



**CÁSSIO FURTINI HADDAD**

**AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO-PATOLÓGICO E  
DESFECHO DO CÂNCER DE MAMA EM UMA  
MICRORREGIÃO DE SAÚDE – MG: UMA COORTE  
RETROSPECTIVA**

**LAVRAS – MG  
2023**

**CÁSSIO FURTINI HADDAD**

**AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO-PATOLÓGICO E DESFECHO DO CÂNCER  
DE MAMA EM UMA MICRORREGIÃO DE SAÚDE – MG: UMA COORTE  
RETROSPECTIVA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, para a obtenção do título de Mestre.

Prof. Dr. Bruno Del Bianco Borges  
Orientador

**LAVRAS – MG  
2023**

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca  
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Haddad, Cássio Furtini.

Avaliação do perfil clínico-patológico e desfecho do câncer de  
mama em uma microrregião de saúde - MG: uma coorte  
retrospectiva / Cássio Furtini Haddad. - 2023.

61 p. : il.

Orientador(a): Bruno Del Bianco Borges.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de  
Lavras, 2023.

Bibliografia.

1. Câncer de mama. 2. Prognóstico. 3. Faixa etária. I. Borges,  
Bruno Del Bianco. II. Título.

**CÁSSIO FURTINI HADDAD**


**AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO-PATOLÓGICO E DESFECHO DO CÂNCER  
DE MAMA EM UMA MICRORREGIÃO DE SAÚDE – MG: UMA COORTE  
RETROSPECTIVA**

**EVALUATION OF THE CLINICAL-PATHOLOGICAL PROFILE AND OUTCOME  
OF BREAST CANCER IN A HEALTH MICROREGION – MG: A RETROSPECTIVE  
COHORT**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, para a obtenção do título de Mestre.

APROVADO em 27 de fevereiro de 2023.

Dr. Bruno Del Bianco Borges	UFLA
Dr. Clécio Enio Murta de Lucena	UFMG
Dra. Miriam Monteiro de Castro Graciano	UFLA

Documento assinado digitalmente  
 BRUNO DEL BIANCO BORGES  
Data: 03/04/2023 11:19:15-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Bruno Del Bianco Borges  
Orientador

**LAVRAS – MG  
2023**

## RESUMO

O câncer de mama representa o tipo de câncer mais frequente e a principal causa de morte por câncer em mulheres, constituindo-se em uma doença heterogênea, com alta incidência, prevalência e morbimortalidade. A doença, quando diagnosticada e tratada de forma oportuna, apresenta bom prognóstico. Dessa forma, a sobrevida está intimamente ligada às características biológicas do tumor, estadiamento da doença ao diagnóstico e à terapêutica utilizada. Objetivo: investigar o perfil clínico-patológico e desfecho do câncer de mama em mulheres que realizaram acompanhamento médico em um Centro de Atenção Especializada referência de uma microrregião no Sul do estado de Minas Gerais. Metodologia: foram analisados dados de prontuários médicos de 300 pacientes com diagnóstico de carcinoma de mama no período de 2005 a 2020. Variáveis clínicas, patológicas e desfechos foram coletados por meio de formulário estruturado. Análises quantitativas e comparativas foram realizadas entre os grupos objetos do estudo. Resultados: 35,2% das pacientes possuíam menos de 50 anos no momento do diagnóstico; pacientes na pré-menopausa representaram 38,9% dos casos; e 14,1% delas possuíam história familiar positiva para câncer de mama. O diagnóstico se deu por alteração ao exame clínico em 75,8% dos casos. O tamanho médio do tumor foi 28,7 mm ( $\pm$  19,4). Houve maior prevalência do subtipo molecular luminal (82,1%), enquanto os tumores HER-2 representaram 6,7% dos casos e os triplo-negativos 11,2%. Os estágios mais encontrados foram IIA e IA, 29,1% e 24,3% do total de casos, respectivamente. O estágio 0 representou apenas 6,4% das pacientes. O tempo médio entre a consulta médica e o diagnóstico histológico e entre o diagnóstico histológico e o início do tratamento foi de 63,2 dias ( $\pm$  48,1) e 39,6 dias ( $\pm$  29,8), respectivamente. A maior parte das pacientes foi submetida a cirurgia conservadora (81,2%), a radioterapia adjuvante (88,8%), a quimioterapia (70,8%) e a hormonioterapia (78,1%). Durante o período de análise, a maior parte das pacientes (87,3%) não apresentou recidiva da doença. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no risco de óbito nem no risco de recidiva em função da idade ao diagnóstico. O aumento do estágio ao diagnóstico se relacionou com maior risco de óbito ( $p = 0,045$ ), enquanto o risco de recidiva apresentou relação com o maior estágio e com maior tamanho tumoral ( $p = 0,001$  e  $p = 0,018$ , respectivamente). Conclusões: observou-se uma taxa significativa de casos de câncer de mama em pacientes abaixo de 50 anos de idade. A idade não apresentou correlação com o risco de óbito, risco de recidiva, tempo de sobrevida e tempo para recidiva, entretanto, fatores prognósticos reconhecidos, como estágio ao diagnóstico, tamanho tumoral, grau histológico e Ki67 foram variáveis associadas aos desfechos. O intervalo médio de tempo para o estabelecimento do diagnóstico histológico foi superior a 60 dias.

**Palavras-chave:** Câncer de mama. Prognóstico. Faixa etária.

## ABSTRACT

Breast cancer represents the most frequent type of cancer and the main cause of cancer death in women, constituting a heterogeneous disease, with high incidence, prevalence and morbi-mortality. The disease, when diagnosed and treated in a timely manner, has a good prognosis. Thus, survival is closely linked to the biological characteristics of the tumor, disease staging, diagnosis and therapy used. Objective: to investigate the clinicopathological profile and outcome of women with breast cancer diagnostic who follow the doctor at a specialized health care center in a microregion in the south of the state of Minas Gerais. Methodology: data from medical records of 300 patients were analyzed. Clinical, pathological variables and outcomes were collected using a structured form. Quantitative and comparative analyzes were performed between the groups studied. Results: 35.2% of the patients were under 50 years of age at the time of diagnosis; premenopausal patients accounted for 38.9% of the cases; and 14.1% of them had a positive family history for breast cancer. The diagnosis was made by alteration in the clinical examination in 75.8% of the cases. The mean tumor size was 28.7 mm ( $\pm 19,4$ ). There was a higher prevalence of the luminal molecular subtype (82.1%), while HER-2 tumors represented 6.7% of cases and triple-negative tumors, 11.2%. The most frequent stages were IIA and IA, 29.1% and 24.3% of the total cases, respectively. Stage 0 represented only 6.4% of patients. The mean time between the medical consultation and the histological diagnosis and between the histological diagnosis and the beginning of treatment was 63.2 days ( $\pm 48,1$ ) and 39.6 days ( $\pm 29,8$ ), respectively. Most of the patients underwent conservative surgery (81.2%), adjuvant radiotherapy (88.8%), chemotherapy (70.8%) and hormonotherapy (78.1%). During the analysis period, most patients (87.3%) did not have disease recurrence. No significant differences were found in the risk of death or in the risk of recurrence as a function of age at diagnosis. The increased stage at diagnosis was related to a higher risk of death ( $p = 0.045$ ), while the risk of recurrence was related to a higher stage and larger tumor size ( $p = 0.001$  and  $p = 0.018$ , respectively). Conclusions: a significant rate of breast cancer cases was observed in patients under 50 years of age. Age did not correlate with risk of death, risk of recurrence, survival time and time to recurrence, however, recognized prognostic factors such as stage at diagnosis, tumor size, histological grade and Ki67 were variables associated with outcomes. Average time interval for establishing the histological diagnosis was greater than 60 days.

**Keywords:** Breast neoplasms. Prognosis. Age groups.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Proporção de casos de câncer de mama feminina, segundo estágios clínicos, de 2000 a 2015.....	14
Figura 2 - Proporção de casos de câncer de mama com início do tratamento em até 60 dias após o diagnóstico, segundo a extensão da doença, de 2013 a 2015.....	17
Figura 3 - Distribuição dos casos de carcinoma de mama analisados por faixa etária.....	39
Gráfico 1 - Estratificação dos casos quanto ao tamanho do tumor nos carcinomas invasivos. ....	43
Gráfico 2 - Distribuição dos casos de carcinoma de mama por estadiamento ao diagnóstico. ....	43
Gráfico 3 - Modalidades não-cirúrgicas de tratamento realizadas pelas pacientes. ....	45
Gráfico 4 - Distribuição dos casos de acordo com a idade ao diagnóstico (anos) e o tamanho do tumor (mm). ....	47

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resumo do estadiamento TNM para carcinoma de mama (Continua). .....	24
Tabela 2 - Agrupamento por estágios de acordo com o estadiamento TNM. ....	25
Tabela 3 - Características clínicas e epidemiológicas das pacientes com carcinoma de mama no período de 2005 a 2020.....	40
Tabela 4 - Características patológicas das pacientes com carcinoma de mama no período de 2005 a 2020 (Continua). ....	41
Tabela 5 - Desfechos analisados em razão de variáveis prognósticas do câncer de mama..	48



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>13</b>
<b>2.1</b>	<b>Dados epidemiológicos e fatores de risco para câncer de mama</b> .....	<b>18</b>
<b>2.1.1</b>	<b>Idade</b> .....	<b>18</b>
<b>2.1.2</b>	<b>Paridade (nulípara, primípara, múltipara)</b> .....	<b>18</b>
<b>2.1.3</b>	<b>Status menopausal: pré/pós-menopausa</b> .....	<b>19</b>
<b>2.1.4</b>	<b>Tabagismo</b> .....	<b>19</b>
<b>2.1.5</b>	<b>História familiar</b> .....	<b>19</b>
<b>2.1.6</b>	<b>Consumo de álcool</b> .....	<b>20</b>
<b>2.1.7</b>	<b>Densidade mamária</b> .....	<b>20</b>
<b>2.1.8</b>	<b>Amamentação</b> .....	<b>21</b>
<b>2.2</b>	<b>Características clínicas e tumorais no câncer de mama</b> .....	<b>21</b>
<b>2.2.1</b>	<b>Diagnóstico: clínico/por imagem</b> .....	<b>21</b>
<b>2.2.2</b>	<b>Tipo de lesão: nódulo/microcalcificações/outro</b> .....	<b>21</b>
<b>2.2.3</b>	<b>Tipo de carcinoma: invasivo/<i>in situ</i>; e tipo histológico: ductal/lobular/outro</b> .....	<b>22</b>
<b>2.2.4</b>	<b>Tamanho do tumor e <i>status</i> linfonodal axilar</b> .....	<b>22</b>
<b>2.2.5</b>	<b>Estadiamento TNM</b> .....	<b>23</b>
<b>2.2.6</b>	<b>Subtipo molecular (luminal, HER-2, triplo negativo)</b> .....	<b>25</b>
<b>2.2.7</b>	<b>Grau histológico</b> .....	<b>26</b>
<b>2.3</b>	<b>Tempo entre primeira consulta e diagnóstico histológico</b> .....	<b>27</b>
<b>2.4</b>	<b>Tempo entre diagnóstico histológico e início do tratamento</b> .....	<b>27</b>
<b>2.5</b>	<b>Tratamento do câncer de mama</b> .....	<b>27</b>
<b>2.5.1</b>	<b>Cirurgia: conservadora/mastectomia</b> .....	<b>27</b>
<b>2.5.2</b>	<b>Reconstrução mamária</b> .....	<b>28</b>
<b>2.5.3</b>	<b>Radioterapia</b> .....	<b>28</b>
<b>2.5.4</b>	<b>Quimioterapia: adjuvante/neoadjuvante/paliativa</b> .....	<b>29</b>
<b>2.5.5</b>	<b>Hormonioterapia</b> .....	<b>29</b>
<b>2.6</b>	<b>Desfechos: taxa de óbito, taxa de recidiva, tempo de sobrevida, tempo para recidiva</b> .....	<b>30</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>32</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo geral</b> .....	<b>32</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos específicos</b> .....	<b>32</b>

<b>4</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>33</b>
<b>4.1</b>	<b>Coleta de dados .....</b>	<b>33</b>
<b>4.2</b>	<b>Instrumentos utilizados para coleta de dados durante a pesquisa .....</b>	<b>34</b>
<b>4.2.1</b>	<b>Plataforma virtual utilizada: Google<sup>®</sup> Drive Forms .....</b>	<b>34</b>
<b>4.3</b>	<b>Análise crítica de riscos e benefícios .....</b>	<b>35</b>
<b>4.4</b>	<b>Critérios de inclusão e exclusão .....</b>	<b>35</b>
<b>4.5</b>	<b>Critérios para suspensão ou encerramento da pesquisa.....</b>	<b>35</b>
<b>4.6</b>	<b>Garantia da preservação da privacidade .....</b>	<b>35</b>
<b>4.7</b>	<b>Critérios considerados em dados obtidos.....</b>	<b>36</b>
<b>4.8</b>	<b>Análise estatística .....</b>	<b>36</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>38</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>50</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>51</b>
	<b>ANEXO A - Formulário utilizado para obtenção dos dados da pesquisa.....</b>	<b>61</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é definido pelo crescimento desordenado de células que adquirem características anormais devido a alterações genéticas, prejudicando o funcionamento de órgãos e tecidos, com capacidade de invadir tecidos adjacentes e disseminação para sítios distantes (metástases).

No Brasil, o câncer de mama é a principal causa de morte por câncer em mulheres e, nos últimos trinta anos, houve aumento da mortalidade nas cinco regiões do país (MIGOWSKI *et al.*, 2018). Trata-se de uma doença de interesse global e, de acordo com estatísticas mundiais, em 2020 foram estimados 2,3 milhões de casos novos e 684.996 óbitos pela doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2021).

Diante disso, observa-se que o combate ao câncer de mama é um dos desafios no atual cenário de envelhecimento da população e de enfrentamento de doenças crônicas não transmissíveis em nosso país.

Em 1980, a mediana da idade de mulheres que faleceram com câncer de mama no Brasil foi de 56 anos. Já em 2016 foi de 61 anos, o que pode evidenciar melhorias no rastreamento e tratamento da doença, além do aumento na proporção de mulheres idosas, que passou de 6% para 13% no transcorrer desse período (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA, 2019a).

A doença, quando diagnosticada e tratada de forma oportuna, apresenta bom prognóstico, contudo, a taxa de mortalidade no Brasil permanece elevada, possivelmente pelo fato de estar associada ao diagnóstico tardio e em estágios mais avançados.

O câncer de mama é uma doença multifatorial. Além de sexo feminino, idade e pele branca, que são os fatores de risco mais associados à doença, existe associação, também, com álcool e, possivelmente, com o tabagismo (LUKASIEWICZ *et al.*, 2021). A irradiação da parede torácica, especialmente se realizada antes dos 30 anos de idade, constitui um importante fator de risco (LUKASIEWICZ *et al.*, 2021). Recentemente, uma maior densidade mamária também se mostrou como fator de risco para o desenvolvimento da doença (NAZARI *et al.*, 2018).

A obesidade, outro fator de risco já conhecido, confere maior morbimortalidade na pós-menopausa, pelo fato dessas mulheres apresentarem maior concentração de estrogênios resultantes de conversão periférica no tecido adiposo a partir de androgênios (LEE *et al.*, 2019). Além disso, menarca precoce, menopausa tardia, idade mais avançada da primeira gestação e nuliparidade são considerados fatores de risco por proporcionarem aumento da exposição do

tecido mamário aos estrógenos (LUKASIEWICZ *et al.*, 2021).

Dentre os fatores de risco citados acima, alguns são passíveis de intervenção, como terapia hormonal, ingestão abusiva de bebidas alcoólicas, excesso de gordura corporal e o uso de tabaco.

Outros fatores de risco não são passíveis de prevenção em saúde pública, como idade (aumento principalmente após 50 anos), sexo feminino (proporção de 99:1 em relação ao sexo masculino) e cor da pele branca, os quais reforçam a importância das campanhas de prevenção primária e secundária, para que se tenham diagnóstico e tratamento precoces, resultando em melhores prognósticos (MIGOWSKI *et al.*, 2018). Existem fatores importantes na prevenção, como a prática regular de atividade física, o peso corporal adequado, a alimentação saudável e a amamentação, que são, comprovadamente, fatores de proteção (INCA, 2020).

Assim, a etiologia do câncer de mama é o resultado da influência de múltiplos fatores, podendo estes serem endógenos ou ambientais (LUKASIEWICZ *et al.*, 2021). Cerca de 80 a 90% dos casos de câncer de mama estão associados a fatores ambientais, tais como consumo de bebidas alcoólicas, exposição frequente a radiações ionizantes, tabagismo e infecções virais, e a fatores relacionados à história reprodutiva e hormonal da mulher, como menarca antes dos 12 anos, nuliparidade, primeira gravidez após os 30 anos, menopausa após os 55 anos, uso prolongado de contraceptivos hormonais e terapia de reposição hormonal do climatério (LUKASIEWICZ *et al.*, 2021). Fatores genéticos também podem contribuir para o aparecimento da doença. Alterações em genes essenciais para a homeostasia e controle do ciclo celular, como BRCA 1 e 2, TP53, STK11, PTEN e CDH1, podem levar ao descontrole proliferativo de células da mama, culminando no surgimento e no desenvolvimento do câncer de mama (LUKASIEWICZ *et al.*, 2021).

As diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer de mama, propostas pelo Ministério da Saúde, preconizam a oferta de mamografia, a cada dois anos, para mulheres entre 50 e 69 anos de idade. Em 2019, no Brasil, 58,3% das mulheres entre 50-69 anos afirmaram ter feito mamografia nos últimos 2 anos (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE, 2021). No entanto, essa cobertura pode variar bastante, com nítida desigualdade no acesso de acordo com a escolaridade, cor e com a unidade federativa em que se vive (INCA, 2019a). Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer, a cobertura mamográfica vem crescendo discretamente nas capitais, atingindo certa estabilidade nos últimos anos (INCA, 2019a).

A alta incidência e prevalência do câncer de mama, os elevados custos que envolvem suas etapas terapêuticas, assim como sua morbidade e elevada mortalidade, associados aos anos

de vida perdidos após sua ocorrência, tornam-na uma doença de grande interesse e um importante problema de saúde pública.

Diante disso, a justificativa deste trabalho baseia-se no fato de que é preciso compreender as realidades locais e o comportamento da doença em função de sua apresentação em uma dada localidade ou região. O conhecimento da distribuição por faixa etária e das características pelas quais o câncer de mama se expressa em uma população é capaz de oferecer informações importantes para melhorias na sua abordagem e nos resultados obtidos.

A hipótese do presente estudo é que o número de casos de câncer de mama em mulheres jovens é relevante e representa uma parcela considerável do total de casos na população feminina brasileira, estando associado a fatores clínicos, patológicos e biológicos desfavoráveis e com pior desfecho quando comparados ao câncer de mama em mulheres acima de 50 anos de idade.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

O câncer de mama é o câncer mais prevalente entre as mulheres brasileiras, depois do câncer de pele não melanoma (INCA, 2019b). Para o triênio 2020-2022, foram estimados, no Brasil, 66.280 casos novos da doença, e em 2019 o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) registrou 18.068 óbitos em mulheres por câncer de mama, sendo a principal causa de morte por câncer em mulheres no Brasil (INCA, 2019b). Nas Américas Centrale do Sul, as mais altas taxas de incidência e mortalidade foram vistas na Argentina, Brasil e Uruguai, o que demonstra a necessidade desses países direcionarem esforços para prevenção, detecção precoce e aprimoramento do tratamento (MIGOWSKI *et al.*, 2018).

No Brasil, as estimativas de incidência de câncer de mama para o ano de 2022 representaram significativos 29,7% de todos os cânceres em mulheres, excetuando-se o câncer de pele não melanoma (INCA, 2019b). Esse crescimento pode ser devido a maior exposição a fatores de risco consequentes do processo de urbanização e de mudanças no estilo de vida, agravados pelo aumento da expectativa de vida da população, que ocorreu no Brasil de forma intensa (MIGOWSKI *et al.*, 2018).

O Ministério da Saúde recomenda que o rastreamento com mamografia seja feito bianualmente nas mulheres que tenham entre 50 e 69 anos de idade (INCA, 2015). A Sociedade Brasileira de Mastologia, o Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia recomendam e apoiam vigorosamente a inclusão do grupo etário de mulheres com idade entre 40 e 49 anos, com risco populacional usual, no rastreamento para o câncer de mama (URBAN *et al.*, 2017). No município de Lavras, seguindo as recomendações do Ministério da Saúde, mulheres de risco habitual com menos de 50 anos de idade não têm acesso, pelo Sistema Único de Saúde (SUS), à mamografia de rastreamento, o que pode impactar no retardo do diagnóstico de câncer de mama em mulheres em faixa etária inferior, notadamente entre 40 e 49 anos.

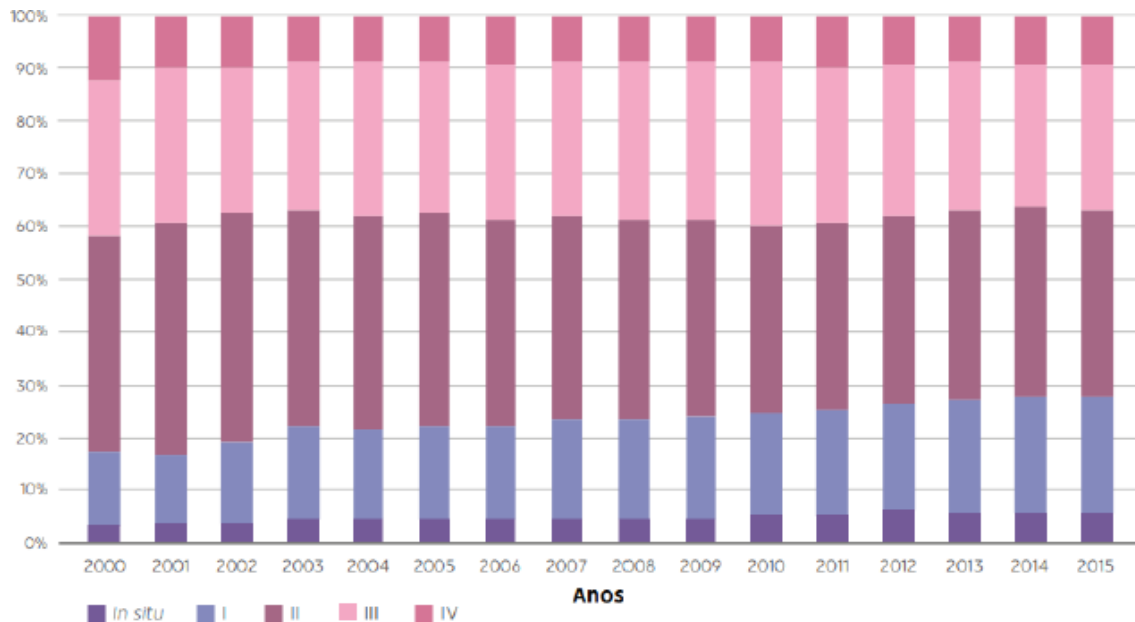
Em um estudo transversal da região de Barretos/SP, foram analisados dados de 27.133 mulheres assintomáticas que passaram por exames de rastreamento mamográfico bianualmente entre 2003 e 2007. Essas foram divididas em faixas etárias de 40-49, 50-59 e 60-69 anos, sendo o primeiro grupo representado por 51,9% do total de mulheres. Na faixa etária de 40-49 anos, a taxa de detecção de câncer de mama foi significativamente menor em comparação com a faixa etária de mulheres entre 60-69 anos. No entanto, quando essas mulheres foram subdivididas em 2 subgrupos, 40-44 e 45-49 anos, notou-se que os grupos de 45-49 anos e 50-59 anos apresentavam o mesmo risco de serem diagnosticadas com câncer de mama que as mulheres de

60-69 anos, sendo essa uma evidência que corrobora a necessidade de início do rastreio mais precocemente, a partir dos 45 anos, pelo menos em nível regional (MATTOS *et al.*, 2013).

Um recente estudo brasileiro analisou dados de pacientes com câncer de mama e avaliou o índice de mortalidade pela doença em mulheres jovens, durante o período de 1996 a 2017. Foi observado aumento da taxa de mortalidade por câncer de mama em mulheres jovens em todas as regiões do país, principalmente em mulheres entre 30-39 anos, sugerindo a inclusão dessa faixa etária em programas de rastreamento personalizado (SILVA *et al.*, 2021).

É sabido que uma das variáveis que mais influenciam o prognóstico do câncer de mama é o estágio da doença no momento do seu diagnóstico. Por isso, quanto mais precoce for o diagnóstico, maiores as chances de detecção de tumores iniciais, como o carcinoma *in situ* e carcinoma invasivo estágio I, o que aumenta, de modo considerável, as taxas de sobrevivência e de cura (SAADATMAND *et al.*, 2015). Contudo, como pode ser observado na Figura 1, essa não é a realidade do Brasil, no qual pode ser observado que as menores proporções são de tumores descobertos no estágio *in situ*.

Figura 1 - Proporção de casos de câncer de mama feminina, segundo estágios clínicos, de 2000 a 2015.



Fonte: INCA (2019a).

No Sudeste, a porcentagem de mulheres que chegam ao hospital com doença inicial (estágios 0, I ou II) é de 65,1%, sendo uma das melhores taxas do país (INCA, 2019a). Entretanto, ainda é preciso melhorias nesse cenário e uma das formas para se atingir esse objetivo é melhorando a cobertura e a eficiência do programa de rastreamento mamográfico.

O carcinoma de mama é incomum em mulheres jovens abaixo de 40 anos de idade, representando de 5 a 7% dos casos nos principais estudos (AXELROD *et al.*, 2008). O câncer de mama em mulheres jovens é definido por diversos autores, de maneira controversa, como aquele que se desenvolve antes dos 30, 35, 40, 45 ou mesmo 50 anos, apresentando, frequentemente, pior prognóstico, uma vez que, na maioria das vezes, o diagnóstico é feito quando a paciente é sintomática e, portanto, já evoluiu para um estágio mais avançado da doença (PINHEIRO *et al.*, 2013). Nesses casos há maior taxa de mortalidade e menor sobrevida em relação às pacientes mais velhas, diagnosticadas no período pós-menopausa (CHEN *et al.*, 2021). A falta de ações de rastreamento nessa faixa etária pode ser considerada como um dos fatores responsáveis pela vulnerabilidade das mulheres jovens ao diagnóstico tardio.

As características biológicas dos tumores em mulheres mais jovens também vêm sendo investigadas. Um estudo norte-americano com quase 165.000 mulheres abaixo de 50 anos, com carcinoma de mama, entre 2000-2015, mostrou aumento na incidência da doença em mulheres na pré-menopausa durante esse período, além de demonstrar que quanto mais jovem, maior é a redução de sobrevida (THOMAS *et al.*, 2019). Da mesma forma, em estudo retrospectivo do Registro de Câncer de Mama da Sociedade Argentina de Mastologia, foram encontradas, nos casos de carcinoma de mama em mulheres jovens, características patológicas de maior agressividade e maior taxa de doença localmente avançada no momento do diagnóstico (FABIANO *et al.*, 2020).

Recentemente, o maior estudo brasileiro sobre o perfil do câncer de mama, envolvendo mulheres de todas as regiões do país, denominado Projeto Amazona, revelou dados de extrema importância, encontrando 41,1% dos casos abaixo dos 50 anos de idade (SIMON *et al.*, 2019). Em uma subanálise, chamada Amazona III, pacientes jovens apresentaram maior taxa de estágio III ao diagnóstico, tumores T3 e T4, tumores grau 3 e subtipos Her2 e triplo negativo, todos esses considerados fatores de pior prognóstico para a doença (FRANZOI *et al.*, 2019).

Um estudo clínico prospectivo, realizado em Barbacena/MG, feito por meio de análise de prontuários de 190 pacientes diagnosticadas com câncer de mama a partir de 2010, demonstrou diferenças na extensão do tumor no momento do diagnóstico em relação ao atendimento no sistema público ou privado. Pacientes atendidas na saúde suplementar apresentaram menor estadiamento (estágios I e II), enquanto naquelas atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) predominavam os estágios II e III. Além disso, foi observado menor tempo de sobrevida das pacientes provenientes do SUS. Tal resultado pode ser influenciado por variáveis frequentemente encontradas em usuárias do SUS, como um intervalo maior entre o diagnóstico e o início da terapêutica, estilo de vida e dificuldade de acesso aos centros de



atendimento de saúde (ALVARENGA *et al.*, 2017).

Diante da confirmação do diagnóstico de neoplasia maligna de mama, o SUS deve oferecer para o paciente, de acordo com a Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, o primeiro tratamento em prazo estabelecido de 60 dias (BRASIL, 2012), conforme o artigo abaixo:

Art. 2º O paciente com neoplasia maligna tem direito de se submeter ao primeiro tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS), no prazo de até 60 (sessenta) dias contados a partir do dia em que for firmado o diagnóstico em laudo patológico ou em prazo menor, conforme a necessidade terapêutica do caso registrada em prontuário único. (BRASIL, 2012, p. 1).

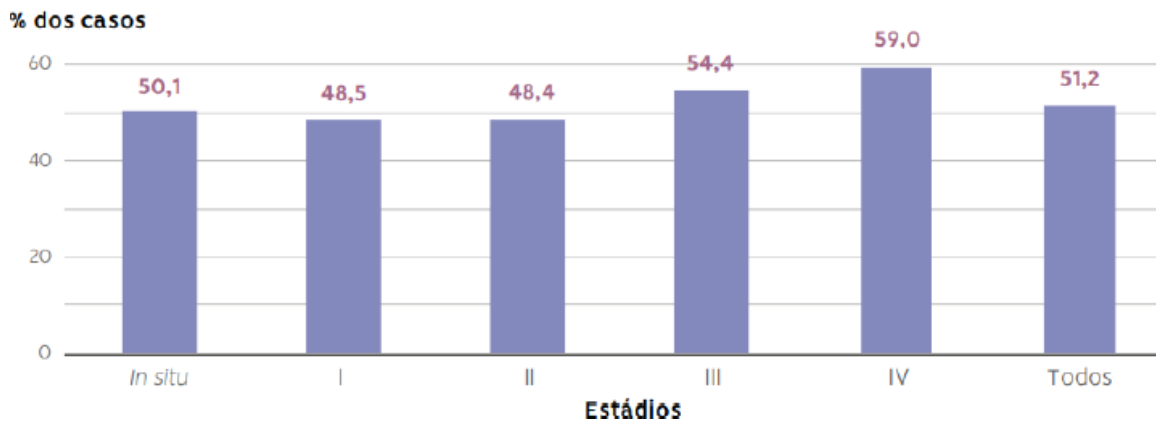
Quando da hipótese diagnóstica principal de neoplasia maligna, o SUS também garante a realização de exames diagnósticos com prazo estabelecido, de acordo com a Lei nº 13.896, de 30 de outubro 2019, alterando, por acréscimo, a lei anterior (BRASIL, 2019):

§ 3º Nos casos em que a principal hipótese diagnóstica seja a de neoplasia maligna, os exames necessários à elucidação devem ser realizados no prazo máximo de 30 (trinta) dias, mediante solicitação fundamentada do médico responsável. (BRASIL, 2019, p. 1).

Em relação ao tratamento, o intervalo de tempo mediano, no Brasil, entre o diagnóstico e o início do tratamento, baseado em dados do INCA, é de 59 dias, sendo na região Sudeste de 65 dias (INCA, 2019a). Uma relação importante observada é o nível de escolaridade e o estadiamento do tumor na interferência do cumprimento da lei.

De acordo com o gráfico abaixo (FIGURA 2), observamos que, com exceção dos tumores *in situ*, quanto mais avançada a doença, maior a proporção de casos que iniciaram o tratamento em até 60 dias após o diagnóstico (INCA, 2019a). Entretanto, o ideal é que todas as pacientes realizem seu diagnóstico e iniciem seu tratamento em tempo hábil, na busca por um atendimento de melhor nível e capaz de oferecer um melhor prognóstico.

Figura 2 - Proporção de casos de câncer de mama com início do tratamento em até 60 dias após o diagnóstico, segundo a extensão da doença, de 2013 a 2015.



Fonte: INCA (2019a).

As modalidades de tratamento do câncer de mama envolvem a terapia local (cirurgia e radioterapia) e a sistêmica (quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica), além dos cuidados paliativos. De acordo com dados do INCA de 2013 a 2015, para os tumores *in situ*, apenas o tratamento local foi utilizado em 62,6% dos casos, e em 32,9% foi utilizada a combinação de tratamento local e sistêmico. Nos estágios I, II e III, o tratamento combinado foi utilizado em 70% dos casos. O tratamento sistêmico isolado foi usado em 47,2% dos casos de estágio IV, seguido por um menor número de pacientes que foram submetidas a tratamentos combinados, local e sistêmico (INCA, 2019a). Baseado nesses dados, pode-se inferir que o diagnóstico precoce é benéfico não só para a paciente, mas para o Sistema de Saúde como um todo, o qual poderia, inclusive, diminuir os custos com tratamentos sistêmicos se mais casos fossem diagnosticados em estágios iniciais.

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama, as pacientes devem ser acompanhadas, ao término da terapia adjuvante, de maneira rigorosa por um período de 5 anos. O exame físico deve ser realizado a cada 3-6 meses para os primeiros três anos, a cada 6-12 meses no quarto e quinto anos, e depois anualmente. Para as mulheres que se submeteram à cirurgia conservadora da mama, a mamografia pós-tratamento deve ser obtida um ano após a mamografia inicial e pelo menos 6 meses após a conclusão da radioterapia. Pacientes com doença metastática devem ser acompanhadas por exame de imagem nos sítios de doença a cada 3-6 meses, ou conforme necessidade clínica ou evidência de progressão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Sabe-se que o acompanhamento adequado das pacientes após o tratamento está associado ao diagnóstico precoce de recidivas. Dependendo do prognóstico, pode haver uma

recorrência de até 30% nos casos com linfonodo negativo e de aproximadamente 70% nos casos com linfonodo positivo (CARDOSO *et al.*, 2012). Um estudo realizado com uma população de 20.027 mulheres americanas mostrou uma taxa de recidiva de câncer de mama, em dezanos, de 36,8%, sendo que a maioria dos casos (81,9%) ocorreu nos primeiros cinco anos após o diagnóstico e se relacionou ao estadiamento avançado, neoplasias com maior grau histológico, tumores pouco diferenciados e com receptor hormonal negativo (CHENG *et al.*, 2012). Com o avanço científico e tecnológico do tratamento, as taxas atuais de recidivas locais e sistêmicas vêm apresentando redução, com aumento da sobrevida global e livre de doença (LEE *et al.*, 2018).

## **2.1 Dados epidemiológicos e fatores de risco para câncer de mama**

### **2.1.1 Idade**

Percebe-se aumento da taxa de câncer de mama conforme o aumento da idade, observando-se elevação na incidência em mulheres acima dos 70 anos, tanto no Brasil quanto mundialmente (INCA, 2019a). O câncer de mama em mulheres com idade inferior a 40 anos é incomum, porém em geral cursa com pior prognóstico. A literatura sugere que a neoplasia que se desenvolve precocemente, antes dos 30 ou até mesmo dos 50 anos de idade, representa, por si, um maior risco para a mulher, além de geralmente ser diagnosticada quando a paciente já é sintomática, muitas das vezes, encontrando-se em estágio avançado da doença (CAI *et al.*, 2020; PINHEIRO *et al.*, 2013).

### **2.1.2 Paridade (nulípara, primípara, múltípara)**

A multiparidade parece estar associada a uma maior ocorrência de câncer de mama em mulheres jovens, possivelmente em razão do grande estímulo hormonal durante o período gestacional. Para mulheres com idade mais avançada, a multiparidade funciona como fator protetor, uma vez que a gestação a termo e a amamentação finalizam o processo de amadurecimento e diferenciação do tecido glandular mamário, tornando-o menos susceptível aos agentes carcinogênicos (KEEGAN *et al.*, 2012; TERRY *et al.*, 2018). As situações em que o processo final de desenvolvimento e amadurecimento do tecido glandular mamário é retardado ou ausente, respectivamente na primeira gestação tardia e na nuliparidade, também representam fatores de risco para câncer de mama (VIEIRA, 2017).

### **2.1.3 Status menopausal: pré/pós-menopausa**

A maior parte dos casos de câncer de mama ocorre em mulheres na pós-menopausa. Porém, mulheres que se encontram em idade reprodutiva também podem ser acometidas (KOUR *et al.*, 2019). A taxa de mortalidade é mais alta em mulheres jovens, além da sobrevida livre de doença ser menor quando comparada à de pacientes pós-menopausa (PINHEIRO *et al.*, 2013). Em um estudo recente, envolvendo 5.309 pacientes com câncer de mama, o risco de recidiva à distância foi significativamente maior em mulheres na pré-menopausa em comparação a mulheres pós-menopausa (CHUNHUAN *et al.*, 2021).

### **2.1.4 Tabagismo**

Sabe-se que a fumaça do cigarro contém inúmeras substâncias tóxicas e também substâncias cancerígenas, que aumentam o risco de câncer no geral. O controle do tabagismo é uma das maiores formas de prevenção primária do câncer (VIEIRA, 2017).

A associação de câncer de mama e tabagismo ainda é controversa na literatura. Alguns estudos sugerem relação positiva entre o tabagismo passivo e ativo no desenvolvimento de câncer de mama. Um estudo retrospectivo que avaliou mais de 78.000 mulheres fumantes e não fumantes entre 1982 e 1996 detectou um risco 4% maior para tabagismo ativo atual e um risco de 9% para ex-tabagistas (EGAN *et al.*, 2002). Outro estudo sugere que o risco é maior para mulheres tabagistas ativas que iniciavam o consumo em idades mais jovens, com carga tabágica maior ou que começaram a fumar 5 anos antes da primeira gestação (LOMBARDI *et al.*, 2011). Da mesma forma, estudo publicado na *Breast Cancer Research* demonstrou que fumar está associado a um aumento significativo do risco de câncer de mama, especialmente em mulheres que começaram a fumar na adolescência ou que têm histórico familiar da doença (JONES *et al.*, 2017).

### **2.1.5 História familiar**

Existem genes associados ao risco de desenvolvimento de câncer de mama que são hereditários e podem ser repassados de geração em geração. São genes responsáveis por manterem a estabilidade do DNA, participarem do mecanismo de controle da divisão celular, repararem danos ao material genético celular e por induzirem a apoptose. Mutações nesses genes aumentam, significativamente, o risco de desenvolvimento de câncer de mama, assim

como de outros tipos de tumores malignos e benignos (HADDAD, 2020). Os genes mais conhecidos são BRCA 1 e 2, que podem levar à síndrome hereditária de câncer de mama, ovário e pâncreas (LI *et al.*, 2022). O câncer de mama hereditário corresponde a aproximadamente 10% de todos os casos da doença (INCA, 2019a). Mesmo que não haja mutação patológica conhecida em algum desses genes, o risco de câncer de mama é duas vezes maior entre mulheres com parentes em primeiro grau que tiveram a doença, e até três vezes maior quando são dois parentes de primeiro grau na sua história familiar (INCA, 2019a; PINHEIRO *et al.*, 2013).

### **2.1.6 Consumo de álcool**

Há evidências epidemiológicas de que o consumo de álcool eleva o risco de tumores em vários órgãos, como cavidade oral, laringe, esôfago, fígado, pâncreas e mama (BOFFETTA *et al.*, 2013). Estudos sobre a relação entre álcool e incidência de câncer de mama demonstram, de forma consistente, que o consumo de álcool, mesmo em doses menores que 10-50 g por dia, leva a um risco aumentado da doença (FREUDENHEIM, 2020). Os mecanismos pelos quais o etanol induz carcinogênese incluem estresse oxidativo, alteração na metilação do DNA e interação com o metabolismo dos retinoides (STAREK-SWIECHOWICZ; BUDZISZEWSKA; STAREK, 2023). A maioria dos dados indica que o consumo de álcool aumenta o risco de tumor da glândula mamária em mulheres pré e pós-menopausa, que o álcool está envolvido, especialmente, na incidência de câncer de mama receptores hormonais positivos e que o aumento da quantidade consumida foi relacionado a um maior aumento no risco do desenvolvimento da doença (STAREK-SWIECHOWICZ; BUDZISZEWSKA; STAREK, 2023).

### **2.1.7 Densidade mamária**

Nos anos 2000, a densidade mamária foi identificada como fator de risco para o câncer de mama. Uma medida frequentemente citada dessa associação é de um risco 4 a 6 vezes maior em mulheres com um percentual de densidade mamográfica igual ou superior a 75% em comparação com mulheres com densidade abaixo de 5 a 10% (BOYD, 2013). Isso tornou a densidade mamária conhecida como um importante fator de risco para o câncer de mama. Em estudo realizado no programa de rastreamento populacional da Dinamarca, mulheres com maior densidade mamária tiveram um risco 2,37 vezes maior de câncer de mama em comparação com

as mulheres com menor densidade (LYNGE *et al.*, 2023). De modo semelhante, dados do *Danish Breast Cancer Screening* demonstraram maior incidência de câncer de mama em mulheres com mamas densas em comparação a mulheres com mamas gordurosas (LYNGE *et al.*, 2019).

### **2.1.8 Amamentação**

A amamentação é considerada um fator de proteção contra o câncer de mama em todas as fases da vida, por reduzir a exposição da mulher a hormônios que aumentam o risco de câncer, eliminar células mamárias com mutações e tornar a unidade ductolobular terminal da mama menos susceptível à ação de agentes carcinogênicos. Quanto maior o tempo de aleitamento, maior o benefício (INCA, 2019a; VIEIRA, 2017).

## **2.2 Características clínicas e tumorais no câncer de mama**

### **2.2.1 Diagnóstico: clínico/por imagem**

Desde 2004, as diretrizes brasileiras preconizam o exame clínico anual das mamas para mulheres a partir dos 40 anos e a oferta de mamografia de rastreamento para mulheres de 50 a 69 anos a cada dois anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). De acordo com os dados do IBGE de 2014, o percentual de mulheres nessa faixa etária que realizaram o exame nos dois anos anteriores, em todo o território nacional, chegou a 60%, demonstrando a relevância do alcance do programa de rastreamento para a população feminina (INCA, 2019a). Considerando a ausência de mamografia de rastreamento para a maioria das mulheres jovens, o diagnóstico nessas pacientes, em sua maioria, se dá pela identificação de massa palpável, o que pode representar a descoberta da doença em estágio mais avançado. O diagnóstico por imagem, realizado por exame de rastreamento, está associado ao diagnóstico precoce, melhor prognóstico, maior sobrevida e chances de cura, além de tratamentos menos agressivos (KEEGAN *et al.*, 2012; MAIZ *et al.*, 2020).

### **2.2.2 Tipo de lesão: nódulo/microcalcificações/outro**

O tipo de lesão identificada para o diagnóstico do carcinoma mamário é variável. Quando a suspeita surge no exame físico, habitualmente trata-se de um nódulo mamário

isolado, endurecido, aderido ao tecido adjacente, que pode apresentar abaulamento ou retração de pele. Já as microcalcificações podem ser observadas em exames de mamografia especialmente, podendo representar um carcinoma invasivo e sendo a principal forma de apresentação de um carcinoma ductal *in situ*, que se manifesta em 70-80% das vezes por meio de microcalcificações mamárias (LEVINSOHN *et al.*, 2018). Por serem lesões de difícil observação, sua detecção é limitada em outros métodos de análise, como a ultrassonografia das mamas. O tipo de lesão mais frequentemente encontrado no carcinoma invasivo é o nódulo mamário (INCA, 2019a).

### **2.2.3 Tipo de carcinoma: invasivo/*in situ*; e tipo histológico: ductal/lobular/outro**

As lesões denominadas *in situ* se diferenciam das invasivas por não romperem a membrana basal ductal e, conseqüentemente, não terem a capacidade de disseminação e de desenvolverem metástases (GIANNAKEAS *et al.*, 2020). É uma patologia heterogênea, com alto potencial de malignidade e tratamento controverso (VAN SEIJAN *et al.*, 2019). Nos últimos anos, houve um aumento da incidência do carcinoma *in situ* pelo maior número de diagnóstico de lesões não palpáveis, mediante rastreio por mamografia, correspondendo, na atualidade, a 20-25% de todos os casos de câncer de mama detectados (VAN SEIJAN *et al.*, 2019). Essas lesões podem ser divididas em carcinomas ductais *in situ* (CDIS) e carcinomas lobulares *in situ* (CLIS). O CLIS é considerado, hoje, um marcador de risco e um precursor não obrigatório para carcinoma invasivo. O CDIS representa o estágio mais inicial do câncer de mama, representando o estágio 0 na classificação TNM, com altíssima taxa de cura com o tratamento. Já os carcinomas invasivos, por sua capacidade de metastatização, representam maior risco imediato e futuro para a paciente, embora a forma *in situ* possa evoluir também com mau prognóstico (HOFF, 2013). O tipo histológico invasor mais comum é o carcinoma ductal infiltrante não especificado, que corresponde a cerca de 80% de todos os tumores de mama, seguido pelo carcinoma lobular infiltrante, com cerca de 15% dos casos. Os 5% restantes incluem os outros tipos histológicos, denominados especiais, dentre eles o medular, tubular, papilífero, secretor, adenoide, mucinoso e apócrino, majoritariamente com características de melhor prognóstico (GOBBI, 2012).

### **2.2.4 Tamanho do tumor e *status* linfonodal axilar**

O tamanho do tumor é um excelente indicativo do nível de progressão da doença, bem

como do grau de acometimento de estruturas adjacentes, representando um fator prognóstico importante (LIU *et al.*, 2021). A avaliação do *status* axilar também permanece como um importante fator prognóstico da doença, sendo o comprometimento linfonodal axilar um fator prognóstico desfavorável e marcador de risco para recidivas locais e à distância. Para a avaliação do *status* axilar, a pesquisa do linfonodo sentinela é considerada padrão-ouro em pacientes com câncer de mama em estágio inicial. Em doença localmente avançada ou resistente ao tratamento neoadjuvante, a linfadectomia axilar ainda representa uma abordagem cirúrgica necessária (VIEIRA, 2017). Mulheres com idade inferior a 35 anos, quando comparadas àquelas com idade superior, apresentam mais frequentemente tumores superiores a 2 centímetros e acometimento linfonodal, com pior evolução e resposta terapêutica (ORLANDINI *et al.*, 2021).

### **2.2.5 Estadiamento TNM**

O estadiamento é utilizado para classificar os casos de câncer, avaliando sua extensão e seu grau de disseminação (INCA, 2022). O sistema de estadiamento mais utilizado é o preconizado pela União Internacional para o Controle do Câncer (UICC), denominado Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos. O TNM tem como base a extensão anatômica da doença, considerando as características do tumor primário (T), as características dos linfonodos que drenam o órgão em que o tumor se localiza (N) e a presença ou ausência de metástases à distância (M). Esses parâmetros são graduados, no carcinoma de mama, de T0 a T4, de N0 a N3 e de M0 a M1. O símbolo X é usado quando a categoria não pode ser avaliada de maneira exata. A partir de combinações desses parâmetros, criam-se estágios que variam de I a IV (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA - SBOC, 2020). A Tabela 1 e a Tabela 2 demonstram o estadiamento TNM e o agrupamento por estágios, respectivamente.

O aumento do estadiamento correlaciona-se com o aumento da extensão e disseminação da doença, estando associado, de modo geral, à piora do prognóstico (ZUO *et al.*, 2017).



Tabela 1 - Resumo do estadiamento TNM para carcinoma de mama (Continua).

<b>T</b>	<b>Definição</b>
Tx	Não avaliável.
To	Sem evidência de tumor primário.
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i> (carcinoma lobular <i>in situ</i> foi retirado, pois é considerado uma entidade benigna).
Tis (Paget)	Doença de Paget do mamilo sem carcinoma invasivo associado e/ou CDIS no parênquima mamário subjacente. Carcinomas no parênquima mamário associados a Doença de Paget são classificados de acordo com a doença parenquimatosa, ainda que a presença da Doença de Paget deva ser descrita.
T1	Tumor $\leq 20$ mm.
T1mi	Tumor $\leq 1$ mm.
T1a	Tumor $> 1$ mm e $\leq 5$ mm
T1b	Tumor $> 5$ mm e $\leq 10$ mm.
T1c	Tumor $> 10$ mm e $\leq 20$ mm.
T2	Tumor $> 20$ mm e $\leq 50$ mm.
T3	Tumor $> 50$ mm.
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão direta para a parede torácica e/ou pele (ulceração ou nódulos macroscópicos). Invasão da derme isolada não configura T4.
T4a	Extensão para a parede torácica. Invasão ou aderência ao músculo peitoral na ausência de invasão de estruturas da parede torácica não configura T4.
T4b	Ulceração e/ou nódulos macroscópicos satélites ipsilaterais e/ou edema da pele que não cumpra critérios para carcinoma inflamatório (incluindo pele em “casca de laranja”).
T4c	Presença de T4a e T4b.
T4d	Carcinoma inflamatório.
<b>cN</b>	<b>Definição</b>
cNx	Não avaliável (LFN não examinados ou removidos previamente).
cN0	Sem metástases para LFN regionais (imagem ou clínica).
cN1	Metástase em LFN axilares móveis ipsilaterais (níveis I ou II).
cN1mi	Micrometástases (aproximadamente 200 células, maior que 0,2 mm, mas nenhum maior que 2 mm). Raramente utilizado, mas pode ser apropriado em casos em que a BLS é realizada antes da ressecção tumoral, mais comumente em casos de tratamento neoadjuvante.
cN2	Metástase em LFN axilar(es) ipsilateral(is) (níveis I ou II) que esteja(m) fixo(s) e/ou coalescentes, ou Metástase em LFN mamário(s) interno(s) ipsilateral(is) na ausência de LFN axilar(es) acometido(s).
cN2a	Metástase em LFN axilar(es) ipsilateral(is) fixo(s) ou coalescente(s) entre si ou com outras estruturas.
cN2b	Metástase em LFN mamário(s) interno(s) ipsilateral(is) na ausência de LFN axilar(es) acometido(s).
cN3	Metástase em LFN infraclavicular(es) (nível III axilar) com ou sem envolvimento axilar de níveis I ou II, ou Metástase em LFN mamário(s) com acometimento axilar em níveis I ou II, ou Metástase em LFN supraclavicular(es) ipsilateral(is) com ou sem acometimento axilar ou mamário interno.

Tabela 1 - Resumo do estadiamento TNM para carcinoma de mama (Conclusão).

<b>cN</b>	<b>Definição</b>
N3a	Metástase em LFN infraclavicular(es) (nível III axilar) com ou sem envolvimento axilar de níveis I ou II.
N3b	Metástase em LFN mamário(s) interno(s) com acometimento axilar em níveis I ou II.
N3c	Metástase em LFN supraclavicular(es) ipsilateral(is) com ou sem acometimento axilar ou mamário interno.
<b>M</b>	<b>Definição</b>
M0	Ausência de metástases à distância (clínica ou imagem).
cM0(i+)	Ausência de metástases à distância (clínica ou imagem), na presença de células tumorais ou depósitos de até 0,2 mm detectados microscopicamente ou por técnicas moleculares na circulação sanguínea periférica, medula óssea ou outro LFN não regional em um paciente sem sinais ou sintomas de metástases.
cM1	Presença de metástases à distância (clínica ou imagem).
pM1	Presença de metástases à distância (confirmação histológica), sendo que, em LFN não-regionais devem ter mais que 0,2 mm.

Fonte: SBOC (2020).

Tabela 2 - Agrupamento por estágios de acordo com o estadiamento TNM.

<b>Estádio</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0/T1	N1mi	M0
IIA	T0/T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0-T3	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T4	N0-N2	M0
IIIC	Qualquer	N3	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1

Fonte: SBOC (2020).

### 2.2.6 Subtipo molecular (luminal, HER-2, triplo negativo)

A abordagem da paciente com câncer de mama deve incluir a determinação do subtipo molecular do tumor, feito, habitualmente, pelo exame de imunoistoquímica. A avaliação do padrão molecular prediz a resposta a terapias específicas, o prognóstico da doença e, hoje, a melhor sequência terapêutica e as drogas a serem empregadas (HOWLADER *et al.*, 2018). Na imunoistoquímica, determinam-se e quantificam-se os receptores de estrogênio (RE), de progesterona (RP), o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) e o Ki67, que é um marcador de proliferação celular. Os tumores que tem RE ou RP positivos e

HER-2 negativos têm melhor prognóstico e são encontrados com maior frequência na população geral. Já os tumores HER-2 positivos têm prognóstico intermediário, independentemente da positividade de RE ou RP (HWANG *et al.*, 2019). O HER-2 é um gene que codifica uma proteína transmembrana, presente em células normais, necessária para a proliferação e sobrevivência celular. Porém, em 15-20% dos cânceres de mama, o gene HER-2 está superexpresso, o que torna o tumor mais agressivo, com maior taxa de recidiva e disseminação (PATEL *et al.*, 2020). Os tumores que apresentam os três marcadores negativos (RE, RP e HER-2) são denominados triplo-negativos e são considerados de pior prognóstico (INCA, 2019a).

O Ki67 é uma proteína nuclear encontrada em quase todas as fases do ciclo celular. Uma alta proporção de células tumorais imunorreativas a Ki67 associa-se a um tumor pouco diferenciado, com maior atividade proliferativa e inversamente proporcional ao número de receptores estrogênicos, indicando um prognóstico ruim (EISENBERG; KOIFMAN, 2001; SANCHEZ *et al.*, 2019)

De acordo com o perfil molecular, os tumores são, então, classificados em luminais A, luminais B, HER-2 e triplo-negativos (INCA, 2019). Vem sendo evidenciado que mulheres jovens são mais afetadas por tumores mais agressivos e com pior prognóstico, predominantemente HER-2, triplo-negativo ou com pouca expressão de RE (KEEGAN *et al.*, 2012; PINHEIRO *et al.*, 2013).

### 2.2.7 Grau histológico

Para avaliar o grau histológico são examinadas características da lesão (percentual de diferenciação tubular, avaliação do pleomorfismo nuclear e índice mitótico), sendo atribuída, a cada item, uma pontuação de 1 a 3. Essas pontuações são somadas, e o somatório, entre 3 e 9, é usado para obter um grau entre 1, 2 ou 3 (BARROS *et al.*, 2002; ONCOGUIA, 2017):

- Grau 1 (bem diferenciado): células de crescimento lento, pouco diferenciadas do tecido normal da mama. Corresponde às pontuações 3, 4 ou 5.
- Grau 2 (moderadamente diferenciado): características intermediárias. Pontuações 6 ou 7.
- Grau 3 (pouco diferenciado): crescimento e disseminação agressiva, poucas características de um tecido normal. Pontuações 8 ou 9.

### **2.3 Tempo entre primeira consulta e diagnóstico histológico**

É de responsabilidade da Atenção Básica as ações de prevenção e detecção precoce do câncer de mama. Quando há suspeita de câncer, deve-se encaminhar a paciente para uma instituição de média complexidade para investigação diagnóstica: consulta especializada com mastologista e solicitação de exames específicos (INCA, 2019a). O tempo entre a primeira consulta e o diagnóstico é fundamental para o prognóstico da paciente, visto que esse é necessário para decisão da linha de tratamento a ser seguida. O atraso no diagnóstico contribui para a progressão da doença, levando a tratamentos mais agressivos, sequelas e piores prognósticos (MEDEIROS *et al.*, 2019).

### **2.4 Tempo entre diagnóstico histológico e início do tratamento**

Após a confirmação do câncer, a paciente é encaminhada para tratamento em uma unidade hospitalar de referência, que inclui tratamento oncológico e reabilitação, bem como cuidados paliativos, se necessários (INCA, 2019a). No Brasil, entre 2013 e 2015, a proporção de casos de câncer de mama diagnosticados em estágio avançado, na região Sudeste, foi de mais de 30%, enquanto o tempo mediano decorrido entre o diagnóstico e início do tratamento para o câncer foi de 59 dias. Entretanto, esse tempo pode aumentar para pacientes que dependem exclusivamente do sistema público de saúde e agravar o quadro clínico de uma patologia já avançada (INCA, 2019a).

O atraso para início do tratamento pode impactar na sobrevida, especialmente nos tumores mais avançados e nos mais agressivos. Uma análise de coorte retrospectiva norte-americana demonstrou agravamento e redução de sobrevida a cada 30 dias de atraso do diagnóstico até a cirurgia (BLEICHER *et al.*, 2016). Outro estudo conduzido no *MD Anderson Cancer Center*, nos Estados Unidos, evidenciou que o atraso no início da quimioterapia adjuvante e/ou neoadjuvante afeta o prognóstico, particularmente em subtipos tumorais de alto risco: triplo-negativo e HER-2 (GAGLIATO *et al.*, 2020).

### **2.5 Tratamento do câncer de mama**

#### **2.5.1 Cirurgia: conservadora/mastectomia**

A cirurgia conservadora é aquela na qual apenas parte do tecido mamário é ressecado

cirurgicamente, permitindo a preservação da mama. Já a mastectomia total representa a ressecção de todo o tecido mamário da mama acometida.

Durante muitos anos, o tratamento cirúrgico padrão para o câncer de mama foi a mastectomia radical. Entretanto, depois de comprovado que a cirurgia conservadora, associada à radioterapia, proporcionava sobrevida semelhante nos estágios I e II principalmente, essa se tornou uma opção fortemente ofertada às pacientes, desde que possível e que permita um bom resultado estético. Ressalta-se que é fundamental no tratamento conservador a obtenção de margens cirúrgicas livres (VIEIRA, 2017).

A cirurgia conservadora, de modo geral, oferece melhores resultados estéticos, menor morbidade operatória e maior qualidade de vida às pacientes, com sobrevida global igual ou maior quando comparada à mastectomia total, sendo atualmente considerada a opção cirúrgica de escolha para tumores iniciais (KIM *et al.*, 2021).

### **2.5.2 Reconstrução mamária**

De acordo com a Lei nº 9.797, de 6 de maio de 1999, as mulheres que sofrem algum tipo de mutilação na mama por conta do tratamento do câncer de mama têm direito à cirurgia plástica reconstrutiva, seja por tratamento conservador ou radical (INCA, 2019a). A Lei nº 12.802/2013 declara que a paciente tem direito a realizar o procedimento imediatamente após a retirada do tumor, no mesmo tempo cirúrgico, se houver condições clínicas para tal. No caso de impossibilidade de reconstrução imediata, a paciente será encaminhada para acompanhamento e terá garantida a realização da cirurgia imediatamente após alcançar as condições clínicas requeridas (INCA, 2019a). A reconstrução mamária não traz impacto na recidiva ou mortalidade por câncer de mama, mas é de extrema importância para melhora da qualidade de vida da mulher, autoestima e para minimizar o impacto físico, funcional e emocional da radicalidade cirúrgica (VIEIRA, 2017).

### **2.5.3 Radioterapia**

A radioterapia após mastectomia é usada para controle da doença subclínica na parede torácica ou sistema linfático, em pacientes com alto risco de recidiva locorregional, como em tumores de grandes dimensões e maior número de linfonodos acometidos (REMICK; AMIN, 2022).

Após cirurgia conservadora, a radioterapia é mandatória, sendo realizada de rotina, para

redução do risco de recidivas locais. Sua realização é considerada um pré-requisito para se poder indicar uma cirurgia conservadora (SHAH *et al.*, 2020).

O período de tempo para se iniciar a radioterapia adjuvante é importante para o controle local da doença. Alguns estudos indicam que adiar seu início por mais de 8 semanas após a realização da cirurgia pode aumentar as taxas de recidiva local (VIEIRA, 2017).

O esquema de radioterapia empregado na atualidade minimiza não só a duração do tratamento, mas também a sua morbidade terapêutica (BRUNT *et al.*, 2020), sendo uma ferramenta de extrema importância para o controle locorregional do câncer de mama.

#### **2.5.4 Quimioterapia: adjuvante/neoadjuvante/paliativa**

Quando realizada antes da cirurgia curativa, a quimioterapia é denominada neoadjuvante, e tem por objetivos eliminar possíveis micrometástases, reduzir o tamanho do tumor para facilitar a intervenção cirúrgica, tornar operável um tumor inicialmente inoperável, aumentar as possibilidades de tratamento cirúrgico conservador e avaliar o quanto o tumor é sensível ao tratamento sistêmico (MOO *et al.*, 2018). Quando realizada após a cirurgia, é chamada de adjuvante, e tem por finalidade eliminar possíveis focos microscópicos do tumor, reduzindo recidivas e aumentando as chances de cura (MOO *et al.*, 2018). Já os cuidados paliativos têm como finalidade o controle de sintomas para melhora da qualidade de vida de pacientes com câncer de mama avançado, principalmente quando as possibilidades de tratamento para cura são esgotadas. São fundamentais para proporcionar a dignidade, preservar o conforto e a autonomia das pacientes nos estágios finais da doença (INCA, 2019a).

#### **2.5.5 Hormonioterapia**

A hormonioterapia no câncer de mama é utilizada quando da presença de receptores hormonais positivos no tumor (NOE; BUSH, 2020). Pode ser usada de forma neoadjuvante, com o objetivo de redução tumoral a fim de se evitar mastectomias ou para tornar operáveis lesões que antes não eram, sendo indicada principalmente para pacientes na pós-menopausa, com tumor localmente avançado e positivo para receptor hormonal, com HER-2 negativo. Na maior parte dos casos, a hormonioterapia é ofertada de forma adjuvante, ou seja, após o tratamento cirúrgico, por reduzir o risco de recorrência em até 47% nos primeiros 5 anos. A redução de mortalidade chega a um terço nos primeiros 15 anos, além do impacto na redução do risco de câncer na mama contralateral (VIEIRA, 2017).

## 2.6 Desfechos: taxa de óbito, taxa de recidiva, tempo de sobrevida, tempo para recidiva

O seguimento de pacientes pós-tratamento de câncer de mama é etapa crucial para o controle da doença e identificação de recidivas (FENG *et al.*, 2020). As pacientes devem realizar mamografia anualmente. Nos casos de cirurgia conservadora, a mamografia deve ser realizada, pelo menos, seis meses após o fim do tratamento radioterápico. O exame físico, costumeiramente, é realizado semestralmente nos cinco primeiros anos, e depois anualmente. Para mulheres que já tiveram um câncer de mama, o risco aumenta de três a quatro vezes para um novo tumor (INCA, 2019a). Cerca de 10 a 20% de todas as pacientes com estágio de I a III, que passaram por mastectomia, apresentarão recorrência em até 3 anos, principalmente se pertencentes a grupos etários mais jovens (VIEIRA, 2017). Logo, é importante um adequado acompanhamento clínico e imaginológico, uma vez que tumores mais agressivos tendem a apresentar recidivas mais precoces, enquanto tumores de melhor prognóstico podem evoluir com recidivas tardias. Da mesma forma, a sobrevida está intimamente ligada às características biológicas do tumor, estadiamento da doença ao diagnóstico e à terapêutica utilizada (HOULADER *et al.*, 2018).

No Brasil, a sobrevida global em 5 anos do câncer de mama foi 75,25% em 2018 (ALLEMANI *et al.*, 2018). Esse número é menor do que a taxa de sobrevida de câncer de mama invasivo em países desenvolvidos, como os Estados Unidos (90%), Japão (89%) e Noruega (98%) (ALLEMANI *et al.*, 2018).

Com isso, a avaliação do tratamento e do acompanhamento pós-tratamento das mulheres atendidas pelo Sistema Único de Saúde, bem como a definição de políticas públicas baseadas na melhoria da assistência em saúde, são necessárias para o melhor prognóstico do câncer de mama. Além disso, considerando que as diretrizes brasileiras para rastreamento e manejo do câncer de mama se baseiam, majoritariamente, nas experiências e estudos internacionais, principalmente de países desenvolvidos, é importante fomentar estudos nacionais para que as políticas públicas de saúde estejam em consonância com a nossa realidade.

Em um estudo observacional de coorte retrospectiva, as unidades de observação são selecionadas em um momento do passado e seguidas, através do tempo, geralmente até o presente.

A população de um estudo é o conjunto completo de indivíduos que pode ser descrito de acordo com uma característica comum a todos (MEDRONHO *et al.*, 2009). No presente estudo, o diagnóstico de câncer de mama foi comum a todos os incluídos na análise. Uma

população também está relacionada com critérios geográficos, políticos e administrativos, que a limitam em termos espaciais. Exemplos dessa conjugação são populações demarcadas por bairros, municípios, regiões geoeconômicas, estados ou países. De qualquer modo, a população é descrita por características comuns a todos complementadas por um critério de demarcação espacial (MEDRONHO *et al.*, 2009).

O termo coorte significa grupo de pessoas que possuem características em comum. No estudo de coorte, esses indivíduos são seguidos ou acompanhados por um período de tempo determinado, sendo, portanto, classificado como analítico e longitudinal (MEDRONHO *et al.*, 2009).

Esse tipo de estudo possui como vantagens o fato de poder discernir relações temporais entre exposição e desfecho, avaliar desfechos múltiplos, calcular diretamente medidas de incidência em expostos e não expostos, além de serem menos sujeitos a vieses de seleção (ROTHMAN, 1998).

Os estudos de coorte podem apresentar, como desvantagens, maior fragilidade em comparação com os estudos experimentais, podem ser ineficientes para estudo de doenças raras ou com longos períodos de latência, e, quando prospectivos, apresentarem custo alto e risco de comprometimento da validade dos resultados devido à perda de pacientes ao longo do seguimento (ROTHMAN, 1998).

Assim, a hipótese deste trabalho é demonstrar a expressiva representatividade dos casos de câncer de mama em mulheres jovens na nossa população e sua associação com fatores clínicos, patológicos e biológicos desfavoráveis em relação ao câncer de mama em mulheres acima de 50 anos de idade. Por meio desse levantamento, pretende-se avaliar o desfecho, sobrevida e taxas de recidivas, comparando prognóstico de acordo com faixa etária, contribuindo para o estabelecimento das melhores estratégias de diagnóstico, tratamento e seguimento.



### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Investigar o perfil clínico-patológico e desfecho do câncer de mama em mulheres que realizaram acompanhamento médico em um Centro de Atenção Especializada referência de uma microrregião.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Detalhar o perfil clínico-patológico e epidemiológico de mulheres diagnosticadas com câncer de mama em uma microrregião do Sul do estado de Minas Gerais.
- Confrontar particularidades clínicas e prognósticas do câncer de mama em relação à idade de apresentação da doença.
- Avaliar o tempo para obtenção do diagnóstico e entre o diagnóstico e o início do tratamento de pacientes atendidas no Sistema Único de Saúde da microrregião.
- Compilar dados e verificar diferenças em relação à faixa etária das pacientes para auxiliar no entendimento da doença na população em foco.
- Contribuir para o estabelecimento de estratégias para o controle, rastreamento e melhora do prognóstico do câncer de mama nessa população.

## 4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional de coorte retrospectiva, no qual foi realizada uma revisão de todos os prontuários das pacientes com câncer de mama atendidas, no período de 1º de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2020, na instituição CEAE – Centro Estadual Atenção Especializada de Lavras, referência no atendimento em mastologia no Sistema Único de Saúde (SUS) da cidade de Lavras e sua microrregião. A microrregião de Lavras engloba dez municípios: Lavras, Nepomuceno, Ijaci, Itumirim, Luminárias, Carrancas, Ribeirão Vermelho, Itutinga, Perdões e Ingaí.

No CEAE – Lavras, são realizadas consultas com médico mastologista e equipe multidisciplinar (enfermeira, psicóloga, nutricionista e assistente social), exames de imagem (mamografia e ultrassonografia) e biópsias de lesões mamárias (*core-biopsy* e punção aspirativa com agulha fina). As cirurgias são realizadas na Santa Casa de Misericórdia de Lavras, enquanto os tratamentos sistêmico (quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica) e radioterápico são realizados no centro de referência de oncologia da microrregião, situado na cidade de Varginha – MG.

O estudo dos prontuários teve como objetivo observar as características epidemiológicas, clínicas, patológicas e prognósticas, assim como o desfecho das pacientes com o diagnóstico do câncer de mama.

### 4.1 Coleta de dados

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFLA (Universidade Federal de Lavras), sob CAAE (Certificado de Apresentação de Apreciação Ética) nº 36285320.2.0000.5148, cumprindo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, que dispõe sobre diretrizes e normas regulamentares da pesquisa envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012).

Os dados foram coletados por intermédio da análise dos prontuários das pacientes diagnosticadas com carcinoma de mama e que foram atendidas no CEAE – Lavras/MG, localizado na Rua Lourenço Menicucci Filho, Bairro Retiro, nº 412, em Lavras - MG. Foram analisados todos os prontuários identificados do período de 2005 a 2020, com um total de 316 pacientes.

Por meio da revisão do prontuário, foi utilizado um formulário objetivo para preenchimento dos dados. O formulário foi criado por meio da plataforma Google<sup>®</sup> Forms,

vinculada a um e-mail exclusivo para os fins científicos desta pesquisa.

Optou-se por utilizar a plataforma Google<sup>®</sup> Forms para melhor organização e facilidade de acesso, sem riscos de perda de papéis e dados da pesquisa, visto que esses permanecem armazenados na plataforma.

Os dados coletados, utilizando-se da revisão dos prontuários, sobre cada paciente, foram obtidos conforme questionário anexo (ANEXO A), que dispõe sobre: idade; cidade de residência; ano do diagnóstico; dados sobre história ginecológica e obstétrica: paridade (nulípara, primípara, múltipara); e histórico de amamentação e *status* menopausal (pré ou pós-menopausa). Também foram coletadas as características clínicas e tumorais, sendo elas: se o diagnóstico foi clínico ou por exame de imagem; tipo de lesão (nódulo, microcalcificações, assimetria, outro); carcinoma invasivo ou *in situ*; tamanho do tumor; estadiamento; subtipo morfológico (luminal A, luminal B, luminal B Her2, HER-2, triplo-negativo); tipo histológico (ductal, lobular, outro); e grau histológico (grau 1, 2 ou 3). Obtiveram-se, ainda, dados sobre o tratamento: cirurgia conservadora; mastectomia; reconstrução mamária pós-mastectomia; necessidade de radioterapia; quimioterapia (adjuvante, neoadjuvante ou paliativa); e hormonioterapia. Além disso, fatores individuais, como tabagismo, histórico familiar de câncer de mama, tempo entre primeira consulta e diagnóstico histológico, tempo entre diagnóstico histológico e início do tratamento, também foram analisados. Somam-se, ainda, as informações sobre os desfechos: taxa de óbito; taxa de recidiva; tempo de sobrevida; e tempo para recidiva.

## **4.2 Instrumentos utilizados para coleta de dados durante a pesquisa**

### **4.2.1 Plataforma virtual utilizada: Google<sup>®</sup> Drive Forms**

O Google<sup>®</sup> Drive é totalmente integrado ao Gmail<sup>®</sup> e abriga diversos aplicativos gratuitos, entre eles o Google<sup>®</sup> Forms, aplicativo que pode criar formulários, por meio de uma planilha no Google<sup>®</sup> Drive. Dessa forma, os formulários ficam armazenados no servidor do Google<sup>®</sup>, podendo ser acessado de qualquer lugar e não ocupam espaço em computador.

Ressalta-se que o formulário preenchido pelo pesquisador foi feito por meio do prontuário da paciente, ou seja, em nenhum momento o formulário foi respondido como um questionário à paciente. A plataforma foi utilizada como forma de organização e armazenamento dos dados.

### **4.3 Análise crítica de riscos e benefícios**

Há o risco mínimo de quebra do sigilo quanto às informações, porém esse risco é minimizado ainda mais pelo uso da plataforma Google<sup>®</sup> Forms para armazenamento dos dados coletados, sendo a plataforma vinculada a um e-mail próprio da pesquisa, acessado por meio de senha e, portanto, de acesso restrito. Assim, destaca-se que a paciente não tem acesso ao formulário, nem o respondeu. O formulário foi utilizado apenas como forma de organização dos dados coletados.

Dentre os benefícios da pesquisa, podemos destacar a investigação do perfil clínico-epidemiológico do câncer de mama em mulheres que realizaram acompanhamento médico em um Centro de Atenção Especializada referência de uma microrregião (CEAE Lavras-MG), trazendo melhor compreensão do tema e influenciando nas políticas e sistemas assistenciais de saúde na microrregião.

### **4.4 Critérios de inclusão e exclusão**

Inclusão: mulheres com diagnóstico histológico de câncer de mama, com idade igual ou superior a 18 anos, que foram atendidas e possuem prontuário médico na instituição CEAE - Lavras no período de 2005 a 2020.

Exclusão: foram excluídas as pacientes cujos prontuários analisados não contiveram as informações necessárias à obtenção dos dados.

### **4.5 Critérios para suspensão ou encerramento da pesquisa**

A pesquisa seria suspensa ou encerrada caso o número de prontuários analisados fosse muito pequeno e inadequado para investigar o perfil clínico-epidemiológico do câncer de mama na referida população.

### **4.6 Garantia da preservação da privacidade**

As informações coletadas tiveram a garantia do sigilo, privacidade e o anonimato dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

Os dados coletados foram passados diretamente para o formulário na plataforma Google<sup>®</sup> Forms. A identificação dos formulários foi realizada por número, e em nenhum momento

foram coletados nome, RG, CPF ou qualquer informação pessoal da participante, garantindo a sua privacidade.

Ainda assim, a plataforma Google<sup>®</sup> Forms está vinculada a um e-mail criado para fins científicos desta pesquisa e apenas os detentores da senha necessária para acesso tiveram acesso aos dados. Encerrada a pesquisa, os materiais ficarão arquivados com os pesquisadores na plataforma Google<sup>®</sup> Forms utilizada por um prazo de, ao menos, cinco anos.

#### **4.7 Critérios considerados em dados obtidos**

Os critérios usados para classificação do *status* menopausal foram baseados na definição de pós-menopausa, que corresponde ao enquadramento em um dos quatro grupos: mulheres com 60 anos ou mais; mulheres submetidas à ooforectomia bilateral; mulheres sem útero com exames laboratoriais confirmando aumento do hormônio folículo estimulante (FSH); e mulheres com menos de 60 anos, com útero, não usuárias de terapia hormonal, em amenorreia por pelo menos 12 meses antes do diagnóstico do câncer de mama. Fora das situações descritas, a classificação foi de pré-menopausa.

Foram considerados como história familiar positiva apenas os casos de parentes de primeiro grau com a doença, ou seja, diagnóstico de câncer de mama em mãe e/ou irmã.

Quanto ao subtipo morfológico, os tumores foram classificados conforme os seguintes critérios: luminal A: RE positivo e/ou RP positivo, HER-2 negativo e Ki 67 < 20%; luminal B: RE positivo e/ou RP positivo, HER-2 negativo e Ki 67 ≥ 20%; luminal B Her-2: RE positivo e/ou RP positivo, HER-2 positivo; HER-2: gene HER-2 superexpresso ou amplificado; triplo-negativo: RE, RP e HER-2 negativos (LOMBARDI *et al.*, 2021).

#### **4.8 Análise estatística**

Os dados coletados foram tabulados em planilha eletrônica, sendo realizada análise estatística das variáveis de interesse. Foi utilizado o pacote estatístico R versão 4.2.2 R (R CORE TEAM, 2022) para as análises descritivas e inferência sobre modelos. Para as análises descritivas, as variáveis quantitativas foram apresentadas como médias e desvio padrão e gráfico de dispersão, enquanto as variáveis qualitativas foram apresentadas por suas frequências absolutas e relativas. Quanto aos desfechos, as análises finais foram realizadas por regressão múltipla logística para variáveis categóricas (óbito e recidiva) e regressão múltipla normal para variáveis contínuas (tempo de sobrevida e tempo para recidiva). Para as análises comparativas

de significância, foi utilizado o teste exato de Fisher, com cálculo do intervalo de confiança de 95%, e considerado resultado estatisticamente significativo o valor de  $p < 0,05$ .

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados prontuários de 316 pacientes, do sexo feminino, com diagnóstico de carcinoma de mama no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2020. Dessas, 16 foram excluídas da amostra pelo fato de o prontuário não conter as informações necessárias para a obtenção dos dados, seja pelo encaminhamento da paciente para outro centro de tratamento, seja pela procura direta da paciente para tratamento em outra localidade, resultando em um total de 300 pacientes analisadas.

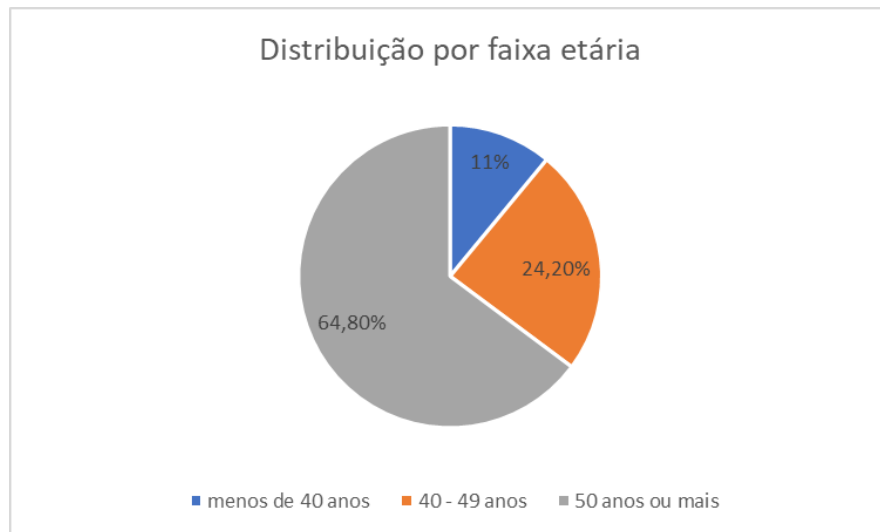
A idade média ao diagnóstico foi 54,2 anos ( $\pm 12,4$ ), e a mediana 53 anos. Duzentas e quatro pacientes pertenciam ao município de Lavras e as outras 96 pacientes aos municípios da microrregião. O grupo de pacientes com idade abaixo de 50 anos correspondeu a 35,2% do total (106 pacientes). A distribuição por faixa etária, representada na Figura 3, mostrou que 33 pacientes (11%) possuíam idade menor que 40 anos ao diagnóstico e 74 pacientes (24,2%) estavam entre 40-49 anos no momento do diagnóstico, enquanto o grupo de pacientes com idade  $\geq 50$  anos representou 64,8% da amostra (194 pacientes). Simon *et al.* (2019), no estudo brasileiro AMAZONA, encontraram dados semelhantes em análise de 2.296 pacientes: a idade média ao diagnóstico foi 54 anos e 39,1% das pacientes estavam na pré-menopausa. Nos países da América Latina, o câncer de mama tem seu diagnóstico em idade mais precoce quando comparado a países desenvolvidos (CAZAP, 2018). A idade média ao diagnóstico no México é 52 anos, enquanto nos Estados Unidos é 62 anos e na Alemanha é 63 anos (JANSEN *et al.*, 2020).

No presente estudo, 35,2% das pacientes tinham idade inferior a 50 anos ao diagnóstico, demonstrando representarem uma parcela significativa dos casos e reforçando a necessidade de atentarmos para a nossa realidade, que não mimetiza a distribuição dos casos em países desenvolvidos. No estudo AMAZONA III, desenvolvido em instituições de 23 estados brasileiros, 41,8% das pacientes com câncer de mama possuíam menos de 50 anos (ROSA *et al.*, 2020). Tais achados diferem de resultados encontrados em coortes de países desenvolvidos como Estados Unidos e Alemanha, por exemplo, que apresentam uma menor proporção de casos nessa faixa etária (HENNIGS *et al.*, 2016; SIEGEL *et al.*, 2018).

A maior parte das pacientes (75,8%) teve seu diagnóstico apresentando alteração no exame clínico (TABELA 3). Entretanto, o diagnóstico por achado em exame de rastreamento, em pacientes assintomáticas, associa-se a doença em estágios iniciais e melhor prognóstico, sendo um dos fatores possivelmente ligados às diferenças de sobrevida entre países desenvolvidos e subdesenvolvidos. As taxas de sobrevida em cinco anos para câncer de mama

são muito piores em países de baixa e média rendas, como Brasil, Índia e Argélia, em comparação com países de alta renda, como Estados Unidos e Suécia. A escassez de programas de detecção precoce resulta em uma alta proporção de mulheres que apresentam doença em estágio avançado no seu diagnóstico, explicando, juntamente com a dificuldade de acesso ao tratamento, as baixas taxas de sobrevivência encontradas (RIVERA-FRANCO; LEON-RODRIGUES, 2018).

Figura 3 - Distribuição dos casos de carcinoma de mama analisados por faixa etária.



Fonte: Do autor (2022).

As características clínicas gerais e epidemiológicas estão apresentadas na Tabela 3.



Tabela 3 - Características clínicas e epidemiológicas das pacientes com carcinoma de mama no período de 2005 a 2020.

<b>Característica</b>	<b>Resultado: n (%)</b>
Paridade	
Nulípara	44 (14,4%)
Primípara	41 (13,8%)
Multípara	215 (71,8%)
Status menopausal	
Pré-menopausa	117 (38,9%)
Pós-menopausa	183 (61,1%)
Histórico de amamentação	
Sim	231 (77,1%)
Não	69 (22,9%)
Tabagismo	
Sim	79 (26,1%)
Não	221 (73,9%)
História familiar positiva para câncer de mama	
Sim	42 (14,1%)
Não	258 (85,9%)
Tipo de diagnóstico	
Ao exame clínico	227 (75,8%)
Por exame de imagem	73 (24,2%)
Tipo de lesão encontrada	
Nódulo	262 (87,4%)
Microcalcificações	31 (10,4%)
Assimetria focal	3 (1,0%)
Linfadenopatia axilar	2 (0,6%)
Ulceração de mamilo	1 (0,3%)
Cisto complexo	1 (0,3%)

Fonte: Do autor (2022).

As características patológicas encontradas demonstraram que o tipo histológico mais frequente foi o ductal (83,6%). De modo semelhante, Arias e colaboradores, em estudo realizado em 23 instituições brasileiras, com 1.495 casos de carcinoma invasivo de mama, encontraram o carcinoma ductal em 85% dos casos (ARIAS *et al.*, 2017). A forma de carcinoma invasivo (93,6%) foi preponderante em relação à forma *in situ* (6,4%). O subtipo molecular luminal representou 82,1% dos casos, enquanto a positividade de tumores HER-2 foi encontrada em 17,2% dos casos. Os tumores triplo-negativos representaram 11,2% da amostra (TABELA 4).

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) apresentou um aumento significativo na sua incidência após a adoção de programas de rastreamento mamográfico organizado em diversos países nas últimas décadas, correspondendo a 18-25% dos casos de câncer de mama nos Estados Unidos (RYSER *et al.*, 2019). O achado de CDIS em 6,4% dos casos no presente estudo é

considerado baixo, demonstrando a necessidade de aperfeiçoamento do rastreamento mamográfico realizado, com intuito de aumento nas taxas de diagnóstico precoce.

Quanto ao perfil molecular, confrontando nossos dados, apresentados na Tabela 4, com os encontrados no estudo AMAZONA, temos, respectivamente: luminal A: 31,6% x 49,4%; luminal B: 40,0% x 8,7%; luminal B Her-2: 10,5% x 13,2%; HER-2: 6,7% x 7,7%; e triplo-negativo: 11,2% x 21%. A apresentação e as características tumorais podem, portanto, apresentar diferenças entre as regiões de um país, corroborando a necessidade de estudos locais para o melhor entendimento da doença. Ademais, diferenças podem ocorrer, também, pela adoção de critérios distintos para a classificação tumoral, com a carência de uma melhor padronização conceitual. Resultados parecidos aos encontrados em nossos dados foram observados em outro estudo nacional, no qual a positividade de RE foi de 77,4%, de RP 67,8% e de HER-2 20% nas amostras analisadas (ARIAS *et al.*, 2017).

O subtipo intrínseco do câncer de mama é uma variável prognóstica independente, a despeito do tamanho do tumor e do estado nodal (HOWLADER *et al.*, 2018). Entre os subtipos moleculares, os subtipos HER-2 positivo e triplo-negativo estão associados a doença agressiva e desfechos ruins, e os tumores luminais B mostram prognóstico notavelmente pior do que os tumores luminais A, que frequentemente apresentam melhores resultados quando comparados aos demais subtipos (LEIDY *et al.*, 2014).

Tabela 4 - Características patológicas das pacientes com carcinoma de mama no período de 2005 a 2020 (Continua).

<b>Característica</b>	<b>Resultado: n (%)</b>
Tipo histológico	
Ductal	251 (83,6%)
Lobular	25 (8,4%)
Mucinoso	7 (2,7%)
Medular	6 (2%)
Papilífero	4 (1,2%)
Misto (ductal + lobular)	4 (1,2%)
Carcinoma oculto de mama	2 (0,6%)
Apócrino	1 (0,3%)
Receptor de estrogênio (RE)	
Positivo	244 (81,5%)
Negativo	56 (18,5%)
Receptor de progesterona (RP)	
Positivo	224 (74,9%)
Negativo	76 (25,1%)

Tabela 5 - Características patológicas das pacientes com carcinoma de mama no período de 2005 a 2020 (Conclusão).

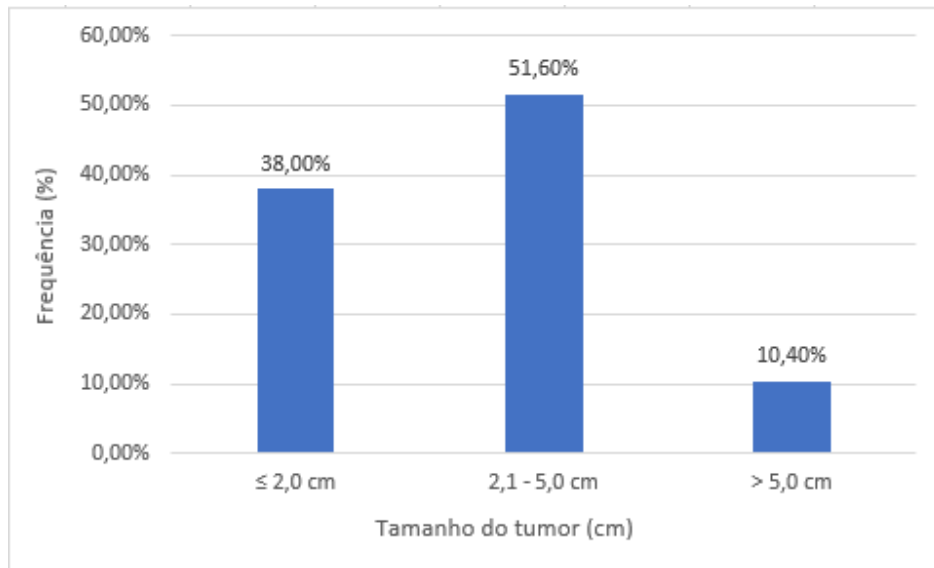
<b>Característica</b>	<b>Resultado: n (%)</b>
HER-2	
Positivo	51 (17,2%)
Negativo	249 (82,8%)
Classificação molecular	
Luminal A	95 (31,6%)
Luminal B	120 (40,0%)
Luminal B Her-2	31 (10,5%)
HER-2	20 (6,7%)
Triplo negativo	34 (11,2%)
Grau histológico	
Grau 1	42 (14,2%)
Grau 2	180 (59,8%)
Grau 3	78 (26,0%)
Tipo de carcinoma	
Invasivo	281 (93,6%)
<i>In situ</i>	19 (6,4%)

Fonte: Do autor (2022).

Quanto ao tamanho do tumor e sua estratificação, os achados mostraram que 106 pacientes apresentaram tumores  $\leq 2,0$  cm, 144 apresentaram tumores entre 2,1 e 5,0 cm e 29 pacientes tinham tumores  $> 5,0$  cm, representando, respectivamente 38,0%, 51,6% e 10,4% dos carcinomas invasivos (GRÁFICO 1). O tamanho médio do tumor foi 28,7 mm ( $\pm 19,4$ ).

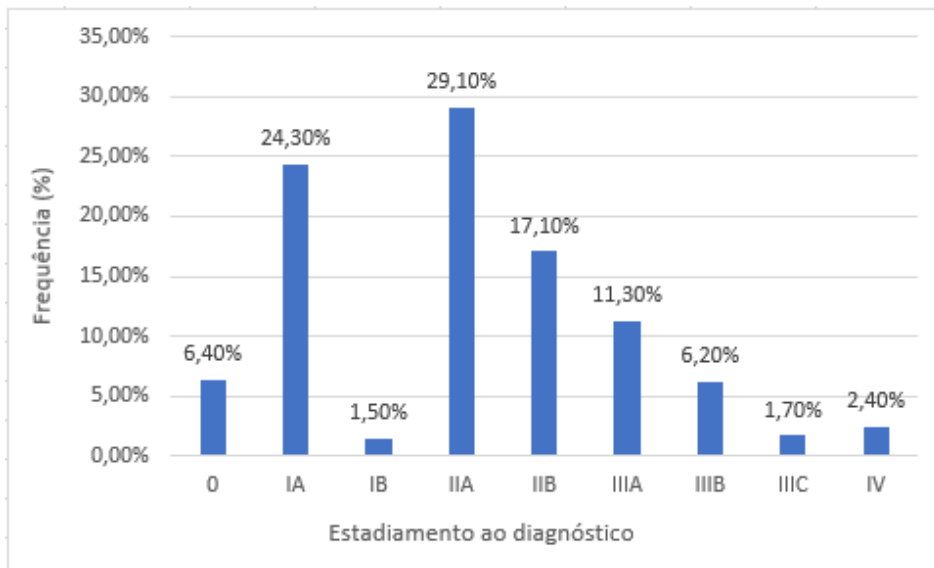
A distribuição por estadiamento ao diagnóstico demonstra que a maior parte das pacientes foram diagnosticadas nos estágios I e II (25,8% e 46,2%, respectivamente). O carcinoma ductal *in situ* (estádio 0) representou 6,4% dos casos e os tumores localmente avançados (estádio III) representaram 19,2% do total (GRÁFICO 2).

Gráfico 1 - Estratificação dos casos quanto ao tamanho do tumor nos carcinomas invasivos.



Fonte: Do autor (2022).

Gráfico 2 - Distribuição dos casos de carcinoma de mama por estadiamento ao diagnóstico.



Fonte: Do autor (2022).

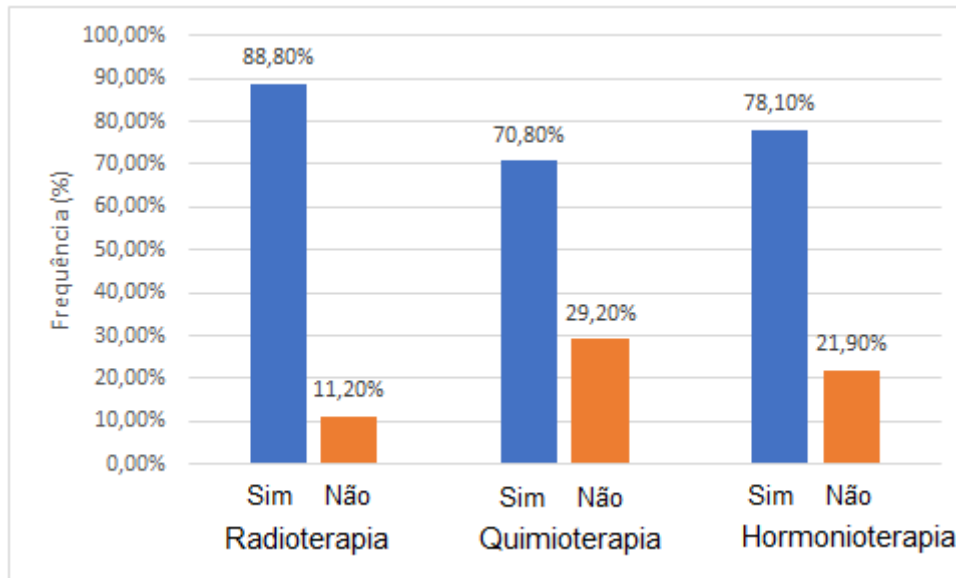
Em relação ao tratamento cirúrgico realizado, a grande maioria das pacientes (81,2%) realizou cirurgia conservadora da mama, enquanto 18,8% foram submetidas a mastectomia total. Dentre as submetidas a mastectomia total, a reconstrução imediata da mama foi realizada em 48% das pacientes ao longo de todo o período analisado. As taxas de cirurgia conservadora encontradas foram consideravelmente superiores ao descrito no estudo AMAZONA: 81,2% x 44,4% (SIMON *et al.*, 2019). Sabe-se que a cirurgia conservadora representa, hoje, o tratamento padrão-ouro para o câncer de mama inicial, com resultados oncológicos semelhantes ou superiores aos oferecidos pela mastectomia (KIM *et al.*, 2021). Além disso, houve redução nas

indicações de mastectomia total com a utilização da quimioterapia neoadjuvante, que tem, como um de seus objetivos, converter pacientes com indicação de mastectomia para a cirurgia conservadora. Quando realizada a mastectomia, deve-se oferecer, sempre que possível, a reconstrução mamária imediata. Nesse contexto, os dados do nosso estudo evidenciaram que 48% das pacientes realizaram a reconstrução mamária imediata pós-mastectomia. Esse dado é superior aos dados demonstrados em um estudo sobre o tratamento cirúrgico do câncer de mama no sistema público de saúde do Brasil, em 2014, no qual apenas 29,2% das pacientes realizaram a reconstrução mamária imediata (FREITAS-JÚNIOR *et al.*, 2017), com a clara demonstração de que, apesar de termos progredido, ainda precisamos de melhorias nesse cenário.

Em relação ao tratamento não-cirúrgico realizado, demonstrado no Gráfico 3, a radioterapia foi realizada em 266 pacientes (88,8% do total), a quimioterapia foi realizada em 212 pacientes (70,8% do total), sendo 65% na forma adjuvante, 32,6% na forma neoadjuvante e 2,4% como tratamento paliativo, e a hormonioterapia foi utilizada em 78,1% das pacientes. O uso de quimioterapia, de modo geral, reduz o risco de recorrência e de morte, com benefício variável de acordo com o risco da recorrência da doença (CLAESSENS *et al.*, 2020). Já a hormonioterapia está associada à redução das taxas de recorrência, de morte e de tumores na mama contralateral (BURSTEIN *et al.*, 2019). Entretanto, ambas as modalidades terapêuticas apresentam efeitos adversos variáveis, sendo a quimioterapia a modalidade terapêutica de maior toxicidade. O diagnóstico precoce está relacionado à menor taxa de indicação de quimioterapia como tratamento neo ou adjuvante, sendo, assim, um importante fator para melhor qualidade de vida de pacientes em tratamento de câncer de mama (MOKHTARI-HESSARI; MONTAZERI, 2020). Assim, pacientes não submetidas ao tratamento quimioterápico possuem benefício significativo em qualidade de vida, menor toxicidade e menos sequelas terapêuticas.

Os custos do tratamento estão diretamente relacionados às modalidades terapêuticas utilizadas, existindo uma correlação entre o estágio da doença ao diagnóstico e o tratamento necessário. De modo geral, o tratamento para a doença mais avançada é mais intensivo e invasivo do que o tratamento para os estágios iniciais. Como resultado, um estágio mais avançado tende a demandar uma maior utilização de recursos financeiros (LO-FO-WONG *et al.*, 2015). Em uma revisão sistemática avaliando custos do tratamento, foi encontrado que o custo médio de tratamento dos estágios II, III e IV do câncer de mama foi 32%, 95% e 109% maior do que o da doença em estágio I (SUN *et al.*, 2018). A melhoria do estágio da detecção associa-se, assim, ao melhor prognóstico e à redução de custos, fator importante no cenário de países em desenvolvimento e subdesenvolvidos.

Gráfico 3 - Modalidades não-cirúrgicas de tratamento realizadas pelas pacientes.



Fonte: Do autor (2022).

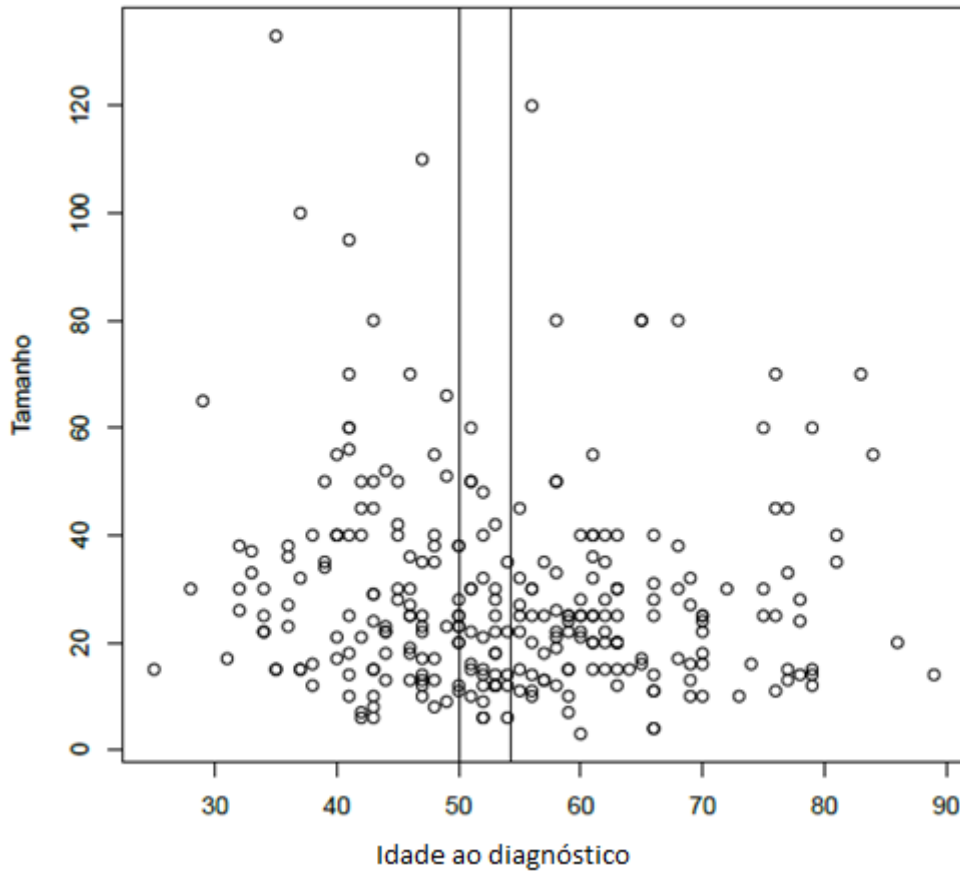
O tempo médio entre a consulta médica que motivou o processo investigativo e o diagnóstico histológico foi de 63,2 dias ( $\pm 48,1$ ), enquanto o tempo médio entre o diagnóstico histológico e o início do tratamento foi de 39,6 dias ( $\pm 29,8$ ). Constatou-se que o fluxo percorrido pelas pacientes com suspeita de câncer de mama para a obtenção do seu diagnóstico encontra-se acima do prazo de 30 dias preconizado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2019), sendo esse um fator importante a ser corrigido para melhoria da assistência prestada e dos resultados obtidos, especialmente em tumores em estágios mais avançados e agressivos, nos quais a agilidade para diagnosticar e tratar a doença faz-se mais crucial. O tempo médio para o início do tratamento, outro fator prognóstico importante no tratamento oncológico, principalmente para tumores com características biológicas de maior agressividade, encontrou-se dentro do prazo recomendado de 60 dias. Dados de um estudo nacional recém-publicado mostraram que, no Brasil, o tempo médio para início do tratamento é de 56 dias no SUS (MASCHMANN *et al.*, 2022). A implantação de um programa de navegação de pacientes já se mostrou efetiva em outros cenários e poderá, de sobremaneira, contribuir para a melhoria de todo esse processo de diagnóstico-tratamento (GIOIA, 2021; SIMON *et al.*, 2020). O programa de navegação é desenhado para abordar as disparidades de saúde e aliviar os problemas institucionais, socioeconômicos e pessoais, que representam barreiras para o tratamento oportuno do câncer (BUKOWSKI *et al.*, 2016). Navegadores de pacientes são profissionais de saúde treinados que facilitam o atendimento e a passagem do paciente pelo sistema de saúde, prestando serviços como agendamento para diagnóstico e consultas de acompanhamento, facilitando os

encaminhamentos e coordenando a comunicação entre pacientes e profissionais de saúde (BATTAGLIA *et al.*, 2012).

Durante a análise realizada, o tempo de sobrevivência médio no seguimento foi de 70,4 meses ( $\pm 48,2$ ). A maior parte das pacientes (87,3%) não apresentou recidiva da doença. A recidiva ocorreu em 12,7% dos casos, sendo 68% delas à distância, 29% como recidiva local, 1,5% como recidiva regional (axilar) e 1,5% como recidiva local e à distância concomitantemente. A taxa de óbito durante o período analisado foi de 7,0% (n=21).

Foram realizadas análises quanto a fatores prognósticos reconhecidos do câncer de mama. Não houve diferença estatisticamente significativa quando se avaliou o tamanho tumoral em relação à idade da paciente ao diagnóstico ( $p = 0,111$ ; IC 95% -0,21 – 0,02). A distribuição dos casos considerando tamanho tumoral e idade está demonstrada no Gráfico 4. De modo semelhante, a idade não se relacionou com diferenças quanto ao estadiamento da doença no momento do diagnóstico quando se compararam estágios mais iniciais (0, I e II) com estágios mais avançados (III e IV) ( $p = 0,289$ ; IC 95% 0,38 – 1,36). Não se observaram, ainda, diferenças quanto ao estadiamento ao diagnóstico quando foi feita a comparação entre mulheres com idade inferior a 50 anos *versus* idade  $\geq 50$  anos ( $p = 0,231$ ; IC 95% 0,73 – 2,58).

Gráfico 4 - Distribuição dos casos de acordo com a idade ao diagnóstico (anos) e o tamanho do tumor (mm).



Fonte: Do autor (2022).

Em relação aos desfechos, o maior estágio ao diagnóstico se relacionou com maior risco de óbito, enquanto o risco de recidiva apresentou relação com o maior estágio e com maior tamanho tumoral (TABELA 5). O aumento do estadiamento ao diagnóstico (0, I e II *versus* III e IV) representou um aumento no risco de óbito de 8,4 vezes (RR 8,4) e no risco de recidiva de 7,2 vezes (RR 7,2). A análise das pacientes que vieram a óbito e das que não vieram a óbito não mostrou correlação deste desfecho com a idade no momento do diagnóstico. Como demonstrado na Tabela 5, o tempo de sobrevida e o tempo para recidiva tiveram redução em função do maior grau histológico e do aumento do valor de Ki67. De modo semelhante, Liang e colaboradores, em um estudo retrospectivo com 2.573 pacientes, evidenciaram que o aumento do grau histológico e da expressão do Ki67 foram fatores preditores independentes para menor sobrevida livre de recidiva. Além disso, a idade ao diagnóstico não demonstrou associação com os desfechos analisados (TABELA 5).



Tabela 6 - Desfechos analisados em razão de variáveis prognósticas do câncer de mama.

Desfecho	Variável	Estimativa	Desvio Padrão	Erro	Valor p
Óbito	Idade	2.334e+00	1.220e+00	1.913	0.055
	Estágio	1.531e+00	7.666e-01	1.997	<b>0.045*</b>
	Tamanho	7.801e-03	1.969e-02	0.396	0.692
	GH	-6.118e+00	7.325e+02	-0.008	0.993
	RE	1.537e-01	1.202e+00	0.128	0.898
	RP	4.104e-01	1.172e+00	0.350	0.726
	Ki67	2.915e+00	2.320e+00	1.257	0.208
Recidiva	Idade	1.19696	0.67058	1.785	0.074
	Estágio	1.98718	0.61752	3.218	<b>0.001**</b>
	Tamanho	0.03831	0.01632	2.347	<b>0.018*</b>
	GH	0.97730	0.49916	1.958	0.050
	RE	1.82397	1.10603	1.649	0.099
	RP	-1.12539	0.89510	-1.257	0.208
	HER2	-0.85657	0.88447	-0.968	0.332
	Ki67	2.80494	1.87061	1.499	0.133
Tempo para sobrevida	Idade	-0.2342831	0.1583268	-1.480	0.140
	Estágio	0.1254142	0.1087867	1.153	0.250
	Tamanho	-0.0008527	0.0026199	-0.325	0.745
	GH	-0.3010005	0.0914640	-3.291	<b>0.001**</b>
	RE	-0.0880292	0.1614545	-0.545	0.586
	RP	-0.0054155	0.1322904	-0.041	0.967
	HER-2	-0.1372157	0.1024977	-1.339	0.182
Ki67	-0.6212067	0.2493106	-2.492	<b>0.013*</b>	
Tempo para recidiva	Idade	-0.364892	0.236054	-1.546	0.123
	Estágio	-0.032252	0.141861	-0.227	0.820
	Tamanho	-0.002931	0.003465	-0.846	0.398
	GH	-0.335473	0.123631	-2.713	<b>0.007**</b>
	RE	-0.255857	0.213050	-1.201	0.231
	RP	0.101351	0.176929	0.573	0.567
	HER-2	-0.116517	0.138522	-0.841	0.401
Ki67	-0.797408	0.327871	-2.432	<b>0.016*</b>	

\*0.01 – 0.05; \*\* 0.001 – 0.01; \*\*\* 0 – 0.001.

Fonte: Do autor (2022).

Apesar de termos observado uma tendência a maior risco de óbito e de recidiva em função da idade abaixo de 50 anos (TABELA 5), não houve diferença estatisticamente significativa em ambos os desfechos comparando-se idade < 50 anos *versus* ≥ 50 anos. Usando dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program*, envolvendo 271.173 mulheres americanas com câncer de mama em estágios I-III entre 2010 e 2015, Kim e

colaboradores encontraram maior taxa de mortalidade em mulheres jovens e, de modo semelhante aos resultados aqui encontrados, o estágio ao diagnóstico também esteve associado ao maior risco de óbito (KIM *et al.*, 2022). Embora o conhecimento genético e molecular tenha demonstrado a heterogeneidade do câncer de mama (CASWELL-JIN *et al.*, 2021), o prognóstico ainda mantém relação com o estágio no qual a doença é diagnosticada e os esforços na busca pelo diagnóstico precoce devem nortear as campanhas de combate à doença. Em nosso estudo, tanto o risco de óbito quanto o de recidiva se mostraram associados ao estágio da doença.

O presente estudo tem algumas limitações. A análise envolveu pacientes diagnosticadas com câncer de mama no período de 2005 a 2020, compreendendo períodos em que a prática de terapias adjuvantes difere das práticas atuais. A classificação molecular foi determinada por imunoistoquímica (IHQ), que não tem a mesma confiabilidade daquela realizada por testes genômicos. Apesar disso, a IHQ representa a técnica mais utilizada no Brasil para tal classificação, trazendo uma conotação de mundo real aos dados obtidos. Ademais, como o encaminhamento para o centro de referência em oncologia da microrregião não depende da passagem obrigatória da paciente pelo CEAE – Lavras, acredita-se que uma pequena parte das pacientes, especialmente as com estágios mais avançados da doença, possam ter tido encaminhamento direto para a referência oncológica e não contemplarem a amostra do estudo. Embora a amostra incluída no estudo não seja volumosa, ela representa uma grande parcela das usuárias do SUS na microrregião, refletindo o cenário do câncer de mama em nossa localidade.

## 6 CONCLUSÕES

A identificação das características e de possíveis diferenças regionais de uma doença heterogênea como o câncer de mama é uma ferramenta importante para sua melhor compreensão e para o seu combate. Consistente com dados nacionais recentemente expostos, a incidência de câncer de mama em mulheres abaixo de 50 anos representou, no presente estudo, uma parcela significativa dos casos, merecendo esforços que permitam seu diagnóstico precoce e ofereçam resultados terapêuticos satisfatórios. Não houve correlação da idade de diagnóstico com tamanho tumoral, estadiamento ao diagnóstico e desfechos analisados. Entretanto, fatores prognósticos reconhecidos, como estágio ao diagnóstico, tamanho tumoral, grau histológico e Ki67 foram variáveis associadas aos desfechos. O tempo para a obtenção do diagnóstico histológico em alterações suspeitas de câncer de mama foi superior a 30 dias, enquanto o tempo para início do tratamento está dentro do prazo de 60 dias determinado por lei. Com isso, é necessária a elaboração de políticas locais de rastreamento do câncer de mama, com melhor organização e cobertura do programa de rastreamento e aumento das taxas de diagnósticos iniciais, ampliação da faixa etária assistida e identificação de pacientes de risco para seguimento personalizado, além da melhoria no fluxo assistencial de pacientes com lesões suspeitas para o melhor manejo da doença.

## REFERÊNCIAS

- ALLEMANI, Claudia *et al.* Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. **Lancet**, [New York], v. 391, n. 10125, p. 1023-1075, Mar. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395269/>. Acesso em: 07 jan. 2022.
- ALVARENGA, Fernanda Vilela *et al.* Avaliação da sobrevida global de pacientes com câncer de mama atendidas em Barbacena, MG. **Revista Médica de Minas Gerais**, [Belo Horizonte], v. 27, n. 1, p. S17-22, 2017. Disponível em: <http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/2035>. Acesso em: 13 fev. 2022.
- ARIAS, Vitor Eduardo Arrua *et al.* Assessment of HER-2 status in invasive breast cancer in Brazil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [São Paulo], v. 63, n. 7, p. 566-574, July 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/CHmmwGhTRLwcvshjBffMWRt/?lang=en>. Acesso em: 18 mar. 2022.
- AXELROD, Deborah *et al.* Breast cancer in young women. **Journal of the American College of Surgeons**, [New York], v. 206, n. 6, p. 1193-1203, June 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18501818/>. Acesso em: 25 abr. 2022.
- BARROS, Alfredo Carlos Simões Dornellas *et al.* **Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama**. Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2002.
- BATTAGLIA, Tracy A. *et al.* Boston Patient Navigation Research Program: the impact of navigation on time to diagnostic resolution after abnormal cancer screening. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, [Philadelphia], v. 21, n. 10, p. 1645-1654, Oct. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23045539/>. Acesso em: 02 fev. 2023.
- BLEICHER, Richard J. *et al.* Time to surgery and breast cancer survival in the United States. **JAMA Oncology**, [Chiago], v. 2, n. 3, p. 330-339, Mar. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26659430/>. Acesso em: 19 maio 2022.
- BOFFETTA, Boyle P. *et al.* **Alcohol: science, policy, and public health**. Oxford: Oxford University Press, 2013. p. 234-240.
- BOYD, Norman F. Mammographic density and risk of breast cancer. **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, [Sub-Saharan Africa], p. e57-e62, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23714456/>. Acesso em: 16 maio 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012**. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2011-2014/2012/lei/112732.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2012/lei/112732.htm). Acesso em: 02 jun. 2022.

- BRASIL. Ministério da Saúde. **Lei nº 13.896, de 30 de outubro de 2019**. Altera a Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, para que os exames relacionados ao diagnóstico de neoplasia maligna sejam realizados no prazo de 30 (trinta) dias, no caso em que específica. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2019-2022/2019/Lei/L13896.htm#art1](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2019-2022/2019/Lei/L13896.htm#art1). Acesso em: 02 jun. 2022.
- BRUNT, Adrian Murray *et al.* Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. **Lancet**, [New York], v. 395, n. 10237, p. 1613–1626, May 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32580883/>. Acesso em: 03 fev. 2023.
- BUKOWSKI, Alexandra *et al.* The potential role of patient navigation in low- and middle-income countries for patients with cancer. **JAMA Oncology**, [Chicago], v. 2, n. 8, p. 994-995, Aug. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27228333/>. Acesso em: 02 fev. 2023.
- BURSTEIN, Harold J. *et al.* Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. **Journal of Clinical Oncology**, [Alexandria], v. 37, n. 5, p. 423-438, Feb. 2019. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.01160>. Acesso em: 01 fev. 2023.
- CAI, Shibin *et al.* The Prognostic Impact of Age at Diagnosis Upon Breast Cancer of Different Immunohistochemical Subtypes: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Population-Based Analysis. **Frontiers in Oncology**, [Lausanne], v. 10, n. 1729, Sept. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7538776/>. Acesso em: 15 jul. 2022.
- CARDOSO, Fatima *et al.* Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, [Oxford], v. 23, n. 7, p. vii11-vii19, Oct. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22997442/>. Acesso em: 19 ago. 2022.
- CASWELL-JIN, Jennifer L. *et al.* Molecular heterogeneity and evolution in breast cancer. **Annual Review of Cancer Biology**, [Palo Alto], v. 5, p. 79–94, 2021. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-cancerbio-060220-014137>. Acesso em: 02 fev. 2023.
- CAZAP, Eduardo. Breast Cancer in Latin America: A Map of the Disease in the Region. **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, [Sub-Saharan Africa], v. 38, p. 451-456, May 2018. Disponível em: [https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/EDBK\\_201315](https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/EDBK_201315). Acesso em: 13 set. 2022.
- CHEN, Li-Ju *et al.* Treatment and long-term outcome of breast cancer in very young women: nationwide population-based study. **BJS Open**, [Oxford], v. 5, n. 5, Sept. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34672342/>. Acesso em: 14 out. 2022.

CHENG, Lee *et al.* Hazard of recurrence among women after primary breast cancer treatment - a 10-year follow-up using data from SEER-Medicare. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, [Philadelphia], v. 21, n. 5, p. 800-809, May 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22426147/>. Acesso em: 25 nov. 2022.

CHUNHUAN, Lao *et al.* Impact of menopausal status on risk of metastatic recurrence of breast cancer. **Menopause**, [*s.l.*], v. 28, n. 10, p 1085-1092, Oct. 2021. Disponível em: [https://journals.lww.com/menopausejournal/Abstract/2021/10000/Impact\\_of\\_menopausal\\_status\\_on\\_risk\\_of\\_metastatic.4.aspx](https://journals.lww.com/menopausejournal/Abstract/2021/10000/Impact_of_menopausal_status_on_risk_of_metastatic.4.aspx). Acesso em: 20 dez. 2022.

CLAESSENS, Anouk K. M. *et al.* The role of chemotherapy in treatment of advanced breast cancer: an overview for clinical practice. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, [New York], v. 153, Sept. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32599374/>. Acesso em: 01 fev. 2023.

EGAN, Kathleen M. *et al.* Active and passive smoking in breast cancer: prospective results from the Nurses' Health Study. **Epidemiology**, [Philadelphia], v. 13, n. 2, p. 138-145, Mar. 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11880753/>. Acesso em: 19 jan. 2022.

EISENBERG, Ana Lúcia Amaral; KOIFMAN, Sérgio. Câncer de mama: marcadores tumorais (revisão de literatura). **Revista Brasileira de Cancerologia**, [Rio de Janeiro], v. 47, n. 4, p. 377-388, dez. 2001. Disponível em: [https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n\\_47/v04/pdf/artigo1.pdf](https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n_47/v04/pdf/artigo1.pdf). Acesso em: 15 fev. 2022.

FABIANO, Verónica *et al.* Breast cancer in young women presents with more aggressive pathologic characteristics: retrospective analysis from an Argentine National Database. **JCO Global Oncology**, [United States], v. 6, p. 639-646, Apr. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32315233/>. Acesso em: 18 mar. 2022.

FENG, Ran *et al.* Adherence to post-surgery follow-up assessment and its association with sociodemographic and disease characteristics in patients with breast cancer in Central China. **BMC Cancer**, [London], v. 20, n. 1, Nov. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33183247/>. Acesso em: 02 fev. 2023.

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**, [United States], v. 5, p. 1-10, Nov. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31730380/>. Acesso em: 19 abr. 2022.

FREUDENHEIM, Jo L. Alcohol's effects on breast cancer in women. **Alcohol Research: Current Reviews**, [*s.l.*], v. 40, n. 2, June 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7295577/>. Acesso em: 12 jan. 2022

FREITAS-JÚNIOR, Ruffo *et al.* Trends in breast cancer surgery at Brazil's public health system. **Journal of Surgical Oncology**, [Hoboken], v. 115, n. 5, p. 544-549, Apr. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28168857/>. Acesso em: 20 maio 2022.

GAGLIATO, Debora de Melo *et al.* Impact of delayed neoadjuvant systemic chemotherapy on overall survival among breast cancer patients. **Oncologist**, [Durham], v. 25, n. 9, p. 749-757, Sept. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7485349/>. Acesso em: 15 jun. 2022.

GIANNAKEAS, Vasily *et al.* Association of a diagnosis of ductal carcinoma in situ with death from breast cancer. **JAMA Network Open**, [Chicago], v. 3, n. 9, p. e2017124, Sept. 2020. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2770653>. Acesso em: 17 jul. 2022.

GIOIA, Sandra *et al.* Patient navigation: fighting for the rights of breast cancer patients in Brazil. **Mastology**, [s.l.], v. 31, p. 1-7, Sept. 2021. Disponível em: [https://www.mastology.org/wp-content/uploads/2021/01/MAS\\_2020068\\_AOP.pdf](https://www.mastology.org/wp-content/uploads/2021/01/MAS_2020068_AOP.pdf). Acesso em: 17 jul. 2022.

GOBBI, Helenice. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [Rio de Janeiro], v. 48, n. 6, p. 463-474, dez. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/TrwKCnFger6bZ438KJFLKLC/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 19 ago. 2022.

HADDAD, Cássio Furtini. Hereditary breast cancer: review and current approach. **Mastology**, [s.l.], v. 30, p. 1-11, July 2020. Disponível em: [https://www.mastology.org/wp-content/uploads/2020/09/MAS\\_2020042\\_AOP.pdf](https://www.mastology.org/wp-content/uploads/2020/09/MAS_2020042_AOP.pdf). Acesso em: 13 set. 2022.

HENNIGS, André *et al.* Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study. **BMC Cancer**, [London], v. 16, n. 1, p. 734, Sept. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27634735/>. Acesso em: 14 out. 2022.

HOFF, Paulo Marcelo Gehm. **Tratado de Oncologia**. São Paulo: Atheneu, 2013. 2829 p.

HOWLADER, Nadia *et al.* Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, [Philadelphia], v. 27, n. 6, p. 619-626, June 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29593010/>. Acesso em: 19 nov. 2022.

HWANG, Ki-Tae *et al.* Impact of breast cancer subtypes on prognosis of women with operable invasive breast cancer: a population-based study using SEER Database. **Clinical Cancer Research**, [Philadelphia], v. 25, n. 6, p. 1970-1979, Mar. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559169/>. Acesso em: 03 fev. 2023.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional de Saúde 2019: Ciclos de vida: Brasil**. Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro: IBGE, 2021. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101846>. Acesso em: 03 jun. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2019a.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.

**Estimativa 2020:** incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2019b.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Dieta, nutrição, atividade física e câncer:** uma perspectiva global: um resumo do terceiro relatório de especialistas com uma perspectiva brasileira. Rio de Janeiro: INCA, 2020.

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

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.

**Estadiamento.** Rio de Janeiro: INCA, 2022.

JANSEN, Lina *et al.* Divergent patterns and trends in breast cancer incidence, mortality and survival among older women in germany and the United States. **Cancers**, [Basel], v. 12, n. 9, p. 2419, Aug. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32858964/>. Acesso em: 20 nov. 2022.

JONES, Michael E. *et al.* Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. **Breast Cancer Research**, [London], v. 19, n. 118, Nov. 2017. Disponível em: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-017-0908-4>. Acesso em: 13 dez. 2022.

KEEGAN, Theresa H. M. *et al.* Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. **Breast Cancer Research**, [London], v. 14, n. 2, Mar. 2012. Disponível em: <http://breast-cancer-research.com/content/14/2/R55>. Acesso em: 29 maio 2022.

KIM, Hakyong *et al.* Survival of Breast-Conserving Surgery Plus Radiotherapy versus Total Mastectomy in Early Breast Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, [New York], v. 28, n. 9, p. 5039-5047, Sept. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33492542/>. Acesso em: 11 jan. 2022.

KIM, Hee Jeong *et al.* The impact of young age at diagnosis (age <40 years) on prognosis varies by breast cancer subtype: A U.S. SEER database analysis. **The Breast**, [Edinburgh], v. 61, p. 77-83, Feb. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977621010122>. Acesso em: 11 out. 2022.

KOUR, Akeen *et al.* Risk factor analysis for breast cancer in premenopausal and postmenopausal women of punjab, India. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, [Nagoya], v. 20, n. 11, p. 3299-3304, Nov. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31759352/>. Acesso em: 01 fev. 2023.

LEE, Kyuwan *et al.* The impact of obesity on breast cancer diagnosis and treatment. **Current Oncology Reports**, [New York], v. 21, n. 5, p. 41, Mar. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6437123/>. Acesso em: 12 fev. 2022.



- LEE, Sae Byul *et al.* Chronological improvement in survival of patients with breast cancer: a large-scale, single-center study. **Journal of Breast Cancer**, [Seoul], v. 21, n. 1, p. 70-79, Mar. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29628986/>. Acesso em: 16 mar. 2022.
- LEIDY, Jennifer *et al.* Basal-like breast cancer: update on clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular features. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, [Northfield], v. 138, n. 1, p. 37-43, Jan. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24377810/>. Acesso em: 20 abr. 2022.
- LEVINSOHN, Erik *et al.* Controversies Regarding the Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma In Situ. **The American Surgeon**, [Atlanta], v. 84, n. 1, p. 1-6, Jan. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29428007/>. Acesso em: 18 maio 2022.
- LI, Shuai *et al.* Cancer Risks Associated With BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. **Journal of Clinical Oncology**, [Alexandria], v. 40, n. 14, p. 1529-1541, May 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35077220/>. Acesso em: 16 jul. 2022.
- LIANG, Qin *et al.* Effect of Ki-67 Expression Levels and Histological Grade on Breast Cancer Early Relapse in Patients with Different Immunohistochemical-based Subtypes. **Scientific Reports**, [London], v. 10, n. 1, May 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32376868/>. Acesso em: 16 jul. 2022.
- LIU, Yin *et al.* Tumor Size Still Impacts Prognosis in Breast Cancer With Extensive Nodal Involvement. **Frontiers in Oncology**, [Lausanne], v. 11, p. 585613, Apr. 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.585613/full>. Acesso em: 21 jun. 2022.
- LO-FO-WONG, Deborah N. N. *et al.* Predictors of health care use of women with Breast Cancer: A systematic review. **Breast Journal**, [Malden], v. 21, n. 5, p. 508-513, Sept./Oct. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26132228/>. Acesso em: 25 jul. 2022.
- LOMBARDI, Augusto *et al.* The Proper Ki-67 Cut-Off in Hormone Responsive Breast Cancer: A Monoinstitutional Analysis with Long-Term Follow-Up. **Breast Cancer**, [Tokyo], v. 13, p. 213-217, Apr. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33854368/>. Acesso em: 19 ago. 2022.
- LOMBARDI, Elisa Maria Siqueira *et al.* O tabagismo e a mulher: riscos, impactos e desafios. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [Brasília], v. 37, n. 1, p. 118-128, fev. 2011. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132011000100017&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132011000100017&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 26 maio 2020.
- LUKASIEWICZ, Sergiusz *et al.* Breast Cancer - epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies - an updated review. **Cancers**, [Basel], v. 13, n. 17, p. 4287, Aug. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34503097/>. Acesso em: 17 set. 2022.
- LYNGE, Elsebeth *et al.* Breast density and risk of breast cancer. **International Journal of Cancer**, [Hoboken], v. 152, n. 6, p. 1150-1158, Mar. 2023. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.34316>. Acesso em: 14 jun 2022.

LYNGE, Elsebeth *et al.* Mammographic density and screening sensitivity, breast cancer incidence and associated risk factors in danish breast cancer screening. **Journal of Clinical Medicine**, [Basel], v. 8, n. 11, Nov. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6912479/>. Acesso em: 14 jun 2022.

MAIZ, Cristóbal *et al.* Mammography correlates to better survival rates in breast cancer patients: a 20-year experience in a University health institution. **Ecancermedicalsecience**, [United Kingdom], v. 14, Jan. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7039691/>. Acesso em: 18 out. 2022.

MASCHMANN, Raíra Mesquita *et al.* Time interval between diagnosis to treatment of breast cancer and the impact of health insurance coverage: a sub analysis of the AMAZONA III Study (GBECAM 0115). **Breast Cancer Research and Treatment**, [New York], Dec. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36586038/>. Acesso em: 01 jan. 2023.

MATTOS, Jacó Saraiva de Castro *et al.* The impact of breast cancer screening among younger women in the Barretos Region, Brazil. **Anticancer Research**, [Athens], v. 33, n. 6, p. 2651-2655, June 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23749923/>. Acesso em: 19 nov. 2022.

MEDEIROS, G. C. *et al.* Delay in Breast Cancer Diagnosis: a Brazilian cohort study. **Public Health**, [Switzerland], v. 167, p. 88-95, Feb. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30641460/>. Acesso em: 11 dez. 2022.

MEDRONHO, Roberto de Andrade *et al.* **Epidemiologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.

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**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 6, p. 1-16, fev. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/8gGyb5s9Nt3nSsw5GFnnPQb/?lang=pt>. Acesso em: 16 jan. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do carcinoma de mama**. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/biblio-882659>. Acesso em: 13 fev. 2022.

MOKHTARI-HESSARI, Parisa; MONTAZERI, Ali. Health-related quality of life in breast cancer patients: review of reviews from 2008 to 2018. **Health and Quality of Life Outcomes**, [London], v. 18, n. 1, p. 338, Oct. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33046106/>. Acesso em: 14 mar. 2022.

MOO, Tracy-Ann *et al.* Overview of Breast Cancer Therapy. **PET Clinics**, [s.l.], v. 13, n. 3, p. 339–354, July 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30100074/>. Acesso em: 15 abr. 2022.

NAZARI, Shayan Shaghayeq *et al.* An overview of mammographic density and its association with breast cancer. **Breast Cancer**, [Tokyo], v. 25, n. 3, p. 259-267, May 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29651637/>. Acesso em: 23 maio 2022.

NOE, Jeanne F.; BUSH, Margaret A. Endocrine therapy for breast cancer. **The Journal for Nurse Practitioners**, [New York], v. 17, n. 2, p. 177-181, Nov. 2020. Disponível em: [https://www.npjournals.org/article/S1555-4155\(20\)30549-3/fulltext](https://www.npjournals.org/article/S1555-4155(20)30549-3/fulltext). Acesso em: 03 fev. 2023.

ONCOGUIA. **Classificação do câncer de mama**. São Paulo: Oncoguia, 2017. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/classificacao-do-cancer-de-mama/6572/264/>. Acesso em: 13 jun. 2022.

ORLANDINI, Leonardo Fleury *et al.* Epidemiological Analyses Reveal a High Incidence of Breast Cancer in Young Women in Brazil. **JCO Global Oncology**, [United States], v. 7, p. 81-88, Jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33434069/>. Acesso em: 14 jul. 2022.

PATEL, Aena *et al.* The changing paradigm for the treatment of HER2-positive breast cancer. **Cancers**, [Basel], v. 12, n. 8, p. 2081, Aug. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7464074/>. Acesso em: 13 ago. 2022.

PINHEIRO, Aline Barros *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, jul./ago./set. 2013. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/500>. Acesso em: 15 set. 2022.

REMICK, Jill; AMIN, Neha P. **Postmastectomy Breast Cancer Radiation Therapy**. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519034/>. Acesso em: 07 jun. 2022.

RIVERA-FRANCO, Monica M.; LEON-RODRIGUES, Eucario. Delays in breast cancer detection and treatment in developing countries. **Breast Cancer** [Tokyo], v. 12, Jan. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5802601/>. Acesso em: 05 fev. 2023.

ROSA, Daniela Dornelles *et al.* The impact of sociodemographic factors and health insurance coverage in the diagnosis and clinicopathological characteristics of breast cancer in Brazil: AMAZONA III study (GBECAM 0115). **Breast Cancer Research and Treatment**, [New York], v. 183, n. 3, p. 749-757, Oct. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32728860/>. Acesso em: 18 ago. 2022.

ROTHMAN, Kenneth J.; GREENLAND, Sander. **Modern epidemiology**. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.

RYSER, Marc D. *et al.* Incidence of ductal carcinoma in situ in the United States, 2000-2014. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, [Philadelphia], v. 28, n. 8, p. 1316-1323, Aug. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31186262/>. Acesso em: 19 set. 2022.

SAADATMAND, Sepideh *et al.* Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173 797 patients. **BMJ**, [London], v. 351, Oct. 2015. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/351/bmj.h4901>. Acesso em: 11 out. 2022.

SANCHEZ, María Del Rosario Taco *et al.* Digital quantification of KI-67 in breast cancer. **Virchows Archiv: An International Journal of Pathology**, [New York], v. 474, n. 2, p. 169-176, Feb. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30465110/>. Acesso em: 11 dez. 2022.

SHAH, Chirag *et al.* Novel radiation therapy approaches for breast cancer treatment. **Seminars in Oncology**, [Philadelphia], v. 47, n. 4, p. 209-216, Aug. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32513420/>. Acesso em: 13 nov. 2022.

SIEGEL, Rebecca L. *et al.* Cancer statistics, 2018. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [Malden], v. 68, n. 1, p. 7-30, Jan./Feb. 2018. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21442>. Acesso em: 19 fev. 2022.

SILVA, Juliana Dalcin Donini E. *et al.* Breast cancer mortality in young women in Brazil. **Frontiers in Oncology**, [Lausanne], v. 25, n. 10, p. 569933, Jan. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7874105/>. Acesso em: 22 abr. 2022.

SIMON, Melissa A. *et al.* Systematic Patient Navigation Strategies to Scale Breast Cancer Disparity Reduction by Improved Cancer Prevention and Care Delivery Processes. **JCO Oncology Practice**, [Philadelphia], v. 16, n. 12, p. e1462-e1470, Dec. 2020. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JOP.19.00314>. Acesso em: 19 abr. 2022.

SIMON, Sergio Daniel *et al.* Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. **The Breast**, [Scotland], v. 44, p. 113-119, Apr. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30738289/>. Acesso em: 13 mar. 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA. **Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica**. Mama: Estadiamento. SBOC, 2020. Disponível em: [https://www.sbo.org.br/images/diretrizes/diretrizes\\_pdfs/2020/lote\\_6/Diretrizes\\_SBOC\\_2020\\_-\\_Mama\\_estadiamento.pdf](https://www.sbo.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/2020/lote_6/Diretrizes_SBOC_2020_-_Mama_estadiamento.pdf). Acesso em: 13 maio 2022.

STAREK-SWIECHOWICZ, Beata; BUDZISZEWSKA, Bogusława; STAREK, Andrzej. Alcohol and breast cancer. **Pharmacological Reports**, [Krakow], v. 75, p. 69–84, Feb. 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s43440-022-00426-4>. Acesso em: 01 fev. 2023

SUN, Li *et al.* Global treatment costs of breast cancer by stage: A systematic review. **PLoS One**, [San Francisco], v. 13, n. 11, p. e0207993, Nov. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6258130/>. Acesso em: 15 jun. 2022.

TERRY, Mary Beth *et al.* The Influence of number and timing of pregnancies on breast cancer risk for women with BRCA1 or BRCA2 mutations. **JNCI Cancer Spectrum**, [United Kingdom], v. 2, n. 4, p. pky078, Dec. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30873510/>. Acesso em: 17 jul. 2022.

THOMAS, Alexandra *et al.* Incidence and Survival Among Young Women With Stage I–III Breast Cancer: SEER 2000–2015. **JNCI Cancer Spectrum**, [United Kingdom], v. 3, n. 3, June 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31392297/>. Acesso em: 18 ago. 2022.

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**, [São Paulo], v. 50, n. 4, p. 244-249, July/Aug. 2017.

Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rb/a/mdrskx4dDvTfVZxqkFp8ZKr/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 19 set. 2022.

VAN SEIJAN, Maartje *et al.* Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. **British Journal of Cancer**, [London], v. 121, n. 4, p. 285-292, Aug. 2019.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31285590/>. Acesso em: 25 out. 2022.

VIEIRA, Sabas Carlos. **Câncer de mama: Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia - Regional Piauí – 2017**. Teresina: EDUFPI, 2017. 328 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Breast Cancer, 2021**. Geneva: WHO, 2021.

Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Acesso em: 08 jun. 2022.

ZUO, Tingting *et al.* The influence of stage at diagnosis and molecular subtype on breast cancer patient survival: a hospital-based multi-center study. **Chinese Journal of Cancer**, [London], v. 36, n. 84, Oct. 2017. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29070080/>. Acesso em: 13 nov. 2022.

**ANEXO A - Formulário utilizado para obtenção dos dados da pesquisa**

NOME:	CIDADE:
IDADE:	
PARIDADE: NULÍPARA ( ) PRIMÍPARA ( ) MULTÍPARA ( )	
AMAMENTAÇÃO: SIM ( ) NÃO ( )	
STATUS MENOPAUSAL: PRÉ MENOPAUSA ( ) PÓS MENOPAUSA ( )	
TABAGISMO: SIM ( ) NÃO ( )	
HISTÓRIA FAMILIAR: SIM ( ) NÃO ( )	
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E TUMORAIS:	
DIAGNÓSTICO: CLÍNICO ( ) IMAGEM ( )	
TIPO DE LESÃO: NÓDULO ( ) MICROCALCIFICAÇÕES ( ) ASSIMETRIA ( ) OUTRO:	
CARCINOMA: INVASIVO ( ) IN SITU ( )	
TAMANHO DO TUMOR (mm):	
AXILA: NEGATIVA ( ) POSITIVA ( )	
ESTADIO TNM:	
RE RP HER-2 Ki 67	
TIPO MORFOLÓGICO: LUMINAL A ( ) LUMINAL B ( ) HER-2 ( ) TRIPLO NEGATIVO ( )	
TIPO HISTOLÓGICO: DUCTAL ( ) LOBULAR ( ) OUTRO:	
GRAU HISTOLÓGICO: GRAU 1 ( ) GRAU 2 ( ) GRAU 3 ( )	
TRATAMENTO:	
CIRURGIA: CONSERVADORA ( ) MASTECTOMIA ( ) - RECONSTRUÇÃO: SIM ( ) NÃO ( )	
RADIOTERAPIA: SIM ( ) NÃO ( )	
QUIMIOTERAPIA: ADJUVANTE ( )	
NEOADJUVANTE ( ) PALIATIVA ( )	
HORMONIOTERAPIA: SIM ( ) NÃO ( )	
TEMPO ENTRE 1ª CONSULTA E DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO: _____ DIAS	
TEMPO ENTRE DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO E INÍCIO DO TRATAMENTO: _____ DIAS	
DESFECHO: SOBREVIVA (MESES):	
RECIDIVA: SIM ( ) - LOCAL ( ) DISTÂNCIA ( ) TEMPO (MESES):	
NÃO ( )	