comprometimentos axilares; grau histológico; idade; HER-2/neu; e receptores hormonais de estrogênio e progesterona.

## **3.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS**

A análise estatística foi realizada usando-se o IBM® SPSS® Statistics versão 21. Os resultados foram expostos em gráficos ou tabelas e, em parte, descritos na forma de *boxplot* contendo as informações de média; percentil superior (75%); percentil inferior (25%); valores máximo e mínimo; ou na forma de frequência e proporção (%). A distribuição dos dados quantitativos foi testada pelo teste Kolmogorov-Smirnov. Para os dados que obedeceram à distribuição normal ( $p > 0,05$ ), foi utilizada estatística paramétrica para a inferência, usando o teste ANOVA, um fator para comparação das amostras independentes com teste *Post hoc*

*Fisher's Least Significant Difference* (LSD). Para os dados com distribuição não normal ( $p < 0,05$ ), utilizou-se, para inferência, o teste de Kruskal-Wallis.

Para a inferência das diferenças entre as proporções, foi utilizado o teste Z. Por fim, foi realizada a análise de sobrevivência pelo modelo de Kaplan-Meier. Utilizando-se, no fator tempo, a sobrevivência das pacientes, calculada pelo delta do dia da alta até o dia que foi feita a coleta, foi adotado, como status, o registro de óbito e foi feita a análise comparando-se o comportamento de cada faixa etária. Os dados foram considerados censurados de acordo com o tempo de sobrevivência — por exemplo, uma paciente que tem sobrevivência de sete anos iniciou seu tratamento em 2012 e foi avaliada para o estudo em 2019 (delta:  $2019 - 2012 = 7$ ); na análise de sobrevivência, ela é censurada nos sete anos (o que não significa óbito) mostrando que ela sobreviveu e atualmente encontra-se no sétimo ano pós-tratamento. Para todas as análises, foi adotado o índice de significância de 5% ( $\alpha = 0,05$ ).

### 3.7 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Faculdade de Medicina de Campos, para as considerações éticas, e foi aprovado (CAAE: 17157119.1.0000.5244 / Nº PARECER: 3.455.705).

## 4 RESULTADOS

Foi estudado um total de 332 mulheres com câncer de mama, sendo que 117 pertenciam à faixa etária < que 50 anos; 117, entre 50 e 70 anos; e 67, após 70 anos de idade.

Analisando-se as frequências dos diferentes estadios clínicos nas faixas etárias menores do que 50 anos (<50), entre 50 e 70 anos (50-70) e maiores do que 70 anos (>70), verificou-se a mesma proporção em todos os grupos ( $\chi^2=5,37$ ;  $gl=6$ ;  $p=0,497$ ). O estadio clínico com maior frequência, no geral, foi o EC3, com valor médio aproximado de 50% de aparecimento (Tabela 1).

Tabela 1- Comparação dos diversos estadios clínicos e suas frequências nas diferentes faixas etárias do estudo em mulheres com câncer de mama.

Estadio clínico	Faixa etária (anos)					
	<50		50-70		>70	
	Freq.	(%)	Freq.	(%)	Freq.	(%)
EC1	6	6,7%	12	10,6%	2	3,5%
EC2	27	30,0%	40	35,4%	24	42,1%
EC3	49	54,4%	53	46,9%	28	49,1%
EC4	8	8,9%	8	7,1%	3	5,3%
Total	90	100%	113	100%	57	100%

EC- estadio clínico. Não se verificaram diferenças entre as proporções ( $p>0,05$ ).

Fonte: próprio autor

Ao se avaliarem as frequências dos THs nas diferentes faixas etárias, observaram-se proporções similares dos THs em todas as faixas etárias, exceto no Carcinoma Ductal *in Situ* (CDIS), que teve maior frequência na faixa etária entre 50-70 anos ( $\text{Chi}^2=37,04$ ;  $\text{gl}=24$ ;  $p=0,043$ ). O TH mais frequente nas três faixas foi o Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI), com proporção média de 86,6% (Tabela 2).

Tabela 2- Comparação dos diversos tipos histológicos de câncer de mama e sua frequência nas diferentes faixas etárias em mulheres com câncer de mama.

Tipo histológico	Faixa etária (anos)					
	<50		50-70		>70	
	Freq.	(%)	Freq.	(%)	Freq.	(%)
Carcinoma Ductal Infiltrante	101	87,8%	126	85,7%	57	86,4%
Carcinoma Ductal <i>in Situ</i>	1	0,9%	12	8,2%*	2	3,0%
CDI/CDIS Micropapilar	0	0,0%	1	0,7%	0	0,0%
Carcinoma Lobular Infiltrante	3	2,6%	2	1,4%	3	4,5%
Carcinoma Papilífero Invasor	0	0,0%	4	2,7%	2	3,0%
Sarcoma	2	1,7%	0	0,0%	0	0,0%
Paget	1	0,9%	0	0,0%	0	0,0%
Carcinoma Tubular Lobular	0	0,0%	1	0,7%	0	0,0%
Carcinoma Mucinoso	4	3,5%	0	0,0%	1	1,5%
Carcinoma pouco diferenciado	2	1,7%	0	0,0%	0	0,0%
Carcinoma Pleomórfico	0	0,0%	1	0,7%	0	0,0%
Fibrosarcoma	1	0,9%	0	0,0%	0	0,0%
Carcinoma Metaplásico	0	0,0%	0	0,0%	1	1,5%
Total	115	100%	147	100%	66	100%

(\*) Identifica a maior proporção comparada às outras faixas etárias.

Fonte: próprio autor

Analisando-se as frequências dos diferentes graus histológicos do câncer de mama nas diferentes faixas etárias estudadas, constatou-se a mesma proporção em todos os grupos ( $\text{Chi}^2=4,51$ ;  $\text{gl}=6$ ;  $p=0,608$ ), sendo o grau histológico GH2 o de maior frequência, no geral, tendo valor médio de proporção aproximado de 72,2% (Tabela 3).

Tabela 3- Comparação dos diversos graus histológicos (GH) do câncer de mama e suas frequências nas diferentes faixas etárias.

Grau histológico	Faixa etária (anos)					
	<50		50-70		>70	
	Freq.	(%)	Freq.	(%)	Freq.	(%)
GHI	4	5,3%	8	6,7%	2	3,9%
GH2	50	66,7%	85	71,4%	40	78,4%
GH3	20	26,7%	26	21,8%	9	17,6%
GH4	1	1,3%	0	0,0%	0	0,0%
Total	75	100%	119	100%	51	100%

GH – Grau histológico. Não se verificaram diferenças entre as proporções ( $p > 0,05$ ).

Fonte: próprio autor.

Comparando-se as frequências dos linfonodos positivos nas diferentes faixas etárias estudadas, verificou-se maior proporção no grupo maior que 70 anos ( $\chi^2=10,87$ ;  $gl=2$ ;  $p=0,004$ ) quando comparada ao grupo 50-70 (Tabela 4).

Tabela 4- Comparação da presença de linfonodos positivos nas pacientes com câncer de mama e suas frequências nas diferentes faixas etárias.

Linfonodo positivo	Faixa etária (anos)					
	<50		50-70		>70	
	Freq.	(%)	Freq.	(%)	Freq.	(%)
Sim	53	57,6%	57	49,1%	35	77,8%*
Não	39	42,4%	59	50,9%*	10	22,2%
Total	92	100%	116	100%	45	100%

(\*) Identifica a maior proporção comparando-se “50-70” e “>70” ( $p < 0,05$ ).

Fonte: próprio autor

Ao se comparar a idade da menarca das faixas etárias estudadas, não se notou diferença entre os grupos ( $p > 0,05$ ), tendo o grupo “<50” entrado com  $13 \pm 2$  anos; o grupo “50-70”, com  $13 \pm 2$  anos; e o grupo “>70” entrado com  $13 \pm 1$  anos (Figura 1).

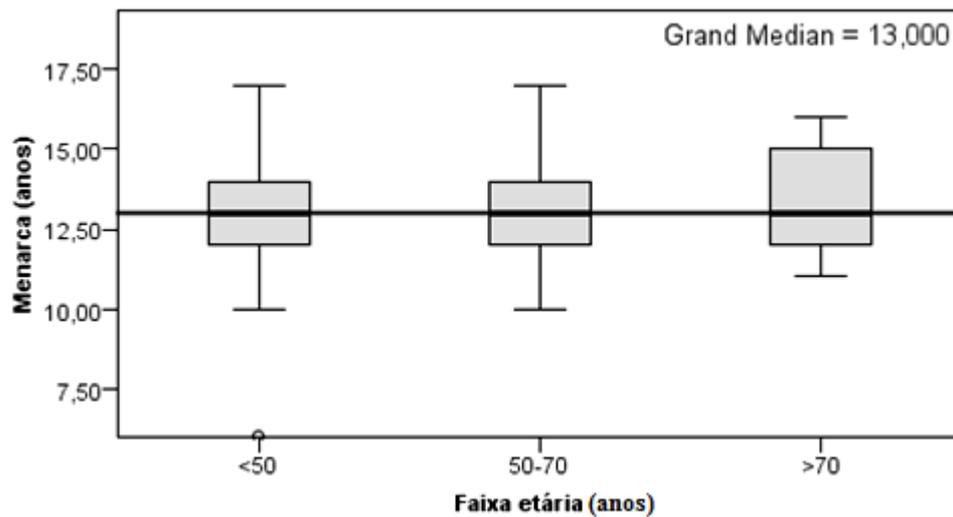


Figura 1- Comparação das idades médias de menarca nas diferentes faixas etárias estudadas em pacientes com câncer de mama. Não se verificaram diferenças entre os grupos ( $p>0,05$ ). Fonte: próprio autor

Ao se comparar a idade da menopausa das faixas etárias estudadas, verificou-se que o grupo que entrou mais cedo na menopausa foi o grupo “<50”, tendo entrado com  $41\pm 6$  anos ( $p<0,05$ ); comparado com “50-70”,  $49\pm 5$  anos; e “>70”,  $48\pm 4$  anos (Figura 2).

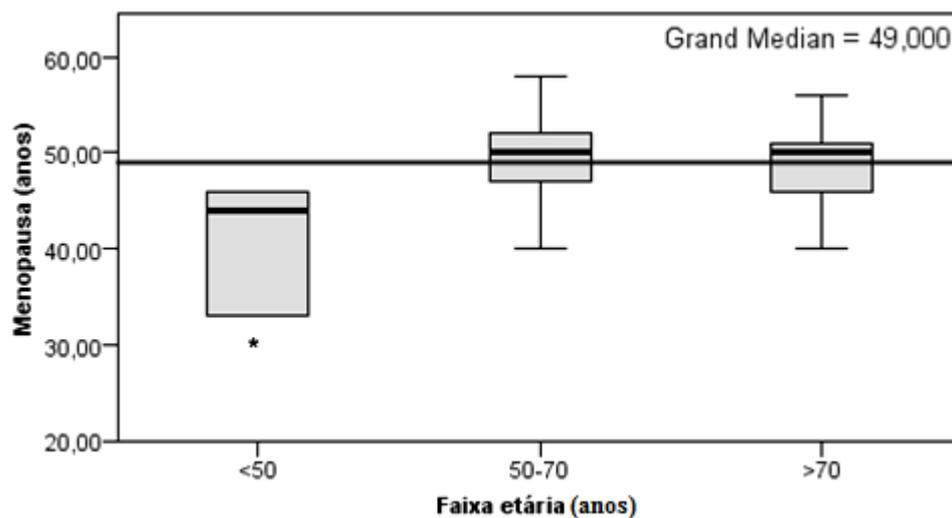


Figura 2- Comparação das idades médias de menopausa das pacientes com câncer de mama nas diferentes faixas etárias estudadas. (\*) Verificou-se que o grupo “<50” entrou na menopausa mais precocemente quando comparado aos outros grupos ( $p<0,05$ ). Fonte: próprio autor

Ao se comparar o número de gestações das faixas etárias estudadas, observou-se que o grupo “<50” anos teve um menor número de gestações, enquanto o grupo “>70” anos teve um maior número ( $p < 0,05$ ) (Figura 3).

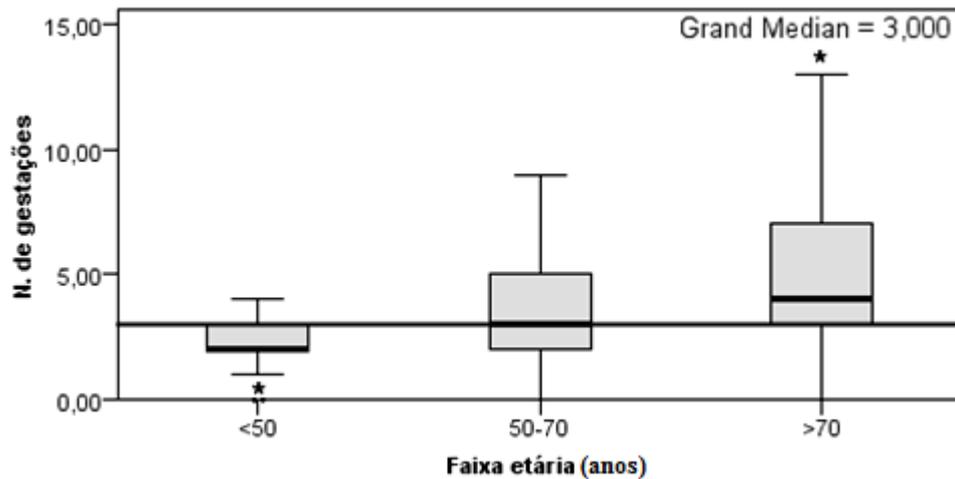


Figura 3- Comparação do número de gestações em pacientes com câncer de mama nas diferentes faixas etárias estudadas. (\*) Identifica diferença significativa ( $p < 0,05$ ).

Fonte: próprio autor

Comparando-se a ocorrência de amamentação entre as diferentes faixas etárias, percebeu-se não haver diferença entre as proporções dos grupos estudados ( $\text{Chi}^2=5,227$ ;  $\text{gl}=2$ ;  $p=0,07$ ) (Tabela 5).

Tabela 5- Comparação da presença da amamentação em pacientes com câncer de mama entre as diferentes faixas etárias.

Amamentação	Faixa etária					
	<50		50-70		>70	
	Freq.	(%)	Freq.	(%)	Freq.	(%)
Não	6	7,3%	19	16,8%	9	20,5%
Sim	76	92,7%	94	83,2%	35	79,5%
Total	82	100%	113	100%	44	100%

Não se verificaram diferenças entre os grupos ( $p > 0,05$ ).

Fonte: próprio autor

Comparando-se o histórico familiar das diferentes faixas etárias, verificou-se que o grupo “<50” anos teve maior proporção de ausência de histórico familiar; em

contrapartida, o grupo “>70” anos teve maior proporção de presença de histórico familiar ( $\text{Chi}^2=7,090$ ;  $\text{gl}=2$ ;  $p=0,029$ ) (Tabela 6).

Tabela 6- Comparação do histórico familiar de câncer de mama entre as diferentes faixas etárias.

Histórico familiar (irmã ou mãe)	Faixa etária (anos)					
	<50		50-70		>70	
	Freq.	(%)	Freq.	(%)	Freq.	(%)
Não	83	92,2%*	102	83,6%	34	75,6%
Sim	7	7,8%*	20	16,4%	11	24,4%*
Total	90	100%	122	100%	45	100%

(\*) Identifica maior proporção ( $p<0,05$ ).

Fonte: próprio autor

Ao se compararem as proporções de RE, RP e HER-2/neu positivos, não se verificaram diferenças entre as proporções estudadas (RE:  $\text{Chi}^2=1,54$ ;  $\text{gl}=2$ ;  $p=0,467$  – RP:  $\text{Chi}^2=0,706$ ;  $\text{gl}=2$ ;  $p=0,703$  – HER-2/neu:  $\text{Chi}^2=1,827$ ;  $\text{gl}=4$ ;  $p=0,768$ ) (Tabela 7).

Tabela 7- Comparação do exame imunohistoquímico (RE, RP e HER-2/neu) entre as diferentes faixas etária em mulheres com câncer de mama.

Imunohistoquímico		Faixa etária (anos)					
		<50		50-70		>70	
		Freq.	(%)	Freq.	(%)	Freq.	(%)
RE positivo	Não	37	34,6%	41	28,9%	23	36,5%
	Sim	70	65,4%	101	71,1%	40	63,5%
	Total	107	100%	142	100%	63	100%
RP positivo	Não	47	43,1%	54	38,6%	27	43,5%
	Sim	62	56,9%	86	61,4%	35	56,5%
	Total	109	100%	140	100%	62	100%
HER-2/neu positivo	Não	65	74,7%	72	69,2%	39	72,2%
	Sim	18	20,7%	23	22,1%	10	18,5%
	Inconclusivo	4	4,6%	9	8,7%	5	9,3%
Total	87	100%	104	100%	54	100%	

RE- receptor de estrogênio; RP- receptor de progesterona; HER-2/neu— Human Epidermal Growth Factor Receptor-Type 2 (Receptor Tipo 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano). Não se verificaram diferenças entre os grupos ( $p>0,05$ ).

Fonte: próprio autor

Ao se analisarem as frequências dos diferentes laudos de MMG nas diferentes faixas etárias estudadas, percebeu-se a mesma proporção em todos os grupos ( $\text{Chi}^2=8,701$ ;  $\text{gl}=12$ ;  $\text{p}=0,728$ ), sendo o laudo de MMG com maior frequência o de suspeita de câncer, tendo, no geral, valor médio de proporção aproximado de 37,2% (Tabela 8).

Tabela 8- Comparação dos laudos da mamografia das mulheres com câncer de mama entre as diferentes faixas etárias.

Mamografia	Faixa etária (anos)					
	<50		50-70		>70	
	Freq.	(%)	Freq.	(%)	Freq.	(%)
0-Inconclusivo	21	30,4%	23	20,4%	13	28,9%
1-Normal	4	5,8%	6	5,3%	1	2,2%
2-Achados benignos	4	5,8%	12	10,6%	3	6,7%
3-Provavelmente benigno	2	2,9%	4	3,5%	0	0,0%
4-Suspeita CA	24	34,8%	44	38,9%	17	37,8%
5-Altamente suspeita CA	13	18,8%	24	21,2%	11	24,4%
6-CA exame histopatológico previo	1	1,4%	0	0,0%	0	0,0%
Total	69	100%	113	100%	45	100%

CA- câncer de mama. Não se verificaram diferenças entre os grupos ( $\text{p}>0,05$ ).

Fonte: próprio autor

Ao se comparar a utilização de quimioterapia neo-adjuvante (QT NEO) nas diferentes faixas etárias, não se observou diferença de proporções ( $\text{Chi}^2=5,516$ ;  $\text{gl}=2$ ;  $\text{p}=0,063$ ). Analisando-se o uso de quimioterapia adjuvante (QT ADJ), também não se verificou diferença de proporções entre as faixas etárias avaliadas ( $\text{Chi}^2=0,129$ ;  $\text{gl}=2$ ;  $\text{p}=0,918$ ). Porém, quando se avalia a utilização de RT, verifica-se que a faixa etária “<50” anos foi o grupo que mais utilizou esse tipo de tratamento, e que a faixa etária “>70” anos foi a que menos o utilizou ( $\text{Chi}^2=7,806$ ,  $\text{gl}=2$ ,  $\text{p}=0,02$ ) (Tabela 9).

Tabela 9- Tratamento eleito: quimioterapia neo, quimioterapia adj, radioterapia nas faixas etárias em estudo.

Tratamento eleito		Faixa etária (anos)					
		<50		50-70		>70	
		Freq.	(%)	Freq.	(%)	Freq.	(%)
Quimioterapia neo	Não	58	49,6%	92	62,2%	43	64,2%
	Sim	59	50,4%	56	37,8%	24	35,8%
	Total	117	100%	148	100%	67	100%
Quimioterapia adj	Não	58	49,6%	71	48,0%	31	47,0%
	Sim	59	50,4%	77	52,0%	35	53,0%
	Total	117	100%	148	100%	66	100%
Radioterapia	Não	38	32,5%	52	35,1%	35	52,2%*
	Sim	79	67,5%*	96	64,9%	32	47,8%
	Total	117	100%	148	100%	67	100%

(\*) Identifica maior proporção ( $p < 0,05$ ).

Fonte: próprio autor

Ao se compararem as frequências dos diferentes tipos de cirurgia nas diferentes faixas etárias estudadas, constatou-se a mesma proporção em todos os grupos ( $\text{Chi}^2=8,701$ ;  $\text{gl}=12$ ;  $p=0,728$ ), sendo o tipo de cirurgia com maior frequência a mastectomia, tendo, no geral, valor médio de proporção aproximado de 76,6% (Tabela 10).

Tabela 11- Comparação dos tipos de cirurgia para câncer de mama entre as diferentes faixas etárias em mulheres com câncer de mama.

Cirurgia	Faixa etária (anos)					
	<50		50-70		>70	
	Freq.	(%)	Freq.	(%)	Freq.	(%)
Mastectomia	78	76,5%	107	79,3%	40	74,1%
Quadrantectomia	18	17,6%	22	16,3%	9	16,7%
Segmentectomia	6	5,9%	6	4,4%	5	9,3%
Total	102	100%	135	100%	54	100%

Não se verificaram diferenças entre os grupos ( $p > 0,05$ ).

Fonte: próprio autor

Ao se compararem os desfechos do tratamento nas diferentes faixas etárias estudadas, verificou-se maior proporção de “vivo” na faixa etária “>70” anos, quando comparada à faixa etária “50-70” anos ( $\text{Chi}^2=5,174$ ;  $\text{gl}=2$ ;  $p=0,045$ ), sendo, no geral, o desfecho “vivo” o de maior proporção, 71,2% (Tabela 11).

Tabela 12- Comparação do desfecho de tratamento entre as diferentes faixas etárias nas mulheres com câncer de mama.

Desfecho	Faixa etária (anos)					
	<50 anos		50-70 anos		>70 anos	
	Freq.	(%)	Freq.	(%)	Freq.	(%)
Vivo	79	67,5%	97	65,5%	54	80,6%*
Óbito	38	32,5%	51	34,5%	13	19,4%
Total	117	100%	148	100%	67	100%

(\*) Identifica maior proporção ( $p < 0,05$ ).

Fonte: próprio autor

Ao se avaliar, pelo método de Kaplan-Meier, a curva de sobrevivência das pacientes com câncer de mama no estudo, não se observou diferença significativa entre as curvas ( $\text{Chi}^2=0,896$ ;  $\text{gl}=1$ ;  $p=0,344$ ), tendo o grupo “<50” anos uma média de sobrevivência de 67,5%; o grupo “50-70”, uma média de 65,5%; e o grupo “>70” anos, média de sobrevivência de 80,6%, podendo-se sugerir um melhor desfecho clínico no grupo com faixa etária “>70” anos quando comparado ao grupo “50-70”. O tempo estudado foi até 12 anos, e levou-se em consideração a mulher que vive mais (Figura 4).

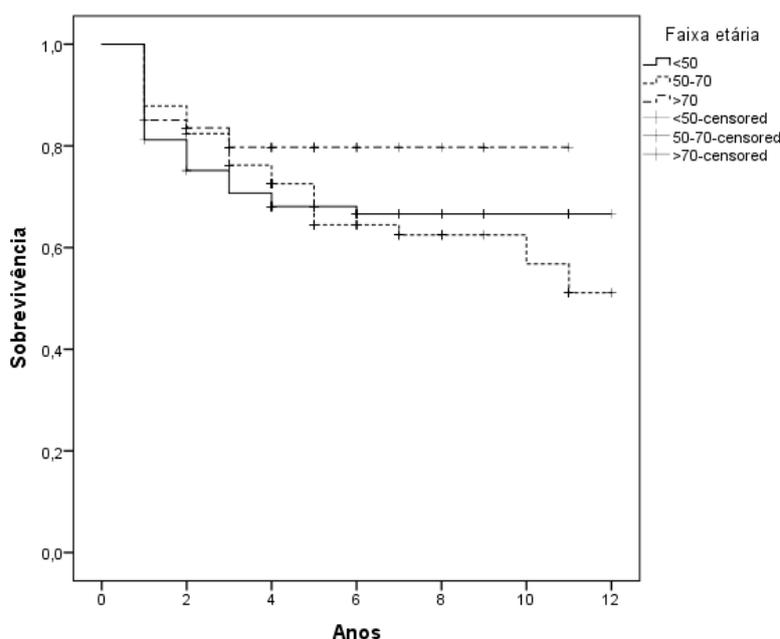


Figura 4: Análise de sobrevivência entre as três faixas etárias. Não se verificou diferença na curva de sobrevivência entre as faixas etárias estudadas ( $p > 0,05$ ).

Fonte: próprio autor

## 5 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo foram obtidos a partir de dados de prontuários de 354 mulheres com câncer de mama tratadas no Hospital Escola Álvaro Alvim (HEAA). As variáveis de interesse foram as sociodemográficas, as histopatológicas, as características clínicas, os tipos de tratamento e a sobrevida global, às quais foram comparadas em três grupos de faixas etárias: menor de 50 anos; entre 50 e 70 anos; e após 70 anos.

Ao se comparar a idade da menarca nas faixas etárias estudadas, não se verificou diferença entre os grupos ( $p > 0,05$ ), tendo o grupo com menos de 50 anos a menarca ocorrido aos  $13 \pm 2$  anos; o grupo de 50-70 anos, aos  $13 \pm 2$  anos; e as mulheres com mais de 70, a menarca aos  $13 \pm 1$  anos. Esses resultados são semelhantes ao encontrado na metanálise realizada pelo *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* (2012), com um total de 117 estudos, incluindo 118.964 mulheres com câncer de mama (casos) e 306.091 sem a doença (controles), e a média de idade da menarca foi de 13,1 (DP  $\pm 1,7$ ), sendo que 65% tinham idades entre 12-14 anos; em 16%, a menarca ocorreu aos 11 anos ou menos; e 19% relataram menarca aos 15 anos. A ocorrência da menarca antes dos 12 anos (precoce) estava associada a muitos outros fatores que podem alterar o risco de câncer de mama, particularmente a paridade, a idade da primeira gestação, a altura e o índice de massa corpórea (IMC) e o aumento de adiposidade. A menarca tardia foi inversamente proporcional ao risco de ter câncer de mama, enquanto a menarca precoce aumenta o risco relativo em 1.050 (IC 95% 1.044-1.057,  $p < 0.0001$ ) de câncer para cada ano de antecipação. É importante frisar que,

neste estudo, não ocorreu nenhuma diferença estatística na idade da ocorrência da menarca.

Em relação à idade da menopausa, neste trabalho, o grupo com menos de 50 anos teve a menopausa aos  $41 \pm 6$  anos ( $p < 0,05$ ) comparado com a faixa etária de 50 a 70, que ocorreu aos  $49 \pm 5$  anos, e com grupo com mais de 70 anos, que foi aos  $48 \pm 4$  anos. Nessa mesma metanálise, a média de idade da menopausa natural foi de 49,3 anos ( $DP \pm 4,6$ ), com 15% de menopausa antes dos 45 anos; 75%, entre 45 e 54 anos; e 10%, na idade de 55 anos ou mais (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 2012). Ao comparar os resultados da idade da menopausa com a da metanálise, constatou-se que a média de idade da menopausa foi semelhante; no entanto, no grupo com menos de 50, ela ocorreu precocemente, divergindo da maioria dos estudos, os quais evidenciam que a menopausa precoce é um fator protetor contra câncer de mama. Acreditamos que a nossa casuística seja pequena para explicar essa divergência.

Em relação ao número de gestações e amamentação, os resultados demonstraram que o número de gestações nas faixas etárias estudadas no grupo com menos de 50 anos foi menor, e o grupo com mais de 70 anos apresentou um maior número ( $p < 0,05$ ). Isso se deve, provavelmente, ao ano de nascimento, uma vez que antecede ao início dos métodos contraceptivos hormonais, quando então o número de filhos era maior. Quanto à amamentação, é possível apenas demonstrar que, na ocorrência de amamentação entre as diferentes faixas etárias, não houve diferença entre as proporções dos grupos estudados ( $Chi^2=5,227$ ;  $gl=2$ ;  $p=0,07$ ). Aqui não se discute sobre o efeito protetor da amamentação contra o câncer de mama, mas simplesmente sobre a frequência dela entre os grupos, posto que a amostra é pequena para demonstrar tal efeito.

Comparando-se o histórico familiar das diferentes faixas etárias, verificou-se que o grupo com menos de 50 anos teve histórico familiar de câncer de mama em 7,8%; no grupo entre 50 e 70 anos, a frequência foi de 16,4%; e, nas mulheres com mais de 70 anos, o histórico familiar de câncer de mama foi de 24,4% ( $Chi^2=7,090$ ;  $gl=2$ ;  $p=0,029$ ). Em um grande estudo realizado por Pinheiro *et al.* (2013) com 12.689 mulheres com menos de 40 anos, os autores encontraram positividade para história familiar de câncer de mama em 48,6%; Valentgas *et al.* (2013) reportaram 29% de 1.002 mulheres com câncer de mama no Canadá; Hoskins *et al.* (1995) evidenciaram que 20% das mulheres com câncer de mama têm história familiar

positiva. Molina *et al.* (2016) demonstraram que, quando se tem parente de primeiro grau com câncer de mama e que reside em local de alta incidência, o risco de vir a ter câncer de mama aumenta em 13.3% quando comparado com aquelas que não têm história familiar. Entretanto, quando se aplica a análise dessa variável — história familiar positiva — na população geral, a literatura demonstra que a prevalência gira em torno de 3% a 9% da população (CHAN A *et al.*, 2000). Como no presente estudo foram incluídas as faixas etárias pré-menopausa e após a menopausa, os resultados não mostraram diferenças significantes para mulheres com mais de 50 anos; mesmo assim, a prevalência foi menor no grupo com menos de 50 anos quando comparada com a dos estudos dos demais autores.

No estudo realizado por Dutra *et al.* (2009) com 106 casos de câncer em mulheres com menos de 50 anos e 130 casos em mulheres com mais de 50 anos, o tamanho dos tumores foi de 4,9 cm, nas jovens, e de 2,3 cm, nas idosas ( $p \leq 0,000$ ). Nas mulheres com menos de 50 anos, os EC I, II, III e IV foram 3,7%; 39,8%; 48,1%; e 6,5%, respectivamente. Nas mulheres com mais de 50 anos, os EC I, II, III e IV foram, respectivamente, 9,2%; 53,8%; 30,8%; e 6,2%. Esses resultados são semelhantes aos encontrados por El Saghir *et al.* (2006), Peppercorn *et al.* (2008) e Yankaskas *et al.* (2005). Nossos resultados referentes à frequência de estadiamentos clínicos (EC), nas mulheres com menos de 50 anos, foram de EC I = 6,7%; EC II = 30%; EC III = 54,4%; e EC IV = 8,9% ( $n = 90$ ); entre 50 e 70 anos, de EC I = 10,6%; EC II = 35,4%; EC III = 46,9 %; e EC IV = 7,1% ( $n = 113$ ). No grupo com mais de 70 anos, os resultados foram de EC I = 3,5%; EC II = 42,1%; EC III = 49,1%; e EC IV = 5,3 % ( $n = 57$ ), analisando a frequência de EC nos três grupos, verificando-se a mesma proporção em todos os grupos ( $\text{Chi}^2=5,37$ ;  $\text{gl}=6$ ;  $p=0,497$ ). Portanto, esses resultados são diferentes dos encontrados pelos quatro pesquisadores citados. É importante ressaltar que as pacientes, no nosso estudo, apresentaram, na sua maioria, ECs  $\geq$  II mesmo fazendo rastreamento mamográfico anual. Além disso, a frequência de exames de MMG falso-positivo foi semelhante nos três grupos. Esses resultados são diferentes dos encontrados por dois autores, os quais demonstraram maior número de falso-positivo em mulheres com menos de 50 anos de idade, independentemente dos intervalos utilizados serem anual, bienal ou trienal (MILLER *et al.*, 2014; NELSON *et al.*, 2016; MIGOWSKI *et al.*, 2018).

Ao se avaliarem as frequências dos THs nas diferentes faixas etárias, verificaram-se proporções similares dos THs em todas elas, exceto no CDIS, que

teve maior frequência na faixa etária entre 50-70 anos ( $\text{Chi}^2=37,04$ ;  $\text{gl}=24$ ;  $p=0,043$ ). O TH mais frequente nas três faixas foi o CDI, com proporção média de 86,6%. Na ordem decrescente de frequência nos três grupos (< 50 anos, 50 a 70 anos e > 70 anos), foi de CDI = 87,8%, 85,7% e 86,4 %, respectivamente; CDIS = 0,9%, 8,2 % e 3,0%, respectivamente; CLI = 2,6%, 1,4% e 4,5%, respectivamente. Resultados semelhantes foram encontrados por Dutra et al. (2009), com CDI em 94,3%, nas mulheres com menos de 50 anos, e de 95,4% no grupo com mais de 50 anos (RIBEIRO, *et al.*, 2003; RAKHA *et al.*, 2008; PEPPERCORN *et al.*, 2008; GARICOCHEA *et al.*, 2009).

Os GHs nas diferentes faixas etárias estudadas apresentaram a mesma proporção em todos os grupos ( $\text{Chi}^2=4,51$ ;  $\text{gl}=6$ ;  $p=0,608$ ), sendo o grau histológico GH2 com maior frequência, no geral, tendo valor médio de proporção aproximado de 72,2%. O GH1 foi de 5,3%, 6,7% e 3,9%, respectivamente; o GH2 = 66,7%, 71,4%, 78,4%; e o GH3, de 26,7%, 21,8% e 17,6%, respectivamente, nos três grupos. Os resultados dos GHs3 encontrados em alguns estudos variaram de 49% a 76% (EL SAGHIR *et al.*, 2006; PEPPERCORN *et al.*, 2008; YANKASKAS *et al.*, 2005). Porém, Dutra et al. (2009) encontraram GH < 50 anos: GH1 = 4,6% e 13,1%; GH2 = 44,4%; e GH3 = 49% e 28,5%, respectivamente, para mulheres com menos de 50 anos e após a menopausa. Esse é um dos argumentos utilizado para afirmar que o tumor em jovens é mais agressivo por ser GH3 (JONES *et al.*, 2004; YANKASKAS *et al.*, 2005; EL SAGHIR *et al.*, 2006; PEPPERCORN *et al.*, 2008; DUTRA *et al.*, 2009). Como se pode perceber, nosso estudo encontrou GHs3 muito inferiores, e, além do mais, não houve diferença estatística entre os três grupos.

As características imuno-histoquímicas de Carcinoma de mama analisadas por Dutra et al. (2009) evidenciaram fenótipo triplo-negativo em 29,6% das mulheres jovens e em 20%, após a menopausa. A proteína p53 foi positiva em 39,4% das jovens e em 40,8% das idosas. Algumas pesquisas que analisaram o painel IHQ demonstraram que a positividade do HER-2/neu varia de 29,6% a 52%, e a positividade para RE gira em torno de 52% a 71% (GONZALES-ÂNGULO *et al.*, 2005; YANKASKAS *et al.*, 2005; EL SAGHIR *et al.*, 2006; ANDERS *et al.*, 2008; PEPPERCORN *et al.*, 2008; DUTRA *et al.*, 2009).

O estudo de Dutra et al. (2009) demonstrou que pacientes jovens têm baixa positividade para os RE e alta positividade para HER-2/neu. Os tumores foram positivos para HER2, em 28,7%, e 16,9 % nos grupos jovem e pós-menopausa,

respectivamente, e semelhante para a população em geral com câncer de mama (YANKASKAS *et al.*, 2005). Em sua pesquisa, Dutra *et al.* (2009) evidenciaram RP em 29,6% e 62,3%, e p53 em 37% e 40,8% entre os dois, respectivamente. A frequência de câncer de mama triplo-negativos em mulheres de todas as idades é de 16,3% (RAKHA *et al.*, 2007).

Quanto à frequência de receptores hormonais, ao se compararem as proporções de RE, RP e HER-2/neu positivos, a presente pesquisa não verificou diferenças entre as proporções estudadas (RE:  $\text{Chi}^2=1,54$ ;  $\text{gl}=2$ ;  $p=0,467$  – RP:  $\text{Chi}^2=0,706$ ;  $\text{gl}=2$ ;  $p=0,703$  – HER2/neu:  $\text{Chi}^2=1,827$ ;  $\text{gl}=4$ ;  $p=0,768$ ), sendo os resultados para o RE = 65,4%, 71,1%, 63,5%; RP = 56,9%, 61,4%, 56,5%; HER-2/neu = 20,7%, 22,1%, 18,5% e inconclusivo = 4,6%, 8,7% e 9,3% para os grupos com menos de 50 anos, de 50-70 anos e com mais de 70 anos, respectivamente.

Comparando-se as frequências dos linfonodos positivos nas diferentes faixas etárias estudadas, verificou-se uma maior proporção no grupo de mulheres maior que 70 anos ( $\text{Chi}^2=10,87$ ;  $\text{gl}=2$ ;  $p=0,004$ ) quando comparado ao grupo 50-70. A frequência de linfonodos positivos foi de 57,6% ( $n = 53$ ) no grupo com menos de 50 anos; entre 50 e 70 anos, foi de 49,1% ( $n = 57$ ); e, nas mulheres com mais de 70 anos, ( $n = 35$ ) foi igual a 77,8%. O estudo realizado por Dutra *et al.* (2009) encontrou linfonodos positivos em 77,4% nas mulheres antes da menopausa, enquanto, nas pacientes após a menopausa, a frequência foi de 66,2%. Nas mulheres mais jovens, a frequência de metástases à distância, durante o seguimento, foi de 55,3% e, nas mulheres com mais de 50 anos, ocorreu em 39,2%. Outros estudos demonstraram a positividade para linfonodos variando de 38 a 68,6% em mulheres jovens (EL SAGHIR *et al.*, 2006; YANKASKAS *et al.*, 2005; ANDERS *et al.*, 2008). Ao comparar os resultados do nosso estudo com os desses autores, constatou-se diferença significativa de 57,6% no grupo com menos de 50 anos, enquanto, no trabalho de Dutra *et al.* (2009), foi de 77,4%.

Ao se comparar a utilização de QT NEO nas diferentes faixas etárias, não se verificou diferença de proporções ( $\text{Chi}^2=5,516$ ;  $\text{gl}=2$ ;  $p=0,063$ ). Analisando-se o uso de QT ADJ, também não se constatou diferença de proporções entre as faixas etárias avaliadas ( $\text{Chi}^2=0,129$ ;  $\text{gl}=2$ ;  $p=0,918$ ). A QT NEO foi utilizada no grupo de antes dos 50 anos em 50,4%; no grupo de 50 a 70 anos, foi em 37,8%; e com mais de 70 anos, em 35,8%. Em relação à utilização da QT ADJ, foi utilizada antes dos 50

anos, em 50,4%; no grupo de 50 a 70 anos, em 52%; e com mais de 70 anos, em 53%.

Em relação ao tratamento com RT, verifica-se que o grupo da faixa etária abaixo de 50 anos foi o que mais utilizou esse tipo de tratamento, e que o grupo das mulheres com mais de 70 anos foi o que menos o utilizou ( $\text{Chi}^2=7,806$ ,  $\text{gl}=2$ ,  $p=0,02$ ). A RT foi realizada em 67,5% das mulheres com menos de 50 anos; 64,9%, no grupo de 50 a 69 anos; e em 47% das mulheres com mais de 70 anos.

Ao se compararem as frequências dos diferentes tipos de cirurgia nas diferentes faixas etárias estudadas, a presente pesquisa verificou a mesma proporção em todos os grupos ( $\text{Chi}^2=8,701$ ;  $\text{gl}=12$ ;  $p=0,728$ ), sendo o tipo de cirurgia com maior frequência a mastectomia, tendo, no geral, valor médio de proporção aproximado de 76,6%. A mastectomia foi realizada em 76,5%, 79,3% e 74,1%; a quadrantectomia, em 17,6%, 16,3% e 16,7%; a setorectomia, em 5,9%, 4,4% e 9,3% nos grupos com menos de 50 anos, entre 50 e 69 anos e com mais de 70 anos, respectivamente.

O tratamento cirúrgico deve ser indicado sempre baseado nos riscos e benefícios do tratamento, fundamentados nas comorbidades, no perfil molecular, IHQ e na expectativa de vida da paciente idosa, visto que, em muitas situações, pode ser a única opção.

A mastectomia radical tem sido realizada em 67,8% e a quadrantectomia, em 30,5% das pacientes idosas, mesmo com tumores menores do que 5 cm e tratamento complementar com RT e hormonioterapia em mais de 50% dos casos de câncer de mama (GAVARRETE *et al.*, 2012). Uma das justificativas para a realização da mastectomia radical se deve às comorbidades e à expectativa de vida em idosas (GOODWIN *et al.*, 1993; WILDIERS *et al.*, 2007).

El-Tamer *et al.* (2007) realizaram um estudo com 3.107 mulheres tratadas com cirurgias mamárias e demonstraram que elas evoluíram com baixa mortalidade. A ocorrência de óbitos no trigésimo dia após a mastectomia ou quadrantectomia associada à linfonodectomia axilar ocorreu em 0,24% e 0,0%, respectivamente; e a morbidade relacionada à ferida operatória foi de 3,63%. Vários estudos demonstraram que as mulheres idosas com câncer de mama têm sobrevidas diminuídas, devido, em parte, aos subtratamentos realizados sem uma análise precisa de caso a caso. Mulheres com mais de 70 anos de idade, EC1, RE positivo parecem não se beneficiar, de fato, com a linfonodectomia axilar radical, pois o

tratamento adjuvante com tamoxifeno é capaz de alcançar sobrevida semelhante à de mulheres que não fizeram o esvaziamento axilar (EL-TAMER *et al.*, 2007). Como se constata, esse estudo abordou somente o esvaziamento axilar dos três níveis de Berg, porém, se for realizar a biópsia do linfonodo sentinela, espera-se que o risco de morbidade ou mortalidade seja igual ao de pacientes mais jovens. Martelli *et al.* (2008) evidenciaram que mulheres com câncer de mama em EC inicial que realizaram cirurgia conservadora ou mastectomia alcançam sobrevida igual a de mulheres de todas as idades, contudo a qualidade de vida foi melhor para aquelas submetidas a tratamento conservador. Esse pode variar, de acordo com cada caso (perfil IHQ e demais fatores prognósticos), desde excisão local com ou sem tamoxifeno, excisão local com ou sem linfonodectomia axilar ou biópsia do linfonodo sentinela até excisão local com ou sem RT, após análise de risco-benefício e presença de comorbidades. Os nossos resultados demonstraram que tanto o esvaziamento axilar completo como a biópsia do linfonodo sentinela, nos três grupos, não apresentaram diferença estatística significativa. De fato, pode-se observar que a sobrevida das pacientes deste estudo teve uma tendência a maior sobrevida, pois realizaram o mesmo tipo de tratamento tanto cirúrgico, radioterápico e adjuvante com QT ou hormonioterapia.

Nosso estudo não apresentou os resultados quanto aos esquemas de QT utilizados, mas sabe-se que foram utilizados os esquemas recomendados de acordo com as características histopatológica, perfil IHQ e moleculares. Os esquemas foram semelhantes nos três grupos.

As evidências atuais demonstram que o aumento da idade é o fator de risco mais importante para aumentar a incidência de câncer de mama (SILVA *et al.*, 2013), contudo seu prognóstico parece ser semelhante ao de mulheres jovens com o mesmo estadio da doença. Quando se compara a sobrevida de mulheres com mais de 70 anos com as mulheres com menos de 40 anos de idade, ambas com axila negativa, o prognóstico é pior nas mulheres com mais de 70 anos. Porém, alguns estudos demonstram que isso se deve à utilização de tratamento não padrão para câncer de mama nas mulheres com mais de 70 anos (YANCIK *et al.*, 2001; SINGH *et al.*, 2004; WILDIERS *et al.*, 2007).

Os resultados do estudo realizado por Gavarrete *et al.* (2012) demonstraram que a estimativa de sobrevida livre de doença para as pacientes com neoplasia, em um ano, foi de 97,9% (IC de 94% a 100%); em dois anos foi de 93,2% (IC de 86% a

100%); em três anos, de 83%(IC de 71% a 96,9%); em quatro anos, de 70% (IC de 54,6% a 89,7%); e, em seis anos, foi de 63% (IC de 45,6% a 87%). Alguns estudos demonstraram que o prognóstico de mulheres jovens com câncer de mama é pior do que o de mulheres com idade mais avançada, e que a sobrevida global e livre de doença, em cinco anos, gira em torno de 65% (WALKER *et al.*, 1996; EL SAGHIER *et al.*, 2006; YAU *et al.*, 2007; ANDERS *et al.*, 2008).

Em relação à sobrevida de mulheres com câncer de mama avaliada pela curva de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier, a presente pesquisa não verificou diferença significativa entre as curvas ( $\text{Chi}^2=0,896$ ;  $\text{gl}=1$ ;  $\text{p}=0,344$ ), tendo o grupo com menos de 50 anos uma média de sobrevivência de 67,5%; o grupo com 50-70 anos, uma média de sobrevivência de 65,5%; e o grupo com mais de 70 anos, uma média de sobrevivência de 80,6%. Pode-se, assim, sugerir uma maior sobrevida no grupo com faixa etária com mais de 70 anos quando comparado ao grupo de 50-70. Acreditamos que esse resultado de 80,6% de sobrevida em mulheres idosas (com mais de 70 anos) tenha sido alcançado porque os tratamentos cirúrgicos e complementares realizados eram o padrão para o tratamento de câncer nos três grupos. É importante ressaltar que as pacientes do nosso estudo apresentaram, na sua maioria,  $\text{EC} \geq \text{II}$ , mesmo fazendo rastreamento mamográfico anual; no entanto, a sobrevida foi semelhante entre os três grupos estudados. Esse resultado corrobora os dos estudos sobre rastreamento, que demonstraram que, independentemente de os intervalos serem anual, bienal ou trienal na população alvo de 50 a 69 anos de idade, não ocorre diminuição da mortalidade (MILLER *et al.*, 2014; MIGOWSKI *et al.*, 2018).

Em relação à MMG, vale a pena destacar que apenas as mulheres com faixa etária de 50 a 70 anos fizeram rastreamento, e as com idades < que 50 anos e > de 70 anos fizeram mamografia, embora não recomendado pelo Ministério da Saúde, com o objetivo de diagnóstico e não de rastreio. O nosso objetivo era analisar se a exclusão do rastreamento pela faixa etária em estudo comprometeria o prognóstico da mulher com câncer de mama.

Ao se analisarem as frequências dos diferentes laudos de MMG nas diferentes faixas etárias estudadas, verificou-se a mesma proporção em todos os grupos ( $\text{Chi}^2=8,701$ ;  $\text{gl}=12$ ;  $\text{p}=0,728$ ), sendo o laudo de MMG com maior frequência o de suspeita de câncer, tendo, no geral, valor médio de proporção aproximado de 37,2%. De forma detalhada, os resultados das categorias da MMG foram os

seguintes: **categoria zero** (inconclusivo): 30,4%; 20,4%; 28,9 % nos grupos com menos de 50 anos, de 50 a 70 anos e com mais de 70 anos, respectivamente; **categoria 1 e 2** (normais): 11,6%; 15,9%; 8,9 % nos grupos com menos de 50 anos, de 50 a 70 anos e com mais de 70 anos, respectivamente; **categoria 3**: 2,9%; 3,5%; 0,0 % nos grupos com menos de 50 anos, de 50 a 70 anos e com mais de 70 anos, respectivamente; **categoria 4**: 34,8%; 38,9%; 37,8 % nos grupos com menos de 50 anos, de 50 a 70 anos e com mais de 70 anos, respectivamente; **Categoria 5**: 18,8%; 21,2%; 24,4 % nos grupos com menos de 50 anos, de 50 a 70 anos e com mais de 70 anos, respectivamente. Esses resultados são relevantes, já que as MMGs inconclusivas (categoria zero) foram similares nas três faixas etárias, o que difere de muitos autores, os quais afirmam que a densidade mamária seria um fator que diminui a sua sensibilidade. Por outro lado, as MMGs falso negativas (eram normais na vigência do câncer) alcançaram frequência de falso negativos semelhantes aos descritos na literatura, em torno de até 15%. Nas mulheres com mais de 70 anos, ocorreu menos falso negativo. Para as MMGs que impõem continuar com a investigação histopatológica (categoria  $\geq 4$ ), somando as frequências, observou-se que foram de 53,6%, 60,1% e 62,2% nas mulheres com menos de 50 anos, entre 50 e 69 anos e nas mulheres com mais de 70 anos, respectivamente. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos.

O rastreamento do câncer de mama é uma das estratégias de prevenção secundária ou detecção precoce implementadas em todos os países desenvolvidos e em desenvolvimento. Apesar dos esforços implementados nos últimos anos, tem-se questionado a eficácia do rastreamento mamográfico, visto que a discreta diminuição da mortalidade parece ser mais pela eficácia das novas modalidades de tratamentos clínicos e melhor conhecimento da biologia tumoral (NELSON *et al.*, 2016; MIGOWSKI *et al.*, 2018; INCA, 2019). Essas evidências corroboram os resultados encontrados na presente pesquisa e apresentados nos parágrafos anteriores.

Os resultados de seguimento de ensaios clínicos de rastreamento mamográfico do Canadá, de Gotemburgo (Suécia) e do *UK Age Trial* (Reino Unido) demonstraram não diminuir a mortalidade por câncer de mama com o rastreamento (NELSON *et al.*, 2016; MILLER *et al.*, 2014; MOSS *et al.*, 2015).

Em relação ao rastreio mamográfico por faixa etária, as evidências científicas demonstraram que o rastreamento em mulheres com menos de 50 anos não diminui

o estadiamento clínico, ao contrário do que ocorre em mulheres com mais de 50 anos (NELSON *et al.*, 2016). Oeffinger *et al.* (2015), em atualização de diretrizes para a Sociedade Americana de Câncer, que recomendava rastreamento do câncer de mama anualmente, a partir dos 40 anos de idade, alteraram para iniciar aos 45 anos anualmente e bianualmente, a partir dos 50 anos.

Em relação ao rastreamento de câncer de mama em mulheres com mais de 70 anos, não foi demonstrada eficácia, ou seja, diminuição da mortalidade (NELSON *et al.*, 2016).

Acreditamos que a deficiência dos estudos sobre rastreamento em demonstrar a eficácia se deva à não obediência aos critérios clássicos de condições para que um exame seja utilizado no rastreamento e às características da doença a ser rastreada. Na própria discussão das metanálises, constata-se isso, de forma muito clara, ao afirmarem que a incidência de câncer de mama em mulheres com menos de 50 anos é muito baixa e que a sensibilidade da MMG também é baixa. As duas condições fundamentais para que uma doença seja rastreada é que ela seja de evolução lenta e tenha incidência elevada; e que o exame a ser utilizado tenha sensibilidade alta, baixo custo e não cause danos à paciente. Ou seja, nenhum desses critérios tem sido seguido. De fato, está ocorrendo um viés de população a ser rastreada.

Dados epidemiológicos demonstram que as mulheres de maior risco real seriam as nuligestas; as de menarca precoce e menopausa tardia; as com exposição das mamas a tratamentos radioterápicos para outras doenças; as de história familiar de câncer de mama antes dos 50 anos ou em parentes de primeiro grau; as de predisposição hereditária ao câncer de mama (BRCA 1 e 2); as de história de câncer de ovário ou endométrio; e o fator idade. As populações que têm sido rastreadas não podem ser consideradas de alto risco. Os modelos de rastreamento utilizados nas últimas décadas necessitam ser revistos, já que a forma atual aumentou o risco de câncer radioinduzido (exame causando danos), a inclusão de faixas etárias de baixo risco, a ocorrência de sobrediagnóstico e os tratamentos desnecessários sem, no entanto, diminuir de forma significativa a taxa de mortalidade (NELSON *et al.*, 2013; MILLER *et al.*, 2014; MOSS *et al.*, 2015; PRICE; SIKORA, 2015). Além disso, alguns estudos sugerem que, quando ocorre diminuição da mortalidade, esta se deve mais ao conhecimento da biologia tumoral, a novos métodos de diagnóstico e às novas modalidades de tratamentos complementares (ASHTON *et al.*, 2009; SWERDLOW *et al.*, 2012; NELSON *et al.*, 2016; WELCH *et al.*, 2016; MITCHELL *et al.*, 2017;

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE, 2018; MIGOWSKI *et al.*, 2018; INCA, 2019).

A relevância clínica da nossa pesquisa se dá na confirmação de que o rastreamento de câncer de mama não diminui a mortalidade em mulheres com menos de 50 anos, nem tão pouco em mulheres com mais de 50; que não diminui o estadiamento clínico no momento do diagnóstico em qualquer faixa etária; que a mulher jovem não tem pior prognóstico quando comparado com as mulheres após a menopausa e com as idosas; que as características histológicas e imuno-histoquímicas são semelhantes seja na pré-menopausa, seja após a menopausa; e que a idosa, quando submetida à cirurgia padrão para mulheres mais jovens, tem a mesma sobrevida ou sobrevida maior. De fato, todos ou a maioria desses achados vêm corroborar as diretrizes de rastreamento de câncer de mama no Reino Unido, no Canadá e nos EUA, citadas na discussão deste trabalho.

## **6 CONCLUSÃO**

O prognóstico de mulheres excluídas do rastreamento de câncer de mama é semelhante ao das que participam do rastreamento recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil. Além disso, os resultados desta pesquisa demonstram que o estadió clínico, as características histopatológica e imuno-histoquímica e os fatores de risco clássicos são semelhantes em todas as faixas etárias, assim como a sobrevida em cinco anos.

## REFERÊNCIAS

- ADEMUYIWA, F. O. et al. Managing breast cancer in younger women: challenges and solutions. **Breast Cancer: Targets and Therapy**, Macclesfield, v. 8, p. 1-12, 2016.
- ALMEIDA, O. J. de; ZEFERINO, L. C. Rastreamento do câncer de mama na mulher idosa. **Revista brasileira de cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 59, n. 4, p. 555-557, 2013.
- ANDERS, C. K.; HSU, D. S.; BROADWATER, G.; ACHARYA, C. R.; FOEKENS, J. A.; ZHANG, Y. *et al.* Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. **J Clin Oncol.**, Alexandria, v. 26, n. 20, p. 3324-30, 2008.
- ASHTON-PROLLA, P.; GIACOMAZZI, J.; SCHMIDT, A. V.; ROTH, F. L.; PALMERO, E. I.; KALAKUN, L. *et al.* Development and validation of a simple questionnaire for the identification of hereditary breast cancer in primary care. **BMC Cancer**, London, v. 14, p. 9-283, 2009.
- BAUAB, S. de P.; AGUILLAR, V. L. N. Situações especiais do rastreamento mamário. In: FRASSON, A. *et al.* **Doenças da mama: guia prático baseado em evidências**. São Paulo: Atheneu, 2011. p. 59-68.
- CHALA, L. F.; SHIMIZU, C.; MORAES, P. de C. Rastreamento mamográfico na população geral. In: FRASSON, A. *et al.* **Doenças da mama: guia prático baseado em evidências**. São Paulo: Atheneu, 2011. p. 51-57.
- CHAN, A.; PINTILIE, M.; VALLIS, K.; GIROURD, C.; GOSS, P. Breast cancer in women 35 years: review of 1002 cases from a single institution. **Ann Oncol.**, Oxford, v. 11, n. 10, p. 1255-62, 2000.
- COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORES IN BREAST CANCER. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. **Lancet Oncol.**, London, v. 13, p. 1141-51, 2012.

DESREUX, J. A. C. Breast cancer screening in young women. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, Amsterdam, 24 May 2018.

DUTRA, M. C.; REZENDE, M. A.; ANDRADE, V. P.; SOARES, F. A.; RIBEIRO, M. V.; PAULA, E. C.; GOBBI, H. Imunofenótipo e evolução de câncer de mama: comparação entre mulheres muito jovens e mulheres na pós-menopausa. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, São Paulo, v. 31, n. 2, p. 54-60, 2009.

EL SAGHIR, N. S.; SEOUD, M.; KHALIL, M. K.; CHARAFEDDINE, M.; SALEM, Z. K.; GEARA, B. F. *et al.* Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. **BMC Cancer**, London, v. 6, p. 194, 2006.

EL-TAMER, M. B.; WARD, B. M.; SCHIFFTNER, T.; NEUMAYER, L.; KHURI, S.; HENDERSON, W. Morbidity and mortality following breast cancer surgery in women: national benchmarks for standards of care. **Ann Surg.**, Philadelphia, v. 245, n. 5, p. 665-71, May 2007.

GARICOCHEA, B.; MORELLE, A.; ANDRIGHETTI, A. E.; CANCELLA, A.; BÓS, A.; WERUTSKY, G. Idade como fator prognóstico no câncer de mama em estadió inicial. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 43, n. 2, p. 311-7, 2009.

GAVARRETE, D. D.; SKARE, N. G.; WERMAN, A. L. G. *et al.* Análise de sobrevida em pacientes idosos submetidos a tratamento quimioterápico adjuvante no câncer de mama. Estudo retrospectivo em uma instituição pública. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, São Paulo, v. 8, n. 27, p. 13-20, 2012.

GONZALEZ-ÂNGULO, A. M.; BROGLIO, K.; KAU, S. W.; ERALP, Y.; ERLICHMAN, J.; VALERO, V. *et al.* Women age  $\leq 35$  years with primary breast carcinoma: disease features at presentation. **Cancer**, Somerset, v. 103, n. 12, p. 2466-72, 2005.

GOODWIN, J. S.; HUNT, W. C.; SAMET, J. M. Determinants of cancer therapy in elderly patients. **Cancer**, Somerset, v. 72, p. 594, 1993.

HANKINSON, S. E.; COLDITZ, G. A.; WILLETT, W. C. Towards an integrated model for breast cancer etiology: the lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones. **Breast Cancer Res.**, London, v. 6, p. 213-8, 2004.

HOSKINS, K. F. *et al.* Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer: a guide for clinicians. **JAMA**, Chicago, v. 273, p. 577-85, 1995.

WANG, T. S. *et al.* A comparative study of the clinical characteristics of breast cancer patients less than 35 years old and older patients. **Korean Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 14, n. 1, p. 1-7, 30 June 2018.

INCA – INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação.** Rio de Janeiro: INCA, 2019. 85 p.

JONES, C.; FORD, E.; GILLETT, C.; RYDER, K.; MERRETT, S.; REIS-FILHO, J. S. *et al.* Molecular cytogenetic identification of subgroups of grade III invasive ductal

breast carcinomas with different clinical outcomes. **Clin Cancer Res.**, Philadelphia, v. 10, n. 18, p. 5988-97, 2004.

MALTA, D. C.; SILVA JR., J. B. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil após três anos de implantação, 2011-2013. **Epidemiol Serv Saúde**, Brasília, v. 23, p. 389-95, 2014.

MARTELLI, G.; MICELI, R.; COSTA, A.; CORADINI, D.; ZURRIDA, S.; PIROMALLI, D. *et al.* Elderly breast cancer patients treated by conservative surgery alone plus adjuvant tamoxifen: fifteen-year results of a prospective study. **Cancer**, Somerset, v. 112, n. 3, p. 481-8, feb. 2008.

MASTOLOGIA NEWS. Rio de Janeiro: da Barca Casa Editorial. v. 22, set. 2018.

MIGOWSKI, A.; SILVA, G. A.; DIAS, M. B. K *et al.* Diretriz para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 36, p. 1-85, 2018.

MILLER, A. B.; WALL, C.; BAINES, C. J.; SUN, P.; TO, T.; NAROD, S. A. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. **BMJ**, London, p. 348-66, 2014.

MITCHELL, R. N.; KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins & Cotran fundamentos de patologia**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

MOSS, S. M.; WALE, C.; SMITH, R.; EVANS, A.; CUCKLE, H.; DUFFY, S. W. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. **Lancet Oncol.**, London, v. 16, p. 1123-32, 2015.

MOURA, J. R. de; BAIA JR, W. C. Fator prognóstico da idade no câncer de mama. **Revista Brasileira de Mastologia**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 3, p. 81-86, 2013.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer in people with a family history of breast cancer. **NICE Clinical Guideline**, 164. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164>. Acesso em: 15 jan. 2018.

NELSON, H. D.; FU, R.; CANTOR, A.; PAPPAS, M.; DAEGES M, Humphrey L. Effectiveness of breast cancer screening: systematic review and meta-analysis to update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 164, p. 244-55, 2016.

NELSON, H. D.; FU, R.; GODDARD, K.; MITCHELL, J. P.; OKI-NAKA-HU, L.; PAPPAS, M. *et al.* **Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BR-CA-related cancer**: systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2013.

OEFFINGER, K. C.; FONTHAM, E. T. H.; ETZIONI, R.; HER- ZIG, A.; MICHAELSON, J. S.; SHIH, Y. C. *et al.* Breast cancer screening for women at

average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. **JAMA**, Chicago, v. 314, p. 1599-614, 2015.

OLIVEIRA FILHO, H. R. de *et al.* Câncer de mama em mulheres jovens. In: FRASSON, A. *et al.* **Doenças da mama: guia prático baseado em evidências**. São Paulo: Atheneu, 2011. p. 311-316.

PEPPERCORN, J.; PARTRIDGE, A. H. Breast cancer in young women: a new color or a different shade of pink. **J Clin Oncol.**, Alexandria, v. 26, n. 20, p. 3303-5, 2008.

PINHEIRO, A. B.; LAUTER, D. S. *et al.* Câncer de mama em mulheres jovens: Análise de 12.689 casos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 59, n. 3, p. 351-359, 2013.

PRICE, P.; SIKORA, K. (eds.). **Treatment of cancer**. 6th ed. Oxford: Taylor & Francis Group, 2015.

RAKHA, E. A.; EL-SAYED, M. E.; GREEN, A. R.; LEE, A. H.; ROBERTSON, J. F.; ELLIS, I. O. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. **Cancer**, Somerset, v. 109, n. 1, p. 25-32, 2007.

RAKHA, E. A.; REIS-FILHO, J. S.; ELLIS, I. O. Impact of basal-like breast carcinoma determination for a more specific therapy. **Pathobiology**, Basel, v. 75, n. 2, p. 95-103, 2008.

RIBEIRO-SILVA, A., RAMALHO, L. N. Z., GARCIA, S. B.; ZUCOLOTO, S. The relationship between p63 and p53 expression in normal and neoplastic breast tissue. **Arch Pathol Lab Med.**, Chicago, v. 127, n. 3, p. 336-40, 2003.

RICCI, M. D. Mito na imprensa: câncer de mama aumenta em jovens. **Mastologia News**, Rio de Janeiro, n. 9, p. 6-8, 2011.

SANTOS, G. R. dos *et al.* Câncer de mama em idosas. In: FRASSON, A. *et al.* **Doenças da mama: guia prático baseado em evidências**. São Paulo: Atheneu, 2011. p. 317-321.

SILVA, L. C. R. da *et al.* Breast cancer in women over 70 years of age: guidelines for diagnosis and treatment. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 23, n. 1, p. 105-112, 2013.

SILVEIRA, G. P. G. da. Câncer de mama. In: SILVEIRA, G. P. G. da; PESSINI, S. A.; SILVEIRA, G. G. G. da. (eds.). **Ginecologia baseada em evidências**. 3. ed. atual e ampl. São Paulo: Atheneu, 2012. p. 533-562.

SINGH, R.; HELLMAN, S.; HEIMANN, R. The natural history of breast carcinoma in the elderly: implications for screening and treatment. **Cancer**, Somerset, v. 100, p. 1807-13, May 2004.

SOUZA, C. B. *et al.* Estudo do tempo entre o diagnóstico e início do tratamento do câncer de mama em idosas de um hospital de referência em São Paulo, Brasil. **Ciência & Saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 12, p. 3805-3816, 2015.

SOUZA, N. H. A. de *et al.* Câncer de mama em mulheres jovens: estudo epidemiológico no nordeste brasileiro. **SANARE**: revista de políticas públicas, Sobral, v. 16, n. 2, p. 60-67, 2017.

STIVAL, R. S. M.; PRESTES, A. L. de O.; MANSANI, F. P. Câncer de mama em mulheres jovens: uma análise do estadiamento clínico inicial e dos subtipos moleculares dos tumores. **Revista brasileira de mastologia**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 1, p. 17-22, 2014.

SWERDLOW, A. J.; COOKE, R.; BATES, A.; CUNNINGHAM, D.; FALK, S. J.; GILSON, D. *et al.* Breast cancer risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: A National Cohort Study. **J Clin Oncol.**, Alexandria, v. 30, p. 2745-52, 2012.

TESAROVA, P. Breast cancer in the elderly – Should it be treated differently?. **Reports of practical oncology and radiotherapy**, [s.l.], v. 18, p. 26-33, 2013.

VICTORA, C. G.; BARRETO, M. L.; CARMO LEAL, M.; MONTEIRO, C. A.; SCHMIDT, M. I.; PAIM, J. *et al.* Health conditions and health-policy innovations in Brazil: the way forward. **Lancet Oncol.**, London, v. 377, p. 2042-53, 2011.

WALKER, R. A.; LEES, E.; WEBB, M. B.; DEARING, S. J. Breast carcinomas 3. occurring in young women (<35 years) are different. **Br J Cancer**, London, v. 74, n. 11, p. 1796-800, 1996.

WELCH, H. G.; PROROK, P. C.; O'MALLEY, A. J.; KRAMER, B. S. Breast-cancer tumor size, overdiagnosis, and mammography screening effectiveness. **N. Engl. J. Med.**, Waltham, v. 375, p. 1438-47, 2016.

WILDIERS, H.; KUNKLER, I.; BIGANZOLI, L. *et al.* Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. **The Lancet Oncology**, London, v. 8, p. 1101-15, 2007.

YANCIK, R.; WESLEY, M. N.; RIES, L. A.; HAVLIK, R. J.; EDWARDS, B. K.; YATES, J. W. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. **JAMA**, Chicago, v. 285, n. 7, p. 885-92, feb. 2001.

YANKASKAS, B. C. Epidemiology of breast cancer in young women. **Breast Dis.**, Amsterdam, v. 23, p. 3-8, 2005-2006.

YAU, C.; FEDELE, V.; ROYDASGUPTA, R.; FRIDLAND, J.; HUBBARD, A.; GRAY, J. W. *et al.* Aging impacts transcriptomes but not genomes of hormone-dependent breast cancers. **Breast Cancer Res.**, London, v. 9, n. 5, p. R59, 2007.

ZERWES, F. *et al.* Carcinoma de mama inicial. In: FRASSON, A. *et al.* **Doenças da mama**: guia prático baseado em evidências. São Paulo: Atheneu, 2011. p. 251-258.