



INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde

**Avaliação dos possíveis benefícios do rastreamento do câncer de mama em
mulheres entre 40 a 49 anos em Ipatinga, Minas Gerais**

CÁTIA CILENE AIRES LIMA

**Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de Mestre
Profissional em Tecnologia das Radiações em
Ciências da Saúde na Área de Concentração
Processos de Radiação na Saúde**

Orientadora:

Profa. Dra. Carla Daruich de Souza

São Paulo

2022

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde

**Avaliação dos possíveis benefícios do rastreamento do câncer de mama em
mulheres entre 40 a 49 anos em Ipatinga, Minas Gerais.**

Versão original

CÁTIA CILENE AIRES LIMA

**Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de Mestre
Profissional em Tecnologia das Radiações em
Ciências da Saúde na Área de Concentração
Processos de Radiação na Saúde**

Orientador:

Profa. Dra. Carla Daruich de Souza

São Paulo

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Como citar:

AIRES LIMA, C. C. ***Avaliação dos possíveis benefícios do rastreamento do câncer de mama em mulheres entre 40 a 49 anos em Ipatinga, Minas Gerais.*** 2022. 100 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN-CNEN, São Paulo. Disponível em: <<http://repositorio.ipen.br/>> (data de consulta no formato: dd/mm/aaaa)

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de geração automática da Biblioteca IPEN, com os dados fornecidos pela autora.

Aires Lima, Cátia Cilene

Avaliação dos possíveis benefícios do rastreamento do câncer de mama em mulheres entre 40 a 49 anos em Ipatinga, Minas Gerais. / Cátia Cilene Aires Lima; orientadora Carla Daruich de Souza. -- São Paulo, 2022.

101 f.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Programa de Pós-Graduação em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde (Processos de Radiação na Saúde) -- Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2022.

1. Mamografia. 2. Câncer de mama. 3. Rastreio de câncer de mama. 4. Estudo prospectivo. 5. Análise de prontuário médico. I. Daruich de Souza, Carla, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos que fazem dos desafios sua missão. Àqueles que buscam não só a cura de tantas doenças, mas também técnicas diagnósticas mais eficientes e tratamentos mais toleráveis e eficazes. Proporcionam o alívio da dor e a melhoria na qualidade de vida dos que precisam. Buscando, além de tudo, meios para que estas melhorias sejam acessíveis a todas classes sociais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por todas as bênçãos e desafios da vida. Também sou grata a Maria Santíssima.

Agradeço meus pais (José e Maristela) por todos os ensinamentos repassados ao longo da vida.

Sou grata a todos os meus antepassados que venceram desafios diários na busca pela sobrevivência.

Também devo gratidão a todos aqueles que fizeram ou fazem parte da minha vida e se tornaram importantes na minha formação pessoal e profissional.

Agradeço meu afilhado (Heitor) por nos iluminar com seu sorriso.

Agradeço ao meu irmão Renilton que despertou em mim o interesse pela realização deste mestrado.

Agradeço à Fundação São Francisco Xavier/ Hospital Marcio Cunha a oportunidade pela realização deste trabalho.

Sou grata à minha orientadora, Dra. Carla Daruich de Souza, que com dedicação e paciência tornou possível a realização deste projeto.

Agradeço ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares por me propiciar a chance de expandir minha formação.

RESUMO

LIMA, CÁTIA C.A. ***Avaliação dos possíveis benefícios do rastreamento do câncer de mama em mulheres entre 40 e 49 anos em Ipatinga, Minas Gerais.*** 2022. 101 p. Dissertação (Mestrado profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde) Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares-IPEN-CNEN. São Paulo, Brasil.

Apesar das evidências científicas que demonstram redução da mortalidade com a mamografia de rastreio, existem divergências em qual idade esse rastreio deve iniciar. No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda o rastreio a partir dos 50 anos. No entanto, no Brasil, cerca de 25 % dos casos de câncer de mama ocorre entre 40 e 49 anos. Esse trabalho tem como objetivo avaliar os benefícios do rastreio mamográfico em mulheres entre 40-49 anos na cidade de Ipatinga/ Minas Gerais. Para isso, foi utilizado como metodologia a busca retrospectiva de prontuários médicos no Hospital Marcio Cunha, entre 2008 e 2019. Foram estabelecidos dois grupos de estudo e comparado os resultados entre os mesmos: pacientes com diagnóstico de câncer a partir da mamografia de rastreio e pacientes diagnosticadas a partir da mamografia diagnóstica. O estudo demonstrou que, mulheres não rastreadas tiveram diagnósticos mais tardios; logo, a mortalidade foi 5 vezes maior, durante o período de coleta de dados. Mesmo entre os tumores biologicamente mais agressivos, a mamografia de rastreio possibilitou diagnósticos mais precoces. Além disso, mulheres que tiveram diagnóstico do câncer de mama por meio da mamografia de rastreio, tiveram maior possibilidade de preservação das suas mamas e menos linfadenectomias axilares. Foi criado um site divulgando os principais resultados do estudo. Além disto, foi realizado uma lista de recomendações cuja finalidade é despertar o interesse público por um serviço de vigilância ao câncer de mama que traga maior número de informações. Os resultados servem de argumento para ampliar o acesso à mamografia de rastreio a todas mulheres a partir dos 40 anos na cidade de Ipatinga (região do Vale do Aço) e estimular a reprodução deste trabalho em outras regiões em escalas maiores.

Palavras-chave: Mamografia; Câncer de mama; Rastreamento de câncer de mama; Estudo prospectivo; Análise de prontuário médico.

ABSTRACT

LIMA, Cátia C. A. ***Assessment of possible benefits of breast cancer screening in women aged 40 to 49 years in Ipatinga, Minas Gerais.*** 2022. 101 p. Dissertation (Professional Master's Program in Radiation Technology in Health Sciences)– Nuclear and Energy Research Institute - IPEN-CNEN. São Paulo, Brazil.

Despite the scientific evidence demonstrating a reduction in mortality with screening mammography, there are disagreements at what age this screening should start. In Brazil, the Ministry of Health recommends screening from the age of 50. However, in Brazil, about 25 % of breast cancer cases occur between 40 and 49 years of age. This study aims to evaluate the benefits of mammographic screening in women aged 40-49 years in the city of Ipatinga/Minas Gerais. For this, a retrospective search of medical records at Hospital Marcio Cunha was made between 2008 and 2019. Two study groups were established and used to compare results: patients diagnosed with cancer from screening mammography and patients diagnosed from diagnostic mammography. The study showed that unscreened women had later diagnoses; therefore, mortality was 5 times higher during the data collection period. Even among the most biologically aggressive tumors, screening mammography enabled earlier diagnoses with less harmful cancers. In addition, women who were diagnosed with breast cancer through screening mammography were more likely to have their breasts preserved and had fewer axillary lymphadenectomies. A website was created for publicizing the main results of the study. In addition, a list of recommendations was made whose purpose is to arouse public interest in a breast cancer surveillance service that provides more information and resources. The results serve as an argument to expand access to screening mammography to all women over 40 years of age in the city of Ipatinga (Vale do Aço region) and encourage the reproduction of this work in other regions on larger scales.

Keywords: Mammography, Breast cancer; Breast cancer screening; Prospective study; Medical record analysis

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVO	11
3 JUSTIFICATIVA	12
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
4.1 ANATOMIA DA MAMA	14
4.2. CÂNCER DE MAMA	16
<i>4.2.1 Fatores de risco relacionados ao câncer de mama:</i>	19
<i>4.2.2 Subtipos moleculares do câncer de mama</i>	22
<i>4.2.3 Tipos histológicos do câncer de mama</i>	24
<i>4.2.4 Estadiamento do câncer de mama</i>	26
4.3 MÉTODOS DE IMAGEM PARA DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA	30
4.4 A MAMOGRAFIA	32
4.5 O RASTREAMENTO NO MUNDO	38
4.6 RASTREIO DO CÂNCER DE MAMA: BENEFÍCIOS X RISCOS	44
5 METODOLOGIA	54
5.1 COMITÊ DE ÉTICA	54
5.2 LOCAL DO ESTUDO	54
5.3 DADOS PARA ANÁLISE	55
5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	58
5.5 O SITE PARA DIVULGAÇÃO	59
6 RESULTADOS	60
6.1 DOS DADOS	60
6.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA	62
6.3 O SITE	67
7 DISCUSSÃO	77
7.1 SOBRE OS RESULTADOS	77
7.2 LISTA DE RECOMENDAÇÕES	89
8 CONCLUSÃO	91
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92

1 INTRODUÇÃO

Nas mulheres o câncer mais frequente, excetuando o de pele não-melanoma, é o câncer de mama, representando 25 % dos casos. No mundo, o risco cumulativo de uma mulher, com idade de 74 anos, ter câncer de mama durante a vida é de 4,62 %. Nas regiões mais desenvolvidas, o risco sobe para 7,92 % e, nas regiões menos desenvolvidas, é de 3,25 %. No Brasil o risco é de 6,33 %, nos Estados Unidos de 10,3 %, no Canadá de 8,63 % e no Reino Unido, 10,15 % (1).

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que, para cada ano do triênio 2020/2022, sejam diagnosticados no Brasil 66.280 novos casos de câncer de mama, com um risco estimado de 61,61 casos a cada 100 mil mulheres (2).

A mamografia é o método de escolha para o rastreamento populacional do câncer de mama em mulheres assintomáticas e é o único exame associado a redução da mortalidade por esta doença. (3)

O principal benefício do rastreamento do câncer de mama é a redução da mortalidade. A mamografia também pode resultar em redução da morbidade, incluindo menos mastectomias, menos disseções axilares e menor uso de quimioterápicos comparados a mulheres não rastreadas (4, 5). Portanto, quanto mais cedo a doença for diagnosticada, melhor é o prognóstico e menos invasivas as soluções podem ser (6).

A incidência e a mortalidade por câncer de mama tendem a crescer progressivamente a partir dos 40 anos. 15 a 20 % dos casos de câncer de mama ocorre em mulheres entre 40 e 49 anos de idade (2). No entanto, o Ministério da Saúde recomenda que a mamografia seja realizada a cada 2 anos para mulheres entre 50 e 69 anos, com risco moderado para o câncer de mama. (7)

Recomendar o aumento de exames que envolvam radiação não é tarefa trivial, visto que o uso das radiações na medicina deve, de acordo com os princípios da proteção radiológica, ser justificado. Ou seja, deve haver um benefício direto que justifique o possível detrimento que a radiação pode causar.

Trabalhos que verifiquem a necessidade da mudança de idade para o início do rastreamento são de extrema importância e podem levar a mudanças de políticas públicas.

2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho visa comparar mulheres que tiveram diagnóstico de câncer de mama por meio da mamografia diagnóstica (sintomáticas) *versus* mamografia de rastreio, na idade entre 40 e 49 anos.

A confirmação do benefício do rastreio, nesta faixa etária, pode servir de argumento para ampliar o acesso à mamografia de rastreio a todas as mulheres, a partir dos 40 anos, na cidade de Ipatinga (região do Vale do Aço), e estimular a reprodução deste trabalho em outras regiões com escalas maiores.

Os objetivos específicos deste trabalho são:

- Analisar e selecionar pacientes a partir dos prontuários médicos;
- Estabelecer dois grupos de comparação entre pacientes diagnosticadas com câncer de mama entre 40 e 49 anos de idade. Um grupo corresponde a mulheres diagnosticadas a partir do rastreio mamográfico e o outro agrupa os casos de mulheres já sintomáticas submetidas a mamografia diagnóstica:
- Comparar entre estes dois grupos, os achados relativos ao estadio da doença ao diagnóstico, óbitos durante o período de acompanhamento e tratamento instituído;
- Tirar conclusões a partir de análise estatística;
- Compilar uma lista de recomendações a partir dos resultados encontrados;
- Divulgar os resultados desse estudo em site próprio, de maneira gratuita.

3 JUSTIFICATIVA

Apesar de cerca de 25 % dos casos de mama serem diagnosticados em mulheres entre 40 e 49 anos de idade, o Ministério da Saúde recomenda que o rastreio seja realizado apenas a partir dos 50 anos, a cada 2 anos, em mulheres de risco moderado. No entanto, a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), a Federação Brasileira de Ginecologistas e Obstetras (FEBRASGO) e o Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), recomendam o rastreio a partir dos 40 anos com intervalo anual, em mulheres de risco moderado.

A análise do estudo proposto permitirá avaliar se existe ganho em iniciar o rastreio do câncer de mama em mulheres a partir dos 40 anos. Se a resposta for positiva, isso implicará em um estímulo à repetição do estudo em níveis nacionais podendo alterar a faixa etária para o início do rastreio do câncer de mama. O diagnóstico da doença em fase inicial pode poupar recursos financeiros, já que o tratamento se torna menos agressivo, e aumenta as possibilidades terapêuticas. Além disto, com o aumento da sobrevida, essas mulheres podem voltar a contribuir economicamente com a sociedade.

As contribuições pretendidas são:

- Impacto: Excluindo o câncer de pele, o câncer de mama é o mais prevalente entre as mulheres e ocorre em cerca de 25 % das mulheres entre 40-49 anos de idade. Nesta faixa etária, o Ministério da Saúde, não recomenda o rastreio do câncer de mama com a justificativa dos prejuízos suplantarem os benefícios. O estudo visa encontrar benefícios que justifiquem o rastreio a partir dos 40 anos e incentivar novos estudos em um grupo populacional maior para respaldar o início do rastreio mais precoce. Trata-se de uma questão de extrema relevância em termos de saúde pública, tendo em vista a alta incidência do câncer de mama na faixa etária em questão.
- Aplicabilidade: o recurso técnico (mamografia) utilizado com o fim de realizar a detecção precoce do câncer de mama pode ser aplicado em todo território nacional e estudos como este podem ser reproduzidos em toda unidade federativa do Brasil
- Inovação: a maioria dos estudos concentram-se nos prejuízos (sobrediagnóstico, falsos positivos, câncer radioinduzido) que o rastreio do

câncer de mama pode causar entre os 40-49 anos e na menor eficácia para redução da mortalidade nesta faixa etária. Poucos são os estudos que tem como proposta avaliar outros benefícios que o rastreamento pode proporcionar como, por exemplo, tratamentos menos agressivos e onerosos e ganho de anos vividos.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Anatomia da mama

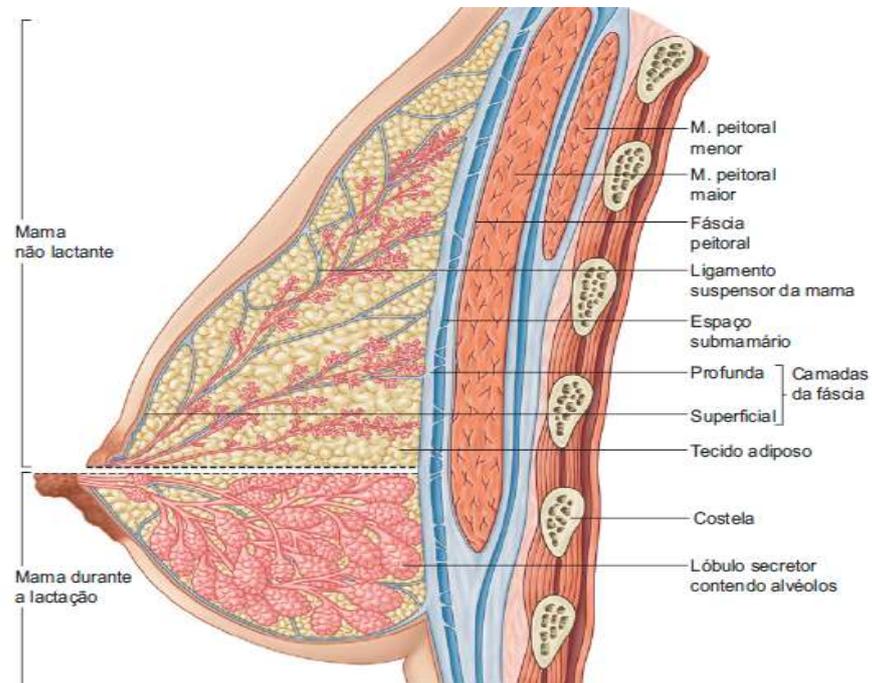
A mamas são glândulas destinadas primordialmente à secreção de leite para nutrir o recém-nascido. Situa-se ventralmente aos músculos peitoral maior, serrátil anterior e oblíquo externo. Geralmente estende-se da segunda à sexta costela e do esterno à linha axilar média (8)(9).

A mama é constituída de três estruturas principais: pele, tecido subcutâneo e tecido mamário, com este último compreendendo tanto o parênquima quanto o estroma. O estroma fibroso que envelopa estas estruturas é denominado ligamento de Cooper (figura 1) (8)(9).

O parênquima é dividido em 15 a 20 segmentos que convergem no mamilo num arranjo radial. Os ductos coletores que drenam cada segmento têm 2 mm de diâmetro, com seios lactíferos subareolares de 5 a 8 mm de diâmetro. Aproximadamente 10 ductos coletores principais abrem no mamilo. A nomenclatura do sistema ductal é variada. O sistema de ramificação pode ser nomeado de forma lógica, começando-se pelos ductos coletores no mamilo e estendendo-se até os ductos que drenam cada alvéolo. Cada ducto drena um lobo constituído de 20 a 40 lóbulos. Cada lóbulo consiste de 10 a 100 alvéolos ou unidades secretoras tubulossaculares. O estroma e o tecido subcutâneo da mama contêm tecido adiposo, tecido conectivo, vasos sanguíneos, nervos e canais linfáticos (figura 2) (8)(9).

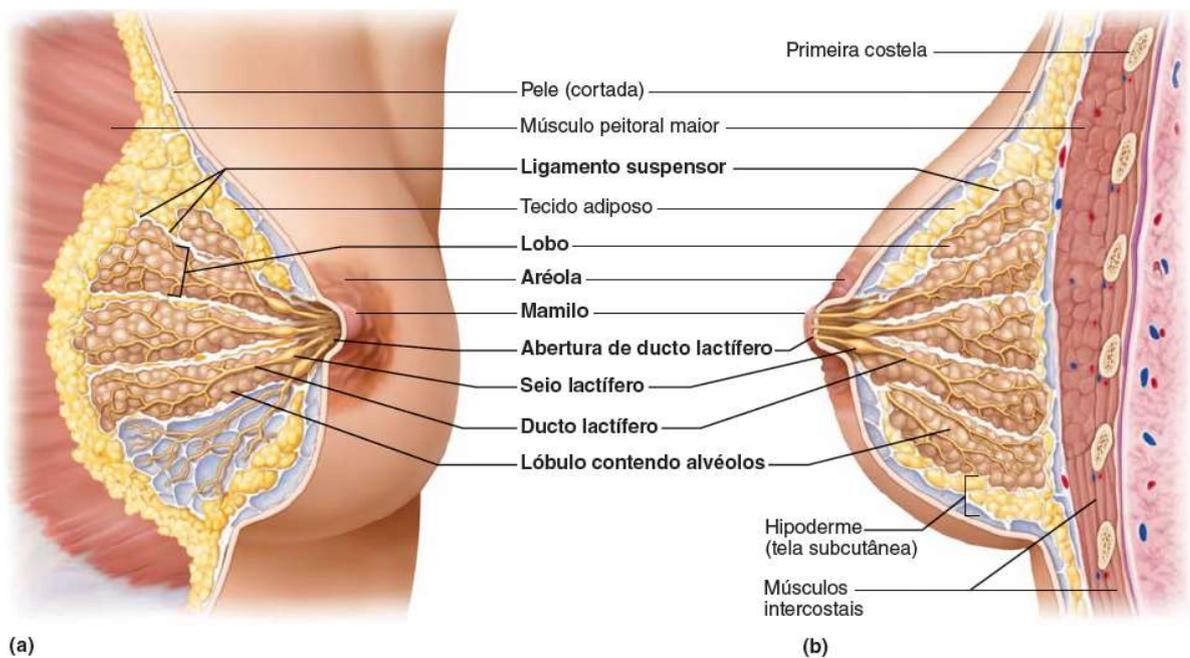
O principal suprimento sanguíneo da mama deriva da artéria mamária interna e da artéria torácica lateral. Os ramos perfurantes anteriores da artéria mamária interna suprem aproximadamente 60 % da mama, principalmente a parte medial e central. A artéria torácica lateral supre aproximadamente 30 % da mama, principalmente o quadrante supero lateral. As principais veias envolvidas na drenagem venosa da parede torácica e da mama são ramos perfurantes da veia torácica interna, tributárias da veia axilar e ramos perfurantes das veias intercostais posteriores (8)(9). A vista anterior e o corte sagital podem ser vistos na figura 2.

Figura 1: Estruturas da mama e sua diferenciação durante a lactação.



Fonte: Adaptado de DRAKE, R. L et al., 2015.

Figura 2: (a) Vista anterior de uma mama parcialmente dissecada. (b) Corte sagital de uma mama.



Fonte: Adaptado de MARIEB, E. N., 2014

4.2. Câncer de mama

A apresentação clínica do câncer de mama pode variar desde formas microinvasivas até altamente metastáticas. A grande maioria dos cânceres de mama pertence à classe dos carcinomas originados do epitélio de lóbulos e ductos da glândula. O carcinoma invasivo encontra-se frequentemente associado a focos de carcinoma *in situ* e com lesões hiperplásicas atípicas, sugerindo que essas lesões possam representar lesões precursoras do câncer. Os lóbulos do tipo I de nulíparas, menos ramificados e mais celularizados, são mais sujeitos a transformações malignas, em comparação com o lóbulo do tipo III das múltiparas, mais diferenciados. (10)

Didaticamente, o processo de carcinogênese pode ser dividido em 3 etapas: iniciação, promoção e progressão. (10)

A iniciação neoplásica ocorre em uma única célula (provavelmente tronco), que passa a se caracterizar pelo desequilíbrio entre seus processos de formação e morte (com predomínio do primeiro) e pelas condições específicas às células transformadas de invadir os tecidos adjacentes, embolizar por via linfática ou venosa, impactar em outro órgão à distância, onde pode passar a se multiplicar e sobreviver. (11)

A fase de iniciação depende da atuação de fatores carcinogênicos sobre a célula alvo lesando seu conteúdo de DNA nuclear, promovendo alteração na regulação de seu ciclo celular e gerando um clone celular modificado. A célula, assim iniciada, sofre modificação na sua carga genética e a transmite às células-filha. (11)

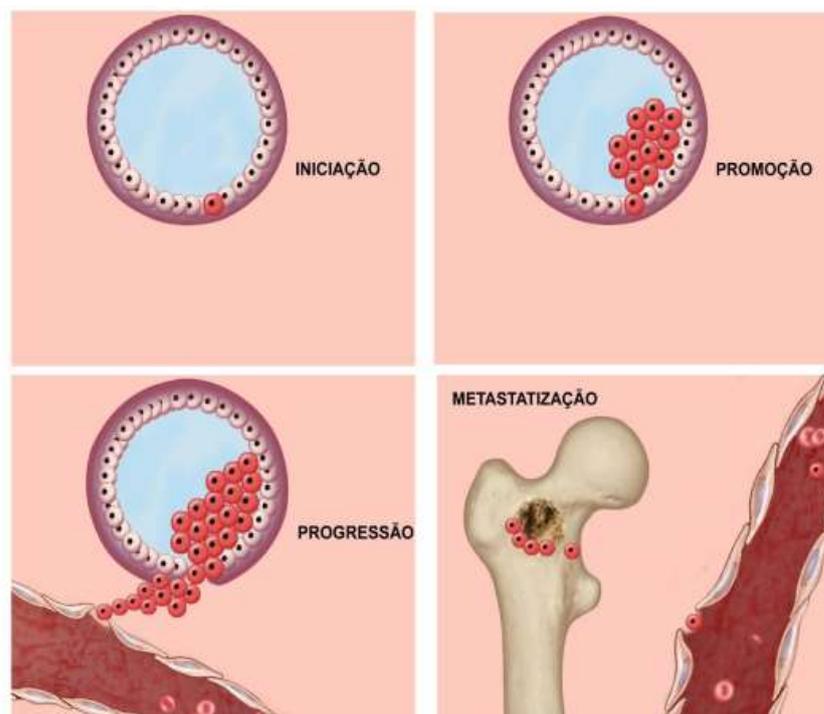
Todo câncer de mama tem origem genética e os mecanismos iniciadores são dois: perda de ação de genes supressores (mais frequente) e ativação de proto-oncogenes. (11)

Uma vez submetidas às alterações iniciadoras, as células geneticamente modificadas passam a se multiplicar, podendo ser estimuladas por fatores promotores. Entre os fatores promotores mais importantes da carcinogênese mamária estão os hormônios esteroides, cuja potência de ação sobre a mama é dependente do estágio de amadurecimento e diferenciação da unidade ductolobular. (11)

Os estrogênios são reconhecidos como sendo os principais agentes estimuladores da proliferação celular mamária. Seu mecanismo de atuação parece ser primordialmente indireto, interagindo com outros hormônios e fatores de crescimento do epitélio e do estroma. (11)

A fase de progressão manifesta-se depois que as células neoplásicas já se desenvolveram a ponto de formar um tumor inicial e lograram invadir a membrana basal sub-epitelial e atingir o estroma subjacente. A invasão é a passagem de um carcinoma “in situ” para infiltrativo. Isso depende da interação entre as células malignas e a matriz extracelular, com as células tendo de atravessar a membrana basal e atingir o estroma intersticial. A partir daí, existe condição de acesso aos vasos linfáticos e/ou sanguíneos e de metastatizar. (Figura 3) (11)

Figura 3: História natural do câncer de mama.



Fonte: Adaptado do Manual de Orientação Mastologia/FEBRASGO/ 2010

Nas últimas duas décadas, o número total de pessoas diagnosticadas com câncer quase dobrou, passando de cerca de 10 milhões em 2000 para 19,3 milhões em 2020. Hoje, uma em cada cinco pessoas em todo o mundo desenvolverá câncer durante a vida. As projeções sugerem que o número de pessoas diagnosticadas com câncer aumentará ainda mais nos próximos anos, e será quase 50 % maior em 2040 do que em 2020. (12)

O número de mortes por câncer também aumentou, de 6,2 milhões em 2000 para 10 milhões em 2020. Mais de uma em cada seis mortes é devido ao câncer. (12)

O câncer de mama ultrapassou o câncer de pulmão como o câncer mais comumente diagnosticado e a quinta causa de morte por câncer no mundo, com uma estimativa de 2,3 milhões de casos e 685.000 mortes em 2020, e os casos devem chegar a 4,4 milhões em 2070. Entre as mulheres, o câncer de mama foi responsável por aproximadamente 24,5 % de todos os casos de câncer e 15,5 % das mortes por câncer, ocupando o primeiro lugar em incidência e mortalidade na maioria dos países do mundo em 2020. (13)

No Brasil, o câncer de mama é também o tipo de câncer mais incidente em mulheres de todas as regiões, após o câncer de pele não melanoma. As taxas são mais elevadas nas regiões mais desenvolvidas (Sul e Sudeste) e a menor é observada na região Norte. Em 2021, foram estimados 66.280 casos novos da doença. (14)

Na mortalidade proporcional por câncer em mulheres, em 2019, os óbitos por câncer de mama ocuparam o primeiro lugar no país, representando 16,1 % do total. Esse padrão é semelhante para as regiões brasileiras, com exceção da região Norte, onde os óbitos por câncer de mama ocupam o segundo lugar, com 13,2 %. Os maiores percentuais de mortalidade por câncer de mama foram os do Sudeste (16,9 %) e Centro-Oeste (16,5 %), seguidos pelo Nordeste (15,6 %) e Sul (15,4 %) (15).

O aumento da incidência do câncer de mama não é surpreendente, pois tem havido, na maioria dos países, um aumento no número de mulheres expostas aos principais fatores de risco do câncer de mama. Estes fatores estão relacionados ao aumento da expectativa de vida, menor idade da menarca, idade avançada da primeira gravidez, menos gestações, períodos mais curtos ou nenhum período de amamentação e menopausa tardia. Outros fatores de risco para o câncer de mama são o aumento da obesidade, consumo de álcool, dieta rica em gorduras, sedentarismo e terapia de reposição hormonal (TRH). (16)

Menos de 10 % dos cânceres de mama são atribuídos a herança genética. O câncer de mama é mais comumente associado ao meio ambiente, características reprodutivas e estilo de vida, alguns deles são fatores de risco potencialmente modificáveis. (17)

A fração de casos de câncer de mama atribuíveis ao estilo de vida e fatores ambientais no Reino Unido foi estimada em 26,8 % em 2010. (16)

Em geral, os países desenvolvidos possuem maior proporção de carcinoma de mama em relação aos países em desenvolvimento, o que pode ser atribuído ao estilo de vida e fatores reprodutivos. No entanto, apesar dos países em desenvolvimento terem menor proporção há também déficits em relação ao rastreio e atrasos para se iniciar o tratamento e, logo, a mortalidade é maior. (17)

4.2.1 Fatores de risco relacionados ao câncer de mama:

⇒ Fatores relacionados ao estilo de vida, fatores ambientais e reprodutivos

O efeito carcinogênico do estrogênio pode ser compreendido em 2 caminhos. O primeiro envolve ativação de sinais, através de receptores de estrogênio, que alteram expressões genéticas, aumentando a proliferação e, portanto, a probabilidade de mutações. O segundo mecanismo envolve o metabolismo oxidativo, causando danos no DNA. Logo, a exposição prolongada do estrogênio pode aumentar o risco do desenvolvimento do câncer de mama. (17)

Estudos mais antigos sugeriram que mulheres com menarca precoce possuem risco aumentando para o desenvolvimento do câncer de mama durante suas vidas. Isto pode dever-se ao início mais cedo de ciclos ovulatórios e conseqüentemente maior exposição ao estrogênio. (17)

Chapelon e colaboradores, em uma análise de 20 estudos, estimaram que a cada gestação a termo, há uma redução de 3 % no risco de câncer de mama na pré menopausa e de 12 % nos pós menopausa (17). Entretanto, este efeito protetor a longo prazo é precedido por um efeito adverso a curto prazo durante os primeiros 5 anos após o parto, devido aos efeitos hormonais estimulatórios durante a gravidez e amamentação (17).

Parece provável que primigestas com maior idade possam abrigar lesões pré-cancerosas precoces. Um mecanismo pelo qual podem ser estimulados é o resultado de processos imunológicos que ocorrem durante a involução mamária pós-parto. (16)

A amamentação tem sido associada à redução do risco do câncer de mama devido ao estado hipoestrogênico que confere. Em um estudo de 2002, para cada

12 meses de amamentação, o risco de câncer de mama pré menopausa foi reduzido em 4 %. (17)

O uso combinado de estrogênio e progesterona na formulação de terapia de reposição hormonal demonstrou claro aumento no risco de câncer de mama. O Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia recomenda que, em caso de reposição hormonal, deve-se ser feito na menor dose possível após discussão sobre riscos e benefícios e alternativas. (17)

O mecanismo que relaciona a obesidade ao aumento do risco de câncer de mama está relacionado à insulina e fatores de crescimento *insulin-like* (IGF), os quais são mitógenos e proteínas antiapoptóticas. Além do mais, o estado de hiperinsulinemia crônica diminui os níveis de globulinas ligadoras aos hormônios sexuais, aumentando os níveis de estrogênio circulante. (17)

A atividade física regular diminui o risco de câncer de mama. Em adição, a redução do risco tende a ser maior com maior número de horas de atividade física praticada. A atividade física reduz a gordura corporal levando a redução da conversão periférica de andrógenos em estrogênio pelas aromatases. Além disso, a atividade física pode aumentar os níveis de globulina ligadoras de hormônios sexuais, reduzindo a quantidade total de estrogênio circulante. O exercício físico também reduz os níveis de insulina e fatores de crescimento (17). Atividade física melhora a sensibilidade à insulina, função / vigilância imunológica e capacidade de defesa antioxidante (16). Fortes dados observacionais indicam que o ganho de peso no período pré-menopausa e o excesso de peso ou obesidade após a menopausa aumentam o risco de câncer de mama. Em uma metanálise, Renehan e colegas estimaram que para cada aumento de 5 kg/m² no Índice de Massa Corpórea (IMC), o risco de câncer de mama aumentava 12 %. (16)

A ingestão de carne vermelha durante a vida adulta pode estar associada ao aumento do risco de câncer de mama, provavelmente devido a ingestão de produtos carcinogênicos e aumento da ingestão de hormônios exógenos oferecido em alguns rebanhos. (17)

O álcool pode alterar os níveis hormonais pelo aumento dos níveis circulantes de estrogênio, através da supressão do metabolismo hepático. O álcool também suprime o sistema imunológico e inibe a reparação do DNA. (17)

Estudos mais recentes têm sugerido que o tabagismo pode aumentar o risco de câncer de mama. (17)

Pacientes que tiveram irradiação torácica antes dos 25 anos, devido linfoma de Hodgkin, tem o risco aumentado para câncer de mama em 29 % até a idade de 55 anos. (17)

⇒ Fatores de risco relacionados à própria mama

Hiperplasia ductal atípica e hiperplasia lobular atípica aumentam o risco de câncer de mama em 4 vezes em comparação a mulheres que não possuem tal alteração. (17)

O carcinoma lobular in situ é encontrado em 0,5 a 4 % das biópsias de mama com lesão benigna. Representa um marcador de alto risco para câncer de mama e confere um risco aumentado de 20 a 25 % no decorrer da vida. (17)

⇒ Fatores genéticos

Aproximadamente 10 % dos cânceres de mama podem ser atribuídos a mutações genéticas. As mutações dos genes BRCA1 e BRCA2, localizadas nos cromossomos 17 e 13, respectivamente, são responsáveis pela maioria dos cânceres de mama hereditários autossômicos dominantes. BRCA1 e BRCA2 são genes humanos que produzem proteínas supressoras de tumor. Essas proteínas ajudam a reparar o DNA danificado e desempenham um papel na garantia da estabilidade do material genético da célula. A mutação destes genes é mais comum em certos grupos populacionais. Geralmente acometem mulheres mais jovens. (17)

Embora mutações nocivas em BRCA 1 e BRCA 2 sejam responsáveis pelo câncer de mama em quase 50 % das famílias com múltiplos casos de câncer de mama, várias mutações em outros genes têm sido associadas a riscos aumentados de câncer de mama. Na Síndrome de Li Fraumeni (mutação do gene p53) aproximadamente 1 % das mulheres diagnosticadas com câncer de mama antes dos 40 anos e 4 % daquelas diagnosticadas antes dos 30 anos tem mutação no gene supressor p53. Estas pacientes têm risco aumentado para múltiplos tumores: leucemias, sarcomas, tumores cerebrais e câncer de mama (17).

Na Síndrome de Cowden, ocorre mutações no gene supressor tumoral-PTEN. Está associado a múltiplos hamartomas, câncer de endométrio e mama (17)

Há outros genes de baixa penetrância relacionados ao risco aumentado para câncer de mama. Estes genes estão associados ao reparo no DNA e controle do ciclo celular. Estes incluem os genes ATM, BRIP1, CHEK2, PALB2 e RAD50 (17).

4.2.2 Subtipos moleculares do câncer de mama

O carcinoma de mama é uma doença heterogênea. Em 2000, cinco subtipos moleculares de câncer de mama foram reconhecidos com base nos padrões de expressão gênica. A classificação em 5 subtipos baseia-se na expressão de quatro marcadores: receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP), receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER 2) e Ki-67 (índice de proliferação). São eles: (18)(19)

- luminal A (RE positivo e / ou RP positivo / HER 2-negativo / baixo Ki-67),
- luminal B (RE positivo e / ou RP positivo / HER 2-negativo / alto Ki-67),
- HER 2-positivo/ luminal B (RE e / ou RP-positivo / Superexpressão de HER 2 / qualquer Ki-67),
- HER 2-positivo não luminal (receptores hormonais negativos / superexpressão de HER 2)
- triplo negativo (receptores hormonais e HER 2-negativo)

O valor de corte recomendado para interpretação dos receptores hormonais é de > 1 % de células tumorais com coloração nuclear positiva, de intensidade moderada a intensa. Para interpretação imuno-histoquímica do HER 2, foi adotado o valor de corte em > 30 % de células tumorais invasivas com coloração membranosa forte (3+), marcando toda a circunferência da célula. Os tumores que exibem coloração moderada em > 30 % das células ou forte em < 30 % das células são referidos como indeterminados (2+) e devem ser reavaliados empregando-se o método de amplificação gênica (hibridação *in situ* por fluorescência [FISH], hibridação *in situ* colorimétrica [CISH] ou hibridação *in situ* prata [SISH]). (20)

Os tumores luminais representam a maioria dos casos (luminal A: 40 %, luminal B: 20 %, triplo negativos: 15-20 %, HER 2 positivo: 10-15 % (10)

Entre os tumores receptor hormonal positivo (luminais), os tumores luminais B podem ou não superexpressar o HER 2 e, se o HER 2 for negativo, o valor de corte do Ki-67 é de 20 %. O valor de corte do Ki-67 permanece como sujeito de

intenso debate, com o limite para luminal A sendo estendido para 20 a 29 % de acordo com o consenso de St. Gallen de 2015. (21)

O subtipo luminal A está significativamente associado a cânceres de baixo grau. O indicador de Ki-67, um antígeno nuclear expresso em células em proliferação, reflete a taxa de proliferação de tumores malignos. O baixo índice Ki-67 é a principal razão pela qual os cânceres luminais A representam tumores de baixo grau e melhor prognóstico (18).

O índice de proliferação (Ki-67) é o principal indicador usado para diferenciar os subtipos luminal A e luminal B (HER 2-negativo), os quais requerem diferentes opções de tratamento. (18)

Tumores luminais A estão associados a tumores menores (56 %), grau histológico 1 ou 2 (76,8 %), ausência de metástase axilar (61 %), ausência de invasão angio linfática (66 %) e menor associação com carcinoma ductal *in situ* extenso. Estão associados a menor recorrência e maior intervalo de tempo livre de doença quando comparado a outros subtipos tumorais. Os tumores luminais B apresentam maior risco de recorrência em comparação aos tumores luminais A (24,5 % x 12,1) e possuem maior tropismo pelo osso (56 % x 37,6 %) (21). Os tumores luminais possuem maior recorrência óssea, enquanto que os não luminais apresentam maior recorrência visceral (19).

Tumores triplo negativo geralmente acometem mulheres mais jovens, possuem maior Ki-67 e maior grau tumoral. Neste grupo, há maior incidência de mutação dos genes BRCA1 e 2. Apresentam maior taxa de recorrência, com significativa menor tempo de sobrevida livre de doença. (21)

Grandes estudos de base populacional relataram uma frequência maior de cânceres de mama triplo negativo entre mulheres na pré-menopausa. Maior incidência também é encontrada em mulheres afro-americanas quando comparadas com mulheres não afro-americanas. (19)

Os cânceres de mama triplo negativos têm um padrão de recidiva metastática distinto dos cânceres luminais. Em relação ao momento, eles são mais propensos a metastatizar durante os primeiros 3 anos de acompanhamento. O risco de recorrência diminui depois disso, ao contrário dos cânceres luminais A que apresentam uma taxa mais consistente durante o acompanhamento. (19)

Em relação à localização das metástases, os cânceres de mama triplo negativo desenvolvem metástases viscerais, notadamente cérebro e pulmão, mais

frequentemente do que os cânceres luminais, mas desenvolvem menos frequentemente metástases ósseas e de linfonodos axilares. (19)

Tumores HER 2 positivo, independente se luminal B ou não, estão mais associados a tumores maiores, maior grau tumoral, presença de doença nodal, invasão vascular linfática presente, multifocalidade/ multicentricidade, maior taxa de recorrência. (18)(21)

Embora o rastreamento detecte principalmente cânceres de crescimento lento, receptor hormonal positivo e HER 2 negativo, os achados também indicam que uma proporção substancial de câncer de mama HER 2 positivo e triplo negativo (TN) pode ser detectada por rastreamento. Os cânceres HER 2 positivo e triplo negativo, detectados na triagem, são diagnosticados em um estágio anterior, e seu prognóstico é muito melhor em comparação àqueles detectados pelos sintomas. (22)(23)

Em contrapartida, em um estudo chinês, foi registrado tumores de subtipo luminal A com grau histológico I e II, diagnosticadas em estágio III ou IV. Isso pode ser devido ao atraso no diagnóstico. (18)

4.2.3 Tipos histológicos do câncer de mama

A Agência Internacional de Pesquisa sobre o Cancer (IARC) lançou em julho de 2012 a 4ª edição do livro “Classificação de Tumores da Mama da Organização Mundial da Saúde (OMS)”. Os tipos histológicos do câncer de mama foram classificados em: (20)

- a) Carcinoma micro invasivo
- b) Carcinoma mamário invasivo/ carcinoma ductal invasivo sem outra especificação (SOE)
- c) Carcinoma lobular invasivo
- d) Carcinoma tubular
- e) Carcinoma cribiforme invasivo
- f) Carcinoma medular
- g) Carcinoma mucinoso
- h) Carcinoma com diferenciação em células em anel de sinete
- i) Carcinoma micropapilar invasivo
- j) Carcinoma com diferenciação apocrina

k) Carcinoma metaplásico sem tipo especial

Tipos raros de carcinoma invasivo da mama são:

- a) Carcinoma com elementos neuroendócrinos
- b) Carcinoma secretor
- c) Carcinoma papilar invasivo
- d) Carcinoma de células acinares
- e) Carcinoma mucoepidermoide
- f) Carcinoma oncocítico
- g) Carcinoma ricos em lipídeos
- h) Carcinoma de células claras rico em glicogênio
- i) Carcinoma sebáceo
- j) Tumores tipo glândula salivar/ anexos cutâneos

A quinta edição da série de classificação de tumores da OMS, publicada em 2020, é uma atualização da quarta edição publicado em 2012. As principais modificações relativas à classificação dos tumores foram: (24)

- O carcinoma de mama medular/com aspectos medulares e ricos em infiltrado linfocitário foram agrupados como pertencendo ao subtipo histológico denominado na nova edição da classificação como carcinoma invasivo da mama do tipo não especial com padrão medular ou aspecto basal símile;
- Carcinomas raros: rico em lipídeos, de células claras rico em glicogênio, sebáceo, pleomórfico, coriocarcinoma, células gigantes osteoclasto simile foram reconhecidos como carcinomas raros do tipo não especial;
- Carcinoma inflamatório e carcinoma bilateral também foram reconhecidos como subtipos especiais;
- Reconhecido e inserido o cistoadenocarcinoma mucinoso;
- Verdadeiro carcinoma neuroendócrino primário foi dividido em de pequenas células e grandes células. Também há o carcinoma com diferenciação neuroendócrina.

O tipo histológico mais comum é o carcinoma mamário invasivo sem outra especificação, que representa de 70 a 80 % de todos os tumores de mama, seguido pelo carcinoma lobular infiltrante, com cerca de 5 a 15 %, e pelos outros tipos histológicos (10).

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) é uma proliferação neoplásica confinada ao sistema ducto lobular, caracterizada por atipia citológica e tendência inerente, mas não obrigatória, para progressão para carcinoma invasor. Antes dos programas de triagem mamográfica, correspondiam a 2-3 % dos tumores palpáveis da mama. Atualmente, 80-85 % dos CDIS são detectados pela mamografia (10).

4.2.4 Estadiamento do câncer de mama

O estadio e o grau histológico são indicadores prognósticos tradicionais e base do tratamento individualizado. A descoberta de vários subtipos clínico-patológicos de carcinoma de mama levou a uma melhor compreensão da biologia molecular e do risco de recorrência (18).

A revisão da oitava edição da classificação de tumor primário (T) linfonodos regionais (N) e metástase (M) (TNM) da *American Joint Commission of Cancer* (AJCC) para câncer de mama foi determinada por uma equipe multidisciplinar de especialistas e implementada em 01/01/2018 (25).

Os especialistas reconheceram a necessidade de incorporar fatores biológicos, como grau do tumor (os tumores que se assemelham muito ao tecido normal são bem diferenciados e os que estão longe do normal são pouco diferenciados), taxa de proliferação, expressão dos receptores de estrogênio e progesterona, expressão do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER 2) e painéis prognósticos de expressão gênica no sistema de estadiamento. Esses fatores permitem a determinação precisa do prognóstico e a seleção da terapia sistêmica; logo, estão afetando cada vez mais o manejo loco-regional. Os especialistas também reconheceram que grande parte do mundo não tem acesso a análises confiáveis desses fatores. A base anatômica da classificação do estadiamento TNM é relevante em todo o mundo, mas o estadiamento baseado exclusivamente em fatores anatômicos permanece especialmente relevante quando os marcadores biológicos, não estão rotineiramente disponíveis. Além disso, a continuação do uso do estadiamento TNM anatômico fornece continuidade

com o passado e permite que os pesquisadores do câncer de mama comparem grupos de pacientes que foram tratados em diferentes épocas no último meio século. O estadiamento TNM também permite que os pesquisadores atuais se comuniquem usando uma linguagem padronizada que reflete a carga tumoral. (25)

Definição T do tumor primário é definida pelos mesmos critérios, independentemente destes critérios serem clínicos (c), patológicos(p) ou ambos. Sendo que a classificação patológica deve ser a definitiva para a classificação do tamanho da lesão (tabela 1). (25)

Tabela 1: Definição do tumor primário (T)

Código	Crítérios
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidencia de tumor primário
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Doença de Paget do mamilo sem associação com carcinoma invasor e/ou <i>in situ</i>
T1mic	Tumor com ≤ 1 mm de maior dimensão
T1	Tumor com ≤ 20 mm de maior dimensão
T2	Tumor com >20 mm, mas ≤ 50 mm de maior dimensão
T3	Tumor >50 mm de maior dimensão
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão direta para a parede torácica e/ou para pele (ulceração ou nódulos macroscópicos)
T4d*	Carcinoma inflamatório

*Carcinoma inflamatório é uma entidade clínico patológica caracterizada por eritema e edema de pele, apresentando êmbolos neoplásicos linfáticos envolvendo 1/3 ou mais da pele da mama

Fonte: Oitava edição da classificação de câncer de mama (TNM) da *American Joint Commission of Cancer (AJCC)*

A tabela 2 demonstra a definição clínica dos linfonodos regionais e a tabela 3 demonstra a definição patológica. A tabela 4 se refere a definição de metástase à distância. Tabela 5, demonstra estadiamento TNM (25)

Tabela 2: Definição clínica dos linfonodos regionais (cN)

Código	Critérios
cNx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados (p.ex., previamente removidos)
cN0	Ausência de metástase em linfonodos regionais (por imagem ou exame clínico)
cN1	Metástase em linfonodos axilares ipsilateral, móveis, dos níveis I e II
cN2	Metástase em linfonodos axilares ipsilaterais níveis I e II, clinicamente fixos ou coalescidos entre si
cN3	Metástase em linfonodos infraclaviculares do nível III, com ou sem envolvimento dos linfonodos níveis I e II ou metástase da cadeia mamária interna ou metástase supraclavicular ipsilaterais

Fonte: Oitava edição da classificação de câncer de mama (TNM) da *American Joint Commission of Cancer (AJCC)*

Tabela 3: Definição patológica dos linfonodos regionais (pN)

Código	Critérios
pNx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados (p.ex., não removidos para estudo patológico ou removidos anteriormente)
pN0	Ausência de metástase em linfonodos regionais ou presença apenas de células tumorais isoladas
pN1mi	Micrometástase (maior que 0,2 mm, mas menores que 2 mm)
pN1	Metástase em 1 a 3 linfonodos axilares (com pelo menos 1 macrometástase), e/ou linfonodos mamários internos clinicamente negativos com micrometástase ou macrometástase por meio da biópsia do linfonodo sentinela
pN2	Metástase em 4 a 9 linfonodos axilares (com pelo menos 1 macrometástase), ou linfonodos mamários internos ipsilaterais positivos por imagem
pN3	Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares ou metástase para linfonodos infraclaviculares (nível III) ou metástase em linfonodo supraclavicular ipsilateral ou metástase em linfonodos mamários internos + linfonodos axilares

Fonte: Oitava edição da classificação de câncer de mama (TNM) da *American Joint Commission of Cancer (AJCC)*

Tabela 4: Definição de metástase a distância (M)

Critérios	
M0	Sem evidencia radiológica ou clínica de metástase a distancia
M1	Metástase à distância detectadas por meios clínicos e radiográficos e/ou metástases histologicamente comprovadas.

Fonte: Oitava edição da classificação de câncer de mama (TNM) da *American Joint Commission of Cancer (AJCC)*

Tabela 5: Estadiamento anatômico (TNM)

Estadio	Tumor (T)	Linfonodos (L)	Metástase (M)
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	Qualquer T	N3	M0
Estadio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: Oitava edição da classificação de câncer de mama (TNM) da *American Joint Commission of Cancer (AJCC)*

A escolha da melhor associação das terapias leva em consideração o estadiamento clínico anatômico e/ou patológico, o tipo histológico, a presença de

receptores de estrogênio e progesterona, a superexpressão do HER 2 no tumor e o estado de saúde da paciente (26).

O tratamento do câncer de mama classifica-se como sistêmico, quando se utilizam quimioterapia, hormonioterapia e/ou terapia-alvo; cirúrgico, radical ou conservador; e radioterápico. Quando realizado antes da cirurgia curativa, o tratamento sistêmico é chamado de neoadjuvante e tem por objetivo eliminar possíveis micro metástases, que são células que escapam da mama para outros lugares do corpo, reduzir o tamanho do tumor para facilitar a realização da cirurgia da mama, aumentar as possibilidades de tratamento cirúrgico conservador da mama e avaliar in vivo a sensibilidade do tumor ao tratamento sistêmico. As cirurgias podem ser conservadoras, quando apenas uma parte da mama é retirada, ou radicais, quando toda a mama é retirada, sendo possível realizar, posteriormente, a reconstrução mamária. (26)

Após a cirurgia curativa, o tratamento adjuvante sistêmico e/ou local também tem por objetivo eliminar possíveis micro metástases. A radioterapia, quando indicada, é realizada após o procedimento cirúrgico. Por último, o tratamento paliativo é realizado em pacientes com metástases, visando à melhoria da qualidade vida. (26)

4.3 Métodos de imagem para diagnóstico do câncer de mama

A mamografia é o método de escolha para o rastreamento populacional do câncer de mama em mulheres assintomáticas e é o único exame associado à redução da mortalidade por esta doença. (3)

O ultrassom de mamas não deve ser utilizado para rastreio do câncer de mama devido às suas limitações na detecção e caracterização de calcificações, distorções arquiteturais e nódulos localizados em áreas nas quais predominem tecido adiposo. Mas é um exame adicional importante para complementar a mamografia em pacientes com mamas densas. (3)

Já a ressonância magnética de mama, devido sua maior sensibilidade, é utilizada em mulheres com alto risco para câncer de mama. Mas em mulheres de risco moderado, este exame não é utilizado sistematicamente devido menor especificidade e maior custo em comparação à mamografia. (3)

A tomossíntese de mama digital é uma tecnologia de imagem recente que foi desenvolvida para lidar com as limitações da mamografia 2D convencional. As limitações da mamografia padrão são bem conhecidas e incluem sensibilidade reduzida em mamas densas. Este exame tem a capacidade de reduzir a sobreposição do tecido mamário revelando lesões que, de outra forma, não seriam vistas. Desta forma, reduz as taxas de reconvocações e aumenta as taxas de detecção de câncer. As limitações para sua utilização incluem tempo de interpretação mais longos, custos mais altos e aumento da dose de radiação (27). Logo, a mamografia continua a ser a mais importante técnica de imagem de mamas para rastreamento populacional em mulheres assintomáticas (3).

O rastreamento do câncer de mama com mamografia demonstrou, em vários ensaios de controle randomizados, diminuir a mortalidade por câncer de mama. (28)

A sobrevida global em 5 anos em pacientes com câncer de mama tem melhorado. Em parte, estes resultados devem-se aos avanços no tratamento sistêmico, incluindo quimioterapia, terapia hormonal e terapia alvo. Entretanto, a melhoria na tecnologia com mamógrafos de melhor qualidade aumenta a detecção precoce (29). Um estudo prospectivo holandês que incluiu 173.797 mulheres com câncer de mama concluiu que o estadió do tumor ao diagnóstico continua tendo importância na sobrevida global. (29)

Apesar disto, o rastreio não tem sido realizado dentro do esperado, com menos de 50 % das mulheres elegíveis sendo submetidas a mamografia anualmente. (30)

Recentemente foram divulgados dados pela Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) em parceria com a Rede Brasileira de Pesquisa em Mastologia. O percentual de cobertura mamográfica em 2017 para mulheres da faixa etária entre 50 e 69 anos, atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), foi o menor dos últimos cinco anos. Eram esperadas 11,5 milhões de mamografias e foram realizadas apenas 2,7 milhões, uma cobertura de 24,1 %, bem abaixo dos 70 % recomendados pela OMS. (31)

4.4 A mamografia

A mamografia é o exame de mama que utiliza um equipamento específico de Raios-X (mamógrafo) de baixa energia (alto comprimento de onda), cujo tubo (emissor de Raios-X), é projetado com adaptações com a finalidade de produzir imagem de alta resolução, podendo encontrar lesões de mama a partir de 0,1 mm. (10)

Há 2 possibilidades de aquisição da imagem radiológica: analógica (convencional) e digital. A mamografia analógica utiliza, para detecção da imagem, o sistema écran-filme. Enquanto a modalidade digital utiliza placa de fósforo ou detector digital instalado no próprio mamógrafo. A qualidade de imagem produzida pela tecnologia digital é superior àquela da mamografia analógica, pois existe maior resolução de contraste. Assim, as imagens de mamas densas são melhores visualizadas. (10)

No Brasil, o primeiro mamógrafo com ampola de molibdênio, chegou em 1971, em São Paulo e, a seguir, neste mesmo ano, no Rio de Janeiro (32). Em relação a mamografia digital, o Brasil foi o primeiro país da América Latina a iniciar o seu uso em julho de 2000, apenas cinco meses após seu uso ser aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) nos Estados Unidos. (33)

A mamografia pode ser diagnóstica, quando aplicada em pacientes já sintomáticas, ou de rastreio, aplicado a uma população alvo, assintomática, com intuito de detecção precoce do câncer de mama. (10)

O início embrionário da mamografia começou em 1913 quando Albert Salomon, um cirurgião alemão, relatou suas investigações nas quais ele havia usado radiografia de espécimes de mastectomia para demonstrar a disseminação de tumor aos gânglios linfáticos axilares. Em 1933, como resultado do regime de Hitler, Salomon foi afastado do corpo docente da Universidade de Berlim. Em 1939, após vários meses em um campo de concentração, ele emigrou para a Holanda, onde viveu escondido durante a Segunda Guerra Mundial. Após a guerra, ele passou seus anos restantes em Amsterdã como um Professor Emérito. (34)

Em 1949, Raul Leborgne revitalizou o interesse pela mamografia chamando a atenção para a necessidade de qualificação técnica para o posicionamento das pacientes e sobre os parâmetros radiológicos a serem adotados. Foi pioneiro na

melhoria da qualidade da imagem, além de dar ênfase especial ao diagnóstico diferencial entre calcificações benignas e malignas. (35)

Os filmes especiais desenvolvidos pela Kodak e a técnica de alta miliamperagem com baixa quilovoltagem padronizada por Robert Egan levaram a um novo nível de qualificação técnica. (35).

Em 1960, Howard e Gould descreveram as melhorias de imagem obtidas com a técnica de xeromamografia. Em 1966, na 5ª Conferência de Mamografia da Emory University (Atlanta), John Wolfe apresentou sua vasta experiência no uso da xeromamografia. (35)

Em 1965, a indústria radiológica francesa *Companie Générale de Radiologie* (CGR) começou a produzir o primeiro mamógrafo. Engenhosamente, tal aparato apresentava tubo de Raios-X de molibdênio com ponto focal de 0,7 mm, proporcionando alto contraste diferencial entre parênquima, gordura e microcalcificações. Foi complementado por um sistema de compressão adequado permitindo visualizar melhor as estruturas (35). Até então, os exames da mama eram realizados, sem muita frequência, por aparelhos comuns de Raios-X. Mesmo amplamente difundido a partir do final dos anos 1970, o uso da mamografia encontrou resistência no meio médico durante um longo período. Seus defensores destacavam a capacidade de detectar tumores menores, proporcionando aumento das chances de sobrevivência das pacientes. (36)

O *Health Insurance Plan (HIP) Study* forneceu a primeira evidência sobre a redução da mortalidade por câncer de mama entre mulheres convidadas ao rastreamento por mamografia. Nesse estudo, realizado na década de 1960, cerca de 60.000 mulheres foram distribuídas em dois grupos: (1) controle: submetido a exame físico; (2) grupo estudo: submetido a exames físicos e mamografias. Entre as mulheres com idade entre 40-64 anos, o rastreamento resultou em uma redução de cerca de 30 % na mortalidade por câncer de mama durante os primeiros 10 anos de acompanhamento; ao final de 18 anos, a redução foi próxima de 25 %. (37)

Moskowitz e colaboradores publicaram resultados preliminares sobre o rastreamento mamográfico e chamaram a atenção da comunidade médica para a capacidade da mamografia em diagnosticar o câncer de mama inicial (35). Moskowitz reafirmou a importância de se observar sinais radiológicos sutis e indiretos do câncer de mama inicial. De acordo com Moskowitz, “é responsabilidade do radiologista buscar sinais indiretos de câncer de mama e indicar ao médico

assistente quão forte ou fraco estes sinais estão associados a um pequeno tumor“. Moskowitz foi um defensor da "triagem agressiva", para aumentar o número de cânceres precoces detectados, e mostrou que pode estar associada a relações benefício-risco e benefício-custo favoráveis (34).

Em setembro de 1991, sob os auspícios do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, foi estabelecida uma prioridade de investimentos para o desenvolvimento da mamografia digital. (35)

A partir de 2000, o equipamento Senographe 2000 D foi aprovado pelo FDA. O equipamento para aquisição direta de imagens mamográficas digitais é composto por um gerador de Raios-X semelhante ao do sistema convencional. A grande inovação consiste na introdução de uma unidade de controle informatizada (com controle de qualidade automatizado) e na substituição do sistema tela / filme por um detector eletrônico altamente diferenciado e eficaz na absorção do feixe de Raios-X. (35)

Ainda mais importante para mamografia do que os benefícios operacionais de uma imagem digital é a eliminação dos artefatos do filme, como sujeira e ruídos estruturais causados pelo processamento. O processamento do filme, em particular, é a maior causa das variações da imagem e requer verificação diária dos parâmetros de controle de qualidade e correção das variações. (38)

A sensibilidade geral da mamografia é de 80 %. A sensibilidade é mais alta em mamas lipossustituídas e mais baixa em mamas mais densas. Um estudo mostra que a sensibilidade diminuiu de 87 %, em mamas lipossustituídas, para 63 % em mulheres com mamas densas. (39)

A dose de irradiação na mama de um paciente individual é determinada por uma combinação de três fatores: (40)

- as características do equipamento utilizado;
- os fatores de técnica selecionados para o exame;
- o tamanho e a densidade das mamas da paciente.

O feixe de radiação de cada máquina de mamografia é geralmente calibrado para que forneça uma dose absorvida específica e conhecida a uma mama de referência (tamanho médio). (40)

A dose geralmente aumenta com o aumento do tamanho e densidade da mama, para uma determinada densidade óptica. Com relação à técnica, o kV selecionado (voltagem do tubo, faixa típica de 24kV a 32kV) e a combinação

anodo/filtro são os principais fatores que determinam a dose. Valores de kV mais baixos são usados para aumentar o contraste, mas não fornecem penetração suficiente através do tecido mamário denso, onde os valores de kV mais altos são necessários. (40)

Quando o kV é reduzido em um exame específico, a corrente do tubo em miliAmperes (também chamada de mAs) deve ser aumentada para produzir a exposição necessária ao receptor. A combinação de kV reduzido e mAs aumentado resulta em uma dose mais alta. A dose geralmente aumenta com o aumento do tamanho e da densidade da mama, porque é necessária mais radiação para penetrar na mama e expor o receptor. (40)

A dose glandular média (DGM) é definida como a dose média para o tecido glandular (40). As estimativas do DGM para um paciente específico podem ser calculadas (geralmente por um físico) a partir da saída do tubo, que é diretamente mensurável, e dos parâmetros de exposição para obter a imagem. No entanto, a composição exata da mama não é conhecida e também influencia a DGM. Alguns sistemas de mamografia digital calculam e exibem automaticamente o DGM para cada paciente. (40)

O valor de kV que fornece o equilíbrio entre a formação da imagem (visibilidade dos sinais de câncer) e a dose absorvida depende do tamanho comprimido e da densidade da mama e geralmente estará na faixa de 24 a 32 KV. (40). É importante que a mama seja comprimida para obter a imagem mais nítida possível e a menor dose de radiação. (40)

Um exame de rastreamento mamográfico típico envolvendo 2 visualizações de cada mama, em incidências crânio-caudal e médio-lateral-obliqua (total de 4 mamografias), fornece uma dose entre 3 e 5 mGy ao tecido glandular. Dose expressa a energia de Raios-X absorvida em um tecido específico. Na mama é o tecido glandular o mais radiosensível. (40)

As condições de exposição devem ser adequadas para cada tipo de paciente, portanto o técnico de Radiologia deve conhecer a dose de diferentes combinações de exposição para cada paciente. Além disto, deve utilizar o equipamento aplicando todo o seu conhecimento científico, certificando que todos se encontram adequadamente protegidos contra a radiação. Uma vez que a radiação ionizante pode causar danos biológicos ao paciente, deve-se respeitar o princípio ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*), ou seja, mínimo de radiação

para a obtenção de uma imagem diagnóstica. Quando se trata de uma mamografia de rastreio, o estudo da dose no paciente e uma avaliação criteriosa da qualidade das imagens mamográficas tornam-se de grande interesse e maior relevância. A otimização é necessária, e em relação à exposição do paciente, o importante é a determinação de uma menor dose glandular média, que produza um nível suficiente de qualidade de imagem. A melhor maneira de controlar a dose de irradiação na mamografia é o posicionamento cuidadoso e preciso, que minimiza a necessidade de repetições. (41)

Uma das principais causas da repetição é a falta de comunicação entre o técnico e o paciente. O descuido no posicionamento e a seleção incorreta dos fatores de exposição também são causas comuns de repetição de exames. O Colégio Americano de Radiologistas recomenda uma taxa de repetição menor que 5 % para a mamografia. A proteção de áreas específicas é necessária quando tecidos ou órgãos radiosensíveis estão muito próximos do feixe de radiação. (41)

As figuras 4 e 5 demonstram o posicionamento da paciente no mamógrafo e a realização do exame, respectivamente.

Figura 4: Posicionamento de paciente em equipamento de mamografia.



Fonte: Adobe Stock

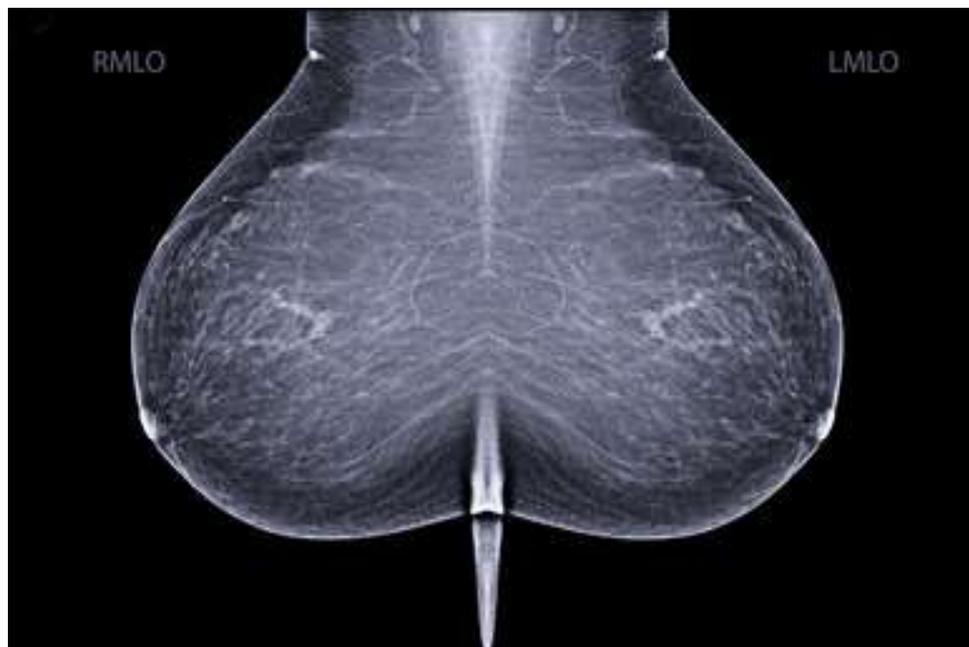
Figura 5: realização de mamografia em incidência médio-lateral-obliqua.



Fonte: Adobe stock

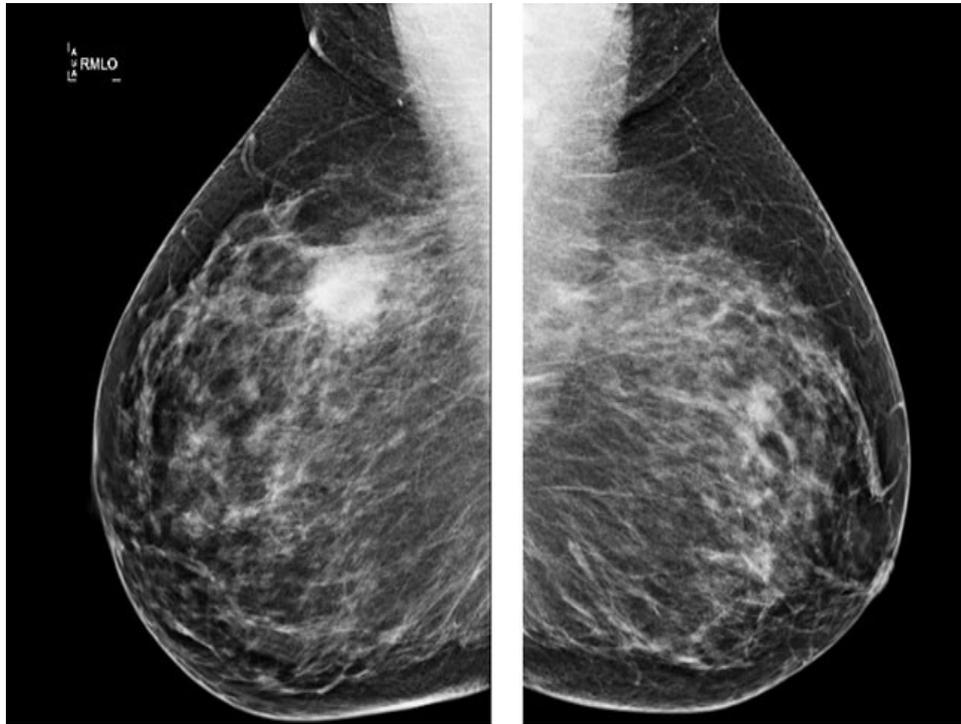
As figuras 6 e 7 demonstram: uma mamografia normal em incidência médio-lateral- obliqua (figura 6) e na outra uma assimetria focal na mama direita (figura 7).

Figura 6: mamografia normal



Fonte: Adobe Stock

Figura 7: Mamografia com presença de assimetria focal em quadrantes superiores da mama direita



Fonte: Adobe Stock

4.5 O Rastreamento no mundo

Embora as características biológicas de um tumor sejam agora reconhecidas como mais relevantes para o prognóstico do câncer de mama, o tamanho do tumor é mais relevante para a avaliação do efeito imediato do rastreamento. A mamografia de rastreamento não é uma avaliação da expressão funcional do gene. Em vez disso, é uma busca baseada na anatomia por pequenas anormalidades estruturais que são pequenas demais para serem sentidas. (42)

No Brasil, em 2004, o Ministério da Saúde em conjunto com Instituto Nacional do Câncer (INCA), publicaram um consenso que recomendava a triagem por exame clínico anual das mamas para mulheres entre quarenta e quarenta e nove anos, e um exame mamográfico a cada dois anos para mulheres entre cinquenta e sessenta e nove anos. Para as mulheres classificadas como de 'alto risco' para o câncer de mama, o INCA recomendou iniciar exames clínicos anuais das mamas e mamografias aos 35 anos de idade. (43)

Neste consenso, foi considerado grupo de alto risco para o carcinoma de mama: (44)

- Mulheres com história familiar de pelo menos um parente de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com diagnóstico de câncer de mama, abaixo dos 50 anos de idade;
- Mulheres com história familiar de pelo menos um parente de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com diagnóstico de câncer de mama bilateral ou câncer de ovário, em qualquer faixa etária;
- Mulheres com história familiar de câncer de mama masculino;
- Mulheres com diagnóstico histopatológico de lesão mamária proliferativa com atipia ou neoplasia lobular *in situ*.

Na última modificação feita pelo INCA em 23/09/21, foi mantida a recomendação do rastreamento do câncer de mama entre 50 e 69 anos, com intervalo a cada 2 anos, para pacientes de risco moderado. Em relação às pacientes de alto risco, é descrito: “aproximadamente 5 % dos casos de câncer de mama ocorrem em mulheres com alto risco para desenvolvimento dessa neoplasia. Ainda não existem ensaios clínicos que tenham identificado estratégias de rastreamento diferenciadas e eficazes para redução de mortalidade nesse subgrupo. Portanto, recomenda-se acompanhamento clínico individualizado para essas mulheres.” (45)

Nesta última atualização define-se: “alto risco para câncer de mama, pacientes portadores de mutações genéticas. As mais comumente associadas são as dos genes BRCA 1 e 2 (síndrome de câncer de mama e ovário hereditários), que representam de 30 a 50 % dos casos. Mas mutações genéticas também foram encontradas em outros genes como: PALB2, CHEK2, BARD1, ATM, RAD51C e TP53 (síndrome de Li-Fraumeni) e PTEN (síndrome de Cowden). Também constitui alto risco para câncer de mama, o histórico de radioterapia supra diafragmática antes dos 36 anos de idade para tratamento de linfoma de Hodgkin. (45)

Para a Sociedade Brasileira de Radiologistas, Federação Brasileira de Ginecologistas e Obstetras e Sociedade Brasileira de Mastologistas, a recomendação para mulheres de risco moderado é a realização da mamografia anual dos 40 aos 74 anos. A partir dos 74 anos, avaliar expectativa de vida da mulher, a partir de doenças de base (46). E para as mulheres com alto risco para o câncer de mama, a recomendação quanto ao início do rastreamento mamográfico, são as seguintes: (46)

- Mulheres com mutação dos genes BRCA1 ou BRCA2, ou com parentes de 1º grau com mutação provada, devem realizar o rastreamento anual com mamografia a partir dos 30 anos de idade;
- Mulheres com risco $\geq 20\%$ ao longo da vida, calculado por um dos modelos matemáticos baseados na história familiar, devem realizar rastreamento anual com mamografia iniciando 10 anos antes da idade do diagnóstico do parente mais jovem (não antes dos 30 anos);
- Mulheres com história de terem sido submetidas a irradiação no tórax entre os 10 e 30 anos de idade devem realizar rastreamento anual com mamografia a partir do 8º ano após o tratamento radioterápico (não antes dos 30 anos);
- Mulheres com diagnóstico de síndromes genéticas que aumentam o risco de câncer de mama (como Li-Fraumeni, Cowden e outras) ou parentes de 1º grau acometidos devem realizar rastreamento anual com mamografia a partir do diagnóstico (não antes dos 30 anos);
- Mulheres com história pessoal de hiperplasia lobular atípica, carcinoma lobular *in situ*, hiperplasia ductal atípica, carcinoma ductal *in situ* e carcinoma invasor de mama devem realizar rastreamento anual com mamografia a partir do diagnóstico. (46)

Vale ressaltar que, para as mulheres mais jovens e risco aumentado para o carcinoma de mama, a ressonância magnética é o exame de escolha abaixo dos 30 anos e acima dos 25 anos. E, nestes casos, a ultrassonografia pode ser um exame substituto à ressonância, caso haja indisponibilidade para este último. (46)

Nos Estados Unidos, por muito tempo, a maioria das sociedades médicas recomendavam o início do rastreio do câncer de mama a partir dos 40 anos, para mulheres de risco moderado. A partir de 2009 iniciaram-se as controvérsias fomentadas pela U.S Força Tarefa de Serviços Preventivos (USPSTF) que reviu suas recomendações e passou a recomendar, para mulheres de risco moderado, o rastreio entre 50 e 74 anos, a cada 2 anos. Esta mesma recomendação é seguida pelo Colégio Americano de Médicos (ACP). (47)

No entanto, outras sociedades médicas americanas de especialidades, como Colégio Americano de Radiologistas (ACR), Sociedade Americana do Cancer (ACS) e Rede Nacional Abrangente do Cancer (NCCN) concordam que a triagem

deve ser realizada em mulheres de risco moderado a partir dos 40 anos. Essas variações refletem as diferenças de valores entre as organizações. O ACP e USPSTF avaliam o custo-benefício do rastreamento com base na redução da mortalidade, bem como nos danos percebidos. O USPSTF focou somente como único benefício, a redução da mortalidade em 15 % em mulheres entre 40-49 anos, estimada por metanálises de estudos clínicos randomizados. (48)

O USPSTF indica mamografia a partir dos 40 anos quando são mulheres de alto risco para o carcinoma de mama. No entanto, a maioria das mulheres com câncer de mama abaixo dos 50 anos são consideradas de risco moderado e, logo, basear o rastreio pela história familiar pode piorar os resultados para estas mulheres. (47)

Enquanto isso, sociedades de especialidades médicas diretamente envolvidas no manejo de pacientes com câncer de mama avaliam outros benefícios do rastreamento além da redução da mortalidade, como tratamentos menos agressivos por meio da detecção precoce, redução da morbidade associada a estadios avançados da doença e anos de vida perdidos para o câncer de mama. A triagem anual parece resultar em menos mortes por câncer de mama, especialmente em mulheres mais jovens. (49)

A Sociedade Americana do Cancer, desde 2015, recomenda que se deve discutir com a paciente riscos e benefícios do rastreio entre 40 e 44 anos e recomenda que seja feito a partir dos 45 anos (48).

O ACR emitiu novas diretrizes recomendando que a avaliação do risco de câncer de mama seja realizada em todas as mulheres a partir dos 30 anos de idade para orientar o aconselhamento sobre vigilância, testes genéticos e tratamentos de redução de risco. Para fins de triagem, uma mulher é considerada de risco moderado se não apresentar histórico pessoal de câncer de mama, histórico familiar forte de câncer de mama, síndromes de predisposição de alto risco ou mutações genéticas e nenhum histórico de radioterapia torácica antes da idade de 30 anos. A avaliação de risco pode ser realizada com ferramentas estatísticas validadas, como os modelos Gail, Claus, Tyrer-Cuzick, BRCAPRO. Uma mulher com 15 % ou menos de risco de câncer de mama ao longo da vida é considerada como risco moderado. As mulheres com risco acima da média devem ser submetidas a diferentes estratégias de triagem, ou seja, modalidades complementares de imagem, como ressonância magnética ou ultrassom (49)

As diretrizes do Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras (ACOG), publicadas em 2017, afirmaram que as mulheres de risco moderado devem iniciar o rastreio do câncer de mama a partir dos 40 anos (49).

Na Europa, cada país tem programas de rastreamento de câncer de mama organizados de forma diferente. A maioria dos programas europeus sugerem triagem bianual de 50 a 70 anos. Essas práticas estão de acordo com as recomendações da Sociedade Europeia de Imagem de Mama (EUSOBI). A EUSOBI recomenda o rastreamento mamográfico bianual para mulheres de 50 a 69 anos e também sugere a extensão do rastreamento mamográfico para mulheres de 40 a 49 anos e 70 a 75 anos, anualmente e bianualmente, respectivamente. O Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido oferece rastreamento a cada 3 anos para mulheres com idade entre 50 e 70 anos e o Colégio Real de Radiologistas sugere que o intervalo de 2 anos seria mais apropriado. A Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) recomenda mamografia de rastreamento anual ou bianual em mulheres de 50 a 69 anos e sugere que a mamografia regular também possa ser realizada em mulheres de 40 a 49 anos e 70 a 74 anos, embora observe que a evidência de benefício é menos bem estabelecida nestas faixas etárias. (49)

A tabela 6 resume diferentes recomendações para o rastreio do câncer de mama.

Tabela 6: Recomendações para o rastreio do câncer de mama

Órgão	Início do rastreio	Intervalo	Fim do rastreio
MINISTERIO DA SAUDE (BRASIL)*	50 anos	bianual	69 anos
SBM, SBR, FEBRASGO **	40 anos	anual	74 anos. Considerar se expectativa de vida maior que 7 anos
ACR***	40 anos	anual	Não estabelecido. Considerar se expectativa de vida maior que 5-7 anos
NCCN***	40 anos	anual	Não estabelecido. Continuar se expectativa de vida maior que 10 anos

continua na próxima página

ACS***	45 (considerar entre 40 e 44 anos)	anual entre 40 e 54 anos e bianual após os 54 anos	Continuar se expectativa de vida maior que 10 anos
ACP/USPSTF***	50 anos (considerar entre 40 e 49 anos)	bianual	74 anos
ACOG***	40 anos	anual	75 anos
ESMO***	50 anos (considerar entre 40 e 49 anos)	anual ou bianual para 50 a 69 anos	69 anos. Considerar entre 70 e 74 anos
EUSOBI***	50 anos (considerar entre 40 e 49 anos)	Bianual entre 50 e 69 anos	69 anos. Considerar entre 70 e 74 anos
SERVIÇO NACIONAL DE SAUDE DO REINO UNIDO***	50 anos	3 anos	70 anos

Siglas: Sociedade Brasileira de Radiologistas (SBR), Federação Brasileira de Ginecologistas e Obstetras (FEBRASGO), Sociedade Brasileira de Mastologistas (SBM), Colégio Americano de Radiologistas (ACR), Rede Nacional Abrangente do Cancer (NCCN), Sociedade Americana do Cancer (ACS), Colégio Americano de Médicos (ACP), U.S Força Tarefa de Serviços Preventivos (USPSTF), Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras (ACOG), Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO), Sociedade Europeia de Imagem de Mama (EUSOBI).

Fonte:

* Recomendações do Ministério da Saúde do Brasil/ INCA ,2015

** Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia, Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia para o rastreamento do câncer de mama ,2017

***Bitencourt AG, Rossi Saccarelli C, Kuhl C, Morris EA. Breast cancer screening in average-risk women: towards personalized screening. Br J Radiol, 2019

Não há questionamentos em relação ao benefício na redução da mortalidade com o rastreamento mamográfico, mas há intensa controvérsia em relação a idade de início, término e periodicidade. (10)

Os ensaios clínicos demonstraram que o maior benefício do rastreamento ocorre em mulheres na faixa etária de 60 a 69 anos e o menor ocorre entre 40 a 49

anos, sendo que para esta última faixa etária, ainda persiste controvérsia sobre a real efetividade na redução da mortalidade por câncer de mama (7).

O cerne da discussão está na análise do equilíbrio entre os benefícios e os efeitos adversos do rastreamento mamográfico. (10)

O dano mais comum do rastreamento mamográfico é o resultado falso-positivo. Além deste, há o risco do sobrediagnóstico e o sobretratamento, isto é, diagnósticos e tratamentos desnecessários. Também há o risco do câncer de mama induzido por mamografia, mas nenhum ensaio clínico mediu diretamente a associação entre o rastreamento mamográfico e a indução de câncer pela radiação deste exame. Os dados disponíveis são extrapolações baseando-se em exposições agudas a doses mais altas de radiação ionizante. No entanto, estudos com modelos matemáticos indicam que isso eventualmente poderia ocorrer. Segundo o estudo de modelagem citado pela Força Tarefa Canadense de Cuidados à Saúde Preventivos e pela nova revisão da USPSTF, mamografias anuais realizadas dos 40 aos 80 anos seriam capazes de induzir de 20 a 25 casos fatais de câncer em cada 100 mil mulheres rastreadas. (7)

4.6 Rastreio do câncer de mama: benefícios x riscos

Nos Estados Unidos 1 a cada 8 mulheres terão câncer de mama durante suas vidas. Desde 1990, a mortalidade diminuiu 39 %, a qual pode ser atribuída aos avanços no rastreio, tratamento e detecção precoce. Em adição a redução da mortalidade, a mamografia reduziu a morbidade com menos mastectomias, menos dissecações axilares e menor uso de quimioterapia comparado as pacientes não rastreadas. (48)(50)

Apesar disso, existem controvérsias em andamento sobre os benefícios e riscos do rastreamento mamográfico. Diferentes grupos profissionais publicaram diretrizes conflitantes sobre quando iniciar a triagem, com que frequência e quando parar a triagem. (28)

Qualquer teste de triagem proposto deve ser examinado em termos de seus benefícios, aceitação do paciente, segurança e custos para os pacientes e para a sociedade como um todo. A mamografia é não invasiva, geralmente bem tolerada, segura e relativamente barata, o que a torna um teste de rastreamento atraente. Devido a esses fatores, os principais estudos que mostraram redução da

mortalidade através da mamografia, levaram à ampla aceitação do teste no mundo. (28)

As evidências mais fortes quanto a eficácia do rastreamento, através mamografia, na redução das taxas de mortalidade por câncer de mama, vem de vários ensaios clínicos randomizados de grande escala (28). Oito ensaios clínicos randomizados sobre mamografia de rastreio incluíram mulheres de 40 a 49 anos e foram realizados nos Estados Unidos, Europa e Canadá entre os anos 1960 e 1990 (52). Os ensaios clínicos randomizados mais frequentemente citados incluem: *New York Health Insurance Plan (HIP)* (1963), *Malmö* (1976), *Swedish Two County Trial* (1977), *Canadian National Breast Cancer Screening Study* (1980), Estocolmo (1981), Gotemburgo (1982) e *UK Age Trial* (1990) (28).

O primeiro estudo controlado randomizado (*Health Insurance Plan- HIP*) foi iniciado nos Estado Unidos em 1963 com 60.000 mulheres entre 40 e 64 anos que foram randomizadas em dois grupos: rastreio mamográfico associado a exame físico versus “cuidados usuais”. Foi observado redução da mortalidade em 25 % entre o grupo submetido a rastreio, em 18 anos de acompanhamento. (37)(52)

Na Suécia, foram conduzidos uma série de estudos clínicos randomizados. Dois foram conduzidos nas cidades de Kopparberg e Ostergotland e são citados como *The Two County Trial*. Em 1977, o estudo de Kopparberg incluía 39.051 mulheres rastreadas entre 40 e 74 anos e, no grupo controle, 18.846 mulheres não rastreadas. Para as mulheres entre 40 e 50 anos foi oferecido mamografia com intervalo de 2 anos e para mulheres entre 50 e 74 anos, mamografia a cada 33 meses. O câncer de mama estágio II foi reduzido em 25 % e, 7 anos após a randomização, houve redução da mortalidade em 31 % entre o grupo rastreado. Em 1978, o estudo de Ostergotland, ofereceu o rastreio (interpretado por um só radiologista) a 39.000 mulheres. Para aquelas com idade inferior a 50 anos, o rastreio era feito a cada 2 anos e, para aquelas com idade superior a 50 anos, o intervalo foi de 33 meses. Houve 37.500 mulheres no grupo controle. Embora o resultado não tenha sido estatisticamente significativo, em 12 anos de seguimento, houve uma redução de 18 % na mortalidade por câncer de mama. (52)

O *Swedish trial* foi iniciado em Malmo em 1976 e, aproximadamente, 42000 mulheres entre 45 e 69 anos foram randomizadas entre grupo rastreado e grupo controle. O estudo foi publicado em 1988 após 12 anos de seguimento e foi observado redução da mortalidade em 19 %. O *Stockholm trial* foi iniciado em 1981,

cerca de 40.000 mulheres entre 40 e 64 anos foram rastreadas e 20.000 mulheres participaram do grupo controle. Neste estudo foi observado redução de 21 % da mortalidade entre as mulheres rastreadas. (52)

Na Grã Bretanha, foi realizado um estudo randomizado e controlado envolvendo 23 unidades de triagem do câncer de mama (*UK Age Trial*). Entre 14 de outubro de 1990 e 24 de setembro de 1997, foram randomizadas 160.921 mulheres com idade entre 39 e 41 anos (23). Foram aleatoriamente designadas para o grupo de intervenção, 53.883 mulheres (33,5 %). Foram submetidas ao rastreio mamográfico anual desde o ano de inclusão no estudo até e incluindo a idade de 48 anos. O outro grupo, com 106.953 (66,5 %) participantes, foi submetido ao cuidado padrão de não triagem até o convite para sua primeira triagem do *National Health Service Breast Screening Program* (NHSBSP) com aproximadamente 50 anos de idade (grupo controle) (23).

Entre a randomização e 28 de fevereiro de 2017, as mulheres foram acompanhadas por uma média de 22,8 anos. Em 10 anos de acompanhamento, foi observado redução da ordem de 25 % na mortalidade por câncer de mama, entre o grupo convidado ao rastreio. Nenhuma redução significativa foi observada posteriormente, após mais de 10 anos de seguimento. No entanto, o benefício absoluto permaneceu aproximadamente constante até o final do acompanhamento, com aproximadamente uma morte evitada por 1.000 mulheres rastreadas (23).

No grupo de intervenção, houve uma redução substancial na mortalidade entre pacientes com câncer de mama grau histológico I e II, mas nenhuma diferença na mortalidade entre pacientes com câncer de mama grau 3. Da mesma forma, a sobrevivência das pacientes com câncer de mama grau histológico 1 e 2, no grupo de intervenção, foi maior do que a dos cânceres correspondentes no grupo controle (23). No estudo sueco *Two-County*, em mulheres de 40 a 74 anos (73 % das quais com 50 anos ou mais), a maior parte da redução da mortalidade por câncer de mama foi em cânceres de grau 3. No entanto, eles também encontraram um efeito reduzido em cânceres de grau 3 na faixa etária de 40 a 49 anos (23).

Esses ensaios clínicos randomizados foram exaustivamente revisados com meta-análises dos estudos que demonstraram uma redução da mortalidade secundária à mamografia de rastreamento na faixa de 15 % a 26 %. Estes estudos rastream diferentes faixas etárias, usaram intervalos de rastreio variáveis, utilizaram diferentes técnicas mamográficas e variaram se os indivíduos foram

realmente rastreados com mamografia ou apenas convidados a comparecer ao rastreio. Todos esses fatores podem ser responsáveis por parte da variabilidade nos resultados (28).

No entanto, os dois estudos canadenses multicêntricos e randomizados-*Canadian National Breast Screening Study* (CNBSS)1 e 2, não demonstraram redução da mortalidade entre pacientes submetidas a mamografia. Estes estudos foram iniciados em 1980 e randomizaram mulheres entre 40 e 59 anos de idade. Foram separados 2 grupos: grupo controle (submetido apenas a exame físico) e grupo submetido a mamografia anual por um período de 5 anos. O seguimento destas pacientes foi de até 25 anos e os estudos concluíram que não houve redução da mortalidade por câncer de mama entre as pacientes rastreadas, em comparação àquelas que foram submetidas apenas ao exame físico. (53)

Porém, existem algumas críticas a estes 2 estudos canadenses citados: (53)

- curto tempo de rastreio (5 anos) para avaliar o impacto na redução da mortalidade;
- a randomização foi realizada apenas após exame físico realizado pelo principal pesquisador de cada centro envolvido na pesquisa, portanto, randomização não cega;
- 68 % das pacientes incluídas no grupo de rastreio já tinham tumores palpáveis;
- foi estimado que cerca de 25 % das biópsias indicadas não foram realizadas;
- maior proporção de canceres avançados (mais de quatro linfonodos axilares com metástase ao diagnóstico) no grupo submetido a mamografia, o que põe em dúvida a qualidade da randomização;
- as qualidades técnica e de imagem da mamografia eram inadequadas no início da década de 80. Subsequente revisão externa considerou como aceitável menos de 40 % dos exames realizados entre 1980 e 1984 e em 1985 em menos de 60 % dos exames. (54)(55)

A mamografia de duas visualizações é o padrão atual, enquanto que, nos citados ensaios clínicos randomizados foi realizado apenas uma visualização, o que reduz a detecção do câncer em 20-25 %. (50)

Fora dos ensaios clínicos randomizados, também há uma grande quantidade de dados que confirmam o benefício da mamografia de rastreamento sobre a

redução da mortalidade. Dr. Laszlo Tabar, utilizando-se de dados do Registro Sueco de Cancer, estudou a população de mulheres com idades entre 40 e 69 anos no condado de Dalarna, Suécia, durante 39 anos da era do rastreamento (1977-2015). Além disso, apresentou os resultados de 19 anos do período de pré-triagem (1958-1976) para comparação adicional com as observações na era da triagem. Isso permitiu comparações contemporâneas e históricas da taxa de mortalidade por câncer de mama entre mulheres antes do início dos programas de rastreamento (1958-1976) e, começando em 1977, entre aquelas que participaram ou não do rastreamento mamográfico. A incidência de cânceres de mama que foram fatais em 10 anos do diagnóstico por 100.000 mulheres com idade entre 40 e 69 anos durante o período de triagem foi significativamente menor (60 %) entre as participantes em comparação com as não participantes. Para cânceres que foram fatais em 20 anos após o diagnóstico, o número correspondente é uma redução de 47 % no risco de morrer de câncer de mama entre as participantes do rastreamento. (56)

Até o momento, nenhum avanço na terapia foi capaz de superar a desvantagem prognóstica de ser diagnosticado com um tumor já com metástase axilar. Atualmente, a redução das mortes por câncer de mama depende das vantagens da detecção precoce e da terapia de última geração. (56)

Coldman *et al.*, no Serviço Pan Canadense de Rastreio, elaboraram o maior estudo clínico relatado, envolvendo mais de 2,7 milhões de mulheres em sete programas de rastreamento de serviços provinciais que atenderam 85 % das mulheres canadenses durante o intervalo de 1990 a 2009. Neste estudo foi demonstrado uma redução da mortalidade entre as mulheres rastreadas de 44 % para mulheres de 40 a 49 anos, o que foi semelhante às reduções de 40 %, 42 % e 35 % para mulheres de 50 a 59, 60 a 69 e 70 a 79 anos, respectivamente. (47)(51)(30)

Uma revisão de estudos sobre mortalidade por câncer de mama, baseados em programas europeus de rastreamento por mamografia, forneceu uma estimativa de redução de 26 % na mortalidade por câncer de mama entre as mulheres convidadas para o rastreio. (57)

Hellquist *et al.* descreveram os resultados do serviço de rastreio na Suécia para mulheres de 40-49 anos de 1986 a 2005. Após um acompanhamento médio de 16 anos, as taxas de mortalidade por câncer de mama foram 26 % mais baixas nos condados que convidaram mulheres para o rastreamento do que naqueles que

não o fizeram. Como os tratamentos disponíveis para mulheres com câncer de mama eram os mesmos em toda a Suécia por meio do sistema de saúde nacionalizado, as diferenças observadas na mortalidade se deviam apenas rastreamento. (28)(58)

Um estudo sueco acompanhou 549.091 mulheres elegíveis para o rastreio periódico do câncer de mama. Foi encontrado uma redução de 41 % em cânceres que foram fatais dentro de 10 anos após o diagnóstico entre as mulheres que participaram da triagem e uma redução de 25 % na incidência de câncer de mama avançado (definido como câncer de mama invasivo medindo > 20 mm e/ou com ≥ 4 linfonodos axilares metastáticos). (59).

Em um estudo retrospectivo realizado em Boston, Estados Unidos, mulheres com câncer de mama invasor diagnosticados entre 1990 e 1999 foram acompanhadas até 2007 ou até o óbito. Dois grupos foram comparados: mulheres com diagnóstico obtido pelo rastreio mamográfico ou mamografia diagnóstica. 7301 mulheres foram acompanhadas e, durante este período, 1705 mulheres faleceram, sendo que 609 dos óbitos foram por carcinoma de mama invasor. 29 % dos óbitos ocorreram entre as mulheres rastreadas, enquanto que 71 % dos óbitos ocorreu entre as pacientes não rastreadas. (60)

De fato, embora a mamografia esteja associada a redução da mortalidade por câncer de mama entre 40 e 49 anos, o benefício nesta faixa etária é menor comparado a mulheres com idade acima dos 50 anos. São necessárias cerca de 2100 mulheres com idade entre 40 e 49 anos, rastreadas a cada 2 a 3 anos, por um período de cerca de 11 anos para prevenir a morte de uma mulher. Já entre mulheres entre 50 e 69 anos, é necessário rastrear 720 mulheres a cada 2 a 3 anos por aproximadamente 11 anos, para evitar uma morte (61). Mas, para cada morte por câncer de mama evitada pelo rastreamento, uma mulher será poupada dos estadios terminais da doença e ganhará em média 16,5 anos de vida. (56)

Outros benefícios do rastreamento incluem a redução dos custos associados ao tratamento. O tratamento, para indivíduos diagnosticados em um estadio mais precoce, é menos invasivo e menos oneroso, o que pode reduzir a ansiedade da paciente e melhorar o prognóstico. Do ponto de vista da paciente, a cirurgia com conservação da mama, a menor necessidade de quimioterapia e menos tempo fora do trabalho são todos enormes benefícios associados à detecção precoce. Uma

probabilidade reduzida de metástases em linfonodos axilares também pode resultar em menos dissecações de linfonodos axilares e risco reduzido de linfedema. (39)

Embora a mamografia tenha avançado, há de fato resultados falso positivos, sobrediagnóstico (diagnóstico de doenças que não viriam a prejudicar o paciente), e risco de dose de irradiação acumulada. No entanto, a maioria das instituições médicas consideram os benefícios do diagnóstico precoce e redução da mortalidade em detrimento aos prejuízos. Mas, instituições como o USPSTF, focam nos prejuízos para descartar a mamografia abaixo dos 50 anos. (47)

De fato, a cada 1000 mulheres que são submetidas a rastreio, 100 são reconvocadas para exame adicional. Das 100 pacientes, aproximadamente 60 possuem achados negativos, 15 são submetidas a biopsia e 2 a 5 pacientes reconvocadas tem diagnóstico de câncer confirmado. (47)

Uma revisão de 16 publicações pelo *EUROSCREEN group* mostrou sobrediagnóstico na proporção de 0 a 10 % (incluindo CDIS- carcinoma *ductal in situ* pode ser um precursor do carcinoma de mama invasor). O *Malmö trial*, para mulheres mais idosas, demonstrou 10 % de sobrediagnóstico (7 % para invasivos), enquanto que o *UK Age Trial*, para mulheres mais jovens, estimou esta proporção em 1 %. (50)

O rastreio está provavelmente associado a detecção de alguns cânceres que poderiam não se tornar aparente durante a vida da mulher. No entanto, a ausência do rastreio está associada a excesso de mortalidade. Dado a incerteza sobre a estimativa do sobrediagnóstico, provavelmente menor que 10 %, o Colégio Americano de Radiologia considera o rastreio benéfico. (50)

Além disso, o sobrediagnóstico tem maior probabilidade de afetar mulheres mais idosas devido às diferenças na expectativa de vida. Finalmente, nem o início precoce do rastreio, nem a triagem anual versus bianual, aumentará a frequência do sobrediagnóstico porque o câncer seria simplesmente detectado no próximo exame de triagem de rotina. (47)(51)

Além disso, a ciência é incapaz de diferenciar lesões que podem permanecer indolentes daquelas que podem progredir e causar prejuízo à paciente. (47)

Outro dano frequentemente discutido da mamografia de rastreamento são os falsos positivos. Na maioria dos consultórios nos Estados Unidos, cerca de 10 % das mulheres que fazem mamografia anual, serão convocadas para exames adicionais de imagem mamográfica ou ultrassonografia (10). Isso significa que uma

mulher tem uma chance cumulativa em 10 anos de ser convocada para repetir o exame por pelo menos uma vez. (50)

Além disso, a maioria das biópsias mamárias percutâneas resulta em patologia benigna. As biópsias são procedimentos, na maioria das vezes, minimamente invasivos e ocorrem em menos de 2 % das pacientes rastreadas. (50)

Também deve-se levar em consideração que pacientes diagnosticadas com lesões de alto risco, como hiperplasia ductal atípica, podem se beneficiar de medicações para reduzir o risco de câncer de mama ou outras intervenções. (50)

O Colégio Americano de Radiologia observa que 86 % das mulheres enxergam a reconvocação para exame adicional à mamografia com uma troca aceitável para o diagnóstico precoce do câncer de mama. Mais de 80 % de todas as reconvocações não resultam em biópsia, mas envolvem apenas visualizações mamográficas adicionais, ultrassom ou ambas. Eles observam que nos Estados Unidos a biópsia (geralmente percutânea) ocorre em menos de 2 % dos exames de triagem. (39)(51)

Outra limitação importante da triagem são os falsos negativos (15 % - 20 %). Mas os avanços tecnológicos da tomossíntese digital da mama, ultrassonografia mamária e ressonância magnética se opõem aos falsos negativos da mamografia de rastreamento, principalmente em mulheres com tecido mamário denso. (39)

Um risco possível e uma barreira para algumas mulheres submeterem-se à mamografia de rastreamento, é o risco de câncer de mama induzido por radiação (62). Esse caso é muito difícil de mensurar. Sabe-se que apenas um fóton de Raios-X ou gama pode gerar a mutação que pode levar ao câncer. Esse fóton pode ter vindo de qualquer situação como viagem de avião, uma radiografia de outra região, ingestão de produtos contaminados (ou inalação, como cigarro), entre outros. A dose que pode gerar esses efeitos é de caráter estocástico, ou seja, probabilístico. Correlacionar a formação de um câncer com a dose recebida numa mamografia a cada um ano é tarefa difícil e raramente trabalhos de investigação tem a capacidade de atingir significância estatística para determinar uma correlação direta. (62)

Qualquer atividade proposta que possa causar exposição à radiação nas pessoas deve gerar um benefício suficiente que justifique os riscos incorridos pela exposição à radiação. E a exposição radioativa deve ser a mínima possível para que o exame possa ser executado (62). Essa afirmação, conhecida como princípio ALARA, é particularmente válida no rastreamento do câncer de mama. Nessa

ocasião, uma parcela específica da população é convidada para um exame de Raios-X. Nenhuma dessas mulheres é a priori sintomática para câncer de mama. (62)

A justificativa para o uso da mamografia para rastreamento, examina o equilíbrio entre o prejuízo induzido pelo exame e o benefício para a população. Um bom indicador de benefício é o número de vidas salvas pelo programa de rastreamento. Uma prova definitiva para o benefício dos programas de rastreamento deve ser encontrada nas tendências decrescentes da mortalidade. Muitas vezes, as taxas de detecção de câncer e, mais especificamente, as taxas de detecção de pequenos tumores, são usadas como um primeiro parâmetro. (62)

Um documento de revisão realizado em 2003 sobre o risco da radiação na triagem do câncer de mama, feito pelo Programa Nacional de Triagem de Mama do Serviço Nacional de Saúde (NHSBSP), permitiu algumas considerações. As seguintes conclusões foram alcançadas para os procedimentos de triagem no Reino Unido, assumindo uma dose por mama de 4,5 mGy para uma aquisição de 2 visualizações: (62)

- o risco de um câncer induzido por radiação estimado para uma mulher que faz exames mamográficos (duas visualizações) pelo NHSBSP é de cerca de 1 em 20.000 ;
- estima-se que cerca de 170 cânceres são detectados pelo NHSBSP para cada câncer induzido;
- o benefício da redução da mortalidade alcançado pela triagem excede o prejuízo induzido por radiação em cerca de 100:1

As estimativas dos riscos de cânceres induzidos por radiação e mortes por câncer baseiam-se nos resultados de estudos de longo prazo envolvendo o acompanhamento de mulheres que receberam doses consideráveis de radiação. Os investigadores desses estudos monitoraram a incidência de câncer e as taxas de mortalidade em cada coorte do estudo e compararam essas taxas com as de coortes não expostas ou de baixa exposição comparáveis (63). A fonte mais importante de dados de risco de radiação é o acompanhamento de 76.000 sobreviventes da bomba atômica japonesa de Hiroshima e Nagasaki por mais de 50 anos. Com base nos dados dessas e de outras coortes de alta dose, as

estimativas revisadas do risco de câncer foram divulgadas recentemente por dois grupos: o Grupo VII da Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos (BEIR VII) que estimou os riscos de radiação à população dos Estados Unidos e a Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICRP). (63)

A dose glandular média na mamografia de rastreamento em duas visualizações é de 3,7–4,7 mGy. Em média, aproximadamente 10 % das mulheres nos Estados Unidos são reconvocadas com base nos achados da mamografia de rastreamento, e uma avaliação diagnóstica típica envolve de duas a três incidências. Assim, a dose e o risco da população aumentam, em média 5 % a 10 % adicionais, além daqueles associados à mamografia de rastreamento (aumento da dose para 3,9 a 5,2 mGy). (63)

Para colocar os níveis de dose dos estudos de imagem da mama em perspectiva, a dose efetiva média da radiação de fundo natural nos Estados Unidos, excluindo fontes artificiais e médicas, é de cerca de 3 mSv por ano. A dose efetiva média de mamografia de duas visualizações é de 0,44 mSv, para mamografia digital, e 0,56 mSv, para mamografia de tela, o que é igual a aproximadamente dois meses de radiação de fundo natural. (63) A dose entregue durante radioterapia externa de mama padrão é de 40 Gy. (64)

O LAR's (risco atribuído durante a vida) de câncer de mama fatal durante o rastreio, por mamografia digital ou mamografia de tela, entre 40 e 80 anos, é de 20-25 casos em 100.000. Se o rastreio se iniciar a partir dos 50 anos, o risco de câncer de mama fatal passa a ser de 10 a 12 óbitos por 100 mil mulheres. (63).

5 METODOLOGIA

5.1 Comitê de Ética

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Marcio Cunha, por meio do Plataforma Brasil, e foi aprovado em 10 de janeiro de 2020 (CAAE: 19510919.7.0000.8147). A partir da aprovação, foi realizado uma busca de prontuários (todos eletrônicos) de pacientes diagnosticadas com câncer de mama com idade entre 40 a 49 anos, nos anos de 2008 a 2019 e atendidas no Hospital Márcio Cunha. A busca por estes prontuários finalizou-se em dezembro de 2021.

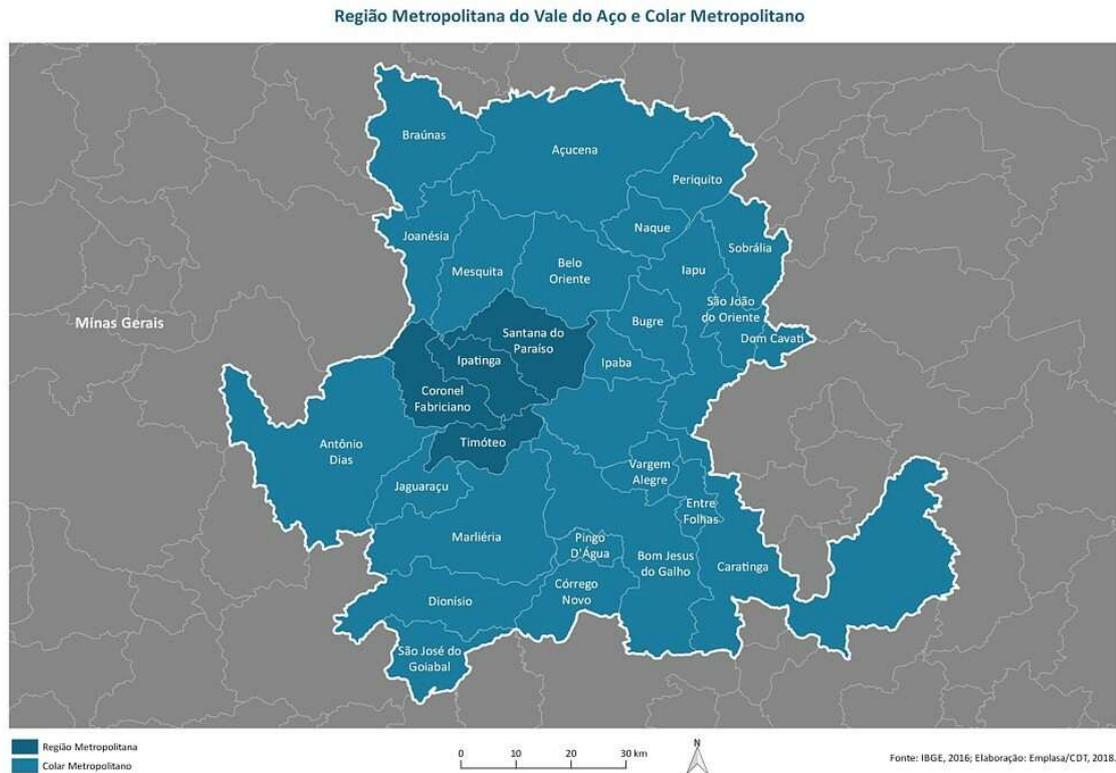
Devido dificuldade em localizar todos os pacientes e familiares daqueles que já foram à óbito e por se tratar de uma busca retrospectiva de dados, foi solicitado dispensa do Termo de Consentimento Livre Esclarecido. Assim, assumiu-se o compromisso pelo sigilo dos dados e início da coleta dos mesmos apenas após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

5.2 Local do estudo

O Hospital Marcio Cunha é filantrópico com atendimentos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), convênios e particulares. É um hospital localizado no município brasileiro de Ipatinga, no interior do estado de Minas Gerais. Conta com 530 leitos para 2 unidades e atende em média mais de 1 milhão de pessoas anualmente. É um serviço de referência para o tratamento oncológico na região do Vale do Aço.

A Região Metropolitana do Vale do Aço (RMVA), mais conhecida como Vale do Aço, está localizada no interior do estado de Minas Gerais, na Região Sudeste do Brasil. A região recebe este nome por influência das siderúrgicas localizadas no lugar. Localizada no Vale do Rio Doce, é composta pelas cidades de Coronel Fabriciano, Ipatinga, Santana do Paraíso, Timóteo e pelo colar metropolitano, que é constituído por outros 24 municípios (Figura 8). Segundo estimativa do IBGE, a população de Ipatinga em 2018 foi estimada em cerca de 260.000 habitantes.

Figura 8: Região Metropolitana do Vale do Aço.



Fonte: <https://fnemBrasil.org/regiao-metropolitana-do-vale-do-aco-mg/>

5.3 Dados para análise

No período de 2008 a 2019, o Hospital Marcio Cunha atendeu 2602 mulheres com carcinoma de mama. Destas, 603 tinham idade entre 40 e 49 anos, ou seja, 23 % dos casos.

Todos os prontuários de mulheres com diagnóstico de câncer de mama entre 40 e 49 anos foram avaliados. No entanto, 97 deles foram excluídos devido escassez de informações ou prontuário não encontrado (número do registro incorreto). A escassez de informações de alguns prontuários deveu-se ao fato de que algumas destas pacientes realizaram apenas radioterapia na instituição e, depois, retornaram ao serviço onde deram início ao tratamento. Nestes casos, nem sempre foram registrados todos os dados necessários para o levantamento desta pesquisa. Em outros casos, houve o início do atendimento no Hospital Marcio Cunha e a paciente migrou para outro serviço. Por fim, houve prontuários com

registros incompletos no que diz respeito aos dados de interesse para este levantamento. Logo, estes prontuários foram excluídos, restando 506 prontuários.

Foi considerado mulheres rastreadas, aquelas que fizeram mamografia dentro dos últimos 12 meses. Esta definição foi baseada nas recomendações publicadas em 2017 pela SBM, SBR e FEBRASGO. A recomendação é que o rastreio mamográfico seja feito a partir dos 40 anos, com intervalo anual, para mulheres de risco moderado. Pacientes que se tornaram sintomáticas antes dos 12 meses para a próxima mamografia (tumores de intervalo) entraram para o grupo de pacientes rastreadas.

Foi considerado mulheres não rastreadas, aquelas que tiveram diagnóstico de câncer de mama já sintomáticas e cujo intervalo entre mamografias era superior a 12 meses ou nunca haviam feito mamografia.

Nos prontuários inclusos no levantamento, havia registro se o diagnóstico foi feito a partir da mamografia de rastreio ou a partir da percepção de nódulo palpável e/ou alterações cutâneas (mamografia diagnóstica). Também foi buscado os laudos de mamografia, destas pacientes, realizados a partir dos 40 anos e que estavam arquivados em prontuário eletrônico.

A partir da revisão de prontuários, foram estabelecidos dois grupos de estudo:

- Mulheres entre 40 e 49 anos, assintomáticas, com diagnóstico de câncer de mama obtido através do rastreio mamográfico;
- Mulheres entre 40 e 49 anos, sintomáticas, com diagnóstico de câncer de mama, sem realização de rastreio prévio ou com intervalo entre mamografias maior que 12 meses;

Na amostra deste estudo, 229 pacientes foram submetidas a mamografia diagnóstica e 277 à mamografia de rastreio.

Estes dois grupos foram avaliados de acordo com os seguintes critérios:

- Estadio da doença ao diagnóstico;
Os tumores foram estadiados segundo a revisão da oitava edição da classificação de tumor primário (T) linfonodo regionais (N) e metástase (M)(TNM) da *American Joint Commission of Cancer (AJCC)*;
- Percentual de mulheres entre os dois grupos que tiveram diagnóstico inicial em estadio IV (doença sistêmica);

- Diferenças entre estadio inicial e tardio entre os dois grupos.
Neste caso, foi considerado como inicial, estadios 0- I – II e tardio, estadios III –IV;
- Abordagem cirúrgica da mama: cirurgia conservadora da mama x mastectomia total;
- Abordagem cirúrgica axilar: linfadenectomia axilar x biópsia de linfonodo sentinela (procedimento mais conservador em comparação ao primeiro);
- Emprego da quimioterapia neoadjuvante e paliativa entre os dois grupos.
A quimioterapia neoadjuvante (realizada antes do procedimento cirúrgico) é destinada aos casos localmente avançados, na maioria já com acometimento regional (metástase axilar). A quimioterapia paliativa é aplicada aos casos com metástase à distância. Logo, nestas 2 circunstâncias, trata-se de tratamento aplicado a casos com diagnóstico tardio;
- Estabelecer relação entre subtipo molecular e estadio TNM entre pacientes rastreadas e não rastreadas;

Em relação aos tumores luminais (receptores hormonais positivos), foi considerado como luminal B tumores com Ki-67 maior ou igual a 20 e, abaixo disto, luminal A, segundo consenso de St. Gallen de 2013. O valor do Ki-67 entre 20 e 29, ainda é sujeito de debate, segundo consenso de St. Gallen de 2015.

Em algumas pacientes, não foi pesquisado o Ki-67. A ausência desta informação foi mais comum nas primeiras buscas dos prontuários, até cerca de 2012/2013. Nestes casos, para tumores receptores hormonais positivos, na ausência da pesquisa do Ki-67, foi levado em consideração o grau de diferenciação histológica do tumor. Logo, tumor bem diferenciado (grau histológico I), receptor hormonal positivo, foi classificado como luminal A. Tumor menos diferenciado (grau histológico III) foi classificado como luminal B. Para os tumores moderadamente diferenciados (grau histológico II), foi optado por classificá-los apenas como luminais.
- Percentual de mulheres em cada grupo que evoluiu para o óbito durante o período mencionado;

5.4 Análise Estatística

O teste estatístico Qui-Quadrado de Pearson (χ^2) foi utilizado para comprovar a relação entre as variáveis. Qui-Quadrado é uma análise de associação feita quando se quer relacionar duas variáveis qualitativas. No ramo da bioestatística normalmente é utilizado para testar hipóteses num conjunto de dados e gerar conclusões e correlações.

O Qui-Quadrado gera uma estatística de teste que é o somatório do quadrado da diferença entre observado e esperado, dividido pelo esperado, que gera um valor. Esse valor é encontrado numa tabela de referência que relaciona o valor de p (Coeficiente de Correlação) com o número de parâmetros analisados subtraídos de uma unidade (graus de liberdade - 1).

Um nível de significância (indicado como α) de 0,05 indica um risco de 5 % de concluir que existe associação entre as variáveis quando não há associação real. Se o valor de p for menor ou igual ao nível de significância (0,05), a hipótese nula (H_0) é rejeitada e se conclui que existe uma associação estatisticamente significativa entre as variáveis. Resumindo:

- p-valor \leq 0.05: As variáveis têm associação estatisticamente significativa (Rejeita H_0);
- p-valor $>$ 0.05: Não é possível concluir que as variáveis estão associadas (Falha ao rejeitar H_0).

As análises deste trabalho foram feitas pelo software estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 25.

Esse trabalho não teve cálculo amostral. Foi uma amostra obtida por conveniência. Trabalhos sem erro amostral via de regra não tem poder de extrapolação. Os resultados se resumem a representar apenas o grupo que foi coletado.

Os resultados do teste são apresentados numa linha abaixo de cada tabela da seguinte forma:

$$*\text{Qui Quadrado (a; b); p = c}$$

em que: **a** é o somatório do quadrado da diferença entre os valores observado e esperado, dividido pelo valor esperado; **b**= são os graus de liberdade que, junto

com o resultado **a**, é utilizado para encontrar o valor **c** na tabela de referência. No caso, o programa utilizado entrega o resultado automaticamente.

5.5 O site para divulgação

A lista de recomendações e os resultados desse trabalho foram divulgados em site próprio com o material disponível para download. Foi utilizada a ferramenta gratuita site123 contendo as informações junto de todas as fontes bibliográficas das imagens utilizadas para sua elaboração.

O site visa disponibilizar o conteúdo instrutivo para todos aqueles interessados em aprender, principalmente o público alvo da área de gestão hospitalar, administração pública e pacientes.

6 RESULTADOS

6.1 Dos dados

Entre os anos de 2008 e 2019 foram atendidas, no Hospital Marcio Cunha-Ipatinga- MG, 603 mulheres, entre 40 e 49 anos de idade, com diagnóstico de câncer de mama. Todos estes prontuários foram avaliados, no entanto, 97 deles foram excluídos devido escassez de informações ou número do prontuário não encontrado. Dos 506 prontuários incluídos na pesquisa foram encontrados: 229 pacientes submetidas a mamografia diagnóstica e 277 à mamografia de rastreo. A idade geral média foi de 45 anos (tabela 7).

Tabela 7: Idade média geral das pacientes

	N	Mínimo	Máximo	Média	Erro Desvio
Idade	506	40,0	49,0	45,1	3,1207

Fonte: Autora da Tese

Separando por grupo de mulheres submetidas e não submetidas a rastreo, encontra-se uma diferença que não é significativa, 44,8 anos para as rastreadas e 45,4 anos para as não rastreadas (tabela 8).

Tabela 8: Idade média das pacientes entre os grupos

Rastreo		N	Mínimo	Máximo	Média	Erro Desvio
Não	Idade	229	40,0	49,0	44,8	3,1965
Sim	Idade	277	40,0	49,0	45,4	3,0389

Fonte: Autora da Tese

Das 506 pacientes diagnosticadas com câncer de mama, seis apresentaram, ao diagnóstico, câncer de mama sincrônico bilateral; três casos entre as não rastreadas e 3 entre as rastreadas. O restante apresentava carcinoma de mama unilateral ao diagnóstico.

Entre estas pacientes, no período de 2008 a 2019, foram registrados 102 óbitos. Uma das pacientes estava em quimioterapia e teve, como causa principal

do óbito, sepse. Duas outras faleceram devido a um segundo tumor primário-astrocitoma anaplásico e carcinoma gástrico. Outra paciente teve o óbito relacionado a problemas cardiovasculares. As 98 pacientes restantes faleceram devido metástases ocasionadas pelo câncer de mama. Destas, 20 pertenciam ao grupo rastreado e as outras 78 pacientes pertenciam ao grupo não rastreado. A tabela 9 apresenta a distribuição.

Tabela 9: Óbito por câncer mama entre os 2 grupos

Óbito	Rastreio		Total
	Não	Sim	
Não	151 (65,9 %)	257 (92,8 %)	408 (80,6 %)
Sim	78 (34,1 %)	20 (7,2 %)	98 (19,4 %)
Total	229 (100 %)	277 (100 %)	506 (100 %)

*Qui Quadrado (57,8; 1); p = 0,000

Fonte: Autora da Tese

Portanto, entre as pacientes não rastreadas, 34,1 % evoluíram para o óbito e, entre as pacientes rastreadas, o percentual de óbito durante este mesmo período foi de 7,2 %. Logo, entre as pacientes não rastreadas a mortalidade foi cinco vezes maior em relação àquelas rastreadas, durante período de coleta de dados.

A distribuição do estadio da doença, entre as pacientes rastreadas e não rastreadas, é demonstrada pelas tabelas 10 e 11.

Tabela 10: Estadio das pacientes que foram submetidas ao rastreio

Estadio	Número de pacientes
0	49
I	93
II	96
III	35
IV	4
Total	277

Fonte: Autora da Tese

Tabela 11: Estadio das pacientes que não foram submetidas ao rastreio.

Estadio	Número de Pacientes
0	6
I	23
II	71
III	81
IV	48
Total	229

Fonte: Autora da Tese

Entre as pacientes não rastreadas, 48 tiveram diagnóstico em estadio IV, já na primeira consulta. Enquanto que, entre as pacientes rastreadas, à primeira consulta, 4 pacientes foram diagnosticadas neste mesmo estadio. Em contrapartida, entre as pacientes rastreadas, 49 tiveram diagnóstico no estadio 0. Entre as pacientes não rastreadas, apenas 6 foram diagnosticadas neste mesmo estadio.

6.2 Análise Estatística

Agrupou-se os estadios 0, I e II e foram considerados estadios iniciais, enquanto os estadios III e IV foram tidos como estadios tardio. Os resultados são apresentados na tabela 12.

Tabela 12: Distribuição dos estadios entre pacientes rastreadas e não rastreadas

	Rastreio		Total
	Não	Sim	
Estadio inicial (0, I e II)	100 (43,7 %)	238 (85,9 %)	338 (66,8 %)
Estadio tardio (III e IV)	129 (56,3 %)	39 (14,1 %)	168 (33,2 %)
Total	229 (100 %)	277 (100 %)	506 (100 %)

*Qui Quadrado (100, 1); $p = 0,000$

Fonte: Autora da Tese

Existe associação entre rastreio e estadio da doença ao diagnóstico ($p = 0,000$). A maioria das pacientes (85,9 %) que fizeram o rastreio tiveram estadio

inicial. Enquanto que aquelas que não foram rastreadas, o estadio inicial foi encontrado em apenas 43,7 %.

Sobre a abordagem cirúrgica na mama, foram divididos 2 grupos entre as pacientes rastreadas e não rastreadas: mastectomia total (retirada completa da glândula mamaria com ou sem preservação da pele) e cirurgia com preservação da mama (tabela 13):

Tabela 13: Abordagem cirúrgica da mama entre os dois grupos

	Rastreio		Total
	Não	Sim	
Mastectomia total	101 (55,5 %)	79 (28,9 %)	180 (39,6 %)
Cirurgia com preservação da mama	81 (44,5 %)	194 (71,1 %)	275 (60,4 %)
Total	182 (100 %)	273 (100 %)	455 (100 %)

*Qui Quadrado (32,2; 1); $p = 0,000$

Fonte: Autora da Tese

Existe uma associação entre rastreio e tipo de cirurgia ($p = 0,000$). A mastectomia teve maior porcentagem entre as que não fizeram rastreio, 55,5 %. Dentre as que fizeram rastreio, apenas 28,9 % foram submetidas a retirada completa da mama.

Entre as pacientes não rastreadas, em 3 casos não havia descrição sobre a abordagem cirúrgica da mama, 4 foram submetidas a mastectomia higiênica devido tumor ulcerado e sangrante e 44 pacientes não tiveram suas mamas tratadas cirurgicamente devido presença de doença metastática e, portanto, sem benefício em relação ao tratamento cirúrgico.

Em relação as pacientes rastreadas, em 4 casos não havia descrição da abordagem cirúrgica da mama.

Sobre a abordagem cirúrgica das axilas, foram divididos dois grupos entre pacientes rastreadas e não rastreadas: biopsia do linfonodo sentinela (cirurgia menos extensa) x linfadenectomia axilar (cirurgia mais extensa) (tabela 14).

Tabela 14: Abordagem cirúrgica da axila entre os dois grupos

	Rastreio		Total
	Não	Sim	
biópsia do linfonodo sentinela	41 (23,6 %)	130 (55,6 %)	171 (41,9 %)
linfadenectomia axilar	133 (76,4 %)	104 (44,4 %)	237 (58,1 %)
Total	174 (100 %)	234 (100 %)	408 (100 %)

*Qui Quadrado (41,9; 1); $p = 0,000$

Fonte: Autora da Tese

Existe uma associação entre rastreio e tipo de cirurgia ($p = 0,000$). A linfadenectomia axilar teve maior porcentagem entre as que não fizeram rastreio, 76,4 %. Dentre as que fizeram rastreio, 44,4 % foram submetidas a linfadenectomia axilar e, o restante, a biópsia do linfonodo sentinela.

Entre o grupo não rastreado, em 48 pacientes não houve abordagem cirúrgica da axila por tratar-se de doença com metástase à distância. Em 7 casos não havia descrição sobre abordagem cirúrgica na axila.

Entre o grupo rastreado, em 43 pacientes não houve abordagem cirúrgica da axila por tratar-se de carcinoma ductal *in situ*, cuja abordagem cirúrgica ficou restrita apenas a realização de cirurgia conservadora da mama (quadrantectomia ou segmentectomia).

Em relação ao tratamento sistêmico, por meio da quimioterapia venosa, foi avaliado a aplicação da quimioterapia (QT) neoadjuvante e paliativa (ao diagnóstico inicial) entre os dois grupos (rastreadas x não rastreadas) (tabelas 15 e 16).

A quimioterapia neoadjuvante é comumente empregada em pacientes com estadios avançados da doença, quando o tumor é irresssecável ou é volumoso o suficiente para dificultar a execução cirúrgica. Além da proposta de tratamento sistêmico também visa a redução tumoral. A quimioterapia paliativa é empregada em pacientes estadio IV, ou seja, já não há mais proposta curativa pois trata-se de pacientes com metástase à distância. Portanto, em ambos os casos, quimioterapia neoadjuvante e paliativa são empregadas em pacientes com doença já avançada.

Tabela 15: Pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante.

QT Neoadjuvante	Rastreo		Total
	Não	Sim	
Não	155 (67,7 %)	250 (90,6 %)	405 (80,2 %)
Sim	74 (32,3 %)	26 (9,4 %)	100 (19,8 %)
Total	229 (100 %)	276 (100 %)	505 (100 %)

*Qui Quadrado (41,3; 1); $p = 0,000$

Fonte: Autora da Tese

Existe associação entre QT neoadjuvante e rastreo ($p = 0,000$). 32,3 % das pacientes não rastreadas e 9,4 % das pacientes rastreadas foram submetidas a QT neoadjuvante.

Tabela 16: Pacientes que receberam quimioterapia Paliativa.

QT Paliativa	Rastreo		Total
	Não	Sim	
Não	179 (78,2 %)	272 (98,2 %)	451 (89,1 %)
Sim	50 (21,8 %)	5 (1,8 %)	55 (10,9 %)
Total	229 (100 %)	277 (100 %)	506 (100 %)

*Qui Quadrado (51,9; 1); $p=0,000$

Fonte: Autora da Tese

Há associação entre QT paliativa e rastreo ($p = 0,000$). 21,8 % das pacientes não rastreadas fizeram QT paliativa, ao diagnóstico inicial, e apenas 1,8 % das pacientes rastreadas foram submetidas a QT paliativa.

Na elaboração do trabalho procurou-se responder se a mamografia de rastreo é capaz de diagnosticar carcinomas de mama invasores em estadios iniciais (I e II), mesmo entre os subtipos moleculares mais agressivos. E viu-se que existe uma associação favorável entre estadio e rastreo para todos os subtipos moleculares, exceto o Luminal B/ HER 2+ ($p=0.244$), como demonstrado na tabela 17. Um exemplo disto é o triplo negativo (TN) onde apenas 30,6 % das mulheres que não fizeram rastreo tem estadio inicial e, entre as que fizeram o rastreo mamográfico, 78,1 % das mulheres tem diagnóstico em estadio inicial.

Tabela 17: Relação entre subtipo molecular, estadio e rastreio.

Estadio		Rastreio			valor p*
		Não	Sim	Total	
Luminal A	Inicial (I e II)	17 (53,1 %)	63 (94 %)	80 (80,8 %)	0,000
	Tardio (III e IV)	15 (46,9 %)	4 (6 %)	19 (19,2 %)	
Luminal B	Inicial (I e II)	35 (50,7 %)	51 (82,3 %)	86 (65,6 %)	0,000
	Tardio (III e IV)	34 (49,3 %)	11 (17,7 %)	45 (34,4 %)	
Luminal B/ HER 2+	Inicial (I e II)	16 (59,3 %)	14 (73,7 %)	30 (65,2 %)	0,244
	Tardio (III e IV)	11 (40,7 %)	5 (26,3 %)	16 (34,8 %)	
HER 2+	Inicial (I e II)	1 (7,7 %)	8 (57,1 %)	9 (33,3 %)	0,009
	Tardio (III e IV)	12 (92,3 %)	6 (42,9 %)	18 (66,7 %)	
TN	Inicial (I e II)	11 (30,6 %)	25 (78,1 %)	36 (52,9 %)	0,000
	Tardio (III e IV)	25 (69,4 %)	7 (21,9 %)	32 (47,1 %)	

Fonte: Autora da Tese

A distribuição dos tumores invasores, de acordo com o subtipo molecular, entre as pacientes rastreadas foi: 34,5 % => luminal A; 32 %=> luminal B; 9,8 % => luminal B/ HER 2+; 7,2 %=> HER 2+ e 16,5 %=> triplo negativo.

Entre as pacientes não rastreadas, a distribuição dos tumores invasores de acordo com o subtipo molecular foi: 18 % => luminal A; 39 %=> luminal B; 15 % => luminal B/ HER 2 positivo; 7,3 %=> HER 2 positivo e 20 %=> triplo negativo.

Entre as pacientes rastreadas e não rastreadas havia, respectivamente, 34 e 46 casos de pacientes com tumores invasores e registro incompleto da imunohistoquímica. Logo, esses casos não foram inclusos na tabela 17.

Até a última evolução médica pesquisada, sete das pacientes não submetidas ao rastreio estavam com metástases à distância (6 delas com metástase óssea e uma delas com metástase pulmonar). Das pacientes rastreadas, 7 também apresentavam metástase à distância (osso, pulmão, fígado, osso, axila contralateral). Todas estas estavam sob controle paliativo.

Durante seguimento, doze pacientes apresentaram um segundo tumor primário em mama e sete apresentaram câncer primário em outros sítios: câncer

de pulmão (1), câncer de cólon (1), leucemia mieloide aguda (1), astrocitoma anaplásico (1), ovário (2), estômago (1).

Um dos fatores de risco relacionados ao câncer de mama é o sedentarismo e obesidade. Em 270 prontuários havia o registro do índice de massa corpórea (IMC). A distribuição foi a seguinte:

Tabela 18: Índice de Massa Corpórea (IMC).

IMC	Número de pacientes
< 18,5	8
Entre 18,5 e 24,9	77
Entre 25 e 29,9	90
Entre 30 e 34,9	56
Entre 35 e 39,9	25
>40	14

Fonte: Autora da Tese

Logo, entre estas pacientes, 33 % tinham sobrepeso e 35 % eram obesas.

6.3 O site

O site está disponível no link <https://61a70bbb2604d.site123.me/>. Foi elaborado através de imagens e esquemas para fácil compreensão. A seguir, fotos utilizadas na confecção do site são apresentadas.

Avaliação dos possíveis benefícios do rastreamento do câncer de mama em mulheres entre 40 a 49 anos em Ipatinga, Minas Gerais

Por: CÁTIA CILENE AIRES LIMA

Orientadora: Profa. Dra. Carla Daruich de Souza

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde na Área de Concentração Processos de Radiação na Saúde

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES



São Paulo
2022

O Ministério da Saúde recomenda que a mamografia seja realizada a cada 2 anos para mulheres entre 50 e 69 anos



Será que tem algum benefício fazer em mulheres entre 40 e 49 anos?





Recomendar o aumento de exames que envolvam radiação, como a mamografia, não é tarefa trivial, visto que o uso das radiações na medicina deve, de acordo com os princípios da proteção radiológica, ser justificado. Ou seja, deve haver um benefício direto que justifique o possível detrimento que a radiação pode causar.



Região do Vale do Aço
Hospital Márcio Cunha



No período de 2008 e 2019, o Hospital Marcio Cunha atendeu 2602 mulheres com carcinoma de mama. Destas, 603 tinham idade entre 40 e 49 anos, ou seja, 23% dos casos.

- 229 pacientes foram submetidas a mamografia diagnóstica
- 277 à mamografia de rastreio



- Análise estatística pelo teste de Qui-Quadrado de Pearson
- 99,5 % de significância nos resultados



Entre as pacientes não rastreadas, 34,1 % evoluíram para o óbito

Entre as pacientes rastreadas, o percentual de óbito durante este mesmo período foi de 7,2 %.

Logo, entre as pacientes não rastreadas a mortalidade foi cinco vezes maior em relação àquelas rastreadas.

Entre as pacientes não rastreadas, 48 tiveram diagnóstico em estadio IV, já na primeira consulta.

Entre as pacientes rastreadas, apenas 4 pacientes foram diagnosticadas neste mesmo estadio

Em contrapartida, entre as pacientes rastreadas, 49 tiveram diagnóstico no estadio 0.

Entre as pacientes não rastreadas, apenas 6 foram diagnosticadas neste mesmo estadio.

Resultados 1

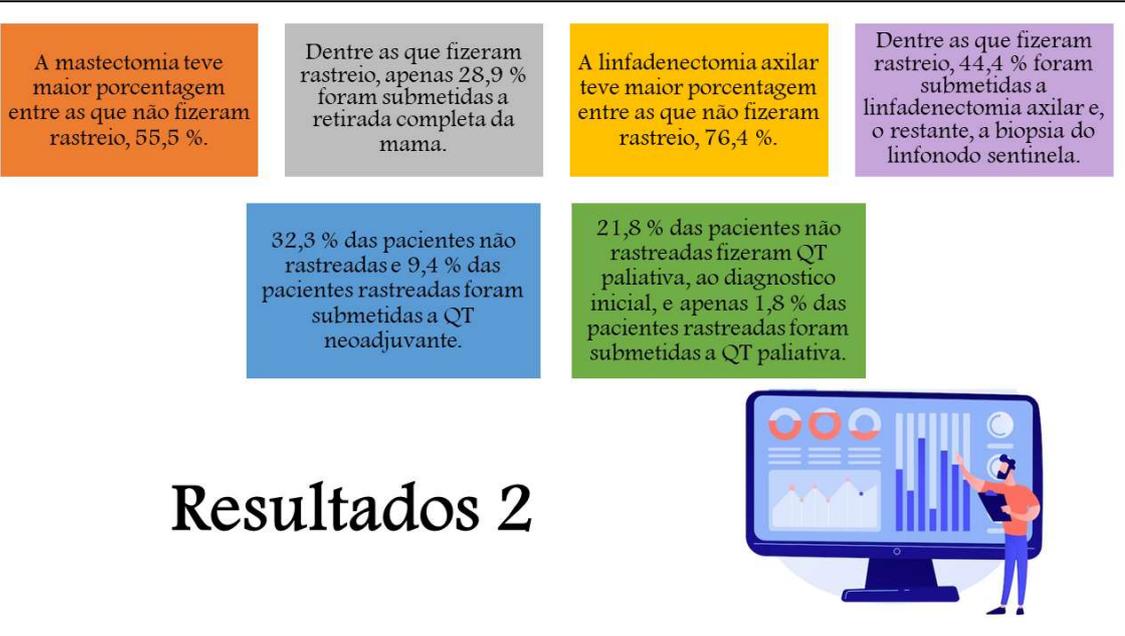


Mulheres Rastreadas

- maior proporção de diagnósticos estadio inicial
- maiores possibilidades de tratamento curativo



Resumo Resultados 1



Faça download do trabalho completo aqui no site



Nossa lista de
Recomendações

- 1 Estimular na Região do Vale do Aço o rastreio precoce de câncer de mama;
- 2 Criar um banco de dados regional para vigilância do câncer de mama que traga informações que orientem estratégias de prevenção primária;
- 3 Otimizar o tempo entre solicitação do exame de mamografia, sua realização e a emissão do laudo;
- 4 Ampliar adesão de todos os Estados ao Banco Nacional de Informações de Cancer de mama e colo uterino (Siscan)
- 5 Busca de indicadores com padrão internacional de qualidade tanto na realização da mamografia, quanto na interpretação do exame e emissão do laudo.
- 6 Reprodução desse estudo em mais regiões, para que uma análise nacional seja realizada



Referências das Imagens utilizadas

1. <https://br.freepik.com/fotos-vetores-gratis/mulheres> - Mulheres vetor criado por freepik - br.freepik.com
2. <https://br.freepik.com/fotos-vetores-gratis/negocio> - Negócio vetor criado por upklyak - br.freepik.com
3. <https://br.freepik.com/fotos-vetores-gratis/tecnologia> - Tecnologia vetor criado por vectorjuice - br.freepik.com
4. [https://en.wikipedia.org/wiki/Vale_do_Rio_Doce_\(mesoregion\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Vale_do_Rio_Doce_(mesoregion))
5. <https://www.diariodoaco.com.br/noticia/0061020-corpo-clinico-do-hospital-marcio-cunha-suspende-atendimentos-pelo-sus>
6. <https://br.freepik.com/fotos-vetores-gratis/desenhados-a-mao> - Desenhados à mão vetor criado por pikisuperstar - br.freepik.com
7. <https://br.freepik.com/fotos-vetores-gratis/infografico> - Infográfico vetor criado por katemangostar - br.freepik.com
8. <https://br.freepik.com/fotos-vetores-gratis/saude> - Saúde vetor criado por freepik - br.freepik.com
9. <https://br.freepik.com/fotos-vetores-gratis/saude> - Saúde vetor criado por freepik - br.freepik.com
10. <https://br.freepik.com/fotos-vetores-gratis/pessoas> - Pessoas vetor criado por vector4stock - br.freepik.com
11. <https://br.freepik.com/fotos-vetores-gratis/abstrato> - Abstrato vetor criado por vectorjuice - br.freepik.com
12. <https://br.freepik.com/fotos-vetores-gratis/midia-social> - Mídia social vetor criado por vectorjuice - br.freepik.com
13. <https://br.freepik.com/fotos-vetores-gratis/fundo> - Fundo vetor criado por freepik - br.freepik.com

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS



Instituto de Pesquisas
Energéticas e
Nucleares

Programa de mestrado
profissional

[https://www.ipen.br/portal_por/
secao_id=2947](https://www.ipen.br/portal_por/secao_id=2947)



Hospital Márcio Cunha

Local de execução do
trabalho

[https://fsfx.com.br/hospital-
marcio-cunha/](https://fsfx.com.br/hospital-marcio-cunha/)

[Leia Mais >](#)

DOWNLOAD DO TRABALHO COMPLETO

Dissertação

Faça download da dissertação completa no botão ao
lado.

DOWNLOAD

CONTATO

Ipatinga, State of Minas Gerais, Brazil

✉ avallacaocancer@gmail.com

<input type="text"/>	Nome	<input type="text"/>	Telefone
<input type="text"/>			
Endereço de e-mail			
<input type="text"/>			
Mensagem			
<input type="text"/>			
FALE CONOSCO			

[Início](#) [Resumo Do Trabalho](#) [Resultados](#) [Equipe](#) [Instituições Envolvidas](#) [Mais](#)

Direitos autorais © 2022 Todos os direitos reservados - Tratamento de câncer de mama
Desenvolvido Por SITE123 - Criar Site Grátis



7 DISCUSSÃO

7.1 Sobre os Resultados

Dados epidemiológicos mostram que a proporção de câncer de mama invasor em países em desenvolvimento tem aumentado rapidamente nas últimas décadas. Na América Latina, a mortalidade por câncer de mama tem aumentado nos últimos 20 anos, com a sobrevida 20 % menor em comparação aos Estados Unidos e Oeste Europeu. A menor proporção de rastreio, estádios clínicos mais avançados e falta de acesso ao tratamento adequado são as principais causas para muitos dos desfechos desfavoráveis. (65)

No estudo realizado nessa dissertação, dos 506 casos avaliados de mulheres com câncer de mama entre 40 e 49 anos, 98 faleceram em virtude desta doença; ou seja, 19,3 % de óbito durante o período de 2008 a 2019. No entanto, a mortalidade entre o grupo não rastreado foi 5 vezes maior em relação ao grupo rastreado. Entre as pacientes não rastreadas, 34,1 % evoluíram para o óbito e, entre as pacientes rastreadas, o percentual de óbito durante este mesmo período foi de 7,2 %.

Este resultado está em de acordo com um estudo retrospectivo realizado em Boston, Estados Unidos. Mulheres com câncer de mama invasor diagnosticados entre 1990 e 1999 foram acompanhadas até 2007 ou até o óbito. Dois grupos foram comparados: mulheres com diagnóstico obtido pelo rastreio mamográfico *versus* mamografia diagnóstica. Um total de 7301 mulheres foram acompanhadas e, durante este período, ocorreram 609 óbitos por carcinoma de mama invasor. 29 % dos óbitos ocorreram entre as mulheres rastreadas, enquanto que 71 % dos óbitos ocorreram entre as pacientes não rastreadas. (60)

O estudo realizado nessa dissertação tem limitações por se tratar de um estudo observacional retrospectivo com tempo de seguimento insuficiente para se avaliar a redução da mortalidade entre as pacientes rastreadas. Além disto, não é possível, a partir destes dados e durante este período, afirmar se houve ou não aumento na taxa de mortalidade por câncer de mama na região do Vale do Aço - Minas Gerais. Apesar disto, o achado citado acima relativo à mortalidade entre os dois grupos, revela que a falta de acesso ou a desinformação relacionada aos exames de prevenção, tem impacto importante na mortalidade, e isto

provavelmente deve-se a diagnósticos tardios entre as pacientes não rastreadas, como demonstrado na tabela 12.

Em países em desenvolvimento há maior número de mulheres jovens com câncer de mama em comparação aos países desenvolvidos. Nos países desenvolvidos, a taxa de casos de câncer de mama nas mulheres entre os 40 e 50 anos gira entre 10 a 15 %, enquanto que nos países em desenvolvimento esta taxa é de mais de 30 % (19). Alguns pesquisadores têm concluído que o câncer de mama ocorre cerca de uma década antes em países em desenvolvimento. (66)

No estudo realizado nessa dissertação, entre 2008 e 2019, 23 % dos cânceres de mama foram diagnosticados em mulheres entre 40 e 49 anos. Logo, a incidência desta doença nesta faixa etária, foi maior que a encontrada em países desenvolvidos. Este achado está em conformidade com o estudo brasileiro AMAZONA III (GBECAM 0115). Este é um estudo do tipo coorte prospectivo desenvolvido entre 23 estados do Brasil incluindo mulheres com diagnóstico de câncer de mama entre janeiro de 2016 e março de 2018. Um total de 2950 mulheres foram incluídas no estudo e a média de idade para o câncer de mama foi de 53,9 anos. Isto é aproximadamente 10 anos mais jovem que mulheres norte americanas ou de outros países desenvolvidos (65). Tem sido relatado que aproximadamente 20 % das mulheres latino americanas tem câncer de mama com idade inferior a 45 anos, comparado com 12 % em países de maior renda per capita (65). A principal hipótese é que a maior prevalência de câncer de mama entre mulheres mais jovens no Brasil (e outros países latino americanos) pode estar relacionada a uma população proporcionalmente mais jovem em relação aos países mais ricos (65). No entanto, este achado pode dever-se a maior exposição a fatores de risco (incorporação de costumes da vida urbana, menor paridade, sedentarismo, obesidade, idade tardia do primeiro filho em comparação às gerações anteriores) e maior prevalência de subtipos de prognóstico mais reservado. (65)

No estudo realizado nessa dissertação, entre as pacientes com registro do Índice de Massa Corpórea no prontuário, 33 % tinham sobrepeso e 35 % eram obesas. Este achado pode refletir a incorporação de novos hábitos alimentares, como alimentos ultra processados, e sedentarismo. Estes novos costumes, entre outros, estão associados ao aumento dos cânceres em geral. (17)

Sabe-se que o estilo de vida está diretamente ligado à incidência de câncer. Howell *et. al.* mostraram que a fração de casos de câncer de mama atribuíveis ao

estilo de vida e fatores ambientais no Reino Unido foi estimada em 26,8 % em 2010. (16)

Um relatório da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer estimou que cerca de um quarto a um terço dos casos de câncer estão associados a peso corporal elevado e atividade física inadequada. (67)

Outras informações como paridade, tempo de amamentação, idade ao primeiro parto, uso de hormônios e atividade física não estavam registradas na maioria dos prontuários e, portanto, não puderam ser acrescentadas aos resultados. Logo, seria de grande interesse epidemiológico a incorporação de dados relacionados a história reprodutiva e hábitos de vida ao prontuário. O registro destes dados serviria de subsídio para um novo estudo visando estratégias de prevenção primária com a finalidade de reduzir a incidência de câncer de mama, entre outros, em médio e longo prazo.

Além dos fatores de risco relacionados à comorbidades, estilo de vida, história reprodutiva, o câncer de mama não atinge todos os grupos raciais e étnicos igualmente. Mulheres brancas são mais propensas a serem diagnosticadas com câncer de mama em comparação a mulheres negras. No entanto, a incidência de câncer de mama antes dos 45 anos é maior em mulheres negras do que em mulheres brancas. Entre as idades de 60 e 84 anos, as taxas de incidência de câncer de mama são notavelmente mais altas em mulheres brancas do que em mulheres negras. Mas as mulheres negras são mais propensas a morrer de câncer de mama em todas as idades. (67)

Um crescente corpo de evidências sugere que existem diferenças demográficas notáveis entre os subtipos moleculares do câncer de mama. Demonstrou-se que o câncer de mama triplo negativo tem maior probabilidade de ocorrer entre mulheres mais jovens e mulheres negras. (68)

Um dos primeiros estudos que associaram pacientes afrodescendentes e tumores triplo negativo foi realizado na Carolina do Norte, Estados Unidos. Este estudo avaliou que o câncer de mama triplo negativo tem maior incidência em mulheres afrodescendentes, predominantemente na pré menopausa. (67)(69)

Um estudo utilizou dados de 17 registros de câncer de base populacional que participam do programa SEER (Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais) nos Estados Unidos. Mulheres diagnosticadas com câncer de mama invasivo em 2010 foram incluídas na análise. O conjunto analítico final consistiu de 57.483 casos

de pacientes. Neste estudo foram encontrados: 72,7 % de pacientes com tumores luminais; 12,2 % tumores triplo negativos; 10,3 % tumores híbridos (luminal B/ HER 2+); 4,6 % tumores HER 2+ (68). Mulheres negras foram duas vezes mais propensas a serem diagnosticadas com câncer de mama triplo negativo em comparação com mulheres brancas. Mulheres hispânicas foram 30 % mais propensas a serem diagnosticadas com câncer de mama triplo negativo do que brancas (68). Mulheres negras, asiáticas e hispânicas também foram mais propensas a serem diagnosticadas com tumores HER 2 positivo em comparação com mulheres brancas. Sendo que entre as mulheres asiáticas este subtipo foi pouco mais incidente. (68)

A incidência consistentemente mais alta de câncer de mama triplo negativo entre mulheres negras em comparação com mulheres brancas em todas as idades, sugere que as mulheres negras são mais suscetíveis ao câncer de mama triplo negativo do que mulheres brancas, hispânicas ou asiáticas. Certamente, fatores genéticos ou outros fatores não ambientais continuam sendo importantes candidatos para explicar as diferenças raciais e étnicas na incidência de subtipos moleculares específicos de câncer de mama. (70)

Os fatores biológicos que contribuem para essas diferenças não são completamente compreendidos. Entre as portadoras de mutação do gene BRCA1, que comumente desenvolvem câncer de mama em idade jovem, a grande maioria é diagnosticada com o subtipo triplo negativo. No entanto, essas mutações são raras e respondem por uma baixa fração atribuível de pacientes com casos triplos negativos. Observar cuidadosamente os fatores de risco individuais pode explicar as diferenças aparentes no diagnóstico de subtipos de câncer de mama por raça e etnia. (68)

Na América Latina, há pouca informação sobre características clínicas e histológicas, expressão gênica, padrões moleculares, prognóstico, sobrevida e fatores de risco entre mulheres jovens com câncer de mama, em comparação com os Estados Unidos e outros países desenvolvidos. (19)

Nos prontuários pesquisados para essa dissertação, também não havia registro da raça/cor das pacientes. No entanto, a carência de registro de dados relacionados ao câncer é uma realidade que se estende a todo o Brasil. Os registros de câncer disponíveis são deficientes em número e qualidade e, portanto, poucas informações são conhecidas sobre características sociodemográficas, clínico-

patológicas, padrões de tratamento e desfechos de pacientes com câncer de mama. No Brasil, o Sistema de Informação do Câncer (SISCAN) é uma versão em plataforma web que integra os sistemas de informação do Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do útero e mama e foi instituído em 2013. Logo, trata-se de um sistema de informação relativamente recente e ainda sem adesão adequada de todos os estados brasileiros.

Poucos estudos brasileiros são encontrados relacionando estadio da doença e subtipos moleculares. Estudos com maior número de participantes envolvidos foram publicados em 2019. São eles: o AMAZONA, que descreve os subtipos moleculares e os resultados do câncer de mama estadio I-III em uma coorte de pacientes do Brasil, e o AMAZONA III (GBECAM 0115), que descreve as características dos pacientes ao diagnóstico (71)(65).

O estudo realizado nessa dissertação revelou que a distribuição dos carcinomas de mama invasor, segundo os subtipos moleculares, entre as pacientes rastreadas foi: 34,5 % para luminal A; 32 % para luminal B; 9,8 % para luminal B/HER 2+; 7,2 % para HER 2+ e 16,5 % para tumores triplo negativos. Entre as pacientes não rastreadas, a distribuição dos tumores invasores de acordo com o subtipo molecular foi: 18 % para luminal A; 39 % para luminal B; 15 % para luminal B/HER 2 positivo; 7,3 % para HER 2 positivo e 20 % para tumores triplo negativos.

No estudo Amazona, a prevalência de tumores triplo negativo foi de 21 %. A incidência foi maior em regiões norte e nordeste, onde há maior proporção de afrodescendentes (71). No estudo realizado nessa dissertação a incidência de tumores triplo negativo foi semelhante a encontrada no estudo Amazona, especialmente entre o grupo de pacientes não rastreadas.

Entre as pacientes rastreadas, no estudo realizado nessa dissertação, houve uma incidência maior de tumores luminal A em comparação a pacientes não rastreadas, 34,5 % e 18 %, respectivamente. No entanto, a incidência de tumores luminal A, em ambos os grupos, está bem abaixo da incidência encontrada em países desenvolvidos e abaixo inclusive dos achados no estudo Amazona.

No estudo Amazona, o subtipo mais comum foi o luminal A, com prevalência de 49 %. Na Suíça, Spitale *et. al* registraram uma proporção de 73 % para luminal A. (71)

Levando-se em consideração que os tumores luminais A possuem melhor prognóstico e representaram uma proporção muito pequena nos dois grupos

analisados, a maioria das pacientes no estudo realizado nessa dissertação possuíam tumores de subtipos moleculares mais agressivos. Isto é um dado de muita relevância inclusive para saúde pública, pois o adiamento do rastreio do câncer de mama em um grupo populacional onde há predomínio de subtipos mais agressivos leva a diagnósticos mais tardios. Mostrou-se no estudo que a mortalidade foi 5 vezes maior entre as mulheres não rastreadas, durante o período de coleta dos dados (2008-2019). Este fato provavelmente se deveu ao diagnóstico mais tardio do câncer de mama, no grupo não rastreado.

Entre aqueles que discordam do rastreio do câncer de mama entre 40 e 49 anos, uma das justificativas está relacionada ao fato de que mulheres mais jovens possuem tumores mais agressivos; logo, se observa uma menor eficácia na redução da mortalidade nesta faixa etária. De fato, embora a mamografia esteja associada a redução da mortalidade por câncer de mama entre 40 e 49 anos, o benefício nesta faixa etária é menor comparado a mulheres com idade acima dos 50 anos (61). São necessárias cerca de 2100 mulheres com idade entre 40 e 49 anos, rastreadas a cada 2 a 3 anos, por um período de cerca de 11 anos para prevenir a morte de uma mulher. Já entre mulheres entre 50 e 69 anos, é necessário rastrear 720 mulheres a cada 2 a 3 anos por aproximadamente 11 anos, para evitar uma morte (61). Mas, para cada morte por câncer de mama evitada pelo rastreamento, uma mulher será poupada dos estágios terminais da doença e ganhará em média 16,5 anos de vida. (56)

Na elaboração deste trabalho, os estádios 0, I e II foram agrupados e considerados iniciais e os estádios III e IV agrupados como tardios. Houve associação entre rastreio e estadió da doença ao diagnóstico ($p = 0,000$). A maioria das pacientes (85,9 %) que fizeram o rastreio tiveram diagnóstico em estadió inicial. Enquanto que, entre as não rastreadas, o estadió inicial foi encontrado em apenas 43,7 %. Logo, o rastreio traz o benefício de diagnosticar cânceres de mama em estádios mais iniciais.

Procurou-se também responder se a mamografia de rastreio é capaz de diagnosticar tumores invasores em estádios iniciais (I e II) mesmo entre os subtipos moleculares biologicamente mais agressivos. Neste caso, excluiu-se o estadió 0, por se tratar de carcinoma *in situ*. Viu-se que existe uma associação favorável entre estadió e rastreio para todos os subtipos moleculares, exceto o Luminal B/ HER 2+ ($p=0,244$). Nos demais subtipos moleculares, mulheres que fizeram o rastreio

tiveram, em sua maioria, diagnóstico em estadio inicial (I e II), ($p=0,000$). Exemplo disto é o tumor triplo negativo. Entre aquelas que fizeram o rastreio, 78,1 % tiveram diagnóstico em estadio inicial. Entre as mulheres não rastreadas este percentual foi de 30.6 %.

Quando o rastreio é omitido, mesmo entre as pacientes com tumores menos agressivos (luminal A), o atraso no diagnóstico também implica em tumores mais avançados, como demonstrado neste estudo. Entre as pacientes com tumores luminal A e que não foram rastreadas, 46 % foram diagnosticados em estadio III e IV. Logo, a ausência do rastreio acarreta diagnósticos tardios e, portanto, menores possibilidades de cura em qualquer subtipo molecular.

Os achados dessa dissertação estão em conformidade com os resultados de outros estudos já publicados. Embora o rastreamento detecte principalmente cânceres de crescimento lento, receptor hormonal positivo e HER 2 negativo, os achados também indicam que uma proporção substancial de câncer de mama HER 2 positivo e triplo negativo pode ser detectada em estadio inicial por meio da mamografia de rastreio. Nestes casos, o prognóstico é muito melhor quando comparado àqueles diagnosticados somente após o surgimento de tumores palpáveis. (22)(23)

Entre as pacientes não rastreadas (229 pacientes), 48 tiveram diagnóstico em estadio IV. Enquanto que, entre as pacientes rastreadas (277 pacientes), 4 pacientes foram diagnosticadas neste mesmo estadio. Em contrapartida, entre as pacientes rastreadas, 49 tiveram diagnóstico no estadio 0 (carcinoma ductal *in situ*) e entre as pacientes não rastreadas, apenas 6 foram diagnosticadas neste mesmo estadio.

Um dos prejuízos apontados para a mamografia de rastreio é o sobrediagnóstico, principalmente relacionado ao diagnóstico do carcinoma ductal *in situ*. De fato, foi observado no estudo desta dissertação, que entre as mulheres rastreadas foi feito muito mais diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* em comparação ao grupo de mulheres não rastreadas. No entanto, a ciência é incapaz de diferenciar lesões que podem permanecer indolentes daquelas que podem progredir e causar prejuízo à paciente. (47)

O rastreio está provavelmente associado a detecção de alguns cânceres que poderiam não se tornar aparente durante a vida da mulher. No entanto, a ausência do rastreio está associada a excesso de mortalidade (50). Dado a incerteza sobre

a estimativa do sobrediagnóstico, provavelmente menor que 10 %, o Colégio Americano de Radiologia considera o rastreio benéfico. (50)

Além disso, o sobrediagnóstico tem maior probabilidade de afetar mulheres mais idosas devido às diferenças na expectativa de vida. Finalmente, nem o início precoce do rastreio, nem a triagem anual versus bianual, aumentará a frequência do sobrediagnóstico porque o câncer seria simplesmente detectado no próximo exame de triagem de rotina. (47)(51)

Os resultados do estudo realizado nessa dissertação demonstraram que o rastreio aumenta a possibilidade de diagnósticos em estádios mais iniciais, mesmo entre tumores de comportamento biológico mais agressivo. E isto leva a outros benefícios como tratamentos menos mutilantes e onerosos.

Na década de 1980, estudos randomizados demonstraram que a maioria das mulheres com câncer de mama estágio I e II (ausência de multicentricidade ou microcalcificações difusas e proporção tumor/ mama adequados) são elegíveis para cirurgia com preservação da mama. No sudeste da Holanda, entre 1990-1998, 4788 mulheres foram diagnosticadas com tumores de mama invasores, sendo que 2341 casos ocorreram entre os 50-69 anos. Nesta faixa etária, 68 % das pacientes tiveram suas mamas preservadas em comparação a 54 % entre as mulheres não rastreadas. (72)

Uma análise de seis registros de câncer permitiu comparar dados antes e depois da introdução do programa de rastreio nacional na Baviera em 2006. Os cânceres foram detectados em um estágio mais precoce após a introdução do rastreio mamográfico, resultando em uma taxa menor de mastectomias totais (32,6 % em 2000 vs 19,6 % em 2008), uma maior taxa de radioterapia (59,7 % vs 66,6 %) em paralelo com um aumento de cirurgias conservadoras e uma menor taxa de quimioterapia (20,4 % vs 13,1 %). (73)(74)

Usando o Banco de Dados Multidisciplinar do Serviço de Mama do Royal Perth Hospital, Austrália, foram revisados os prontuários das mulheres tratadas de câncer de mama entre janeiro de 2000 e agosto de 2002. De todas as pacientes submetidas a cirurgia para câncer de mama, 58 % no grupo de rastreamento e 36 % no grupo sem rastreamento tiveram cirurgia conservadora da mama ($P < 0,0001$). (75)

No estudo realizado nessa dissertação viu-se que existe uma associação entre rastreio e tipo de cirurgia da mama ($p = 0,000$). A mastectomia teve maior

porcentagem entre as que não fizeram rastreamento, 55,5 %. Dentre as que fizeram rastreamento, apenas 28,9 % foram submetidas a retirada completa da mama.

Com relação a abordagem axilar, também existe uma associação entre rastreamento e tipo de cirurgia ($p = 0,000$). A linfadenectomia axilar teve maior porcentagem entre as que não fizeram rastreamento, 76,4 %. Dentre as que fizeram rastreamento, 44,4 % foram submetidas a linfadenectomia axilar e, o restante, a biópsia do linfonodo sentinela.

As mulheres que são submetidas a cirurgia conservadora da mama têm uma imagem corporal melhor do que aquelas que fizeram mastectomia total, bem como melhor condicionamento físico. A linfadenectomia axilar, proposta nos casos de metástase axilar, pode resultar em dor, linfedema e restrição de movimentos, o que também pode impactar na qualidade de vida das mulheres. (74)

Um estudo de coorte descreveu força muscular reduzida em 28 % da população estudada submetida a linfadenectomia axilar. Em relação a biópsia do linfonodo sentinela, relatou-se redução da força muscular em 17 %–19 % dos pacientes após biópsia do linfonodo sentinela e 11 % em longo prazo. Em uma das revisões da literatura, em relação a linfadenectomia axilar x biópsia do linfonodo sentinela foi relatado fraqueza muscular em 48 % vs. 16 % dos pacientes. (76)

Portanto, foi demonstrado em nosso estudo que o rastreamento mamográfico aumenta a possibilidade de cirurgias conservadoras da mama e de cirurgias menos extensas em axila, com a realização da biópsia do linfonodo sentinela. Isto se traduz em menor morbidade, melhor auto imagem e melhor qualidade de vida.

Em relação ao tratamento sistêmico, por meio da quimioterapia venosa, foi avaliado a aplicação da quimioterapia (QT) neoadjuvante e paliativa (ao diagnóstico inicial) entre os dois grupos (rastreadas x não rastreadas). A quimioterapia neoadjuvante é comumente empregada em pacientes com estádios avançados da doença, quando o tumor é irressecável ou é volumoso o suficiente para dificultar a execução cirúrgica e/ou impedir a preservação da mama. Além da proposta de tratamento sistêmico também visa a redução tumoral. A quimioterapia paliativa é empregada em pacientes estágio IV, ou seja, já não há mais proposta curativa pois trata-se de pacientes com metástase à distância. Portanto, em ambos os casos, quimioterapia neoadjuvante e paliativa são empregadas em pacientes com doença já avançada.

Existe associação entre QT neoadjuvante e rastreio ($p = 0,000$). A QT neoadjuvante foi realizada em 32,3 % das pacientes não rastreadas e 9,4 % das pacientes rastreadas. Há também associação entre QT paliativa e rastreio ($p = 0,000$). Ao diagnóstico inicial, a quimioterapia paliativa foi administrada em 21,8 % das pacientes não rastreadas e em 1,8 % das pacientes não rastreadas. Estes achados retratam o fato de que houve maior número de doença em estadio avançado entre as pacientes não rastreadas. No entanto, quando considerado também pacientes que foram submetidas a quimioterapia adjuvante (após cirurgia), excluído os canceres estadio 0 e considerado apenas as pacientes com tumores invasores, a maioria das mulheres foram submetidas a quimioterapia, independentemente de se tratar de grupo rastreado ou não rastreado. Como já exposto acima, dentro da amostra populacional estudada, a maioria das pacientes tiveram tumores de comportamento biológico mais agressivo e, por se tratarem de mulheres mais jovens, muitas delas fizeram quimioterapia adjuvante devido risco maior de recidiva. O rastreio não diminui a necessidade de radioterapia, pelo contrário, aumenta a sua indicação pela maior probabilidade de preservação da mama. Logo, neste estudo, não foi avaliado resultados relativos a rastreio e radioterapia.

Não é possível fazer paralelo com outras regiões, pois não há outros estudos semelhantes. No Brasil há escassez de informações. Têm-se acesso a informações que demonstram a incidência do câncer de mama em diferentes regiões do país e as taxas de mortalidade. Estas informações podem ser consultadas através dos registros liberados pelo INCA. No entanto, não há dados que relacionem idade, subtipos moleculares, estadio da doença ao diagnóstico, hábitos de vida, IMC, raça/etnia entre outros. A ausência de informações impossibilita a formulação de estratégias adequadas para prevenção primária e secundária. O Brasil é um país miscigenado que tem fundamentado sua recomendação para rastreio do câncer de mama a partir dos 50 anos, em estudos aplicados a grupos populacionais com características raciais, culturais e sociais diferentes. Além disso, de acordo com a literatura exposta acima, o Brasil apresenta uma incidência maior de câncer de mama em pacientes mais jovens em comparação aos países desenvolvidos. Isto se deve provavelmente a uma pirâmide etária de base mais larga em comparação aos países desenvolvidos, mas também a outros fatores de risco biológicos, ambientais e comportamentais. Estudos como este devem ser ampliados e

aplicados a outras regiões do país. Desta forma, seria possível planejar uma estratégia de rastreamento mais adequada para o nosso perfil populacional.

Também vale ressaltar que existem outros gargalos relacionados ao diagnóstico do câncer de mama. Longos períodos de tempo entre a solicitação e a realização da mamografia podem ocasionar atrasos na investigação diagnóstica de mulheres sintomáticas, além de dificultar a adesão ao rastreamento. O tempo entre a realização do exame e a liberação dos laudos também pode comprometer a investigação diagnóstica dos casos suspeitos. Assim, a regulação da mamografia deve priorizar os casos sintomáticos no agendamento, e a contratação dos serviços deve levar em conta a agilidade na emissão de laudos (77). Segundo o boletim emitido pelo INCA/Ministério da Saúde em 2021, a distribuição percentual do tempo entre solicitação da mamografia e a liberação do laudo, segundo indicação clínica no ano de 2019, pode ser visto na tabela 19.

Tabela 19: Tempo entre solicitação da mamografia e a liberação do laudo

Região	Mamografia de rastreamento 2019			Mamografia diagnóstica 2019		
	Até 30 dias	31 a 60 dias	Mais de 60 dias	Até 30 dias	31 a 60 dias	Mais de 60 dias
Norte	42,9 %	26,7 %	30,4 %	38,3 %	36,3 %	25,4 %
Nordeste	56,8 %	23,3 %	19,9 %	68,1 %	17,5 %	14,3 %
Sudeste	36,9 %	26,4 %	36,7 %	39,8 %	24,6 %	35,6 %
Sul	46,5 %	26,5 %	27 %	57 %	21,4 %	21,6 %
Centro Oeste	47,3 %	28,7 %	24 %	49,3 %	27,1 %	23,6 %
Brasil	46 %	25,6 %	28,4 %	48,3 %	23,7 %	28 %

Fonte: Boletim ano 12, n.o 2, Julho/Dezembro de 2021 Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)/Ministério da Saúde

A tabela demonstra que no ano de 2019, as regiões norte e sudeste foram as regiões que menos priorizaram a liberação dos laudos de mamografia diagnóstica dentro de 30 dias. Para o estado de Minas Gerais, apenas 38,9 % das mamografias diagnosticadas tiveram o laudo liberado em 30 dias, segundo o boletim do Inca, 2021 (77). Para a região do Vale do Aço- MG, este indicador não é conhecido.

Sobre os laudos de mamografia, padrões internacionais indicam que o percentual de exames inconclusivos aceitável varia entre 5 % e 12 %. Segundo o boletim emitido pelo INCA/Ministério da Saúde em 2021, os valores apresentados por Roraima, Maranhão, Rio Grande do Norte, Ceará e Distrito Federal, em 2020, mereceram uma avaliação local, por apresentarem resultados inconclusivos maiores que 14 %. No entanto, no estado de Minas Gerais, este percentual também está acima do ideal, com valor de 12,9 %. (77)

O indicador de qualidade do laudo de mamografia reforça a necessidade de ações de controle para assegurar o nível técnico adequado desse exame. A detecção precoce do câncer de mama exige um padrão técnico que possibilite a identificação correta das lesões, com mínima exposição aos riscos. Reitera-se, por fim, a necessidade de monitoramento contínuo das ações para identificação de problemas passíveis de correção. (77)

Não há indicadores de acesso público relacionado à qualidade dos laudos de mamografia na região mineira estudada.

A busca por indicadores dentro de padrões internacionais é importante para se reduzir falsos positivos, falsos negativos, biopsias desnecessárias, minimizar exposições aos Raios-X, otimizar o serviço e reduzir gastos desnecessários. Logo, a realização de exames de mamografia de qualidade se faz tão necessária quanto o acesso ao exame e a otimização na entrega dos resultados, especialmente quando se tratar de mamografia diagnóstica.

Portanto, existem controvérsias sobre o rastreamento do câncer de mama em mulheres entre 40-49 anos, sobretudo devido menor impacto na taxa de mortalidade. Mas poucos trabalhos avaliam os benefícios relacionados a tratamentos menos mutilantes e ganhos de anos vividos. O estudo realizado demonstrou que a mortalidade entre as mulheres não rastreadas foi 5 vezes maior, dentro do período de coleta de dados, e isto provavelmente se deve a diagnósticos mais tardios neste grupo. Apesar disto, seria necessário um tempo de seguimento mais longo para avaliarmos a redução da mortalidade entre as pacientes rastreadas. Esta questão serve de sugestão para estudos posteriores. Também foi demonstrado que o rastreamento proporcionou: maior percentual de diagnósticos iniciais, mesmo entre tumores biologicamente mais agressivos, e cirurgias menos extensas. Logo, tendo em vista os resultados encontrados, sugere-se que o rastreamento do câncer

de mama, entre mulheres de risco moderado no Vale do Aço/ Minas Gerais, seja iniciado a partir dos 40 anos.

Sugere-se também que os prontuários médicos apresentem o maior número de informações possíveis, e que se institua um sistema de informação nacional do câncer mais completo, com adesão de todos os estados do país. O registro de informações sobre raça/etnia, sedentarismo, IMC, história reprodutiva, etilismo, tabagismo, subtipos moleculares tornará possível a realização de estudos epidemiológicos que contribuam com informações para medidas de prevenção primária e secundária mais eficazes em âmbito nacional e regional.

7.2 Lista de recomendações

Baseado nos resultados dessa dissertação, uma lista de recomendações foi criada.

Para a Região do Estado:

1. Estimular na Região do Vale do Aço o rastreio precoce de câncer de mama;
2. Criar um banco de dados regional para vigilância do câncer de mama que traga informações que orientem estratégias de prevenção primária;
3. Otimizar o tempo entre solicitação do exame de mamografia, sua realização e a emissão do laudo;
4. Busca de indicadores com padrão internacional de qualidade tanto na realização da mamografia, quanto na interpretação do exame;

Em Âmbito Nacional:

5. Ampliar adesão de todos os Estados ao Banco Nacional de Informações de Cancer de mama e colo uterino (Siscan) e ampliar o número de informações contidas com a finalidade de melhorar o gerenciamento de estratégias públicas de saúde;
6. Busca de indicadores com padrão internacional de qualidade tanto na realização da mamografia, quanto na interpretação do exame e emissão do laudo. Isto permitirá menor taxa de falsos positivo e falsos negativo, reduzirá exposições desnecessárias ao RX, otimizará o serviço, reduzirá custos e irá diminuir solicitações de biópsias desnecessárias;

7. Reprodução desse estudo em outras regiões do país, para que uma análise nacional seja realizada.

8 CONCLUSÃO

Esta dissertação teve como propósito avaliar os benefícios do rastreamento do câncer de mama, entre 40 - 49 anos na região de Ipatinga, Minas Gerais.

O estudo demonstrou que, mulheres não rastreadas tiveram mortalidade 5 vezes maior, durante o período de coleta de dados, em comparação a mulheres rastreadas. Mulheres que fizeram mamografia de rastreamento, na faixa etária entre 40 e 49 anos, apresentaram maior proporção de câncer de mama estágio 0- I- II em comparação às mulheres que não foram rastreadas. Mesmo entre os tumores biologicamente mais agressivos, a mamografia de rastreamento possibilitou diagnósticos mais precoces. Além disso, mulheres que tiveram diagnóstico do câncer de mama por meio da mamografia de rastreamento, tiveram maior possibilidade de preservação das suas mamas e menos linfadenectomias axilares.

Na amostra populacional estudada, foi encontrado maior proporção de subtipos moleculares mais agressivos. Este é um ponto de grande importância para políticas de saúde pública. Para este grupo populacional, adiar o início da mamografia para os 50 anos ou apenas para quando se tornarem sintomáticas, pode retirar destas mulheres a chance de cura ou abreviar anos de vida.

Foi criado um site divulgando os principais resultados do estudo. Além disto, foi realizado uma lista de recomendações cuja finalidade é despertar o interesse público por um serviço de vigilância ao câncer de mama que traga maior número de informações. Isto permitirá a realização de estudos epidemiológicos que servirá de subsídio para estratégias de prevenção primária e estabelecer recomendações de prevenção secundária, de acordo com perfil da população brasileira. Também foi destacado a importância do acesso ao exame de mamografia, assim como a busca por padrões de qualidade tanto na realização técnica do exame, assim como na interpretação do mesmo.

Como trabalho futuro, sugere-se a ampliação deste estudo a outras regiões do país, com tempo de seguimento adequado. Isto permitiria avaliar se os resultados encontrados neste estudo se replicam em outras regiões, assim como permitiria resultados mais robustos quanto à taxa de redução da mortalidade entre pacientes rastreadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- FERLAY, J.; STELIAROVA-FOUCHER, E.; LORTET-TIEULENTE, J.; ROSSO, S.; COEBERGH, J. W. W.; COMBER, H.; FORMAN, D.; BRAY, F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. **European Journal of Cancer**, v. 49, p. 1374–1403, 2013

- 2- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Incidência de Câncer no Brasil: Estimativa 2020**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 02/outubro/2021

- 3 - CHALA, L. F.; BARROS, N. Avaliação das mamas com métodos de imagem. **Radiologia Brasileira**, v. 40, n. 1, p. 4–6, 2007

- 4- ZORZI, M.; PULITI, D.; VETTORAZZI, M.; LISI, V. de; FALCINI, F.; FEDERICO, M.; FERRETTI, S.; MOFFA, I. F.; MANGONE, L.; MANO, M. P.; NALDONI, C.; PONTI, A.; TRAINA, A.; TUMINO, R.; PACI, E. Mastectomy rates are decreasing in the era of service screening: A population-based study in Italy (1997-2001). **British Journal of Cancer**, v. 95, n. 9, p. 1265–1268, 2006

- 5- ELDER, K.; NICKSON, C.; MANN, G. B. ASO Author Reflections: Impact of Breast Cancer Screening Beyond Mortality Reductions. **Annals of Surgical Oncology**, v.25, p. 687–688, 2018.

- 6- HELVIE, M. A.; BEVERS, T. B. Screening mammography for average-risk women: The controversy and NCCN's position. **JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v.16, n. 11, p.1398–1404, 2018

- 7- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil**, 2015.
Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/diretrizes-para-deteccao-precoce-do-cancer-de-mama-no-brasil>. Acesso em: 02/ outubro/ 2021

- 8- GARDNER, E.; GRAY, D.J.; O'RAHILLY, R. **Anatomia humana**. 4º Ed. Editora Guanabara Koogan,2013. Cap. 12, Veias, drenagem linfática e mama. p.98-103

- 9- HARRIS, J.R.; LIPPMAN, M.E.; MORROW, M.; OSBORNE, C.K. **Doenças da mama**. 5 ed. Editora Di livros,2014. Cap. 1, Anatomia e desenvolvimento da mama. p. 3-17

10- FRASSON, A.; NOVITA, G. **Doenças da mama / Guia de bolso baseado em evidências**. 2 ed. Editora Atheneu,2017

11- FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. **Manual de Orientação Mastologia/2010.Formação e desenvolvimento do carcinoma de mama**.

Disponível:

[http://professor.pucgoias.edu.br/SiteDocente/admin/arquivosUpload/13162/material/MASTOLOGIA %20- %20FEBRASGO %202010.pdf](http://professor.pucgoias.edu.br/SiteDocente/admin/arquivosUpload/13162/material/MASTOLOGIA%20-%20FEBRASGO%202010.pdf). Acesso em: 29/08/2021

12- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Câncer de mama agora forma mais comum de câncer: OMS tomando medidas**, 2021. Disponível em:

<https://www.who.int/pt/news/item/03-02-2021-breast-cancer-now-most-common-form-of-cancer-who-taking-action>. Acesso em: 13/novembro/21

13- SOPIK, V. International variation in breast cancer incidence and mortality in young women. **Breast Cancer Research Treatment**. v.186, n. 2, p. 497-507, 2021

14- BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Controle do câncer de mama/ conceito e magnitude**. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>.

Acesso em: 13/ novembro/2021

15- BRASIL.INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA)JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Atlas da mortalidade**,2021. Base de dados. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/app/mortalidade> . Acesso em: 05/07/2021

16- HOWELL, A., ANDERSON, A. S., CLARKE, R.B., DUFFY, S. W., EVANS, D.G., GARCIA-CLOSAS, M., GESCHER, A.J., KEY, T.J., SAXTON, J.M., HARVIE, M.N. Risk determination and prevention of breast cancer. **Breast Cancer Research**. V.16, n.5, p: 446, 2014

17- ROJAS, K.; STUCKEY, A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. **Clinical Obstetrics Gynecology**. V. 59, n.4, p.651-672, 2016

18- LI, J.; CHEN, Z.; SU, K.; ZENG, J. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer. **International Journal of Clinical Experimental Pathology**. V. 8, n. 7, p. 8500-5, 2015

19 - BERTUCCI, F.; FINETTI, P.; BIRNBAUM, D. Basal breast cancer: a complex and deadly molecular subtype. **Current Molecular Medicine**. v.12, n.1, p. 96-110 ,2012

20- GOBBI, H. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 6, p. 463-474 ,2012

21- VASCONCELOS, I.; HUSSAINZADA, A.; BERGER, S.; FIETZE, E.; LINKE, J.; SIEDENTOPF, F.; SCHOENEGG, W. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease-free survival. **Breast**. v. 29, p. 181-5, 2016

22- ALANKO, J.; TANNER, M.; VANNINEN, R.; AUVINEN, A.; ISOLA, J. Triple-negative and HER 2-positive breast cancers found by mammography screening show excellent prognosis. **Breast Cancer Research Treatment**. v.187, n.1, p.267-274, 2021

23- DUFFY, S.W.; VULKAN, D.; CUCKLE, H.; PARMAR, D.; SHEIKH, S.; SMITH, R. A; EVANS, A.; BLYUSS, O.; JOHNS, L.; ELLIS, I.O.; MYLES, J.; SASIENI, P.D.; MOSS, S.M. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): final results of a randomised, controlled trial. **Lancet Oncology**, v.21, n.9, p.1165-1172, 2020.

24- TAN, P H.; ELLIS, I.; ALLISON, K.; BROGI, E.; FOX, S.B.; LAKHANI, S.; LAZAR, A.J.; MORRIS, E.A.; SAHIN, A.; SALGADO, R.; SAPINO, A.; SASANO, H.; SCHNITT, S.; SOTIRIOU, C.; VAN DIEST, P.; WHITE, V. A.; LOKUHETTY, D.; CREE, I. A. & for the WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. **Histopathology** v. 77, p. 181– 185, 2020

25-GIULIANO, A.E.; CONNOLLY, J.L.; EDGE, S.B.; MITTENDORF, E.A; RUGO, H.S.; SOLIN, L.J.; WEAVER, D.L.; WINCHESTER, D.J.; HORTOBAGYI, G.N. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. **CA Cancer Journal for Clinicians**. V. 67, n.4, p. 290-303,2017

26- BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação, 2019**. Disponível em https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//a_situacao_c_a_mama_brasil_2019.pdf . Acesso em: 03/ setembro/2021

- 27- DESTOUNIS, S.V.; MORGAN, R.; ARIENO, A. Screening for dense breasts: digital breast tomosynthesis. *American Journal of Roentgenology*. V. 204, n. 2, p. 261-4, 2015
- 28- OTTO, P.M.; BLECHER, C.B. Controversies surrounding screening mammography. *Mo Med*. v.111, n.5, p.439-43, 2014
- 29- AHN, S.; WOOSTER, M.; VALENTE, C.; MOSHIER, E.; MENG, R.; PISAPATI, K.; COURI, R.; MARGOLIES, L.; SCHMIDT, H.; PORT, E. Impact of Screening Mammography on Treatment in Women Diagnosed with Breast Cancer. *Annals Surgical Oncology*. V. 25, n.10, p.2979-2986, 2018
- 30- MONTICCIOLO, D.L., Current Guidelines and Gaps in Breast Cancer Screening. *American College of Radiology*. V.17, n.10, p 1269-1275,2020
- 31-SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA. *Cobertura de mamografia fica em 24,1 % no Brasil, bem baixo dos 70 % recomendados*, 2018. Disponível em : <https://www.sbec.org.br/noticias/item/1250-cobertura-de-mamografia-fica-em-24-1-no-brasil-bem-baixo-dos-70-recomendados>. Acesso em: 05/09/2021
- 32- TEIXEIRA PORTO, M. A.; TEIXEIRA, L. A.; CORREA FERREIRA DA SILVA, R. Aspectos Históricos do Controle do Câncer de Mama no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 59, n.3, p. 331-339, 2013
- 33- PACE BAUAB, S. Mamografia digital: um caminho sem volta. Editorial. *Radiologia Brasileira*, .38 (3), 2005
- 34-GOLD, R.H; BASSETT, L.W.; WIDOFF, B.E. Highlights from the history of mammography. *Radiographics*. v.10, n. 6, p.1111-31, 1990
- 35- KALAF, J. M. Mammography: a history of success and scientific enthusiasm. *Radiologia Brasileira*. 47 (4), 2014
- 36- STEEN, A. van; TIGGELEN, R.van. Short history of mammography: a Belgian perspective. *JBR-BTR*. V. 90, N. 3, p 151-3 ,2007.
- 37- SHAPIRO, I. Periodic. Screening for Breast Cancer: The HIP Randomized Controlled Trial. *JNCI Monographs*. v. 22, p. 27–30,1997

38- FREITAS, A.G. de; KEMP, C.; LOUVEIRA, M. H.; FUJIWARA, S.M.; CAMPOS, L. F. Mamografia digital: perspectiva atual e aplicações futuras. **Radiologia Brasileira**. V.39, n. 4, p. 287–296 ,2006

39- SEELY, J.M.; ALHASSAN, T. Screening for breast cancer in 2018-what should we be doing today? **Current Oncology**. V. 25, p.115-124, 2018

40-AGÊNCIA INTERNACIONAL DE ENERGIA ATÔMICA. **Radiation doses in mammography**. Disponível em: <https://www.iaea.org/resources/rpop/health-professionals/radiology/mammography/radiation-doses>. Acesso em: 30/10/2021

41- DUARTE, M.S.P. **Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde**, 2012. P.36-37. Dissertação (mestrado em radioproteção) Instituto Politécnico de Lisboa. Disponível [https://repositorio.ipl.pt/bitstream/10400.21/2316/1/Prote %C3 %A7 %C3 %A3o %20radiol %C3 %B3gica %20em %20mamografia.pdf](https://repositorio.ipl.pt/bitstream/10400.21/2316/1/Prote%C3%A7%C3%A3o%20radiol%C3%B3gica%20em%20mamografia.pdf). Acesso em: 30/11/2021

42- WELCH, H.G.; PROROK, P.C.; O'MALLEY, A.J.; KRAMER, B.S. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. **New England Journal of Medicine**. v. 375, n.15, p. 1438-1447,2016

43- TEIXEIRA, L.A.D.S.; ARAÚJO NETO, L.A. Still Controversial: Early Detection and Screening for Breast Cancer in Brazil, 1950-2010s. **Medical History**. V.64, n.1, p. 52-70 ,2020

44- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Controle do Câncer de Mama - Documento de Consenso. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S. l.], v. 50, n. 2, p. 77–90, 2004. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2004v50n2.2039. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/2039>. Acesso em: 01/novembro/2021.

45- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAUDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Detecção precoce**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/acoes-de-controle/deteccao-precoce>. Acesso em: 03/11/2021

46- URBAN, L. A. B. D., CHALA, L. F., BAUAB, S. di P., SCHAEFER, M. B., SANTOS, R. P. dos, MARANHÃO, N. M. de A., KEFALAS, A. L., KALAF, J. M., FERREIRA, C. A. P., CANELLA, E. de O., PEIXOTO, J. E., de AMORIM, H. L. E., CAMARGO JUNIOR, H. S. A. Recomendações do colégio Brasileiro de radiologia e diagnóstico por imagem, da sociedade Brasileira de mastologia e da federação

Brasileira das associações de ginecologia e obstetrícia para o rastreamento do câncer de mama. **Radiologia Brasileira**, v. 50, n.4, p. 244–249. ,2017

47-DESTOUNIS, S.; SANTACROCE, A. Age to Begin and Intervals for Breast Cancer Screening: Balancing Benefits and Harms. **AJR American Journal Roentgenology**. V.210, n.2, p.279-284. ,2018

48-HELVIE, M.A. BERVES, T.B. Screening Mammography for Average-Risk Women: The Controversy and NCCN's Position. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**. v.16, n.11: p.1398-1404, 2018

49- BITENCOURT, A.G., ROSSI SACARELLI, C. KUHL, C., MORRIS, E. A. Breast cancer screening in average-risk women: towards personalized screening. **The British Journal of Radiology**; 92 (20190660).,2019

50- MONTICCIOLO, D.L.; NEWELL, M.S.; HENDRICK, R.E.; HELVIE, M.A.; MOY, L.; MONSEES, B.; KOPANS, D.B.; EBY, P. R.; EBY, E.A. Breast cancer screening for average-risk women: recommendations from the American College of Radiology commission on breast imaging. **Journal of the American College of Radiology** V.14, n. 9, p.1137-1143,2017

51-RAY, K.M; JOE, B.N; FREIMANIS, R.I.; SICKLES, E.A.; HENDRICK, R.E. Screening Mammography in Women 40-49 Years Old: Current Evidence. **AJR American Journal Roentgenology**. v.210, n.2, p. 264-270, 2018

52-FIORICA, J. V. Breast Cancer Screening, Mammography, and Other Modalities. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v.59, n.4, p.688–709, 2016

53- MILLER, A. B., WALL, C., BAINES, C. J., SUN, P., TO, T., NAROD, S. A. Twenty-five-year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: Randomised screening trial. **The British Medical Journal**, V.348, p.1–10 ,2014

54- HEYWANG- KöBRUNNER, S.H. et al. Conclusions for mammography screening after 25-year follow-up of the Canadian National Breast Cancer Screening Study (CNBSS). **European Radiology**. V.26, n.2, p. 342-50, 2016

55-KOPANS, D.B. The Canadian National Breast Screening Studies are compromised and their results are unreliable. They should not factor into decisions

about breast cancer screening. *Breast Cancer Research Treatment*. v.165, n. 1, p.9-15, 2017

56- TABÁR, L.; DEAN, P.B.; CHEN, T.H.; YEN, A.M.; CHEN, S.L.; FANN, J.C.; CHIU, S.Y.; KU, M.M.; WU W.Y.; HSU, C.Y.; CHEN, Y.C.; BECKMANN, K.; SMITH, R.A.; DUFFY, S.W. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. *Cancer*. v. 15, n.125, p. 515-523,2019.

57- NJOR, S.; NYSTROM, L.; MOSS, S., PACI. E.; BROEDERS, M.; SEGNAN, N.; LYNGE, E. Euroscreen Working Group. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *Journal of Medical Screening*. V.19, p. 33-41,2012

58- HELLQUIST, B. N.; DUFFY, S. W.; ABDSALEH, S.; BJORNELD, L.; BORDÁS, P.; TABÁR, L.; VITÁK, B.; ZACKRISSON, S.; NYSTROM, L.; JONSSON, I. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY)cohort. *Cancer*. V. 117, n.4, p. 714–722, 2011

59- DUFFY, S.W., TABÁR., L, YEN, A.M., DEAN, P.B., SMITH, R.A., JONSSON, H., TÖRNBERG, S., CHEN, S.L., CHIU, S.Y., FANN, J.C., KU, M.M., WU, W.Y., HSU, C.Y., CHEN, Y.C., SVANE, G., AZVEDO, E. et al. Mammography screening reduces rates of advanced and fatal breast cancers: Results in 549,091 women. *Cancer*. v. 26, n.13, p. 2971-2979, 2020

60- WEBB, M.L., CADY, B., MICHAELSON, J.S., BUSH, D.M., CALVILLO, K.Z., KOPANS, D.B., SMITH, B.L..A failure analysis of invasive breast cancer: most deaths from disease occur in women not regularly screened. *Cancer*. v. 120, n.18, p. 2839-46, 2014

61- TONELLI, M.; CONNOR GORBER, S.; JOFFRES, M.; DICKINSON, J.; SINGH, H.; LEWIN, G.; BIRTWHISTLE, R.; FITZPATRICK-LEWIS, D.; HODGSON, N.; CILISKA, D.; GAULD, M.; LIU, Y.Y. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *Canadian Medical Association Journal*. V.183, n. 17, p.1991-2001, 2011

62 -BOSMANS, H.; MARSHALL, N. Radiation Doses and Risks Associated with Mammographic Screening. *Current Radiology Reports*. v.1, p.30–38, 2013

63- HENDRICK, R.E. Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. *Radiology*. v.257, n.1, p. 246-53, 2010

64- BC CANCER. *Breast Cancer Management Guidelines/ Radiation Therapy*

Disponível em: <http://www.bccancer.bc.ca/books/breast/management/breast-cancer-in-pregnancy> Acesso em: 05/11/2021

65- ROSA, D.D., BINES, J., WERUTSKY, G., BARRIOS, C.H., CRONMBERGER, E., QUEIROZ, G.S., LIMA, V.C.C. de, FREITAS-JUNIOR, R., COUTO, J.D., EMERENCIANO, K., RESENDE, H., CROCAMO, S., REINERT, T., VAN EYIL, B., NERÓN, Y., DYBAL, I V., LAZARETTI, N., de CASSIA COSTAMILAN, R., de ANDRADE, D.A.P., MATHIAS, C., VACARO, G.Z., BORGES, G., MORELLE, A., CALEFFI, M., FILHO, C.S., MANO, M.S., ZAFFARONI, F., de JESUS, R.G., SIMON, S.D.. The impact of sociodemographic factors and health insurance coverage in the diagnosis and clinicopathological characteristics of breast cancer in Brazil: AMAZONA III study (GBECAM 0115). *Breast Cancer Research of Treatment*. v. 183, n.3, p.749-757,2020

66- GHIASVAND, R., ADAMI, H.O., HARISCHI, I., AKRAMI, R., ZENDEHDEL, K. Higher incidence of premenopausal breast cancer in less developed countries; myth or truth? *BMC Cancer*. v.14, p.1-8, 2014

67- YEDJOU, C.G.; SIMS, J.N.; MIELE. L.; NOUBISSI, F.; LOWE, L.; FONSECA, D.D.; ALO, R.A.; PAYTON, M.; TCHOUNWOU, P.B. Health and Racial Disparity in Breast Cancer. *Advances in Experimental Medicine of Biology*. V.1152, p. 31-49 ,2019

68- HOWLADER, N., ALTEKRUSE, S.F., LI, C.I., CHEN, V.W., CLARKE, C.A., RIES, L.A., CRONIN, K.A. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER 2 status. *Journal of the National Cancer Institute*. v. 106, n. 5, p.1-8, 2014

69- CORRÊA, P. B.; TORALLES, M. B. P.; ABE-SANDES, K.; MACHADO, T. M. B.; BONFIM, T. F.; MEYER, L.; ABE-SANDES, C.; NASCIMENTO, I. Câncer de mama triplo negativo e sua associação com ancestralidade africana. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 9, n. 1, p. 3–7, 2010.

70- CLARKE, C.A.; KEEGAN, T.H.; YANG, J.; PRESS, D.J.; KURIAN, A.W.; PATEL, A.H.; LACEY, J.V. Jr. Age-specific incidence of breast cancer subtypes: understanding the black-white crossover. *Journal of the National Cancer Institute*. v. 104, n.14, p.1094-101,2012

71-SIMON, S.D., BINES, J., WERUTSKY, G., NUNES, J.S., PACHECO, F.C., SEGALLA, J.G., GOMES, A.J.S.; EYLL, B.M.H.R.A. van; GIMENES, D.L., CROCAMO, S., FREITAS-JUNIOR, R., LAGO, L.D., QUEIROZ, G.S., JOBIM de AZEVEDO, S., ROSA, D.D., DELGADO, G., BORGES, G.S.; NASCIMENTO, Y.V.do; ZAFFARONI, F, MARTINEZ-MESA, J., BARRIOS, C.H.E. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. **Breast**. V.44, p. 113-119, 2019

72- ERNST, M.F., VOOGD, A.C., COEBERGH, J.W.; REPELAER VAN DRIEL O.J., ROUKEMA, J.A. The introduction of mammographical screening has had little effect on the trend in breast-conserving surgery: a population-based study in Southeast Netherlands. **European Journal Cancer**. V.37, n.18, p. 2435-40, 2001

73- PACI, E.; DUFFY, S.W.; GIORGI, D.; ZAPPA, M.; CROCETTI, E.; VEZZOSI, V.; BIANCHI, S.; CATALIOTTI, L.; TURCO, M.R. del. Are breast cancer screening programmes increasing rates of mastectomy? Observational study. **The British Medical Journal**, V. 325, p. 418, 2002

74- LEFEUVRE, D.; CATAJAR, N.; Le BIHAN BENJAMIN, C.; IFRAH, N.; BELS, F. de; VIGUIER, J.; BOUSQUET, P.J. Breast cancer screening: Impact on care pathways. **Cancer Medicine**. V. 8, n.8, p.4070-4078, 2019

75- SAMNAKAY, N.; TINNING, J.; IVES, A.; WILLISHER, P.; ARCHER, S.; WYLIE, E.; SAUNDERS, C. Rates for mastectomy are lower in women attending a breast-screening programme. **ANZ Journal of Surgery**. V. 75, n.11, p.936-9, 2005

76- HIDDING, J.T.; BEURSKENS, C.H.; van der WEES; P.J.; van LAARHOVEN, H.W.; NIJHUIS-van der SANDEN, M W. Treatment related impairments in arm and shoulder in patients with breast cancer: a systematic review. **PLoS One**. 2014, v.9, n.5, p. e96748,2014

77- BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA)/MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim ano 12, n.o 2, julho/dezembro,2021**.
<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//informativo-numero-2-2021>. Acesso em: 12/março/2022

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Diretoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Ensino
Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 – Cidade Universitária CEP: 05508-000
Fone (11)2810-1570 ou (11)2810-1572
SÃO PAULO – São Paulo – Brasil
<http://mprofissional.ipen.br>

O Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) é uma Autarquia vinculada à Secretaria de Desenvolvimento Econômico do Governo do Estado de São Paulo e gerida técnica e administrativamente pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), órgão do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI) do Governo Federal.
