

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA
RESIDÊNCIA MÉDICA EM MASTOLOGIA

JOCIELI LOCATELLI CERQUEIRA

**RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA ENTRE MULHERES COM MENOS DE
40 ANOS DE IDADE: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Vitória
2021

JOCIELI LOCATELLI CERQUEIRA

**RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA ENTRE MULHERES COM MENOS DE
40 ANOS DE IDADE: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Monografia apresentada ao Programa de
Residência Médica em Mastologia, para
obtenção do título de mastologista.

Orientação: Dra. Janine Martins Machado

Vitória
2021

JOCIELI LOCATELLI CERQUEIRA

RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA ENTRE MULHERES COM MENOS DE 40 ANOS DE IDADE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Mastologia, para obtenção do título de mastologista. Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, 23 de fevereiro de 2021.

Orientadora

Dra. Janine Martins Machado
Universidade Federal do Espírito Santo

Examinador

Dr. Cleverson Gomes do Carmo Junior
Universidade Federal do Espírito Santo

Examinador

Dr. Aurenivea Cuerci Cazzotto Fassbender
Universidade Federal do Espírito Santo

RESUMO

O câncer de mama é o segundo tumor mais comum entre as mulheres, determinando grande morbidade e mortalidade na população feminina. Pouco incidente antes dos 25 anos, percebe-se incidência relevante de tumores mamários entre as mulheres com menos de 40 anos, em especial nos países em desenvolvimento. Diversos estudos relatam comportamento biológico mais agressivo entre os carcinomas mamários nessa faixa etária, sendo seus fatores de risco ainda pouco compreendidos. Este trabalho traz uma revisão de aspectos gerais sobre câncer de mama na população feminina jovem, com ênfase no rastreamento mamário dessas pacientes. Foram encontrados protocolos de rastreamento específicos para a população feminina de alto risco para o câncer de mama, notando-se a carência de estudos sobre a realização do rastreamento nessa faixa etária entre as pacientes de risco habitual.

Palavras-chave: Neoplasias da mama. Programas de rastreamento. Adulto jovem. Saúde da mulher.

ABSTRACT

Breast cancer is the second most frequent malignant neoplasm among women, determining great morbidity and mortality to the female population. Although breast cancer is nearly non-existent among women younger than 25 years old, noteworthy incidence of breast carcinomas among women younger than 40 years old has been reported, especially in developing countries. Many studies have described more aggressive behaviour of these cancers in such patients, but risk factors for breast cancer in this group of women are still unclear. This paper reviews general aspects about breast cancer among young female population, emphasizing breast cancer screening protocols for them. Specific screening protocols were found for high-risk young women, being noticeable the lack of studies about breast screening among usual-risk young women.

Keywords: Breast neoplasms. Screening programs. Young adults. Female health.

LISTA DE ABREVIÇÕES

ACO – Anticoncepcionais orais

CBR – Colégio Brasileiro de Radiologia

FEBRASGO – Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

IARC – *International Agency on Research for Cancer*

IC – Intervalo de Confiança

IMC – Índice de Massa Corporal

MEDLINE – Literatura Internacional em Ciências da Saúde

OMS – Organização Mundial da Saúde

PubMed – *US National Library of Medicine National Institutes of Health*

RM – Ressonância Magnética

RR – Risco Relativo

SBM – Sociedade Brasileira de Mastologia

SciELO – *Scientific Electronic Library Online*

USG – Ultrassonografia

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação molecular dos tumores mamários.

Tabela 2 – Resumo das principais recomendações quanto ao rastreamento do câncer de mama em mulheres de alto risco abaixo de 40 anos.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. METODOLOGIA	9
2. REVISÃO DE LITERATURA	10
<i>2.1 Aspectos gerais sobre neoplasias mamárias</i>	<i>10</i>
<i>2.2 Rastreamento de neoplasias mamárias na população em geral</i>	<i>12</i>
<i>2.3 Câncer de mama entre as pacientes de idade inferior a 40 anos</i>	<i>14</i>
<i>2.4 Rastreamento mamário entre mulheres abaixo de 40 anos</i>	<i>17</i>
6. CONCLUSÃO	21
REFERÊNCIAS	22

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tumor mais comum entre as mulheres, representando cerca de 30% dos tumores neste grupo de pacientes e determinando grande morbidade e mortalidade. Os tipos histológicos mais frequentemente encontrados são o carcinoma invasor do tipo não especial, anteriormente denominado carcinoma ductal invasor, seguido do carcinoma lobular invasor (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). O prognóstico e o tratamento dessa neoplasia dependem fundamentalmente de seu reconhecimento precoce por meio de programas de rastreamento, os quais consistem na realização periódica de mamografia a partir de no mínimo 40 anos de idade, a depender do protocolo seguido (URBAN et al, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Conforme o Ministério da Saúde (2019), a idade média de diagnóstico da neoplasia mamária entre as pacientes brasileiras é estimada em cerca de 56 anos. Entretanto, embora a idade mais avançada configure um dos principais fatores de risco, as mulheres com menos de 40 anos também são suscetíveis ao desenvolvimento desse tipo de neoplasia, com muitos estudos sugerindo pior prognóstico nesse grupo de pacientes (MCAREE et al, 2010; LIAN et al, 2017). Documenta-se menor diferenciação histológica, maiores taxas de proliferação, menor expressão de receptores para estrogênio e progesterona, e estadiamento mais avançado ao diagnóstico entre as pacientes mais jovens (AEBI e CASTIGLIONE, 2006). Apesar disso, estas se encontram, no panorama atual, à margem dos programas de rastreamento.

O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura sobre o câncer de mama na população feminina com idade inferior a 40 anos, com ênfase no rastreamento mamário entre as pacientes dessa faixa etária.

2. METODOLOGIA

Os artigos que fundamentam este trabalho foram obtidos por meio das bases de dados *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed), Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE), Revisões Sistemáticas da Colaboração Cochrane e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

Foram adotadas, para busca nessas bases de dados, as versões em língua portuguesa e inglesa dos seguintes descritores: neoplasias da mama, *breast neoplasms*, programas de rastreamento, *mass screening*, idade jovem, *young age*.

Os artigos foram selecionados segundo os seguintes critérios: publicação nos últimos 20 anos, relevância para a pesquisa e presença de pelo menos um dos descritores anteriormente expostos no título ou no resumo do trabalho. Desses artigos, foram excluídos os estudos que não se relacionavam ao tema proposto eventualmente encontrados. Devido ao ainda grande número de publicações encontradas, foram selecionadas aquelas julgadas subjetivamente mais pertinentes ao tema deste trabalho.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Aspectos gerais sobre neoplasias mamárias

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente na população feminina, com incidência mundial estimada em 2,1 milhões de novos casos/ano (HARBECK et al, 2019). Estatísticas brasileiras demonstram que a taxa de incidência do câncer de mama é de 56,3/100.000 mulheres, enquanto a de mortalidade é de 15,4/100.000 mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

A maioria dos casos são esporádicos, mas, em 5 a 10% dos casos, há herança genética de padrão autossômico dominante relacionada principalmente à mutação dos genes BRCA 1 e BRCA 2, aumentando o risco de neoplasia mamária ao longo da vida de 25 a 85% (SCHUUR e DE ANDRADE, 2015). A presença de história familiar positiva com parente de primeiro grau acometido eleva o risco do desenvolvimento da doença em até três vezes (HARBECK et al, 2019; SHUUR e DE ANDRADE, 2015). História pessoal de neoplasia mamária, mesmo sem história familiar, também aumenta o risco de novo tumor mamário em três a quatro vezes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Outros fatores de risco individuais estão relacionados à nuliparidade ou primeira gestação tardia (após os 30 anos), menarca precoce, menopausa tardia, não amamentação e uso de anticoncepcionais orais (ACO) ou de terapia de reposição hormonal (FENG et al, 2018; HARBECK et al, 2019; SCHUUR e DE ANDRADE, 2015). Também aumentam o risco de desenvolver câncer de mama a presença de síndromes genéticas (como as síndromes de Li-Fraumeni e Cowden), exposição à radiação na região torácica em idade jovem, parênquima mamário denso e presença de lesões mamárias consideradas benignas (FENG et al, 2018). Por fim, obesidade, sedentarismo e consumo aumentado de bebidas alcoólicas configuram fatores de risco modificáveis (HARBECK et al, 2019; FENG et al, 2018). Importante destacar a amamentação como um importante fator de proteção para o câncer de mama (INUMARU; SILVEIRA; NAVES, 2011).

O câncer de mama é classificado histologicamente como “carcinomas” (originam-se dos componentes epiteliais da mama, isto é, ductos terminais e lóbulos), e “sarcomas” (originam-se dos componentes estromais da mama, como os miofibroblastos e os vasos sanguíneos). Os primeiros correspondem a até 95% dos tumores, enquanto os sarcomas, por sua vez, são bem menos frequentes (FENG et al, 2018).

Os carcinomas *in situ* consistem nas neoplasias restritas aos ductos e/ou lóbulos mamários. Quando as células tumorais se espalham para fora dos lóbulos e ductos, atingindo o tecido estromal adjacente, o carcinoma é denominado “invasivo” ou “infiltrante”. Esses tumores apresentam potencial para disseminação nodal e metástase à distância (FENG et al, 2018).

O antigo “carcinoma ductal invasor”, atualmente denominado “carcinoma invasivo do tipo não especial”, corresponde a até 75% dos tumores, enquanto o carcinoma lobular invasor representa até 14% dos casos (HARBECK et al, 2019). Os demais subtipos histológicos de carcinomas da mama são mais raros, incluindo os tubulares, cribriformes, mucinosos, pleiomórficos lobulares, entre outros (OMS, 2019).

Quanto à presença de biomarcadores moleculares, os tumores são classificados conforme a Tabela 1.

Tabela 1. Classificação molecular dos tumores mamários

Tipo	Receptores hormonais	HER2	Ki-67	Observações
Luminal A	+	-	-	60% dos carcinomas mamários. Melhor prognóstico.
Luminal B	+	+/-	+	Risco de resistência ao tamoxifeno.

Superexpressão de HER2	-	+	<p>Prognóstico pior que o luminal A</p> <p>Indicadas terapias-alvo anti-HER2.</p> <p>Não respondem à terapia-alvo anti-HER2 ou à terapia hormonal.</p> <p>Expressão de genes comuns às células epiteliais normais</p>
Basal/triplo-neg ativo	-	-	
Normal			

Adaptado de CIRQUEIRA et al, 2011; HARBECK et al, 2019; FENG et al, 2018. Legenda: “+”: presença. “-“: ausência.

2.2 Rastreamento de neoplasias mamárias na população em geral

O objetivo do rastreamento populacional do câncer de mama consiste na detecção precoce de lesões suspeitas, possibilitando encaminhamento das pacientes com alterações aos exames para serviços especializados, a fim de prosseguir a investigação. A detecção precoce da neoplasia mamária permite a redução da mortalidade e da morbidade quando comparada à doença diagnosticada em estágios tardios (IARC, 2016).

O Ministério da Saúde preconiza o rastreamento mamário das pacientes de risco habitual por meio da realização de mamografias bienais para as mulheres assintomáticas entre 50 e 69 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Por outro lado, o programa de rastreamento desenvolvido pela Sociedade Brasileira de Mastologia

(SBM), a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) e Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR) recomenda para as mulheres assintomáticas de risco padrão a realização anual de mamografias entre 40 e 74 anos, podendo ser associada a tomossíntese mamária, quando disponível. O rastreamento proposto por essas entidades poderia se estender para além dos 75 anos de idade entre aquelas pacientes cuja expectativa de vida supere sete anos, considerando-se suas comorbidades (URBAN et al, 2017).

Há discordâncias entre os dois protocolos em relação à inclusão de pacientes entre 40 e 49 anos, que é defendida na publicação conjunta de CBR, SBM e FEBRASGO, com base em estudos populacionais que teriam demonstrado redução da mortalidade por câncer de mama entre as pacientes rastreadas nessa faixa etária, bem como com o fato de que, no Brasil, haveria uma proporção maior de incidência de neoplasias mamárias entre as mulheres dessa faixa etária em relação aos países desenvolvidos (URBAN et al, 2017). Já o Ministério da Saúde (2015) considera que o risco é maior do que o benefício entre as pacientes com menos de 50 anos, não incorporando estas ao protocolo de rastreamento.

Tanto o Ministério da Saúde quanto as demais instituições supracitadas afirmam não haver evidência para sustentar a inclusão rotineira de ultrassonografia (USG) mamária e de ressonância magnética (RM) das mamas na estratégia de rastreamento, podendo serem acrescentados em complementação à mamografia em situações indicadas, como a USG para complementação da avaliação de mamas densas e para a diferenciação de lesões de aspecto nodular à mamografia, enquanto a RM está indicada para complementação do rastreamento de pacientes de alto risco (URBAN et al, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Configuram entre os malefícios do rastreamento do câncer de mama: aumento da morbimortalidade decorrente dos procedimentos diagnósticos e terapêuticos, ocorrência de resultados falso-positivos, sobrediagnóstico de lesões mamárias, aumento da ansiedade entre as mulheres com alterações aos exames e ocorrência do tumor mamário radioinduzido (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; IARC, 2016; MIGOWSKI et al, 2018). Este último tem ocorrência estimada por modelos matemáticos em até 25 casos a cada 100 mil mulheres rastreadas (MIGOWSKI et al, 2018).

Uma das principais metanálises conduzidas sobre o tema pela Colaboração Cochrane demonstrou haver redução da mortalidade entre as pacientes rastreadas quando se incluem na análise estudos em que a randomização foi sub-ótima (vide explicação abaixo), não mais se verificando redução estatisticamente significativa da mortalidade ao serem incluídos apenas estudos adequadamente randomizados. Também foi observada maior realização de quadrantectomias e mastectomias entre as pacientes rastreadas (GØTZSCHE e JØRGENSEN, 2013).

Apesar das controvérsias, acredita-se que os benefícios do programa de rastreamento por métodos de imagem superem os potenciais danos, justificando a sua realização (MIGOWSKI et al, 2018).

2.3 Câncer de mama entre as pacientes de idade inferior a 40 anos

O câncer de mama em idade jovem tem particularidades em relação à doença nas pacientes mais velhas. Embora praticamente inexistente entre mulheres abaixo dos 25 anos, há pouco consenso na literatura sobre qual idade seria considerada “precoce” para o câncer de mama (se abaixo de 35, 40 ou 45 anos). Acredita-se, todavia, que a divisão das pacientes em mulheres acima de 40 anos ou abaixo dessa idade tenha uma determinada importância (NAROD, 2012; ANASTASIADI et al, 2017; VILARREAL-GARZA et al, 2013). Estima-se que uma a cada 300 mulheres terá esse tipo de neoplasia antes de 40 anos (NAROD, 2012). Nos Estados Unidos, são registrados 10.000 casos por ano de carcinoma mamário invasor entre pacientes nessa faixa etária (ANASTASIADI et al, 2017).

A proporção de mulheres mais jovens acometidas por tumores mamários é mais significativa nos países em desenvolvimento – a faixa etária abaixo de 40 anos corresponde a 4% das mulheres com diagnóstico de câncer de mama no ocidente, e a 13% das mulheres com esse diagnóstico entre a população asiática (ANASTASIADI et al, 2017). O estudo multicêntrico brasileiro Amazona III reporta que 17% dos carcinomas invasores mamários foram diagnosticados em pacientes com menos de 40 anos (FRANZOI et al, 2019). Além disso, nos países em desenvolvimento, o impacto do câncer de mama em idade jovem é ainda mais

importante, visto que nessas regiões a mortalidade decorrente dessa neoplasia é maior, resultando na perda de mulheres economicamente ativas (VILARREAL-GARZA et al, 2013).

Os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da neoplasia mamária em idade mais jovem são menos elucidados que os fatores de risco entre as pacientes mais velhas, sendo os mais os mais importantes: o uso de ACO e a presença de história familiar (NAROD, 2012). Sobre o primeiro, inclusive, é reportado risco relativo de 1,24 (IC 1,15-1,33) entre as usuárias de ACO, sabendo-se que esse risco diminui após a interrupção do uso desse método contraceptivo, normalizando em relação à população feminina em geral após 10 anos de suspensão (COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER, 1996 *apud* NAROD, 2012). A história familiar positiva, por sua vez, é um forte fator de risco para o desenvolvimento de tumores mamários em idade jovem, mas, assim como entre as mulheres mais velhas, está presente em uma pequena porção dos casos. Ademais, é mais alta a proporção de tumores mamários associados à mutação dos genes BRCA entre as pacientes mais novas (NAROD, 2012; AZIM JR e PARTRIDGE, 2014).

Embora seja bem estabelecida a relação do sedentarismo e do peso corporal elevado com a ocorrência de neoplasias, incluindo tumores mamários na faixa etária pós-menopausa, tais fatores de risco são controversos entre as mulheres mais jovens (INUMARU; SILVEIRA; NAVES, 2011). Menciona-se que o câncer de mama abaixo dos 40 anos é mais comum entre pacientes mais magras (NAROD, 2012; POLLÁN, 2010). É possível que o excesso de peso corporal na idade reprodutiva resulte em ciclos anovulatórios frequentes, o que reduziria a exposição do tecido mamário ao estímulo hormonal (INUMARU; SILVEIRA; NAVES, 2011). Nessa linha, um grande estudo longitudinal promovido por Palmer et al (2007), avaliando 59 mil mulheres negras seguidas por 10 anos, identificou índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 25 aos 18 anos como fator protetor para o câncer de mama pré-menopausa entre mulheres negras norte-americanas obesas (RR 0,68 – CI 95% 0,46-0,98). Por outro lado, Sahin et al (2016), avaliando retrospectivamente uma amostra de 3767 mulheres com câncer de mama, demonstraram o IMC como fator de risco independente para essa neoplasia, além de maior incidência de tumores triplo negativos entre mulheres obesas na pré-menopausa. Especula-se que a

obesidade promoveria um estado pró-inflamatório crônico, além de a resistência à insulina e a consequente hiperinsulinemia resultarem em estímulo proliferativo para células tumorais mamárias (LAUDISIO et al, 2018).

Em relação à gestação, observa-se maior risco de desenvolvimento de tumores mamários entre as pacientes mais jovens imediatamente após o parto, sobretudo se a gravidez ocorre em idade mais avançada – situação que tem se tornado cada dia mais comum. Ainda assim, a amamentação continua configurando fator protetor mesmo entre as mulheres mais jovens (NAROD, 2012; AZIM JR e PARTRIDGE, 2014).

A exposição do tecido mamário à radiação é uma circunstância mais rara de ser encontrada, mas atualmente comum entre mulheres com histórico de neoplasias torácicas, tais quais o linfoma de Hodgkin, com necessidade de realização de radioterapia no período infantojuvenil. O risco de câncer de mama relacionado à exposição prévia à radiação prévia está relacionado à idade da paciente durante o período de exposição, à dose de radiação recebida e à idade da paciente após o tratamento, verificando-se risco cumulativo quanto maior a sobrevivência da paciente após a radioterapia (NAROD, 2012; DESREUX, 2018).

Acredita-se que a explicação biológica para a carcinogênese mamária entre as pacientes mais jovens esteja relacionada à exposição do tecido mamário a hormônios e fatores de crescimento ainda no ambiente intrauterino e durante a infância. Estes poderiam influenciar a quantidade de células-tronco mamárias, conferindo relativa suscetibilidade à oncogênese durante a adolescência, resultando no desenvolvimento tumoral em idade adulta precoce. Nessa mesma linha, aspectos como peso ao nascer, crescimento e altura têm sido elencados como fatores de risco para câncer de mama pré-menopausa (NAROD, 2012).

Os tumores encontrados entre as pacientes com menos de 40 anos também apresentam mais alto grau histológico, com comportamento mais agressivo. A proporção de carcinomas mamários triplo-negativos ou positivos para HER2 é mais alta entre as pacientes mais jovens, e a menor idade é fator preditivo e prognóstico para pior sobrevivência, bem como de maior risco de recorrência e de câncer na mama contralateral (NAROD, 2012; AZIM JR e PARTRIDGE, 2014; POLLÁN, 2010). Os resultados do Amazona III foram concordantes com a literatura, demonstrando maior

incidência de tumores sintomáticos entre as mulheres com menos de 40 anos e maior proporção de tumores T3 e T4 em relação à faixa etária acima dos 40. Entre o grupo das mulheres mais jovens, doença em estágio III foi observada em 36,8%, contra 25,1% entre mulheres acima dos 40 anos. Houve, também, maior necessidade de mastectomias entre as pacientes com até 40 anos (FRANZOI et al, 2019).

Observa-se, também, que o risco de recorrência tumoral e a mortalidade após tratamento cirúrgico são maiores entre as pacientes mais jovens (NAROD, 2012). Voogt et al (2001) verificaram que a recorrência tumoral – local e à distância – foi o dobro após tratamento cirúrgico conservador entre mulheres com menos de 35 anos em relação às com mais de 60 anos, mas esses autores não conseguiram explicar a relação entre a menor idade e a maior recorrência. Uma metanálise sobre o tema identificou maior recorrência tumoral em cinco anos entre pacientes mais jovens (isto é, com menos de 35 a 40 anos, a depender do estudo) submetidas à cirurgia conservadora (RR = 2,64, CI 95% 1,94-3,60), o que poderia ser em parte explicado pela maior prevalência de cânceres triplo-negativos e com superexpressão de HER2 nessa faixa etária (HE; ZOU, 2017).

2.4 Rastreamento mamário entre mulheres abaixo de 40 anos

Há indicação para a realização de rastreamento de neoplasias mamárias entre mulheres abaixo de 40 anos consideradas de alto risco, por meio da realização periódica de mamografia e RM das mamas, nas circunstâncias resumidas na Tabela 2, conforme consenso entre o Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologistas e Obstetras (FEBRASGO).

Tabela 2. Resumo das principais recomendações quanto ao rastreamento do câncer de mama em mulheres de alto risco abaixo de 40 anos

Mamografia:

- Se mutação de BRCA 1 ou BRCA 2, ou com parentes de 1º grau com mutação conhecida, rastreamento a partir dos 30 anos de idade (ou 10 anos antes do diagnóstico da parente mais nova, não antes dos 30 anos);
- Se história prévia de irradiação torácica entre 10 e 30 anos de idade, iniciar rastreamento no 8º ano após a radioterapia (não antes dos 30 anos);
- Pacientes com diagnóstico de síndromes genéticas associadas a alto risco de neoplasia maligna mamária (Li Fraumeni, Cowden, entre outras) devem iniciar rastreamento a partir do diagnóstico (não antes dos 30 anos);
- História prévia de hiperplasia lobular/ductal atípica, ou carcinoma lobular/ductal *in situ* e carcinoma invasor devem manter seguimento anualmente a partir do diagnóstico.

Ressonância magnética:

- Se mutação de BRCA 1 ou BRCA 2, ou com parentes de 1º grau com mutação conhecida, rastreamento anual a partir dos 25 anos de idade;
- Se risco $\geq 20\%$ ao longo da vida, calculado por um dos modelos matemáticos baseados na história familiar, devem realizar rastreamento anual iniciando 10 anos antes da idade do diagnóstico do parente mais jovem (não antes dos 25 anos);
- Se história prévia de irradiação torácica entre 10 e 30 anos de idade, iniciar rastreamento anual no 8º ano após a radioterapia (não antes dos 25 anos);
- Pacientes com diagnóstico de síndromes genéticas associadas a alto risco de neoplasia maligna mamária (Li Fraumeni, Cowden, entre outras) devem iniciar rastreamento anual a partir do diagnóstico (não antes dos 25 anos);
- História prévia de hiperplasia lobular/ductal atípica, ou carcinoma lobular/ductal *in situ* e carcinoma invasor devem manter rastreamento anualmente a partir do diagnóstico.

No caso das pacientes portadoras de mutação nos genes BRCA, considerando-se que o tecido mamário das pacientes portadoras dessas mutações é mais sensível à radiação, não haveria benefício da utilização de mamografia para rastreamento antes de ao menos 30 anos de idade (DESREUX, 2018).

A inclusão da RM das mamas ao protocolo de rastreamento entre as pacientes de alto risco trouxe benefícios demonstrados por diversos estudos. Em comparação com a realização apenas de mamografia, a adição da RM elevou a sensibilidade do rastreamento para 94%, contra 39% com o emprego apenas da primeira (WARNER, 2018; DESREUX, 2018). Um estudo canadense com uma amostra de 2290 pacientes com alto risco para câncer de mama confirmou o benefício da adição da RM ao programa de rastreamento, observando que a maioria dos tumores nessa amostra foi detectado pelo uso conjunto de mamografia e RM ou até mesmo pela RM sozinha (CHIARELLI et al, 2014). A redução da mortalidade entre as pacientes de alto risco com a estratégia combinada de rastreamento em relação às mulheres submetidas apenas à mamografia ainda é controversa, com alguns estudos demonstrando menor mortalidade absoluta no grupo das pacientes submetidas ao rastreio combinado, embora a diferença da mortalidade em relação ao grupo das mulheres submetidas apenas à mamografia não tenha sido estatisticamente significativa (BAE et al, 2017).

Especificamente sobre as pacientes com mutações de BRCA, a sobrevivência destas quando submetidas ao rastreamento combinado iniciado de forma mais precoce ainda é objeto de estudos longitudinais, vez que a pesquisa por essas mutações se iniciou apenas em torno da década de 90, logo os resultados de estudos atualmente disponíveis ainda se referem a um período relativamente curto de seguimento (WARNER, 2018). Um modelo matemático construído a partir da base de dados do *Surveillance, Epidemiology and End Results* norteamericano entre 1975 e 1980 estimou redução da mortalidade em até 22% nesse grupo com a estratégia de rastreamento com mamografia associada à RM (LEE et al, 2008). Entre os resultados já disponíveis de estudos longitudinais, Gareth et al (2014) observaram maior sobrevivência entre as pacientes portadoras de mutações BRCA rastreadas com mamografia e RM em relação às não rastreadas por imagem (95,3% contra 73,7%, respectivamente), embora não houvesse diferença estatisticamente significativa da sobrevivência em 10 anos entre pacientes rastreadas com os dois

métodos de imagem se comparadas com as pacientes submetidas apenas à mamografia.

A USG mamária não está rotineiramente incluída como estratégia de rastreamento entre as pacientes abaixo de 40 anos, mesmo de alto risco para neoplasia mamária, sendo indicada como avaliação complementar para mamas densas – situação frequente entre as pacientes mais jovens – ou no caso de indisponibilidade da RM (URBAN et al, 2017).

Entre as pacientes de risco habitual para neoplasias mamárias, tanto o Ministério da Saúde quanto as sociedades supracitadas não incluem pacientes abaixo de 40 anos nos programas de rastreamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; URBAN et al, 2017). Isso se deve à carência de estudos longitudinais de rastreamento nessa faixa etária mais jovem, a qual se justifica, por sua vez, pelos resultados ainda controversos ou que demonstram pouco benefício do rastreamento mamário entre as pacientes de 40 a 49 anos sem fatores de risco adicionais para o câncer de mama.

Para essas pacientes, a despeito da maior agressividade dos tumores mamários, frequentemente são realizadas como formas de prevenção ao câncer de mama estratégias de promoção de saúde em geral, tais quais a divulgação de hábitos de vida saudáveis, ou campanhas de conscientização das manifestações iniciais da doença e a realização de autoexame ou exame clínico das mamas, embora a eficácia dessas medidas também seja controversa (NAROD, 2012; MIGOWSKI et al, 2018).

6. CONCLUSÃO

Enquanto aspectos do câncer de mama estão bem descritos pela literatura em faixas etárias mais avançadas, particularmente no período pós-menopausa, restam muitos aspectos a serem esclarecidos em relação aos carcinomas mamários que acometem as pacientes com menos de 40 anos. Aparentemente, a patogênese, os fatores de risco e o comportamento biológico dos tumores desta faixa etária são bem distintos do câncer pós-menopausa.

Em um contexto de carência de estudos específicos sobre as pacientes mais jovens e sem fatores adicionais para o câncer de mama, iniciativas como o estudo longitudinal Amazona III são fundamentais para a elucidação de uma doença que impacta de forma significativa a população feminina, sendo causa especial de mortalidade nos países em desenvolvimento.

Por ora, apesar da maior agressividade biológica dos carcinomas, não há indicação estabelecida para rastreamento na faixa etária abaixo de 40 anos, a não ser no caso das pacientes com fatores de risco estabelecidos. Desta forma, a esse grupo de pacientes restam, até o momento, as estratégias de conscientização e de melhoria do acesso aos serviços de saúde para pronta investigação de queixas clínicas mamárias.

REFERÊNCIAS

AEBI, Stefan; CASTIGLIONE, M. The enigma of young age. **Annals of Oncology**, v. 17, n. 10, p. 1475-1477, 2006.

ANASTASIADI, Zoi et al. Breast cancer in young women: an overview. **Updates in Surgery**, v. 69, n. 3, p. 313-317, 2017.

AZIM, Hatem A.; PARTRIDGE, Ann H. Biology of breast cancer in young women. **Breast Cancer Research**, v. 16, n. 4, p. 1-9, 2014.

BAE, Min Sun et al. Survival outcomes of screening with breast MRI in high-risk women. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 15(supl.), p. 1508-1508, 2017.

CHIARELLI, Anna M. et al. Effectiveness of screening with annual magnetic resonance imaging and mammography: results of the initial screen from the ontario high risk breast screening program. **J Clin Oncol**, v. 32, n. 21, p. 2224-2230, 2014.

CIRQUEIRA, Magno Belém et al. Subtipos moleculares do câncer de mama. **Femina**, 2011.

DESREUX, Joëlle AC. Breast cancer screening in young women. **European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology**, v. 230, p. 208-211, 2018.

FENG, Yixiao *et al.* Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. **Genes & diseases**, v. 5, n. 2, p. 77-106, 2018.

FRANZOI, Maria Alice et al. Advanced stage at diagnosis and worse clinicopathologic features in young women with breast cancer in Brazil: a subanalysis of the AMAZONA III study (GBECAM 0115). **Journal of Global Oncology**, v. 5, p. 1-10, 2019.

GARETH, Evans D. et al. MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis. **Breast cancer research and treatment**, v. 145, n. 3, p. 663-672, 2014.

GØTZSCHE, Peter C.; JØRGENSEN, Karsten Juhl. Screening for breast cancer with mammography. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, 2013.

HARBECK, Nadia et al. Breast cancer (Primer). **Nature Reviews: Disease Primers**, 2019.

HE, Xiang-Ming; ZOU, De-Hong. The association of young age with local recurrence in women with early-stage breast cancer after breast-conserving therapy: a meta-analysis **Nature Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1-13, 2017.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Breast Cancer Screening**. 2ª edição. WHO Press: Genebra, 2016.

INUMARU, Livia Emi; SILVEIRA, Érika Aparecida da; NAVES, Maria Margareth Veloso. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, p. 1259-1270, 2011.

LAUDISIO, Daniela et al. Obesity and breast cancer in premenopausal women: current evidence and future perspectives. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 230, p. 217-221, 2018.

LEE, Janie M. et al. Breast cancer screening in BRCA1 mutation carriers: effectiveness of MR imaging—Markov Monte Carlo decision analysis. **Radiology**, v. 246, n. 3, p. 763-771, 2008.

LIAN, Weibin et al. The impact of young age for prognosis by subtype in women with early breast cancer. **Nature Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1-8, 2017.

MCAREE, B. et al. Breast cancer in women under 40 years of age: a series of 57 cases from Northern Ireland. **The Breast**, v. 19, n. 2, p. 97-104, 2010.

MIGOWSKI, Arn *et al.* Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II-Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, p. e00074817, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

NAROD, Steven A. Breast cancer in young women. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 9, n. 8, p. 460, 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **WHO classification of tumors: Breast tumors**. 5ª edição.

PALMER, Julie R. et al. A prospective study of body size and breast cancer in black women. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 16, n. 9, p. 1795-1802, 2007.

POLLÁN, Marina. Epidemiology of breast cancer in young women. **Breast cancer research and treatment**, v. 123, n. 1, p. 3-6, 2010.

SAHIN, Suleyman et al. The association between body mass index and immunohistochemical subtypes in breast cancer. **The Breast**, v. 32, p. 227-236, 2017.

SASLOW, Debbie et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. **CA: a Cancer Journal for Clinicians**, v. 57, n. 2, p. 75-89, 2007.

SCHUUR, Eric R.; DE ANDRADE, James P. Breast cancer: molecular mechanisms, diagnosis, and treatment. In: **International Manual of Oncology Practice**. Springer, Cham, 2015. p. 155-200.

URBAN, Linei Augusta Brolini Dellê et al. Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para o rastreamento do câncer de mama. **Radiologia Brasileira**, v. 50, n. 4, p. 244-249, 2017.

VILLARREAL-GARZA, Cynthia et al. Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden. **The Oncologist**, v. 18, n. 12, p. 1298, 2013.

VOOGD, Adri C. et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. **Journal of Clinical Oncology**, v. 19, n. 6, p. 1688-1697, 2001.

WARNER, Ellen. Screening BRCA1 and BRCA2 mutation carriers for breast cancer. **Cancers**, v. 10, n. 12, p. 477, 2018.