

**PONTÍFICA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MESTRADO EM CLÍNICA MÉDICA**

KELLY CRISTINA MELLER

**ANÁLISE DA IDADE COMO FATOR DE PROGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA
EM ESTÁGIOS INICIAIS**

Porto Alegre

2012

**PONTÍFICA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MESTRADO EM CLÍNICA MÉDICA**

KELLY CRISTINA MELLER

**ANÁLISE DA IDADE COMO FATOR DE PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA
EM ESTÁGIOS INICIAIS**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Garicochea

Co-orientador: Dr. Ângelo Gonçalves Bós

Porto Alegre

2012

FICHA CATALOGRÁFICA

M525a Meller, Kelly Cristina
Análise da idade como fator de prognóstico de câncer de mama em estágios iniciais / Kelly Cristina Meller. - Porto Alegre: PUCRS, 2012.
62 f. : il. tab. Inclui um artigo científico para submissão à publicação.

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Garicochea.
Co-orientador: Ângelo Gonçalves Bós.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde. Área de Concentração: Clínica Médica

1. NEOPLASIAS DA MAMA. 2. ADULTO JOVEM. 3. PROGNÓSTICO. 4. IDADE DE INÍCIO. I. Garicochea, Bernardo. II. Bós, Ângelo Gonçalves III. Título.

C.D.D. 618.19
C.D.U. 618.19-006(043.3)
N.L.M. WP 870

AGRADECIMENTOS

Ao Prof Dr Bernardo Garicochea, meu orientador, agradeço pela atenção, ensinamentos e dedicação, me possibilitando excelentes oportunidades de aprendizado durante o desenvolvimento da pesquisa.

Ao Prof Dr Ângelo José Gonçalves Bós, pela ajuda e apoio para a realização deste trabalho.

Aos colegas do serviço de Oncologia da PUC Gisele Carvalho e Márcio, pelas contribuições para o desenvolvimento do trabalho.

Ao colega e amigo Dr Lourenço André Moresco Sangoi, pelo apoio, amizade e carinho dispensado em todos os momentos.

Em especial ao meu filho Lorenzo Meller Dumke e aos meus familiares que souberam compreender a minha ausência durante a pesquisa.

Aos responsáveis pelos serviços de oncologia da Clínica Cruz Alta Dr. Dalnei Veiga Pereira, Clínica de Oncologia Planalto Dr. Álvaro Machado, Clínica de Oncologia e Hematologia das Missões Dr. Lourenço Sangoi e a atenciosa gerente do arquivo do Hospital São Vicente de Passo Fundo Sra Iris.

Agradeço a todos que possibilitaram a realização deste trabalho, sem sua ajuda esta pesquisa não seria possível.

RESUMO

O Câncer de Mama é a principal causa de óbito por neoplasia maligna em mulheres no mundo, com incidência em franco crescimento. Na maioria dos países desenvolvidos sua mortalidade está em declínio, porém, no Brasil, à despeito de recentes avanços no arsenal terapêutico para tratamento da doença, a mortalidade segue em contínua ascendência. O câncer de mama acomete principalmente mulheres a partir da quarta década de vida com um pico de incidência na sexta década, apesar de ser menos comum antes dos 40 anos de idade, ainda é responsável por mais de 30% dos casos de câncer na mulher com menos de 40 anos. Diversos estudos consideram que a doença que acomete a paciente jovem tem uma evolução desfavorável com maior risco de morte quando comparado com mulheres de idade mais avançada. Este estudo foi concebido com a finalidade de determinar a incidência do câncer de mama em mulheres com menos de 40 anos de idade ao diagnóstico, e comparar o prognóstico através da sobrevida livre de doença e sobrevida global em relação à pacientes com mais de 40 anos. Para realização do trabalho foram revisados prontuários de pacientes com diagnóstico de câncer de mama de quatro instituições terciárias especializadas em tratamento de pacientes oncológicos de diferentes regiões do Rio Grande do Sul, totalizando 649 pacientes entre o período de 1992 e 2011. A idade variou entre 24 e 92 anos sendo 87,82% no grupo maior de 40 anos e 12,17% no grupo menor de 40 anos. Os resultados demonstraram um equilíbrio quanto ao estadiamento no momento do diagnóstico, porém, no grupo de pacientes jovens houve maior incidência do fenótipo triplo negativo e menor incidência de positividade para receptores hormonais. Em relação ao tratamento recebido ambos os grupos foram semelhantes. As curvas de sobrevida livre de doença e de sobrevida global demonstram uma clara tendência a um maior risco de recidiva e morte no grupo de pacientes com menos de 40 anos.

Os achados confirmam os dados de literatura que associam a idade precoce com uma doença mais agressiva, sendo que o pior prognóstico persiste mesmo após a correção por estágios e, parece não se alterar com tratamentos mais intensivos. Estes resultados nos levam a considerar que o câncer de mama é uma doença heterogênea que apresenta características biológicas distintas para os diferentes grupos etários estudados.

ABSTRACT

Breast cancer is the main cause of death from malignant neoplasia in women worldwide, with its incidence on constant growing. In most of developed countries its mortality is declining, but in Brazil, in spite of recent advances in the therapeutic arsenal for treatment of the disease, death follows in steadily increase. Breast cancer mostly affects women in their fourth decade of life with a peak incidence in the sixth decade, and, although it is less common before the age of 40, is still responsible for more than 30% of cancer cases in women with less than 40 years old. Several studies consider the disease that affect the younger patients has a poorer outcome with increased risk of death compared with women in older age. This study was designed in order to determine the incidence and prognosis of breast cancer in women under 40 years of age at diagnosis, and to compare the disease-free survival and overall survival in relation to patients over 40 years. To conduct the study were reviewed medical records of patients diagnosed with breast cancer of four tertiary institutions specialized in the treatment of cancer patients from different regions of Rio Grande do Sul, totaling 649 patients in between the years 1992 and 2011. The age ranged from 24 to 92 years, 87.82% being women over 40 years, and 12.17% being younger women. The results revealed a balance on the staging at the moment of diagnosis, however, on the group of younger patients there was a higher incidence of triple negative phenotype and lower incidence of hormone receptor positivity. In relation to the treatment received both groups were similar. The curves of disease-free survival and overall survival showed a clear tendency to an increased risk of relapse and death in patients under 40 years. The findings confirm the literature data that associate early age with a more aggressive disease, as the worst prognosis persists even after correction by staging and it seems not to change with more intensive treatments. These results lead us to believe that breast cancer is a heterogeneous disease that has different biological characteristics for the different age groups studied. Further studies are needed to better understand the disease in this age group, therefore allowing to modify the course of the pathology in these patients.

LISTA DE ABREVIATURAS

AJCC – *American Joint Committee on Câncer*

DNA – *Ácido Desoxirribonucléico*

HER 2 – *Human Epidermal Growth Factor Receptor- Type 2*

(Receptor do fator de Crescimento Epidérmico Humano – *Tipo 2*)

INCA – *Instituto Nacional do Câncer*

NCI – *National Câncer Institute*

SBR – *Scarff- Bloom – Richardson*

SEER - *Surveillance Epidemiology, and End Results*

TNM – *Tumor, Nódulo, Mestástase*

UICC – *Union Internationale Contre Lê Cancer*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estadiamento TNM.....	22
Tabela 2: Estadiamento do Câncer de Mama – Sistema TNM de Grupamento por Estádio	23
Tabela 3: Diretrizes da SBOC para Câncer de Mama Inicial: Definições de Categorias de risco para recidiva	29
Tabela 4: Distribuição das variáveis gerais no momento do diagnóstico de acordo com os diferentes grupos etários.	44
Tabela 5: Distribuição de pacientes pelas características do procedimento, tipo e grau histopatológico, pesquisa de LN sentinela e esvaziamento axilar no momento do diagnóstico com os diferentes grupos etários	45
Tabela 6: Análise multivariável: idade, RH, HER, estadiamento e tipo histológico.....	46
Tabela 7: Distribuição dos grupos quanto ao tipo molecular.	46

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Pirâmide etária do Brasil	16
Gráfico 1 : Sobrevida livre de doença dos grupos em relação a idade ao diagnóstico.	47
Gráfico 2: Sobrevida global dos grupos em relação a idade ao diagnóstico.	49

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 JUSTIFICATIVA	13
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
2.1 EPIDEMIOLOGIA	15
2.2 EXPECTATIVA DE VIDA E CÂNCER	15
2.3 CÂNCER DE MAMA	17
2.3.1 Aspectos histopatológicos	17
2.3.2 Fatores de risco	18
2.3.3 Diagnóstico	19
2.4 AVALIAÇÃO PATOLÓGICA	20
2.5 ESTADIAMENTO	21
2.6 FATORES PROGNÓSTICOS PREDITIVOS E ESTIMATIVA DE RISCO	28
2.6.1 Câncer de Mama e Idade	30
3 OBJETIVOS	40
4 PACIENTES E MÉTODOS	41
4.1 DELINEAMENTO	41
4.2 AMOSTRA	41
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	41
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	42
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	42
5 RESULTADOS	43
6 DISCUSSÃO	50
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
8 BIBLIOGRAFIA	56
ANEXOS	63

1 INTRODUÇÃO

O Câncer representa uma realidade de magnitude e importância mundial, sendo considerado um problema de saúde pública em praticamente todos os continentes. O impacto global da doença mais que dobrou nos últimos 30 anos, sendo que em 2008 foram estimados mais de 12 milhões de casos novos no mundo que resultaram em cerca de 7,5 milhões de óbitos (1). No Brasil, as estimativas para 2011 indicam a ocorrência de cerca de 490.000 novos casos de câncer, tal incidência faz com que a patologia represente a segunda causa de morte brasileira por doença (1), ficando atrás somente das doenças cardiovasculares. Isto, somado ao fato inexorável de que a população brasileira está com uma expectativa de vida cada vez maior (2), torna-se fundamental que recursos e esforços sejam direcionados no sentido de orientar estratégias de prevenção e controle do câncer.

Em relação ao Câncer de mama, são esperados cerca de 230.000 novos casos nos EUA com uma curva ascendente de crescimento (7), onde é a malignidade mais comum entre as mulheres, sendo somente superado pelo câncer de pulmão como causa de óbito por câncer (14). Algo semelhante acontece no Brasil, onde a estimativa aponta para a ocorrência de 50.000 novos casos de câncer de mama para 2011 (1), também com uma tendência ao crescimento nos próximos anos. A grande diferença está nas curvas de mortalidade que nos Estados Unidos parecem estar declinando, uma consequência da detecção precoce e tratamento mais efetivo, ao contrário do Brasil, onde em torno de 60% dos casos o diagnóstico ocorre em estágios III ou IV (14).

A etiologia da grande maioria dos tumores malignos da mama é desconhecida. Porém, inúmeros fatores de risco têm sido estabelecidos, estes incluem: nuliparidade, menarca precoce, avanço da idade, menopausa tardia, história familiar de câncer de mama, reposição hormonal prolongada, prévia irradiação da parede torácica e presença de mutações genéticas como a dos genes BRCA 1 e 2 (7,14).

Os epitélios, lobular e ductal da mama, podem dar origem a anormalidades proliferativas, como hiperplasia atípica, carcinoma *in situ* e carcinoma invasor, porém, mais de 80% dos carcinomas invasores da mama se originam do epitélio ductal (14). A avaliação do estágio da doença é um procedimento fundamental para a tomada de decisões terapêuticas e determinação de risco de recidiva.

O estadiamento do câncer de mama é determinado pelo *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* sendo baseado no sistema TNM, onde T se refere ao tamanho do tumor, N ao número de linfonodos axilares e M à presença ou não de metástases. Este sistema, considerado como TNM clínico, inclui informações acessíveis antes do tratamento definitivo e até mesmo antes do procedimento cirúrgico, facilitando discussões sobre a indicação de tratamento e prognóstico. Além destas informações, a coleta de dados baseada no laudo anatomopatológico também poderá prover dados referentes às características biológicas do tumor bem como o envolvimento linfonodal. Desta forma, a classificação TNM poderá ser feita tanto no âmbito clínico quanto patológico.

O câncer de mama em estágios iniciais compreende pacientes usualmente de bom prognóstico com volume de doença pequeno e, por vezes, sem envolvimento metastático axilar. O estadiamento destas pacientes deve ser feito com história clínica e exame físico, exames laboratoriais que incluam função hepática, exames de imagem com mamografia bilateral, ecografia mamária e abdominal, radiografia torácica e cintilografia óssea. Talvez o grande desafio neste grupo de pacientes seja a determinação do risco de recidiva e morte pelo câncer, principalmente em estágios precoces com tumores menores que 1,0 cm sem envolvimento axilar, onde por vezes não há benefício do tratamento adjuvante com quimioterapia. Esta estimativa de risco deve levar em conta o estadiamento clínico, patológico, e os achados de imunohistoquímica do tecido tumoral que deve obrigatoriamente determinar o estado dos receptores hormonais e do HER2. Tumores com tamanho até 5,0 cm de diâmetro (T1 a 2) com ou sem envolvimento axilar móvel ipsilateral (N1) e sem metástases à distância, ou seja estágio I e II, são considerados doença inicial. (7,14)

O número de casos iniciais vem aumentando nos últimos anos por conta do rastreamento mais intenso. A frequência destes casos na nossa população foi reportada em raros estudos produzidos por instituições únicas. Qualquer estratégia de prevenção em câncer de mama tem que levar em conta a incidência destes casos iniciais em comparação com países desenvolvidos.

O grupo mais complicado de pacientes com câncer de mama inicial, é o composto por mulheres muito jovens. Há evidências suficientes indicando que estas pacientes teriam um pior prognóstico e, portanto, as medidas terapêuticas mais conservadoras, utilizadas em pacientes mais idosas, não seria a melhor conduta para mulheres jovens.

Em 2005, foi analisada uma coorte pequena de pacientes de Porto Alegre com menos de 40 anos e estágio I e II. Este estudo sugeriu um pior prognóstico, o qual era “corrigido” quando estas pacientes recebiam tratamentos mais agressivos (76).

No presente estudo, foi avaliada uma coorte de pacientes com câncer de mama de três centros de oncologia em diferentes regiões do Rio Grande do Sul, na tentativa de observar a incidência de mulheres jovens com estágios iniciais e o impacto do diagnóstico com a sobrevida livre de doença comparada com as pacientes mais idosas. Isso acontece numa época em os tratamentos estão se tornando mais eficazes.

1.1 JUSTIFICATIVA

Recentes estudos moleculares têm sugerido que o câncer de mama representa um conjunto de doenças biologicamente distintas com diferentes prognósticos, deste modo, através de estudos do DNA, cinco subtipos de câncer de mama têm sido identificados: Luminal A, Luminal B, Basal, HER 2 positivo e subtipo Normal (31). Análises retrospectivas demonstram que estes subtipos são associados com diferentes graus de sobrevida global e sobrevida livre de doença (31,32).

Entretanto, ainda que estas distinções do perfil biológico e molecular sejam importantes, outros fatores relacionados ao paciente também afetam o comportamento da doença e influenciam o prognóstico (6). Um dos mais importantes dentre estes fatores, juntamente com tamanho do tumor, grau tumoral, número de linfonodos axilares envolvidos, positividade ou não para HER 2 e receptores hormonais, é a idade ao diagnóstico.

Geralmente, mulheres jovens tem doença mais agressiva com maior incidência de recorrência local e sistêmica, o que resulta em pior sobrevida, fazendo com que a idade seja um fator de risco independente para morte em pacientes com câncer de mama (7).

Existe uma evidente carência de estudos epidemiológicos sobre o câncer de mama no Brasil, isto faz com que seja desconhecida a real prevalência da doença em jovens no Rio Grande do Sul. Tampouco sabemos se estas pacientes têm pior prognóstico no nosso meio, especialmente porque nos últimos anos novas

modalidades terapêuticas foram agregadas ao arsenal de tratamento, o que pode ter reduzido a diferença prognóstica entre os grupos etários.

Considerando especialmente pacientes em estágios iniciais de doença, sabidamente associados a uma evolução mais favorável, não sabemos se o prognóstico mantém uma diferenciação ao serem comparados grupos de mulheres jovens e idosas. Desta forma, o conhecimento adquirido por este estudo de coorte pode auxiliar na definição de modalidades de tratamento mais agressivas para pacientes jovens, se de fato, o prognóstico for pior nestes casos.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

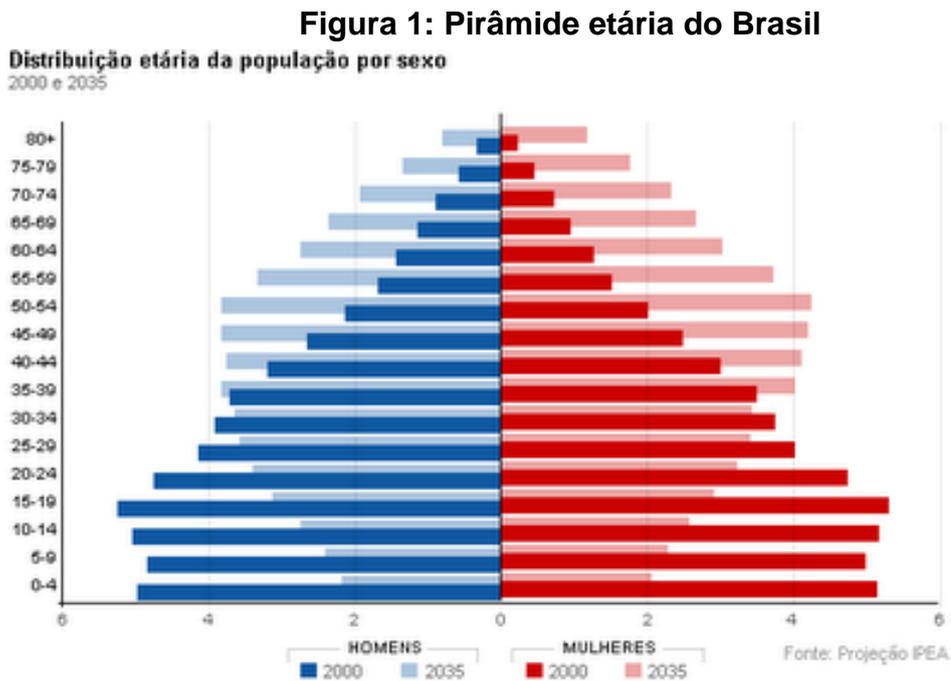
O Câncer representa uma realidade de magnitude e importância mundial. Com incidência em contínuo crescimento em todo o mundo, é considerado um problema de saúde pública em praticamente todos os continentes. O termo câncer é utilizado para representar um conjunto de mais de 100 doenças conhecidas de diferentes localizações, sobre as quais existe um contínuo aprimoramento visando entender as bases de sua formação e buscando novas formas de controle. O impacto global da doença mais que dobrou nos últimos 30 anos, sendo que em 2010 foram estimados mais de 12 milhões de casos novos no mundo, os quais resultaram em cerca de 7,5 milhões de óbitos (3). Segundo as estatísticas norte-americanas do SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), os óbitos decorrentes das causas cardiovasculares apresentaram declínio nas últimas décadas do século XX. Desta forma, o câncer passou a ser a primeira causa de morte em indivíduos abaixo de 65 anos, estimando-se que nos próximos anos deste século o câncer poderá tornar-se a causa mais freqüente de morte em indivíduos acima desta faixa etária (5).

O nível sócio-econômico da região e o padrão de desenvolvimento de determinado país tem relação direta com as taxas de incidência do câncer, bem como, com os locais mais acometidos pela doença. Um fator muito relacionado nos países em desenvolvimento decorre da escassez de campanhas de detecção precoce e prevenção para determinados tipos de câncer, como colo de útero, pele e colorretal. No Brasil como um todo, os tumores mais incidentes são os de pulmão, mama e cólon-reto, sendo a maior mortalidade em pulmão, devido ao mau prognóstico (3).

2.2 EXPECTATIVA DE VIDA E CÂNCER

A população mundial está envelhecendo devido a um contínuo aumento da expectativa de vida, o que está levando a uma alteração no perfil cronológico dos brasileiros (2). Segundo dados do IBGE, a expectativa de vida do brasileiro médio

saltou de 69 anos, em 1998, para 72 anos, em 2008 (2). Em alguns casos, infelizmente, esse aumento significará mais tempo com doença ou uma maior possibilidade de desenvolver um tumor. Esta projeção é demonstrada conforme os registros na Figura 1.



Fonte: IBGE (2).

Esta mudança do perfil cronológico dos brasileiros vem de encontro a uma alteração das causas de mortalidade, com uma diminuição no número de óbitos por doenças infecciosas, que predominavam nas primeiras décadas do século XX, para um predomínio das doenças do aparelho cardiovascular e das neoplasias (3,4).

No Brasil, o câncer atualmente constitui a segunda causa de morte por doença, atrás apenas das doenças cardiovasculares. A projeção é de que até o final de 2010 o país some mais de 195 milhões de habitantes, neste mesmo tempo são esperados quase 500.000 casos novos de câncer no país, destes aproximadamente 254.000 serão mulheres, onde os mais comuns serão mama e colo uterino. A projeção indica que cerca de 150.000 mortes por ano sejam devidas ao câncer, o que significa 17% dos óbitos registrados no Brasil por causa conhecida (1).

2.3 CÂNCER DE MAMA

O Câncer de Mama é o segundo tipo de câncer mais freqüente no mundo e o primeiro entre as mulheres, com incidência em contínuo crescimento na última década. Nos EUA são esperados mais de 230.000 casos novos para 2011 (7) e no Brasil cerca de 50.000 novos casos são esperados para o mesmo período (1). A incidência não está igualmente distribuída em todo o território nacional, sendo mais alta nas regiões sul e sudeste onde se identifica maior desenvolvimento sócio-econômico. Em relação à distribuição por estágio das pacientes ao diagnóstico, mais de 60 % dos casos são identificados em estágios avançados, claramente refletida nas curvas de mortalidade por câncer de mama, que mantêm uma ascendente no Brasil, em contraste com a redução da mortalidade vista em países desenvolvidos, onde a detecção da doença tende a ser mais precoce (1,7,5)

Em nosso país, cerca de 80% da população tem unicamente a cobertura do sistema público de saúde, que inclui o tratamento do câncer. Isto resulta em uma baixa cobertura de realização de mamografias na população e, conseqüentemente, diagnósticos mais tardios da doença (1,2). Somando-se a este fato, as dificuldades econômicas e o alto custo dos novos agentes fazem com que avanços farmacológicos e de tecnologia médica não estejam disponíveis para a maior parte de nossa população, que deste modo não se beneficia dos melhores resultados.

2.3.1 Aspectos histopatológicos

A glândula mamária é constituída por vários tipos de tecido que podem originar lesões tumorais, sendo o tecido epitelial dos ductos ou lobular os mais comuns. Este tecido epitelial pode originar várias anormalidades proliferativas da mama, incluindo hiperplasia, hiperplasia atípica, carcinoma *in situ* e carcinoma invasor (34). Os carcinomas *in situ*, também chamados intraductais ou não invasores, caracterizam-se por proliferação epitelial neoplásica que não ultrapassa a membrana basal, sendo comumente considerados como uma etapa na seqüência de eventos que precede o carcinoma invasor. Importante reconhecer que nem sempre o processo é contínuo, ou seja, nem todos os carcinomas *in situ* evoluem para a forma invasora (35). Uma vez que o processo neoplásico ultrapasse os limites do ducto e invada o estroma da

glândula, torna-se um carcinoma invasor, que tende a progredir com disseminação para linfonodos axilares e invasão local, acometendo pele ou musculatura da parede torácica, com posterior disseminação à distância para outros órgãos via vascular ou linfática, sendo os mais comuns os ossos, fígado e pulmões. Os carcinomas ductais podem incluir variantes pouco comuns como os tipos colóide, mucinoso, adenóide cístico e tubular, os quais têm história natural usualmente mais favorável. (6).

2.3.2 Fatores de risco

A etiologia do Câncer de mama é desconhecida, porém a doença está associada a numerosos fatores de risco que incluem: sexo feminino, aumento da idade, história familiar de câncer de mama em idade jovem, menarca precoce, menopausa tardia, idade avançada ao primeiro filho, reposição hormonal prolongada, irradiação prévia da parede torácica, doença mamária proliferativa benigna, e mutação nos genes BRCA 1 e 2 (14). Apesar do reconhecimento destes fatores mais de 50 % dos casos de câncer de mama não tem qualquer destes fatores identificáveis à exceção do sexo feminino e do avanço da idade (36).

A história familiar de Câncer de mama é reconhecida há longo tempo como um fator de risco, a doença pode ser adquirida por uma mutação específica de um gene supressor tumoral herdado de familiares maternos ou paternos, situação esta que é incomum ou pode ser geneticamente transmitida devendo ser suspeitado em pacientes com múltiplos familiares apresentando câncer de mama, particularmente quando a doença ocorre em idade precoce, ou quando está presente história de outros tumores, como câncer de ovário. O risco de desenvolver câncer de mama está aumentado em 1,5 a 3 vezes se a mãe ou uma irmã tem a doença. (37,38) A suscetibilidade genética para câncer de mama parece ser transmitida de uma maneira autossômica dominante. Até o presente, mutações dos genes BRCA1, BRCA2 e gene supressor p53 têm demonstrado grande aumento do risco para desenvolver o câncer de mama (39,6). Por exemplo, a chance de desenvolver a doença pode chegar a 50% de aumento até a idade de 45 anos, e até 85% na vida inteira, para mutações do gene BRCA1. Somando-se a isso, o risco de um segundo câncer primário de mama chega a 65% nas pacientes mutadas que vivem até a idade de 70 anos, nestas pacientes o risco de câncer de ovário chega até 40% aos

70 anos. O nível de risco para mutações do gene BRCA2 é similar àquelas para o BRCA1, sendo que também conferem aumento do risco para câncer de mama pâncreas e próstata em homens, ao contrário do BRCA1 (6,40).

O câncer de mama é também observado como parte de outras síndromes familiares, incluindo Síndrome de Li-Fraumeni, Síndrome de Cowdens e Ataxia – telangiectasia (41,42).

O câncer de mama é fortemente relacionado à exposição hormonal e vários estudos têm ligado a incidência da doença com a idade da menarca, menopausa e primeira gestação. A incidência específica por idade aumenta similarmente com o passar dos anos até a menopausa. Após esta, a razão de aumento diminui até 1/6 daquela vista na pré-menopausa. Ainda que a incidência absoluta seja alta no período pós-menopausal, existe uma diminuição na curva de aumento por idade, o que sugere que a atividade ovariana apresenta um papel central na causa do câncer de mama. Deste modo, fatores associados com prolongada exposição hormonal, tais como menarca precoce, menopausa tardia, prolongada reposição hormonal, incluindo uso de anticoncepcionais e nuliparidade, estão relacionados com o aumento do risco de desenvolver câncer de mama (6,14).

2.3.3 Diagnóstico

A suspeita do câncer de mama inicia pelo achado em um exame clínico ou de imagem alterado, necessitando avaliação anatomopatológica de material biopsiado. Na determinação do estadiamento clínico conforme o TNM deve-se incluir exames de imagem como mamografia e ecografia mamária e, em casos selecionados, a ressonância magnética nuclear para avaliação da extensão da doença.

O grande desafio, principalmente em nosso país, é trazer a detecção da doença para estágios mais precoces, similarmente ao que acontece nos Estados Unidos, onde uma grande porcentagem da doença é detectada por *screening* de mamografia em estágios ainda iniciais (7,14,43,44).

2.4 AVALIAÇÃO PATOLÓGICA

Um componente central do tratamento do câncer de mama é o total conhecimento da extensão da doença e seus achados biológicos. Esses fatores contribuem para determinar os estágios da doença, estimar o risco de recorrência, providenciar informações e prever resposta à terapia. Esses dados são determinados por exame do tecido coletado e resultam em um relatório anatomopatológico, sendo importante uma comunicação entre o clínico e o patologista. De modo que este último tenha informações sobre os achados clínicos, o histórico da paciente, técnicas da coleta, presença de anormalidades inflamatórias e exposição à tratamentos prévios, como quimio, radio ou hormonioterapia. O laudo deve conter a determinação do tamanho e grau histológico do componente invasivo e *in situ*, o estado linfonodal deve informar o número de linfonodos comprometidos, a localização das estruturas envolvidas, a existência de extensão extra-capsular e, de importância recente, a presença de micrometástases linfonodais determinadas por imunohistoquímica. (14)

A determinação dos receptores hormonais deve ser feita em todas as amostras, tanto do componente invasor como do intraductal, normalmente sendo utilizada a técnica de imunohistoquímica. É de fundamental importância que a análise histopatológica seja orientada por patologista experiente devido à grande variação de resultados que ocorre de um laboratório a outro (14,45). Tal discrepância decorre das diversas metodologias e das diversas interpretações usadas para avaliar o estado dos receptores hormonais tumoral.

Assim como para os receptores hormonais, a determinação do HER 2 deve ser feita para todos os carcinomas invasores de mama. Tal pesquisa pode ser feita através da avaliação do número de cópias do gene HER 2 no tecido tumoral pela técnica de hibridização *in situ* (FISH) ou, por quantificação dos receptores HER 2 na superfície celular, determinado por imunohistoquímica. Ambos os métodos são considerados aceitáveis para a determinação do estado do HER 2 tumoral. O câncer de mama é considerado HER 2 positivo se demonstrar amplificação do gene pelo método FISH ou, se houver escore de positividade 3 + pela imunohistoquímica. (14,45)

O laudo patológico consistente, claro e completo, de preferência seguindo protocolos padronizados como o do Colégio Americano de Patologistas , é uma peça fundamental na qualidade do tratamento de pacientes com câncer de mama (14,46).

2.5 ESTADIAMENTO

O estadiamento do câncer de mama é determinado pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) e é baseado no sistema TNM, onde T se refere ao tumor, N aos linfonodos e M à presença ou não de metástases. O sistema inclui os achados clínicos e patológicos da doença. O estadiamento clínico leva em conta toda a informação avaliável antes do tratamento definitivo ser realizado e é útil na seleção e avaliação da terapia. O estadiamento patológico inclui os dados do estadiamento clínico, da cirurgia e os achados anatomopatológicos, sendo importante por apresentar dados mais precisos para determinar prognóstico e possibilidade de resposta terapêutica (15).

O AJCC realiza revisões periódicas no sistema TNM para câncer de mama, sendo a última publicação em 2010, a qual trouxe importantes mudanças e informações adicionais. Houve incorporação de novas técnicas de imagem e de patologia usadas ao diagnóstico, como biópsia de linfonodo sentinela e avaliação linfonodal por imunohistoquímica e, também contagem do número de linfonodos comprometidos por doença como fator de alocação em estágios (15).

Ainda que a determinação do TNM tenha se tornado mais complexa, o agrupamento por estágios permanece o mesmo à exceção da recente criação do estágio IIIC para especificamente identificar pacientes com achado de linfonodos em cadeia supraclavicular (N3), devido a diferença de prognóstico em relação a pacientes metastáticas (15, 49).

A UICC acredita que é importante alcançar a concordância no registro da informação precisa da extensão da doença para cada localização anatômica, uma vez que a descrição clínica precisa e a classificação histopatológica das neoplasias malignas interessa a diversos objetivos correlatos.

As seguintes definições gerais são utilizadas, conforme tabela 1:

Tabela 1: Estadiamento TNM

T – TUMOR PRIMÁRIO	
TX - O tumor primário não pode ser avaliado	
T0 - Não há evidência de tumor primário	
Tis Carcinoma in situ: carcinoma intraductal, ou carcinoma lobular in situ, ou doença de Paget do mamilo sem tumor	
T1 Tumor de 2 cm ou menos em sua maior dimensão	
T1mic Micro invasão de 0,1 cm ou menos em sua maior dimensão.	
T1a mais de 0,1 cm, porém não mais de 0,5 cm em sua maior dimensão	
T1b mais de 0,5 cm, porém não mais de 1 cm em sua maior dimensão	
T1c mais de 1 cm, porém não mais de 2 cm em sua maior dimensão	
T2 Tumor de mais de 2 cm, porém não mais de 5 cm em sua maior dimensão	
T3 Tumor de mais de 5 cm em sua maior dimensão	
T4 Tumor de qualquer tamanho, com extensão direta à parede torácica ou à pele (costelas, músculos intercostais, músculo denteado anterior).	
T4a Extensão à parede torácica	
T4b Edema ou ulceração da pele mamária, ou nódulos cutâneos satélite confinados à mesma mama	
T4c Ambos (T4a e T4b)	
T4d Carcinoma inflamatório	
N– LINFONODOS REGIONAIS	
NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados	
N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais	
N1 Metástase em linfonodos axilares, homolaterais, móveis	
N2 Metástase em linfonodos axilares homolaterais fixos uns aos outros ou a outras estruturas	
N3 Metástase em linfonodos mamários internos homolaterais	
M – METÁSTASES À DISTÂNCIA	
MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada	
M0 Ausência de metástase à distância	
M1 Metástase à distância	
A categoria M1 pode ser ainda especificada de acordo com as seguintes notações:	
Pulmonar	PUL
Medula óssea	MO
Óssea	OSS
Pleural	PLE
Hepática	HEP
Peritoneal	PER
Cerebral	CER
Supra-renal	ADR
Linfonodal	LIN
Pele	CUT
Outras	OTH
Na maioria das localizações anatômicas, informações posteriores, relativas ao tumor primário podem ser registradas sob os seguintes títulos:	

- GX - o grau de diferenciação não pode ser avaliado
- G1 - bem diferenciado
- G2 - moderadamente diferenciado
- G3 - pouco diferenciado
- G4 – indiferenciado

Fonte: AJCC (15)

A utilização do sistema TNM tem como objetivo demonstrar com exatidão a extensão da doença, visto ser este o mais importante fator prognóstico em câncer de mama. Para fins de avaliação dos dados, estes devem ser agrupados em categorias, neste caso de I a IV, sendo que cada categoria deve ter um nível de semelhança em termos de sobrevida e, distinção em relação aos outros grupos (10).

Tabela 2: Estadiamento do Câncer de Mama – Sistema TNM de Grupamento por Estádio

Grupamento por Estádio	T	N	M
0	IS	0	0
I	1	0	0
IIA	0	1	0
	1	1	0
	2	0	0
IIB	2	1	0
	3	0	0
IIIA	0	2	0
	1	2	0
	2	2	0
	3	1	0
IIIB	3	2	0
	4	0	0
	4	1	0
IIIC	4	2	0
	Qualquer T	3	0
IV	Qualquer T	Qualquer N	1

Fonte: AJCC (15)

O sistema de estadiamento de um tumor maligno se refere ao agrupamento de pacientes de acordo com a extensão de sua doença, permitindo comparar resultados entre as terapêuticas empregadas, determinar a escolha do tratamento para cada paciente, estimar o prognóstico e analisar a sobrevida global e sobrevida livre de doença para os diferentes grupos de pacientes.

O estágio clínico I é atualmente dividido em IA e IB e se refere a pacientes com tumores de até 2cm com axila não comprometida ou com presença de micrometástases (maior de 0,2 mm até 2,0 mm), e M0, formando os seguintes grupos: T1N0M0 e T0-1N1miM0. Este grupo de pacientes é usualmente tratado com cirurgia conservadora e pesquisa de linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar, onde o tratamento adjuvante deve ser individualizado, a hormonioterapia deve ser dada para todas as pacientes com tumor positivo para receptores hormonais (50). As pacientes positivas para HER 2 devem receber tratamento adjuvante com bloqueio do receptor, controvérsia existe apenas no grupo de pacientes com tumores menores que de 1cm, onde esta terapia deve ser discutida em relação ao benefício, visto ser um grupo de pacientes de muito bom prognóstico (14). A quimioterapia adjuvante deve se realizada em pacientes com presença de fatores adversos: tumor maior que 1cm, presença de invasão angiolinfática, idade menor de 35 anos, grau 2 ou 3, negatividade para receptores hormonais e positividade para HER 2. Neste grupo de pacientes, com estágio inicial e conseqüentemente de bom prognóstico, pode-se lançar mão de esquemas como o programa ADJUVANT! O qual avalia a sobrevida global e livre de doença em 10 anos, para a tomada de decisões terapêuticas, com vista à estratificação de risco de recaída e para decisão sobre a qual um grupo de pacientes se beneficiará da quimioterapia adjuvante (24). Outra ferramenta para tomada de decisões em pacientes com estágios iniciais são os testes que avaliam o perfil molecular do tumor de mama por técnicas de *microarray*, como o *Oncotype DX*, usado em pacientes positivas para receptores hormonais com axila livre. Através da análise de 21 genes do tecido tumoral, o teste é capaz estimar escores de risco de recorrência, sendo que as pacientes de baixo risco podem ser tratadas somente com hormonioterapia, as de alto risco necessitariam de quimioterapia adjuvante e as de risco intermediário deveriam ser discutidas individualmente (51). Outro sistema de análise genética é o *Mamaprint* que analisa, também por *microarray*, amostras de tecido tumoral e é capaz de

selecionar pacientes com estágios iniciais que são mais prováveis de desenvolver metástases à distância (47,52).

O estágio clínico II é dividido em A e B, sendo o IIA T0-1N1M0 ou T2N0M0, e o IIB T2N1M0 ou T3N0M0. T2 se refere a tumor maior de 2,0 cm e menor ou igual a 5,0 cm, e T3 se refere a tumores maiores que 5,0 cm. N1 é usado para presença de linfonodos axilares ipsilaterais móveis. Estas pacientes sempre devem receber tratamento adjuvante com quimioterapia após a cirurgia, devido ao prognóstico pior que o estágio I, sendo a hormonioterapia e o bloqueio do HER 2 dependente da positividade nos respectivos testes de avaliação.(14)

O estágio clínico III é dividido em A,B e C, conforme os agrupamentos: IIIA T0-2N2M0 ou T3N1-2M0, IIIB T4N0-2M0 e IIIC qqTN3M0. N2 se refere a linfonodos axilares ipsilaterais fixos entre eles ou a outras estruturas, ou a metástases clinicamente aparentes em cadeia mamária interna sem comprometimento axilar, N3 se refere a presença de linfonodos na cadeia infraclavicular ipsilateral com ou sem comprometimento axilar, presença de comprometimento da cadeia da mamária interna na presença de comprometimento axilar ou, metástases para linfonodos supraclaviculares. T4 se refere a tumor de qualquer tamanho que invada parede torácica, pele ou tenha características de inflamatório. Estas pacientes têm prognóstico mais reservado e usualmente são tratadas inicialmente com quimioterapia sistêmica, chamado tratamento neoadjuvante, com o objetivo de reduzir o risco de disseminação da doença, reduzir o tamanho do tumor permitindo cirurgias mais conservadoras e avaliar a resposta tumoral ao agente quimioterápico. Se a neoplasia for positiva para HER 2 deve-se fazer o bloqueio concomitante à quimioterapia. Em pacientes com contraindicação à quimioterapia, seja por idade avançada ou comorbidades, se houver positividade para receptores hormonais, pode ser feito tratamento neoadjuvante somente com bloqueio hormonal (14,15,53).

O estágio clínico IV se refere a pacientes com metástases à distância, qTqNM1. Estas pacientes são incuráveis à luz dos conhecimentos atuais e são tratadas de modo paliativo, com objetivo de obter a maior sobrevida global, sobrevida livre de doença e com qualidade de vida, deste modo tratamentos com mínima toxicidade são preferíveis. A terapia deve ser individualizada conforme a idade da paciente, estado dos receptores hormonais e do HER 2, estado menopausal, sítio das metástases (visceral ou óssea), volume de doença, terapias prévias e intervalo livre de doença (7,14,48).

Pacientes com estágios iniciais devem ser estadiadas com exames complementares como radiografia de tórax, ecografia de abdômen e pelve, cintilografia óssea e exames laboratoriais como desidrogenase láctica e fosfatase alcalina (14). Em estágios acima de IIB deve-se substituir a radiografia e a ecografia por tomografia computadorizada de tórax abdômen e pelve. A tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT), embora com disponibilidade restrita em nosso país, parece acrescentar mais acurácia na determinação de sítios de metástases em estágios mais avançados (54).

A radioterapia está indicada, de modo geral, para todas as pacientes que foram submetidas à cirurgia conservadora, devendo também ser realizada em pacientes submetidas a mastectomia que possuam achados de maior risco de recidiva local: tumor maior de 5 cm, tumor que invada pele ou musculatura da parede torácica, mais de três linfonodos axilares comprometidos, linfonodos com extravasamento extracapsular e tumores T1 e T2 de grau 3 com invasão linfovascular principalmente se idade inferior a 45 anos e com mais de 25% dos linfonodos envolvidos (55,56).

Estudos recentes demonstram que a radioterapia poderia ser omitida sem prejuízo da sobrevida no grupo de pacientes com mais de 70 anos, submetidas a cirurgia conservadora, com tumores positivos para receptores hormonais e menores que 2cm que tenham sido tratadas com bloqueio hormonal (57). A técnica padrão de radioterapia utiliza dose de 50 Gy na mama e áreas de drenagem linfática, parcelada em 25 frações por um tempo médio de 25 semanas, com reforço de dose na área da cicatriz cirúrgica. Utiliza-se, de preferência, planejamento baseado por tomografia computadorizada para redução de dose em órgãos adjacentes. (55,56).

A quimioterapia pode ser empregada de maneira adjuvante, neoadjuvante e paliativa, conforme o estágio da doença sendo comprovadamente eficaz em todos eles. Não existe um regime de quimioterapia ideal que possa ser adequado a todas as pacientes com câncer de mama. Porém, alguns princípios gerais devem ser levados em conta: o tratamento, quando indicado deve ser administrado em doses plenas e dentro dos intervalos recomendados para cada regime, esquemas combinados são mais eficazes que droga única, sendo as medicações mais efetivas as antraciclinas e os taxanos, os quais são empregados em diversos esquemas e situações clínicas (14).

Em relação ao tratamento hormonal, deve-se proceder ao bloqueio dos receptores de estrogênio e progesterona em todas as pacientes cujo tumor expresse

positividade por testes de imunohistoquímica. Estudos demonstram que nesta classe de pacientes o bloqueio hormonal é o tratamento mais importante, com reduções de risco de recidiva e morte significativas (50). Tal procedimento, à semelhança da quimioterapia, é comprovadamente eficaz em situações de adjuvância, neoadjuvância e em tratamentos paliativos. Existem hoje diversas classes de bloqueadores hormonais disponíveis, porém todos têm em comum uma característica: devem ser usados somente em pacientes cujo tumor seja positivo para receptores hormonais. É importante citar que mesmo tumores com baixa expressão de positividade parecem se beneficiar do tratamento, de modo que o resultado deve ser informado em porcentagem e não somente como positivo ou negativo (46).

Cerca de 15 a 30% dos tumores invasores de mama, independente do estágio, apresentam amplificação do gene do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2 /neu), o que resulta na superexpressão de uma proteína transmembrana com atividade de tirosina-quinase pertencente a família ErbB. Esta superexpressão pode ser determinada através da quantificação do receptor de superfície celular através de imunohistoquímica ou por meio da mensuração do número de cópias do gene HER 2 , através do teste de hibridização *in situ* fluorescente (FISH). Esta superexpressão está relacionada a uma doença mais agressiva, com alto risco de recidiva e metástase, menor resposta ao tratamento e, portanto, pior prognóstico. A ativação dos receptores de superfície celular HER 2 resulta em uma série de eventos intracelulares que resultam em progressão do ciclo celular, sobrevivência, proliferação e organização do citoesqueleto celular. Tumores que são positivos para HER 2 devem ser tratados com bloqueio através do anticorpo monoclonal trastuzumabe que se liga ao seu domínio extracelular ou por pequenas moléculas que, através da entrada na célula, bloqueiam o domínio intracelular do receptor. Tais terapias em última análise inibiriam a cascata de sinalização intracelular e impediriam o crescimento tumoral. Estas medicações são extremamente eficazes e devem ser oferecidas a todas as pacientes que apresentem estas características, podendo ser usadas em caráter adjuvante, paliativo e neoadjuvante, combinadas ou não com quimioterapia (58,59,60).

2.6 FATORES PROGNÓSTICOS PREDITIVOS E ESTIMATIVA DE RISCO

As recomendações para tratamento adjuvante sistêmico estão baseadas na estimativa do risco da recidiva. Tradicionalmente são reconhecidas categorias de risco definidas de acordo a diversos fatores. Estas categorias são, de alguma forma, arbitrárias considerando-se que o risco biológico de recorrência é heterogêneo e contínuo. De uma maneira geral três fatores devem ser levados em conta na decisão de instituir o tratamento sistêmico adjuvante: responsividade endócrina, hiperexpressão de HER2 e risco de recidiva.

Deste modo, os elementos básicos que devem ser utilizados para caracterizar o risco de recidiva são: comprometimento de linfonodos axilares (positivos x negativos), número de linfonodos comprometidos, tipo histológico (carcinoma ductal invasor ou lobular invasor x tipos histológicos especiais), tamanho do tumor primário, grau histológico, invasão vascular peritumoral extensa (presente x ausente), expressão de receptores hormonais (positivos ou negativos), expressão ou amplificação de receptores HER2 e a idade da paciente (7,14).

Alguns tipos histológicos são considerados especiais: carcinoma tubular, mucinoso(colóide), cribiforme infiltrante, adenóide cístico, medular típico e papilífero (6). A confirmação da presença de uma histologia especial por um patologista com experiência em patologia mamária deve ser estimulada. O tratamento adjuvante somente é recomendado quando os tumores com histologia especial apresentem tamanhos maiores do que 3 cm ou linfonodos axilares comprometidos (14). Recentemente o programa *Adjuvant!* Atualizou a avaliação do risco relacionado ao HER2 aumentando em 50% o risco básico de cada caso com hiperexpressão do receptor (24). A avaliação de risco é visualizada na tabela abaixo:

Tabela 3: Diretrizes da SBOC para Câncer de Mama Inicial: Definições de Categorias de risco para recidiva

Categoria	
Baixo Risco	<p>Linfonodos negativos e todas características abaixo:</p> <p>Tumor primário \leq 2 cm</p> <p>Grau 1</p> <p>Ausência de extensa invasão vascular Peri-tumoral</p> <p>RE e/ou RP positivos; HER-2 negativo</p> <p>Idade \geq 35 anos</p>
Alto Risco	<p>Linfonodos negativos e ao menos uma característica abaixo:</p> <p>Tumor primário \geq 2 cm</p> <p>Grau 2 ou 3</p> <p>Presença de extensa invasão vascular peri-tumoral</p> <p>RH ausentes; Hiperexpressão de receptor HER2</p> <p>Idade < 35 anos</p> <p>Linfonodos positivos</p>

O estado linfonodal é o fator prognóstico mais importante no câncer de mama. O impacto negativo nas sobrevidas geral e livre de doença é modulado pelo tamanho da metástase, número de linfonodos comprometidos e localização das estruturas envolvidas (axila, supra ou infraclavicular) (14).

O tamanho do tumor, uma vez que implica no estadiamento clínico e patológico norteando a discussão da adjuvância também é fator prognóstico. A graduação histológica deve ser aplicada a todos os carcinomas de mama, uma vez que o prognóstico das neoplasias graus 1 e 2 é significativamente melhor que aqueles grau 3, os quais apresentam menor sobrevida (61). A presença de comprometimento vascular é um indicador de comprometimento linfonodal, mesmo em casos de tumores pequenos, relacionando-se a menor intervalo livre de doença e menor sobrevida geral (62,63). A idade é um fator de prognóstico independente com risco relativo que varia de 1,5 a 1,8 para as categorias de idade entre 35 e 40 anos quando comparadas com pacientes com de 40 anos de idade. (7)

O receptor de estrogênio é um regulador do crescimento celular, proliferação e diferenciação. É o mais importante marcador biológico de resposta terapêutica. Os

tumores RE negativos se associam a maiores taxas de recidiva e óbito, sendo deste modo um fator prognóstico e preditivo, uma vez que prevê resposta a terapia antiestrogênica (50, 64).

Tumores que superexpressão HER2 são associados com menores sobrevida geral e livre de doença, do mesmo modo a superexpressão se constitui em fator preditivo de resposta à quimioterapia com antraciclinas e ao anticorpo monoclonal Transtuzumab (58,59,60)

2.6.1 Câncer de Mama e Idade

O câncer de mama é a doença maligna mais comum nas mulheres sendo maior sua incidência quanto mais adiantada a idade. A doença acomete principalmente mulheres a partir da quarta década de vida com pico de incidência na sexta década (1,76,77). Mesmo sendo doença mais rara antes dos 40 anos de idade ainda é o câncer mais comum na mulher nesta faixa etária, sendo responsável por cerca de 30 a 40% dos casos de câncer na mulher com menos de 40 anos (74). Pacientes com menos de 40 anos compreendem cerca de 5% da população total com câncer de mama.

Estas pacientes são consideradas como tendo uma doença mais agressiva com pior prognóstico e conseqüentemente menor sobrevida. A doença em mulheres mais jovens se relaciona mais evidentemente com causas genéticas e com histórico familiar de câncer de mama. Tal característica faz com que representem um grupo mais homogêneo de pacientes, tornando possível a detecção de variáveis biológicas que permitam uma melhor compreensão do processo de desenvolvimento da doença, possibilitando, em última análise, a pesquisa de novas opções de tratamento para estas pacientes.

Existe ainda grande discussão nos diversos estudos de pacientes jovens com relação aos motivos do pior prognóstico do câncer de mama em relação a pacientes com idade mais avançada. As justificativas tendem a relacionar a doença com uma biologia mais desfavorável, de crescimento mais rápido, com maior incidência de tumores grau II e III, menor incidência de positividade para receptores hormonais e diagnósticos mais tardios.

Para decisões de tratamento individual, no entanto, é importante ter em consideração a heterogeneidade da doença. Estudos moleculares recentes têm sugerido que o câncer de mama inclui classes biologicamente distintas de doença, embora estas distinções sejam relevantes, outros fatores relacionados ao paciente também afetam os resultados e influenciam o prognóstico. Um dos fatores mais importantes é a idade do paciente no momento do diagnóstico. Numerosos estudos têm mostrado evoluções muito diferentes do tumor de mama em função da idade do paciente, as mulheres mais jovens geralmente têm tumores mais agressivos, que são mais susceptíveis de recidiva locorregional e a distância em relação à pacientes com idade mais avançadas ao diagnóstico (75).

Vários estudos nas últimas décadas tentam determinar estas características, com idade para se considerar a paciente jovem variando de 35 a quarenta anos (78,79, 70, 24, 74, 69).

Um estudo publicado em 2005 no *Journal of Clinical Oncology* (JCO) pesquisou mais de 4000 mulheres de um banco de dados canadense com objetivo de validar um modelo de estimacão da necessidade de tratamento em pacientes com estágios iniciais de câncer de mama, chamado programa *ADJUVANT!*, O estudo estratificou o risco de recidiva em 10 anos estudando sobrevida geral, sobrevida específica por câncer de mama e sobrevida livre de eventos, permitindo deste modo determinar grupos de pacientes com maior ou menor necessidade de terapia sistêmica adjuvante. Os resultados do programa mostraram concordância com a observação em 10 anos o que validou o programa *ADJUVANT!* como ferramenta de estimacão de risco neste grupo de pacientes. Houve, porém, dois subgrupos de pacientes que devido ao pior prognóstico exigiram um ajuste do resultado: pacientes com presença de invasão linfovascular e pacientes com idade menor que 35 anos. Nestes casos o valor estimado pelo programa foi multiplicado por 1,5 para ajuste do risco. (24).

Muitos estudos epidemiológicos demonstram que mulheres com câncer de mama em idade precoce têm uma sobrevida pior que as mais idosas. Apesar de tratamentos mais agressivos, a taxa de falha local e a distância é mais elevada nesta faixa etária, tal fato é atribuído, por vezes, a uma biologia tumoral desfavorável. A divisão de cirurgia oncológica da universidade da Carolina do Norte, publicou um estudo, em 2005, de revisão sobre a biologia do câncer de mama em pacientes jovens e chegou a conclusão que estes tumores se apresentam mais freqüentemente em estágios avançados, têm maior incidência de fatores de mau

prognóstico como negatividade para receptores de estrógeno, alto grau nuclear, invasão linfovascular e mutações de p53 e Ki-67, porém não demonstraram maior incidência de hiperexpressão de HER-2 (73).

Em um estudo realizado em Milão, na Itália, foram avaliadas as características biológicas e a fase de apresentação de 1427 pacientes pré menopausadas com diagnóstico da câncer de mama invasivo encaminhadas à cirurgia. Foram avaliados: a expressão de receptores hormonais, presença de invasão vascular, grau histológico, expressão de Ki-67, superexpressão de HER-2, estágio patológico de acordo com TNM, tamanho do tumor patológico e o número de linfonodos axilares envolvidos foram avaliados. Os achados demonstraram que pacientes com menos de 35 anos ao diagnóstico têm tumores com maior porcentagem de negatividade para receptores hormonais, maior expressão de Ki-67, maior porcentagem de tumores grau III e maior incidência de invasão linfovascular quando comparadas com idades mais avançadas. Não houve diferenças em relação ao tamanho do tumor e ao envolvimento axilar (81) .

Bonnier e colaboradores analisaram uma população de 1266 pacientes tratadas para câncer de mama em um hospital de França para determinar a idade como fator prognóstico e relacionar achados patológicos e biológicos. Após estratificação de três grupos por idade o estudo encontrou maior incidência de tumores indiferenciados grau III, comprometimento linfonodal e negatividade para receptores hormonais no grupo de pacientes menores de 35 anos de idade. Além disso, a sobrevida global e sobrevida livre de metástases foram significativamente mais pobres antes dos 35 anos. A análise multivariada demonstrou que a idade menor de 35 anos foi um fator de risco independente, com maior risco de recidiva local (71).

Com o objetivo de determinar as características histopatológicas e o prognóstico do câncer de mama em pacientes jovens e idosas com estágios precoces submetidas a mastectomia radical modificada foi realizado um estudo retrospectivo com 281 pacientes na Turquia. As pacientes foram divididas em dois grupos de acordo com sua idade com comparação entre exames histopatológicos e as sobrevidas. Os resultados demonstraram que o grupo de pacientes com menos de 35 anos tiveram as piores características histopatológicas relacionadas ao prognóstico, o que refletiu na sobrevida global (65% contra 98% - $p < 0,05$) e na sobrevida livre de recidiva (40% contra 80% com $p < 0,05$). A análise multivariada demonstrou que o número de linfonodos axilares comprometidos e a idade foram os

fatores prognósticos independentes para recidiva mais importantes. Os autores concluíram as pacientes jovens com câncer de mama tiveram as piores características histopatológicas e pior sobrevida que as pacientes mais idosas, confirmando que a idade foi um significativo fator prognóstico independente para recidiva (70).

Em 2008, um estudo realizado na Universidade de Duke nos EUA, Anders e colaboradores pesquisaram 784 pacientes com câncer de mama em idade precoce para determinar os achados biológicos de expressão genética que se correlacionassem com o pior prognóstico neste grupo de pacientes. Foi utilizada técnica de *microarray* nas amostras dos tumores das pacientes que foram estratificadas em grupos com ponto de corte na idade de 45 anos. Os achados revelaram que pacientes do grupo mais jovem tinham maior incidência de tumores negativos para receptores de estrogênio, maior hiperexpressão de HER2/neu, maior comprometimento axilar, tumores com grau mais elevado e tendências para inferior sobrevida livre de doença. A análise de expressão genômica demonstrou maior incidência de expressão de genes correlacionados com doença mais agressiva como HER2 e EGFR. Os autores concluíram que o câncer de mama em mulheres jovens é uma entidade biológica única decorrente da unificação de diversas vias de sinalização oncogênicas, sendo caracterizado por ser menos sensível ao bloqueio hormonal e por apresentar maior expressão de HER2 e EGFR (69).

Em um estudo sueco com mais de 5300 pacientes diagnosticadas com câncer de mama em idade menor de 40 anos, pesquisou-se a incidência e o prognóstico nesta faixa etária. A semelhança de outros estudos os autores concluíram que os tumores de mama em pacientes jovens são potencialmente mais agressivos e, conseqüentemente, associados a menor sobrevida. (80).

Diversos estudos nos últimos anos têm pesquisado a causa do pior prognóstico associado ao câncer de mama em idades precoces, com o objetivo de estudar a expressão de fatores de mau prognóstico e os efeitos sobre a sobrevida de pacientes com menos de 40 anos de idade diagnosticados com câncer de mama, foi realizado um estudo no estado da Carolina do sul, EUA. Os autores coletaram dados de pacientes entre 1998 e 2002 com diagnóstico de câncer de mama não metastático e dividiram em dois grupos, maiores ou menores de 40 anos ao diagnóstico. As pacientes do grupo mais jovem apresentaram tumores mais freqüentemente negativos para receptores hormonais, maior positividade para Ki67

e maiores níveis de superexpressão de HE2/neu. A sobrevida global em 5 anos foi menor no grupo de pacientes jovens e as pacientes com mais de 40 anos tiveram menores índices de recorrência, os fatores que mais influenciaram no resultado foram a negatividade para receptores hormonais e o estágio do tumor na apresentação (68).

Um grande estudo multicêntrico realizado em vários serviços de diversos países europeus pesquisou a sobrevida relacionada com a idade em mais de 119.000 mulheres com diagnóstico de câncer de mama entre 1978 e 1985. Os achados novamente confirmaram que mulheres jovens tiveram pior prognóstico e menor sobrevida, atribuídos neste caso pelos autores ao maior tempo de exposição aos estrogênios circulantes devido à distância para a menopausa (82).

Outro grande estudo realizado na Pensilvânia, EUA, revisou mais de 70.000 pacientes diagnosticados com câncer de mama registrados nos arquivos do colégio americano de cirurgia oncológica de 1998 a 2005, para comparar achados histológicos e a evolução das pacientes menores e maiores de 40 anos ao diagnóstico. Houve achados estatisticamente significantes de maior porcentagem de pacientes jovens em estágios mais avançados e com maior incidência de tumores invasores ao diagnóstico, o que resultou em maior porcentagem de pacientes jovens necessitando tratamentos cirúrgicos mais agressivos quando comparados a pacientes com idade mais avançada. A diferença persistiu mesmo na análise por estágios, sugerindo uma maior agressividade da doença ou um retardo no diagnóstico, o que fez com que estas pacientes necessitassem tratamentos mais agressivos para controle da doença (67).

Aebi e colaboradores, em uma revisão retrospectiva de 3700 mulheres pré menopausadas com câncer de mama tratadas na Suíça, demonstraram que, no subgrupo de pacientes com menos de 35 anos de idade ao diagnóstico, a sobrevida global e sobrevida livre de doença após o tratamento quimioterápico foi pior que no grupo de pacientes com idade mais avançada. Tais resultados, segundo os autores foram atribuídos à maior agressividade da doença no grupo com menor faixa etária (88).

Para determinar se a evolução do câncer de mama em pacientes jovens é semelhante entre as pacientes com expressão ou não de receptores hormonais, foi realizado um estudo que avaliou a sobrevida livre de metástases e a expressão genética por *microarray* de 621 pacientes antes do tratamento adjuvante com menos

de 40 anos de idade. Os autores chegaram a conclusão de que o mau prognóstico da doença descoberta nesta faixa etária ou com grande capacidade proliferativa se limita ao grupo com positividade para receptores hormonais, indicando que diferentes processos biológicos conduzem o potencial metastático dos grupos de pacientes (66).

O pior prognóstico das pacientes com câncer de mama descoberto em idade precoce parece se repetir independente de fatores étnicos relacionados aos locais onde os estudos foram realizados. Em um estudo realizado na Coréia do Sul foram analisados retrospectivamente mais de 2000 casos de pacientes com câncer de mama invasor não metastático que foram submetidas a tratamento cirúrgico entre 1990 e 1999, destas 12% apresentavam menos de 35 anos de idade ao diagnóstico. De encontro aos resultados de estudos anteriores, os achados demonstraram que as pacientes jovens apresentaram um pior prognóstico quanto a sobrevida livre de recidiva e sobrevida global. Os autores concluíram, após análise multivariada, que idade precoce ao diagnóstico é um fator independente de mau prognóstico, e sugerem maiores estudos com objetivo de melhor desvendar a biologia tumoral nesta faixa etária (83).

Do mesmo modo, Chunder e colaboradores, pesquisando o perfil biológico de pacientes com câncer de mama tratadas em um hospital da Índia, concluíram que existem diferenças no aspecto molecular das pacientes tratadas com menos de 40 anos em relação às aquelas com idade mais avançada. O grupo mais jovem apresentou maior frequência de mutações relacionadas à doença mais agressiva, como P53, BRCA1 e BRCA2, associando estes dados a um pior prognóstico (72).

Na Áustria, um estudo avaliou pacientes pré menopausadas com câncer de mama diagnosticadas com 35 anos de idade ou menos. Os resultados também revelaram que a idade precoce ao diagnóstico é um fator independente de mau prognóstico, sendo somente menos importante que o envolvimento linfonodal axilar em relação à evolução da doença (84).

Existem poucos estudos de base populacional para câncer de mama na América do sul, porém, já foi demonstrado que a incidência da doença, dividindo-se a América em duas regiões, se compara à América do norte na porção superior e é semelhante a números do leste europeu na metade inferior. Tal diferença é atribuída a diferenças de dieta, exposição hormonal e a forte influência da imigração europeia na formação étnica da população da metade inferior da América (85).

Um estudo realizado no Brasil, no hospital das Clínicas de São Paulo, pesquisou dados de prontuários de pacientes com diagnóstico de câncer de mama não metastático entre 1994 a 2004, com objetivo de comparar as características epidemiológicas e clínicas e, a evolução da doença de pacientes com idade maior ou menor de 40 anos ao diagnóstico. Os autores concluíram que a idade precoce ao diagnóstico e a presença de comprometimento metastático axilar foram fatores de risco independentes de morte (65).

Nos Estados Unidos, o câncer é considerado uma doença do envelhecimento. A expectativa média de vida na população americana é de 65 anos, isso é um dado relevante para tomada de decisões de gestão em diagnóstico e tratamento do câncer de mama. Um estudo da universidade de Carolina do Norte mostra que pacientes mais idosos com câncer de mama podem apresentar grandes variações no estado de saúde e o tratamento deve incluir uma avaliação cuidadosa de comorbidades, performance física, medicamentos de uso contínuo e outras questões que poderiam potencialmente afetar a capacidade da paciente para realização de quimioterapia sem risco excessivo. Ferramentas de avaliação estão em desenvolvimento, incluindo potenciais marcadores moleculares para identificar quais as pacientes mais idosas são as melhores candidatas para a quimioterapia, bem como as mais suscetíveis a desenvolver câncer mais agressivo. Vários regimes de quimioterapia são eficazes e seguros em pacientes idosos, podendo prolongar significativamente a expectativa de vida (25).

Considerando que estudos anteriores demonstravam não haver diferença nos resultados do tratamento do câncer de mama conforme a idade, mesmo quando se relaciona a idade com o estadiamento, foi realizado um estudo no Japão com pacientes com câncer de mama com mais de 60 anos de idade, visto haver um substancial subtratamento em pacientes mais idosas. Entre julho de 2003 a março de 2007, a partir de dados de prontuário médico, foram obtidos achados clínico-patológicos. Os pacientes foram divididos em dois grupos(entre 60 e 74 anos) e mais idosos (75 anos ou mais). Num total de 280 pacientes incluídas, todas do sexo feminino, 16% tinham 75 anos ou mais. A maioria das pacientes, 57%, tinham RE positivo. Já para HER2 65% foram negativos e metástases em linfonodos axilares existiam num total de 57%. A quimioterapia foi administrada a 180 pacientes. Regimes com antraciclinas e taxanos foram significativamente menos administrados em pacientes com mais de 75 anos. A quimioterapia foi omitida em 12 pacientes (3

abaixo de 75 anos e 9 com 75 anos ou mais) por causa da idade, e em 9 pacientes, a idade foi a principal razão para a omissão da quimioterapia. Com este estudo confirma-se que pacientes mais idosas são substancialmente subtratadas, o que impõe o desenvolvimento de estratégias de tratamento mais seguras e eficazes urgentemente (26).

Na Suíça, a partir do registro de câncer de Genebra entre 1989 e 1999, 407 prontuários de pacientes com idade maior que 80 anos foram revisados com o objetivo de realizar um consenso claro sobre a terapia de idosas portadoras de câncer de mama, que até então vem sendo influenciada por normas pouco claras. Considerando: paciente, características do tumor, estado geral de saúde, comorbidades, tratamento e causa de morte. A idade foi independentemente relacionada com o tipo de tratamento. A sobrevida em 5 anos, em relação ao tipo de tratamento realizado foi de 46%, 51%, 82% e 90% para respectivamente: pacientes sem nenhum tratamento, tamoxifeno sozinho, mastectomia e cirurgia conservadora da mama mais o tratamento adjuvante. Concluiu-se que metade das pacientes idosas com câncer de mama são subtratadas, com forte redução da sobrevida específica como consequência, e que os tratamentos devem ser adaptados ao estado de saúde da paciente, oferecendo assim melhor chance de cura (27).

A identificação do subtratamento em idosas também foi estudado em Harvard, Boston, numa análise realizada entre 1992 e 2003, onde observou-se que poucos dados estão disponíveis sobre as características do câncer de mama, do tratamento e da sobrevivência para mulheres com mais de 80 anos. Utilizando-se de dados ligados à vigilância e epidemiologia, este estudo foi apresentado no Encontro Anual de 2009 da American Geriatrics Society, em Chicago. Foram examinadas características do tumor, tratamentos realizados (mastectomia, cirurgia conservadora com ou sem radioterapia). No total, foram incluídas 49.616 mulheres com idade maior que 67 anos em estágio I e II da doença. As características do tumor foram similares entre os grupos etários. O risco de morrer de câncer de mama aumenta com a idade, de forma significativa após 80 anos. Então, mulheres com mais de 80 anos com câncer de mama têm características semelhantes às de mulheres mais jovens, porém, recebem tratamentos menos agressivos o que resulta em maior mortalidade em estágios iniciais de câncer de mama. Futuros estudos devem se concentrar em identificar as características do tumor e do paciente, levando a tratamentos mais efetivos para as mulheres mais idosas (29).

Da união de experiências de centros na Itália, Suíça e França em 2007, e com a atualização de dados de Vigilância, Epidemiologia do banco de dados dados da SEER, evidenciou-se que triagens e terapias adjuvantes no pós-operatório têm aumentado a sobrevida das mulheres com câncer de mama. Porém, estas ferramentas são raramente aplicadas em pacientes idosos, embora a incidência relatada de câncer de mama esteja próximo de 50% em mulheres de 65 anos ou mais, chegando a 47% após 70 anos de idade. Pacientes idosas, mesmo que em boa saúde clínica, eram freqüentemente excluídas de ensaios clínicos em adjuvância. Mulheres de 70 anos que estão híginas têm uma expectativa de vida mediana de 15,5 anos, ou seja, metade delas vai viver muito mais tempo e ficará exposta o suficiente para os riscos potencialmente evitáveis de uma recaída e morte pelo câncer. Com a evolução dos tratamentos, enfrenta-se agora dois pontos finais importantes, tal como em ocorre em pacientes jovens: melhorar a sobrevida livre de doença nos estágios iniciais, e aliviar os sintomas da doença avançada. No entanto, em ambas as configurações, o benefício absoluto do tratamento é fundamental, porque a proteção da qualidade de vida em todos os seus aspectos é crucial para as pessoas idosas que têm a expectativa de vida mais limitada. Além disso, os novos compostos hormonais (inibidores da aromatase) e quimioterápicos (capecitabina, doxorubicina lipossomal), são potencialmente menos tóxicos e tão eficazes quanto as mais antigas terapias estabelecidas. Estes novos tratamentos trazem novos desafios, incluindo custo mais elevado, sendo que para definir o seu benefício no câncer de mama dos idosos, deve-se incluir uma análise da relação custo/benefício. Estas questões sublinham a necessidade urgente de desenvolver e apoiar estudos clínicos para esta população de pacientes com câncer de mama, tanto em situações de adjuvância como na doença avançada (30).

Esta revisão de estudos de diversas áreas do mundo demonstra que o câncer de mama que se origina em idade precoce é uma doença com comportamento biológico mais agressivo, resultando em menor sobrevida global e sobrevida livre de doença que no grupo com idade mais avançada. Estes dados sugerem variadas hipóteses para tais achados, mas a grande maioria parece concordar que a doença da paciente jovem deve ser encarada como uma entidade distinta, que necessita estudos complementares para melhor compreensão da carcinogênese tumoral, possibilitando um melhor entendimento de como estas pacientes devam ser tratadas. Os estudos também demonstram a necessidade de uma abordagem

terapêutica por vezes mais agressiva nesta faixa etária, o que nos leva a conclusão da importância de realização do diagnóstico em estágios mais precoces da doença.

Existe também a necessidade de pesquisas em pacientes idosos que geralmente recebem subtratamentos, devido a idade avançada ou a comorbidades. Este fato é primordial, principalmente em países em desenvolvimento, onde se inclui o Brasil, em que os diagnósticos ainda se realizam em estágios avançados da doença.

3 OBJETIVOS

- Relacionar a incidência de pacientes com câncer de mama estádios I e II, com menos de 40 anos de idade, em três centros de oncologia de diferentes regiões do Rio Grande do Sul.
- Analisar o tempo livre de progressão e sobrevida global neste grupo de pacientes e comparar com as mulheres maiores ou igual a 40 anos de idade.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO

Os dados para o estudo foram coletados em formulário único e específico para a finalidade deste estudo, conforme Anexo 1. As informações de cada paciente foram identificadas somente por um número de alocação. Desta forma, todos os dados das pacientes estudadas estão mantidos de forma anônima.

O presente estudo de coorte histórico e retrospectivo foi baseado na análise dos dados dos prontuários referentes ao período de abril de 1992 à julho de 2011, de pacientes do sexo feminino com diagnóstico de câncer de mama, atendidas no Hospital São Vicente e Clínica Planalto de Passo Fundo, Clínica de Oncologia Cruz Alta e na Clínica de Oncologia e Hematologia Missões de Santo Ângelo. Este estudo foi aprovado em 12/03/2010 pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS sob nº de protocolo: 09/0436.

4.2 AMOSTRA

Foram consideradas, para este estudo, pacientes do Hospital São Vicente e Clínica Planalto de Passo Fundo, Clínica de Oncologia de Cruz Alta e Clínica de Oncologia Missões de Santo Ângelo, registradas nos serviços de Oncologia entre o período de abril de 1992 até julho de 2011.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão para o estudo compreenderam pacientes do sexo feminino, com diagnóstico histopatológico confirmado de carcinoma invasor de mama estágio clínico I e II, registrados no serviço de oncologia do Hospital São Vicente e Clínica Planalto de Passo Fundo, Clínica de Oncologia Cruz Alta e Clínica de Oncologia Missões entre o período de abril de 1992 a julho de 2011. Foram consideradas apenas pacientes com estágio clínico I e II, de acordo com AJCC 6ª edição, que foram submetidas a tratamento oncológico.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas todas as pacientes que não apresentavam registros médicos referentes aos dados epidemiológicos da doença, tratamento e acompanhamento médico após o procedimento cirúrgico.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, foi realizada a análise descritiva e analítica global dos dados para ambos os grupos: pacientes com idade menor ou igual a 40 anos ao diagnóstico. Foram utilizados os testes de Kolmogorov-smirnov e Shapiro-Wilk para verificar se as variáveis contínuas apresentavam distribuição normal.

Todas as variáveis estudadas apresentavam distribuição não-Gaussiana em pelo menos um dos grupos, por isso foram descritas como mediana, intervalo inter-quartil e valores máximos e mínimos, sendo os grupos comparados com testes paramétricos.

A curva de sobrevida livre de progressão foi construída a partir da dicotomização da variável idade, criando-se as seguintes categorias: “ maior de 40 anos” e “menor ou igual a 40 anos”. O método de “*Kaplan-meier*” foi utilizado para a obtenção da mediana da Sobrevida Livre de Progressão para as já referidas categorias da idade. A técnica de regressão multivariável “*Cox Proportional Hazards Ratio*” foi empregada a fim de corrigir a variação da sobrevida livre de progressão para potenciais fatores de confusão, tais como: tipo histológico, estadiamento, receptores hormonais e “*status*” de superexpressão de HER 2. Salienta-se que as pacientes com histologia não-invasora serão excluídas da curva de sobrevida livre de progressão.

Todos os testes estatísticos acima descritos foram considerados como significativos quando o valor de erro alfa bicaudado era inferior a 5%.

5 RESULTADOS

Este trabalho analisou um total de 649 prontuários de pacientes com diagnóstico de câncer de mama invasor, a idade variou de 24 a 92 anos, com média entre 54 a 74 anos. Destas, 641 foram mulheres e 7 homens com uma perda de informação. Foi considerada paciente jovem aquela que apresentou diagnóstico da doença com 40 anos de idade ou menos. Deste modo, para fim de interpretação dos resultados, as pacientes foram divididas em dois grupos:

- 1) maiores de 40 anos, totalizando 570 pacientes ou 87,82% da amostra
- 2) menores ou igual a 40 anos, totalizando 79 pacientes ou 12,17% da amostra.

Foram analisados diversos dados do diagnóstico e tratamento de cada grupo de paciente, incluindo tipo e grau histológico do tumor primário, estágio da doença ao diagnóstico, tipo de tratamento empregado, estado dos receptores hormonais e do HER2, com comparação entre os grupos.

A histologia do tumor primário foi classificada conforme dados do exame anatomopatológico em carcinoma ductal invasor e *in situ*, lobular invasor e *in situ* e outros. Também, foi determinado o tipo de cirurgia e o tipo de abordagem da axila, como esvaziamento completo ou somente pesquisa de linfonodo sentinela. As pacientes foram acompanhadas até julho de 2011 e foram registradas todas as recidivas ou morte.

Tabela 4: Distribuição das variáveis gerais no momento do diagnóstico de acordo com os diferentes grupos etários.

Variável	N(%) média(DP) mediana(intervalo inter-quartil); mínimo;máximo		P
Total: 649	≤ 40 anos(n=79)	> 40 anos (570)	
IDADE(anos)	37,0(33-39); 24;40	55(48-65);41;92	
COR DA PELE			
Branca	74(12,1%)	539(87,9%)	0,78**
Outras	5(13,9%)	31(86,1%)	
GESTAÇÃO			
Sim	59(11,7%)	447(88,3%)	0,52**
Não	15(13,9%)	93(86,1%)	
TABAGISMO			
Sim	12(10,3%)	104(89,7%)	0,64**
Não	62(12,6%)	430(87,4%)	
ETILISMO			
Sim	1(11,1%)	8(88,9%)	1,00**
Não	73(12,2%)	527(87,8%)	

** Teste exato de Fischer

Tabela 5: Distribuição de pacientes pelas características do procedimento, tipo e grau histopatológico, pesquisa de LN sentinela e esvaziamento axilar no momento do diagnóstico com os diferentes grupos etários

Parâmetro	Faixa etária 40 ≤ (%)	Faixa etária 40 > (%)	P
PROCEDIMENTO CIRÚRGICO			
Biópsia	2 (5,9%)	32 (94,1%)	0,43**
Setorectomia	28(13,7%)	177(86,3%)	
MRM	47(12,0%)	346(88,0%)	
TIPO HISTOLÓGICO			
Lobular/ductal“in situ”	7(10,4%)	60 (89,6%)	0,48**
Lobular invasor	9(11,0%)	73 (89,0%)	
Ductal invasor	57(12,9%)	384(87,1%)	
Outros	2 (5,3%)	38 (94,7)	
GRAU HISTOLÓGICO			
I	6 (9,1%)	60 (90,9%)	0,49**
II	36 (11,4%)	279(88,6%)	
III	21 (14,5%)	124(85,5%)	
PesquisaLNSentinela			
Sim	65(11,8%)	485(88,2%)	0,71**
Não	10(13,0%)	67(87,0%)	
Esvaziamento axilar			
Insatisfatório< 10 LNs	9(9,2%)	89(90,8%)	0,49**
Satisfatório≥10 LNs	52(12,5%)	363 (87,5%)	

** Teste exato de Fischer

Tabela 6: Análise multivariável: idade, RH, HER, estadiamento e tipo histológico.

Variável	HR (IC95%)	P
Idade		< 0,01
< ou = 40 anos	2,63 (1,33 – 5,21)	
> 40 anos	Referência	
RH		0,02
Positivo	0,57 (0,36 – 0,92)	
Negativo	Referência	
HER		0,97
Positivo	0,99 (0,60 – 1,64)	
Negativo	Referência	
Estadiamento		<0,01
I	0,08 (0,03 – 0,19)	
II	0,17 (0,09 – 0,30)	
III	0,60 (0,31 – 1,20)	
IV	referência	
Tipo Histológico		0,27
Ductal invasor	referência	
Lobular invasor	0,75 (0,33 – 1,71)	
Outros	0,44 (0,16 – 1,26)	

Ao realizar a análise multivariável, no modelo COX, após a correção para tipo histológico, estadiamento, receptores hormonais e “status” de superexpressão de HER2, identifica-se a idade \leq a 40 anos como fator de risco para apresentar progressão. Outras variáveis com impacto significativo são RH e estadiamento.

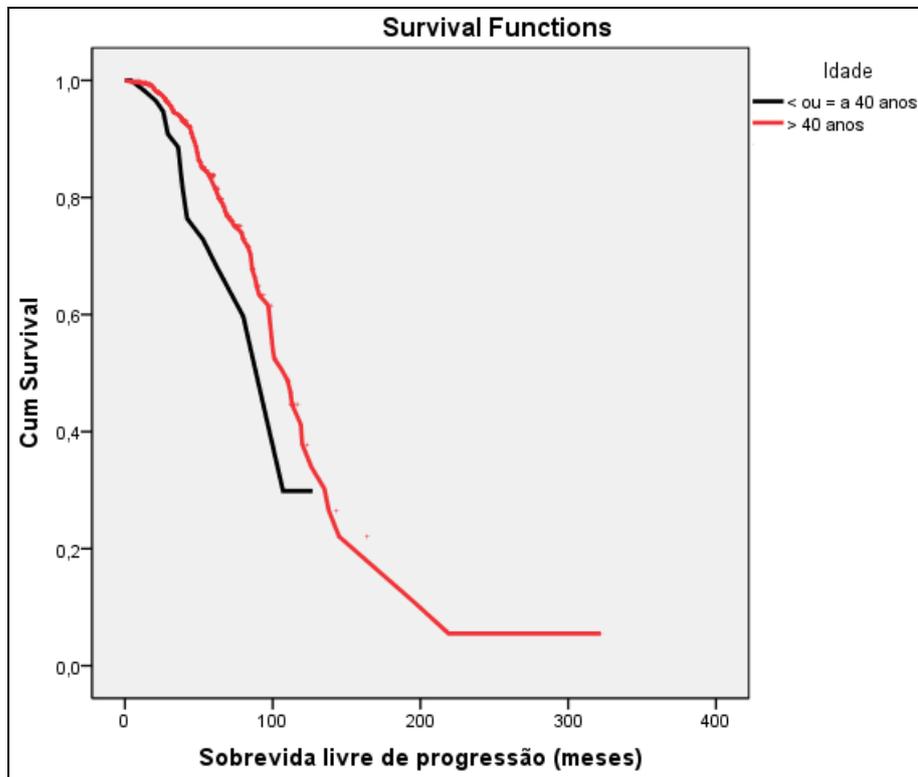
Tabela 7: Distribuição dos grupos quanto ao tipo molecular.

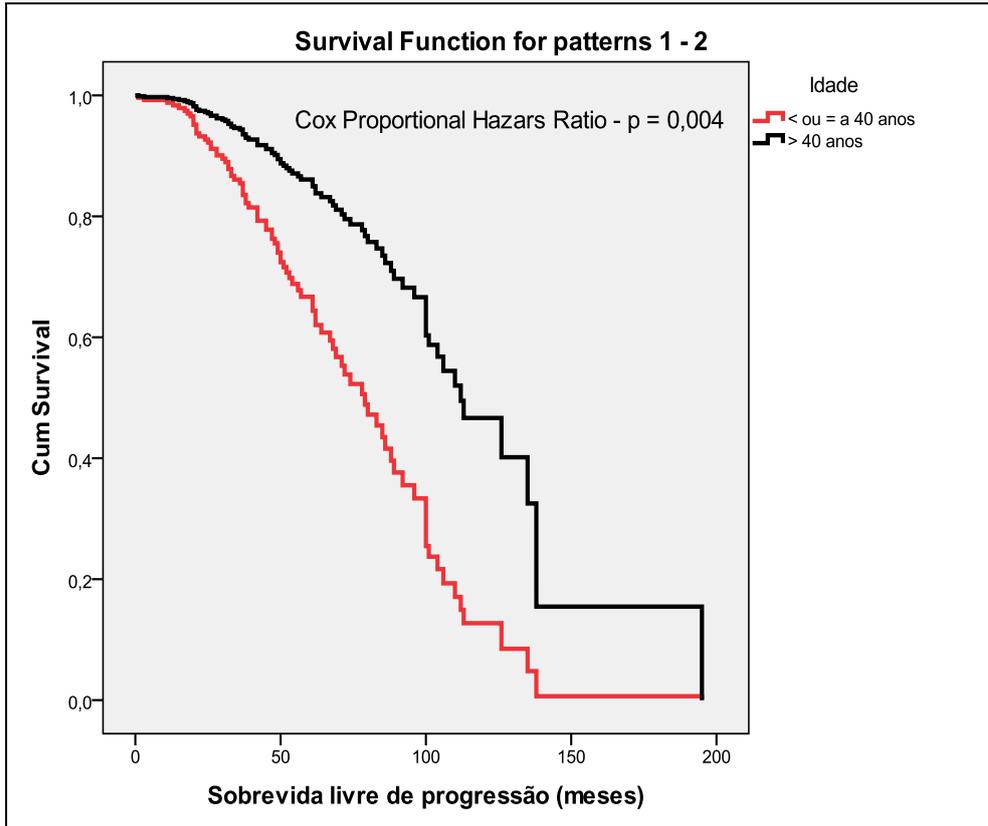
TIPO MOLECULAR	Faixa Etária \leq 40 (%)	Faixa Etária > 40 (%)	P

Luminal"A"RH+/Her2-	27(11,3%)	212(88,7%)	0,27***
Luminal"B"RH+/Her2+	6(7,2%)	77(92,8%)	
Her2-RH-/Her2+	5(11,6%)	38(88,4%)	
Basalóide(Triplo negativo)	10(18,2)	48(81,8%)	

A tabela 7 demonstra que nas pacientes menores de 40 anos existe uma maior incidência do fenótipo triplo negativo em relação ao grupo de idade mais avançada, e também uma tendência à maior positividade para HER2.

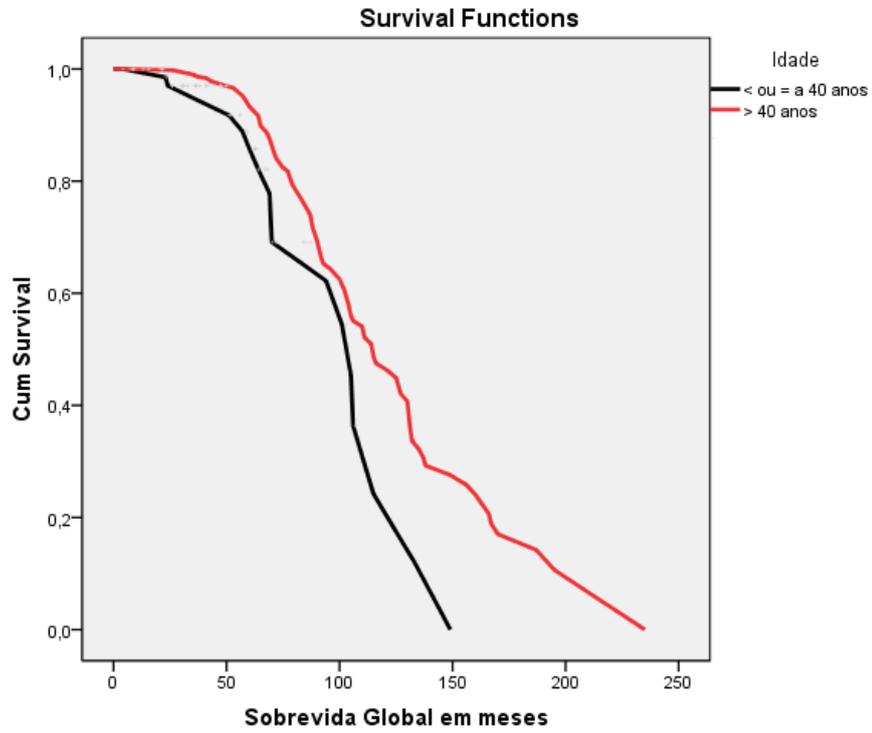
Gráfico 1 : Sobrevida livre de doença dos grupos em relação a idade ao diagnóstico.





O gráfico 1 apresenta tendência a maior sobrevida no grupo de pacientes de idade mais avançada, durante o período de acompanhamento de 200 meses. Deste modo, a análise demonstra que a idade, assim como o estado dos receptores hormonais e o estadiamento, são fatores de risco para progressão de doença.

Gráfico 2: Sobrevida global dos grupos em relação a idade ao diagnóstico.



6 DISCUSSÃO

O câncer de mama que se origina em pacientes com idade precoce constitui-se numa doença com particularidades distintas das pacientes com idade mais avançada. A doença nesta faixa etária possui um comportamento biológico mais agressivo resultando num prognóstico desfavorável (24,74,69,14). Ainda não existem estudos sólidos que determinem com clareza a razão de tal comportamento, porém vários estudos nas últimas décadas sugerem que a doença em paciente jovem possui maior incidência de características de mau prognóstico, como maior incidência de negatividade para receptores hormonais, maior incidência de histologia mais agressiva (grau III) e, também maior incidência de fenótipos desfavoráveis, como triplo negativo e HER 2.

Apesar da escassez de estudos epidemiológicos em mulheres jovens, a maioria destes sugere que essas pacientes são diagnosticadas em estágios mais avançados e são um grupo de pior prognóstico. Esta característica não foi encontrada no presente estudo, uma vez que houve uma igualdade do estadiamento em ambos os subgrupos. É pertinente a explicação de que o principal exame de screening para o câncer de mama é a mamografia, a qual tem sensibilidade tanto menor quanto mais jovem a paciente devido à maior densidade mamária. Isto resulta, principalmente para a população geral, em uma maior dificuldade de detecção precoce da doença nesta faixa etária. Também é relevante o fato de que a partir do ano 2000, esta população de pacientes teve acesso a alguns avanços significativos no tratamento, como a radioterapia intraoperatória, a melhoria no tratamento neoadjuvante, a introdução de novos medicamentos como o trastuzumabe, entre outros.

Após correção para o tipo histológico, estadiamento, receptores hormonais e estado do HER2, a idade precoce foi associada com fator de risco para progressão da doença. Entre as variáveis biológicas analisadas no presente estudo, houve associação com pior prognóstico, além da idade, o estadiamento e o estado dos receptores hormonais.

O estado dos receptores hormonais é fator prognóstico estabelecido independente da idade do paciente (14). Apesar de diversos autores considerarem que o pior prognóstico associado com a idade precoce tem relação com a ausência

de expressão de receptores hormonais, não existe ainda uma comprovação de que esta seja uma característica que possa explicar isoladamente a evolução destas pacientes. Um estudo de mais de 600 pacientes realizado na Califórnia, EUA, associou, ao contrário do que foi dito, a pior evolução à um grupo de pacientes jovens com positividade para receptores hormonais, indicando que diferentes processos biológicos conduzem o potencial metastático dos grupos de pacientes (66). No presente estudo a negatividade dos receptores hormonais foi fator de mau prognóstico independente da idade. Estes dados ratificam a necessidade de um melhor esclarecimento do papel dos receptores hormonais no prognóstico das pacientes jovens com câncer de mama.

O pior prognóstico associado ao diagnóstico de câncer de mama em idade jovem parece acontecer independentemente do estágio da doença (65,24,74) e se mantém mesmo em estágios precoces. No presente estudo houve bastante semelhança entre os grupos quanto ao estadiamento, sendo que a maioria das pacientes, em torno de 75% para ambos os subgrupos, tiveram o diagnóstico da doença em estágios I e II. Mesmo após correção para o estadiamento, o grupo de pacientes com idade menor de 40 anos apresentou maior tendência para progressão da doença, confirmando dados da literatura que identificam a idade como um fator prognóstico independente de risco de recidiva (69,74,75) .

Em relação à análise do tipo molecular, pesquisou-se os diferentes subgrupos fenotípicos e sua incidência em relação a faixa etária das pacientes. Embora não tendo sido encontrado significância estatística, provavelmente pelas muitas perdas de informação, verificou-se uma maior incidência do fenótipo triplo negativo nas pacientes com idade precoce e uma maior incidência dos subtipos luminal A e B, ou seja com positividade para receptor hormonal, nas pacientes com idade mais avançada. Mesmo sem validade estatística, estes achados vão de encontro à literatura que associa os fenótipos de melhor prognóstico ao aumento da idade quando do diagnóstico do câncer de mama (31,32,33).

A explicação para as pacientes jovens manterem a tendência maior para recidiva mesmo em estágios iniciais é bastante controversa. Existem trabalhos demonstrando que este fato decorre da pior biologia tumoral encontrada na faixa etária mais precoce, com expressão aumentada de marcadores de mau prognóstico, como maior incidência do fenótipo basalóide e HER 2, e histologias mais agressivas, como maior expressão de Ki67 e grau III (73,71, 68). Porém, estágios iniciais podem

resultar em tratamentos menos agressivos nesta faixa etária, causando por consequência maior incidência de recorrência. Um estudo realizado na Suécia com pacientes jovens pesquisou o prognóstico do câncer de mama em pacientes tratadas agressivamente mesmo em estágios iniciais. Os autores concluíram o grupo de pacientes menores de 35 anos de idade ao diagnóstico têm um risco elevado de morte, em comparação às pacientes mais idosas, mesmo se diagnosticadas precocemente e recebendo tratamento mais intensivo (74).

Em nosso estudo, houve um equilíbrio entre os subgrupos quanto ao tipo e intensidade do tratamento. Estes achados sugerem, em concordância com a literatura, que a idade realmente permanece como fator prognóstico independente e que evolução das pacientes jovens é pior mesmo com tratamentos mais agressivos (mais de 60% das pacientes receberam terapia citotóxica adjuvante). Estes resultados nos levam a considerar que o câncer de mama apresenta características biológicas distintas para os diferentes grupos etários estudados, embora este não tenha sido o objetivo deste estudo.

Diversos estudos prévios sugerem que o câncer de mama em idade precoce segue vias distintas de carcinogênese e apresenta características biológicas diferentes em relação às pacientes de idade mais avançada (69,68). Existem evidências que estes tumores apresentam menor sensibilidade à terapia hormonal, maior expressão de HER2 e de EGFR e maior incidência de alto grau tumoral. Existe também uma maior associação com o fenótipo basalóide, sabidamente associado com supressão de BRCA1 (86,87). Deve-se também considerar a maior associação de tumores de mama em pacientes jovens com síndromes hereditárias, as quais resultam de alterações genéticas, que em última análise predisporiam ao desenvolvimento de neoplasias. Estas evidências demonstram que o câncer de mama em idade precoce é uma entidade biológica única, impulsionada pela unificação de diversas vias de sinalização oncogênica (66,71,72,73).

É importante citar que, se por um lado existem evidências da associação do câncer de mama em pacientes jovens com alteração de diversas vias de condução intracelular, por outro, nos encontramos em uma época de evolução significativa no desenvolvimento de novas drogas para o tratamento do câncer de mama. Tal evolução baseia-se fundamentalmente na identificação destes alvos terapêuticos específicos, como já ocorre nos tumores que superexpressam HER 2 e, mais

recentemente, nos tumores de mama triplo negativos que se originam de mutações germinais do gene BRCA 1 (86).

Como discussão final, este trabalho confirma os achados da literatura produzidos até o final da década de 90, que apontam a idade jovem ao diagnóstico de câncer de mama como um fator de risco independente para menor sobrevida global e livre de doença. O surgimento de novas terapias nestes últimos 20 anos não pareceu reduzir esta tendência em nossa casuística. Tal característica ocorre independentemente do estágio da doença e da intensidade do tratamento empregado. Embora sem encontrar significância estatística, o trabalho também demonstrou que estas pacientes apresentam tumores com maior incidência de marcadores de doença mais agressiva, como fenótipo triplo negativo, superexpressão de HER2 e grau III. Estes resultados confirmam a indicação de que pacientes com diagnóstico de câncer de mama em idade precoce devem receber terapia sistêmica mesmo em estágios iniciais.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho analisou dados coletados de 3 centros de oncologia de diferentes regiões do Rio Grande do Sul, onde a incidência de Câncer de mama em pacientes com estágio precoce foi estudada em relação à faixa etária. Em resposta ao primeiro objetivo, os resultados demonstraram que pacientes menores que 40 anos representam aproximadamente 12% do total de pacientes estudadas com estágio precoce ao diagnóstico. Colleoni e colaboradores, à semelhança de outros autores, publicou estudo em que considerou o câncer de mama uma doença relativamente rara antes dos 40 anos de idade (70,72,81).

Em relação ao segundo objetivo, durante o período de acompanhamento de 200 meses, as curvas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global dos grupos em relação à idade ao diagnóstico, demonstraram uma clara tendência à maior sobrevida no grupo de pacientes de idade mais avançada.

Portanto, pode-se afirmar que a idade, assim como o estado dos receptores hormonais e o estadiamento, é fator de risco para progressão da doença.

Ao analisar as diversas fontes revisadas nesta pesquisa, observamos que a grande maioria dos dados é de origem americana e européia. Trabalhos de base populacional no Brasil são relativamente incomuns nesta área, evidenciando uma lacuna que deve ser preenchida para que possamos conhecer a real situação do câncer de mama em nosso país. Quando estudamos dados governamentais de epidemiologia do câncer de mama no Brasil, percebemos a discrepância na incidência entre estados do sul e sudeste em relação a algumas regiões do norte e nordeste, guardadas algumas diferenças étnicas e de costumes, tal diferença certamente se deve à grande subnotificação da doença que ainda ocorre em algumas regiões do país. A relevância desta pesquisa decorre da obtenção de dados oriundos de pacientes com câncer de mama de regiões ainda não estudadas em nosso estado. O longo período de acompanhamento de cerca de 200 meses torna os dados mais sólidos para determinação de sobrevida e, nos mostra uma casuística atualizada do câncer de mama em pacientes jovens no sul do Brasil.

Apesar de nossa realidade demonstrar um aumento progressivo da mortalidade do câncer de mama, ao contrário do que acontece em países desenvolvidos, existem dados que demonstram uma grande diferença na evolução

da doença se a paciente for tratada em serviços privados ou públicos. A paciente tratada em instituições privadas tem acesso a métodos de diagnóstico mais precoce e a tratamentos mais eficazes, o que muda a evolução da doença, chegando a números semelhantes aos de países mais desenvolvidos (89). Talvez o grande desafio para os profissionais comprometidos no tratamento do câncer de mama nos próximos anos, seja o de levar estes avanços a toda nossa população, de maneira que cada paciente acometida pela doença no Brasil seja tratada de maneira uniforme, independente de sua situação econômica.

Para que tal evolução aconteça, o conhecimento técnico alinhado ao constante aprendizado proporcionado pela pesquisa clínica é fundamental, principalmente se considerarmos a relevância do tema - o câncer de mama é a principal causa de óbito por neoplasia maligna em mulheres no mundo.

8 BIBLIOGRAFIA

1. **Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil.** Instituto Nacional do Câncer INCA. Disponível em: < <HTTP://www.inca.org.br/epidemiologia>> Acesso em 18 de junho de 2010.
2. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE.** Disponível em: < <http://www.ibge.gov.br>> Acesso em 22 de maio de 2011.
3. **Sistema de informações sobre Mortalidade – SIM. Ministério da Saúde.** Secretaria Executiva DATASUS. Disponível em < <http:WWW.datasus.gov.br> > Acesso em 07 de junho de 2011.
4. Moreira LF. **O câncer no paciente idoso.** In: Clemente E, Jeckell Neto EA (orgs). Aspectos biológicos e geriátricos do envelhecimento. 2ª ed. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2002. P.191-204.
5. **Surveillance, Epidemiology, and End Results – SEER.** Disponível em: < <http://seer.cancer.gov> > Acesso em:29 de julho de 2011.
6. De Vita VT, Hellman S, Rosemberg AS. **Câncer Principles and Practice of Oncology.** 6 ed. Philadelphia: Lippincott – Raven; 2004 XXXX
7. **National Cancer Institute – NCI/USA.** Disponível em : < <www.cancer.gov> > Acesso em: 22 abril de 2011.
8. Yeole BB, Kumar AV, Kurkure A, Sunny L. **Population-based survival from cancers of breast, cervix and ovary in womem in Mumbai, India.** Asian Pac J cancer Prev.2004 Jul-Sep;5(3):308-15.
9. Holmes CE, Muss HB. **Diagnosis and treatment of breast cancer in the elderly.** Cancer J Clin 2003;53:227-44.
10. Sobin Lh, Wittekind C, editors. **TNM Classification of Malignant Tumors.** 6ª edição. John Wiley& Sons, INC. Publication 2002.
11. **American society of Clinical Oncology – ASCO.** Disponível em < <http://www.asco.org> > Acesso em 22 de maio de 2011.
12. Bertram JS. **The Molecular biology of câncer.** Mol Aspects Med.2000;21:167-223.
13. **Organização Mundial de Saúde- OMS- Report 2008-** Disponível em < > Acesso em 20 de julho de 2011.

14. **National Comprehensive Câncer Network- NCCN** –Clinical Practice Breast câncer Guidelines in Oncology. Version 2.2011.
15. **American Joint Committee on cancer – AJCC-** Staging Manual- 2010.
16. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. **AJCC Cancer Staging Manual**. 6ª edição. New York, NY: Springer-Verlag;2002.
17. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. **Revision of the American Joint Committee**. J Clin Oncol 2002; 20:3628-3636.
18. Singletary SEE Greene FL, Sobin LH. **Classification of isolated tumor cells**. Cancer 2003;98:2740-2741.
19. Arriagada R, et al. **Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer**: patterns of failure with 15 years of follow-up data. J Clin Oncol 1996; 14: 1558-64.
20. Clarke M. et al. **Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 years survival: an overview of de randomized trials**. Lancet 2005; 366: 2087-2106.
21. Fischer B. et al. **Twenty year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer**. N Engl J Med 2002; 347: 1233-41.
22. Veronesi U et al. **Twenty year follow up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer**. N Engl J Med 2002; 347: 1227-1232.
23. J Natl **Cancer** Inst 93:979,2001.
24. Olivoto I. et al – **Population-based Validation of the Prognostic Model ADJUVANT!** For Early Breast Cancer. J Clin Oncology 23, n12, 2005. Pag 2716-25.
25. Muss HB. – **Coming of age**: breast cancer in seniors. Oncologist, 2011;16 Suppl 1:79-87. University of North Carolina ,USA.
26. Naito Y, et al. **Elderly Breast Cancer Therapy: A Japanese Experience**. Japanese Journal of Clinical Oncology, v 40, p 717-721.2010.
27. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, et al. **Undertreatment Strongly Decreases Prognosis of Breast Cancer in Elderly Women**. Journal of Clinical Oncology, vol 21, October, 2003: 3580-3587.

28. Hancke K, Denkinger M.D. **Standard treatment of female patients with breast cancer decreases substantially for women aged 70 years and older: a German clinical cohort study.** *Annals of Oncology*, v 21, p 748-753; June-2009.
29. Schonberg M.A, Marcantonio E.R, Li D. **Breast cancer among the oldest old: Tumor characteristics, Treatment Choices, and survival.** Presented in part at the 32nd Annual Meeting of the Society of General Internal Medicine, May 13-16, 2009, Miami beach.
30. Crivellari D, Aapro M, Leonard R, Muss H. **Breast cancer in the Elderly.** *Journal of Clinical Oncology*, vol 25;14- May,2007;p 1882-1890.
31. Jeffrey S.S, et.al. **Genomics-based prognosis and therapeutic prediction in breast cancer.** *J natl Compr Canc Netw* 2005;3:291-300.
32. Sorlie T, et al. **Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets.** *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8418-8423.
33. Wang Y, et al. **Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer.** *Lancet* 2005;365:671-679.
34. Dupont WD, Page DL. **Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease.** *N Engl J Med* 1985;312:146-151.
35. Pinder SE, Ellis IO. **The diagnosis and management of pre-invasive breast disease.** *Breast cancer Res* 2003;5:254-257.
36. Madigan M, et al. **Proportion of breast cancer in the EUA explained by risk factors.** *J Nat Cancer* 1995, 87:1681.
37. Colditz G, Hunter D, et al. **Family history, age, and risk of breast cancer.** *JAMA* 1993;270:338.
38. Weber B, Garber J. **Familial breast cancer.** *Diseases of the breast.* 1996:168.
39. Ford D et al. **Risk of cancer in BRCA1 mutation carriers.** *Lancet* 1994; 343
40. Wooster R. et al. **Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA 2.** *Science* 1994; 265: 2088
41. Malkin D. et. Al. **Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcoma, and other neoplasms.** *Science* 1990; 250: 1233
42. Swift M. et. Al. **Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia** *N Eng J Med* 1987; 316: 1289.
43. Jemal A. t. al. **Cancer Statistics, 2009** *J C Oncology* 2009, 59: 225-249

44. **Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 years survival**, Lancet 2005; 365: 1687-1717
45. Allred DC. Et. al. **Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analyses**. Mod Pathol 1999; 11: 155-168
46. **American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists**. Disponível em < www.asco.org> Acesso em 03/08/2011
47. Glas AM, et al. **Converting breast cancer microarray signature into a high-throughput diagnostic test**. BMC Genomics 2006; 7: 278-287
48. Higgins MJ, et al. **Therapeutic options in the management of metastatic breast cancer**. Oncology 2008; 22: 614-23
49. Rogelio B. et al. **Long Term results or combined modality of therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastasis- The M D Anderson experience-** J of Clin Oncol 2001;19; 628-33.
50. **Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) Effects of Hormonal therapy and Chemotherapy for early breast cancer on recurrence and 15 years survival: an overview of the randomized trials-** Lancet 2005; 365, 1687
51. Soonmyung P. et al **Gene expression and benefit of chemotherapy in woman with node negative estrogen- receptor positive breast cancer** NSABP N20 - J Clin Oncol 2006, 24; 3726
52. Van der Vijver LJ. et al **A gene expression signature as a predictor of survival in breast cancer** N Eng J Med 2002; 347: 1999-2009
53. W. Fraser S. et al – **Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy-** J Clin Oncol 2007; 25: 4414
54. David F. et al **Preoperative stage of large primary breast cancer with (¹⁸F) fluorodeoxyglucose positron emission tomography compared with conventional imaging procedures**. J Clin Oncol 2008; 26: 4746
55. Clarke M. et al **Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 year survival: overview of randomized trials**. Lancet 2005; 366: 2087-2106
56. Recht A. et al **Postmastectomy radiotherapy: Clinical practice guidelines of the American society of clinical oncology** . J Clin Oncol 2001; 19: 1539-1569

57. Hughes K S. et al **Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 or older with early breast cancer ASCO meeting abstracts** jun 14 2010-507
58. Dahabreh IJ. Et al. **Trastuzumab in the adjuvant treatment of early stage breast Cancer**: A sistematic review of meta-analyses of the randomized controlled trials. *The Oncologist* 2008; 13: 620-630.
59. Spector NL et al **Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer** *J C Oncol.* 2009; 27: 5838-47
60. Perez EA et al. **Updated results of the combined analyses of NCCTGN9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer** *J C Oncol.* 2007; 25 (june 20 suppl) Abstract 512
61. Fischer ER et al **15 year prognostic determinants for invasive breast carcinoma NSABP-06** . *Cancer* 2001 ;91: 1678-87
62. Westenend PJ et al. **Tumor size and vascular invasion predict distant metastases in stage I breast cancer.** *J Clin Pathol* 2005; 58: 196-201
63. Woo CS et al. **Lymph node status combined with lymphovascular invasion creates a more powerful tool for predicting outcome in patients with invasive breast cancer.** *Am J Surg.* 2002; 184: 337-40
64. Hess KR et al. **Estrogen receptors and distinct patterns of breast cancer relapse.** *Breast Cancer Res treat* 2003; 78:105-18
65. Clagnan WS, Andrade JM, Abrão RA. **Idade como fator independente de prognóstico no câncer de mama.** *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2008, fevereiro;30(2):67-74..
66. Yau C, Wang Y, Zhang Y, Foekens JA, Benz CC. **Young age, increased tumor proliferation and FOXM1 expression predict early metastatic relapse only endocrine-dependent breast cancers.** *Breast Cancer Res Treat.*2011, Jan 12.
67. Sariego J. **Breast cancer in the young patient.** *American Surgery.*2010.Dec; 76(12):1397-400.
68. Hartley MC, Mickinley BP, et al. **Differential expression of prognostic factors and effect on survival in young (< or = 40) breast cancer patients: a case-control study.** *American Surgery.*2006 dec; 72(12): 1189-94.

69. Anders CK, et al. **Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression.** Journal Clinical Oncology. 2008, jul10; 26(20): 3324-30.
70. Yildirim E, Dalgic T, Berberouglu U. **Prognostic significance of young age in breast cancer.** Journal Surgery Oncology. 2000. Aug; 74(4): 267-72.
71. Bonnier P, Romain S, Charpin C, et al. **Age as a prognostic factor in breast cancer:** relationship to pathologic and biologic features. International Journal Cancer. 1995 Jul 17; 62(2):138-44.
72. Chunder N, et al. **Ann Surg Oncology.** 2004; 11(12):1045-55
73. Klauber-Demore N. **Tumor biology of breast cancer in young women.** Breast Disease. 2005-2006; 23:9-15.
74. Fredholm H, Eaker S, et al. **Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment.** PLoS One. 2009. November 11; 4(11): e 7695.
75. Beadle Bm, Buchholz TA, et al. **The impact of age on outcome in early-stage breast cancer.** Semm Radiat Oncology. 2011 Jan; 21(1):26-34.
76. **Sociedade Brasileira de Mastologia.** Disponível em < <http://www.sbmastologia.com.br>> acesso em. 05/08/2011
77. **Ministério da saúde.** Disponível em : < <http://www.saúde.gov.br>> acesso em 05 de agosto de 2011
78. Kroman N. et AL. **Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer :** population based study. Brit Med J 2000, 320: 474-9
79. Chan A, et al. **Breast cancer in women \leq 35 years:** review of 1002 cases from a single institution. Ann Oncol 2000; 11: 1255-62
80. Sundquist M. et al, **Incidence and prognostic in early onset breast cancer.** The Breast 2002; 11:30-5
81. Colleoni M, et al. **Very young women (< 35 years) with operable breast cancer features of disease at presentation.** Ann Onc. 2002; 13:273-9
82. Sant. M, et al **Breast carcinoma survival in Europe and the USA** Cancer 2004; 100: 715-22
83. Chung M, et al **Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women.** Cancer 1996; 77: 97-103.
84. Dubsky PC, et al. **Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer.** Clinical Breast cancer 2002; 3:65-72.

85. Schawartsmann G. et al. **Breast cancer in south america:** Challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. J Clin onc 2001;19: 118-124
86. MA C.X. et al. **Molecular profiling of triple negative breast cancer.** Breast Dis. 2011, Jul, 12.
87. Jönsson G. et al . **Genomic subtypes of Breast cancer identified by array-comparative genomic hybridization display distinct molecular and clinical characteristics.** Breast Cancer Res. 2010, 12 (3) R42 Jun 24.
88. Aebi S. et al. **Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen receptor-positive breast cancer?** Lancet 2000, 27;355: 1869-74
89. **Grupo Brasileiro de Estudos do Câncer de Mama – GBECAM** – disponível em : www.gbecam.org.br

ANEXO

Carta do Orientador

Apresentamos a versão final da dissertação: “ANÁLISE DA IDADE COMO FATOR DE PROGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA EM ESTÁGIOS INICIAIS”

Estou ciente da versão final para o Programa de Pós Graduação em Medicina e Ciências da Saúde do Curso de Mestrado Clínica Médica, sob minha orientação.

Atenciosamente

Dr. Bernardo Garicochea

Porto Alegre, 03 de fevereiro de 2012

Login: Kellymeller

[Português](#) [English](#) [Español](#)



SAGAS

Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos
Cadernos de Saúde Pública / Reports in Public Health

[Início](#) [Autor](#) [Mensagens](#) [Sair](#)

CSP_1694/11

Arquivos	Versão 1 [Resumo]
Seção	Artigo
Título	Análise da idade como fator de prognóstico do câncer de mama em estágios iniciais.
Título corrido	Análise da idade como fator de prognóstico do câncer de mama em estági
Área de Concentração	Epidemiologia
Palavras-chave	câncer de mama, mulheres jovens, prognóstico
Autores	Kelly Cristina Meller (PUC/RS) Gisele Pereira de carvalho (PUCRS) Marcio Debiasi (HS-L PUCRS) Bernardo Garicochea (HSL-PUCRS)

DECISÕES EDITORIAIS: [Exibir histórico]

Versão	Recomendação	Decisão	Pareceres	Data de Submissão
1	Em avaliação. Artigo enviado em 27 de Dezembro de 2011.			

ANÁLISE DA IDADE COMO FATOR DE PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA EM ESTÁGIOS INICIAIS

Resumo

Introdução

O Câncer de Mama é a principal causa de óbito por neoplasia maligna em mulheres no mundo, com incidência em franco crescimento. Apesar de ser menos comum antes dos 40 anos de idade, ainda é responsável por mais de 30% dos casos de câncer na mulher com menos de 40 anos. Diversos estudos consideram que a doença que acomete a paciente jovem tem uma evolução desfavorável com maior risco de morte quando comparado com mulheres de idade mais avançada. Este estudo foi concebido com a finalidade de determinar a incidência do câncer de mama em mulheres com menos de 40 anos de idade ao diagnóstico, e comparar a sobrevida livre de doença e sobrevida global em relação à pacientes com mais de 40 anos.

Métodos

Este é um estudo de coorte retrospectivo baseado em revisão de prontuários de pacientes com diagnóstico de câncer de mama de três instituições especializadas em tratamento de pacientes oncológicos de diferentes regiões do Rio Grande do Sul, totalizando 649 pacientes entre o período de 1992 e 2011

Resultados

A idade variou entre 24 e 92 anos sendo 87,82% no grupo maior de 40 anos e 12,17% no grupo menor de 40 anos. As curvas de sobrevida livre de doença e de sobrevida global demonstram uma clara tendência a um maior risco de recidiva e morte no grupo de pacientes com menos de 40 anos.

Conclusão

Os achados confirmam os dados de literatura que associam a idade precoce com uma doença mais agressiva, sendo que o pior prognóstico persiste mesmo após a correção por estágios e parece não se alterar com tratamentos mais intensivos.

Unitermos: Câncer de mama; Mulheres jovens; Prognóstico.

Abstract

Breast cancer is the main cause of death from malignancy in women worldwide, with incidence on continued growth. Although less common before age 40, still accounts for more than 30% of cancer cases in women under 40 years. Several studies consider the disease that affects the younger patients has a poorer outcome with increased risk of death compared to women in older age. This study was designed in order to determine the incidence of breast cancer in women under 40 years of age at diagnosis, and to compare the disease-free survival and overall survival in relation to patients over 40 years. To conduct the study were reviewed medical reports of patients diagnosed with breast cancer of three institutions specialized in the treatment of cancer patients from different regions of Rio Grande do Sul, totaling 649 cases in between the years 1997 and 2011. The results showed that younger patients were 12,71% of total cases and the curves of disease-free survival and overall survival showed a clear tendency to an increased risk of relapse and death in patients under 40 years. These findings confirm the literature data that associate early age with more aggressive disease, as the worst prognosis persists even after correction by staging and it seems not to change with more intensive treatments.

Key words: Breast cancer; Young patient; Prognosis.

Introdução

O Câncer de Mama é a principal causa de óbito por neoplasia maligna em mulheres no mundo, com incidência em franco crescimento. Na maioria dos países desenvolvidos sua mortalidade está em declínio, porém, no Brasil, à despeito de recentes avanços no arsenal terapêutico para tratamento da doença, a mortalidade segue em contínua ascendência. O câncer de mama acomete principalmente mulheres a partir da quarta década de vida com um pico de incidência na sexta década, apesar de ser menos comum antes dos 40 anos de idade, ainda é responsável por mais de 30% dos casos de câncer na mulher com menos de 40 anos. Diversos estudos consideram que a doença que acomete a paciente jovem tem uma evolução desfavorável com maior risco de morte quando comparado com mulheres de idade mais avançada (1,2,3,4).

Estas pacientes são consideradas como tendo uma doença mais agressiva com pior prognóstico e conseqüentemente menor sobrevida. A doença em mulheres mais jovens se relaciona mais evidentemente com causas genéticas e com histórico familiar de câncer de mama. Tal característica faz com que representem um grupo mais homogêneo de pacientes, tornando possível a detecção de variáveis biológicas que permitam uma melhor compreensão do processo de desenvolvimento da doença, possibilitando, em última análise, a pesquisa de novas opções de tratamento para estas pacientes (5).

Existe uma evidente carência de estudos epidemiológicos sobre o câncer de mama no Brasil, isto faz com que seja desconhecida a real prevalência da doença em jovens no Rio Grande do Sul. Tampouco sabemos se estas pacientes têm pior prognóstico no nosso meio, especialmente porque nos últimos anos novas modalidades terapêuticas foram agregadas ao arsenal de tratamento, o que pode ter reduzido a diferença prognóstica entre os grupos etários.

Este estudo foi concebido com a finalidade de determinar a incidência do câncer de mama em mulheres com menos de 40 anos de idade ao diagnóstico, e comparar a sobrevida livre de doença e sobrevida global em relação à pacientes com mais de 40 anos.

Métodos

Os dados para o estudo foram coletados em formulário único e específico para a finalidade do estudo. As informações de cada paciente foram identificadas somente por um número de alocação. Desta forma, todos os dados estudados estão mantidos de forma anônima.

O presente estudo de coorte histórico e retrospectivo foi baseado na análise dos dados dos prontuários referentes ao período de abril de 1992 à julho de 2011, de pacientes com diagnóstico de câncer de mama, atendidos no Hospital São Vicente e Clínica Planalto de Passo Fundo, Clínica de Oncologia de Cruz Alta e na Clínica de Oncologia Missões de Santo Ângelo. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS.

Os critérios de inclusão compreenderam pacientes com diagnóstico histopatológico confirmado de carcinoma invasor de mama estágio clínico I e II, de acordo com AJCC 6ª edição, que foram submetidas a tratamento oncológico nos hospitais que participaram do estudo.

Foram excluídos todos os pacientes que não apresentavam registros médicos referentes aos dados epidemiológicos da doença, tratamento e acompanhamento médico após o procedimento cirúrgico.

Inicialmente, foi realizada a análise descritiva e analítica global dos dados para ambos os grupos: pacientes com idade menor ou igual a 40 anos ao diagnóstico. Os testes de Kolmogorov-smirnov e Shapiro-Wilk foram utilizados para verificar se as variáveis contínuas apresentavam distribuição normal.

Todas as variáveis estudadas apresentavam distribuição não- Gaussiana em pelo menos um dos grupos, por isso foram descritas como mediana, intervalo inter-quartil e valores máximos e mínimos, sendo que os grupos comparados com testes paramétricos.

A curva de sobrevida livre de progressão foi construída a partir da dicotomização da variável idade, criando-se as seguintes categorias; “maior de 40 anos” e “menor ou igual a 40 anos”. O método de “*Kaplan-meier*” foi utilizado para a obtenção da mediana da Sobrevida Livre de Progressão para as já referidas categorias da idade. A técnica de regressão multivariável “*Cox Proportional Hazards Ratio*” foi empregada a fim de corrigir a variação da SLP para potenciais fatores de confusão, tais como: histológico, estadiamento, RH e “*status*” de superexpressão de HER2. Salienta-se que as pacientes com histologia não-invasora serão excluídas da curva de sobrevida livre de progressão.

Todos os testes estatísticos acima descritos foram considerados como significativos quando o valor de erro alfa bicaudado era inferior a 5%.

Resultados

Este trabalho analisou um total de 649 prontuários de pacientes com diagnóstico de câncer de mama invasor, a idade variou de 24 a 92 anos, com média de 54,74 anos, destas, 641 foram mulheres e 7 homens com uma perda de informação. Foi considerada paciente jovem aquela que apresentou diagnóstico da doença com 40 anos de idade ou menos. Deste modo, para fim de interpretação dos resultados, as pacientes foram divididas em dois grupos: 1) maiores de 40 anos, totalizando 570 pacientes ou 87,82% da amostra, e 2) menores ou igual a 40 anos, totalizando 79 pacientes ou 12,17% da amostra.

Foram analisados diversos dados do diagnóstico e tratamento de cada grupo de paciente, incluindo tipo e grau histológico do tumor primário, estágio da doença ao diagnóstico, tipo de tratamento empregado, estado dos receptores hormonais e do HER2, com comparação entre os grupos.

A histologia do tumor primário foi classificada conforme dados do exame anatomopatológico em carcinoma ductal invasor e in situ, lobular invasor e in situ e outros. Também foi determinado o tipo de cirurgia e o tipo de abordagem da axila, como

esvaziamento completo ou somente pesquisa de linfonodo sentinela. As pacientes foram acompanhadas até julho de 2011 e foram registradas todas as recidivas ou morte

Tabela 1: Distribuição das variáveis gerais no momento do diagnóstico de acordo com os diferentes grupos etários.

Variável	N(%) média(DP) mediana(intervalo inter- quartil); mínimo;máximo		P
Total: 649	≤ 40 anos(n=79)	> 40 anos (570)	
IDADE(anos)	37,0(33-39); 24;40	55(48-65);41;92	
COR DA PELE			
Branca	74(12,1%)	539(87,9%)	0,78**
Outras	5(13,9%)	31(86,1%)	
GESTAÇÃO			
Sim	59(11,7%)	447(88,3%)	0,52**
Não	15(13,9%)	93(86,1%)	
TABAGISMO			
Sim	12(10,3%)	104(89,7%)	0,64**
Não	62(12,6%)	430(87,4%)	
ETILISMO			
Sim	1(11,1%)	8(88,9%)	1,00**
Não	73(12,2%)	527(87,8%)	

** Teste exato de Fischer

Tabela 2: Análise multivariável : no modelo COX, após a correção pra tipo histológico, estadiamento, RH e “status” de superexpressão de HER2, identifica-se a idade ≤ a 40 anos como fator de risco para apresentar progressão. Outras variáveis com impacto significativo são RH e estadiamento

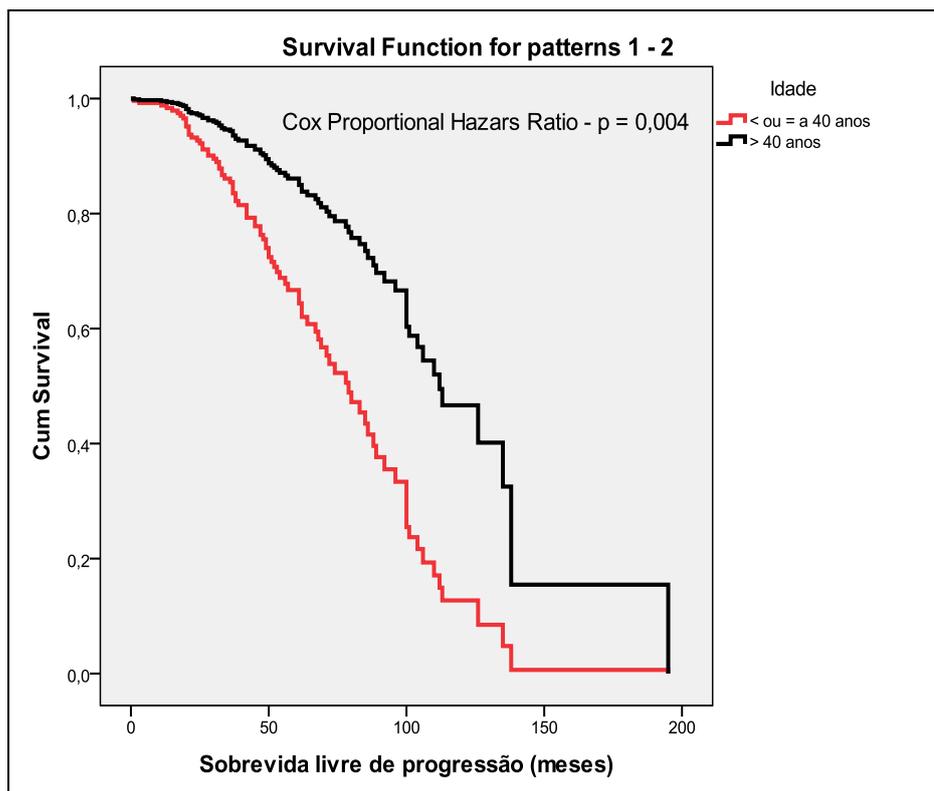
Variável	HR (IC95%)	P
Idade		< 0,01
< ou = 40 anos	2,63 (1,33 – 5,21)	
> 40 anos	Referência	
RH		0,02
Positivo	0,57 (0,36 – 0,92)	
Negativo	referência	

HER		0,97
Positivo	0,99 (0,60 – 1,64)	
Negativo	referência	
ESTADIAMENTO		<0,01
I	0,08 (0,03 – 0,19)	
II	0,17 (0,09 – 0,30)	
III	0,60 (0,31 – 1,20)	
IV	referência	
TIPO HISTOLÓGICO		0,27
Ductal invasor	referência	
Lobular invasor	0,75 (0,33 – 1,71)	
Outros	0,44 (0,16 – 1,26)	

Tabela 3: Distribuição dos grupos quanto ao tipo molecular, onde se observa que nas pacientes menores de 40 anos existe uma maior incidência do fenótipo triplo negativo em relação ao grupo de idade mais avançada, e também uma tendência à maior positividade para HER2.

TIPO MOLECULAR	Faixa Etária ≤ 40 (%)	Faixa Etária > 40 (%)	P
Luminal ⁺ A ⁺ RH+/Her2-	27(11,3%)	212(88,7%)	0,27***
Luminal ⁺ B ⁺ RH+/Her2+	6(7,2%)	77(92,8%)	
Her2-RH-/Her2+	5(11,6%)	38(88,4%)	
Basalóide(Triplo negativo)	10(18,2)	48(81,8%)	

Gráfico 1 : Demonstração das curvas de sobrevida livre de progressão dos grupos em relação a idade ao diagnóstico , onde se observa uma clara tendência a maior sobrevida no grupo de pacientes de idade mais avançada, durante o período de acompanhamento de 200 meses. Deste modo, a análise demonstra que a idade, assim como o estado dos receptores hormonais e o estadiamento, são fatores de risco para progressão de doença.



Discussão

O câncer de mama que se origina em pacientes com idade precoce constitui-se numa doença com particularidades distintas das pacientes com idade mais avançada. A doença nesta faixa etária possui um comportamento biológico mais agressivo resultando num prognóstico desfavorável (3,4,6,7). Ainda não existem estudos sólidos que determinem com clareza a razão de tal comportamento, porém vários estudos nas últimas décadas sugerem que a doença da paciente jovem possui maior incidência de características de mau prognóstico, como maior incidência de negatividade para receptores hormonais, maior incidência de histologia mais agressiva (grau III) e também maior incidência de fenótipos desfavoráveis, como triplo negativo e HER 2.

Apesar da escassez de estudos epidemiológicos em mulheres jovens, a maioria destes sugere que essas pacientes são diagnosticadas em estágios mais avançados e são um grupo de pior prognóstico. Esta característica não foi encontrada no presente estudo, uma vez que houve uma igualdade do estadiamento em ambos os subgrupos. É pertinente a explicação de que o principal exame de screening para o câncer de mama é a mamografia, a qual tem sensibilidade tanto menor quanto mais jovem a paciente devido à maior densidade mamária. Isto resulta, principalmente para a população geral, em uma maior dificuldade de detecção

precoce da doença nesta faixa etária. Também é relevante o fato de que a partir do ano 2000, esta população de pacientes teve acesso a alguns avanços significativos no tratamento, como a radioterapia intraoperatória, a melhoria no tratamento neoadjuvante, a introdução de novos medicamentos como o trastuzumabe, entre outros.

Após correção para tipo histológico, estadiamento, receptores hormonais e estado do HER2, a idade precoce foi associada com fator de risco para progressão da doença. Entre as variáveis biológicas analisadas no presente estudo, houve associação com pior prognóstico, além da idade, o estadiamento e o estado dos receptores hormonais.

O estado dos receptores hormonais é fator prognóstico estabelecido independente da idade do paciente (3). Apesar de diversos autores considerarem que o pior prognóstico associado com a idade precoce tem relação com a ausência de expressão de receptores hormonais, não existe ainda uma comprovação de que esta seja uma característica que possa explicar isoladamente a evolução destas pacientes. Um estudo de mais de 600 pacientes realizado na Califórnia, EUA, associou, ao contrário do que foi dito, a pior evolução à um grupo de pacientes jovens com positividade para receptores hormonais, indicando que diferentes processos biológicos conduzem o potencial metastático dos grupos de pacientes (8). No presente estudo a negatividade dos receptores hormonais foi fator de mau prognóstico independente da idade. Estes dados ratificam a necessidade de um melhor esclarecimento do papel dos receptores hormonais no prognóstico das pacientes jovens com câncer de mama.

O pior prognóstico associado ao diagnóstico de câncer de mama em idade jovem parece acontecer independentemente do estágio da doença (3,6,9) e se mantém mesmo em estágios precoces. No presente estudo houve bastante semelhança entre os grupos quanto ao estadiamento, sendo que a maioria das pacientes, em torno de 75% para ambos os subgrupos, tiveram o diagnóstico da doença em estágios I e II. Mesmo após correção para o estadiamento, o grupo de pacientes com idade menor de 40 anos apresentou tendência para progressão da doença, confirmando dados da literatura que identificam a idade como um fator prognóstico independente de risco de recidiva (3,7,19).

Em relação à análise do tipo molecular, pesquisou-se os diferentes subgrupos fenotípicos e sua incidência em relação a faixa etária das pacientes. Embora não tendo sido encontrado significância estatística, provavelmente pelas muitas perdas de informação, verificou-se uma maior incidência do fenótipo triplo negativo nas pacientes com idade precoce e uma maior incidência dos subtipos luminal A e B, ou seja com positividade para receptor hormonal, nas pacientes com idade mais avançada. Mesmo sem validade estatística,

estes achados vão de encontro à literatura que associa os fenótipos de melhor prognóstico ao aumento da idade quando do diagnóstico do câncer de mama (10,11,12).

A explicação para as pacientes jovens manterem a tendência maior para recidiva mesmo em estágios iniciais é bastante controversa, existem trabalhos que demonstram que este fato decorre da pior biologia tumoral encontrada na faixa etária mais precoce, com expressão aumentada de marcadores de mau prognóstico, como maior incidência do fenótipo basalóide e HER 2, e histologias mais agressivas, como maior expressão de Ki67 e grau III (13,14,15). Porém, estágios iniciais podem resultar em tratamentos menos agressivos nesta faixa etária, causando por conseqüência maior incidência de recorrência. Um estudo realizado na Suécia com pacientes jovens pesquisou o prognóstico do câncer de mama em pacientes tratadas agressivamente mesmo em estágios iniciais, os autores concluíram o grupo de pacientes menores de 35 anos de idade ao diagnóstico têm um risco elevado de morte em comparação às pacientes mais idosas, mesmo se diagnosticadas precocemente e recebendo tratamento mais intensivo. (3).

Em nosso estudo, houve um equilíbrio entre os subgrupos quanto ao tipo e intensidade do tratamento. Estes achados sugerem, em concordância com a literatura, que a idade realmente permanece como fator prognóstico independente e que evolução das pacientes jovens é pior mesmo com tratamentos mais agressivos (mais de 60 % das pacientes receberam terapia citotóxica adjuvante). Estes resultados nos levam a considerar que o câncer de mama apresenta características biológicas distintas para os diferentes grupos etários estudados, embora este não tenha sido o objetivo deste estudo.

Diversos estudos prévios sugerem que o câncer de mama em idade precoce segue vias distintas de carcinogênese e apresenta características biológicas diferentes em relação às pacientes de idade mais avançada (7,15). Existem evidências que estes tumores apresentam menor sensibilidade à terapia hormonal, maior expressão de HER2 e de EGFR e maior incidência de alto grau tumoral. Existe também uma maior associação com o fenótipo basalóide, sabidamente associado com supressão de BRCA1 (16,17). Deve-se também considerar a maior associação de tumores de mama em pacientes jovens com síndromes hereditárias, as quais resultam de alterações genéticas que em última análise predisporiam ao desenvolvimento de neoplasias. Estas evidências demonstram que o câncer de mama em idade precoce é uma entidade biológica única que é impulsionada pela unificação de diversas vias de sinalização oncogênica (13,14,18).

É importante citar que, se por um lado existem evidências da associação do câncer de mama em pacientes jovens com alteração de diversas vias de condução intracelular, por outro,

nos encontramos em uma época de evolução significativa no desenvolvimento de novas drogas para o tratamento do câncer de mama. Tal evolução baseia-se fundamentalmente na identificação destes alvos terapêuticos específicos, como já ocorre nos tumores que superexpressam HER 2 e, mais recentemente, nos tumores de mama triplo negativos que se originam de mutações germinais do gene BRCA 1. (16).

Como discussão final, este trabalho confirma os achados da literatura produzidos até o final da década de 90 que apontam a idade jovem ao diagnóstico de câncer de mama como um fator de risco independente para menor sobrevida global e livre de doença. O surgimento de novas terapias nestes últimos vinte anos não pareceu reduzir esta tendência em nossa casuística. Tal característica ocorre independentemente do estágio da doença e da intensidade do tratamento empregado. Embora sem encontrar significância estatística, o trabalho também demonstrou que estas pacientes apresentam tumores com maior incidência de marcadores de doença mais agressiva, como fenótipo triplo negativo, superexpressão de HER2 e grau III. Estes resultados confirmam a indicação de que pacientes com diagnóstico de câncer de mama em idade precoce devem receber terapia sistêmica mesmo em estágios iniciais.

Ao analisar as diversas fontes revisadas nesta pesquisa, observamos que a grande maioria dos dados é de origem americana e européia. Trabalhos de base populacional no Brasil são relativamente incomuns nesta área, evidenciando uma lacuna que deve ser preenchida para que possamos conhecer a real situação do câncer de mama em nosso país. Quando estudamos dados governamentais de epidemiologia do câncer de mama no Brasil, percebemos a discrepância na incidência entre estados do sul e sudeste em relação a algumas regiões do norte e nordeste, guardadas algumas diferenças étnicas e de costumes, tal diferença certamente se deve à grande subnotificação da doença que ainda ocorre em algumas regiões do país. A relevância desta pesquisa decorre da obtenção de dados oriundos de pacientes com câncer de mama de regiões ainda não estudadas em nosso estado. O longo período de acompanhamento de cerca de 200 meses torna os dados mais sólidos para determinação de sobrevida e nos mostra uma casuística atualizada do câncer de mama em pacientes jovens no sul do Brasil.

Referências Bibliográficas

1. Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil. Instituto Nacional do Câncer INCA. Disponível em: <[HTTP://www.inca.org.br/epidemiologia](http://www.inca.org.br/epidemiologia)> Acesso em 18 de junho de 2010
2. National Cancer Institute – NCI/USA. Disponível em : < www.cancer.gov > Acesso em: 22 abril de 2011

3. National Comprehensive Câncer Network- NCCN –Clinical Practice Breast câncer Guidelines in Oncology.Version 2.2011.
4. Fredholm H, Eaker S, et al. Breast cancer in young womem:poor survival despite intensive treatment. PLos One. 2009.November 11;4(11): e 7695.
5. Beadle Bm,Buchholz TA, et al. Tke impact of age on outcome in early-stage breast cancer. Semm Radiat Oncology.2011 Jan;21(1):26-34.
6. Olivoto I.et al – Population-basead Validation of the Prognostic Model ADJUVANT! For Early Breast Cancer. J Clin Oncology 23, n12, 2005.Pag 2716-25.
7. Anders CK, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. Journal Clinical Oncoloy. 2008, jul10; 26(20): 3324-30
8. Yau C, Wang Y, Zhang Y, Foekens JA, Benz CC. Young age, increased tumor proliferarion and FOXM1 expression predict early metastatic relapse only endocrine-dependent breast cancers. Breast Cancer Res Treat.2011, Jan 12.
9. Clagnan WS, Andrade JM, Abrão RA. Idade como fator independente de prognóstico no câncer de mama.Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2008,fevereiro;30(2):67-74..
10. Jeffrey S.S, et.al. Genomics-based prognosis and therapeutic prediction in breast cancer. J natl Compr Canc Netw 2005;3:291-300.
11. Sorlie T, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:8418-8423.
12. Wang Y, et al. Gene-expression profiles to predict distant mestastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. Lancet 2005;365:671-679.
13. Klauber-Demore N. Tumor biology of breast cancer in young womem. Breast Disease.2005-2006; 23:9-15.
14. Bonnier P, Romain S, Charpin C, et al. Age as a prognostic factor in brest cancer: relationship to pthologic and biologic features. International Journal Cancer.1995 Jul 17; 62(2):138-44.
15. Hartley MC, Mickinley BP, et al. Differential expression of prognostic factors and effect on survival in young (< or = 40) breast cancer patients: a case- control study. American Surgery.2006 dec; 72(12): 1189-94.
16. MA C.X. et al. Molecular profiling of triple negative breast cancer. Breast Dis. 2011, Jul, 12. Jönsson G. et al . Genomic subtypes of Breast cancer iden.

17. Jönson G. et al. Genomic subtypes of Breast cancer identified by array-comparative genomic hybridization display distinct molecular and clinical characteristics. *Breast Cancer Res.* 2010, 12 (3) R42 Jun 24.
18. Chunder N, et al. *Ann Surg Oncology.* 2004: Differential Association of BRCA 1 and BRCA2 Genes with Some Breast Cancer-Associated Genes in Early and Late Onset Breast Tumors. 11(12): 1045-55.
19. Beadle Bm, Buchholz TA, et al. The impact of age on outcome in early-stage breast cancer. *Semin Radiat Oncology.* 2011 Jan; 21(1):26-34.