



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS-UFAM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DE MULHERES
JOVENS COM CÂNCER DE MAMA NO AMAZONAS:
ESTUDO DE 11 ANOS

HILKA FLÁVIA BARRA DO ESPÍRITO SANTO ALVES
PEREIRA

Manaus-AM

2016



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS-UFAM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

HILKA FLÁVIA BARRA DO ESPÍRITO SANTO ALVES
PEREIRA

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DE MULHERES
JOVENS COM CÂNCER DE MAMA NO AMAZONAS:
ESTUDO DE 11 ANOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amazonas, como requisito para obtenção do Título Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Profa. Dra. Kátia Luz Torres Silva

Manaus-AM

2016

Ficha Catalográfica

P436p	<p>Pereira, Hilka Flávia Barra do Espírito Santo Alves Perfil epidemiológico e clínico de mulheres jovens com câncer de mama no Amazonas: estudo de onze anos / Hilka Flávia Barra do Espírito Santo Alves Pereira. – Manaus, UFAM: 2016. 82 f.: il.; 31 cm.</p> <p>Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Amazonas.</p> <p>Orientador: Profª Drª Kátia Luz Torres Silva</p> <p>1. Câncer de mama. 2. Características epidemiológicas. 3. Mulheres jovens. 4. Diagnóstico precoce. I. Silva, Kátia Luz Torres (Orient.) II. Universidade Federal do Amazonas III. Título</p> <p>CDU (1997) 616-006(043.3)</p>
-------	--

**Perfil epidemiológico e clínico de mulheres jovens com câncer de mama no
Amazonas: Estudo de 11 anos.**

HILKA FLÁVIA BARRA DO ESPÍRITO SANTO

ALVES PEREIRA

**Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre,
aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal do Amazonas.**

Banca Julgadora:

**Profª. Kátia Luz Torres Silva, Dra.
Presidente**

**Prof. Ruffo de Freitas Júnior, Dr.
Membro externo**

**Profª. Marianna Facchinetti Brock, Dra.
Membro**

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, primeiramente, a Deus e aos meus pais por terem me dado a chance de ser o que sou: Médica e, acima de tudo, Humana. Dedico a todas as pacientes que atendi, tratei e não pude dar o que elas mais queriam: a saúde. Aos meus irmãos que sempre me incentivaram e me apoiaram ao longo da minha vida. Aos meus sobrinhos – filhos, pelo amor que sinto por vocês. Ao meu companheiro de vida, Roberto Pereira que foi incansável ao meu lado nessa jornada. A minha Filha amada, Bárbara, que você descubra, ao longo de sua vida, que a determinação e os estudos nos tornam diferentes e melhores.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade da vida e de minha saúde: O Senhor é o meu pastor; de nada terei falta. Em verdes pastagens me faz repousar e me conduz a águas tranquilas; restaura-me o vigor. Guia-me nas veredas da justiça por amor do seu nome. Mesmo quando eu andar por um vale de trevas e morte, não temerei perigo algum, pois tu estás comigo ;a tua vara e o teu cajado me protegem. Preparas um banquete para mim à vista dos meus inimigos. Tu me honras ,ungindo a minha cabeça com óleo e fazendo transbordar o meu cálice. Sei que a bondade e a fidelidade me acompanharão todos os dias da minha vida, e voltarei à casa do Senhor enquanto eu viver (Salmo 23).

Ao meu pai e minha mãe que não pouparam esforços para o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

A minha filha, Bárbara Pereira, pela paciência e pela ausência ao longo desse período.

Ao meu grande companheiro, Roberto Alves Pereira, que sempre me incentivou e me apoiou.

A Flávia Espírito Santo por ter me incentivado pelo caminho da docência e servido de exemplo da busca de um sonho.

Ao meu amigo, Josiel de Aquino Martins, pela ajuda e apoio incansável na ajuda deste trabalho.

A Lenieze Barbosa de Lira pela ajuda e delicadeza sempre presente em minhas solicitações.

A Zenóbia dos Santos de Almeida Filho que foi incansável na ajuda dos prontuários.

Aos Alunos da Liga Acadêmica de Mastologia do Amazonas-LACAM pelo ajuda na coleta dos dados.

As minhas secretárias, Juliana Pinheiro e Carla Lorena pela ajuda no período da elaboração da Dissertação.

Ao Felicien Gonçalves Vásquez, pela ajuda nas análises estatísticas e paciência na orientação do trabalho;

A minha orientadora, Profa. Dra. Kátia Luz Torres Silva, pela sua disponibilidade e orientação.

A Enfa. Maria José Moreira Pinheira, pela ajuda e fornecimento de dados do Registro Hospitalar de Câncer da FCECON.

Aos Prof. Dr. Ruffo de Freitas Júnior, Prof^a. Dra. Rossiclei de Souza Pinheiro e Prof^a. Marianna Facchinett Brock pela ajuda, orientação e disponibilidade na realização deste trabalho e na obtenção do Título de Mestre.

Ao Lucas Bader de Moraes e Luiza Bader de Moraes por me alimentarem de amor.

E por último agradeço às pacientes que proporcionaram a realização desse trabalho, pois ele existe por vocês e para vocês.

EPÍGRAFE

“Determinação e coragem são fatores decisivos para o sucesso.
Se estamos possuídos por uma inabalável determinação,
conseguiremos superá-los. Independentemente das
circunstâncias, devemos ser sempre humildes, recatados e
despidos de orgulho”.

Dalai Lama

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AICR	- <i>American Institute For Cancer Research</i>
BI-RADS	- <i>Breast Image Reporting and Data System</i>
BRCA1	- <i>Breast Cancer 1, early onset</i>
BRCA2	- <i>Breast Cancer 2, early onset</i>
CLIS	- <i>Carcinoma Lobular in Situ</i>
CMF	- <i>Ciclofosfamida, Metrotexato, 5 fluoracil</i>
DataSUS	- <i>Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde</i>
DCIS	- <i>Carcinoma Ductal In Situ</i>
EGF	- <i>Epidermal Growth Factor</i>
EUSOMA	- <i>The European Society of Breast Cancer Specialists</i>
FCECON	- <i>Fundação Centro de Controle de Oncologia</i>
FEBRASGO	- <i>Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia</i>
FOSP	- <i>Registros Hospitalares de Câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo</i>
GNRH	- <i>Hormônio Regulador de Gonadotrofina</i>
HER2	- <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor</i>
IGF-1	- <i>Fator de Crescimento Semelhante a Insulina Tipo 1</i>
IMC	- <i>Índice de Massa Corpórea</i>
INCA	- <i>Instituto Nacional do Câncer</i>
OMS	- <i>Organização Mundial da Saúde</i>
POSITIVE	- <i>Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women With Endocrine Responsive Breast Cancer</i>
RE	- <i>Receptor de Estrogênio</i>
RP	- <i>Receptor de Progesterona</i>
SBM	- <i>Sociedade Brasileira de Mastologia</i>
SEER	- <i>Surveillance Epidemiology And Results</i>
TCLE	- <i>Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</i>
TCUD	- <i>Termo de Compromisso de Atualização de Dados</i>
TNF	- <i>Fator Necrose Tumoral</i>
WCRF	- <i>World Cancer Research Fund</i>

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Figura 01 -	Carcinogênese mamária.....	20
Quadro 1 -	Fatores que aumentam o risco relativo para câncer de mama na mulher.....	25
Quadro 2 -	Estimativa de câncer de mama e morte nos Estados Unidos de acordo com a idade, 2015.....	26
Quadro 3 -	Probabilidade da mulher desenvolver câncer de mama de acordo com a idade.....	26
Quadro 4 -	Estimativa do número de casos novos, em mulheres, Brasil, 2016	27
Quadro 5 -	Estimativa do número de casos novos, segundo sexo, região Norte, 2016...	28
Quadro 6 -	Incidência de neoplasias malignas no Amazonas.....	29
Quadro 7 -	Distribuição da neoplasia maligna de mama segundo faixa etária e óbitos na FCECON 2015.....	30
Quadro 8 -	Taxa de sobrevida em 5 anos por idade.....	31
Quadro 9 -	Classificação Histológica de Tumores Invasivos da Mama de acordo com a OMS, 2012.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 -	Uso do painel imunoistoquímico na classificação molecular do câncer de mama.....	42
Tabela 02 -	Classificação e risco de câncer de mama de acordo com BI-RADS@.....	43
Tabela 03 -	Estadiamento clínico do câncer de mama.....	44
Tabela 04 -	Distribuição segundo a procedência de mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON, Manaus-AM (2003-2013).....	49
Tabela 05 -	Distribuição das mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade em relação a ultrassom e mamografia atendidas na FCECON, Manaus-AM (2003-2013).....	50
Tabela 06 -	Distribuição segundo tipo histopatológico, estadiamento clínico e painel imunoistoquímico em mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON, Manaus-AM (2003-2013).....	51
Tabela 07 -	Distribuição segundo o tempo de <i>follow-up</i> em mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON, Manaus-AM (2003-2013).....	51
Tabela 08 -	Distribuição segundo o tipo de cirurgia, tipo de tratamento em mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON, Manaus-AM (2003 -2013).....	52
Tabela 09 -	Distribuição de local de recidiva em mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON, Manaus-AM (2003-2013).....	52
Tabela 10 -	Distribuição segundo a frequência do resultado do painel imunoistoquímico e estadiamento clínico em mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON em relação ao óbito, Manaus-AM (2003-2013).....	53
Tabela 11 -	Distribuição segundo a frequência da ultrassom em relação a mamografia de mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON, Manaus-AM (2003-2013).....	54
Tabela 12 -	Distribuição segundo a frequência do tipo de cirurgia em mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON em relação ao óbito, Manaus-AM(2003-3013).....	54

Tabela 13 - Distribuição segundo a sensibilidade dos exames de ultrassom e mamografia das mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON, Manaus-AM (2003-2013).....	55
Tabela 14 - Distribuição segundo a a recidiva em relação a cirurgia de mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON, Manaus-AM (2003-2013).....	55
Tabela 15 - Distribuição das médias de idade em relação a recidiva das mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON, Manaus-AM (2003-2013).....	55

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 01 -	Taxas de carcinoma <i>in situ</i> e invasivo de mulheres com câncer de mama de acordo com a idade, US, 1975-2012.....	27
Gráfico 02 -	Incidência de câncer de mama em Goiânia no período de 1988 a 2003.....	29
Gráfico 03 -	Distribuição do estadiamento clínico de mulheres jovens com câncer de mama.....	33
Gráfico 04 -	Fluxograma de Resultados.....	48
Gráfico 05 -	Distribuição segundo a idade de mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON (2003-2013), Manaus-AM.....	49
Gráfico 06 -	Distribuição segundo a frequência de mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON, que foram a óbitos na cidade de Manaus-AM (2003-2013).....	53
Gráfico 07 -	Análise de sobrevida de Kaplan-Meier para os pacientes que foram a óbito.....	56
Gráfico 08 -	Análise de sobrevida de Kaplan-Meier para os pacientes que foram a óbito em relação a idade.....	57
Gráfico 09 -	Análise de sobrevida de Kaplan-Meier para os pacientes que foram a óbito em relação ao Estadiamento Clínico.....	58
Gráfico 10 -	Análise de sobrevida de Kaplan-Meier para os pacientes que foram a óbito em relação ao Painel Imunoistoquímico.....	59
Gráfico 11 -	Análise de sobrevida de Kaplan-Meier para os pacientes que foram a óbito.....	60
Gráfico 12 -	Análise de sobrevida de Kaplan-Meier para os pacientes que foram a óbito em relação a idade.....	61
Gráfico 13 -	Análise de sobrevida de Kaplan-Meier para os pacientes que foram a óbito em relação ao Estadiamento Clínico.....	62
Gráfico 14 -	Análise de sobrevida de Kaplan-Meier para os pacientes que foram a óbito em relação ao painel imunoistoquímico.....	63

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	20
2.1 Carcinogêne Mamária.....	20
2.2 Histórico do Câncer de Mama.....	21
2.3 Fatores de Risco do Câncer de Mama.....	22
2.4 Epidemiologia do Câncer de Mama.....	25
2.5 Câncer de Mama em Mulheres Jovens.....	30
2.6 Prevenção, Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama.....	32
2.7 Abordagem do Câncer de Mama no Estado do Amazonas.....	35
3. JUSTIFICATIVA	37
4. OBJETIVOS	39
4.1 Geral.....	39
4.2 Específicos.....	39
5. MATERIAL E MÉTODOS	40
5.1 Tipos de Estudo.....	40
5.2 População de Estudo.....	40
5.3 Critério de Elegibilidade.....	40
5.3.1 Critério de Inclusão.....	40
5.3.2 Critério de Exclusão.....	40
5.4 Coleta de Dados e Variáveis do Estudo.....	41
5.5 Análise dos Dados.....	44
5.6 Aspéctos Éticos.....	45
5.7 Riscos e Benefícios.....	46
6. RESULTADOS	47
7. DISCUSSÃO	64
8. CONCLUSÃO	72
9. REFERÊNCIAS	73
ANEXO I	80
APÊNDICE I	81
APÊNDICE II	82

RESUMO

O câncer de mama é uma neoplasia de epidemiologia preocupante, pois demonstra números expressivos entre as mulheres no mundo inteiro. No Brasil foi estimada para o ano de 2016, a ocorrência de 57.960 novos casos novos de câncer de mama e para o Estado do Amazonas, foram estimados 680 casos na cidade de Manaus em 2015. Este estudo buscou descrever o perfil epidemiológico e clínico de pacientes com câncer de mama com idade igual ou inferior a 40 anos diagnosticadas e tratadas na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas - FCECON, no período de 2003 a 2013. Foi realizada a análise de dados epidemiológico relacionado a idade, tipo histológico, estadiamento, painel imunoistoquímico, tratamento realizado, *follow-up* e acurácia diagnóstica e terapêutica, através de busca de registros nos prontuários das pacientes. Os dados foram computados em banco de dados e analisados através de estatística descritiva. Observaram-se 211 pacientes abaixo de 40 anos com câncer de mama no período de estudo representando 9,83% do total de casos em 11 anos que foi de aproximadamente 2.147mulheres. A faixa etária mais acometida foi entre 35 e 40 anos, o tipo molecular predominante foi triplo negativo. A mastectomia foi realizada em 158 (70,6%) pacientes e quadrantectomia em 39 (18,5%) pacientes com 21(9,9%) casos de óbitos. Em relação ao estadiamento clínico 57 casos encontravam-se no estágio IIA ao diagnóstico. Quanto ao método de rastreamento, 71 pacientes realizaram através do exame clínico ou autoexame. A sobrevida global foi de 81,6%, sendo influenciada negativamente pelo estadiamento clínico avançado desse grupo de mulheres, onde o estágio III B determinou a sobrevida de 54,7%. O tratamento mais agressivo e a diminuição da sobrevida estão relacionados ao estágio avançado já que não participam do rastreamento mamográfico.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de Mama; Características Epidemiológicas; Mulheres Jovens; Diagnóstico Precoce.

ABSTRACT

The breast cancer is a neoplasm of concerning epidemiology , once it brings expressive numbers among women all over the world. In Brazil 57,960 new breast cancer cases are expected to occur in 2016, and in Manaus –Amazon 680 cases were expected in 2015. This study aims to describe the epidemiological and clinical profile of patients , average age about at 40 years old with breast cancer who have been diagnosed and treated at Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas - FCECON, between 2003 and 2013. An epidemiological data analysis was performed relating age, histological type, staging, immunohistochemicalpanel , performed treatment , follow up , diagnosis accuracy, and therapy , through patient medical records registries. The data were computed in a database and analyzed upon descriptive statistics. 211 breast cancer patients below 40 years old were observed during the study period and they represent 9,83% of the total case number of about 2,147 women in 10 years. The most affected age group was between 35 and 40 years old , the predominant molecular type was triple negative. Mastectomy was performed on 158(70,6%) patients and quadrantectomy on 39 (18,5%) patients and there were 21(9,9%) death cases. Regarding the clinical staging 57 cases were on stage IIA when diagnosed. 71 patients had the screening method upon clinical exams or self-exams. Global survival was 81,6% and was negatively influenced by the advanced clinical staging for this group ,where stage IIIB determined the survival of 54,7%. The most aggressive treatment and the survival decrease are related to the advanced stage once they are not part of the mammographic screening.

KEYWORDS: Breast Cancer; Epidemiological Characteristics; Young Women; Early Diagnosis.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma doença de epidemiologia preocupante em todo o mundo. Segundo a estimativa da *American Cancer Society*, espera-se para os Estados Unidos em 2016, 246.660 novos casos de tumores invasivos de mama. Para os tumores *in situ*, calculam-se em torno de 61.000 novos casos e serão em torno de 40.450 mortes por carcinoma de mama.

Na China a incidência de câncer de mama em mulheres jovens é em torno de 10 a 15% (MENG *et al.*, 2007), essa estatística foi similar na casuística de Tang *et al.*, 2011, cuja a incidência foi de 11,1%.

Na série de McAree, em Belfast, Irlanda a prevalência de neoplasia mamária em mulheres abaixo de 40 anos, durante o período de 06 anos (2001-2007) foi de 0,2% como também na série de WEI *et al.*, 2013, onde foram avaliadas 1498 mulheres no período de 2002 a 2004, a prevalência foi de 7,9%.

O câncer de mama é o mais frequente nas mulheres no mundo e no Brasil, depois do de pele não melanoma, correspondendo a cerca de 28% dos casos novos a cada ano (Instituto Nacional do Câncer - INCA, 2016). Para o ano de 2016 foram estimados 57.960 casos novos, que equivalem a taxa de incidência de 56,2 casos por 100 mil mulheres. Segundo estimativas do INCA em 2016, na região norte deverão ser diagnosticados 1810 casos (21,2%). O Amazonas apresentará 124 casos de câncer de mama em mulheres jovens (abaixo de 40 anos) (FCECON, 2015). É considerado de grande importância na assistência a mulher, devido a alta prevalência, morbidade e mortalidade (INCA, 2016).

A alta taxa de mortalidade nas nações menos desenvolvidas pode ser explicada principalmente, pela falta de programas de detecção precoce, resultando numa grande proporção dos casos diagnosticados em estágio tardio e que não poderiam ser curados nem mesmo nos países ricos e também devido ao pouco conhecimento da população sobre o câncer de mama, devido às barreiras culturais e dificuldade de acesso ao serviço de saúde e tratamento adequado (*American Cancer Society*, 2016).

A definição de câncer de mama em mulheres jovens não é consensual, definido por alguns autores como aquele diagnosticado em mulheres com a idade inferior aos 40 anos e enquanto outros utilizam como limite 50 anos (CARDOSO *et al.*, 2012; COLAK *et al.*, 2013).

Em torno de 5% a 10% dos tumores de mama são atribuídos a mutações em genes que podem ser transmitidos geneticamente. As mulheres com mutação têm risco elevado de desenvolver câncer de mama. A mutação dos genes BRCA 1 (Breast Cancer 1) e BRCA 2 (Breast Cancer 2) tem risco elevado em desenvolver câncer de mama. A mutação desses genes está associada ao câncer de mama, ovário e cólon (ANDERS *et al.*, 2008; HARTMAM *et al.*, 2011; FRASSON *et al.*, 2013; GEWEFEL *et al.*, 2014).

O diagnóstico de câncer de mama em pacientes jovens possui peculiaridades quanto a biologia tumoral, principalmente relacionada à mutação no genes BRCA1 e 2, apresentando fatores prognósticos adversos e sobretudo o impacto biopsicossocial neste grupo. Além disso, apresenta peculiaridades como a dificuldade do diagnóstico por imagem. Dessa maneira o diagnóstico deve ser realizado por profissional bem qualificado e com uma boa experiência (CARDOSO *et al.*, 2012).

Além disso, o câncer de mama é mais agressivo em mulheres jovens e geralmente apresenta-se com estádios mais avançados, presença de acometimento linfonodal, tumores indiferenciados e presença de invasão linfovascular (GOKSU, 2014). A idade, frequentemente, é considerada como fator independente de mau prognóstico e por isso, a baixa faixa etária tem sido considerada fator de risco adverso uma vez que a doença tem apresentado um comportamento mais agressivo nestas mulheres. Na mulher jovem, há uma tendência para diagnósticos mais tardios, por conta de uma menor conscientização para realização do exame clínico e pela indicação menos frequente de mamografia. Paralelamente a esses fatos, a densidade mamária maior dessas pacientes dificulta a acurácia do método (CARDOSO *et al.*, 2012; PARTRIDGE *et al.*, 2012; ADEMUYIWA *et al.*, 2015).

A mamografia não detecta todos os tipos de carcinoma de mama, por ele ser uma doença heterogênea que, em muitos momentos, não determina achados radiológicos e também porque a sensibilidade do método está diretamente relacionada à composição tecidual das mamas, sendo menor naquelas que apresentam padrão denso, mais frequente em mulheres com menos de 40 anos e na pré-menopausa (CARDOSO *et al.*, 2012).

O carcinoma de mama na paciente jovem é caracterizado por uma sensibilidade hormonal diminuída e a mais alta expressão do receptor para fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2), e isto está associado a um perfil mais agressivo e a um pior prognóstico de doença, com maiores taxas de recorrência e de maior mortalidade (CARDOSO *et al.*, 2012; PARTRIDGE *et al.*, 2014; ADEMUYIWA *et al.*, 2016).

É um desafio realizar o diagnóstico precoce nessas mulheres jovens. E, para isso é necessário conhecer melhor o perfil das mulheres jovens acometidas pelo câncer de mama a fim de somar na abordagem clínica das mesmas e dessa forma antecipar o diagnóstico e melhorar o tratamento, aumentando a sobrevida dessas pacientes. Assim sendo, o objetivo desse estudo é descrever o perfil epidemiológico e clínico das mulheres com câncer de mama com idade igual ou abaixo de 40 anos tratadas na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas-FCECON no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2013.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1- Carcinogênese Mamária

O processo de carcinogênese mamária é resultado de um mecanismo sequencial. Essas fases apresentam evolução lenta e se admite que após algumas décadas da ativação do processo é que o tumor se expressa clinicamente, são divididas em iniciação, promoção e progressão (figura 01).

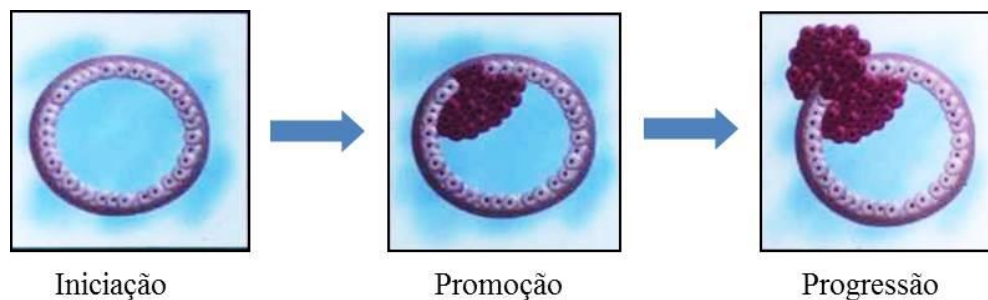


Figura 01. Carcinogênese mamária.

Fonte: Revista Brasileira de Mastologia, Barros, 2006.

A fase de iniciação depende da atuação de fatores carcinogênicos ou indutores sobre uma única célula, lesando seu DNA nuclear, promovendo alteração na regulação do seu ciclo celular e gerando um clone modificado. São conhecidos como agentes carcinogênicos: erros de duplicação gênica, agentes químicos, vírus e radiações. No momento que foram submetidas às alterações genéticas iniciadoras, as células passam a se reproduzir, sendo influenciadas por fatores estimulantes ou inibidores. As alterações genéticas dependem dos estímulos promotores para causar um tumor, sendo um processo lento. No momento do diagnóstico clínico de um tumor de 1 cm, é provável que já tenham decorrido pelo menos 10 anos (BARROS *et al.*, 2006).

Entre os fatores promotores mais conhecidos estão os hormônios esteroides, pois a sua ação sobre a mama parece estar na dependência do amadurecimento e na diferenciação da unidade ductolobular mamária (BARROS *et al.*, 2006; FRASSON *et al.*, 2013).

Existem dois períodos críticos para promoção de câncer de mama, chamados de janelas de risco. No momento do desenvolvimento mamário (existe um estímulo proliferativo que corresponde ao menacme até a primeira gestação a termo), ocorre a primeira janela. A

segunda janela seria na involução mamária na perimenopausa, em que ocorre fisiologicamente a atrofia do tecido epitelial mamário. Acredita-se que um efeito hormonal não equilibrado possa comprometer o órgão estimulando atividade proliferativa e promovendo o crescimento tumoral (KORENMAM *et al.*, 1994).

Além dos hormônios esteroides, são reconhecidos como fatores promotores as inflamações e os fatores de crescimento. Entre os fatores de crescimento merecem ser citados o EGF (*Epidermal Growth Factor*) e o TGF-alfa (*Transforming Growth Factor*). Na fase da progressão ocorre a capacidade de invasão e de metastatização. A invasão é a capacidade de um carcinoma *in situ* de se transformar em invasor, as células têm que atravessar a membrana basal e atingir os vasos linfáticos e sanguíneos (BARROS *et al.*, 2006).

2.2 – Histórico do Câncer de Mama

O primeiro relato histórico sobre câncer de mama coube ao papiro de Edwin Smith, datado de 1700 A.C. de acordo com esse papiro, a doença para a qual não havia cura, era tratada mediante cauterização, técnica descrita como a “prática do incêndio”. Desde a antiguidade, o câncer é conhecido e sendo temido pelo sofrimento de suas vítimas, desconhecia-se por completo a forma de tratamento. Após a descoberta da anestesia em 1844 o tratamento cirúrgico passou a ser uma possibilidade (ROCHA *et al.*, 2009).

Leônidas, médico grego do primeiro século D.C, recebe o crédito do primeiro tratamento cirúrgico do câncer de mama que consistia em uma incisão inicial na parte não afetada da mama seguida por aplicações do cautério para parar o sangramento e o tratamento subsequente consistia em cataplasmas e uma dieta evitando bebidas frias e com restrição de alimento de difícil digestão. Galeno, médico grego, descreveu câncer mamário como uma tumefação com veias distendidas assemelhando-se às patas do caranguejo e a paciente deveria ser purgada e sangrada (ROCHA *et al.*, 2009).

Em 1863, James Paget acreditava que não havia recuperação para paciente com câncer de mama e sua extirpação não passava de uma tentativa inútil e a ideia perdurou até 1867, quando Charles H. Moore defendeu não apenas a retirada da mama, mas também de todos os tecidos adjacentes, invadidos pelo tumor. William Stewart Halsted (1852-1952) estabelecia um marco no tratamento da neoplasia mamária, em 1894 ele recomendava que os tecidos

suspeitos devessem ser removidos em uma só peça para evitar que a ferida fosse infectada pela divisão do tecido invadido pela doença ou pela divisão dos vasos linfáticos contendo células neoplásicas e porque pedaços do tecido neoplásicos poderiam passar despercebidos, desta forma, a mastectomia total era definida com a retirada completa da mama com os músculos pequeno e grande peitoral e esvaziamento axilar completo. A partir de então essa técnica ganhou o mundo, tornando-se referência até a metade do século XX. Em 1912, a radioterapia foi utilizada para profilaxia da recorrência pós-operatória, associada à cirurgia, melhorando o índice de recidiva, sobrevida global e livre de doença (ROCHA *et al.*, 2009).

Com os trabalhos de Fisher e Veronese (1981), quebrava-se um paradigma, nos anos 70, o câncer foi descrito como uma doença sistêmica, onde o diagnóstico teria como parâmetro a capacidade do tumor desenvolver metástase por disseminação hematogênica, a partir de então surgiu o desenvolvimento da cirurgia com preservação do tecido mamário, que serviria de base para o desenvolvimento da cirurgia conservadora, protocolo adotado até os dias de hoje (ROCHA *et al.*, 2009).

2.3 - Fatores de Risco

Dados clínicos, epidemiológicos e experimentais têm demonstrado que o risco de desenvolvimento de câncer de mama esporádico está fortemente relacionado à produção de esteroides sexuais. Condições endócrinas moduladas pela função ovariana, como a menarca precoce, menopausa e gestação tardia, assim como a utilização de estrógenos exógenos, são componentes relevantes do risco de desenvolvimento do câncer de mama. Em sinergismo com os fatores hormonais, estudos observacionais indicam que o comportamento humano relacionado ao estilo de vida, o que inclui modificações na dieta e na atividade física, podem contribuir para o aumento da incidência do câncer de mama em todo o mundo (BOYD *et al.*, 2006; ROCHA *et al.*, 2009; INUMARU *et al.*, 2011; BARROS *et al.*, 2012; JONES *et al.*, 2015).

Em 2007, a *World Cancer Research Fund* (WCRF) e a *American Institute For Cancer Research* (AICR) realizaram uma extensa investigação sobre os possíveis fatores relacionados com a neoplasia de mama. É evidente que as variáveis ginecológicas, antropométricas, amamentação, ingestão de bebidas alcoólicas e atividades físicas estão associadas. Entretanto em relação à composição corporal e atividades físicas necessitam de mais estudos para

determinar se eles seriam fatores de proteção ou risco. Segundo o WCRF e AICR (2007) a gordura corporal é considerada como um fator de risco para câncer de mama em mulheres na pós-menopausa e que nas mulheres na pré-menopausa seria fator de proteção. Os estudos são controversos em relação a gordura corporal. Mathew *et al.*, (2013), em um estudo na Índia não demonstra associação entre o IMC (índice de massa corpórea) e câncer de mama na mulher na pós-menopausa. Em outro estudo, Ahn *et al.*, (2007), foram avaliadas 99.039 mulheres nos Estados Unidos, foi observado um aumento de risco para as mulheres com $IMC \geq 40$. Em outra série semelhante de Borquist *et al.*, (2009) em estudo Coorte de 9,685 mulheres suecas na pós-menopausa confirma que esse risco está associado às formas menos agressivas de câncer (INUMARU *et al.*, 2011).

Bardia *et al.*, (2008), consideraram que o maior IMC na adolescência seja um fator protetor no câncer de mama tanto na pré quanto na pós-menopausa. Ainda não se sabe qual seria o mecanismo, mas acredita-se que os maiores níveis de insulina e IGF-1 na adolescência podem prejudicar o metabolismo ovariano, resultando em anovulação.

O excesso de peso leva o aumento do nível de estrógenos circulante, já que o tecido adiposo é o principal local de síntese de estrógenos nas mulheres na pós-menopausa e que promove o aumento da insulina e fator de crescimento (IGF-1) associado a outros fatores como o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina e proteína C reativa que os adipócitos produzem, induzem a indução da morte celular aumentando desta maneira o risco de desenvolvimento do câncer, e ainda promovem a superexpressão de oncogenes (INUMARU *et al.*, 2011).

De acordo com WCRF e AICR (2007) a ingestão de álcool representa um fator de risco para mulheres independentes do status menopausal (ANDERS *et al.*, 2008). O etanol pode agir com carcinogênico aumentando a permeabilidade da membrana celular a carcinógenos, inibindo a detoxificação do fígado, prejudicando o metabolismo de nutrientes e induzindo ao estresse oxidativo. E pode ainda atuar como mutagênico por meio do acetaldeído e pode aumentar os níveis séricos de estrógenos e atividade de transcrição do receptor do estrógeno, elevando a resposta da célula à ação deste hormônio (ANDERS *et al.*, 2008; INUMARU *et al.*, 2011; METCALFE *et al.*, 2011).

A amamentação é um fator protetor, segundo WCRF e AICR (2007), entretanto, não existe consenso em relação ao tempo da amamentação para esta proteção. O efeito protetor parece ser devido a diferenciação completa das células mamárias e ao menor tempo de

exposição dos hormônios sexuais, que estão diminuído durante esta fase, associada a isso, existe uma intensa esfoliação do tecido mamário e apoptose maciça de células epiteliais que reduzem o risco através da eliminação de células que tenham dano no Ácido Desoxirribonucleico - DNA (INUMARU *et al.*, 2012).

A Atividade física é considerada um fator de proteção nas mulheres na pós-menopausa, porém, na pré-menopausa as evidências são pequenas de acordo com WCRF e AICR (2007). A prática de exercícios físicos provoca queda significativa de níveis séricos de fatores pró-inflamatórios e podem promover o atraso da menarca, uma maior quantidade de ciclos anovulatórios e irregulares, a redução do estrógeno sérico, aumento das globulinas que se ligam a hormônios sexuais, a melhora da função imune, além de auxiliar no controle do peso e melhorar a sensibilidade à ação da insulina (INUMARU *et al.*, 2011).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2016), existem fatores de risco muito bem estabelecidos que estão relacionados à vida reprodutiva da mulher, como menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal, sem mencionar aquelas que não apresentavam nenhum desses fatores. Alterações genéticas também estão relacionadas ao desenvolvimento de câncer de mama, a exemplo das mutações dos genes BRCA1 e BRCA2, responsáveis pelo reparo dos materiais genéticos das células e pela prevenção do surgimento de neoplasias (PINHEIRO *et al.*, 2013).

A densidade mamária está associada ao risco de carcinoma de mama, sendo que acima de 75% apresenta o risco de 4 a 6 vezes maior em relação às mulheres que apresentam densidade mamária diminuída, como também para o risco de hiperplasia atípica, carcinoma *in situ* carcinoma invasor. O número aumentado de células que existem na presença da densidade mamária demonstra a ação de mitoses no tecido mamário com a ação do IGF-1, alguns estudos demonstram o aumento dos níveis de IGF-1 nas mulheres pré-menopausadas e também níveis elevados de prolactina nas mulheres pós-menopausadas (BOYD *et al.*, 2006).

O quadro 01 apresenta os principais fatores de risco, segundo a *American Cancer Society* 2016, os de maior relevância são: a história pessoal de câncer de mama abaixo de 40 anos, a mutação do BRCA, a história familiar e a presença de carcinoma ductal e lobular *in situ*.

Quadro 01: Fatores que aumentam o risco relativo para câncer de mama na mulher

Risco relativo	Fator
>4.0	<ul style="list-style-type: none"> • Idade (65 ou mais) • Hiperplasia atípica • Mutação genética/BRCA1/BRCA2 • Carcinoma ductal <i>in situ</i> • Carcinoma lobular <i>in situ</i> • História pessoal de câncer de mama abaixo de 40 anos • Dois ou mais parentes de primeiro grau diagnosticado com câncer de mama
2.1-4.0	<ul style="list-style-type: none"> • Altas taxas de estrogênios e testosterona (pós-menopausa) • Altas doses de radiação no tórax • Densidade mamária (> 50%) • Um parente de primeiro grau com câncer de mama
1.1-2.0	<ul style="list-style-type: none"> • Consumo de álcool • Judeu Ashkenazi • Exposição ao diestilbestol • Menarca precoce (<12anos) • Alto poder econômico • Menopausa tardia acima de 55 anos • Gravidez após os 30 anos • Densidade mamária (entre 26 a 50%) • Hiperplasia ductal típica ou fibroadenoma • Ausência de lactação • Nuliparidade • Obesidade • História pessoal de câncer com mais de 40 anos • História pessoal de câncer de endométrio, ovário e colon • Terapia de reposição hormonal por mais de 5 anos

Fonte: American Cancer Society, Inc., Surveillance Research, 2015

2.4 – Epidemiologia do Câncer de Mama

Os dados sobre a incidência de câncer de mama são derivados dos registros de câncer de base populacional, onde são realizados a coleta, o armazenamento e a análise de novos casos, em uma localidade. O crescente número de mulheres que desenvolvem o câncer de mama em países mais desenvolvidos deve-se, sobretudo à alta expectativa de vida referente a esses países. No entanto, as taxas de mortalidade nesses países apresentam diferentes comportamentos graças à conscientização e ao mais fácil acesso ao Serviço de Saúde e a exames de imagem determinantes do diagnóstico precoce (INCA, 2016).

Segundo a *American Cancer Society* (2016), estimam-se 231.840 casos novos de câncer de mama invasivo e 60.290 para tumores *in situ*, determinando em torno de 40.290 óbitos nas mulheres diagnosticadas com esta doença nos Estados Unidos da América, de acordo com o quadro 02. A incidência de carcinoma *in situ* foi menor nas mulheres abaixo de 40 anos em relação ao restante do grupo, isso ocorre, provavelmente, porque são tumores mais agressivos e estão associados a mutações.

Quadro 02: Estimativa de câncer de mama e morte nos Estados Unidos de acordo com a idade, 2015.

Idade	Carcinoma <i>in situ</i>	Carcinoma invasor	Óbitos
<40	1,650	10,500	1,010
40-49	12,310	35,850	3,690
50-59	16,970	54,060	7,600
60-69	15,850	59,990	9,090
70 -79	9,650	42,480	8,040
80+	3,860	28,960	10,860
Total	60,290	231,840	40,290

Fonte: American Cancer Society, Inc., Surveillance Research, 2015

A mulher americana tem 12,3% de risco de ter câncer de mama ao longo da sua vida, ou seja, o risco de ela desenvolver câncer de mama até 80 anos é de 1/8, as de 40 anos têm probabilidade de 1,4%, conforme quadro 03, segundo American Cancer Society, 2015.

Quadro 03: Probabilidade da mulher desenvolver câncer de mama de acordo com a idade

Idade	Probabilidade de Desenvolver Câncer de Mama em 10 anos	Risco
20	0.1%	1,674
30	0.4%	225
40	1.4%	69
50	2.3%	44
60	3.5%	29
70	3.9%	26
<i>Lifetimerisk</i>	12.3%	8

Fonte: American Cancer Society, Inc., Surveillance Research, 2015

A diminuição do risco nas últimas décadas deve-se ao aumento da expectativa de vida, assim como o aumento da incidência do câncer de mama deve-se à mudança do padrão reprodutivo, terapia hormonal na menopausa, aumento da incidência da obesidade e aumento do *screening* mamográfico (INCA, 2016). Segundo o gráfico 01, a incidência carcinoma *in situ* apresentou um aumento do rastreamento mamográfico, onde o tumor pode ser diagnosticado quando ainda não tem repercussão clínica (American Cancer Society, 2016).

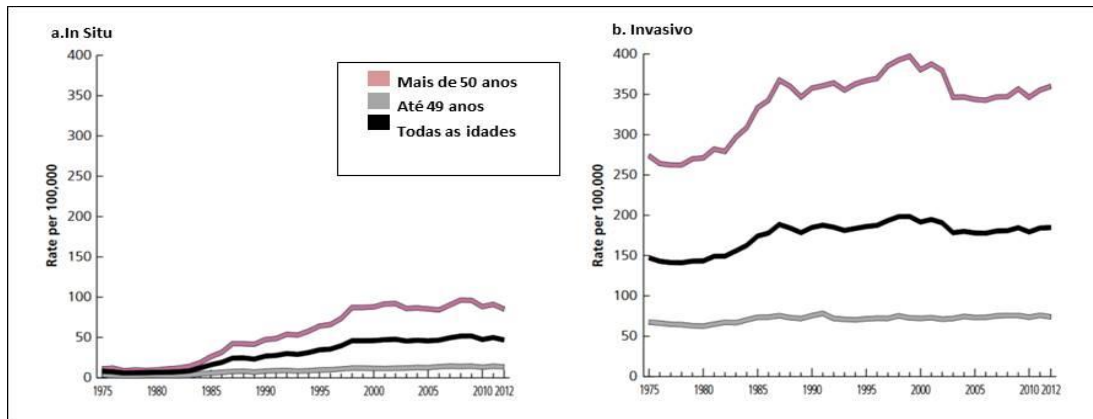


Gráfico 01: Taxas de carcinoma *in situ* e invasivo de mulheres com câncer de mama de acordo com a idade, US, 1975-2012

Fonte: American Cancer Society, surveillance research, 2015.

Segundo o INCA (2016), estimam-se para o Brasil 57.960 casos novos de câncer de mama que equivale a 28,1% de todos os tumores que acometem o sexo feminino, conforme quadro 04.

Quadro 04: Estimativa do número de casos novos, em mulheres, Brasil, 2016

Localização Primária	Casos Novos	%
Mama feminina	57.960	28,1%
Cólon e Reto	17.620	8,6%
Colo do útero	16.340	7,9%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.890	5,3%
Estômago	7.600	3,7%
Corpo do útero	6.950	3,4%
Ovário	6.150	3,0%
Glândula Tireoide	5.870	2,9%
Linfoma não Hodgkin	5.030	2,4%
Sistema Nervoso Central	4.830	2,3%
Leucemias	4.530	2,2%
Cavidade Oral	4.350	2,1%
Esôfago	2.860	1,4%
Pele Melanoma	2.670	1,3%
Bexiga	2.470	1,2%
Linfoma de Hodgkin	1.010	0,5%
Laringe	990	0,5%
Todas as Neoplasias sem pele*	205.960	
Todas as Neoplasias	300.870	




O

nte: MS /INCA/ Estimativa de Câncer Brasil, 2016.

O câncer de mama é a principal causa de morte em todo o mundo, com, aproximadamente, 522.000 óbitos estimados para 2012. Apesar de ser considerado um tumor de bom prognóstico, caso seja diagnosticado e tratado precocemente, contudo as taxas de mortalidades ainda estão elevadas no Brasil (14 óbitos a cada 100.000 mulheres em 2013). O carcinoma de mama é mais frequente na região sul (74,30/100.000), seguida pela região

sudeste (58,08/100.000), centro-oeste (57,87/100.000) e nordeste (38,74/100.000). Na região norte é o segundo tumor que mais frequentemente acomete as mulheres (22,26/100.000) de acordo com o quadro 05, (INCA, 2016).

Quadro 05: Estimativa do número de casos novos, segundo sexo, região Norte, 2016

Localização Primária	Casos Novos	%		Localização Primária	Casos Novos	%
Próstata	2.470	28,6%		Colo do útero	1.970	23,1%
Estômago	970	11,2%		Mama feminina	1.810	21,2%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	680	7,9%		Cólon e Reto	480	5,6%
Cólon e Reto	440	5,1%		Estômago	480	5,6%
Bexiga	370	4,3%		Traqueia, Brônquio e Pulmão	410	4,8%
Leucemias	310	3,6%		Glândula Tireoide	270	3,2%
Cavidade Oral	290	3,4%		Leucemias	250	2,9%
Laringe	250	2,9%		Ovário	250	2,9%
Linfoma não Hodgkin	230	2,7%		Corpo do útero	230	2,7%
Sistema Nervoso Central	230	2,7%		Sistema Nervoso Central	190	2,2%
Esôfago	200	2,3%		Linfoma não Hodgkin	170	2,0%
Linfoma de Hodgkin	110	1,3%		Cavidade Oral	160	1,9%
Pele Melanoma	90	1,0%		Bexiga	90	1,1%
Glândula Tireoide	80	0,9%		Esôfago	90	1,1%
Todas as Neoplasias sem pele	8.650			Laringe	80	0,9%
Todas as Neoplasias	11.060			Linfoma de Hodgkin	70	0,8%
				Pele Melanoma	70	0,8%
				Todas as Neoplasias sem pele	8.540	
				Todas as Neoplasias	10.430	

Fonte: MS/INCA/Estimativa de Câncer no Brasil, 2016.

A mortalidade nos Estados Unidos apresentou uma queda de 30% quando foram iniciados os programas de rastreio mamográfico e em alguns países como a Suécia registrou-se diminuição de 36% na mortalidade. No Brasil não existe uma política de rastreamento populacional, somente de rastreio oportunístico (URBAN *et al.*, 2012). Portanto, observa-se uma diferença na taxa de mortalidade por neoplasia mamária entre os países desenvolvidos e os em desenvolvimento. Isso ocorre devido às diferenças na política de detecção precoce, como também as dificuldades de acesso ao tratamento nos países mais pobres (MARTINS *et al.*, 2013).

Em Goiânia, Brasil, Freitas-Junior *et al.*, (2010), demonstraram aumento de incidência de neoplasia mamária em todas as faixas etárias (Gráfico 02).

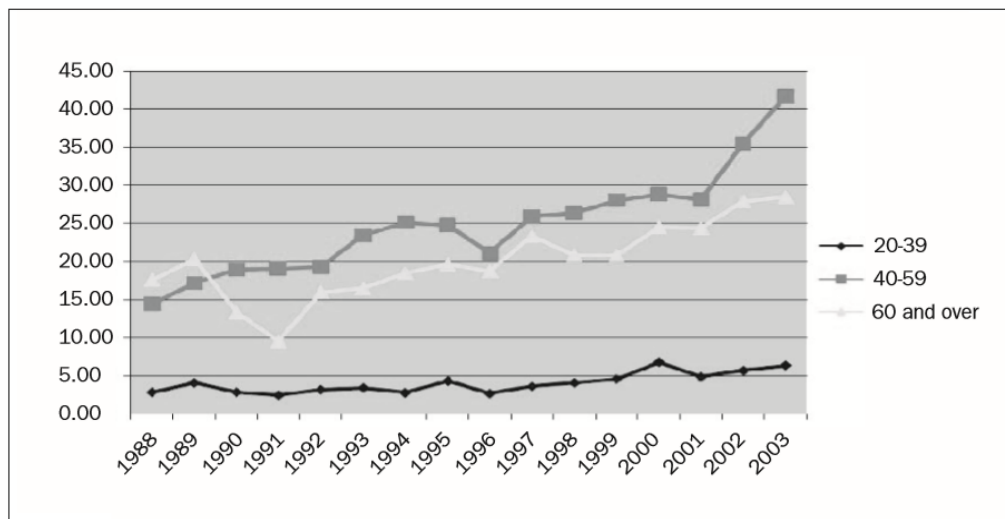


Gráfico 02: Incidência de câncer de mama em Goiânia no período de 1988 a 2003.

Fonte: Freitas-Junior *et al.*, (2010)

Para o Amazonas foi estimada no ano de 2016, a ocorrência de 440/100.000 novos casos de câncer de mama no estado, sendo que 380 para a cidade de Manaus (INCA, 2016). Este fato deve-se a dois fatores: a concentração populacional em Manaus e a migração das pacientes do interior para obterem tratamento na capital, principalmente na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas-FCECON. O quadro 06 demonstra a estimativa de incidência do câncer de Mama para 2016.

Quadro 06: Incidência de neoplasias malignas no Amazonas

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos							
	Homens				Mulheres			
	Estado		Capital		Estado		Capital	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Próstata	520	28,08	330	35,31	-	-	-	-
Mama Feminina	-	-	-	-	440	24,25	380	39,34
Colo do Útero	-	-	-	-	680	37,14	520	53,73
Traqueia, Brônquio e Pulmão	180	9,63	120	12,57	120	6,53	100	9,79
Cólon e Reto	100	5,60	90	9,17	130	6,98	100	10,73
Estômago	270	14,47	200	21,24	130	7,20	100	10,14
Cavidade Oral	70	3,75	60	6,61	30	1,44	20	1,93
Laringe	80	4,39	70	7,38	**	0,79	**	1,07
Bexiga	40	2,36	30	3,42	20	1,04	20	1,74
Esôfago	40	2,19	30	3,65	**	0,66	**	0,95
Ovário	-	-	-	-	70	3,90	60	6,44
Linfoma de Hodgkin	20	1,26	20	2,19	**	0,51	**	0,94
Linfoma não Hodgkin	60	3,33	50	5,28	40	2,24	30	3,34
Glândula Tireoide	**	0,70	**	0,79	80	4,24	50	5,16
Sistema Nervoso Central	60	3,17	50	5,19	50	2,87	40	4,55
Leucemias	70	3,90	50	5,79	50	2,87	40	4,27
Corpo do Útero	-	-	-	-	70	3,59	50	4,82
Pele Melanoma	20	1,04	**	1,53	**	0,62	**	0,90
Outras Localizações	470	25,53	340	36,70	320	17,66	240	25,02
Subtotal	2.010	108,13	1.460	156,53	2.270	123,70	1.790	183,06
Pele não Melanoma	490	26,40	310	33,60	500	27,44	300	31,05
Todas as Neoplasias	2.500	134,50	1.770	189,76	2.770	150,95	2.090	213,74

Fonte: Instituto Nacional do Câncer, 2016.

No Relatório Anual Gestão 2015 – FCECON –O Amazonas demonstrou a ocorrência de 124 casos no ano de 2015, sendo que abaixo de 40 anos foram registrados 15 casos. A taxa de mortalidade foi maior na faixa etária entre 50 e 54 anos, segundo quadro 07.

Quadro 07: Distribuição da neoplasia maligna de mama segundo faixa etária e óbitos na FCECON 2015

IDADE	Nº DE CASOS	ÓBITOS
25-29	0	0
30-34	4	2
35-39	11	7
40-44	16	11
45-49	22	9
50-54	17	18
55-59	13	14
60-64	11	13
65-69	9	10
70-74	6	4
75-79	5	10
80-84	5	2
ACIMA DE 85	4	3
TOTAL	124	103

Fonte: Fundação CECON, 2015.

2.5 – Câncer de Mama em Mulheres Jovens

O câncer de mama em mulheres jovens ainda não é bem esclarecido. Acredita-se que seja uma doença biologicamente mais agressiva, com menor sobrevida e maior possibilidade de recorrência e desta forma com um prognóstico mais adverso (AHN *et al.*, 2007; ANDERS *et al.*, 2008; CARDOSO *et al.*, 2012; PINHEIRO *et al.*, 2013).

As mulheres jovens estão mais vulneráveis ao diagnóstico tardio pela falta de ações de rastreamento mamográfico que estas mulheres não fazem devido à dificuldade da interpretação da mamografia por conta da alta densidade mamária que estas mulheres apresentam (TABAR *et al.*, 1985; PARTRIDGE *et al.*, 2012; CARDOSO *et al.*, 2012; COLDMAN *et al.*, 2014; THANGJAM *et al.*, 2014).

Aproximadamente 1 em 40 mulheres abaixo de 35 anos são diagnosticadas com câncer de mama. A neoplasia mamária geralmente em mulheres jovens está associada à mutação genética e à história familiar (BONNIER *et al.*, 1995; CARDOSO *et al.*, 2012; PARTRIDGE *et al.*, 2012; COLAK *et al.*, 2013; GOKSU *et al.*, 2014; TELFAH *et al.*, 2015).

A incidência de neoplasia mamária em mulheres na pré-menopausa tem aumentado em muitos países nos últimos anos. Em torno 6,6% são diagnosticadas com câncer de mama, abaixo de 40 anos, 2,4% abaixo de 35 anos e 0,65% abaixo de 30 e abaixo de 25 anos 2,8% (CLAGNAN *et al.*, 2008; CARDOSO *et al.*, 2012; KERAMITIMIA, 2013).

Essas mulheres apresentam um prognóstico desfavorável em relação às mulheres mais velhas, a razão para essa diferença é bastante complexa e está relacionada à biologia tumoral e ao atraso do diagnóstico; pois essas pacientes jovens fazem o diagnóstico em estágio mais avançado, com tumores palpáveis, maior envolvimento linfonodal e extenso componente intraductal e ainda têm uma possibilidade maior de não responder ao tratamento endócrino (ROCHEFORDERE *et al.*, 1993; KROMAN *et al.*, 2000; ANDERS *et al.*, 2008; CARDOSO *et al.*, 2012; PINHEIRO *et al.*, 2013; TELFAH *et al.*, 2015; GOKSU *et al.*, 2014).

No grupo de pacientes jovens com câncer de mama, segundo Mahmood *et al.*, (2012) foi demonstrado que a raça negra é a mais acometida, a presença de história familiar para neoplasia de mama, bilateralidade, maior invasão linfovascular, mutação dos genes BRCA 1 e 2, estados clínicos e patológicos avançados, tumores de alto grau e aumento do comprometimento axilar estão presentes.

Quando relacionado à idade, o diagnóstico do carcinoma de mama com sobrevida, o melhor prognóstico encontra-se em mulheres acima de 65 anos; em pacientes jovens os tumores mais agressivos determinando menor sobrevida segundo quadro 08.

Quadro 08: Taxa de sobrevida em 5 anos por idade

IDADE	%
> 45 anos	81%
45 – 64 anos	85%
> 65 anos	86%

Fonte: *American Câncer Society*, 2013.

A sensibilidade do exame clínico para o diagnóstico de câncer em mulheres jovens é muito variável, uma vez que o nódulo maligno pode ter uma interpretação equivocada que vai retardar seu diagnóstico e piorar o seu prognóstico. O diagnóstico dessas pacientes carece de uma abordagem extremamente cuidadosa. Tais fatos alertam para a necessidade e a importância do exame das mamas na visita rotineira ao profissional de saúde que, sem

dúvidas, é realizada anteriormente ao início do rastreamento mamográfico (MARTINS *et al.*, 2013).

2.6 - Prevenção, Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama

O diagnóstico de câncer de mama em mulheres jovens traz grandes desafios, pois essas geralmente encontram-se na sua fase reprodutiva, constituindo família e iniciando sua carreira profissional. O tratamento da doença nesse período de vida pode trazer efeitos negativos sobre a estética, fertilidade e graves complicações psicológicas. (ANDERS *et al.*, 2008; CARDOSO *et al.*, 2012; MARTINS *et al.*, 2013; PINHEIRO *et al.*, 2013).

O baixo índice de suspeita clínica da doença, maior densidade mamária e a não realização de rastreamento mamográfico nesse grupo, são fatores que retardam o diagnóstico, e desta forma, o prognóstico torna-se mais adverso (FERREIRA *et al.*, 2011). A sensibilidade ao exame clínico em mulheres jovens varia entre 35 e 71%, devido à interpretação equivocada. Tais fatos tornam o exame das mamas necessário e importante, seja realizado pelo ginecologista, mastologista ou enfermeiro treinado.

A idade como fator prognóstico é importante na neoplasia mamária, pois caso o diagnóstico seja realizado precocemente, pode ser curável, realizando um tratamento mais agressivo, devido à recorrência e a baixa sobrevida, que são comuns a este grupo (GARICOCHEA *et al.*, 2009; PINHEIRO *et al.*, 2013).

A implementação de uma política de controle de câncer de mama no sistema único de saúde deve ser capaz de ampliar e qualificar o rastreamento, garantindo o atendimento dos casos e reduzindo a mortalidade (MARTINS *et al.*, 2013).

É preconizado que o rastreamento deve começar aos 40 anos e inclui mamografia anual e exame clínico, sendo que o autoexame é opcional. Para as mulheres abaixo de 40 anos, de baixo risco o rastreamento consiste em exame clínico, o autoexame também é opcional, os exames de imagem não são rotina. (ADEMUYIWA *et al.*, 2016; URBAN *et al.*, 2012).

Segundo Ju Tang (2011), a incidência de câncer de mama em mulheres jovens é alta, em seu estudo realizado no período de 2000 a 2004 na China, avaliando 1885 mulheres com diagnóstico de carcinoma mamário e que foram divididas em dois grupos: abaixo de 35 anos (≤ 35 anos) e acima de 60 (≥ 60 e < 70 anos). As mulheres jovens apresentaram a doença no estágio 2 e 3 além da predominância do tipo triplo negativo em 27,8%.

Ademuyiwa *et al.*,(2015), avaliaram 162.976 mulheres abaixo de 50 anos com diagnóstico de carcinoma de mama. A sobrevida livre de doença foi de 87,9% nas mulheres brancas, 74,9% em mulheres negras e nas mulheres de outras raças foi de 88,5%. As mulheres negras apresentaram receptores de estrogênio e progesterona negativos, maior incidência de carcinoma inflamatório, linfonodos acometidos e doença em estágio mais avançado, dessa forma, as mulheres negras apresentam pior prognóstico que as mulheres jovens brancas.

Em um estudo transversal realizado no período de 2000 a 2009 com pacientes cadastradas no Instituto Nacional do Câncer (INCA) e Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) com mulheres de 39 anos o diagnóstico ocorreu em 62,8% nos estágio clínico II A, também foi observado que a raça branca (54,5%) foi a mais acometida, diferentemente do que é referido na literatura onde a raça negra é a mais acometida (PINHEIRO *et al.*, 2013) (Gráfico 03).

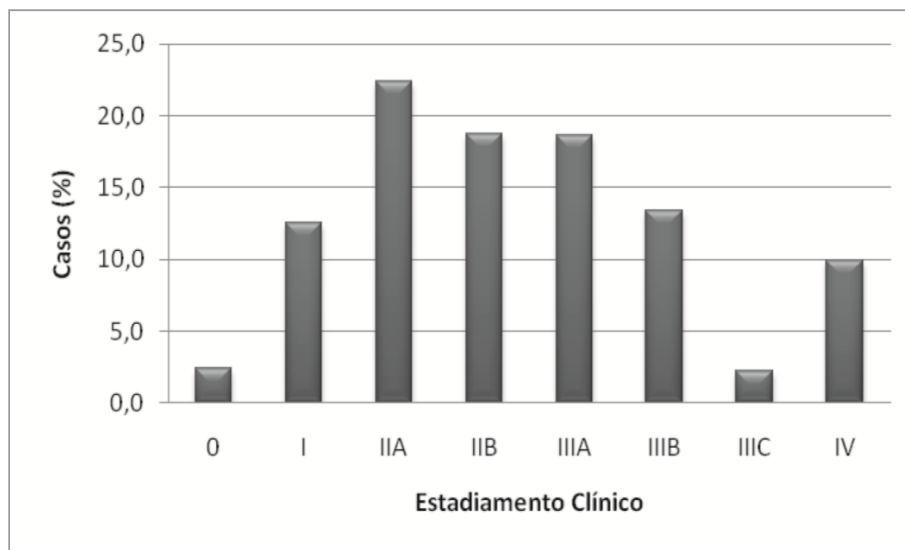


Gráfico 03: Distribuição do estadiamento clínico de mulheres jovens com câncer de mama.

Fonte: (PINHEIRO *et al.*, 2013)

Em um estudo retrospectivo caso controle de Clagnan em Ribeirão Preto, Brasil (2008) foram avaliadas 218 pacientes divididas em 3 grupos: abaixo de 40 anos, entre 40 e 50 anos e acima de 50 anos. 61,4% das pacientes foram diagnosticadas em estágio avançados (IIB / IIIA / IIIB).

Em 2010, Mcaree *et al.*, (2014), Belfast, Irlanda, apresentaram um estudo onde mulheres abaixo de 40 anos com diagnóstico de neoplasia mamária, onde 71,4% das pacientes não relatavam história familiar para câncer de mama, somente 10,5% apresentavam parentes

de primeiro grau com histórico positivo, demonstrando que nesta série que o componente familiar não teve relevância. A ocorrência da mutação do BRCA1/BRAC2 e o histórico familiar ocorreram somente em 1,8% nesse estudo. Em relação aos receptores hormonais houve diferença somente nos receptores de progesterona que foram menos encontrados nas mulheres abaixo de 40 anos.

As mulheres que apresentavam mutação para BRCA1 e BRCA2 apresentavam alto risco para câncer de mama como também para o segundo tumor na mama contra lateral de pacientes com neoplasia mamária. São estimados de 13% a 40% de risco em 10 anos para as mulheres com mutação do BRCA em desenvolver câncer de mama contralateral, deve ser discutida a possibilidade de mastectomia profilática. As mulheres que já possuem a prole definida podem realizar a salpingooforectomia a partir de 35 anos (METCALFE *et al.*, 2011).

O tratamento conservador associado a novas técnicas, medicamentos revolucionários, exames mais precisos e acessíveis, médicos mais bem treinados e pacientes mais conscientes farão com que o câncer de mama seja mais controlado e menos letal. As pacientes podem ser submetidas a cirurgia conservadora como primeira opção, caso seja indicado a mastectomia, deve sempre ser oferecido a reconstrução imediata, os estudos demonstram que não há diferença na sobrevida livre caso essa paciente seja submetida a reconstrução. A reunião consenso de St Gallen em 2015 recomenda que para as mulheres abaixo de 35 anos a cirurgia conservadora deva ser executada com cautela pelo risco da recaída (HARBECK *et al.*, 2013).

A radioterapia para as pacientes jovens não difere das demais, devendo ser realizada sempre após a cirurgia conservadora. Elas devem ser submetidas a quimioterapia segundo os critérios de uso, independente da idade. A preservação da fertilidade deve ser sempre considerada, pois a grande maioria ainda não tem sua prole definida (CARDOSO *et al.*, 2012).

Paluch-Shimon *et al.*, (2014), em reunião de consenso sobre câncer de mama em mulheres jovens definiram que apesar da incidência de câncer de mama não ter aumentado em diversos países a população de mulheres jovens com esse diagnóstico está aumentando. Ocorre no auge da carreira profissional, afeta os planos familiares e a maternidade.

Deve-se oferecer aconselhamento genético antes de iniciar o tratamento, o aconselhamento terá um impacto no tratamento, no *follow up* assim como também irá refletir diretamente em sua família.

As pacientes que têm indicação para hormonioterapia podem fazer uso de tamoxifeno, sendo contra indicado o uso de inibidores de aromatase. A mulher que apresenta alto risco de recorrência (axila com comprometimento linfonodal e alto grau) apresenta o benefício com uso de GNRH ou ooforectomia. O uso de exemestano reduz o risco de recorrência e apresenta uma boa alternativa ao tamoxifeno nas pacientes de alto risco. A efetividade do análogo de GNRH preserva a função ovariana nas mulheres que recebem quimioterapia e reduz o risco de menopausa precoce e aumenta a chance para a fertilidade futura (CARDOSO *et al.*, 2012; PALUCH-SHIMON *et al.*, 2014).

Devido a possibilidade de expectativa de vida longa para essas mulheres, deve-se pensar sempre na toxicidade cardiovascular, alterações ósseas, alterações cognitivas, além das alterações psicossociais depois do diagnóstico do carcinoma mamário, principalmente aquelas que são submetidas a quimioterapia e seus efeitos colaterais da menopausa (METCALFE *et al.*, 2011).

Segundo SEER (2015), 15% das mulheres são diagnosticadas com câncer de mama na idade reprodutiva, nos Estados Unidos, 1,8% de todos os tumores de mama são diagnosticados abaixo de 35 anos. A neoplasia de mama é a principal causa de morte entre as mulheres de 20 e 39 anos nos Estados Unidos.

2.7 - Abordagem do Câncer de Mama no Estado do Amazonas

A Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas-FCECON tem seus trabalhos voltados para a atenção à saúde oncológica, através do desenvolvimento de atividades educativas, preventivas de detecção precoce, tratamento e controle do câncer; da realização de atividades de ensino, pesquisa e desenvolvimento tecnológico; atendimento a população indígena em oncologia e do apoio administrativo. Os esforços da FCECON levaram-na, em 1994, a ser reconhecido como Hospital de Alta Complexidade, pelo Ministério da Saúde - Governo do Brasil (FCECON, 2015).

No Brasil, nos meados de 1980, as políticas públicas foram impulsionadas pelo Programa Viva Mulher em 1988 e pelo Programa de Assistência Integral a Saúde da Mulher em 1984 que destacava a prevenção dos cânceres do colo do útero e da mama. Em 2005 o Ministério da Saúde lançou a Política Nacional de Atenção Oncológica que estabelece o controle do câncer de colo e mama, neste ano também o Plano de Ação para o Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama – 2005-2007. Este plano propôs diretrizes tais como:

aumento de cobertura da população alvo, garantia de qualidade, fortalecimento do sistema de informação, capacitação, estratégia de mobilização social e desenvolvimento de pesquisa, este plano subsidiou a meta de redução da incidência do câncer do colo do útero e mortalidade por câncer de colo e de mama no Pacto pela Vida que corresponderiam às novas normas operacionais do sistema único de saúde brasileiro (INCA, 2002).

Entretanto, observa-se aumento tanto da incidência da morbidade quanto da mortalidade, já que existem várias dificuldades, desde o acesso às ações de detecção precoce até as dificuldades de acesso aos recursos diagnósticos e aos tratamentos indicados, desta forma irão repercutir negativamente, gerando impactos individuais, sociais e políticos, tornando-se assim, um problema de saúde pública e um dos pilares da Política Nacional de Atenção Oncológica (INCA, 2002).

A FCECON, como Centro de Referência, consolidou as bases do programa Viva Mulher na rede básica de saúde do Estado. Isso fortalece as relações entre parceiros, garante a continuidade e permanente supervisão dos serviços e incorpora novos procedimentos à rede, como levantamento estatístico mensal que subsidia os estudos sobre a oferta e demanda dos serviços (INCA, 2002).

Nesta busca, a Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas-FCECON tornou-se centro de referência de tratamento de câncer para a Amazônia legal e hoje representa relevância local de atendimento para as populações interioranas e da capital que lá recebem um atendimento de alto padrão e humanizado, aliados às técnicas inovadoras, de forma totalmente gratuita.

3. JUSTIFICATIVA

O carcinoma de mama é incomum em mulheres jovens, constituindo-se em 5% a 7% dos casos em algumas séries. Definido por diversos autores como aquele que se desenvolve antes dos 30, 35, 40,45 ou mesmo 50 anos, apresenta-se com pior prognóstico, pois o diagnóstico é feito quando a paciente é sintomática e, portanto, já evoluiu para um estágio mais avançado da doença. Observa-se, conseqüentemente maior taxa de mortalidade e menor sobrevida livre de doença quando comparadas às pacientes no período pós-menopausa.

A maior vulnerabilidade de mulheres jovens ao diagnóstico avançado é justificada pela falta de ações de rastreamento e dificuldade de leitura e interpretação dos resultados mamográficos devido à alta densidade mamária. Outro fator que pode colaborar é a falsa percepção, por muitos profissionais de saúde, de que mulheres jovens não possuem risco de desenvolver câncer, desvalorizando sinais e sintomas iniciais da doença.

A incidência de câncer de mama em mulheres abaixo de 40 anos tem aumentado em todo mundo, na última década. Embora os percentuais de incidência da doença tenham diminuído, conforme os dados estatísticos da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas-FCECON, o número de jovens pacientes triplicou nos últimos anos.

A recomendação para o rastreamento nas mulheres consideradas de baixo risco, ou seja, em mulheres jovens é controversa. O autoexame muitas vezes, na maioria delas, é a forma de diagnóstico encontrada nestes casos.

A mulher jovem tratada com neoplasia mamária aumenta o risco de desenvolver câncer na mama contralateral, assim como a cirurgia conservadora apresenta taxa alta de recorrência local, se comparada a mulheres mais velhas, principalmente quando as margens envolvem carcinoma invasivo e ductal *in situ*).

O risco da quimioterapia induzir a infertilidade é dependente da idade e intensidade do tratamento; mulheres abaixo de 35 anos têm baixo risco de menopausa se comparada às mulheres de 40 anos (15% x 40% respectivamente).

O rastreamento voltado para mulheres mais jovens e a identificação de lesões clínicas ou subclínicas, certamente, poderiam diminuir a possibilidade da mutilação das mulheres e criar a possibilidade de oferecer alternativas de tratamentos em que o contorno corporal e a autoestima sejam mantidos, favorecendo a vida afetiva e sexual e o desenvolvimento e continuidade de suas atribuições profissionais.

Os dados disponíveis sobre a prevalência do câncer de mama em mulheres jovens, o perfil epidemiológico destas mulheres, além do perfil clínico da doença neste grupo de mulheres são pouco estudados e relatados. No Amazonas, não há relatos, em série histórica de 11 anos.

Este estudo busca identificar o perfil epidemiológico e clínico destas pacientes para que se possa oferecer o melhor diagnóstico e conseqüentemente o melhor tratamento e sobrevida para essas pacientes que não se encontram na faixa etária para rastreamento do carcinoma de mama.

4. OBJETIVOS

4.1 - Geral:

Descrever o perfil epidemiológico e clínico das mulheres com câncer de mama com idade igual ou abaixo de 40 anos tratadas na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas- FCECON no período de Janeiro de 2003 a Dezembro de 2013.

4.2 - Específicos:

1 - Descrever a frequência de casos de mulheres com câncer de mama, com idade igual ou inferior a 40 anos, atendidas na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas-FCECON no período de janeiro de 2003 a Dezembro de 2013;

2 - Analisar tipos histológicos e imunoistoquímicos envolvidos;

3 - Analisar o tratamento utilizado de acordo com os fatores prognósticos (Tipo Histológico, Estadiamento Clínico e Perfil Imunoistoquímico).

4 - Analisar a sobrevida global dos casos analisados;

5 – Analisar a sensibilidade dos métodos diagnósticos;

6 – Analisar a procedência das mulheres que procuram atendimento na FCECON.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1- Tipo de estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico observacional, descritivo misto com coorte transversal, diagnóstico e coorte retrospectivo das pacientes atendidas na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas- FCECON, em Manaus, com idade abaixo de 40 anos, com câncer de mama no período de 2003-2013, identificando suas variáveis quanto ao tipo histológico, painel imunoistoquímico, método diagnóstico, estadiamento, tipo de tratamento instituído, presença de recidiva, status clínico da paciente, sobrevida livre e global.

5.2- População de Estudo

A população de estudo foi composta por mulheres com idade igual ou inferior a 40 anos, com neoplasia de mama atendidas na Fundação CECON no período de 11 anos (janeiro de 2003 a dezembro de 2013). De um total de 2.147 pacientes com neoplasia de mamas atendidas nesse período, estimou-se encontrar 240 pacientes abaixo de 40 anos, equivalendo a 10% do atendimento realizado na instituição de acordo de registro de base hospitalar da Fundação CECON (SISRHC-INCA 2015).

5.3- Critérios de Elegibilidade

5.3.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídas mulheres com diagnóstico de neoplasia primária de mama com idade igual ou inferior a 40 anos, tratadas na Fundação CECON, no período de janeiro de 2003 a Dezembro de 2013.

5.3.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídas as mulheres que apresentaram prontuários sem informações necessárias para o estudo.

5.4 - Coleta de Dados e Variáveis do Estudo

As pacientes foram abordadas no Ambulatório de Mastologia durante consulta médica, sendo convidadas a participar do estudo e assim, assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Apêndice I).

Considerando o tempo de estudo retrospectivo de 11 anos em que muitas mulheres que preenchem os critérios de inclusão do estudo já não estarem em atendimento na FCECON ou por terem ido a óbito, ou por perda de segmento – abandono do tratamento ou por mudança para outros municípios ou outros estados, previu-se que não seria possível a abordagem com este grupo de mulheres. Assim sendo, para este grupo, para não se perder a riqueza do material de 11 anos, realizou-se busca ativa dos prontuários médicos mediante compromisso da equipe do estudo da preservação e confidencialidade dos dados. Este compromisso foi assegurado pela assinatura de um Termo de Compromisso de Utilização dos Dados – TCUD.

Os dados foram obtidos a partir de consulta aos prontuários das pacientes incluídas no estudo. A busca pelos prontuários foi realizada a partir das pacientes diagnosticadas e tratadas de câncer de mama na Fundação CECON, junto ao Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) e do Registro Hospitalar de Câncer da FCECON. Os dados foram compilados em um formulário e após a coleta, os dados foram inseridos em um banco de dados do programa SIS RHC 3.2c INCA.

As variáveis estudadas foram: idade, tipo histológico, painel imunoistoquímico, estadiamento clínico, diagnóstico, tipo de tratamento, tempo de sobrevida global e livre de doença.

Em relação a idade foi considerada aquela registrada no prontuário médico ou o laudo histopatológico no momento do diagnóstico da neoplasia.

Os tipos histológicos foram considerados a partir dos laudos histopatológicos analisados ou transcritos para prontuário médico. De acordo da Organização Mundial de Saúde (OMS) o carcinoma de mama é dividido em dois grupos: carcinoma *in situ* e neoplasia invasiva. O carcinoma *in situ* é definido pela proliferação de células epiteliais malignas restritas ao ducto da mama sem evidências de invasão estromal. Os carcinomas invasivos são aqueles que as células tumorais invadem os tecidos adjacentes aos ductos e há uma possibilidade de metástase a distância (OMS, 2012). A classificação histológica dos tumores de mama está demonstrada no quadro 09.

Quadro 09. Classificação Histológica de Tumores Invasivos da Mama.

A. Carcinoma ductal invasivo, SOE

B. Carcinoma mamário invasivo tipos especiais

- Carcinoma lobular invasivo
- Carcinoma cribriforme invasivo
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma medular
- Carcinoma com diferenciação em células em anel de sinete
- Carcinoma com diferenciação apócrina
- Carcinoma micropapilífero invasivo
- Carcinoma metaplásico
- Carcinoma inflamatório

Fonte: (OMS, 2012)

A classificação imunohistoquímica utilizada levou em consideração o painel imunohistoquímico desenvolvido tendo como base a metodologia de micro arranjo de DNA caracterizando 5 grupos moleculares que são distribuídos de acordo com os receptores de estrogênio e progesterona, a ausência, presença ou superexpressão do gene HER2 e pela medida de proliferação celular através do KI67, sendo classificados como: luminal A, luminal B, luminal híbrido, HER2 superexpresso e triplo negativo ou basal-símile conforme tabela 01 (FRASSON *et al.*, 2013).

Tabela 01: Uso do painel imunohistoquímico na classificação molecular do câncer de mama.

Subtipo Molecular	Perfil Imunohistoquímico
Luminal A	RE+ e/ou RP+, HER2-, KI67 (< 14%)
Luminal B	RE+ e/ou RP+, HER2-, KI67 (≥14%)
Luminal Híbrido	RE+ e/ou RP+, HER2+, qualquer índice de KI67
HER2 Superexpresso	RE- e/ou RP-, HER2+
Triplo Negativo	RE- e/ou RP-, HER2-

RE: receptor de estrogênio, RP: receptor de progesterona

Fonte: (FRASSON, *et al.*, 2013)

O diagnóstico foi realizado utilizando o sistema *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS®) para mamografia e ultrassonografia, conforme tabela 02 (5ª EDIÇÃO BI-RADS®, 2014).

Tabela 02: Classificação e risco de câncer de mama de acordo com BI-RADS®.

Classe	Achado	Condutas	Risco
Classe 0	Estudo incompleto	Complementar com imagem	Não se aplica
Classe 1	Negativo	Rotina para idade	0
Classe 2	Benignos	Rotina para idade	0
Classe 3	Provavelmente benigno	Controle semestral	≤ 2%
Classe 4	Suspeito. Subdividido em A, B, e C		>2 e < 95%
4 A	Baixa suspeição	Considerar Biópsia	> 2 a ≤ 10%
4 B	Suspeição intermediária	Considerar Biópsia	> 10 a ≤ 50%
4 C	Alta suspeição	Sugerir Biópsia	> 50 a ≤ 95%
5	Altamente sugestivo de malignidade	Biópsia	> 95%
6	Biópsia prévia positivo	Apropriada	Não se aplica

Fonte: (5ª EDIÇÃO BI-RADS®, 2014)

As cirurgias realizadas neste estudo foram: mastectomia, quadrantectomia com linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar e outras cirurgias como a mastectomia associada a reconstrução imediata.

O estadiamento clínico de câncer de mama utilizado no estudo é traçado através do sistema TNM (*tumor-node-metastasis*) adotado pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e pela *International Union Against Cancer* (UICC) (INCA, 2016). O tumor (T) é relacionado ao diâmetro tumoral, (N) está relacionado aos linfonodos regionais e (M) está relacionado a presença de metástases conforme tabela 03.

Tabela 03:Estadiamento clínico do câncer de mama.

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T1*	N0	M0
Estádio IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
Estádio IIA	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
Estádio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estádio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estádio IIIC	Qualquer T	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

*T1 inclui T1mi

** Tumores T0 e T1 somente com micrometástaselinfonodais são excluídos do estágio IIA e são classificados como estágio IB

Fonte:(AJCC, 2003).

5.5 - Análise dos dados

Os dados foram apresentados por meio de gráficos e tabelas, onde se calcularam as frequências absolutas simples e relativas para os dados categóricos. Sendo que na inferência

do óbito, ainda foi calculado o respectivo Intervalos de Confiança ao nível de 95% (IC95%). Na análise dos dados quantitativos, quando aceita a hipótese de normalidade por meio do teste de *Shapiro-Wilk*, foi calculada a média e o desvio-padrão (Dp). No entanto, quando rejeitada a hipótese de normalidade, foi calculada a mediana e os quartis (Q_i). Na comparação das médias foi aplicado o teste t-student ou Análise de Variância (ANOVA) para os dados paramétricos e o teste de *Mann-Whitney* ou *Kruskal-Wallis* para os dados não paramétricos. Na análise dos dados categorizados foi utilizado o teste do qui-quadrado com correção de *Yates*, sendo que na impossibilidade de aplicar o teste de *Yates* em tabelas 2x2, optou-se por utilizar o teste exato de *Fisher* (VIEIRA, 2004).

O software utilizado na análise dos dados foi o programa Minitab, versão 17 para *windows* e o nível de significância fixado nos testes estatísticos foi de 5%.

Nos estudos de seguimento, principalmente aqueles de longa duração, os pacientes que não atingem o tempo total de seguimento previsto, são censurados. Já na análise de sobrevivência, os dados destes pacientes são aproveitados na análise final, mesmo que não desenvolvam o evento em estudo. Quando isto ocorre, designa-se o indivíduo como censurado. O método de Kaplan-Meier consiste em dividir o tempo de seguimento em intervalos, cujos limites correspondem ao tempo de seguimento em que houve eventos. Este método calcula a sobrevivência cada vez que um paciente morre (VIEIRA, 2004).

Os gráficos representam a análise de sobrevida de Kaplan-Meier e o teste estatístico de Log Rank de Mantel-Cox para comparação em relação à faixa de idade, estadiamento clínico e painel, sendo considerado significativo os valores de $p < 0,05$ (VIEIRA, 2004).

5.6 - Aspectos Éticos

O estudo foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação CECON com o número de CAAE: 39812114.7.0000.0004 e foi iniciado após a sua aprovação (Anexo I). Considerando o longo tempo de análise retrospectiva (11 anos) e a prevalência de 4% de óbito esperado entre as mulheres com câncer de mama abaixo de 50 anos (PINHEIRO *et al.*, 2013). Foi utilizado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Apêndice I) para mulheres acessíveis e solicitada a dispensa do mesmo para mulheres não acessíveis. Devido a estes casos, foi

apresentado o Termo de Compromisso de Uso de Dados – TCUD (Apêndice II) no qual os pesquisadores se comprometeram com o sigilo e a confidencialidade dos dados.

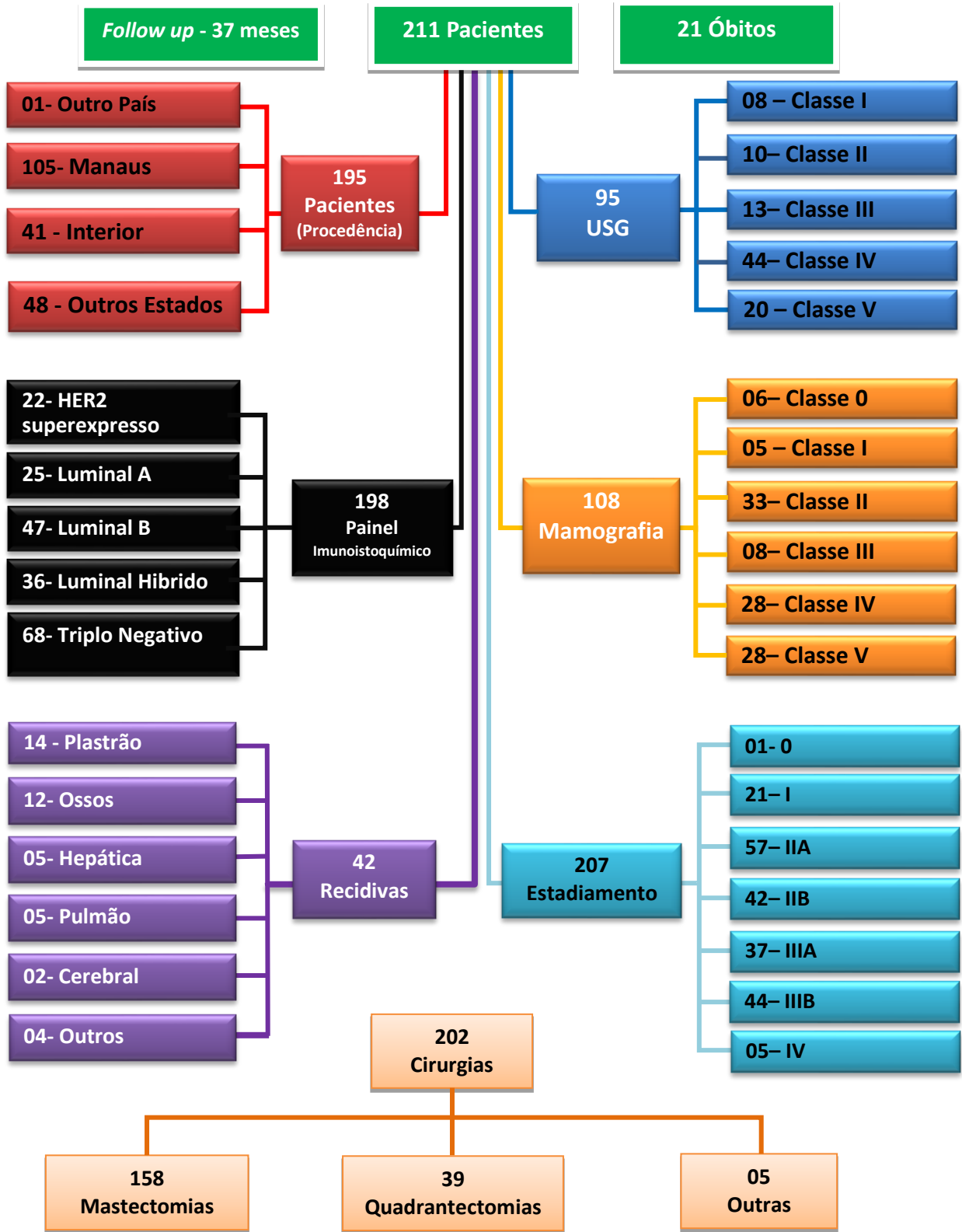
5.7 - Riscos e Benefícios

Os riscos são mínimos, relativos ao acesso aos dados do prontuário das pacientes. Serão executadas medidas de cuidados para garantir a confidencialidade dos dados, assim como o anonimato das pacientes envolvidas na pesquisa.

6. RESULTADOS

No período de 2003 a 2013 foram atendidas 211 mulheres jovens, abaixo de 40 anos, diagnosticadas com neoplasia mamária na Fundação CECON. Considerando-se a estimativa de novos casos de câncer de mama emitida pelo INCA para o Estado do Amazonas, totalizando 2.147 casos novos para o período de estudo, nesta série foi encontrada a prevalência de 9,83% ($211/2.147$); IC95% (8.6% - 11.17%) casos de pacientes abaixo de 40 anos. O gráfico 04 de Fluxo demonstra os resultados gerais que serão apresentados a seguir.

Fluxograma de Resultados - Gráfico 04



Fonte: Autora

Analisando a variável idade, foi observado que a mulher mais jovem encontrava-se com 21 anos no momento do diagnóstico e a mais velha com 40 anos, sendo a mediana de idade de 37 anos, ocorrendo a predominância de mulheres na faixa etária de 35 a 40 anos (67,8%), a faixa etária menos acometida foi a faixa etária entre 21 a 25 anos equivalendo a 2,8% da amostra (gráfico 05).

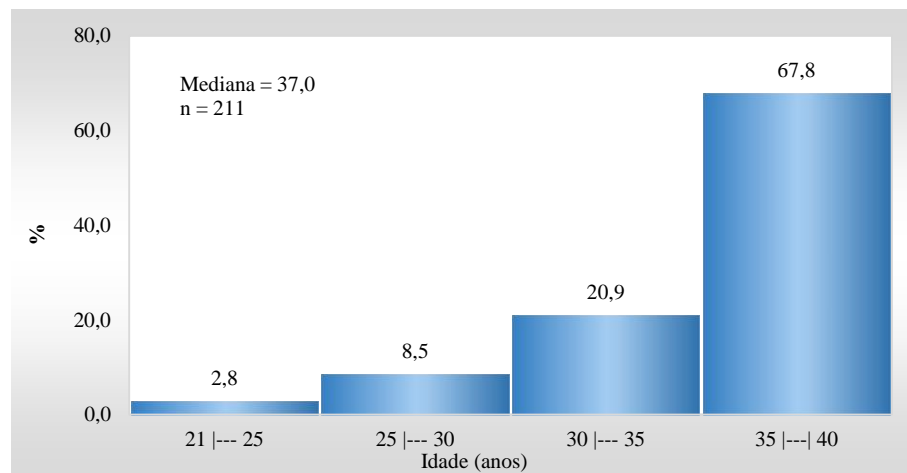


Gráfico 05. Distribuição segundo a idade de mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON (2003-2013), Manaus-AM.

Fonte: autora

As pacientes atendidas no período de 2003 a 2013 foram identificadas como procedentes da capital Manaus, interior do estado do Amazonas, de outros estados e até mesmos de outros países. A procedência de pacientes de outros estados ocorre porque geograficamente estão próximas a Manaus. Em relação a outros países observou-se que nos últimos anos, refugiados do Haiti e pacientes provenientes da Venezuela vieram para a capital amazonense.

Foram atendidas na Fundação CECON 211 pacientes, sendo que somente 195 apresentavam registro de sua procedência no prontuário médico. Nesse período 53,8% eram procedentes de Manaus, 24,6% procedentes de outros estados e do interior do Amazonas foram 21% e 0,5 foram procedentes de outros países (tabela 04).

Tabela 04. Distribuição segundo a procedência de mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON, Manaus-AM (2003-2013).

Variáveis	f_i	%
Procedência (n = 195)		
Manaus	105	53,8
Interior do Estado do Amazonas	41	21,0
Outros Estados	48	24,6
Outros Países	1	0,5

f_i = frequência absoluta simples.

Fonte: autora

Entre as 211 mulheres diagnosticadas com neoplasia mamária, 95 (45%) mulheres realizaram ultrassonografia mamária e 108 (51,2%) mulheres realizaram mamografia. Em relação a mamografia, a classificação de BIRADS II ocorreu em 33 casos (30,6%), na classe BIRADS IV 25,9% e na classe V 25,9% casos (tabela 05).

Nas 95 mulheres que realizaram ultrassonografia 46,3% apresentaram a classificação de BIRADS IV e 21,1% a classificação BIRADS V.

Tabela 05. Distribuição das mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade em relação a ultrassom e mamografia atendidas na FCECON, Manaus-AM (2003-2013).

Variáveis	f_i	%
Ultrassom (n = 211)	95	45,0
Classificação		
I	8	8,4
II	10	10,5
III	13	13,7
IV	44	46,3
V	20	21,1
Média ± Dp	3,6 ± 1,2	
Mamografia (n = 211)	108	51,2
Classificação		
00	6	5,6
I	5	4,6
II	33	30,6
III	8	7,4
IV	28	25,9
V	28	25,9
Média ± Dp	3,2 ± 1,4	

f_i = frequência absoluta simples; Dp = desvio-padrão.

Fonte: autora

A tabela 6 mostra a distribuição segundo tipo histopatológico, painel imunoistoquímico e estadiamento clínico. A mama direita foi a mais acometida, porém não apresentou uma diferença estatística em relação a esquerda.

O tipo histológico predominante foi o carcinoma ductal invasor em 76,9% o carcinoma *in situ* ocorreu somente em 8,2% dos casos e o carcinoma papilífero ocorreu somente em 1% dos casos.

A variável do estadiamento clínico demonstrou que o estágio clínico mais comum nestas pacientes foi o IIA, seguido posteriormente pelo estadiamento clínico IIIB. O subtipo

molecular triplonegativo foi o mais encontrado 34,3% e o tipo HER2 superexpresso apresentou a frequência de 11,1% (Tabela 06).

Tabela 6. Distribuição segundo tipo histopatológico, estadiamento clínico e painel imunoistoquímico em mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON, Manaus-AM (2003-2013).

<i>Variáveis</i>	<i>f_i</i>	<i>%</i>
Tipo Histopatológico (n = 208)		
Carcinoma ductal invasor	160	76,9
Carcinoma <i>in situ</i>	17	8,2
Carcinoma lobular	16	7,7
Papilífero	2	1,0
Outros	13	6,2
Estadiamento clínico (n = 207)		
0	1	0,5
I	21	10,1
IIa	57	27,5
IIb	42	20,3
IIIa	37	17,9
IIIb	44	21,3
IV	5	2,4
Painel Imunoistoquímico(n = 198)		
Her2super expresso	22	11,1
Luminal A	25	12,6
Luminal B	47	23,7
Luminal híbrido	36	18,2
Triplo negativo	68	34,3

f_i = frequência absoluta simples.

Fonte: autora

O tempo de *follow up* mediano da amostra foi de 37 meses (12-80 meses) (tabela 7).

Tabela 7. Distribuição segundo o tempo de *follow-up* em mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON, Manaus-AM (2003-2013).

<i>Variáveis</i>	<i>f_i</i>
Tempo de <i>Follow-up</i> em meses (n = 209)	
Mediana	37,0
Q1 – Q3	12 – 80
Mínimo – Máximo	1 – 144

f_i = frequência absoluta simples; *Q_i* = Quartis.

A tabela 08 apresenta os tratamentos empregados nas pacientes estudadas. Foram realizadas 158 mastectomias, correspondendo a 78,2% da amostra e 39 quadrantectomias (19,3%). A quimioterapia foi realizada em todas as pacientes sendo 89,6% submetidas a

quimioterapia adjuvante e 10,4% a quimioterapia neoadjuvante. A hormonioterapia foi realizada em 56,4% dos casos e radioterapia em 65,4% dos casos.

Tabela 08. Distribuição segundo o tipo de cirurgia, tipo de tratamento em mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON, Manaus-AM (2003 -2013).

Variáveis	f_i	%
Tipo de cirurgia (n = 202)		
Mastectomia	158	78,2
Quadrantectomia	39	19,3
Outra	5	2,5
Quimioterapia (n = 211)	189	89,6
Quimioterapia neoadjuvante (n = 211)	22	10,4
Radioterapia (n = 211)	138	65,4
Hormonioterapia (n = 211)	119	56,4

f_i = frequência absoluta simples

Fonte: autora

Em 19,9% das pacientes ocorreram recidivas e o local mais acometido foi plastrão (local da cicatriz) com 33,3% dos casos seguidos pelos ossos com 28,6% dos casos (tabela 09).

Tabela 09. Distribuição de local de recidiva em mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON, Manaus-AM (2003-2013).

	f_i	%
Recidiva (n = 211)		19,9
Local da recidiva (n = 42)		
Plastrão	14	33,3
Ossos	12	28,6
Pulmão	5	11,9
Hepática	5	11,9
Cerebral	2	4,8
Outras	4	9,5

f_i = frequência absoluta simples; Q_i = Quartis.

Fonte: autora

A incidência de óbito foi de 10%, equivalendo a 21 casos da amostra, com intervalo de confiança IC95% (6-15) segundo a gráfico 06. O tempo mediano de vida das 21 pacientes que foram a óbito, foi de 27 meses, sendo Q_1 (25%)=19 e Q_3 (75%)=36, com tempo mínimo 3 e o máximo de 84 meses.

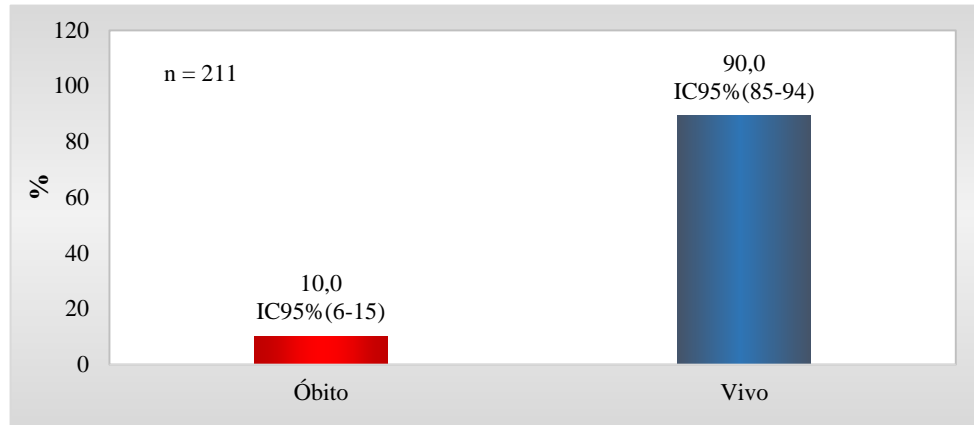


Gráfico 06. Distribuição segundo a frequência de mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON, que foram a óbitos na cidade de Manaus-AM (2003-2013).

Fonte: autora

Das 21 pacientes que foram a óbito, o tipo molecular mais comum foi o triplonegativo com 8 casos e o luminal B com 6 casos. Em relação ao estadiamento clínico aquele que apresentou o maior número de óbito foi o estadiamento IIIB com 8 casos (tabela 10).

Tabela 10. Distribuição segundo a frequência do resultado do painel e estadiamento clínico em mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON em relação ao óbito, Manaus-AM (2003-2013).

Variáveis	Óbito				Total
	Sim		Não		
	f_i	%	f_i	%	
Painel Imunoistoquímico (n = 198)					
Her2super expresso	2	9,1	20	90,9	22
Luminal A	1	4,0	24	96,0	25
Luminal B	6	12,8	41	87,2	47
Luminal híbrido	2	5,6	34	94,4	36
Triploneg	8	11,8	60	88,2	68
Estadiamento clínico (n = 206)					
0	-	-	1	100,0	1
I	-	-	21	100,0	21
IIa	5	8,8	52	91,2	57
IIb	1	2,4	41	97,6	42
IIIa	6	16,2	31	83,8	37
IIIb	8	18,2	36	81,8	44
IV	1	20,0	4	80,0	5

f_i = frequência absoluta simples.

Fonte: autora

Entre as 108 pacientes que foram submetidas a mamografia ocorreu associação com a ultrassonografia em 66,3% dos casos. Nas 211 pacientes avaliadas, 71 pacientes (33,6%) não

realizaram nenhum tipo de exame de imagem, o diagnóstico foi realizado pelo exame clínico ou autoexame de acordo a tabela 11.

Tabela 11. Distribuição segundo a frequência da Ultrassom em relação a mamografia de mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON, Manaus-AM (2003-2013).

Mamografia	Ultrassom				Total
	Sim		Não		
	f_i	%	f_i	%	
Sim	63	66,3	45	38,8	108
Não	32	33,7	71	61,2	103
Total	95	45,0	116	55,0	211

f_i = frequência absoluta simples.

Fonte: autora

Observou-se que fazendo um comparativo entre as pacientes submetidas a mastectomia 11,4% foram a óbito e das pacientes submetidas a quadratectomia 5,1% (tabela 12).

Tabela 12. Distribuição segundo a frequência do tipo de cirurgia em mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON em relação ao óbito, Manaus-AM(2003-3013).

Variáveis	Óbito				Total
	Sim		Não		
	f_i	%	f_i	%	
Tipo de Cirurgia					
Mastectomia	18	11,4	140	88,6	158
Quadrantectomia	2	5,1	37	94,9	39
Outras	-	-	5	100,0	5

f_i = frequência absoluta simples

Fonte: autora

Apesar de não haver diferença estatística significativa, a ultrassonografia apresentou uma sensibilidade 67,4% para o diagnóstico de câncer de mama e mamografia em apenas 57,4%. (tabela 13).

Tabela 13. Distribuição segundo a sensibilidade dos exames de ultrassom e mamografia das mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON, Manaus-AM (2003-2013).

<i>Variáveis</i>	<i>f</i>	<i>%</i>	<i>IC95%</i>
Ultrassom (n = 95)			
Classe 4 e 5	64	67,4	57,0 – 76,6
Classe 1, 2 e 3	31	32,6	23,4 – 43,0
Mamografia (n = 108)			
Classe 0, 4 e 5	62	57,4	47,5 – 66,9
Classe 1, 2 e 3	46	42,6	33,1 – 52,5

f_i = frequência absoluta simples; IC95% = Intervalo de Confiança ao nível de 95%.

Fonte: autora

A recidiva ocorreu em 10,3% das pacientes que foram submetidas a quadrantectomia e as pacientes submetidas a mastectomia apresentaram recidiva em 21,5% (tabela 14).

Tabela 14. Distribuição segundo a recidiva em relação a cirurgia de mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON, Manaus-AM (2003-2013).

Tipo de cirurgia	Recidiva				Total
	Sim		Não		
	f_i	%	f_i	%	
Mastectomia	34	21,5	124	78,5	158
Quadrantectomia	4	10,3	35	89,7	39
Outros	0	0	5	100,0	5
Total	38	18,8	164	81,2	202

f_i = frequência absoluta simples.

Não pode ser aplicado o teste devido às restrições do teste qui-quadrado (VIEIRA, 2014).

Fonte: autora

Tabela 15. Distribuição das médias de idade em relação a recidiva das mulheres com câncer de mama menores de 40 anos de idade atendidas na FCECON, Manaus-AM (2003-2013).

Recidiva	N	Média	DP	Mínima	Máxima
<i>Sim</i>	42	35,6	4,4	21	40
<i>Não</i>	169	35,3	4,1	23	40

P = 0,620 (teste t- student)

Não teve diferença na média de idade em relação a recidiva P=0,620

Fonte: autora

Nos gráficos de 5 a 8 a variável de desfecho foi o óbito e nos gráficos de 9 a 12 óbitos e/ou ter tido recidiva, sendo que os pacientes que permaneceram livres da doença durante o período de acompanhamento foram julgados como não tendo sinais da doença. O tempo de follow-up foi em meses.

A sobrevida como demonstrado no gráfico 07 foi em torno de 81,6%, a média de sobrevida foi de 125,4 meses.

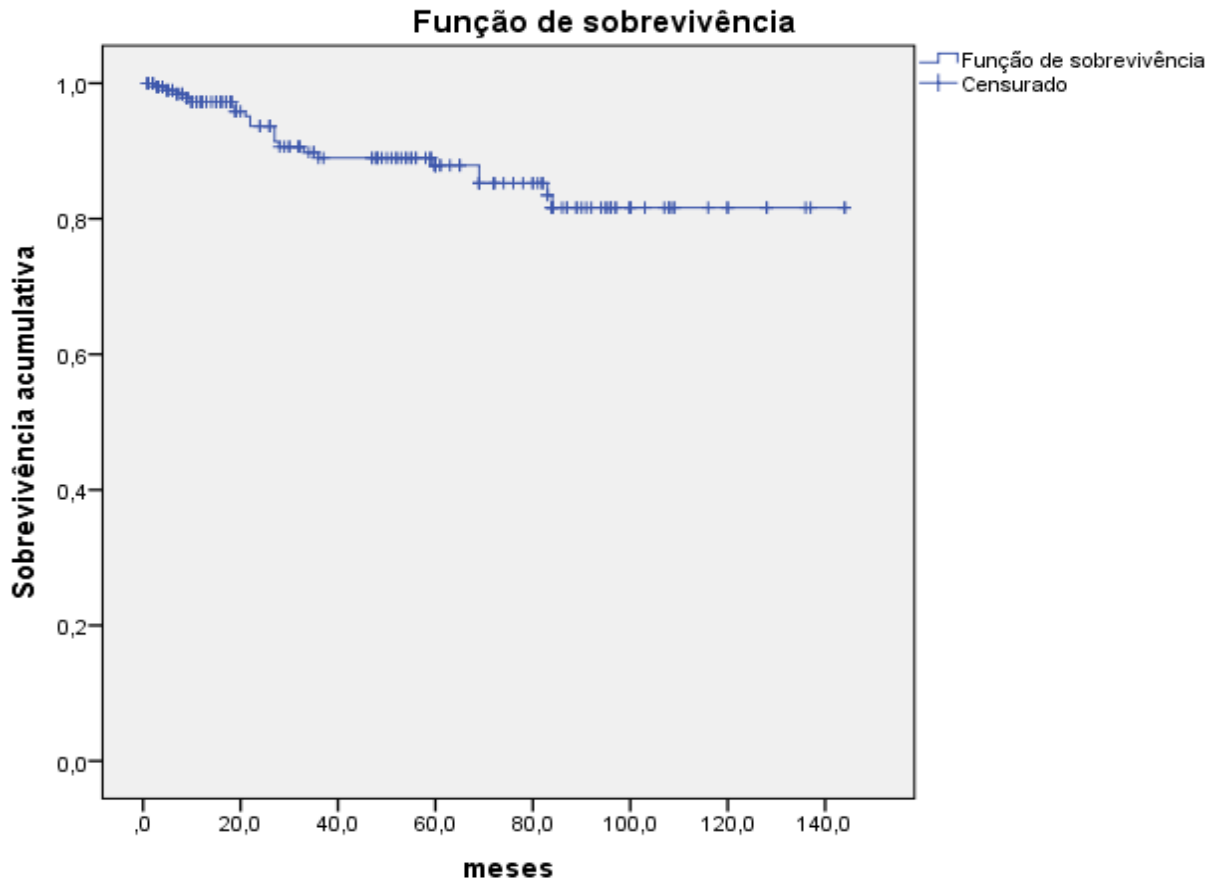


Gráfico 07. Análise de sobrevida de Kaplan-Meier para os pacientes que foram a óbito.

Fonte: autora

No gráfico 08, é possível observar diferença estatística das curvas de sobrevivência em relação às faixas de idade < 35 (32,5%) e \geq 35 (67,5%) dos 211 pacientes avaliados. Ficando a proporção da sobrevivência acumulada das pacientes < 35 anos em 95,5% e \geq 35 anos em 75,8%, diferenciando estatisticamente ao nível de 5% ($p = 0,022$).

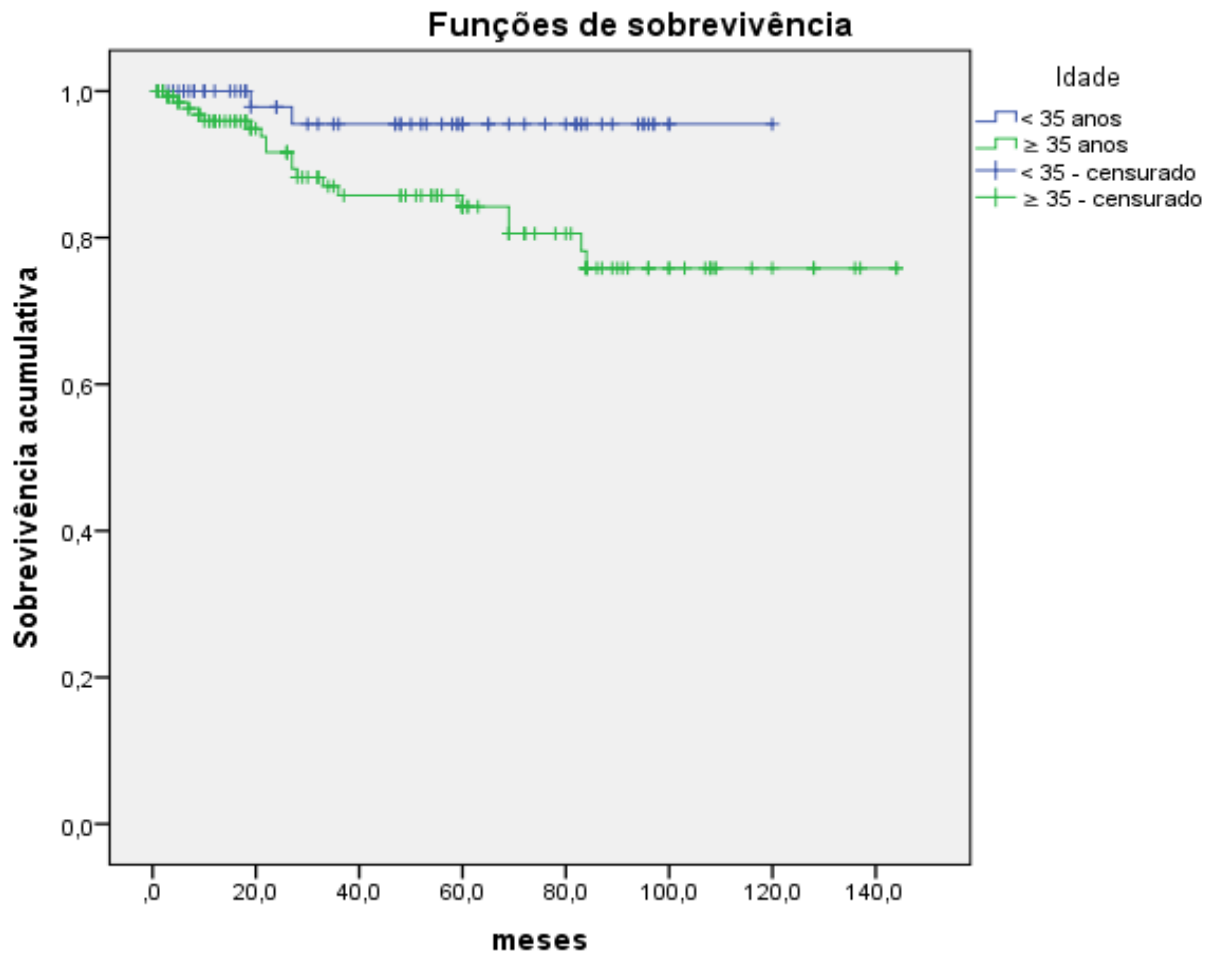


Gráfico 08. Análise de sobrevivência de Kaplan-Meier para os pacientes que foram a óbito em relação a idade.

$p = 0,022$ (Mantel – Cox).

Fonte: autora

No que concerne a sobrevida no estadiamento clínico IIIB foi de 54,7%, 71,7% no estadiamento IIIA, 82% nas pacientes com estadiamento clínico IIA, 96,6% no estadiamento clínico IIB, sendo que no estágio clínico 0 a sobrevida foi de 100% e no estágio clínico IV foi 80%. Também foi constatada diferença estatística em relação a variável estadiamento clínico, com valor de $p = 0,005$ (Gráfico 09).

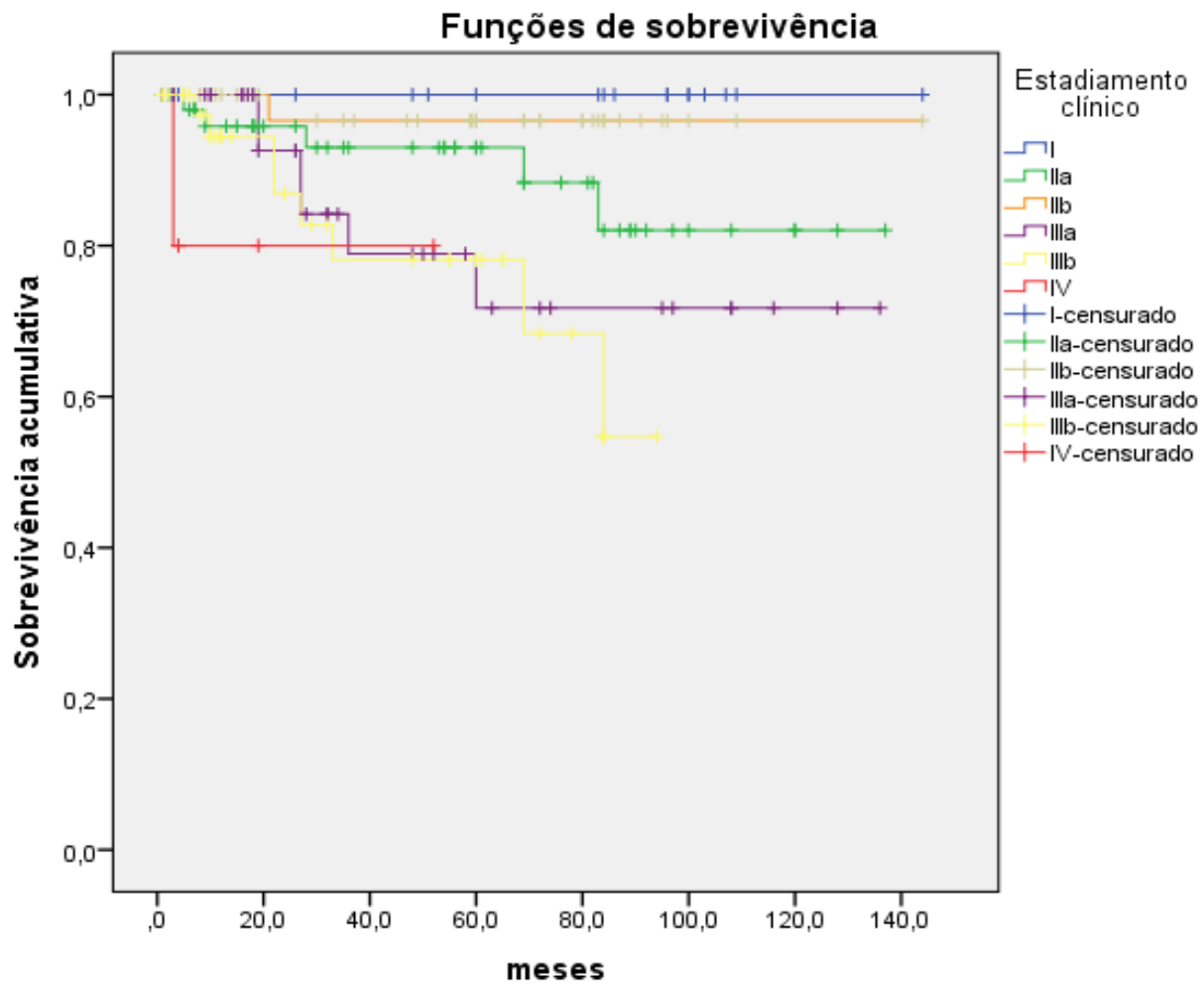


Gráfico 09. Análise de sobrevida de Kaplan-Meier para os pacientes que foram a óbito em relação ao Estadiamento Clínico.

$p = 0,005$ (Mantel – Cox).

Fonte: Autora

De acordo com o gráfico 10 a sobrevida foi 95,2% no tipo molecular luminal A, HER2 superexpresso 86,7%, no triplo negativo 78,4%, luminal híbrido 85,2% e o luminal B 73,6%. Não houve diferença estatística

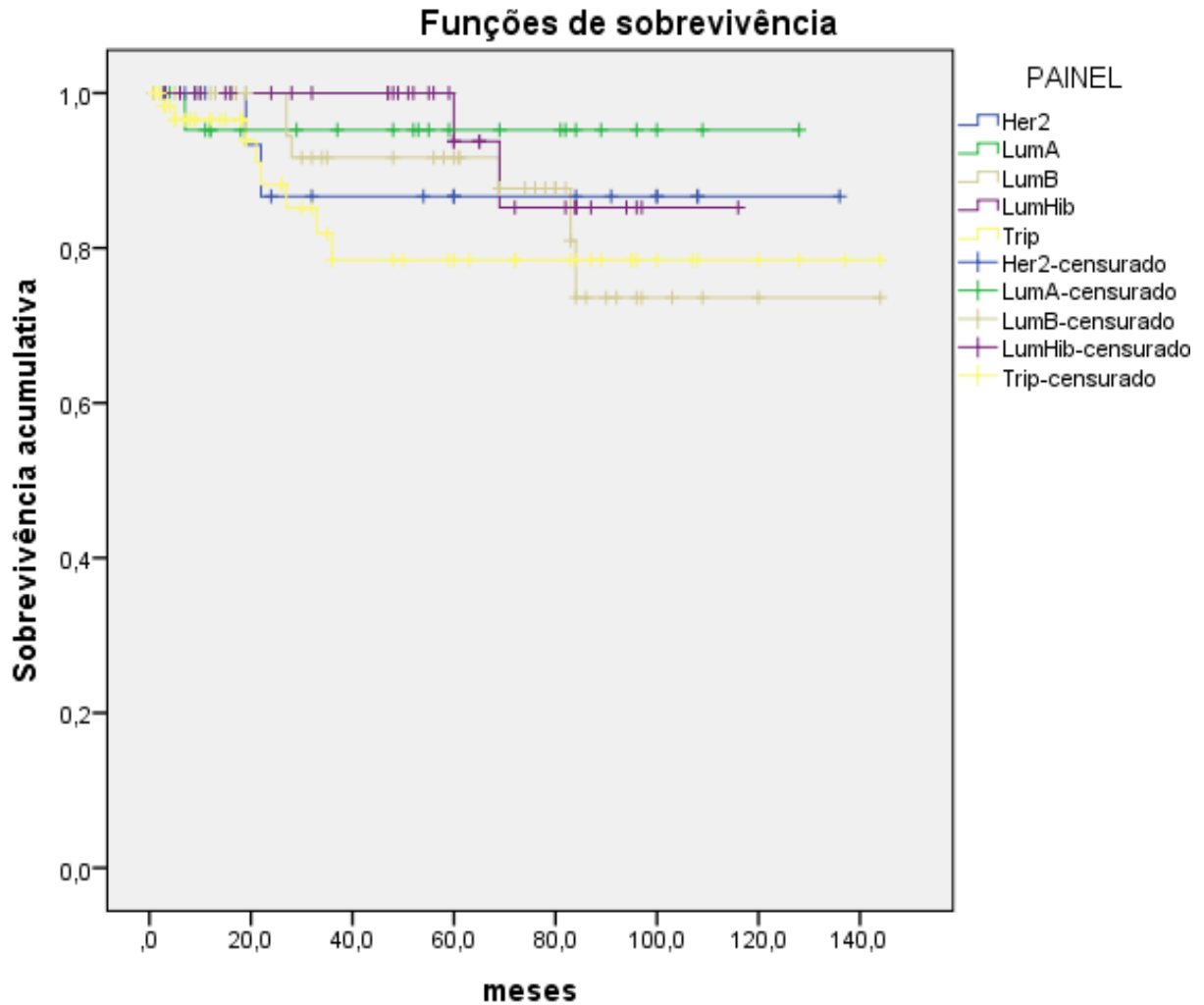


Gráfico 10. Análise de sobrevida de Kaplan-Meier para os pacientes que foram a óbito em relação ao painel imunoistoquímico.

$p = 0,455$ (Mantel – Cox).

Fonte: Autora

O tempo médio de sobrevivência foi de 34,3%, a média de sobrevida foi de 94,3 meses, conforme gráfico 11.

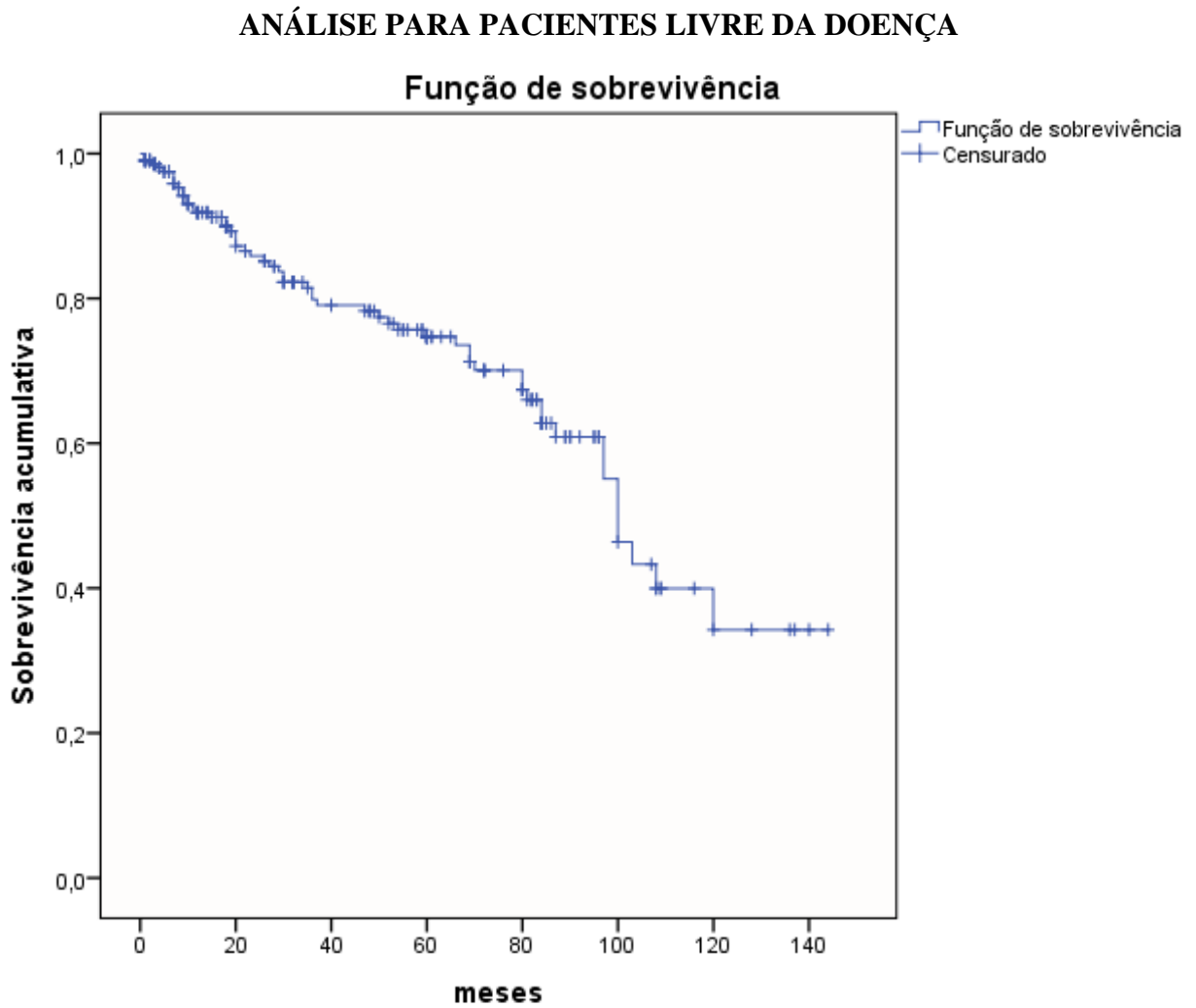


Gráfico 11. Análise de sobrevida de Kaplan-Meier para os pacientes que foram a óbito.
Fonte: Autora

No gráfico 12, apesar de todas as pacientes com menos de 35 anos terem apresentado recidiva ou ter ido a óbito com menos de 120 meses, não foi constada diferença estatística quando comparadas com 35 ou mais anos.

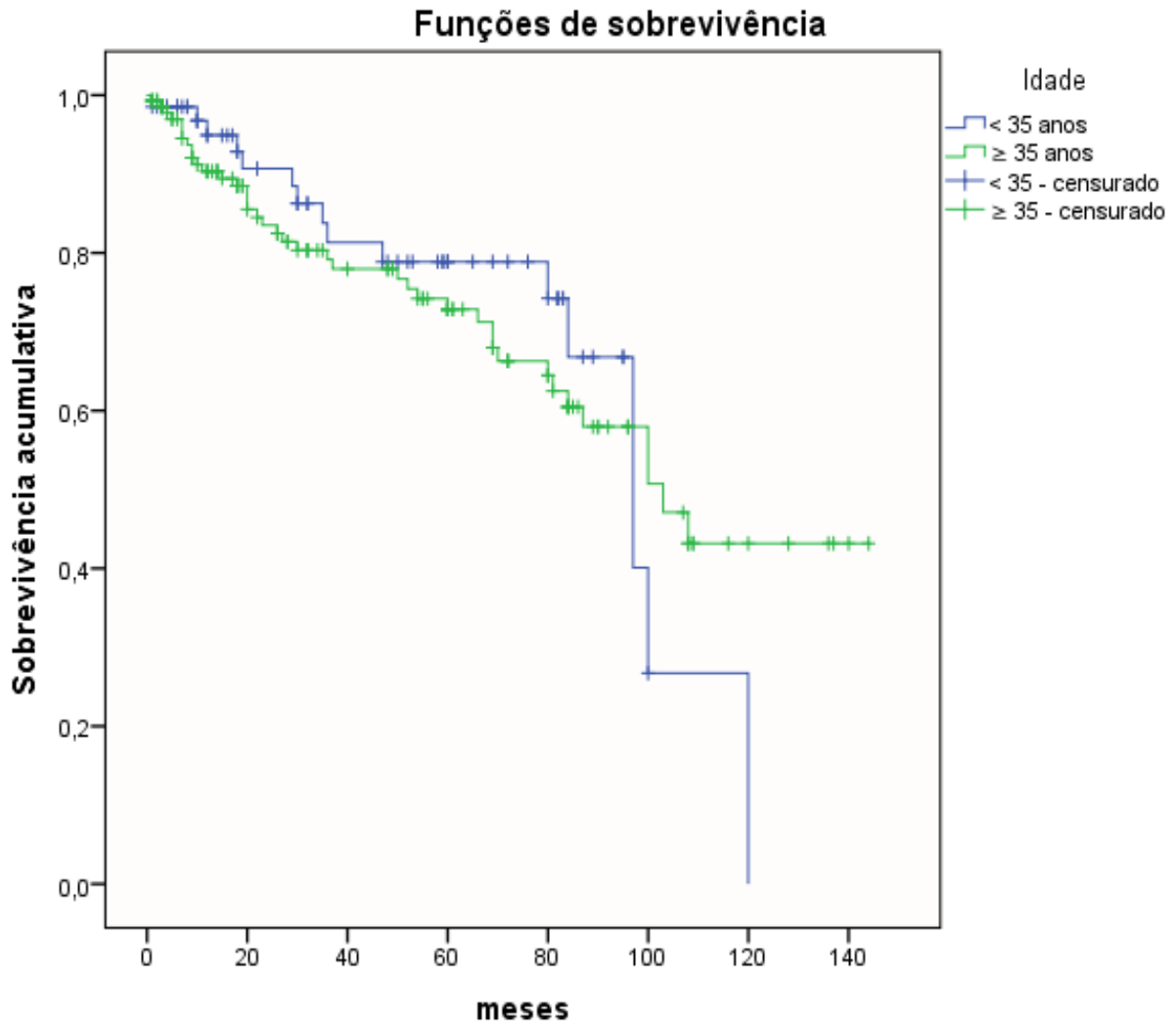


Gráfico 12. Análise de sobrevida de Kaplan-Meier para os pacientes que foram a óbito em relação a idade.

$p = 0,820$ (Mantel – Cox).

Fonte: Autora

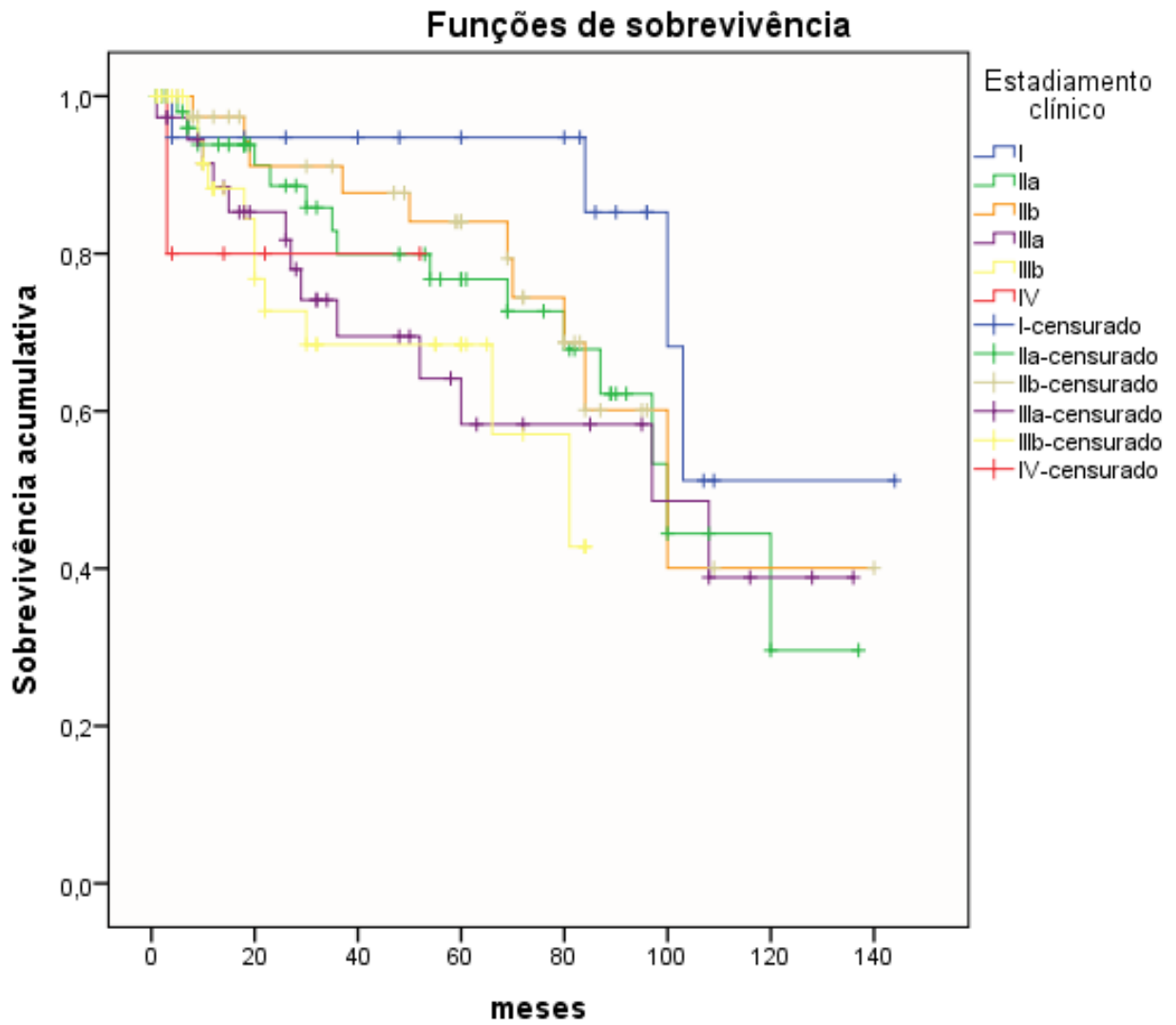


Gráfico 13. Análise de sobrevida de Kaplan-Meier para os pacientes que foram a óbito em relação ao estadiamento clínico.

$p = 0,249$ (Mantel – Cox).

Fonte: Autora

No gráfico 14 a sobrevida não apresentou diferença estatística em relação ao painel imunistoquímico.

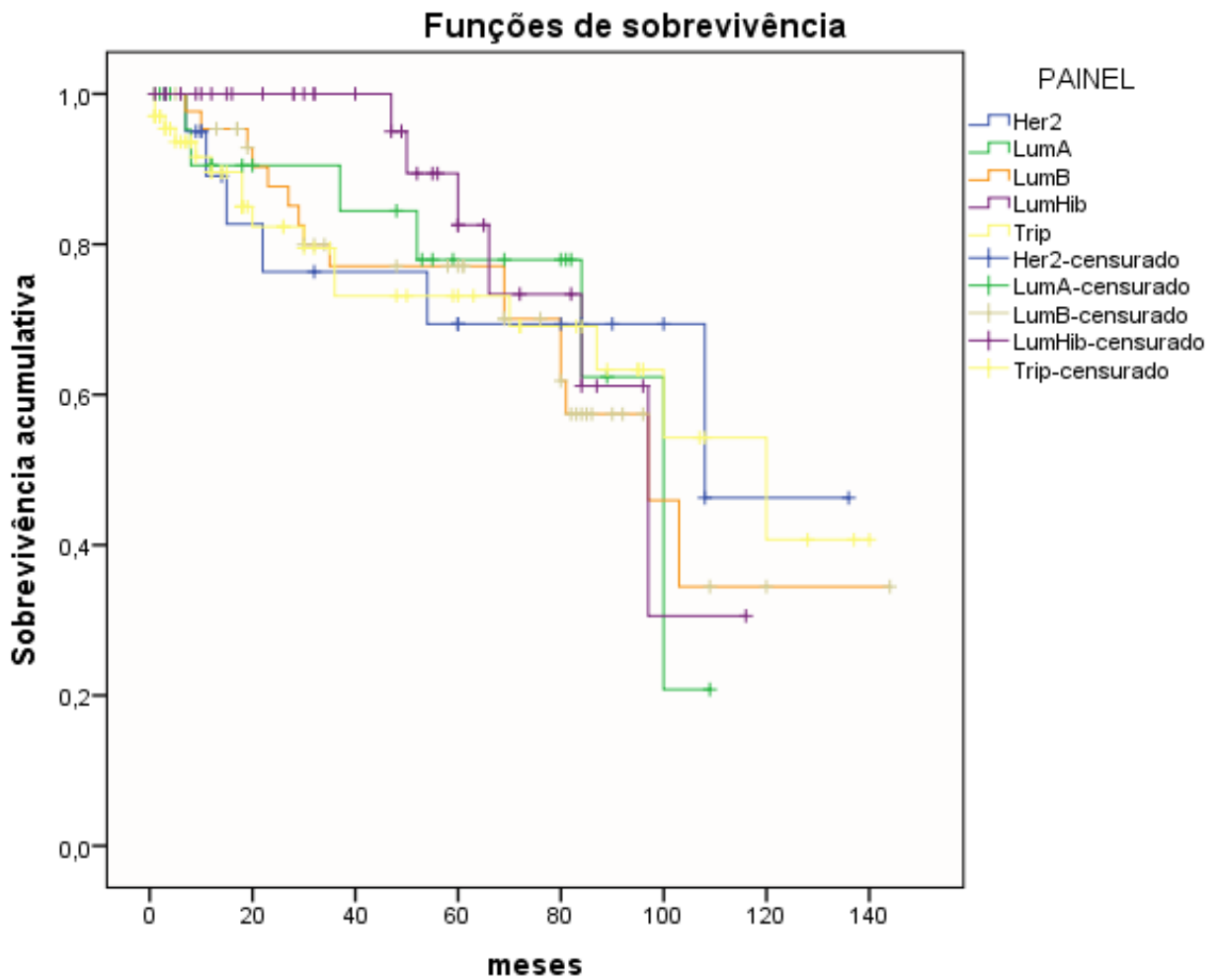


Gráfico 14. Análise de sobrevida de Kaplan-Meier para os pacientes que foram a óbito em relação ao painel imunistoquímico.

$p = 0,892$ (Mantel – Cox).

Fonte: Autora

7. DISCUSSÃO

A população incluída neste estudo foi de 211 pacientes atendidas na Fundação CECON no período de 2003 a 2013 que apresentavam idade inferior ou igual a 40 anos diagnosticadas com neoplasia mamária. No período do estudo estima-se terem sido atendidas 2.147 mulheres com diagnóstico de câncer de mama. A prevalência de mulheres abaixo de 40 anos com diagnóstico de câncer de mama foi de 9,83%.

Na série de Thapa *et al.*, (2013), foram avaliadas 944 mulheres com neoplasia de mama no Nepal e 263 pacientes estavam abaixo de 40 anos (27,9%). No sul asiático (Índia e Paquistão) as mulheres abaixo de 40 anos apresentaram a estimativa de incidência de carcinoma de mama em torno de 16,2% quando comparadas com as mulheres do ocidente.

Kallel *et al.*, (2015), em estudo retrospectivo no período de 2002 a 2008 na Tunísia, com 781 mulheres, sendo 83 abaixo de 35 anos, a mediana de idade foi 31,7 anos. Na Tunísia a taxa estimada de incidência de neoplasia mamária foi em torno de 10,7% nas pacientes jovens corroborando com o estudo.

Segundo a série de Freitas Júnior *et al.*, (2008), em Goiânia, Brasil desde 1998 a 2003, foram diagnosticados 3.310 casos de câncer de mama. A estimativa foi elevada de acordo a faixa etária de 20 a 39 anos ocorreu aumento de 200%, entre 40 e 49 anos aumento de 303% e entre 50 e 59 anos foi de 555%. A prevalência foi de 15% na faixa etária abaixo de 40 anos.

Em estudo de Garicochea *et al.*, (2009), no período de 1995 a 2000 foram selecionadas 280 casos de câncer de mama, em Porto Alegre, Brasil, com estadiamento clínico I e II, sendo dividido em dois grupos. A prevalência de mulheres abaixo de 40 anos foi de 19,3% e acima de 40 anos 80,7%.

Em estudo retrospectivo em *Wesley Breast Clinic*, Austrália foram avaliadas 239 pacientes abaixo de 40 anos e foram comparadas com 2.101 mulheres com a idade acima de 40 anos no período de 10 anos (1992 a 2002), a prevalência foi de 10% de neoplasia mamária nas mulheres abaixo de 40 anos (Foxcroft, 2004), dado similar ao presente estudo que foi 9,83%.

Bharat, *et al.*, (2009), foram avaliadas 3596 pacientes no período de 1998 a 2006 tratada de câncer de mama em St. Louis, USA. Estavam com idade abaixo de 40 anos 9,6% dos casos e 90,4% acima de 40 anos como na nossa casuística que foi de 9,83%.

O tipo histológico predominante encontrado neste estudo foi carcinoma ductal invasor (CDI) em 75,9% dos casos. Esse dado corrobora com estudos anteriores que demonstram que

o carcinoma ductal invasor é o tipo histológico mais frequente. Pinheiro *et al.*, (2013), analisaram 12.689 mulheres jovens no período de 2000 a 2009, com idade até 39 anos que foram cadastrados no Sistema de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) e nos registros hospitalares de câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP), os dados obtidos demonstraram que o carcinoma ductal invasor foi mais frequente em 90,7% das vezes.

Garigochea *et al.*,(2009), analisaram 280 casos de carcinoma de mama tratado em Hospital Universitário em Porto Alegre tratado no período de 1995 a 2000, foi realizado a comparação entre mulheres com a idade maior ou igual a 40 anos e mulheres acima de 40 anos identificaram que o carcinoma ductal invasor foi mais prevalentes em mulheres abaixo de 40 anos (85,2%).

Quanto a faixa etária no estudo, a maior prevalência foi entre 35 a 40 anos (67,8%) e a menor prevalência foi a compreendida entre 21 a 25 anos (2,8%).

Gnerlich *et al.*, (2009), em trabalho retrospectivo em St Louis-USA, avaliou 243.012 mulheres no período de 1988 a 2003 com diagnóstico de neoplasia mamária, destas 6,4% tinha menos de 40 anos no momento do diagnóstico. A idade média foi de 36 anos nas mulheres jovens e de 61 anos nas mulheres mais velhas, semelhante a casuística analisada que foi com a mediana de idade 37 anos.

Foxcroft *et al.*, (2004), em estudo retrospectivo avaliou 239 pacientes abaixo de 40 anos, a faixa etária mais acometida foi de 35 a 39 anos (66,5%) como na nossa casuística que foi de 67,8% nessa faixa etária.

Conforme Yankaskas *et al.*, (2009), mostrou que 6,5% dos tumores são diagnosticados em mulheres com menos de 40 anos na faixa etária entre 15 e 19 anos a taxa é 0,1% entre 20 e 24 é 0,7%, 3,8% entre 25 e 29 anos, 12% entre 30 e 34 anos e entre 35 e 39 anos é de 12,9%.

Quanto a procedência, no presente estudo, observou-se 53,8% das pacientes eram procedentes de Manaus, 21,0% eram procedentes do interior do Amazonas, 24,6% eram procedentes de outros estados da região norte e 0,5% de outros países. O atendimento de pacientes de outros estados na FCECON, ocorrem devido a geografia de nossa região, pois tem dimensões continentais, muitas vezes, torna-se mais próximo para paciente ser atendida em Manaus do que em seu estado de origem. Isso gera um custo financeiro importante para o Amazonas que não é repassado para outros estados. Além disso, esta migração sobrecarrega o serviço e aumenta a dificuldade de melhorar o acesso ao diagnóstico precoce ao tratamento, distanciando o tempo entre estas duas etapas. Desta maneira a FCECON apresenta uma estatística de atendimento e de diagnóstico de pacientes do estado do Amazonas e também do restante da região norte.

Quanto ao estadiamento clínico foi observado que 27,5% dos casos foram estadiados como IIA, seguido pelo estadiamento IIIB (21,3%), e o estágio IV (2,4%) demonstrando que o diagnóstico é realizado tardiamente. Esta distribuição demonstra que as mulheres já são diagnosticadas em estágio avançados da doença, tornando ainda mais desafiador o tratamento.

Em estudo prospectivo de coorte em mulheres com diagnóstico de neoplasia mamária com idade entre 18 e 40 anos em 2006 perfazendo um total de 399 mulheres durante 12 meses, apresentou, que 43% (71 casos) foram diagnosticadas com estágio II e no estágio I (37%) 146 casos (COLLINS *et al.*, 2012).

Martins *et al.*, (2009), em estudo retrospectivo e descritivo realizado em Goiânia no período de 1989 a 2003 evidenciaram quanto ao estadiamento clínico da doença que 45,6% dos casos eram localizados, 19,7% apresentavam tumores com extensão regional, 10,2% tinham metástases a distância no momento do diagnóstico e 4,2% eram tumores *in situ*.

Na casuística de Pinheiro *et al* (2013), o diagnóstico ocorreu predominantemente no IIA, sendo considerado como carcinoma avançado o estágio IIIB em 62,8% das pacientes, e ocorreu metástase a distância em 9,7%, dos casos.

Thangjam *et al.*, (2014), em estudo retrospectivo com 507 mulheres, sendo que, 160 mulheres estavam na faixa etária abaixo de 40 anos (31,56%) e 347 acima de 40 anos (68,44%), o estágio III foi o mais comum (47%), seguido pelo estágio II (34%) e estágio I ocorreu somente em 11%.

Um estudo avaliou 422 mulheres no período de 2000 a 2004 com idade abaixo de 35 anos e mulheres acima de 60 anos. Descreveu-se que 209 estavam na faixa etária abaixo de 35 anos e 213 estavam na faixa etária acima de 60 anos e o estudo pode demonstrar uma diferença entre o estadiamento de acordo com a faixa etária. As pacientes jovens apresentaram menor incidência para tumores T1 em relação aos tumores T2 e T3 (30,1% / 38%), respectivamente. (TANG *et al.*, 2011).

No Amazonas o estadiamento clínico avançado é mais prevalente, determinando que as mulheres terão que ser submetidas a tratamentos mais radicais e agressivos. O estadiamento inicial ainda não é uma realidade no nosso estado.

No presente estudo a mamografia mostrou-se eficaz no diagnóstico de neoplasia mamária com a categoria de classificação BIRADS na classe IV em 25,9% e classe 5 de 25,9% respectivamente, e a mamografia não foi eficaz nesse diagnóstico em 40,8%, devido a classe 0 em 5,6%, classe I em 4,6% e a classe II em 30,6%, demonstrando a baixa sensibilidade do método.

A ultrassonografia pode detectar lesões que a mamografia não é capaz devido a densidade mamária. A ultrassonografia identifica lesões em 95,7% mais que as microcalcificações intraductais segundo os dados de An *et al.*, (2015), coincidindo com os achados deste estudo demonstraram que a ultrassonografia é mais eficaz em pacientes jovens do que a mamografia.

Na série de Yankaskas *et al.*, (2009) realiza a comparação entre mulheres mais jovens e as mais velhas, a especificidade foi menor nas mulheres entre 18 e 39 anos, como também, a sensibilidade foi menor (76,5%) nas mulheres mais jovens. A taxa de detecção entre 18 e 39 anos foi de 1,7% por 1000/mamografias e 2,3 1000/mamografias na faixa etária entre 40 e 44 anos, nas mulheres entre 45 e 49 anos a taxa foi de 4,3 por 1000/mamografias. A pobre performance da mamografia nessas pacientes se deve a densidade mamária que mascara os tumores.

Foxcroft *et al.*, (2004), demonstraram que em 75% dos casos a mamografia não identificou os tumores. A alteração mais comum em mulheres jovens foram as microcalcificações 37,6%, ressaltando que a ultrassonografia não identifica as microcalcificações. É comum quando as microcalcificações são extensas ocorra associação com lesões também extensas e a ultrassonografia poderia ser eficaz nesses casos.

Partridge *et al.*, (2012), avaliaram o efeito da idade no atraso do diagnóstico e no estadiamento no carcinoma de mama, identificaram que a mamografia realizou o diagnóstico em mulheres abaixo de 40 anos somente em 10,4% e nas mulheres acima de 40 anos em 48%. Nessa série foi realizado o diagnóstico pelo auto exame nas pacientes jovens em 39,1% em pacientes abaixo de 40 anos. Esse dados são similares aos encontrados no presente estudo onde as pacientes identificaram as lesões em 33,6% sem ter realizado exames de imagem, isso reforçando associação do atraso do diagnóstico e estágio avançado da doença.

Segundo a recomendação da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) e Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), as mulheres abaixo de 40 anos não devem realizar mamografia e ultrassonografia como método de rastreio. Para as pacientes de alto risco recomenda-se que a estratégia de rastreamento seja individualizada. Os benefícios esperados devem sempre ser pesado contra os riscos envolvidos, lembrando que a mama jovem podem ser mais sensível ao efeito carcinogênico da radiação. Deve-se considera que a mama densa que é mais comum nessa faixa etária, não só a sensibilidade da mamografia é diminuída como a dose de radiação dispensada pelo mamógrafo é maior (URBAN *et al.*, 2012).

Existem razões para o prognóstico adverso do carcinoma mamário em mulheres jovens, sem dúvidas as características biológicas tumorais e o atraso no diagnóstico são as principais causas para esse pensamento. Em um estudo retrospectivo entre 2007 e 2014, Telfah *et al.*, (2014), identificaram 160 mulheres com neoplasia mamária abaixo e acima de 40 anos, a mediana de idade foi 35 anos, demonstrou que a demora de diagnóstico de mulheres jovens é em torno de 8,35 semanas e nas mulheres mais velhas em torno de 7,44 semanas. Acredita-se que esse atraso ocorra devido a densidade mamária e a baixa probabilidade de câncer em mulheres jovens.

Em estudo retrospectivo em 628 mulheres no período de 1996 a 2008 em Massachusetts abaixo de 40 anos, com mediana de idade de 37 anos foram detectados tumores através do auto exame em 71%, mamografia em 24% e a ressonância em menos 1%. O tamanho médio dos tumores foram entre 1 e 2 cm e o carcinoma *in situ* diagnosticado somente em 19% (SAMPHÃO *et al.*, 2009).

Quanto ao tipo molecular observou-se que o triplo negativo foi o mais frequente com 34,3%, dos casos. O tipo molecular triplo negativo representa de 10 a 25% dos tumores invasivos e são caracterizados por receptores de estrógenos, progesterona e HER2 negativo, e está associado com maior agressividade, maior recorrência e pior prognóstico (THANGJAM *et al.*, 2014).

Em estudo de Keegan *et al.*,(2012), no período de 2005 a 2009, foi identificado um grupo de mulheres jovens com diagnóstico de carcinoma de mama apresentando uma maior incidência de HER2 superexpresso, triplo negativo e luminal híbrido quando comparado com as mulheres mais velhas.

Em estudo de Carvalho *et al.*, (2010), com 72 casos em pacientes com idade entre 19 e 40 anos foram avaliadas quanto ao painel imunoistoquímico, sendo observado que 55% (40 casos) apresentavam tipo molecular luminal A, 18% (13 casos) triplo negativo, 11% (8 casos) luminal B, 13% (9 casos) HER2 superexpresso.

De acordo com Wei *et al.*, (2013), em casuística que avaliaram mulheres acima de 35 anos e mulheres com 35 anos ou mais, a frequência do subtipo molecular triplo negativo (27,1%) e luminal B (27,1%) em pacientes abaixo de 35 anos e as mulheres com 35 anos ou mais, o subtipo luminal B apresentaram 15,5% e 20,1% do tipo triplo negativo similar ao estudo.

Nesse estudo a mastectomia foi realizada em 78,2% dos casos e a cirurgia conservadora em 19,3% dos casos, isso ocorreu devido ao estadiamento avançado da doença ao diagnóstico.

A mulher jovem tem uma expectativa de sobrevida importante, que deve ser valorizada, a escolha entre a cirurgia conservadora e mastectomia geram questionamentos, mas geralmente elas acabam preferindo realizar mastectomia ipsilateral e mastectomia redutora de risco, provavelmente por medo ou por insegurança (CARDOSO *et al.*, 2012).

Harbeck *et al.*, (2013), reiteraram que a idade abaixo de 40 anos não é contra indicação para cirurgia conservadora, mas recomenda cautela na presença de microcalcificação e doença multicêntrica, porém não demonstraram definição claramente para tumores próximos de complexo areolo papilar. Em relação a presença de BRCA 1 e BRCA 2 a cirurgia conservadora é relatada como contraindicação relativa.

Ademuyiwa *et al.*, (2016), referem que a idade das pacientes jovens está associada ao alto risco de recorrência local e maior agressividade, isso pode sugerir algum ganho com a mastectomia quando comparada com a cirurgia conservadora e também não parece trazer ganho na sobrevida dessas mulheres realizando a mastectomia profilática.

Com relação a recidiva, neste estudo as pacientes que foram submetidas a mastectomia, apresentaram recidiva em 21,5% dos casos, provavelmente, porque tiveram indicação de quimioterapia neoadjuvante, mas não a realizaram por não termos especialista suficientes para a demanda, sendo indicada cirurgias que certamente não apresentavam critérios oncológicos de segurança. A cirurgia radical pode estar associada a recidiva e que esse grupo com maior possibilidade de recidiva, seria beneficiado com a quimioterapia neoadjuvante e possibilidade de cirurgia conservadora.

A idade jovem é um fator de risco independente para recorrência local após a cirurgia conservadora e caso a radioterapia não seja realizada afeta a sobrevida livre de doenças. Na reunião de consenso da *The European Society Of Breast Cancer Specialists-EUSOMA*, refere que o tratamento cirúrgico dessas pacientes devem ser individualizado, mas não devem ser diferentes das mulheres mais velhas. A cirurgia conservadora associada com a radioterapia apresenta os mesmos benefícios de sobrevida que a mastectomia em mulheres em estágio I e II, e deve ser considerada como primeira opção, lembrando que a estética é muito importante especialmente nas mulheres jovens, algumas particularidades como a mastectomia *skin sparing e nipple sparing* é uma boa opção oncológica e estética (CARDOSO *et al.*, 2012).

Vila *et al.*, (2015), em revisão sistemática demonstraram que realização de mastectomia *versus* cirurgias conservadoras em mulheres abaixo de 40 anos com neoplasia

mamária com estadiamento inicial não apresenta diferença na sobrevida global, concluindo que agressividade cirúrgica não determina um aumento de sobrevida global nesse grupo.

Na série de JASON *et al.*, (2015), que avaliou 7.655 mulheres no período de 1998 a 2003 que apresentavam neoplasia mamária, estágio I e II em mulheres abaixo de 40 anos, demonstrou não ocorrer diferença na sobrevida livre e global para as pacientes que realizaram cirurgia conservadora e mastectomia, sugerindo que a idade é um fator prognóstico mais não é preditivo para o tratamento, esses dados são similares aos do presente estudo.

A quimioterapia no presente estudo foi indicada em todas as pacientes, no entanto, a quimioterapia neoadjuvante foi indicada somente em 10,4% das mulheres (22 casos). Apesar do diagnóstico ter sido localmente avançado tendo a indicação de quimioterapia neoadjuvante, a cirurgia ela não foi indicada pela demora do agendamento no serviço de oncologia clínica, onde há poucos profissionais para atender a grande demanda do hospital. Desta forma, é mais fácil e rápido a realização do procedimento cirúrgico para que não haja perda da possibilidade cirúrgica. A cirurgia conservadora foi realizada somente em 19,3% dos casos (39 casos), pois poucas pacientes (10,6%) apresentavam-se com tumores com estadiamento I e II.

Na série de Mcaree *et al.*, (2010) somente 9,3% (5 casos) foram submetidos a quimioterapia neoadjuvante e 80% (44 casos) realizam quimioterapia adjuvante, 66,6% foram submetido a radioterapia, 42 pacientes entre as 43 pacientes que apresentavam receptor de estrogênio positivo receberam tamoxifeno, a média de *followup* foi de 52,7 meses, sendo similar ao estudo. A recidiva ocorreu em 16,1% das pacientes que foram submetidas as cirurgias, sendo que 62,5% foram submetidas a cirurgia conservadora.

No estudo realizado por Miles *et al.*, (2012) nessa série a mulher abaixo de 40 anos demonstrou que a recorrência local em 5 anos foi de 9,5%, e no presente estudo a recidiva ocorreu em 19,9%.

No que concerne ao óbito, os resultados nesse estudo demonstra que 10% das pacientes evoluíram ao óbito, sendo que as mulheres na faixa etária abaixo de 35 anos apresentaram sobrevida menor (32,5%) em relação às mulheres de acima 35 anos (67,5%).

A sobrevida no estudo foi 81,6% com a média de sobrevida de 125,4 meses, sendo que as pacientes acima de 35 anos apresentaram sobrevida maior que as mulheres abaixo de 35 anos.

O estadiamento clínico influenciou negativamente a sobrevida, onde o estadiamento clínico IIIB apresentou 54,7% de sobrevida e o estadiamento clínico IIA de 82% no presente estudo.

Em estudo que avaliou 209 mulheres abaixo de 35 anos e 213 mulheres acima de 60 anos no período de 2000 a 2004, na China tratadas com câncer de mama, demonstrou que a sobrevida livre de doença foi pior no grupo de mulheres mais jovens. No período de 6 anos a sobrevida foi de 66% para o grupo de mulheres jovens e 80% para o grupo de mulheres mais velhas. Nas pacientes com estadiamento clínico I, II, III foi de 85%, 76% e 41% respectivamente no grupo de mulheres jovens e no grupo de mulheres mais velhas de 93,84% (TANG *et al.*, 2011).

Em estudo descritivo retrospectivo de série temporal baseado em dados secundários coletados no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde no Brasil (DATASUS) avaliando dois grupos de até 50 anos e maiores de 50 anos no período de 1980 a 2011, observou-se um incremento da taxa de mortalidade em ambas as faixas etárias. Ressaltado que houve um aumento das taxas de mortalidade entre mulheres até 50 anos em especial para a região norte, nordeste e centro-oeste (MARTINS *et al.*, 2013).

No período de 2006 a 2011 foi realizado coorte retrospectivo na Fundação CECON, Amazonas de pacientes com diagnóstico de neoplasia mamária que evoluíram a óbito nesse período, a idade média foi de 51,9 anos, foi verificado que 29,8% estavam na faixa etária entre 35 a 45 anos, 3,5% abaixo de 35 anos, 21% entre 45 e 55 anos, 8,7% de 55 a 65 anos e 21% tinham idade maior que 65 anos (GATO *et al.*, 2014).

Bodmer *et al.*, (2015), em estudo em que foram avaliadas 8.842 mulheres, no período de 1996 a 2009 na Suíça, sendo 2.065 mulheres abaixo de 39 anos (23,4%) e 6.777 (76,6%), demonstrou menor sobrevida na faixa etária entre 20 e 39 anos.

Gnerlich *et al.*, (2009), em estudo retrospectivo no período de 1988 a 2003 comparando mulheres abaixo de 40 anos e acima de 40 anos, no grupo abaixo de 40 anos a taxa de óbito foi 18,3% em comparação ao grupo acima de 40 anos foi de 12,1%.

09. CONCLUSÃO

No período de 2003 a 2013, a prevalência de neoplasia mamária em mulheres jovens (abaixo de 40 anos), registrada na Fundação CECON foi de 9,83%.

O tipo histológico mais frequente foi o carcinoma ductal invasor em 76% dos casos, o tipo molecular mais encontrado foi o subtipo triplo negativo (34,3%) e o subtipo luminal B (23,7%).

O atendimento da FCECON demonstra a realidade não somente do Amazonas, mas reflete a realidade da região Norte, já que 24,6% das pacientes tem procedência de outro estado.

O diagnóstico no grupo estudado representa um desafio, pois em 33,7% dos casos estudados, foi realizado pela própria paciente ou através do exame clínico, já que essas mulheres não participam do rastreamento mamográfico. Isso implica diretamente no diagnóstico em estadiamento avançado (estádio IIA 27,5% e IIIB 21,3%), determinando maior agressividade da doença, radicalidade no tratamento (a mastectomia foi indicada em 78,2% e a quadrantectomia em 19,3%) e diminuição da sobrevida.

A sobrevida global foi de 81,6%, sendo influenciada negativamente pelo estadiamento clínico avançado desse grupo de mulheres, onde o estágio III B determinou a sobrevida de 54,7%.

REFERÊNCIAS

1. ADEMUYIWA, F. O. et al. Managing breast cancer in younger women: challenges and solutions. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, v. 8, p. 1-12, 2016.
2. ADEMUYIWA, F. O. et al. US Breast cancer mortality trends in young women according to race. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, v. 8, p. 1469–1476, 2015.
3. AHN, S. H. et al. Poor outcome of hormone receptor – Positive breast cancer at very young age is due to tamoxifen resistance : nationwide survival data in Korea — A report from the korean breast cancer society. *Journal of Clinical Oncology*, v. 25, n. 17, p. 2360-2368, 2007.
4. AMERICAN CANCER SOCIETY. *Cancer Statistics Center*. Atlanta, 2016. Disponível em:
<[https://cancerstatisticscenter.cancer.org/?_ga=1.124367247.463934791.1462991829#/>.](https://cancerstatisticscenter.cancer.org/?_ga=1.124367247.463934791.1462991829#/)
Acesso em: 20 mar. 2016.
5. AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. *Breast Imaging Reporting Data System (BI-RADS®)*. 5. ed. Reston, VA: American College of Radiology, 2014.
6. AN, Y. Y. et al. Breast cancer in very young women (<30 years): Correlation of imaging features with clinicopathological features and immunohistochemical subtypes. *European Journal of Radiology*, v. 84, n. 10, p. 1894-1902, 2015.
7. ANDERS C. K. et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *Journal of Clinical Oncology*, v. 26, n. 20, p. 3324-30, 2008.
8. BARDIA, A. et al. Relative weight at age 12 and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, v. 17, p. 374-8, 2008.
9. BARROS, A. C. Genética, biologia molecular e carcinogênese mamária. *Revista Brasileira de Mastologia*, v. 16, n. 2, p. 81-88, 2006.
10. BHARAT, A. et al. Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women (40 years) with breast cancer. *Journal of Surgical Oncology*, v. 100:248–251, 2009.
11. BODMER, A. et al. Breast cancer in younger women in Switzerland 1996-2009: A longitudinal population-based study. *Breast*, v. 24, n. 2, p. 112-117, 2015.

12. BONNIERI, P. et al. Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features. *Cancer*, v. 62, p. 138–144, 1995.
13. BORGQUIST, S. Anthropometric factors in relation to different tumor biological subgroups of postmenopausal breast cancer. *International Journal of Cancer*, v. 124, p. 402-11, 2009.
14. BOYD, N. F. et al. Body size , mammographic density , and breast cancer risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, v. 15, n. 11, p. 2086-2092, 2006.
15. CARDOSO, F. et al. The European society of breast cancer specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *European Journal of Cancer*, v. 48, n. 18, p. 3355-3377, 2012.
16. CARVALHO, L. V. Molecular characterization of breast cancer in young brazilian women. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 56, n. 3, p. 278-287, 2010.
17. CLAGNAN, W. S. et al. Idade como fator independente de prognóstico no câncer de mama. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 30, n.2, p. 67-74, 2008.
18. COLAK, D. et al. Age-Specific gene expression signatures for breast tumors and cross-species conserved potential cancer progression markers in young women. *PLoS ONE*, v. 8, n. 5, p. e63204, 2013.
19. COLDMAN, A. et al. Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 106, n. 11, 2014.
20. COLLINS, L. C. et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 131, p. 1061–1066, 2012.
21. FCECON - Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas. *Relatório de Gestão 2015*. Manaus: FCECON, 2015.
22. FOXCROFT L. M.; EVANS E. B.; PORTER A. J. The diagnosis of breast cancer in women young than 40. *Breast*, v. 13, n. 4, p.297-306, 2004.
23. FRASSON, A. et al. Classificação histopatológica dos carcinomas invasivos. In.: BACCHI, C. *Doenças da mama: guia de bolso baseado em evidências*. São Paulo: Atheneu, 2013. cap. 26, p. 206-213.

24. _____. Classificação BI-RADS®. In.: URBAN, L. *Doenças da mama: guia de bolso baseado em evidências*. São Paulo: Atheneu, 2013. cap. 1, p. 2.
25. _____. Estadiamento e fatores prognósticos. In.: LUZZATO, F. *Doenças da mama: guia de bolso baseado em evidências*. São Paulo: Atheneu, 2013. cap. 27, p. 222.
26. FREITAS-JUNIOR, R. et al. Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009. *Clinics (São Paulo)*, v. 67, p. 731–7, 2012.
27. _____. Incidence trend for breast cancer among young women in Goiânia, Brazil. *Sao Paulo Medical Journal*, v. 128, n. 2, p. 81-84, 2010.
28. _____. Variations in breast cancer incidence per decade of life (Goiânia, GO, Brazil): 16-year analysis. *Cancer Causes & Control*, v. 19, n. 7, p. 681-687, 2008.
29. GARICOCHEA, B. et al. Idade como fator prognóstico no câncer de mama em estágio inicial. *Revista Saúde Pública*, v. 43, n. 2, p. 311-317, 2013.
30. GATO, B. T. Análise da mortalidade pelo câncer de mama na FCECON - AM de 2006 a 2011. Programa de Apoio a iniciação científica FCECON, livro de anais N°23, 2014.
31. GEWEFEL, H.; SALHIA, B. Breast cancer in adolescent and young adult women. *Clinical Breast Cancer*, v. 14, n. 6, p. 390-395, 2014.
32. GNERLICH, J. L. et al. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *Journal of the American College of Surgeons*, v. 208, n. 3, p. 341-347, 2009.
33. GOKSU, S. S. et al. Clinicopathologic features and molecular subtypes of breast cancer in young women (age ≤ 35). *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 15, p. 6665–6668, 2014.
34. HARBECK, N.; GNANT, M.; THOMSEN, C. St . Gallen 2013 : Brief Preliminary Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care*, v. 8, p. 102–109, 2013.
35. HARTMANN, S.; REIMER, T.; GERBER, B. Management of early invasive breast cancer in very young women (< 35 years). *Clinical Breast Cancer*, v. 11, n. 4, p. 196–203, 2011.
36. HOWLADER N.; NOONE A. M.; KRAPCHO M. et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012*. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER *website*, April 2015. Bethesda, MD: National Cancer

Institute, 2015

37. INCA – Instituto Nacional do Câncer. *Controle do câncer de colo de útero: histórico das ações*, Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/historico_acoes> . Acesso em 13 abr. 2016.
38. _____. *Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil*, Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>>. Acesso em: 13 abr. 2016.
39. _____. *Integrador RHC: Registro Hospitalar de Câncer*. Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <<https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/>> . Acesso em: 15 out. 2016.
40. _____. *Viva Mulher. Câncer de colo de útero: informações técnico-gerenciais e ações desenvolvidas*. Rio de Janeiro: INCA, 2002.
41. INUMARU, L. E; SILVEIRA, A; NAVES, M. M. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 27, n. 7, p. 1259-1270, 2011.
42. INUMARU, L. et al. Risk and protective factors for breast cancer in Midwest of Brazil. *Journal of environmental and public health*, v. 2012, 2012.
43. JASON, C. Y. et al. Equivalent survival with mastectomy or breast-conserving surgery plus radiation in young women aged < 40 years with early-stage breast cancer: a national registry-based stage-by-stage comparison. *Clinical breast cancer*, v. 15, n. 5, p. 390-397, 2015.
44. JONES, J. A. et al. Dietary energy density is positively associated with breast density among young women. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, v. 115, n. 3, p. 353-359, 2015.
45. KALLEL, M. et al. Breast cancer in young women in southern Tunisia: Anatomical study and clinical prognostic factors: About a series of 83 patients. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, v. 20, p. 155–160, 2015.
46. KEEGAN, T. H. et al. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Research*, v. 14, p. R55, 2012.
47. KERAMATINIA, A. et al. Trends in incidence of breast cancer among women under 40 in Asia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 15, n. 3, p. 1387-1390, 2013.

48. KORENMAM, S. G. Estrogen window Hypothesis of the breast cancer. *The Lancet* 57:623, 1994.
49. KROMAM, N. et al. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ*, v. 320, n. 7233, p. 474-479, 2000.
50. _____. Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. *Cancer*, v. 100, n. 4, p. 688-693, 2004.
51. MAHMOOD, U. et al. Similar survival with breast conservation therapy or mastectomy in the management of young women with early-stage breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2012.
52. MARTINS, A. C. et al. Evolução da mortalidade por câncer de mama em mulheres jovens: desafios para uma política de atenção oncológica. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 59, n. 30, p. 341-349, 2013.
53. MARTINS, E. et al. Evolução temporal dos estádios do câncer de mama ao diagnóstico em um registro de base populacional no Brasil Central. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 31, p. 219–23, 2009.
54. MATHEW, A. et al. Anthropometric factors and breast cancer risk among urban and rural women in South India: a multicentric case-control study. *British Journal of Cancer*, v. 99, p. 207-13, 2013.
55. MCAREE, B. et al. Breast cancer in women under 40 years of age: a series of 57 cases from Northern Ireland. *Breast*, v. 19, n. 2, p. 97-104, 2010.
56. MENG, J. et al. [Clinicopathological and biological features of breast cancer in young females and their relationship with prognosis]. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*, v. 29, n. 4, p. 284-288, 2007.
57. METCALFE, K. et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *British Journal of Cancer*, v. 104, n. 9, p. 1384–1392, 2011.
58. MILES, R. C. et al. Local recurrence after breast-conserving surgery: multivariable analysis of risk factors and the impact of young age. *Annals of Surgical Oncology*, v. 19, p. 1153–1159, 2012.
59. PALUCH-SHIMON, S. et al. Second international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY2). *The Breast*, v. 26, p. 87-99, 2016.

60. PARTRIDGE, A. H. et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *The Breast*, v. 23, n. 3, p. 209–220, 2014.
61. _____. The effect of age on delay in diagnosis and stage of breast cancer. *The Oncologist*, v. 17, n. 6, p. 775-782, 2012.
62. PINHEIRO, B. A. et al. Câncer de mama em mulheres jovens: análise de 12.689 casos. *Revista Brasileira de cancerologia*, v. 59 n. 3, p. 351-359, 2013.
63. ROCHA, E. G.; PEDRINI, J. L. Uma história da mastologia. In: _____. *Uma história da mama*. Porto Alegre: Da Barca, 2009. cap. 2.
64. ROCHEFORDIERE, A. et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *The Lancet*, v. 341, n. 8852, p. 1039-1043, 1993.
65. SAMPHAO S. et al. Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delay in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging. *Annals of Surgery*, v. 198, n. 4, p. 538-43, 2009.
66. SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS (SEER) PROGRAM. *Statistical Summaries*, Bethesda, 2015. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/statistics/summaries.html>>. Acesso em: 27 abr. 2015.
67. TABÁR, L. et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *The Lancet*, v. 325, n. 8433, p. 829–832, abr. 1985.
68. TANG, J. et al. Comparison of clinical features and treatment outcome of breast cancers in young and elderly Chinese patients. *Breast care*, v. 6, n. 6, p. 435-440, 2011.
69. TELFAH MD, A. et al. Breast cancers in young women: a retrospective study at king hussein medical center. *JRMS March*, v. 22, n. 1, 2015.
70. THANGJAM, S. et al. Breast carcinoma in young females below the age of 40 years: A histopathological perspective. *South Asian journal of cancer*, v. 3, n. 2, p. 97, 2014.
71. THAPA, B. et al. Breast cancer in young women from a low risk population in Nepal. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 14, n. 9, p. 5095–5099, 30 set. 2013.
72. URBAN, L. et al. Recommendations of Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, Sociedade Brasileira de Mastologia, and Federação Brasileira das

- Associações de Ginecologia e Obstetrícia for imaging screening for breast cancer. *Radiologia Brasileira*, v. 45, n. 6, p. 334-339, 2012.
73. VIEIRA, S. *Bioestatística: tópicos avançados*. Rio de Janeiro: Campus Elsevier, 2004.
74. VILA, J.; GANDINI, S.; GENTILINI, O. Overall survival according to type of surgery in young (≤ 40 years) early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. *The Breast*, v. 24, p. 175–181, 2015.
75. VOLLBRECHT, B. et al. Fertilidade e sintomas de climatério em pacientes jovens com câncer de mama. *Scientia Medica*, Porto Alegre, v. 19, n. 2, p. 58–63, 2009.
76. WEI, X. Q. et al. Clinical features and survival analysis of very young (age <35) breast cancer patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 14, n. 10, p. 5949–5952, 2013.
77. WORLD CANCER RESEARCH FUND. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: World Cancer Research Fund, 2007.
78. YANKASKAS, B. C. et al. Performance of first mammography examination in women younger than 40 years. For the breast cancer surveillance consortium. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 102, p. 692-701, 2010.

ANEXO I

The screenshot displays the 'Plataforma Brasil' web interface. At the top, the browser address bar shows the URL 'http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil/visao/pesquisador/'. The page header includes the 'Saúde Ministério da Saúde' logo and the 'Plataforma Brasil' logo. A navigation bar contains buttons for 'Público', 'Pesquisador', and 'Alterar Meus Dados'. The user is logged in as 'HILKA FLAVIA BARRA DO ESPIRITO SANTO ALVES PEREIRA - Pesquisador | V3.0'. A 'Cadastros' link is visible on the left. The main content area is titled 'DETALHAR PROJETO DE PESQUISA' and contains the following information:

- DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA**
- Título da Pesquisa:** Perfil Epidemiológico e clínico de mulheres com cancer de mama, abaixo de 40 anos, atendidas em um centro de controle de oncologia no amazonas no periodo de 2003-2013
- Pesquisador Responsável:** HILKA FLAVIA BARRA DO ESPIRITO SANTO ALVES PEREIRA
- Área Temática:**
- Versão:** 2
- CAAE:** 39812114.7.0000.0004
- Submetido em:** 19/01/2015
- Instituição Proponente:** Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas
- Situação da Versão do Projeto:** Aprovado
- Localização atual da Versão do Projeto:** Pesquisador Responsável
- Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

A circular stamp on the right side of the details section reads 'COORDENADOR ORIGINAL' and 'PLATAFORMA BRASIL'. Below the details, a 'Comprovante de Recepção' is shown with the file name 'PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_443251'. The bottom section, 'DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA', shows a tree view with folders for 'Versão em Tramitação (E1) - Versão 3', 'Emenda (E1) - Versão 3', and 'Documentos do Projeto', with a sub-item 'Folha de Rosto - Submissão 1'. A table with columns 'Tipo de Documento', 'Situação', 'Arquivo', 'Postagem', and 'Ações' is partially visible. The system tray at the bottom right shows the date '18/05/2016' and time '08:57'.

APÊNDICE I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

A Senhora está sendo convidada a participar do estudo de Perfil Epidemiológico e Clínico da Mulher com Câncer de Mama, abaixo de 40 anos, atendidas em um Centro de Controle de Oncologia no Amazonas, no período de 2003-2013, estamos fazendo um convite para você participar como voluntária deste estudo.

Este estudo pretende descrever a frequência de câncer de mama com idade igual ou inferior a 40 anos, os métodos utilizados nos casos analisados, a sobrevida global e o tratamento utilizado. Para sua realização será feito coleta de dados dos prontuários médicos.

Os benefícios que esperamos com o estudo são de identificar a incidência do câncer de mama em mulher com idade abaixo de 40 anos, identificando suas variáveis quanto ao tipo de câncer, estadiamento e sobrevida e também o seu diagnóstico e tratamento.

Durante todo o período de pesquisa a Senhora tem o direito de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer esclarecimento, bastando para isso entrar em contato com os pesquisadores: **HILKA FLÁVIA BARRA DO ESPÍRITO SANTO ALVES PEREIRA (telefone: 99981-1091)**, **KÁTIA LUZ TORRES SILVA (telefone: 981381098)** ou com o Conselho de Ética em Pesquisa(telefone: 3655-4774).

A Senhora tem garantido o seu direito de não participar ou de retirar sua permissão a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou retaliação pela sua decisão.

As informações desta pesquisas serão confidenciais e serão divulgadas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificações dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação.

Autorização

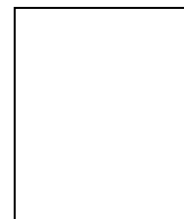
Eu _____ após a leitura deste documento e tido a oportunidade de conversar com o pesquisadora responsável, para esclarecer todas as minhas dúvidas, acredito estar suficientemente informada, ficando claro para mim, que a minha participação é voluntária e que posso retirar este consentimento a qualquer momento sem penalidades.

Estou ciente também dos objetivos da pesquisa e da garantia de confidencialidade e esclarecimento sempre que desejar. Diante do exposto expresso minha concordância em participar deste estudo.

Assinatura do Responsável pela pesquisa: _____

Assinatura do voluntário: _____

Data: ___/___/___



Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e Esclarecido desse voluntário para participação neste estudo.

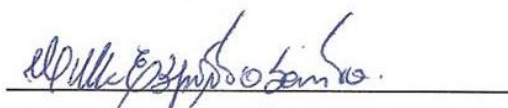
APÊNDICE II

TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS – TCUD

Em razão da impossibilidade de obter o consentimento do sujeito da pesquisa devido ao tempo retrospectivo do estudo de 10 anos, percentual alto de óbitos e do difícil acesso às mulheres do interior, nós abaixo assinamos pesquisadoras envolvidas no projeto de título: **PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA, ABAIXO DE 40 ANOS, ATENDIDAS EM UM CENTRO DE CONTROLE DE ONCOLOGIA NO AMAZONAS NO PERÍODO 2003-2013**, nos comprometemos a manter a confidencialidade dados coletados nos prontuário da **FUNDAÇÃO CECON**, bem com a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os Documentos Internacionais e a Resolução CNS N° 466/12 do Ministério da Saúde.

Informo(amos) que os dados a serem coletados dizem respeito a **MULHERES COM DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA ABAIXO DE 40 ANOS NO PERÍODO DE 2003-2013**.

Manaus, 09 de dezembro de 2014.



HILKA FLÁVIA BARRA DO ESPÍRITO SANTO ALVES PEREIRA

RG: 391472



KÁTIA LUZ TORRES SILVA

RG: 779238