



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA
SILVA**

Pós-Graduação em Oncologia

KAREN DE SOUZA ABRAHÃO

FATORES PROGNÓSTICOS EM MULHERES JOVENS COM CÂNCER DE MAMA

**Orientador (es): Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler
Prof. Dra. Anke Bergmann**

**RIO DE JANEIRO
2015**



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA
SILVA**

Pós-Graduação em Oncologia

KAREN DE SOUZA ABRAHÃO

FATORES PROGNÓSTICOS EM MULHERES JOVENS COM CÂNCER DE MAMA

Dissertação apresentada ao Instituto Nacional de Câncer
como parte dos requisitos para obtenção do título de
Mestre em Oncologia

Orientador (es): Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler
Prof. Dra. Anke Bergmann

**RIO DE JANEIRO
2015**

K159f Abrahão, Karen de Souza.

Fatores prognósticos em mulheres jovens com câncer de mama /
Karen de Souza Abrahão. – Rio de Janeiro, 2015.
79 f.

Dissertação (Mestrado em Oncologia) – Instituto Nacional de
Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2015.

Orientadores: Luiz Cláudio Santos Thuler; Anke Bergmann.

1. Neoplasias da Mama. 2. Prognóstico. 3. Subtipos
Moleculares. 4. Estadiamento de Neoplasias. 5. Análise de
Sobrevida. I. Thuler, Luiz Cláudio Santos (orient). II. Bergmann,
Anke (orient). III. Instituto Nacional de Câncer José Alencar
Gomes da Silva. IV. Título.

CDD 616.99449



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA
SILVA**

Pós-Graduação em Oncologia

KAREN DE SOUZA ABRAHÃO

FATORES PROGNÓSTICOS EM MULHERES JOVENS COM CÂNCER DE MAMA

**ORIENTADOR (ES): Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler
Prof. Dra. Anke Bergmann**

Aprovada em: 31 / 03 / 2015

EXAMINADORES:

**Prof. Dr. Fernando Luiz Dias - Presidente
Profa. Dra. Ianick Souto Martins
Profa. Dra. Inês Echenique Mattos
Profa. Dra. Maria do Socorro Pombo-de-Oliveira – Suplente I
Prof. Dr. José Bines – Suplente II**

**RIO DE JANEIRO
2015**

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus.

A todos os meus familiares pelo apoio. À minha madrinha Soraya por sempre se preocupar comigo e me apoiar, aos meus tios Leandro e Solange pelo carinho e acolhimento, às minhas afilhadas Júlia e Giovanna que são dois presentes na minha vida e em especial a minha mãe Sandra pelo amor incondicional, por acreditar, investir e apoiar sempre meus sonhos.

Ao Diego, meu namorado, pela amizade, companheirismo e compreensão, sempre me incentivando a seguir em frente.

Aos meus orientadores Luiz Claudio Thuler e Anke Bergmann pelos ensinamentos transmitidos, paciência e dedicação. Por permitirem não só meu amadurecimento pessoal como profissional.

A todas as minhas companheiras do Programa de Epidemiologia clínica (Giselle Coutinho, Raquel Menezes e Flávia Carvalho) pelas compartilhadas sinceras, trocas de conhecimento e apoio. Em especial à bolsista acadêmica Letícia Lima pela ajuda essencial na coleta de dados e a querida amiga Suzana Aguiar por sua participação e ajuda em todas as etapas desse processo, tornando tudo mais simples e sempre me fazendo acreditar que seria possível.

Aos mastologistas Marcelo Bello e Eduardo Millen pelos esclarecimentos e colaboração.

Aos meus amigos queridos por compreenderem minha ausência em alguns momentos e me apoiarem sempre em cada conquista.

À terapeuta e amiga Elizete de Oliveira por me ajudar a resgatar meu verdadeiro propósito.

Ao Programa de Pós- graduação do Instituto Nacional de Câncer pela oportunidade de estudar em um centro de referência.

A todos que de alguma forma estiveram presentes ao longo dessa jornada, muito obrigada!



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é a neoplasia mais comum entre as mulheres no mundo. Quando diagnosticado em idade jovem, é comum a presença de tumores mais agressivos, que podem estar relacionados à apresentação de subtipos moleculares de pior prognóstico, como o subtipo triplo negativo e com superexpressão de HER2. **Objetivos:** Identificar a influência da idade e dos subtipos moleculares no estadiamento clínico do câncer de mama e avaliar a sobrevida de mulheres jovens com câncer de mama diagnosticadas em um hospital de referência no Rio de Janeiro, Brasil. **Métodos:** Foram selecionadas todas as mulheres com câncer de mama, diagnosticadas e tratadas entre os anos de 2008 e 2009, no Hospital do Câncer III/INCA. Inicialmente foi realizado um estudo transversal com mulheres com idade igual ou superior a 18 anos (artigo 1). Em um segundo momento, foi realizado um estudo de coorte com mulheres na faixa etária de 18 a 40 anos (artigo 2). Os dados clínico-tumorais foram coletados dos prontuários físicos e eletrônico. Foi realizada a análise descritiva da população utilizando medidas de tendência central e de dispersão, frequências absolutas e relativas, em ambos os estudos. Para o estudo transversal a associação entre variáveis independentes e os desfechos foi realizada por análise univariada, por meio de *Odds Ratio* (OR), assumindo-se intervalos de 95% de confiança. Os dados considerados clínica e estatisticamente relevantes nessa análise foram incluídos na análise de regressão logística. No estudo de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier. Para análise múltipla, foi utilizado o modelo de regressão de Cox, por meio do método *Stepwise Forward*, sendo incluídas todas as variáveis que apresentaram valor de $p < 0,20$ na análise univariada. As análises foram realizadas no programa estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 21.0. **Resultados:** No estudo transversal foram incluídas 1869 mulheres com câncer de mama. Mulheres jovens apresentaram maior risco de diagnóstico em estadiamento avançado (\geq IIB) nos casos classificados como triplo negativo (OR=5,45 IC95% 1,88-15,84 $p=0,002$), tendo como referência o subtipo luminal A, após ajuste pelas variáveis de confusão. Nas demais faixas etárias o risco esteve aumentado em todos os subtipos moleculares quando comparados ao luminal A (artigo 1). Ao analisar a coorte de mulheres jovens (N=196), encontrou-se risco de 1,98 vezes maior de morrer (HR=1,98; IC95% 1,17-3,35 $p=0,011$) para o subtipo triplo negativo quando comparado aos outros subtipos moleculares. Em relação à sobrevida livre de doença, após ajuste, houve perda da significância estatística (HR=1,28, IC95% 0,67-2,47 $p=0,455$). **Conclusão:** O subtipo molecular triplo negativo está associado ao diagnóstico em estadiamento avançado independentemente da idade da paciente, porém em mulheres com idade jovem foi considerado um fator independente para pior sobrevida. O melhor entendimento da biologia tumoral, sobretudo nos tumores triplo negativos, permitirá adoção de estratégias terapêuticas adequadas a esse grupo de mulheres.

Palavras-chave: Neoplasias da mama, Prognóstico, Subtipos Moleculares, Estadiamento de Neoplasias, Análise de Sobrevida



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

ABSTRACT

Background: Breast cancer is the most common cancer among women worldwide. When diagnosed at a young age, it is common to have more aggressive tumors which can be related to presentation in aggressive molecular subtypes as the triple negative subtype and overexpressing HER2. The more aggressive behavior this age group leads to worse prognosis, reflected in the increase in relapse rates and poor survival. **Objective:** Identify the influence of age and molecular subtypes in clinical staging of breast cancer and to evaluate the survival of young women with breast cancer diagnosed in a referral hospital in Rio de Janeiro, Brazil. **Methods:** Women with breast cancer, diagnosed and treated were selected between the years 2008 and 2009, identified from the Hospital Cancer Registry of the Cancer Hospital III/INCA. A cross-sectional study was conducted with women aged over 18 years (Article 1). In a second step, we conducted a cohort study of women aged 18-40 years (Article 2). Clinical and tumor data were collected from physical and electronic records. The descriptive analysis was performed using means \pm standard deviation (SD) for continuous variables and percentages for categorical variables for both studies. For the cross-sectional study the association between independent variables and the outcome was assessed using odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (95%CI). All variables clinically and statistically important were included in the logistic regression analysis. In the survival study used the Kaplan-Meier method. For multivariate analysis, we used the Cox regression model, using the stepwise forward method, and included all variables with $p < 0.20$ in the univariate analysis. The analyzes were performed in SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 21.0. **Results:** In the cross-sectional study were included 1869 women with breast cancer. Young women had the greatest chance of diagnosis in advanced stage (\geq IIB) in cases classified as triple negative (OR = 5.45 95% CI 1.88 to 15.84 $p = 0.002$), with reference to the Luminal A subtype, after adjustment for confounding variables. In other age groups the chance was increased in all molecular subtypes compared to the luminal A (Article 1). By analyzing the young women cohort (N = 196), we found 1.98 times more risk of dying (HR = 1.98; 95% CI 1.17 to 3.35 $p = 0.011$) for the triple negative subtype compared to the other molecular subtypes. There was loss of statistical significance (HR = 1.28, 95% CI 0.67 to 2.47 $p = 0.455$) for the disease-free survival. **Conclusion:** The triple negative molecular subtype is associated with advanced stage at diagnosis regardless of patient age; however the young age was considered an independent factor for worse survival. A better understanding of tumor biology, especially in triple negative tumors, allow adoption of appropriate therapeutic strategies for this group of women.

Key-words: Breast Neoplasms, prognosis, neoplasm staging, survival analysis, molecular subtypes.

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS	v
LISTA DE FIGURAS	vi
1. INTRODUÇÃO	1
2. REFERENCIAL TEÓRICO	3
2.1 Câncer de mama.....	3
2.2 Diagnóstico do câncer de mama.....	5
2.3 Classificação molecular.....	8
2.4 Tratamento.....	11
2.5 Prognóstico e fatores associados.....	14
2.6 Câncer de mama em mulheres jovens.....	17
3. OBJETIVOS	22
3.1 Objetivo principal.....	22
3.2 Objetivos secundários.....	22
4. ARTIGO 1	23
4.1 Resumo.....	24
4.2 Introdução.....	25
4.3 Materiais e métodos.....	25
4.4 Resultados.....	27
4.5 Discussão.....	35
4.6 Conclusão.....	38
4.7 Referências.....	39
5. ARTIGO 2	44
5.1 Resumo.....	45
5.2 Introdução.....	46
5.3 Materiais e métodos.....	47
5.4 Resultados.....	48
5.5 Discussão.....	59
5.6 Conclusão.....	63
5.7 Referências.....	64
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	68
7. REFERÊNCIAS	69

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Referencial teórico

Quadro 1 - Recomendação brasileira para o rastreamento do câncer de mama.....	5
Tabela 1 - Categoria BI-RADS® e respectivas condutas	6

Artigo 1

Tabela 1 - Características sócio-demográficas de mulheres com câncer de mama matriculadas no HCIII/INCA, 2008-2009, por grupo etário	29
Tabela 2 - Características clínico-tumorais de mulheres com câncer de mama matriculadas no HCIII/INCA, 2008-2009, por grupo etário	30
Tabela 3 - Características socioeconômicas e clínico-tumorais associadas à idade jovem (≤ 40 anos) no câncer de mama	32
Tabela 4 - Análise univariada da associação entre subtipos moleculares e o estadió clínico da doença em mulheres jovens e não jovens.....	33
Tabela 5 - Análise múltipla da associação entre subtipos moleculares e estadió clínico em mulheres jovens, não jovens e no total da população de estudo.....	34

Artigo 2

Tabela 1 - Características sociodemográficas e clínicas da população de estudo (N=196)....	50
Tabela 2 - Sobrevida global de mulheres jovens com câncer de mama de acordo com características clínicas e sociodemográficas (N=196)	52
Tabela 3 - Sobrevida livre de doença de mulheres jovens com câncer de mama de acordo com características clínicas e sociodemográficas (N=165)	54
Tabela 4 - Sobrevida global de mulheres jovens com câncer de mama de acordo com Índice Prognóstico de Nottingham (N=131)	58
Tabela 5 - Modelo de regressão de Cox (bruta e ajustada) para sobrevida global e livre de doença de mulheres jovens com câncer de mama	58

LISTA DE FIGURAS

Referencial teórico

- Figura 1 - Linha do tempo evidenciando a classificação dos subtipos moleculares do câncer de mama 8
- Figura 2 - Linha do tempo evidenciando as opções de tratamento no Brasil..... 12

Artigo 2

- Figura 1 - Sobrevida global de mulheres jovens com câncer de mama conforme o subtipo molecular 53
- Figura 2 - Sobrevida livre de doença de mulheres jovens com câncer de mama conforme o subtipo molecular 55

LISTA DE ABREVIATURAS

AC - Adriamicina, Ciclofosfamida
ACR - Colégio Americano de Radiologia
BI-RADS® - *Breast Imaging Reporting and Data System*
BLS - biópsia do linfonodo sentinela
BRCA - *breast cancer gene*
CBR - Colégio Brasileiro de Radiologia
CDH1 - *Cadherin-1*
CID-O - Classificação Internacional de Doenças para Oncologia
CMF - Ciclofosmida, Metotrexate e 5-Fluoracil
CNS – Conselho Nacional de Saúde
DNA - ácido desoxirribonucléico
DP - desvio padrão
ECM - exame clínico das mamas
FAC - 5-Fluoracil, Adriamicina e Ciclofosfamida
FISH - *Fluorescence in situ hybridization*
HER2 - receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano
HR - *Hazard Ratio*
IC - intervalo de confiança
IPN - Índice Prognóstico de Nottingham
KI67 - índice de proliferação celular
LA - linfadenectomia axilar
OMS - Organização Mundial de Saúde
OR - *Odds Ratio*
PAAF - punção por agulha fina
PAG - punção por agulha grossa
PTEN - *Phosphatase and tensin homolog*
RE - receptor de estrogênio
RHC - Registro Hospitalar de Câncer
RP - receptor de progesterona
RR - risco relativo
SISMAMA - Sistema de Informação do Câncer de Mama
SLD - sobrevida livre de doença
SPSS - *Statistical Package for Social Sciences*
STK11 – *Serine / threonine kinase 11*

TNM - Classificação de Tumores Malignos

TP53 – *tumor protein p53*

USG - ultrassonografia

1 INTRODUÇÃO

Tratando-se da neoplasia com maior número de óbitos em mulheres no mundo, o câncer de mama ganha cada vez mais a atenção de políticas públicas de saúde (FERLAY *et al.*, 2013). Segundo estimativas de câncer publicadas pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) para o ano de 2015 espera-se 56,09 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2013). Apesar de incomum em mulheres com menos de 40 anos, o câncer de mama é o tipo mais freqüente de neoplasia nessa faixa etária e espera-se para 2015 aproximadamente 192.145 casos no mundo nessa faixa etária (FERLAY *et al.*, 2013; FREDHOLM *et al.*, 2009).

O câncer de mama quando diagnosticado em uma fase inicial, é considerado uma doença de bom prognóstico (THULER; MENDONÇA, 2005), porém alguns fatores como idade jovem ao diagnóstico, fatores reprodutivos e socioeconômicos, dificuldade de acesso aos programas de rastreamento mamográfico, diferenças étnicas e culturais, tipo do tumor, subtipos moleculares e suscetibilidade genética podem estar associados ao estadiamento avançado da doença (VERMA *et al.*, 2012). O estadiamento avançado tem sido considerado um fator prognóstico independente para uma pior sobrevida em mulheres jovens com câncer de mama (ELKUM *et al.*, 2007).

Dada a heterogeneidade desse tipo de câncer e a necessidade de melhor entendimento da biologia tumoral fez-se necessária a identificação de diferentes subtipos moleculares mediante a análise de *microarrays* de DNA permitindo melhor estratificação prognóstica (PEROU *et al.*, 2000; SØRLIE *et al.*, 2001). Por meio dos receptores hormonais de estrogênio e progesterona e do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) foi possível a classificação do câncer de mama em luminal A, luminal B, superexpressão de HER2 e triplo negativo (CAREY *et al.*, 2006).

É descrito na literatura especializada que mulheres jovens apresentam piores taxas de sobrevida global e livre de doença (CANCELLO *et al.*, 2010; PRONZATO; MUSTACCHI, 2010). Esse prognóstico desfavorável também pode ser explicado pela maior frequência de subtipos moleculares mais agressivos como os tumores triplo negativos e com superexpressão de Her2 que são predominantes em mulheres com idade inferior a 40 anos (IHEMELANDU *et al.*, 2007; ASSI *et al.*, 2013).

O prognóstico de mulheres jovens com câncer de mama é pouco explorado pela literatura científica, observando-se a ausência de estudos brasileiros que avaliem o prognóstico dessas mulheres e sua associação com os subtipos moleculares do câncer de mama. Dessa forma

torna-se necessário o melhor entendimento do comportamento do câncer de mama de acordo com a idade.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é uma doença complexa envolvendo não só variações histopatológicas, como genéticas, genômicas e clínicas (VARGO-GOGOLA; ROSEN, 2007). Caracteriza-se pelo crescimento desordenado de células com potencial invasivo, que se dá a partir de alterações genéticas (hereditárias ou adquiridas) (BRASIL, 2015).

Considerado um grave problema de saúde pública, o câncer de mama representou 25% de todos os cânceres em 2012 no mundo (1,67 milhões de casos novos). É o tipo de neoplasia mais frequente entre as mulheres, independentemente do continente. Apesar de ser a primeira causa de óbito entre as mulheres nos países em desenvolvimento e a segunda nos países desenvolvidos, as taxas de mortalidade são consideradas baixas em relação à incidência, variando de 6 por 100.000 na Ásia Oriental para 20 por 100.000 na África Ocidental (FERLAY *et al.*, 2013).

No Brasil, segundo as estimativas do INCA para o ano de 2014/2015, são esperados 57.120 casos novos de câncer de mama, com um risco estimado de 56,09 casos a cada 100 mil mulheres. A incidência desse câncer difere entre as regiões brasileiras, sendo o mais frequente nas regiões Sudeste (71,18/ 100 mil), Sul (70,98/ 100 mil), Centro-Oeste (51,30/ 100 mil) e Nordeste (36,74/ 100 mil). Já na região Norte, é o segundo tumor mais incidente (21,29/ 100 mil) (INCA, 2013).

Alguns fatores de risco para o câncer de mama, já bem estabelecidos pela literatura científica como: menarca precoce devido ao maior tempo de exposição ao estrogênio; primeira gestação após os 35 anos; nuliparidade que pode ser explicada por uma diferenciação celular com ciclos mais longos e menos sensíveis aos efeitos de carcinógenos a longo prazo após a gestação; menopausa tardia, reposição hormonal e consumo de bebidas alcólicas (BAN; GODELLAS, 2014). Outro fator de risco é a história familiar de câncer. Um componente genético hereditário pode predispor à doença se houver pelo menos uma das seguintes características: parentes afetados em três gerações sucessivas, dois ou mais parentes de primeiro grau com diagnóstico da doença no período da pré-menopausa, casos de câncer de mama bilateral, casos de câncer de mama em homens (AMENDOLA; VIEIRA, 2005). O câncer de mama hereditário caracteriza-se por uma mutação genética, que pode ocorrer em sua maioria nos genes de alta penetrância como: BRCA1, BRCA2, PTEN, TP53, CDH1, and STK11 (SHIOVITZ; KORDE, 2015).

Em relação aos fatores de proteção, a amamentação tem um efeito protetor, devido à diferenciação terminal das células epiteliais da mama, promovendo uma menor susceptibilidade a carcinógenos e mutações. A atividade física também vem sendo descrita como um efeito protetor dose-dependente. Outros fatores citados na literatura científica estão relacionados ao hábito de fumar e hábitos alimentares (INUMARU; SILVEIRA; NAVES, 2011; BAN; GODELLAS, 2014).

Essa neoplasia se diagnosticada precocemente tem grande potencial de cura (THULER; MENDONÇA, 2005). Ainda assim, a prevalência de metástase à distância é em torno de 5,4%, e os principais sítios de metástase são ossos e cartilagens articulares, brônquios e pulmões, fígado e vias biliares e cérebro (SILVA, 2009). A fim de diagnosticar a doença numa fase inicial e conseqüentemente reduzir a mortalidade, a partir dos anos 90, houve iniciativas para melhora do rastreamento mamográfico em diversos países (BARRY; BREEN, BARRETT, 2012; OTTO *et al.*, 2012).

2.2 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama quando diagnosticado precocemente possui elevado percentual de cura, pois um tratamento eficiente está intimamente ligado à detecção precoce da doença. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) existem duas estratégias de detecção precoce: por meio da conscientização dos sinais e sintomas da doença e pelo rastreamento de mulheres aparentemente saudáveis e assintomáticas a fim de detectar lesões iniciais (WHO, 2007). O diagnóstico do câncer de mama deve ser pautado em alguns sinais e sintomas como: nódulos mamários (presente em aproximadamente 80% dos casos), secreção mamilar, alterações cutâneas, anormalidades no mamilo e aréola, conglomerado linfonodal; além de alterações na palpação e dos exames de imagem, sendo alguns desses sintomas, característicos do estadiamento avançado da doença (ZHANG *et al.*, 2012).

Segundo o documento de consenso publicado em 2006 (INCA, 2006), a detecção precoce de mulheres assintomáticas segue as seguintes orientações: exame clínico das mamas a partir de 40 anos (anualmente); mamografia de 50 a 69 anos (bianualmente); exame clínico e mamografia anual para o grupo de risco (Quadro 1).

Quadro 1 - Recomendação brasileira para o rastreamento do câncer de mama

População-alvo	Periodicidade dos exames
Mulheres de 40 a 49 anos	Exame clínico das mamas anual (ECM) e, se alterado, mamografia diagnóstica
Mulheres de 50 a 69 anos	ECM e mamografia de rastreamento a cada dois anos
Mulheres de 35 anos ou mais com risco elevado*	ECM e mamografia de rastreamento anual

Fonte: INCA, 2010

*Grupo de risco = história familiar em parente de primeiro grau diagnosticado antes dos 50 anos ou com diagnóstico de câncer de mama bilateral ou de ovário em qualquer faixa etária, história familiar de câncer de mama masculino e diagnóstico histopatológico de lesão mamária proliferativa com atipia ou neoplasia lobular *in situ*.

O laudo mamográfico baseia-se no *Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS®)*, publicado pelo Colégio Americano de Radiologia (ACR) e traduzido pelo Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR) para o Brasil (INCA, 2010). Estabelece as seguintes condutas de acordo com a classificação:

Tabela 1 - Categoria BI-RADS® e respectivas condutas

Categoria BI-RADS®	Interpretação	Risco de Câncer	Recomendação
0	Inconclusivo	-	Avaliação adicional por imagem ou comparação com exames anteriores
1	Sem achados	0,05%	Rotina de rastreamento
2	Achados benignos	0,05%	Rotina de rastreamento
3	Achados provavelmente benignos	Até 2%	Inicialmente repetir em 6 meses (eventualmente biópsia)
4 (A,B,C)	Achados suspeitos de malignidade	> 20%	Biópsia
5	Achados altamente sugestivos de malignidade	> 75%	Biópsia
6	Biópsia prévia com malignidade comprovada	100%	-

Fonte: INCA, 2010

Em relação às lesões palpáveis preconiza-se a ultrassonografia (USG) para mulheres com idade inferior a 35 anos e a mamografia para as demais, podendo ou não ser complementada com USG. As lesões palpáveis com imagem negativa devem ser investigadas de forma invasiva com Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF), Punção por Agulha Grossa (PAG) ou biópsia cirúrgica (BRASIL, 2006). Ambos os exames são sensíveis na detecção de lesões, podendo este dado ser confirmado por um estudo realizado por Ganott e colaboradores (2014) que teve por objetivo observar a diferença entre a *core* biópsia ou PAG e a punção por agulha fina na detecção de metástase linfonodal, observou-se que ambos os exames foram sensíveis ao diagnóstico e discordaram em 20% dos casos, a *core* biópsia detectou 8,6% mais casos porém não houve significância estatística. Portanto a indicação deve se basear na localização, tamanho e qualidade da imagem do nódulo (GANOTT *et al.*, 2014).

A realização de biópsia nas lesões suspeitas ao diagnóstico por imagem permite a classificação histológica do tumor, que é à base da confirmação diagnóstica e para definição do tratamento (ZHANG *et al.*, 2012). Além disso, existem outras ferramentas diagnósticas importantes para o planejamento terapêutico e estratificação do prognóstico como: o grau histológico (incluindo o percentual de diferenciação tubular, avaliação do pleomorfismo nuclear e o índice mitótico); exame imunohistoquímico dos receptores esteroidais (receptor de estrogênio e progesterona), além da determinação da amplificação do gene e expressão da proteína HER2 na maioria das vezes através da técnica de FISH (Fluorescence *in situ*

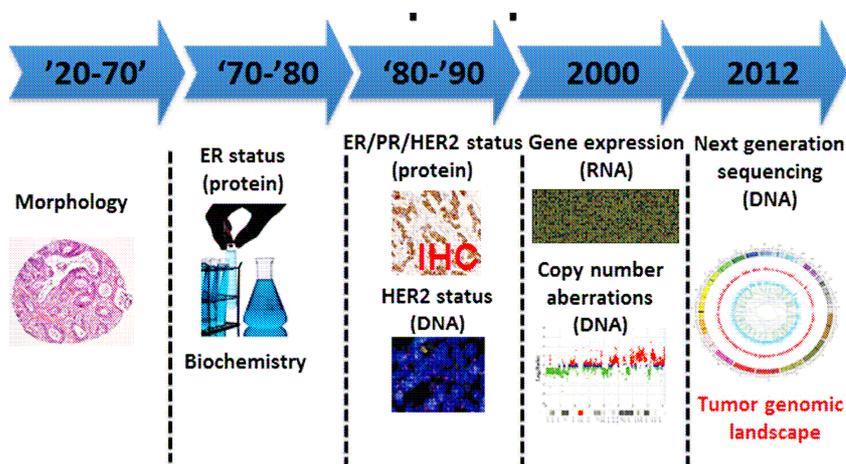
hybridization). Outra importante ferramenta é o estadiamento clínico e patológico feito por intermédio da Classificação de tumores malignos TNM (BARROS *et al.*, 2001; ZHANG *et al.*, 2011; SHAH; ROSSO; NATHANSON, 2014).

Em 2005, estudo realizado em âmbito nacional salientou a necessidade de políticas públicas de saúde para reduzir o atraso no diagnóstico, intensificando as ações de detecção precoce, pois no mesmo estudo 45% dos diagnósticos eram feitos em estadiamento avançado (\geq III) (THULER; MENDONÇA, 2005). Outro estudo brasileiro com 87.989 mulheres diagnosticadas com câncer de mama entre 2000 e 2009 observou que cerca de 52,9% foram diagnosticadas com estadiamento avançado da doença ($>$ IIIB) (ABRAHAO *et al.*, dados não publicados). Na região Nordeste, um estudo que analisou 58 mulheres com diagnóstico de câncer de mama encontrou que 86,2% das mulheres na faixa etária de 51 a 60 anos nunca haviam se consultado com um mastologista e o exame clínico das mamas foi o método mais utilizado nessas mulheres seguido da mamografia (55,2 e 41,2 respectivamente). Nenhuma mulher referiu realizar mamografia bianualmente conforme preconizado e apenas 31% realizou anualmente e 42 % das mulheres não conheciam nenhuma informação a respeito da doença, sendo 60,3% diagnosticadas em estadiamentos mais avançados. O estudo evidenciou falhas nas estratégias de detecção precoce nessas mulheres (GONÇALVES *et al.*, 2012).

Visando melhorar essa condição, em 2010 o Pacto pela Saúde incluiu um indicador para monitorar a cobertura mamográfica por meio do Sistema de Informação do Câncer de Mama (SISMAMA) a fim de acompanhar a meta de ampliação da oferta de mamografia que tem por objetivo alcançar cobertura de 60% da população-alvo (INCA, 2010). A mamografia de rastreamento deve ser realizada em mulheres na faixa de 50 a 69 anos sem sinais e sintomas da doença como estratégia de detecção precoce. Segundo dados divulgados pelo INCA, essa medida vem alcançando o objetivo proposto, pois resultados referentes a 2010-2012 mostraram aumento de 36% na produção de mamografias de rastreamento e queda de 25% nos exames com finalidade diagnóstica. Esse aumento significativo nas mamografias de rastreamento ocorreu em todas as faixas etárias, sendo maior na população-alvo do programa nacional (INCA, 2013).

2.3 CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR

A diversidade biológica encontrada nos tumores de mama torna a doença heterogênea, resultando em um desafio quanto ao seu manejo terapêutico (SØRLIE, 2004). Tumores com o mesmo tipo histológico podem apresentar diferentes comportamentos, evidenciando a necessidade de melhor elucidar o perfil fenotípico dessa doença por meio de avaliação da imunohistoquímica, orientando assim o tratamento e consequentemente melhorando a resposta terapêutica (CINTRA *et al.*, 2012). Dessa forma em 2000, Perou e colaboradores descreveram a identificação de diferentes subtipos moleculares por meio da análise de *microarrays* de DNA revolucionando o entendimento da biologia tumoral e demonstrando grande correlação prognóstica (PEROU *et al.*, 2000; SØRLIE *et al.*, 2001).



Fonte: SONNENBLICK *et al.*, 2014.

Figura 1 - Linha do tempo evidenciando a classificação dos subtipos moleculares do câncer de mama

Apesar da técnica que utiliza microarranjos de DNA ser considerada padrão ouro, essa é considerada de alto custo principalmente para países que possuem recursos limitados, como o Brasil (CIQUEIRA *et al.*, 2011). Segundo recomendações do consenso de St. Gallen 2011 a classificação em subtipos moleculares por análise imunohistoquímica se aproxima da análise de *microarrays* de DNA, tendo maior custo-benefício para a prática clínica (GOLDIRISCH *et al.*, 2011). Além do baixo custo, outra possível vantagem da utilização da imunohistoquímica

é o rápido tempo de execução, podendo ser extraída de amostras pequenas do tumor como no caso das biópsias (CIQUEIRA *et al.*, 2011).

A análise imunohistoquímica utiliza o receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP), do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) e do índice de proliferação celular Ki67. Estes marcadores permitem a classificação em quatro principais subtipos moleculares do câncer de mama. O subtipo luminal A é caracterizado pela expressão dos receptores hormonais (RE e/ou RP) sem expressão do HER2 e Ki67 < 14%. Os luminais B podem apresentar expressão de RE e/ou RP sem expressão do HER2 e com Ki67 > 14% (luminal B HER2 negativo) ou com expressão do HER2 (luminal B HER2 positivo). O subtipo HER2 positivo (superexpressão de HER2) que possui RE/RP negativos, e forte expressão de HER2 e ainda, o subtipo triplo negativo caracterizado pela ausência do RE, RP e HER2 (GOLDIRISCH *et al.*, 2011).

O índice de proliferação celular ki67 em tecidos normais é expresso minimamente (<3%), porém quando relacionado ao câncer de mama, pode permitir a diferenciação dos subtipos luminais em A e B, os tumores com ki67 > 14% são classificados como luminal B e apresentam pior prognóstico quando comparados ao luminal A (YERUSHALMI *et al.*, 2010). Brouckaert e colaboradores (2013) sugeriram o uso do grau histológico e do HER2 para definição do subtipo luminal B em RE e/ou RP positivos, HER2 negativo e grau 3 e o subtipo luminal HER2 em RE e/ou RP positivos, HER2 positivo (BROUCKAERT *et al.*, 2013). Outro estudo que utilizou cinco coortes independentes para examinar as características patológicas e a expressão gênica dos subtipos luminais A e B, observou que os tumores luminal A apresentaram taxas mais altas de RP positivo, HER2 negativo, grau histológico 1 e tumores de menor tamanho em comparação com o subtipo luminal B, porém em relação aos receptores hormonais não houve diferença entre esses subtipos. Além disso, o mesmo estudo sugeriu que a porcentagem da expressão do RP pode ser utilizada como uma subclassificação dos tumores luminais, sendo luminal A, aquele com expressão imunohistoquímica de RP < 20%, enquanto os luminais B apresentariam expressão desse > 20% (PRAT *et al.*, 2012).

Para Carey e colaboradores (2006) admite-se uma limitação do não uso do Ki67, pois somente 30 a 50 % dos casos classificados como luminal B expressam HER2, configurando uma subclassificação desde subtipo em relação ao luminal A (CAREY *et al.*, 2006). Entretanto, a mesma autora sugere a classificação da seguinte forma: luminal A (ER e/ou RP+, HER2-), luminal B (ER e/ou PR+ , HER2 +), *basal-like* (ER-,PR-, HER2-, citoqueratina 5/6 + e/ou HER1), superexpressão de HER2 (ER-, PR-, e HER2 +), e não classificados para aqueles

negativos para todos os 5 marcadores (CAREY *et al.*, 2006). A mesma classificação proposta foi usada por Zaha e colaboradores (2010) em um estudo que avaliou expressão imunohistoquímica com variáveis clinicopatológicas. Nesse estudo o autor relata a possibilidade de descrever o subtipo triplo negativo apenas com os receptores hormonais e o HER2, porém para definição em *basal-like* é necessário o uso das citoqueratinas 5/6 (ZAHA; LAZĂR; LĂZUREANU, 2010). Em vista disso, outros autores utilizaram classificação similar baseada em imunohistoquímica, porém sem o uso das citoqueratinas 5/6, classificando portando somente em triplo negativo (ONITILLO *et al.*, 2009; SAYED *et al.*, 2014).

2.4 TRATAMENTO

O tratamento do câncer de mama deve ser manejado por equipe multidisciplinar, sendo cada vez mais voltado para características individuais do paciente e para a biologia do tumor (ZHANG *et al.*, 2012). Existe um grande arsenal terapêutico para essa doença sendo um desafio prever a resposta tumoral de cada terapia, o que tornaria o tratamento cada vez mais eficaz, reduzindo a toxicidade (DWORKIN; HUANG; TOLAND, 2009).

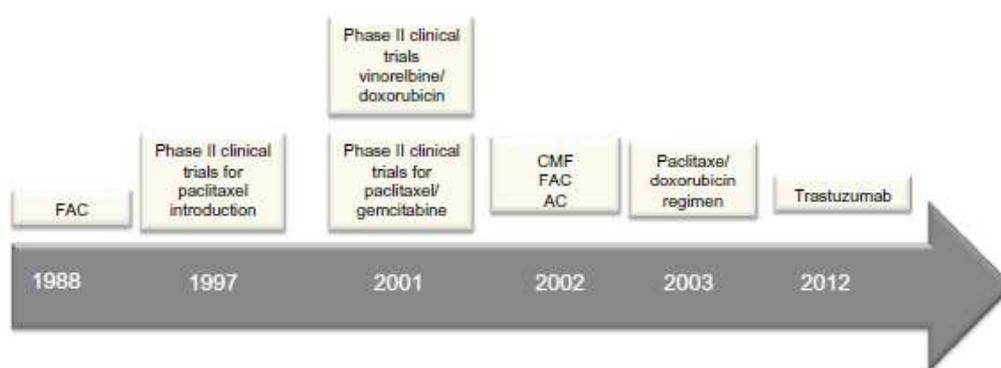
As possibilidades terapêuticas para esta neoplasia consistem em 5 modalidades: os tratamentos locais que são a cirurgia e a radioterapia, e os tratamentos sistêmicos compostos por quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica com anticorpo monoclonal inibidor de HER2 (SHAH; ROSSO; NATHANSON, 2014). Essas modalidades raramente são usadas de forma isolada e sim em conjunto de acordo com a susceptibilidade do tumor. As terapias sistêmicas e a radioterapia podem ser administradas de forma neoadjuvante com a intenção de redução tumoral tornando tumores ressecáveis ao procedimento cirúrgico e melhorando consequentemente o prognóstico; de forma adjuvante que é indicada após o tratamento cirúrgico; com intenção curativa; além do tratamento paliativo utilizado para controle de sintomas (WHO, 2002).

O tratamento cirúrgico do câncer de mama deve ser realizado de acordo com o estadiamento clínico e com a condição física do paciente. Pode ser dividido em cirurgias conservadoras e dependendo do volume mamário retirado podem ser quadrantectomia, segmentectomia, centrolectomia, tumorectomia. Dentre as cirurgias não conservadoras observam-se as adenomastectomias (retirada somente da glândula mamária), as mastectomias simples (retirada da mama com pele e complexo aréolo-papilar), as mastectomias radicais modificadas com a preservação de um ou dois músculos peitorais e a linfadenectomia axilar ou ainda a mastectomia radical com retirada de ambos os músculos peitorais (BARROS *et al.*, 2001; GEBRIM *et al.*, 2011; ZHANG *et al.*, 2012).

A abordagem axilar é um procedimento de extrema importância para o estadiamento patológico e consequente planejamento terapêutico. De forma menos invasiva comumente utiliza-se a biópsia do linfonodo sentinela que é a ressecção do primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática e células metastáticas da mama, com o objetivo de analisa-lo por meio do exame histopatológico e em caso de confirmação de malignidade realiza-se a linfadenectomia axilar, que é a retirada dos linfonodos axilares podendo variar em relação ao nível de abordagem (ZHANG *et al.*, 2012).

O Trastuzumab é um anticorpo monoclonal indicado para quase todos os casos de superexpressão do HER2, exceto aqueles tumores bem pequenos com linfonodos negativos, pacientes com comorbidades significativas ou risco elevado de complicações cardíacas. De acordo com a literatura científica esse tratamento demonstrou em diversos estudos, tanto de forma isolada ou combinada com demais quimioterápicos, aumentar o tempo de sobrevida global e livre de doença (FIGUEROA-MAGALHÃES *et al.*, 2014; TOLANEY, 2014). Esse tratamento no Brasil pelo Sistema Único de Saúde (SUS) iniciou seguindo protocolos internacionais, porém sendo uma terapia de alto custo, o sistema brasileiro ficou em atraso em relação aos países desenvolvidos (CECILIO *et al.*, 2015). Outras drogas têm sido estudadas em ensaios clínicos como estratégia para este tipo de tumor, como o lapatinib e pertuzumab (FIGUEROA-MAGALHÃES *et al.*, 2014; TOLANEY, 2014).

Apenas a partir do ano 2000, ensaios clínicos de quimioterapia em curso no Brasil começaram a surgir relatando os avanços no tratamento dessa neoplasia e o uso de diversos protocolos como Adriamicina, Ciclofosfamida (AC); Ciclofosfamida, Metotrexate e 5-Fluoracil (CMF); 5-Fluoracil, Adriamicina e Ciclofosfamida (FAC) (CECILIO *et al.*, 2015).



Fonte: CECILIO *et al.*, 2015

Figura 2 - Linha do tempo evidenciando as opções de tratamento no Brasil.

O subtipo triplo negativo é conhecidamente um subtipo tumoral de pior prognóstico e, devido à falta de um receptor alvo, as estratégias terapêuticas ficam reduzidas (LEE *et al.*, 2011; MHEDI *et al.*; 2014). Apesar da agressividade desse subtipo, não há na literatura científica nenhum protocolo específico para seu tratamento sendo indicado o tratamento padrão (YADAV *et al.*, 2014). Pal e colaboradores (2014) observaram o tratamento e a sobrevida de

mulheres diagnosticadas com tumores triplo negativos em uma base populacional na Inglaterra e encontraram que em sua maioria essas mulheres recebiam tratamento com quimioterapia, porém aquelas que receberam a combinação de cirurgia e quimioterapia tiveram melhor sobrevida em 5 anos (PAL *et al.*, 2014).

A meta do tratamento consiste na cura, prolongamento da vida útil e melhora na qualidade de vida (WHO, 2002). Ainda assim devido à agressividade de alguns tratamentos é comum encontrar alguns malefícios como toxicidade cardíaca (doença cardíaca congestiva, doença arterial coronariana, doenças valvulares, pericardite crônica, arritmias etc); alteração da função reprodutora (disfunção ovariana); perda de massa óssea; pneumopatia actínica além de alterações estéticas (AGRAWAL, 2014).

2.5 PROGNÓSTICO E FATORES ASSOCIADOS

A avaliação do prognóstico do câncer de mama torna possível a mensuração do curso da doença em relação à sobrevida e ao tempo livre de doença desde o momento do diagnóstico (ABREU; KOIFFMAN, 2002). Existem alguns fatores prognósticos já bem estabelecidos na literatura científica como: idade ao diagnóstico, tamanho do tumor, grau histológico, estadiamento TNM, tipo histológico, contagem de mitose e o status dos receptores hormonais e HER2, além de alguns biomarcadores emergentes como, por exemplo, o Ki67 (BUIRAGO; UEMURA; SENA, 2011).

A idade é considerada por alguns autores como um fator prognóstico independente para o câncer de mama (ELKUM *et al.*, 2007; FREDHOLM *et al.*, 2009; THANGJAM; LAISHRAM; DEBNATH, 2010). Quando comparadas às mais velhas, mulheres jovens (< 40 anos) apresentam pior prognóstico. Tal fato pode ser justificado por uma combinação de fatores como o atraso no diagnóstico, comportamento agressivo da doença e características biológicas desfavoráveis do tumor (KHEIRELSEID *et al.*, 2011). Estudos descrevem queda de 4% no risco de recorrência da doença para cada ano de idade, assim como no risco de morte de 5% para cada ano de redução na idade, com uma frequência de óbitos cerca de 3 vezes maior em mulheres jovens (ROCHEFORDIERE *et al.*, 1993; HAN *et al.*, 2010; CLAGNAN *et al.*, 2008). Outros estudos mostraram pior sobrevida nas mulheres com menos de 40 e mais de 70 anos (CHUNG *et al.*, 1996; RODER *et al.*, 2012). Diferentemente para alguns autores os fatores prognósticos da doença não apresentaram diferença entre as idades, ou a mesma não é considerada fator independente de pior prognóstico (YOSHIDA *et al.*, 2011; MORAES *et al.*, 2006; JIMOR *et al.*, 2002).

O atraso no diagnóstico do câncer de mama está intimamente associado ao estadiamento avançado e conseqüentemente esses fatores resultam em pior prognóstico da doença (TRUFELLI *et al.*, 2008). McLaughlin e colaboradores observaram que uma em cada dez mulheres aguardaram mais que 60 dias para iniciar o tratamento, sendo esse evento associado à pior sobrevida global. O mesmo autor relatou estadiamento avançado em 85% dos casos (MCLAUGHLIN *et al.*, 2012). Tem sido observado em estudos mais recentes um paradoxo em relação à sobrevida e o atraso no diagnóstico, observando-se sobrevidas mais longas em mulheres com maior atraso no diagnóstico. Uma das hipóteses para esse fato seria a presença, nos atrasos mais longos, de tumores menos agressivos tornando o diagnóstico difícil e conseqüentemente reduzindo a sobrevida (CAPLAN, 2014).

Num estudo brasileiro, mulheres com estadiamento avançado apresentaram um risco 3,45 vezes maior de morrer quando comparado ao estadiamento inicial (HR=3,45 IC95% 2,24-5,31 $p < 0,001$). Resultado similar foi encontrado no mesmo estudo para o status linfonodal positivo (HR=3,34 IC95% 1,96-5,62 $p < 0,001$) (BASÍLIO, 2011). O Status do linfonodo é um dos mais importantes fatores prognósticos, apresentando-se como um importante indicador de sobrevida global e livre de doença, sendo de extrema importância na determinação da terapia mais apropriada (BUITRAGO; UEMURA; SENA, 2011).

Em conjunto com o estadiamento, o grau histológico pode ser considerado um índice prognóstico, uma vez que reflete a capacidade de metastatização do tumor (ABREU; KOIFMAN, 2002). O tipo histológico pode ser agrupado de acordo com sua característica prognóstica, sendo considerados tumores de bom prognóstico os carcinomas mucinoso, cribiforme, tubular e túbulo-lobular, ductal misto, medular atípico e lobular alveolar. Já o carcinoma lobular clássico, papilar invasor, medular e inflamatório apresentam pior prognóstico. O tipo histológico mais frequente é o carcinoma ductal infiltrante com sobrevida inferior a 50% em 10 anos (SOERJOMATARAM *et al.*, 2008).

Os receptores hormonais de estrogênio e progesterona (ER e PR) e a superexpressão do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) são identificados mais frequentemente no câncer de mama como preditores da doença (SALLES *et al.*, 2009). Parise e colaboradores (2009) observaram pior sobrevida em 5 anos nos casos de receptores hormonais de estrogênio e progesterona negativos e o contrário foi observado em relação ao HER2 (PARISE *et al.*, 2009). O subtipo luminal A é caracterizado por fatores clínico-patológicos como menores tamanhos tumorais, baixo grau histológico e estadiamentos mais iniciais, sendo o subtipo de melhor prognóstico (SU *et al.*, 2011; IRIGOYEN *et al.*, 2011; BENNIS *et al.*, 2012). Na Itália, o risco de morrer foi 2,18 vezes maior para aquelas mulheres diagnosticadas com subtipo molecular HER2+ seguido de 1,68 vezes para o triplo negativo. O grau e o tipo histológico não apresentaram significância estatística nesta análise (CALDARELLA *et al.*, 2011). Um recente estudo chinês com 633 pacientes identificou o estágio TNM, o grau histológico, infiltrado linfocítico leve e o subtipo molecular triplo negativo e Her2-neu como fatores de risco independentes para recorrência da doença (NI *et al.*, 2014). O Índice de proliferação celular Ki67 é utilizado para diferenciar os subtipos luminais A e B, e tem se apresentado como importante marcador prognóstico. Acredita-se que um nível de Ki67 entre 10% a 14% representa um grupo de risco para pior prognóstico (YERUSHALMI *et al.*, 2010).

Em estudo italiano com 1487 pacientes diagnosticadas entre 2004 e 2005, avaliou-se o risco de morrer e observou-se que esse aumenta de acordo com o tamanho do tumor e comprometimento axilar. Resultados de um estudo realizado no Sul do Brasil concluíram a partir da regressão de Cox que o tamanho do tumor, comprometimento dos linfonodos regionais, número de linfonodos ressecados e os marcadores tumorais: receptor de estrógeno e HER2 afetam, significativamente, a sobrevida das pacientes com câncer de mama ($p < 0,05$) (MORAES *et al.*, 2006).

O índice prógnóstico de Nottingham (IPN) foi descrito em 1982 por Haybittle e colaboradores em um estudo retrospectivo com 387 mulheres com carcinoma mamário e apresentou significância estatística na análise múltipla para apenas 3 variáveis: o tamanho do tumor em centímetros, o número de linfonodos positivos e o grau histológico (HAYBITTLE *et al.*, 1982). O índice pode ser categorizado em prognóstico bom ($\leq 3,4$), regular (3,41 a 5,4) e ruim ($> 5,4$) (KURSHUMLIU *et al.*, 2014). Em estudo realizado com 120 blocos de parafina de carcinoma mamário foi observado que os receptores hormonais estão associados com bom e moderado prognóstico. Já o HER2 esteve associado ao prognóstico moderado e ruim, observando uma correlação direta com o prognóstico imunohistoquímico (KURSHUMLIU *et al.*, 2014).

2.6 CÂNCER DE MAMA EM MULHERES JOVENS

Segundo dados do Globocan, para o ano de 2015, espera-se aproximadamente 192.145 casos de câncer de mama em mulheres com idade inferior a 40 anos no mundo, o que representa 11,5% do total de casos (FERLAY *et al.*, 2013). Apesar de incomum, o câncer de mama é o tipo mais freqüente de neoplasia em mulheres com menos de 40 anos, representando 30-40% de todas as neoplasias em mulheres nesta faixa etária (FREDHOLM *et al.*, 2009). Nos países ocidentais, a incidência de mulheres diagnosticadas com câncer de mama com idade inferior que 35 anos foi menor que 4% do total de casos. Já nos países asiáticos a proporção de pacientes nessa idade foi mais elevada, variando entre 9,5% e 12% (AHN *et al.*; 2007). De acordo com os dados do *Surveillance, Epidemiology and End Results*, o câncer de mama em mulheres jovens nos últimos anos (2002-2006) representou aproximadamente 11% dos casos registrados nos Estados Unidos. Tais mudanças encontradas nas taxas de incidência desse tipo de câncer nessa população podem ser explicadas por algumas mudanças comportamentais como: alterações nos hábitos alimentares, exposição a fatores ambientais de risco e primeira gestação que ocorre cada vez mais tardiamente (POLLÁN, 2010).

O diagnóstico nesse grupo etário torna-se mais difícil por tratar-se de uma doença imprevisível nessas mulheres, em geral apresentando massa ou sintoma devido à não inclusão em programas de rastreamento (PARTRIDGE *et al.*; 2014). A mamografia é apontada como principal método diagnóstico do câncer de mama em estágio inicial, sendo capaz de detectar alterações ainda não palpáveis. Sua sensibilidade varia de acordo com a idade da paciente, densidade da mama, tamanho, localização e aspecto mamográfico do tumor (PEREGRINO *et al.*, 2010). Portanto, a acurácia desse exame em mulheres jovens é inferior devido à maior densidade do parênquima glandular, tornando difícil sua diferenciação em relação ao tecido normal (HARTMANN; REIMER; GERBER, 2011). Dessa forma, esse exame representa um aumento nos gastos de cuidados com a saúde, por ser um exame pouco sensível e aumentar a taxa de resultados falso-positivos (COLONNA *et al.*, 2008; PRONZATO; MUSTACCHI, 2011).

Cerca de 367 conjuntos de genes foram diferentemente expressos nas mulheres jovens e nenhum desses conjuntos foi expresso nas mais velhas (ANDERS *et al.*, 2008). Dessa forma alguns fatores genéticos devem ser considerados como a presença de mutação dos genes BRCA 1 e 2. Esses foram os primeiros supressores de tumor mapeados com predisposição para o câncer de mama. As mutações que inativam esses genes contribuem diretamente para o desenvolvimento do tumor. Uma vez que evidenciam uma deficiência no reparo celular, essas

mutações são mais frequentes em mulheres jovens, conferindo a essa população pior prognóstico. A mutação desses genes tem íntima relação com o câncer de mama hereditário, que se expressa de forma mais agressiva quando comparado a casos esporádicos, tendem a ser de alto grau e apresentar receptor de estrogênio negativo (AMENDOLA; VIEIRA, 2005). Mulheres com BRCA1 e 2 têm 40 a 50% de chance de desenvolver um segundo tumor primário (GABRIEL; DANCHEK, 2010).

Outro importante gene supressor de tumor que tem sua mutação intimamente ligada ao câncer de mama é o TP53, agente causador da síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de câncer hereditário, conhecida por afetar mulheres entre 20 e 40 anos, estando associada com carcinomas de alto grau histológico e baixos níveis de receptores de estrogênio e progesterona (EISEMBERG; KOIFFMAN, 2001).

Em uma análise retrospectiva de 806 mulheres na Itália foi encontrada alta incidência de câncer de mama familiar nas mulheres com menos de 40 anos; além de nuliparidade, uso frequente de contraceptivos orais e menarca numa idade muito jovem, observou-se predomínio de tumores pouco diferenciados e aumento na incidência de invasão vascular e linfonodos positivos. Foi ainda encontrada média do diâmetro dos tumores 2,3 milímetros maior naquelas mais jovens (SIDONI *et al.*, 2003).

O tipo histológico mais comum encontrado nas mulheres jovens são os carcinomas. Em um estudo de coorte retrospectivo, realizado em Santa Catarina, com 135 mulheres diagnosticadas com carcinoma de mama, foram encontrados carcinoma ductal infiltrante (76,7%), seguido de carcinoma medular (9%) e intraductal (1,4%) (CRIPPA *et al.*, 2003). Já no estudo de Han e colaboradores (2004), realizado na Coreia, o carcinoma medular foi significativamente mais freqüente que o ductal infiltrante no grupo jovem (HAN *et al.*, 2004).

Em geral o tratamento para esse câncer não difere em função da idade, pois essa escolha se dá de acordo com o estadiamento e a biologia do tumor (PARTRIDGE *et al.*, 2014). Existe hoje uma lacuna no conhecimento em relação a estudos randomizados comparando os tratamentos relacionados com a idade. Ao avaliarem mulheres com menos de 50 anos em uma coorte retrospectiva Kroman e colaboradores (2000) encontraram um aumento do risco de mortalidade com a concomitante redução da idade nas mulheres que não receberam tratamento citotóxico adjuvante. Esse efeito negativo foi significativamente maior nas mulheres jovens, que são consideradas grupos de alto risco sendo, dessa forma beneficiadas com esse tipo de tratamento (KROMAN *et al.*, 2000).

Em um estudo que utilizou dados secundários de um hospital universitário em Porto Alegre entre 1995 e 2000, observou-se que o grupo de pacientes com menos de 40 anos recebeu mais terapia adjuvante, apresentando maior sobrevida livre de doença e sugerindo um efeito positivo da quimioterapia e hormonioterapia nessa população (GARICOCHEA *et al.*, 2009).

Em relação ao tratamento cirúrgico, Voogd e colaboradores (2001) encontraram um risco nove vezes maior de recidiva local da doença em mulheres com menos de 35 anos tratadas de forma conservadora, quando comparadas com mulheres acima de 60 anos de idade (RR 9,24; IC de 95% 3,74-22,81) (VOOGD *et al.*, 2001).

Clarke e colaboradores (2005) avaliaram a relação entre os diferentes tratamentos locais (radioterapia *versus* sem radioterapia; cirurgias mais extensas *versus* menos extensas e cirurgias mais extensas *versus* radioterapia), além da mortalidade geral em dados obtidos a partir 42.000 mulheres envolvidas em 78 comparações de tratamentos randomizados. Entre outros resultados, foi relatado que a cirurgia conservadora seguida de radioterapia rendeu ganhos absolutos em termos de taxas de pacientes livres de recidiva local em 5 anos, concluindo que independentemente da idade e características do tumor, a radioterapia produziu reduções nas taxas de recidiva local em todos os ensaios clínicos principais (CLARKE *et al.*, 2005).

Ainda em relação ao tratamento, Elkum e colaboradores (2007) encontraram que pacientes com idade ≤ 40 anos realizaram mais cirurgias conservadoras quando comparadas às mastectomias, e receberam mais quimioterapia adjuvante e menos tratamento com hormonioterapia quando comparadas às com idade superior a 40 anos. O tratamento radioterápico foi semelhante entre os grupos (ELKUM *et al.*, 2007).

Mulheres mais jovens conhecidamente apresentam prognóstico mais reservado. Isso se deve à biologia mais agressiva, caracterizada por tumores de maior tamanho, maior comprometimento linfonodal e conseqüentemente estadiamentos mais avançados (ARYANDONO; HARIJADI; SOERIPTO, 2006). Além disso, observa-se ainda uma fração de proliferação maior e pouca diferenciação celular (HUGHES, 2008; FREDHOLM *et al.*, 2009; HARTMANN; REIMER; GERBER, 2011). Esses achados foram confirmados em um estudo retrospectivo recente com 507 mulheres indianas. Observou-se maior envolvimento linfonodal, massa tumoral e estadiamentos mais avançados em mulheres com idade inferior a 40 anos (THANGJAM; LAISHRAM; DEBNATH, 2014).

Em estudo brasileiro com 12.689 mulheres jovens (<40 anos) diagnosticadas no período de 2000 a 2009, foi observado que 68,2% tinham estadiamento avançado, 90,7% carcinoma ductal invasor, 57,9% tinham comprometimento linfonodal. Após a comparação entre mulheres muito jovens (<35 anos) com as jovens (35-40 anos), foi observado que as muito jovens apresentaram maior volume tumoral, maiores prevalências de axila clinicamente positiva e de metástase, conferindo a essas mulheres diagnóstico em estádios mais avançados (PINHEIRO *et al.*, 2013).

Em relação à classificação do câncer de mama por subtipos moleculares, as mulheres jovens apresentam mais frequentemente o subtipo triplo negativo que geralmente está associado ao pior prognóstico devido à limitação de estratégias terapêuticas (GOGIA *et al.*, 2014; LEE *et al.*, 2011). Esse subtipo, juntamente com o duplo negativo (HER2 +/- ER- e PR-) pode justificar o pior prognóstico encontrado nessas mulheres (ASSI *et al.*, 2013; NI *et al.*, 2014). No estudo de Canello e colaboradores (2010) mulheres muito jovens (≤ 35 anos) com subtipo triplo negativo e luminal B tiveram cerca de 2 vezes mais chance de morrer quando comparadas às mulheres mais velhas (CANCELLO *et al.*, 2010). Apesar disso alguns autores encontraram um pior prognóstico na faixa etária, independentemente dos demais fatores como classificação molecular, estadiamento, tamanho tumoral e comprometimento axilar (CLAGNAN *et al.*, 2008; DUTRA *et al.*, 2009). Descrevendo comportamento prognóstico contrário, Yoshida e colaboradores (2011) encontraram associação entre o número de linfonodos axilares positivos e o *status* triplo-negativo com uma pior sobrevida global e livre de doença, porém não houve associação com a idade ao diagnóstico (YOSHIDA *et al.*, 2011).

Rocheferdiere, em 1993, descreveu o pior prognóstico em jovens, relatando que o risco de recorrência e morte específica por câncer diminuiu 4% e 2% respectivamente (ROCHEFORDIERE *et al.*, 1993). A pior sobrevida global e livre de doença encontrada nas jovens foi confirmada em diversos estudos (ELKUM *et al.*, 2007; FREDHLOM *et al.*, 2009; GNERLICH *et al.*, 2009; SCHNEIDER; D'ORCI, 2009; RODER *et al.*, 2012). Um estudo coreano utilizou o registro nacional de câncer entre 1992-2001 e analisou dados de 9885 mulheres, observando risco de morte de 5% para cada ano de redução na idade, sendo fator de risco para queda na sobrevida global e sobrevida livre de doença, risco esse que não foi encontrado nas mulheres com mais de 35 anos (HAN *et al.*, 2010). Segundo estudo brasileiro de Clagnan e colaboradores (2008) mulheres com menos de 40 anos morrem 3 vezes mais que as de 50 ou mais de idade (CLAGNAN *et al.*, 2008). Apesar dos achados da literatura científica, ainda não está totalmente elucidada a razão para mulheres jovens apresentarem

sobrevida e taxas de recidiva maiores quando comparadas às mais velhas (GNERLICH *et al.*, 2009).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

A dissertação consiste de dois artigos cujo objetivo foi analisar o prognóstico de mulheres jovens com câncer de mama em uma coorte hospitalar de mulheres diagnosticadas no período de 2008 a 2009, no HCIII/INCA.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Caracterizar sociodemográfica e clinicamente, segundo a faixa etária, o perfil das mulheres com câncer de mama;

Estimar a associação entre os subtipos moleculares e o estadiamento clínico do câncer de mama, de acordo com a faixa etária;

Analisar os fatores sociodemográficos e clínicos associados ao prognóstico nas mulheres jovens;

Estimar a sobrevida global e a sobrevida livre de doença em 5 anos nas mulheres jovens de acordo com os subtipos moleculares do câncer de mama.

4 ARTIGO 1

Associação entre o estadiamento clínico e os subtipos moleculares do câncer de mama de acordo com a faixa etária

Association between clinical staging and molecular subtypes of breast cancer according to age group

Autores:

Karen de Souza Abrahão: Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva (INCA)

Marcelo Aldeodato Bello - Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva (INCA)

Suzana Sales de Aguiar - Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva (INCA)

Eduardo Camargo Millen - Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva (INCA)

Anke Bergmann (Co-orientadora) - Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva (INCA); Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM)

Luiz Claudio Santos Thuler (Orientador) - Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva (INCA); Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

4.1 RESUMO

Introdução: O tratamento do câncer de mama constitui-se em um desafio na atualidade dada a heterogeneidade da doença. A classificação dos tumores em diferentes subtipos moleculares tem sido associada não apenas às características clínico-patológicas da doença, mas ao seu prognóstico. O presente estudo teve por objetivo identificar a frequência dos subtipos moleculares segundo a faixa etária e estimar a associação com o estadiamento clínico do câncer de mama em mulheres diagnosticadas em um hospital de referência no Rio de Janeiro, Brasil. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal em mulheres com câncer de mama (Classificação Internacional de Doença para Oncologia 3^a ed. - C50), com idade igual ou superior a 18 anos, com informação de marcadores imunohistoquímicos, diagnosticadas e tratadas entre os anos de 2008 e 2009. As pacientes foram identificadas a partir do Registro Hospitalar de Câncer. Os dados referentes ao laudo histopatológico e imunohistoquímico do tumor foram coletados do prontuário eletrônico e, quando necessário, complementados com os dados disponíveis no prontuário hospitalar físico. Foi realizada análise descritiva por meio da média e desvio padrão para as variáveis contínuas, e frequência para as variáveis categóricas. O teste de qui-quadrado foi utilizado para comparação das características clínicas e demográficas de acordo com a faixa etária. A associação entre variáveis independentes e os desfechos foi realizada por meio de *Odds Ratio* (OR). Os dados considerados clínica e estatisticamente relevantes (valor de $p < 0,20$) na análise univariada foram incluídos na análise de regressão logística pelo método *stepwise forward*. Para todas as análises, valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. **Resultados:** Foram analisadas 1869 pacientes. A positividade para Receptor de Estrogênio (RE), Receptor de Progesterona (RP) e superexpressão do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico (HER2) foi observada em 73,8%, 63,4% e 21,7% dos casos, respectivamente. Quanto aos subtipos moleculares 62,2% foram classificados como luminal A, 16,1% triplo negativo, 11,6% luminal B e 10,1% HER2. Houve maior frequência de tumores triplo negativos entre as mulheres jovens (≤ 40 anos) quando comparadas às demais (24,4% versus 15,2%; $p = 0,01$). Nas jovens, houve maior risco de diagnóstico em estadiamento avançado (\geq IIB) nos casos classificados como triplo negativo (OR=5,45 IC95% 1,88-15,84 $p=0,002$), tendo como referência o subtipo luminal A. Entre as não jovens, o risco esteve aumentado nos casos de tumores triplo negativos (OR=2,30 IC95% 1,63-3,33 $p < 0,001$), HER2 (OR=1,84 IC95% 1,24-2,73 $p = 0,002$) e luminal B (OR=1,50 IC95% 1,05-2,14 $p=0,026$). **Conclusão:** Foi observada maior frequência de tumores triplo negativos e com estadiamento clínico avançado entre as mulheres jovens. O melhor entendimento da biologia tumoral, sobretudo nos tumores triplo negativos, possivelmente permitirá adoção de estratégias terapêuticas adequadas a esse grupo de mulheres.

4.2 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia que mais acomete as mulheres em todo o mundo. No Brasil, as estimativas de incidência para os anos de 2014 e 2015 apontam para 57.120 casos novos por ano, com um risco estimado de 56 casos a cada 100 mil mulheres, sendo também a maior causa de morte por câncer nessa população (INCA, 2013). Tratando-se de uma doença heterogênea, o entendimento da biologia tumoral para melhor estratificação prognóstica faz-se cada vez mais necessário (PEROU *et al.*, 2000).

O estadiamento clínico da doença é de extrema importância para o planejamento das condutas terapêuticas e determinação do prognóstico das pacientes com câncer de mama e alguns fatores como a idade jovem, fatores socioeconômicos, tipo do tumor e subtipos moleculares estão associados ao diagnóstico em estadiamento mais avançados (VERMA *et al.*, 2012). A identificação de diferentes subtipos moleculares de câncer de mama por meio da análise de *microarrays* de DNA revolucionou o entendimento da biologia tumoral e consequentemente o tratamento do câncer de mama (PEROU *et al.*, 2000). Posteriormente, a classificação nos subtipos moleculares luminal A, luminal B, HER2 positivo, triplo negativo e *basal-like* demonstrou forte associação prognóstica (SØRLIE *et al.*, 2001). O subtipo luminal A está mais frequentemente associado ao estadiamento inicial, tumores de menor tamanho e baixo grau histológico, quando comparado aos subtipos HER2 e triplo-negativo (SU *et al.*, 2011). O tumor triplo negativo tem sido descrito predominantemente em mulheres jovens e, juntamente com a superexpressão de HER2 (HER2 +/ ER- e PR-), é considerado mais agressivo que os demais (IHEMELANDU *et al.*, 2007). Em recente estudo onde foram analisadas 5687 tumores invasivos de mama classificados por subtipo molecular baseado na expressão imunohistoquímica dos RE, RP, HER2 e Ki67, foram demonstradas variações significativas entre a incidência dos diferentes perfis moleculares de câncer de mama nas cinco grandes regiões geográficas do Brasil (CARVALHO *et al.*, 2014). Porém, devido a ausência de estudos brasileiros que avaliem a associação dos subtipos moleculares com o estadiamento clínico dessa doença, o presente estudo teve por objetivo identificar a frequência dos subtipos moleculares segundo a faixa etária e estimar a associação com o estadiamento clínico do câncer de mama em mulheres diagnosticadas em um hospital de referência no Rio de Janeiro, Brasil.

4.3 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizados um estudo transversal, incluindo 1921 mulheres com câncer de mama (Classificação Internacional de Doença para Oncologia 3ª ed. - C50), com idade igual ou

superior a 18 anos, que apresentaram informação de marcadores imunohistoquímicos e foram diagnosticadas e tratadas em um único centro de referência para tratamento oncológico entre os anos de 2008 e 2009. Foram excluídas 52 mulheres pelas seguintes razões: câncer prévio (30), carcinoma ductal *in situ* (16), câncer primário simultâneo (5) e diagnóstico de carcinoma lobular *in situ* (1).

As pacientes foram identificadas a partir do Registro Hospitalar de Câncer (RHC). Os dados foram coletados do prontuário eletrônico e do prontuário hospitalar físico. Foram consideradas as seguintes variáveis: faixa etária (definida em jovens: ≤ 40 anos e não jovens: >40 anos); subtipos moleculares classificados em luminal A (RE + e/ou RP +, HER2-), luminal B (RE + e/ou RP + e HER2 +), superexpressão de HER2 (RE-, RP- e HER2+) e *basal-like* ou triplo negativo (RE-, RP- e HER2-) (CAREY *et al.*, 2006); estadiamento clínico da doença no momento do diagnóstico (de acordo com a Classificação de Tumores Malignos - TNM e agrupado nas categorias inicial: \leq IIA e avançado: $>$ IIA); tipo histológico (carcinoma ductal infiltrante, carcinoma lobular invasivo e outros, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia - CID-O-3); grau histológico de Elston (graus 1, 2 e 3); tipo de cirurgia (mastectomia e cirurgia conservadora); abordagem axilar (biópsia de linfonodo sentinela, linfadenectomia e ambas). Foram analisadas ainda as seguintes variáveis sócio-demográficas: raça/cor da pele auto-referida (classificada de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE em branca, negra, amarela, parda e indígena, posteriormente categorizada em branca e outras); nível educacional (iletrado, 1 a 7 anos de estudo e 8 anos ou mais, posteriormente agrupado em ≤ 7 anos e ≥ 8 anos); estado marital (solteira, casada, viúva, separada judicialmente, posteriormente categorizado em com companheiro: mulheres casadas ou em união estável e sem companheiro: viúvas, divorciadas e solteiras); e local de residência (classificado em capital e interior do Estado do Rio de Janeiro).

Para a análise dos dados foi utilizado o programa estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 21.0.0 (São Paulo, Brasil). Foi realizada a análise descritiva utilizando a média e o desvio padrão da idade (variável contínua), e determinação de distribuição de frequência para as variáveis categóricas. A comparação entre as características demográficas e clínicas, de acordo com o grupo etário, foi realizada pelo teste de qui-quadrado. A associação entre variáveis independentes e os desfechos foi realizada por análise univariada, por meio de regressão logística, sendo estimada a *Odds Ratio* (OR). Os dados considerados clínica e estatisticamente relevantes (valor de $p < 0,20$) na análise univariada foram incluídos na análise de regressão logística pelo método *stepwise forward*, visando controlar possíveis

fatores de confusão. Em todas as análises valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva de acordo com a resolução CNS nº466/12 sob o número 128/11.

4.4 RESULTADOS

Permaneceram ao final do estudo 1869 mulheres com média de idade de 55,73 anos ($\pm 13,03$). Destas 196 (10,5%) eram jovens (≤ 40 anos). A maioria das pacientes se auto-referiram como sendo da raça/cor da pele branca, residentes na capital do estado, casadas, não etilistas e não tabagistas (Tabela 1).

As características clínicas, patológicas e moleculares descritas nas mulheres jovens e não jovens encontram-se apresentadas na tabela 2. A maioria das mulheres foi submetida a mastectomia e linfadenectomia axilar. Para ambos os grupos, foi observada predominância de carcinoma ductal infiltrante, grau histológico 3 e com estadiamento avançado (\geq IIB) ao diagnóstico. As mulheres jovens apresentaram maior frequência de tumores $> 5,0$ cm, enquanto as não jovens, tumores entre 2,0 e 5,0 cm. Ambos os grupos apresentaram percentuais semelhantes de comprometimento linfonodal ao diagnóstico. Em relação aos marcadores hormonais, independente da faixa etária, a maioria apresentou receptor de estrogênio e progesterona positivos e HER2 negativo. A distribuição do perfil imunohistoquímico em ambos os grupos foi: 62,2% luminal A, 11,6% luminal B, 10,1% HER2 e 16,1% triplo negativo, havendo diferença estatisticamente significativa entre jovens e não jovens ($p = < 0,001$).

Ter 8 ou mais anos de estudo, residir na capital do estado do Rio de Janeiro e não ter hábito tabágico foram as variáveis socioeconômicas associadas com a idade jovem ao diagnóstico. Além disso, mulheres jovens tiveram maior chance de diagnóstico em estadiamentos avançados e de tumores com característica triplo negativa (Tabela 3).

A tabela 4 apresenta a análise univariada da associação das variáveis clínico-epidemiológicas com o estadiamento clínico da doença estratificada por faixa etária. As variáveis que apresentaram valor de $p < 0,20$ foram selecionadas para serem inseridas no modelo de regressão múltipla (variáveis de ajuste).

Entre as mulheres jovens, após ajuste das variáveis de confusão na associação entre subtipos moleculares e estadiamento clínico, tendo como referencia o subtipo luminal A, foi observado

maior risco de diagnóstico em estadio avançado do câncer de mama somente entre aqueles classificados como triplo negativo (OR=5,45 IC95% 1,88-15,84 p=0,002). Para as mulheres não jovens, comparando com o subtipo molecular luminal A, todos os demais subtipos apresentaram estadiamento mais avançado da doença (Tabela 5).

Tabela 1 - Características sócio-demográficas de mulheres com câncer de mama matriculadas no HCIII/INCA, 2008-2009, por grupo etário

Variáveis	Grupo etário		Total N (%)	p-valor*
	≤ 40 anos N (%)	> 40 anos N (%)		
Raça / cor da pele				
Branca	98 (50,0)	922 (55,2)	1020 (54,6)	0,378
Parda	68 (34,7)	481 (28,8)	549 (29,4)	
Preta	30 (15,3)	265 (15,9)	295 (15,8)	
Amarela	0	1 (0,1)	1 (0,1)	
Sem informação	0	4 (0,2)	4 (0,2)	
Anos de estudo				
Analfabeto	3 (1,5)	81 (4,8)	84 (4,5)	<0,001
1 a 7 anos	55 (28,1)	725 (43,3)	780 (41,7)	
8 anos	31 (15,8)	282 (16,9)	313 (16,7)	
9 a 11 anos	81 (41,3)	407 (24,3)	488 (26,1)	
≥ 12 anos	25 (12,8)	174 (10,4)	199 (10,6)	
Sem informação	1 (0,5)	4 (0,2)	5 (0,3)	
Local de residência				
Capital do estado do RJ	104 (53,1)	1045 (62,5)	1149 (61,5)	0,013
Interior do estado do RJ	92 (46,9)	628 (37,5)	720 (38,5)	
Estado Conjugal				
Solteira	73 (37,2)	329 (19,7)	402 (21,5)	<0,001
Casada	106 (54,1)	770 (46,1)	876 (46,9)	
Viúva	3 (1,5)	324 (20,5)	345 (18,5)	
Separada judicialmente	14 (7,1)	229 (13,7)	243 (13,0)	
Sem informação	0	1 (0,1)	1 (0,1)	
Etilismo				
Nunca	131 (66,8)	1143 (68,3)	1274 (68,2)	0,565
Sim	63 (32,1)	500 (29,9)	563 (30,1)	
Sem informação	2 (1,0)	30 (1,8)	32 (1,7)	
Tabagismo				
Nunca	148 (75,5)	1042 (62,3)	1190 (63,7)	<0,001
Sim	46 (23,5)	618 (36,9)	664 (35,5)	
Sem informação	2 (1,0)	13 (0,8)	15 (0,8)	

*Somente para dados válidos

RJ = Rio de Janeiro

Em negrito valores de p estatisticamente significantes

Tabela 2 - Características clínico-tumorais de mulheres com câncer de mama matriculadas no HCIII/INCA, 2008-2009, por grupo etário

Variáveis	Grupo etário		Total N (%)	p-valor
	≤ 40 anos N (%)	> 40 anos N (%)		
Tipo histológico				
Carcinoma Ductal Invasivo	180 (91,8)	1437 (85,9)	1617 (86,5)	0,053
Carcinoma Lobular Invasivo	5 (2,6)	102 (6,1)	107 (5,7)	
Outros	11 (5,6)	134 (8,0)	145 (7,8)	
Grau histológico				
Grau 1	15 (7,7)	179 (10,7)	194 (10,4)	0,244
Grau 2	62 (31,6)	509 (30,4)	571 (30,6)	
Grau 3	87 (44,4)	640 (38,3)	727 (38,9)	
Não se aplica / Sem informação	32 (16,1)	345 (20,6)	377 (20,1)	
Tamanho do tumor				
< 2 cm	3 (1,5)	18 (1,1)	21 (1,1)	0,004
2-5 cm	90 (45,9)	985 (58,9)	1075 (57,5)	
> 5 cm	96 (49,0)	631 (37,7)	727 (38,9)	
Sem informação	7 (3,6)	39 (2,3)	46 (2,5)	
Comprometimento Linfonodal				
N0	74 (37,8)	794 (47,5)	868 (46,4)	0,064
N1	86 (43,9)	605 (36,2)	691 (37,0)	
N2	29 (14,8)	205 (12,3)	234 (12,5)	
N3	5 (2,6)	39 (2,3)	44 (2,4)	
Não avaliado/ Sem informação	2 (1,0)	30 (1,8)	32 (1,7)	
Metástase a distância				
M0	177 (90,3)	1565 (93,5)	1742 (93,2)	0,098
M1	19 (9,7)	108 (6,5)	127 (6,8)	
Estadiamento Clínico				
≤ IIA	67 (34,2)	754 (45,1)	821 (43,9)	0,007
> IIA	124 (63,3)	904 (54,0)	1028 (55,0)	
Sem informação	5 (2,6)	15 (0,9)	20 (1,1)	
Cirurgia				
Mastectomia	137 (69,9)	1091 (65,2)	1228 (65,7)	0,004
Segmentectomia	22 (11,2)	346 (20,7)	368 (19,7)	
Não realizado	37 (18,9)	236 (14,1)	273 (14,6)	
Abordagem Axilar				
Biopsia de Linfonodo Sentinela (BLS)	28 (14,3)	392 (23,4)	420 (22,5)	0,010
Linfadenectomia Axilar (LA)	130 (66,3)	1029 (61,5)	1159 (62,0)	
Não realizado	38 (19,4)	252 (15,1)	290 (15,5)	
Receptor de Estrogênio				
Negativo	68 (34,7)	422 (25,2)	490 (26,2)	0,006
Positivo	128 (65,3)	1251 (74,8)	1379 (73,8)	
Receptor de Progesterona				
Negativo	84 (42,9)	600 (35,9)	684 (36,6)	0,060
Positivo	112 (57,1)	1073 (64,1)	1185 (63,4)	
HER2				
Negativo	151 (77,0)	1312 (78,4)	1463 (78,3)	0,648
Positivo	45 (23,0)	361 (21,6)	406 (21,7)	

Em negrito valores de p estatisticamente significantes

Continuação tabela 2 - Características clínico-tumorais de mulheres com câncer de mama matriculadas no HCIII/INCA, 2008-2009, por grupo etário

Variáveis	Grupo etário		Total N (%)	p-valor
	≤ 40 anos N (%)	> 40 anos N (%)		
Subtipos moleculares				
Triplo negativo	51 (26,0)	250 (14,9)	301 (16,1)	<0,001
HER2	17 (8,7)	172 (10,3)	189 (10,1)	
Luminal B	28 (14,3)	189 (11,3)	217 (11,6)	
Luminal A	100 (51,0)	1062 (63,5)	1162 (62,2)	

Em negrito valores de p estatisticamente significantes

Tabela 3 - Características socioeconômicas e clínico-tumorais associadas à idade jovem (≤ 40 anos) ao diagnóstico do câncer de mama

IDADE JOVEM Variáveis	Análise bruta			Análise ajustada		
	OR	IC95%	p-valor	OR	IC95%	p-valor
Raça / cor da pele						
Não branca	1,23	0,92-1,66	0,164	—	—	—
Branca		Referência				
Anos de estudo						
8 anos ou mais	2,21	1,60-3,04	<0,001	2,38	1,70-3,32	<0,001
0 a 7 anos		Referência				
Local de residência						
Capital do estado do RJ	1,47	1,09-1,98	0,011	1,55	1,14-2,12	0,006
Interior do estado do RJ		Referência				
Estado Conjugal						
Com companheiro	1,38	1,02-1,85	0,035			
Sem companheiro		Referência				
Etilismo						
Sim	1,10	0,80-1,51	0,560	—	—	—
Nunca		Referência				
Tabagismo						
Sim	0,52	0,37-0,74	<0,001	0,52	0,37-0,75	<0,001
Nunca		Referência				
Tipo histológico						
Carcinoma Ductal Invasivo	1,85	1,09-3,14	0,023	—	—	—
Outros		Referência				
Grau histológico						
Grau 3	1,62	0,91-2,88	0,098	—	—	—
Grau 2	1,45	0,81-2,62	0,213	—	—	—
Grau 1		Referência				
Estadiamento Clínico						
> IIA	1,54	1,13-2,11	0,006	1,43	1,03-1,98	0,031
≤ IIA		Referência				
Subtipos moleculares						
Triplo negativo	2,17	1,50-3,12	<0,001	1,91	1,30-2,81	0,001
HER2	1,05	0,61-1,80	0,860	1,05	0,60-1,82	0,866
Luminal B	1,57	1,01-2,46	0,047	1,45	0,90-2,34	0,122
Luminal A		Referência				

RJ= Rio de Janeiro; OR=Odds Ratio; IC= Intervalo de Confiança
Em negrito valores de p estatisticamente significantes

Tabela 4 - Análise univariada da associação entre subtipos moleculares e o estadió clínico da doença em mulheres jovens e não jovens

Variáveis	TOTAL			JOVENS			NÃO JOVENS		
	Estádio > IIA	Estádio ≤ IIA	p-valor	Estádio > IIA	Estádio ≤ IIA	p-valor	Estádio > IIA	Estádio ≤ IIA	p-valor
	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	
	1028 (55,6)	821 (44,4)		124 (64,9)	67 (35,1)		904 (54,5)	754 (45,5)	
Raça / cor da pele									
Não Branca	506 (49,3)	331 (40,4)	<0,001	65 (52,4)	30 (44,8)	0,364	441 (48,9)	301 (40,0)	<0,001
Branca	520 (50,7)	488 (59,6)		59 (47,6)	37 (55,2)		461 (51,1)	451 (60,0)	
Anos de estudo									
< 8 anos	498 (48,6)	352 (42,9)	0,016	43 (35,0)	13 (19,4)	0,030	455 (50,5)	339 (45,0)	0,030
≥ 8 anos	526 (51,4)	468 (57,1)		80 (65,0)	54 (80,6)		446 (49,5)	414 (55,0)	
Local de residência									
Capital do estado do RJ	612 (59,5)	529 (64,4)	0,034	67 (54,0)	37 (55,2)	0,880	545 (60,3)	492 (65,3)	0,042
Interior do estado do RJ	416 (40,5)	292 (35,6)		57 (46,0)	30 (44,8)		359 (39,7)	262 (34,7)	
Estado conjugal									
Sem companheiro	556 (54,2)	427 (52,1)	0,373	59 (47,6)	30 (44,8)	0,762	497 (55,1)	397 (52,7)	0,347
Com companheiro	470 (45,8)	393 (47,9)		65 (52,4)	37 (55,2)		405 (44,9)	356 (47,3)	
Tipo histológico									
Carcinoma Ductal Invasivo	907 (88,2)	694 (84,5)	0,023	116 (93,5)	60 (89,6)	0,400	791 (87,5)	634 (84,1)	0,047
Outros	121 (11,8)	127 (15,5)		8 (6,5)	7 (10,4)		113 (12,5)	120 (15,9)	
Grau histológico									
Grau 3	68 (8,8)	123 (17,4)	<0,001	54 (54,5)	30 (49,2)	<0,001	343 (51,2)	293 (45,3)	<0,001
Grau 2	305 (39,6)	262 (37,0)	<0,001	39 (39,4)	22 (36,1)	<0,001	266 (39,6)	240 (37,1)	<0,001
Grau 1	397 (51,6)	323 (45,6)		6 (6,1)	9 (14,8)		62 (9,2)	114 (17,6)	

RJ= Rio de Janeiro

Em negrito valores de p estatisticamente significantes

Tabela 5 - Análise múltipla da associação entre subtipos moleculares e estadios clínicos em mulheres jovens, não jovens e no total da população de estudo.

Subtipos moleculares	Estadio >IIA	Estadio ≤ IIA	Análise Bruta			Análise Ajustada		
	N (%)	N (%)	OR	IC95%	p-valor	OR	IC95%	p-valor
Jovens*	111 (64,9)	60 (35,1)						
Triplo negativo	41 (33,1)	7 (10,4)	5,19	2,13-12,68	<0,001	5,45	1,88-15,84	0,002
HER2	12 (9,7)	5 (7,5)	2,13	0,70-6,48	0,184	2,05	0,58-7,22	0,266
Luminal B	18 (14,5)	8 (11,9)	1,99	0,79-5,01	0,141	2,29	0,86-6,09	0,097
Luminal A	53 (42,7)	47 (70,1)		Referência			Referência	
Não Jovens**	917 (54,6)	761 (45,4)						
Triplo negativo	174 (19,2)	76 (10,1)	2,47	1,83-3,31	<0,001	2,30	1,63-3,26	<0,001
HER2	113 (12,5)	58 (7,7)	2,10	1,49-2,95	<0,001	1,84	1,24-2,73	0,002
Luminal B	112 (12,4)	76 (10,1)	1,59	1,16-2,18	0,004	1,50	1,05-2,14	0,026
Luminal A	505 (55,9)	544 (72,1)		Referência			Referência	
População Total***	1028 (55,6)	821 (44,4)						
Triplo negativo	215 (20,9)	83 (10,1)	2,74	2,08-3,62	<0,001	2,57	1,85-3,57	<0,001
HER2	125 (12,2)	63 (7,7)	2,10	1,52-2,91	<0,001	1,82	1,25-2,66	0,002
Luminal B	130 (12,6)	84 (10,2)	1,64	1,22-2,21	0,001	1,60	1,15-2,24	0,005
Luminal A	558 (54,3)	591 (72,0)		Referência			Referência	

* Ajustada por anos de estudo e grau histológico

** Ajustada por anos de estudo, raça/cor e grau histológico.

***Ajustada por raça/cor e grau histológico, anos de estudo, tipo histológico e local de residência.

Em negrito valores de p estatisticamente significantes

4.5 DISCUSSÃO

A análise de 1869 casos de câncer de mama identificados a partir do Registro Hospitalar de Câncer de uma unidade de referência do estado do Rio de Janeiro mostrou haver associação entre os subtipos moleculares e o estadiamento clínico da doença. Tomando como grupo de comparação o subtipo luminal A, observou-se que no grupo de mulheres jovens houve maior chance de diagnóstico em estádios avançados naquelas classificadas com subtipo triplo negativo, enquanto entre as não jovens houve associação com todos os subtipos moleculares, sendo essa maior nos casos triplo negativos, seguidos dos grupos com superexpressão de HER2 e luminal B.

A definição de “mulher jovem” na literatura científica tem variado, sendo relatado, na maioria dos estudos, como mulheres com menos de 35 ou 40 anos (FREDHOLM *et al.*, 2009; HUGHES, 2008; HARTMANN; REIMER; GERBER, 2011). O prognóstico reservado descrito para essas mulheres tem relação com algumas características biológicas como: uma maior fração de proliferação, pouca diferenciação celular, maior invasão linfonodal, além de apresentarem tumores maiores com massa palpável (FREDHOLM *et al.*, 2009; HUGHES, 2008; HARTMANN; REIMER; GERBER, 2011). Algumas características encontradas nas mulheres jovens puderam ser confirmadas no presente estudo, como a maior prevalência de tumores diagnosticados com estadiamento avançado, grau histológico 3, carcinoma ductal infiltrante, além de maior frequência de tumores maiores que 5cm e com comprometimento linfonodal, caracterizando comportamento mais agressivo da doença.

O estadiamento clínico é um elemento de extrema importância para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que promovam resultado clínico cada vez mais favorável. O estadiamento da doença pode ser influenciado por fatores como o tipo do tumor, subtipos moleculares, determinantes do microambiente, suscetibilidade genética, polimorfismos, idade jovem ao diagnóstico, fatores reprodutivos, fatores socioeconômicos, acesso a programas de rastreamento mamográfico, diferenças étnicas e culturais (VERMA *et al.*, 2012). No presente estudo 63,1% das mulheres jovens foram diagnosticadas com estadiamento avançado. Em estudo retrospectivo realizado na Índia com 507 casos, 55% das mulheres com idade inferior a 40 anos foram diagnosticadas nos estadiamentos III e IV, enquanto nas com idade superior a 40 anos a frequência foi de 21% (THANGJAM *et al.*, 2014).

Em estudo americano com 3596 mulheres com idade menor ou igual a 40 anos foi observado doença em estadio mais avançado, tumores de maior tamanho e de pior prognóstico

(BHARAT *et al.*; 2009). É importante lembrar que no Brasil, o rastreamento mamográfico é recomendado a cada 2 anos para mulheres entre 50 a 69 anos, não contemplando, portanto, a população mais jovem (LEE *et al.*, 2012). Embora neste estudo 63% das mulheres em idade jovem tenham tido tumores mais avançados, não existem evidências do benefício do rastreamento nessa faixa etária. Provavelmente as características biológicas desfavoráveis destes tumores associam-se a maior agressividade, como nos tumores triplo negativos e propiciam o crescimento mais rápido do tumor (LEE, HAN, 2014).

Embora admita-se maior precisão e relevância da classificação molecular do câncer de mama baseada nos resultados dos RE, RP, HER2 e Ki67, obtidos por meio do estudo de *microarrays* de DNA, os custos referentes a estes procedimentos impedem sua ampla utilização, sobretudo nos países em desenvolvimento (DOWSETT *et al.*, 2013). Durante o presente estudo a expressão do Ki67 não era analisada como rotina na Instituição, dificultando a classificação dos tumores luminais em A e B. Tem-se preconizado a utilização de perfis moleculares aproximados, com base nos resultados de RE, RP e HER2, obtidos pelo estudo imunohistoquímico, o que foi adotado como alternativa (CAREY *et al.*, 2006; DOWSETT *et al.*, 2013). Entretanto, Carey e colaboradores admitiram como possível limitação trazida pelo não uso do Ki67 a subclassificação do subtipo luminal B, já que somente 30 a 40% desses casos expressam HER2 (CAREY *et al.*, 2006).

No presente estudo o subtipo luminal A (62,2%) foi o mais frequente, seguido dos subtipos triplo negativo (16,1%), luminal B (11,6%) e superexpressão de HER2 (10,1%). Estudo brasileiro realizado no estado de Minas Gerais apresentou resultados similares (SALLES *et al.*, 2009). Já em estudo realizado no Peru aproximadamente metade dos casos foram classificados em luminal A, seguidos de triplo negativo, Her2-neu enquanto o menos frequente foi o subtipo luminal B (VALLEJOS *et al.*, 2010). Estudos prévios relatam distribuição de frequência dos subtipos moleculares diferente da encontrada neste estudo, sendo os subtipos luminais os mais frequentes seguidos do triplo negativo e HER2 (KWAN *et al.*, 2009; CALDARELLA *et al.*, 2011; CALDARELLA *et al.*, 2013; PUIG-VIVES *et al.*, 2013). Alguns achados foram detectados em estudos realizados na Suécia, Espanha e na China onde a frequência da amplificação de Her2 supera a de triplo negativo (ZHOU, 2013; WANG, 2014; IRIGOUYEN *et al.*, 2011).

Quando observada a frequência em relação à idade, a ordem de frequência dos subtipos moleculares é a mesma que a da população total, porém é observado entre mulheres jovens um percentual elevado (24,4%) do subtipo triplo negativo, corroborando achados de outro

estudo brasileiro (CARVALHO *et al.*, 2010). Segundo Ithemelandu (2007) o tumor triplo negativo é mais prevalente em mulheres com menos de 35 anos, e juntamente com o HER2 positivo (HER2 +/ ER- e PR-) são considerados mais agressivos que os demais subtipos moleculares (IHEMELANDU *et al.*, 2007).

Na análise ajustada, as mulheres jovens com subtipo triplo negativo apresentaram 5,45 vezes mais chance de serem diagnosticadas com estadiamento avançado em relação aquelas com o subtipo luminal A (OR=5,45 IC 95% 1,88-15,84). Entretanto, nas mulheres acima de 40 anos, em comparação ao subtipo luminal A, todos os demais subtipos foram estatisticamente associados ao estadiamento avançado. Morrison e colaboradores (2012) encontraram resultados similares ao avaliar a relação entre os subtipos moleculares e a idade, concluindo que os subtipos triplo negativo e luminal B apresentam características agressivas em jovens quando comparadas com as mais velhas (MORRISON *et al.*, 2012). Um estudo utilizando 542 casos diagnosticados entre 2006-2010 em Oman encontrou estadiamentos mais avançados (III e IV) no subtipo com superexpressão de HER2, porém maior mortalidade no subtipo triplo negativo (MHEDI *et al.*, 2014). Potecã e colaboradores (2014) analisaram as variáveis clinicopatológicas de 250 casos encontrando maior tamanho tumoral, alto grau histológico, maior acometimento linfonodal e tumores em estadiamento mais avançado (III e IV) no subtipo molecular triplo negativo (POTECÃ *et al.*, 2014). Ni e colaboradores (2014) avaliaram 633 pacientes e identificaram o estadiamento TNM, o grau histológico, presença de infiltrado linfocítico leve e os subtipos moleculares triplo negativo e HER2 como fatores de risco independentes para recorrência da doença (Ni *et al.*, 2014). No estudo de Li e colaboradores (2013) apesar haver associação entre o subtipo triplo negativo e o maior tamanho tumoral, maior acometimento linfonodal e maiores graus histológicos, não se observou diferença no estadiamento clínico e patológico entre mulheres com tumor triplo negativo (LI *et al.*, 2013). Kuo e colaboradores (2012) analisaram a expressão gênica e a recorrência de doença por meio da análise de *microarrays* de DNA em 157 carcinomas invasores de mama, encontrando um conjunto de 45 genes preditores para recorrência do câncer de mama em tumores triplo-negativos em estágio inicial (KUO *et al.*, 2012).

Algumas limitações devem ser consideradas na interpretação de nossos dados. Trata-se de um estudo de base hospitalar retrospectivo, apresentando algumas perdas de informação principalmente no que se diz respeito aos dados socioeconômicos. As variáveis referentes ao tumor foram coletadas de prontuário eletrônico tendo em vista minimizar esse viés. Por não se tratar de rotina institucional no período do estudo, houve a ausência de informações do marcador de proliferação celular Ki67. Também não foi possível obter informações

importantes para o estudo do câncer de mama em mulheres jovens como idade da menarca, uso de contraceptivos orais, nuliparidade e uma história familiar de câncer detalhada.

Entretanto, este estudo tem como potencialidade o fato de permitir o melhor conhecimento da população brasileira, permitindo a discussão de estratégias nos níveis de atenção secundária e terciária da saúde, além disso, foi realizado em uma única instituição em apenas dois anos, reduzindo a interferência da incorporação de novos conhecimentos ou novas tecnologias no prognóstico das mulheres.

4.6 CONCLUSÃO

Os fatores independentes relacionados à idade jovem foram maior escolaridade, menor frequência de tabagistas, estadiamento avançado e o subtipo molecular triplo-negativo. O subtipo molecular triplo negativo mostrou-se associado ao diagnóstico em estadiamento avançado independentemente da idade da paciente. Os subtipos luminal B e com superexpressão de HER2 estiveram associados ao diagnóstico em estadiamento avançado apenas entre as mulheres não jovens.

4.7 REFERÊNCIAS

ABRAHÃO, K.S, *et al.*, **Determinants of advanced staging in 87,969 Brazilian women with breast cancer.** Dados não publicados.

BHARAT A, *et al.* **Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women (< or =40 years) with breast cancer.** J Surg Oncol, v. 100, n. 3, p. 248-51, 2009.

CALDARELLA A, *et al.* **Female breast cancer status according to ER, PR and HER2 expression: a population based analysis.** Pathol Oncol Res, v. 17, n. 3, p. 753-8, 2011.

CALDARELLA A, *et al.* **Invasive breast cancer: a significant correlation between histological types and molecular subgroups.** J Cancer Res Clin Oncol, v. 139, n. 4, p.617-23, 2013.

CAREY LA, *et al.* **Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study.** JAMA, v. 295, n. 21, p. 2492-502, 2006.

CARVALHO LV, *et al.* **Molecular characterization of breast cancer in young Brazilian women.** Rev Assoc Med Bras, v. 56, n. 3, p.278-87, 2010.

CARVALHO FM, *et al.* **Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil.** BMC Womens Health, v. 29, p. 14:102, 2014.

CINTRA JR, *et al.* **Immunohistochemical profile and clinical-pathological variables in breast cancer.** Rev Assoc Med Bras, v. 58, n. 2, p. 178-87, 2012.

DOWSETT M, *et al.* **Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group.** J Natl Cancer Inst, v. 103, n. 22, p.1656-64, 2011.

DOWSETT M, *et al.* **Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy.** J Clin Oncol, v. 31, n. 22, p.2783-90, 2013.

ELKUM, N. *et al.* **Being 40 or younger is an independent risk factor for relapse in operable breast cancer patients: The Saudi Arabia experience.** BMC Cancer. v.7, p. 222, 2007.

FREDHOLM, H. *et al.* **Breast Cancer in Young Women: Poor Survival Despite Intensive Treatment.** PloS one. v. 4, n. 11, p. 7695, 2009.

GOLDHIRSCH A, *et al.* **Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011.** Ann Oncol, v. 22, n. 8, p.1736-47, 2011.

HARTMANN, S; REIMER, T; GERBER, B. **Management of Early Invasive Breast Cancer in Very Young Women (<35 years).** Clinical Breast Cancer. v. 11, n. 4, p. 196-203, 2011.

HUGHES, K.S. **Why Do We Believe that Breast Cancer in the Elderly is the Same a Breast Cancer in Young Women?** Drugs Aging. v. 25, n. 1, p. 47-48, 2008.

IHEMELANDU, C.U. *et al.* **Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: age-specific prevalence and survival.** Journal of Surgical Research. v. 143, n.1, 2007.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (BRASIL). **Estimativa 2014- Incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA 2013.

IRIGOYEN MA, *et al.* **Molecular subtypes of breast cancer: prognostic implications and clinical and immunohistochemical characteristics.** An Sist Sanit Navar, v. 34, n. 2, p. 219-33, 2011.

JIMOR, S. *et al.* **Breast cancer in women aged 35 and under: prognosis and survival.** The Royal College of Surgeons of Edinburgh. v. 47, n.5, p. 693-699, 2002.

KUO WH, *et al.* **Molecular characteristics and metastasis predictor genes of triple-negative breast cancer: a clinical study of triple-negative breast carcinomas.** PLoS One. 2012;7(9):e45831. doi: 10.1371/journal.pone.0045831. Epub 2012 Sep 25.

KWAN ML, *et al.* **Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors.** Breast Cancer Res. 2009;11(3):R31. doi: 10.1186/bcr2261. Epub 2009 May 22.

LEE BL, *et al.* **Breast cancer in Brazil: present status and future goals.** Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):e95-e102. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70323-0.

LEE HB, HAN W. **Unique features of young age breast cancer and its management.** J Breast Cancer, v. 17, n. 4, p.301-7, 2014.

LI CY, *et al.* **Clinicopathological and prognostic characteristics of triple- negative breast cancer (TNBC) in Chinese patients: a retrospective study.** Asian Pac J Cancer Prev, v. 14, n. 6, p. 3779-84, 2013.

MEHDI, I, *et al.* **Breast cancer molecular subtypes in oman: correlation with age, histology, and stage distribution - analysis of 542 cases.** Gulf J Oncolog, v. 1, n. 15, p. 38-48, 2014.

MORAES, A.B *et al.* **Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria Rio Grande do Sul, Brasil.** Caderno de Saúde Pública, v. 22, n. 10, p. 2219-2228, 2006.

MORRISON DH, *et al.* **Tumour biomarker expression relative to age and molecular subtypes of invasive breast cancer.** Br J Câncer, v. 107, n. 2, p.382-7, 2012.

NI YB, *et al.* **A novel morphologic-molecular recurrence predictive model refines traditional prognostic tools for invasive breast carcinoma.** Annals of Surgery Oncology, v. 21, n. 9, p. 2928-33, 2014.

PRAT. A, *et al.* **Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer.** J Clin Oncol, v. 31, n. 2, p. 203-9, 2012.

PEROU CM, *et al.* **Molecular portraits of human breast tumours.** Nature. v. 406, n. 6797, p. 747-52, 2000.

POTECĂ T, *et al.* **The many faces of triple negative breast cancer.** *Chirurgia (Bucur)*, v. 109, n. 4, p. 471-9, 2014.

PUIG-VIVES M, *et al.* **Distribution and prognosis of molecular breast cancer subtypes defined by immunohistochemical biomarkers in a Spanish population-based study.** *GynecolOncol*, v. 130, n. 3, p. 609-14, 2013.

SALLES, M.A.; *et al.*, **Contribuição da imuno-histoquímica na avaliação de fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama e no diagnóstico de lesões mamárias.** *J Bras Patol Med Lab*, v. 45, n. 3, p. 213-222, 2009.

SØRLIE T. **Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities.** *Eur J Cancer*, v. 40, n. 18, p. 2667-75, 2004.

SØRLIE T, *et al.* **Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications.** *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 98, n. 19, p. 10869-74, 2001.

SU, Y, *et al.*, **Distinct distribution and prognostic significance of molecular subtypes of breast cancer in Chinese women: a population-based cohort study.** *BMC Câncer*, v. 11, p.292, 2011.

THANGJAM S, LAISHRAM RS, DEBNATH K. **Breast carcinoma in young females below the age of 40 years: A histopathological perspective.** *South Asian J Cancer*, v.3, n.2, p.97-100, 2014.

VALLEJOS CS, *et al.* **Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database.** *Clin Breast Cancer*, v. 10, n. 4, p 294-300, 2010.

VERMA R, *et al.* **Pathological and epidemiological factors associated with advanced stage at diagnosis of breast cancer.** *British Medical Bulletin* 2012;103:129–145. doi:10.1093/bmb/lds018

VIALE G, *et al.* **Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer.** *J Natl Cancer Inst*, v.

100, n.3, p.207-12, 2008.

WANG CH, LI JZ, ZHANG W. **Breast cancer molecular subtypes of Uygur and Han in Xinjiang of China.** Int J Clin Exp Med, v. 7, n. 4, p.1116-21, 2014.

ZHOU, W. *et al.* **Molecular subtypes in ductal carcinoma in situ of the breast and their relation to prognosis: a population-based cohort study.** BMC Cancer, v.13, p.512, 2013.

Sobrevida global e livre de doença de mulheres jovens com câncer de mama de acordo com subtipos moleculares

Overall survival and disease-free survival of young women with breast cancer according to molecular subtypes

Karen de Souza Abrahão: Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva (INCA)

Suzana Sales de Aguiar - Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva (INCA)

Letícia Lima de Oliveira- Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva (INCA)

Anke Bergmann (Co-orientadora) - Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva (INCA); Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM)

Luiz Claudio Santos Thuler (Orientador) - Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva (INCA); Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

5.1 RESUMO

Introdução: O câncer de mama é o mais incidente entre as mulheres no mundo, sendo cada vez mais frequente sua ocorrência em mulheres jovens. O subtipo molecular triplo negativo é frequentemente encontrado em jovens, estando relacionado a pior prognóstico da doença. Dessa forma, o estudo teve por objetivo avaliar a sobrevida de mulheres jovens por subtipos moleculares do câncer de mama. **Métodos:** Foi realizado um estudo de coorte em mulheres com câncer de mama (Classificação Internacional de Doença para Oncologia 3ª ed. - C50), na faixa etária de 18 a 40 anos, diagnosticadas e tratadas entre os anos de 2008 e 2009. As pacientes foram identificadas a partir do Registro Hospitalar de Câncer. Os dados referentes ao laudo histopatológico e imunohistoquímico do tumor foram coletados do prontuário eletrônico e, quando necessário, complementados com os dados disponíveis no prontuário hospitalar físico. A análise estatística descritiva utilizou medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis contínuas, e determinação de distribuição de frequência para as variáveis categóricas. A avaliação exploratória de sobrevida foi efetuada utilizando-se o método de Kaplan-Meier. A comparação entre os estratos de uma mesma amostra foi realizada por meio do teste de *log-rank*, admitindo-se nível de significância estatística de 5%. Para análise múltipla, foi utilizado o modelo de regressão de Cox por meio do método *Stepwise Forward*, sendo incluídas todas as variáveis que apresentaram valor de $p < 0,20$ na análise univariada. Foi utilizado o programa estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 21.0.0. **Resultados:** Foram incluídas no estudo 196 mulheres. Em relação ao subtipo molecular, a sobrevida global e livre de doença foi menor no subtipo triplo negativo quando comparado com os demais. No modelo de regressão de Cox, após ajuste, encontrou-se risco de 1,98 vezes maior de morrer (HR=1,98; IC95% 1,17-3,35 $p= 0,011$) entre as pacientes com subtipo triplo negativo quando comparadas as que apresentavam outros subtipos moleculares. Em relação à sobrevida livre de doença, após ajuste, houve perda da significância estatística para o subtipo triplo negativo (HR=1,28, IC95% 0,67-2,47 $p=0,455$). **Conclusão:** O subtipo molecular triplo negativo foi considerado como um fator independente para uma pior sobrevida nas mulheres jovens com câncer de mama corroborando os dados da literatura científica.

5.2 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o mais incidente entre as mulheres no mundo, representando 25% de todos os casos de câncer, sendo a maior causa de morte por câncer entre as mesmas. Segundo as estimativas brasileiras para o ano de 2015 são esperados 57.120 casos novos de câncer de mama. Embora quando diagnosticado de forma precoce tenha alto percentual de cura, as taxas de mortalidade no Brasil permanecem elevadas (INCA, 2013). O aumento da idade continua sendo um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama (SHAH *et al.*, 2014). Entretanto, é cada vez mais frequente a ocorrência do câncer de mama em mulheres jovens. Em estudo realizado em Goiânia (Brasil) houve aumento de 120% na incidência da doença em mulheres até 39 anos (2,89/100.000 em 1988 para 6,37/100.000 em 2003) (FREITAS JR *et al.*, 2010).

É comum encontrar nesse grupo de mulheres a ocorrência de tumores mais agressivos, demandando condutas terapêuticas mais invasivas, levando ao aumento nas taxas de recidiva e a pior sobrevida (CANCELLO *et al.*, 2010; PRONZATO *et al.*, 2010). A agressividade do câncer de mama em jovens pode ter relação com algumas características biológicas do tumor tais como: maior fração de proliferação, pouca diferenciação celular e maior invasão linfonodal (FREDHOLM *et al.*, 2009; HARTMANN; REIMER; GERBER, 2011). Além desses fatores, esse câncer é mais frequentemente associado a fatores hereditários e genéticos, podendo ocorrer tumores com morfologias semelhantes, porém com perfis moleculares diferenciados, não detectáveis ao exame histopatológico (DUTRA *et al.*, 2009).

O pior prognóstico das mulheres jovens pode também estar relacionado à apresentação de subtipos moleculares mais agressivos, como os tumores triplo negativos e com superexpressão de HER2 que são predominantes em mulheres com idade inferior a 40 anos (IHEMELANDU *et al.*, 2007; ASSI *et al.*, 2013). Segundo um estudo europeu realizado com 2970 mulheres, pacientes muito jovens (≤ 35 anos) com subtipos moleculares luminal B, HER2 e triplo negativo tiveram pior sobrevida livre de doença e mulheres com os subtipos luminal B e triplo negativo apresentaram risco cerca de 2 vezes maior de morrer quando comparadas às mulheres mais velhas (CANCELLO *et al.*, 2010).

Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar a sobrevida de mulheres jovens, tratadas em um único centro oncológico, de acordo com os subtipos moleculares do câncer de mama.

5.3 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte em mulheres diagnosticadas com câncer de mama (3ª edição da Classificação Internacional de Doenças para Oncologia CID-O3 - C50) tratadas em um único centro de referência em oncologia (Hospital do Câncer III / INCA), entre os anos de 2008 e 2009.

Foram identificadas mulheres na faixa etária de 18 a 40 anos pelo Registro Hospitalar de Câncer (RHC), sendo excluídas mulheres com diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* (N=37) ou câncer prévio (N=3). Os dados referentes ao laudo histopatológico e imunohistoquímico do tumor e ao óbito foram coletados do prontuário eletrônico e, quando necessário, complementados com os dados disponíveis no prontuário hospitalar físico. Foram analisadas as seguintes variáveis sociodemográficas: raça/cor da pele auto-referida categorizada em branca e outras; nível educacional agrupado em < 8 anos e \geq 8 anos de estudo; estado marital considerado com companheiro (mulheres casadas ou em união estável) e sem companheiro (viúvas, divorciadas e solteiras); local de residência classificado em capital e interior do Estado do Rio de Janeiro; tabagismo e elitismo (sim ou nunca).

Das variáveis clínicas foram consideradas o tipo histológico (Carcinoma ductal infiltrante e outros, conforme a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia [CID-O]; o grau histológico de Elston (graus 1, 2 e 3); o estadiamento clínico ao diagnóstico, definido pela Classificação de Tumores Malignos (TNM), sendo agrupado em duas categorias: inicial (\leq IIA) e avançado ($>$ IIA), receptores de estrôgenio (RE), receptores de progesterona (RP) e a superexpressão de HER2 (classificados em sim ou não). Os subtipos moleculares foram classificados em triplo negativo (RE-, RP- e HER2) e outros. Além disso, foi calculado o Índice Prognóstico de Nottingham (IPN) para as mulheres que foram submetidas a tratamento cirúrgico e as com informação de tamanho do tumor, grau histológico e número de linfonodos positivos, utilizando a seguinte fórmula: tamanho do tumor em cm \times 0,2 + grau histológico (1-3) + número de linfonodos positivos (1: 0 positivos, 2: 1-3 positivos e 3: $>$ 3 positivos) (KURSHUMLIU, *et al.*, 2014).

O tempo de sobrevida global foi definido como o intervalo entre a data do diagnóstico colhida pelo RHC e a data do óbito. O tempo de sobrevida livre de doença para os casos com estadio clínico \leq 3B foi obtido pela subtração da data da realização do exame de confirmação de recidiva ou metástase e a data do diagnóstico de câncer. Foram excluídos desta análise os casos com metástase nos 6 primeiros meses após o diagnóstico de câncer de mama. Nos casos de perda de seguimento, foi considerada a data da última informação registrada em prontuário.

Para a análise dos dados foi utilizado o programa estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 21.0.0.0 (São Paulo, Brasil). Foi realizada análise descritiva da população do estudo utilizando medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis contínuas (idade e tempo de seguimento), e determinação de distribuição de frequência para as variáveis categóricas. A avaliação exploratória de sobrevida foi efetuada utilizando-se o método de Kaplan-Meier. A comparação entre os estratos de uma mesma amostra foi realizada por meio do teste de *log-rank*, admitindo-se nível de significância estatística de 5%. Para análise múltipla, foi utilizado o modelo de regressão de Cox, por meio do método *Stepwise Forward*, sendo incluídas todas as variáveis que apresentaram valor de $p < 0,20$ na análise univariada. O IPN não foi incluído no modelo por contemplar apenas as mulheres que foram submetidas a tratamento cirúrgico. Permaneceram no modelo final as variáveis com valor de $p < 0,05$.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva de acordo com a resolução CNS nº466/12 sob o número 128/11.

5.4 RESULTADOS

Foram incluídas no estudo 196 mulheres diagnosticadas com câncer de mama no período de 2008 e 2009, com idade menor ou igual a 40 anos. Ao diagnóstico, a média de idade das mulheres jovens foi de 34,5 anos (DP \pm 4,17). A maioria apresentou 8 ou mais anos de estudo (70,3%), residiam na capital do estado do Rio de Janeiro (53,1%), tinham companheiro (54,1%), não tinham hábitos tabagistas e etilistas (76,3% e 67,5%, respectivamente). Em relação às características clínicas, a maioria foi diagnosticada com estadiamento avançado (64,9%) e com carcinoma ductal invasivo (91,8%) de alto grau (53,0%). Os receptores hormonais de estrogênio e progesterona foram predominantemente positivos (65,3% e 57,1%, respectivamente) e em contrapartida a superexpressão de HER2 foi mais frequentemente negativa (77,0%) (Tabela 1).

As mulheres foram acompanhadas por um período mediano de 57,8 meses (1,35-60,0). A sobrevida global em 3 anos foi de 76,5% e em 5 anos de 68,3%. Foi observada pior sobrevida global (Tabela 2) para mulheres com menor nível educacional, que apresentaram maior tamanho do tumor, comprometimento linfonodal, estadiamento avançado ao diagnóstico, com receptor hormonal negativo para estrogênio e progesterona, e subtipo molecular triplo negativo.

A sobrevida livre de doença em 3 anos foi 77,3% e em 5 anos 64,0%, apresentando menor probabilidade de recidiva ou metástase os tumores de menor tamanho, com ausência de comprometimento linfonodal, estadiamento clínico inicial, receptor de estrogênio positivo e outros subtipos moleculares (Tabela 3). O índice prognóstico de Nottingham classificado em bom/regular teve relação com melhor sobrevida global ($p < 0,001$) (Tabela 4).

Em relação ao subtipo molecular, a sobrevida global e a sobrevida livre de doença foi menor no subtipo triplo negativo quando comparado com os demais (Figuras 1 e 2). No modelo de regressão de Cox (Tabela 5), mulheres com subtipo triplo negativo tiveram um risco 2,85 vezes maior de morrer (IC95% 1,70-4,78 $p < 0,001$) quando comparadas aos outros subtipos. Após ajuste por estadiamento clínico e tipo histológico, estas apresentaram risco de 1,98 (HR=1,98; IC95% 1,17-3,35 $p = 0,011$). No modelo de sobrevida livre de doença (Tabela 5) o subtipo triplo negativo apresentou risco 1,92 maior de recidiva ou metástase à distância (HR=1,92; IC95% 1,08-3,40 $p = 0,026$), porém quando ajustado por estadiamento clínico e grau histológico houve perda da significância estatística (HR=1,28, IC95% 0,67-2,47 $p = 0,455$).

Tabela 1 - Características sociodemográficas e clínicas da população de estudo (N=196)

Variáveis	N (%)
Idade	
18-34 anos	83 (42,3)
35-40 anos	113 (57,7)
Raça / cor da pele	
Branca	98 (50,0)
Não-branca	98 (50,0)
Anos de estudo	
< 8 anos	58 (29,7)
≥ 8 anos	137 (70,3)
Local de residência	
Capital do estado do RJ	104 (53,1)
Interior do estado do RJ	92 (46,9)
Estado conjugal	
Com companheiro	106 (54,1)
Sem companheiro	90 (45,9)
Etilismo	
Nunca	131 (67,5)
Sim	63 (32,5)
Tabagismo	
Nunca	148 (76,3)
Sim	46 (23,7)
Tamanho do tumor	
< 2,0 cm	29 (15,3)
2,0 a 5,0 cm	64 (33,9)
> 5,0 cm	96 (50,8)
Status linfonodal	
Negativo	74 (37,8)
Positivo	122 (62,2)
Estadiamento clínico	
≤ IIA	67 (35,1)
> IIA	124 (64,9)
Tipo histológico	
Carcinoma Ductal Invasivo	180 (91,8)
Outros	16 (8,2)
Grau histológico	
Baixo (1-2)	77 (47,0)
Alto (3)	87 (53,0)

Continuação tabela 1 - Características sociodemográficas e clínicas da população de estudo (N=196)

Variáveis	N (%)
Receptor de Estrogênio	
Negativo	68 (34,7)
Positivo	128 (65,3)
Receptor de Progesterona	
Negativo	84 (42,9)
Positivo	112 (57,1)
Superexpressão de HER2	
Negativo	151 (77,0)
Positivo	45 (23,0)
Subtipos moleculares	
Triplo negativo	51 (26,0)
Outros	145 (74,0)

Tabela 2 - Sobrevida global de mulheres jovens com câncer de mama de acordo com características clínicas e sociodemográficas (N=196)

Variáveis	Eventos N (%)	Sobrevida 3 anos (%)	Sobrevida 5 anos (%)	p-valor
Idade				
18-34 anos	27 (32,5)	78,1	66,0	0,739
35-40 anos	32 (28,3)	75,2	70,2	
Raça / cor da pele				
Branca	26 (26,6)	80,3	72,1	0,229
Não-branca	33 (33,7)	72,6	64,5	
Anos de estudo				
< 8 anos	23 (39,6)	66,3	58,4	0,030
≥ 8 anos	35 (25,5)	81,3	73,0	
Estado conjugal				
Com companheiro	33 (31,1)	74,9	67,3	0,736
Sem companheiro	26 (28,9)	78,3	69,6	
Etilismo				
Nunca	38 (29,0)	78,9	69,2	0,907
Sim	20 (31,7)	72,7	67,3	
Tabagismo				
Nunca	43 (29,0)	78,4	69,2	0,696
Sim	15 (32,6)	71,5	66,7	
Tamanho do tumor				
< 2,0 cm	1 (11,1)	100,0	96,4	<0,001
2,0 a 5,0 cm	9 (14,1)	93,5	84,6	
> 5,0 cm	48 (50,0)	57,5	47,8	
Status linfonodal				
Negativo	5 (6,8)	97,3	92,6	<0,001
Positivo	54 (44,3)	63,5	53,3	
Estadiamento clínico				
≤ IIA	3 (2,4)	100,0	95,0	<0,001
> IIA	55 (82,1)	63,2	52,7	
Tipo histológico				
Carcinoma Ductal Invasivo	57 (31,7)	75,6	66,7	0,172
Outros	2 (12,5)	86,7	86,7	
Grau histológico				
Baixo (1-2)	18 (23,4)	81,5	75,7	0,117
Alto (3)	31 (35,6)	73,3	62,5	

Continuação tabela 2 - Sobrevida global de mulheres jovens com câncer de mama de acordo com características clínicas e sociodemográficas (N=196)

Variáveis	Eventos N (%)	Sobrevida 3 anos (%)	Sobrevida 5 anos (%)	p-valor
Receptor de Estrogênio				
Negativo	29 (42,6)	60,4	55,2	0,002
Positivo	30 (23,4)	84,9	75,2	
Receptor de Progesterona				
Negativo	35 (41,7)	60,8	56,6	0,001
Positivo	24 (21,4)	88,1	77,2	
Superexpressão de HER2				
Negativo	50 (33,1)	75,0	65,3	0,111
Positivo	9 (20,0)	81,4	78,7	
Subtipos moleculares				
Triplo negativo	26 (51,0)	53,7	46,7	<0,001
Outros	33 (22,8)	84,5	75,9	

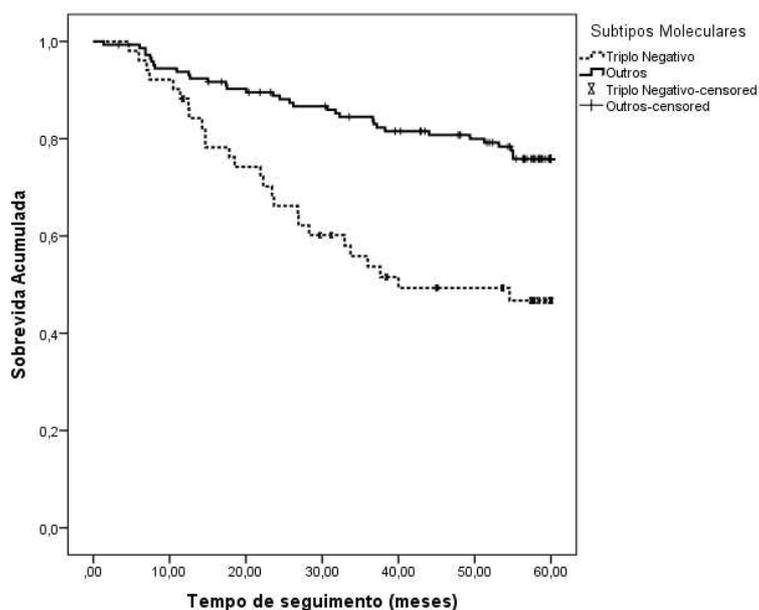


Figura 1 - Sobrevida global de mulheres jovens com câncer de mama conforme o subtipo molecular

Tabela 3 - Sobrevida livre de doença de mulheres jovens com câncer de mama de acordo com características clínicas e sociodemográficas (N=165)

Variáveis	Eventos N(%)	SLD 3 anos (%)	SLD 5 anos (%)	p-valor
Idade				
18-34 anos	25 (36,2)	73,4	62,2	0,567
35-40 anos	30 (31,2)	77,8	65,1	
Raça / cor da pele				
Branca	30 (35,3)	77,2	62,7	0,768
Não-branca	25 (31,2)	77,4	65,4	
Anos de estudo				
< 8 anos	17 (36,2)	70,7	60,3	0,376
≥ 8 anos	37 (31,6)	80,6	65,9	
Estado conjugal				
Com companheiro	28 (31,5)	77,6	65,5	0,728
Sem companheiro	27 (35,5)	77,0	62,3	
Etilismo				
Nunca	35 (32,1)	79,6	64,2	0,580
Sim	20 (36,4)	72,3	62,5	
Tabagismo				
Nunca	39 (31,4)	79,6	65,4	0,255
Sim	16 (40,0)	69,3	58,3	
Tamanho do tumor				
< 2,0 cm	4 (13,8)	96,4	85,6	<0,001
2,0 a 5,0 cm	12 (19,7)	88,3	79,0	
> 5,0 cm	39 (53,4)	57,3	39,5	
Status linfonodal				
Negativo	10 (14,7)	94,0	84,3	<0,001
Positivo	45 (46,4)	62,6	48,6	
Estadiamento clínico				
≤ IIA	8 (12,1)	96,9	86,9	<0,001
> IIA	47 (47,5)	63,5	47,2	
Tipo histológico				
Carcinoma Ductal Invasivo	52 (34,0)	76,1	63,2	0,386
Outros	3 (25,0)	91,7	72,9	
Grau histológico				
Baixo (1-2)	17 (26,6)	84,0	71,8	0,073
Alto (3)	30 (38,0)	70,8	58,7	
Receptor de Estrogênio				
Negativo	23 (41,1)	61,8	55,4	0,026
Positivo	32 (29,4)	84,0	68,3	

Continuação tabela 3 - Sobrevida livre de doença de mulheres jovens com câncer de mama de acordo com características clínicas e sociodemográficas (N=165)

Variáveis	Eventos N(%)	SLD 3 anos (%)	SLD 5 anos (%)	p-valor
Receptor de Progesterona				
Negativo	26 (38,8)	66,9	57,4	0,070
Positivo	29 (29,6)	82,0	68,4	
Superexpressão de HER2				
Negativo	43 (33,9)	77,8	63,0	0,819
Positivo	12 (31,6)	75,7	66,9	
Subtipos moleculares				
Triplo negativo	17 (42,5)	58,6	51,9	0,023
Outros	38 (30,4)	81,1	67,6	

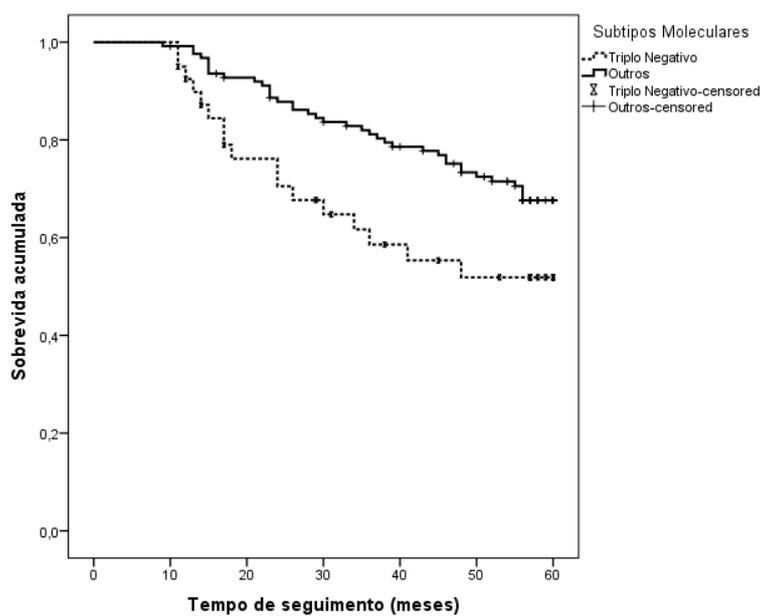


Figura 2 - Sobrevida livre de doença de mulheres jovens com câncer de mama conforme o subtipo molecular

Tabela 4 - Sobrevida global de mulheres jovens com câncer de mama de acordo com Índice Prognóstico de Nottingham*

Índice Prognóstico Nottingham	Pacientes N (%)	Eventos N (%)	Sobrevida 3 anos (%)	Sobrevida 5 anos (%)	Valor de p
Ruim	48 (36,6)	21 (43,7)	70,3	52,2	<0,001
Bom/Regular	83 (63,4)	8 (9,6)	96,3	89,8	

* Apenas para os pacientes submetidos a cirurgia (n= 131)

Tabela 5 - Modelo de regressão de Cox (bruta e ajustada) para sobrevida global e livre de doença de mulheres jovens com câncer de mama.

Subtipos moleculares	Análise Bruta			Análise Ajustada		
	HR	IC95%	Valor de p	HR	IC95%	Valor de p
Sobrevida Global*						
Triplo negativo	2,85	1,70-4,78	<0,001	1,98	1,17-3,35	0,011
Outros	referência			referência		
Sobrevida Livre de doença**						
Triplo negativo	1,92	1,08-3,40	0,026	1,28	0,67-2,47	0,455
Outros	referência			referência		

*Ajustada por estadiamento clínico e tipo histológico

**Ajustada por estadiamento clínico e grau histológico

Em negrito valores de p estatisticamente significantes

5.5 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como principal objetivo analisar a sobrevida e os fatores associados ao câncer de mama em mulheres jovens diagnosticadas em um único centro de referência para tratamento oncológico. Neste estudo a sobrevida global em mulheres menores de 40 anos mostrou-se significativamente menor em mulheres com estadiamento avançado da doença, com receptores de estrogênio e progesterona negativos e para aquelas classificadas como subtipo triplo negativo.

Em estudo que descreveu a população brasileira, com 12.869 casos diagnosticados entre 2000 e 2009, comparou mulheres jovens (< 40 anos), com muito jovens (<35 anos) observando que as mais jovens apresentaram tumores de maior tamanho, maior prevalência de axila positiva, diagnósticos mais avançados e pior resposta terapêutica (PINHEIRO *et al.*, 2013). Ainda não está totalmente elucidada a razão pela qual mulheres jovens apresentam pior sobrevida global e livre de doença quando comparadas às mais velhas (GNERLICH *et al.*, 2009). Esse prognóstico adverso tem sido justificado por uma combinação de fatores como atraso no diagnóstico, comportamento agressivo da doença e características biológicas desfavoráveis do tumor (KHEIRELSEID *et al.*, 2011).

Existe associação entre a idade e o risco de morte por câncer de mama nas mulheres com idade menor que 35 anos. Em um estudo realizado na Coreia, foram analisados dados do registro nacional, entre os anos de 1992 e 2001, encontrando risco suplementar de morte de 5% para cada ano de redução na idade, representado fator de risco para queda na sobrevida global e sobrevida livre de doença, risco esse que não foi encontrado nas mulheres com mais de 35 anos (HAN *et al.*, 2010). Em um estudo brasileiro foi encontrada uma frequência de óbitos 3 vezes maior em mulheres com menos de 40 anos quando comparada às com idade superior a 50 anos (CLAGNAN *et al.*, 2008).

Aproximadamente 10% das neoplasias mamárias têm pouca ou nenhuma expressão dos receptores hormonais de estrogênio e progesterona, além do HER2, sendo caracterizadas como triplo negativas e estando intimamente relacionadas à idade jovem (REIS-FILHO; TUTT, 2008). A falta de um receptor alvo reduz as estratégias terapêuticas, levando a um prognóstico desfavorável (LEE *et al.*, 2011). Em estudo Japonês com 109.277 mulheres com câncer de mama foi observada uma maior frequência de tumores com pouca resposta terapêutica como o subtipo triplo negativo e com superexpressão de Her2 nas mulheres jovens (<35 anos) (KATAOKA, 2014). Neste estudo, mulheres com idade inferior a 35 anos apresentaram maior percentual do subtipo triplo negativo quando comparadas às com 35 anos ou mais (34,9 e 19,5% respectivamente; $p < 0,015$) (dados não apresentados).

Liu e colaboradores (2014) avaliaram 216 pacientes com câncer de mama triplo negativo e compararam jovens (≤ 35 anos) com não-jovens (> 35 anos), observando que as mais jovens apresentaram estadiamentos mais avançados, mais linfonodos positivos, menor sobrevida livre de doença, além do status de metástase linfonodal como fator independente do risco de morrer, configurando um pior prognóstico nesse grupo (LIU *et al.*, 2014). Entretanto, em um estudo canadense de base populacional que selecionou mulheres com diagnóstico de câncer de mama com idade inferior a 50 anos, não foi observado efeito da idade nem na sobrevida global, tampouco na sobrevida livre de doença, nas pacientes com subtipo molecular triplo negativo (SHERIDAN *et al.*, 2014). Nossos resultados não apresentaram diferença estatisticamente significativa na sobrevida global de mulheres jovens e muito jovens.

Os tumores triplo negativos são mais predominantes em mulheres com menos de 35 anos, e juntamente com o duplo negativo (HER2 + e ER- e PR-) são considerados mais agressivos que os demais subtipos moleculares (MHEDI *et al.*, 2014; NI *et al.*, 2014). Rakha e colaboradores (2007) encontraram 16,3% de mulheres com receptores triplo-negativos que tiveram associação com tumores maiores e com risco maior de recidiva e metástase à distância, descrevendo um pior prognóstico nessas mulheres (RAKHA *et al.*, 2007). Segundo um estudo brasileiro realizado por Dutra e colaboradores (2009), o fenótipo triplo-negativo foi encontrado em 29,6% das mulheres com idade menor ou igual a 35 anos quando comparado a 20% nas mais idosas (entre 50 e 65 anos) (DUTRA *et al.*, 2009). Nesse mesmo estudo as mulheres mais jovens apresentaram pior sobrevida global e sobrevida livre de doença em 5 anos, tanto nas com característica triplo-negativa como nas demais, evidenciando um pior prognóstico nessa faixa etária.

Quanto à sobrevida livre de doença, observou-se comportamento similar àquele da sobrevida global, sendo o estadiamento avançado, o receptor de estrogênio negativo e o subtipo molecular triplo negativo associados à recidiva ou metástase. Outros autores concluíram que pacientes com menos de 35 anos apresentam um risco cerca de 5 vezes maior de recidiva local e de cerca de 2 vezes maior para desenvolvimento de metástases quando comparadas a mulheres mais velhas (CLAGNAN *et al.*, 2008; VOOGD *et al.*, 2001). No estudo de Koca e colaboradores (2014) o subtipo triplo negativo foi considerado um fator prognóstico independente para pior sobrevida livre de doença em mulheres com câncer de mama invasivo e com idade menor ou igual a 35 anos (KOCA *et al.*, 2014). Em estudo italiano cujo objetivo foi avaliar as proporções relativas dos subtipos por meio de imunohistoquímica e as diferenças nas sobrevidas global e livre de doença, encontrou-se que os riscos de morte e

recaída da doença foram maiores nos subtipos triplo negativo e com superexpressão de HER2 (MINICOZZI *et al.*, 2013).

As mulheres do estudo atual com comprometimento linfonodal ao estadiamento clínico da doença apresentaram pior sobrevida. Yoshida e colaboradores (2011) encontraram associação entre o número de linfonodos axilares positivos e o status triplo-negativo com pior sobrevida global e livre de doença; porém não houve associação com a idade ao diagnóstico (YOSHIDA *et al.*, 2011). Assim como na análise retrospectiva de 252 pacientes brasileiras, a idade não foi um fator prognóstico na análise de sobrevida, independentemente do estadiamento clínico (MORAES *et al.*, 2006).

Após análise ajustada por estadiamento clínico e tipo histológico, mulheres com tumor triplo negativo apresentaram risco 1,98 vezes maior de morrer quando comparadas aos outros subtipos moleculares. Resultado semelhante foi encontrado no estudo de Kim e colaboradores (2012) observando um risco 2,28 vezes maior de morrer e 1,82 vezes maior para recorrência de doença nas pacientes triplo negativas, ambas com significância estatística. Nesse mesmo estudo a idade ≥ 40 anos foi um fator de proteção para a recorrência da doença, porém não foi significativa para a sobrevida global (KIM *et al.*, 2012). Corroborando esses achados, Baser e colaboradores (2012) também encontraram na análise múltipla risco duas vezes maior de morrer nas pacientes com subtipo triplo negativo quando comparados aos demais subtipos (BASER *et al.*, 2012).

Em uma coorte que analisou a sobrevida em 5 anos em 1002 mulheres em Santa Catarina, foi encontrada pior sobrevida nas mulheres com menos de 30 anos quando comparadas às demais faixas etárias. Sendo que aos 57 meses, somente 46,7% delas permaneciam vivas, com um risco 4,15 vezes maior de óbito quando comparadas às mulheres com mais de 70 anos (SCHNEIDER; D'ORCI, 2009). Um estudo australiano onde foram incluídas 31.493 mulheres diagnosticadas com câncer de mama entre 1998-2005 os achados mostraram pior sobrevida nas mulheres com menos de 40 e mais de 70 anos, quando comparadas ao grupo de 40-69 anos; porém devem ser consideradas variáveis clínicas convencionais encontradas nas mesmas (RODER *et al.*, 2012).

No presente estudo a raça não foi estatisticamente associada ao aumento do risco de morte ou recidiva da doença; porém em estudo recente realizado por Ademuyiwa e colaboradores (2014) foi observado que mulheres negras e jovens com câncer de mama têm taxas de mortalidade mais elevadas quando comparadas a mulheres jovens de qualquer outra raça, independentemente da fase da doença e do status do receptor hormonal (ADEMUYIWA *et al.*, 2014).

Foi empregado também neste estudo o Índice Prognóstico de Nottingham (IPN), onde pudemos observar um índice prognóstico ruim em 86,1% das mulheres menores que 35 anos; apesar disso, não foi observada significância estatística entre as faixas etárias. O índice ruim foi considerado estatisticamente significativo para pior sobrevida, corroborando os achados de McAree e colaboradores (2010) onde na análise múltipla o IPN moderado ou ruim (> 3,4) foi considerado um fator prognóstico independente (MCAREE *et al.*, 2010). O estudo de Kurshumliu e colaboradores (2014) avaliou 120 pacientes com diagnóstico de carcinoma de mama com o objetivo de avaliar as diferentes expressões de marcadores com o IPN, encontrando maior frequência de expressão de receptores hormonais positivos nos IPN classificados como bom e moderado, enquanto a superexpressão de HER 2 foi considerada um marcador de prognóstico adverso (pobre e moderado IPN) (KURSHUMLIU *et al.*, 2014).

O pior prognóstico encontrado nas mulheres mais jovens, além de características biológicas mais agressivas do tumor, pode ser somado à baixa sensibilidade da mamografia devido à densidade do parênquima glandular encontrado nessa faixa etária. Além disso, o exame clínico é impreciso, já que o tecido mamário denso ou nodular pode sugerir mudanças no ciclo hormonal, podendo muitas vezes propor alterações fibrocísticas ou até mesmo doenças benignas da mama. Esses fatores somados à imprevisibilidade da doença em mulheres com menos de 35 anos contribuem para o atraso no diagnóstico, favorecendo a gravidade da doença e o prognóstico desfavorável (CANCELLO *et al.*, 2010; GUERRA *et al.*, 2003; HARTMANN; REIMER; GERBER, 2011; SHANNON; SMITH, 2003).

Os resultados encontrados no presente estudo estão de acordo com a literatura científica, confirmando estadiamentos mais avançados em mulheres jovens com câncer de mama e pior sobrevida relacionada ao subtipo molecular triplo negativo. Porém o estudo apresenta algumas limitações como número reduzido de casos, ausência de informações de marcadores de extrema importância no câncer de mama como o marcador de proliferação celular Ki67, gene supressor tumoral TP53 e da história familiar de câncer detalhada. Além disso, devido a diferenças metodológicas a comparação com os demais achados da literatura científica tornou-se difícil. Entretanto, como pontos positivos destaca-se a sua realização em uma única instituição e a inclusão das pacientes em apenas dois anos, reduzindo a interferência da incorporação de novos conhecimentos ou novas tecnologias no prognóstico das mulheres.

5.6 CONCLUSÃO

Mulheres jovens com câncer de mama possuem como fatores relacionados a uma pior sobrevida global o estadiamento avançado da doença, baixa escolaridade, e os receptores hormonais e de Her2 negativos. Achados similares foram encontrados para a sobrevida livre de doença. Após ajuste das variáveis, o subtipo molecular triplo negativo foi considerado como um fator prognóstico independente para uma pior sobrevida nas mulheres jovens com câncer de mama corroborando os dados da literatura científica.

5.7 REFERÊNCIAS

ADEMUYIWA FO, *et al.* **US breast cancer mortality trends in young women according to race.** *Cancer*, 2014 Dec 5. doi: 10.1002/cncr.29178. [Epub ahead of print]

BASER O, *et al.* **Patient survival and healthcare utilization costs after diagnosis of triple-negative breast cancer in a United States managed care cancer registry.** *Current Medical Research and Opinion*, v. 28, n. 3, p. 419-28, 2012.

CANCELLO, G. *et al.* **Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer.** *Annals of Oncology*, v. 21, n. 10, p. 1974–1981, 2010.

CLAGNAN, W.S. *et al.* **Idade como fator independente de prognóstico no câncer de mama.** *Revista Brasileira Ginecologia Obstetricia*. v.30, n.2, p.67-64, 2008.

DUTRA, M.C. *et al.* **Imunofenótipo e evolução de câncer de mama: comparação entre mulheres muito jovens e mulheres na pós-menopausa.** *Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia*, v. 31, n. 2, p. 54-60, 2009.

FREDHOLM, H. *et al.* **Breast Cancer in Young Women: Poor Survival Despite Intensive Treatment.** *PloS one*, v. 4, n. 11, p. 7695, 2009.

FREITAS JR R, *et al.* **Incidence trend for breast cancer among young women in Goiânia, Brazil.** *São Paulo Medical Journal*, v. 128, n .2, p. 81-4, 2010.

GNERLICH, J.L. *et al.* **Elevated Breast Cancer Mortality in Young Women (<40 Years) Compared with Older Women Is Attributed to Poorer Survival in Early Stage Disease.** *J American College Surgeons*, v. 208, n. 3, p. 341-347, 2009.

GUERRA, I. *et al.* **Immunohistochemical prognostic index for breast cancer in young women.** *Journal of Clinical Pathology*, v. 56, p. 323-327, 2003.

HAN, W, *et al.* **Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer.** *Breast Cancer Res Treat*, v. 119, n. 1, p. 193-200, 2010.

HARTMANN, S; REIMER, T; GERBER, B. **Management of Early Invasive Breast Cancer in Very Young Women (<35 years)**. *Clinical Breast Cancer*, v. 11, n. 4, p. 196-203, 2011.

IHEMELANDU CU, *et al.* **Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: age-specific prevalence and survival**. *The Journal of Surgical Research*, v. 143, n. 1, p. 109-18, 2007.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (BRASIL). **Estimativa 2014- Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA 2013.

KATAOKA A, *et al.* **Clinicopathological features of young patients (<35 years of age) with breast cancer in a Japanese Breast Cancer Society supported study**. *Breast Cancer*, v. 21, n. 6, p. 643-50, 2014.

KHEIRELSEID, E.A.H. *et al.* **Younger age as a prognostic indicator in breast cancer: A cohort study**. *BMC Cancer*, v. 11, p. 383, 2011.

KIM JE, *et al.* **Impact of triple-negative breast cancer phenotype on prognosis in patients with stage I breast cancer**. *Journal of Breast Cancer*, v. 15, n. 2, p. 197-202, 2012.

KOCA B, *et al.* **Prognostic factors affecting disease-free survival in patients at age 35 or younger with invasive breast cancer**. *Annali Italiani di Chirurgia*, v. 85, n. 3, p. 249-53, 2014.

KURSHUMLIU F, *et al.* **Classification of patients with breast cancer according to Nottingham prognostic index highlights significant differences in immunohistochemical marker expression**. *World Journal of Surgical Oncology*, v.1, n. 12, p.243, 2014.

LEE, E. *et al.* **Characteristics of Triple-Negative Breast Cancer in Patients With a BRCA1 Mutation: Results From a Population-Based Study of Young Women**. *Journal of clinical oncology*. v. 29, n.33, p. 4373-4380, 2011.

LIU Y, *et al.* **Prognosis in very young women with triple-negative breast cancer: retrospective study of 216 cases**. *Medical Oncology*, v. 31, n. 12, p.222, 2014.

PINHEIRO, A.B., *et al.* **Câncer de Mama em Mulheres Jovens: Análise de 12.689 Casos**. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 59, n. 3, p. 351-359, 2013.

PRONZATO, P; MUSTACCHI, A. **Biological Characteristics and Medical Treatment of Breast Cancer in Young Women—A Featured Population: Results from the NORA Study.** International Journal of Breast Cancer. 2011.

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

MEHDI I, *et al.* **Breast cancer molecular subtypes in Oman: correlation with age, histology, and stage distribution - analysis of 542 cases.** The Gulf Journal of Oncology, v. 1, n. 15, p 38-48, 2014.

MINICOZZI P, *et al.* **Relative and disease-free survival for breast cancer in relation to subtype: a population-based study.** Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, v. 139, n. 9, p. 1569-77, 2013.

MORAES, A.B. *et al.* **Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria Rio Grande do Sul, Brasil.** Caderno de Saúde Pública, v. 22, n. 10, p. 2219-2228, 2006.

NI YB, *et al.* **A novel morphologic-molecular recurrence predictive model refines traditional prognostic tools for invasive breast carcinoma.** Annals of Surgery Oncology, v. 21, n. 9, p. 2928-33, 2014.

PINHEIRO, A.B., *et al.* **Câncer de Mama em Mulheres Jovens: Análise de 12.689 Casos.** Revista Brasileira de Cancerologia, v. 59, n. 3, p. 351-359, 2013.

SHAH, R; ROSSO, K; NATHANSON, S.D. **Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer.** World J Clin Oncol, v. 5, n. 3, p. 283-98, 2014.

RAKHA, E.A. *et al.* **Prognostic Markers in Triple-Negative Breast Cancer.** Cancer, v. 109, p. 25-32, 2007.

REIS-FILHO JS, TUTT AN. **Triple negative tumours: a critical review.** Histopathology, v. 52, n. 1, p.108-18. 2008.

RODER, D.M. *et al.* **Age effects on survival from early breast cancer in clinical settings in Australia.** ANZ Journal of Surgery, v. 82, p. 524-528, 2012.

SCHNEIDER, I.J.C; D'ORCI, E. **Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil.** Caderno de Saúde Pública, v. 25, n. 6, p. 1285-1296, 2009.

SHANNON, C; SMITH, I. E. **Breast cancer in adolescents and young women.** *European journal of cancer.* v. 39; p. 2632–2642, 2003.

SHERIDAN W, *et al.* **Breast cancer in young women: have the prognostic implications of breast cancer subtypes changed over time?** *Breast Cancer Research and Treatment,* v. 147, n. 3, p. 617-29, 2014.

YOSHIDA, M. *et al.* **Prognostic Factors in Young Japanese Women with Breast Cancer Prognostic Value of Age at Diagnosis.** *Japanese Journal of Clinical Oncology,* v. 41, n. 2, p. 180-189, 2011.

VOOGD, A.C. *et al.* **Differences in Risk Factors for Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy or Mastectomy for Stage I and II Breast Cancer: Pooled Results of Two Large European Randomized Trials.** *Journal of Clinical Oncology,* v. 19, n. 6, p. 1688-1697, 2001.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O perfil das 1869 mulheres com câncer de mama diagnosticadas no HCIII/INCA no período de 2008 a 2009 mostrou que o subtipo molecular triplo negativo apresentou forte associação com o estadiamento avançado independente da faixa etária. O subtipo com superexpressão de HER2 e o luminal B não mostraram associação estatisticamente significativa com o estadiamento avançado nas mulheres jovens, possivelmente justificado pelo pequeno tamanho amostral (n=196). Já em mulheres acima de 40 anos os mesmos tiveram associação estatisticamente significativa com o estadiamento mesmo após o ajuste pelas variáveis de confundimento.

Na análise de sobrevida das mulheres jovens foi observada pior sobrevida global para mulheres com menor nível educacional, que apresentaram maior tamanho do tumor, comprometimento linfonodal, estadiamento avançado ao diagnóstico, com receptor hormonal negativo para estrogênio e progesterona, e subtipo molecular triplo negativo. Além disso nessa faixa etária apresentaram menor probabilidade de recidiva ou metástase os tumores de menor tamanho, com ausência de comprometimento linfonodal, estadiamento clínico inicial, receptor de estrogênio positivo e subtipos moleculares diferentes de triplo negativo. Após ajuste das variáveis, o subtipo molecular triplo negativo foi considerado como um fator independente para uma pior sobrevida nas mulheres jovens com câncer de mama corroborando os dados da literatura científica.

Em nossos estudos foi confirmado o pior prognóstico do subtipo triplo negativo através de sua associação com o estadiamento avançado da doença e com a idade jovem ao diagnóstico. A probabilidade de recidiva, metástase e óbito foi maior nas mulheres jovens classificadas como triplo negativas. Considerando esses achados, deve-se salientar a importância da discussão de estratégias para atenção secundária e terciária de mulheres jovens, dando a devida importância não somente a faixa etária, como a classificação em subtipos moleculares. Sabendo que espera-se estadiamentos mais avançados e pior prognóstico daquelas classificadas com o subtipo triplo-negativo, deve-se propor estratégias a fim de estabelecer uma triagem e acompanhamento mais rigoroso dessas mulheres. Além disso, são necessários novos desenhos de estudo possibilitando esclarecimento desse comportamento e a fim de propor outras possibilidades terapêuticas.

7. REFERENCIAS

ABRAHÃO, K.S, *et al.*, **Determinants of advanced staging in 87,969 Brazilian women with breast cancer.** Dados não publicados.

ABREU, E.; KOIFMAN, S. **Fatores prognósticos no câncer da mama feminina.** Revista Brasileira de Cancerologia, v. 48, n. 1, p. 113-31, 2002.

AGRAWAL, S. **Late effects of cancer treatment in breast cancer survivors.** South Asian J Cancer, v. 3, n. 2, p. 112-5, 2014.

AHN. S.H. *et al.* **Poor Outcome of Hormone Receptor–Positive Breast Cancer at Very Young Age Is Due to Tamoxifen Resistance: Nationwide Survival Data in Korea—A Report From the Korean Breast Cancer Society.** Journal of clinical Oncology. v. 25, p. 2360-2368, 2007.

AMENDOLA, L.C.B; VIEIRA, R. **A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama.** Revista Brasileira de Cancerologia. v.54, n.4, p. 325-330, 2005.

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.** J Clin Oncol, v. 26, n. 20, p. 3324-30, 2008.

ARYANDONO T, HARIJADI, SOERIPTO. **Breast cancer in young women: prognostic factors and clinicopathological features.** Asian Pac J Cancer Prev, v. 7, n. 3, p. 451-4, 2006.

ASSI HA, *et al.* **Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women.** J Thorac Dis. 2013 Jun;5 Suppl 1:S2-8. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.05.24.

BAN, K.A; GODELLAS, C.V. **Epidemiology of breast cancer.** Surg Oncol Clin N Am, v. 23, n. 3, p. 409-22, 2014.

BARRY, J; BREEN, N; BARRETT, M. **Significance of increasing poverty levels for determining late-stage breast cancer diagnosis in 1990 and 2000.** J Urban Health, v. 89, n. 4, p. 614-27, 2012.

BARROS A.C.S.D. *et al.* **Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama: Projeto Diretrizes**. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. p. 1-15, 2001.

BASILIO, Renata Loureiro Santos. **Sobrevida de mulheres portadoras de câncer de mama e fatores associados**. 2011, dissertação (mestrado) – Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, Campina Grande/PB, 2011.

BENNIS S, *et al.* **Prevalence of molecular subtypes and prognosis of invasive breast cancer in north-east of Morocco: retrospective study**. BMC Res Notes. 2012 Aug 13;5:436. doi: 10.1186/1756-0500-5-436.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à saúde. Departamento de Regulação, avaliação e controle. Coordenação geral de sistemas de informação. **Manual de bases técnicas**. 19ª ed. Brasília, 2015

BROUCKAERT, O, *et al.* **Breast cancer phenotype, nodal status and palpability may be useful in the detection of overdiagnosed screening-detected breast cancers**. Ann Oncol, v. 24, n. 7, p. 1847-52, 2013.

BUITRAGO, F.; UEMURA, G.; SENA, M.C.F. **Fatores prognósticos em câncer de mama**. Com. Ciências Saúde, v. 22 Sup 1, p.S69-S82, 2011.

CALDARELLA A, *et al.* **Female breast cancer status according to ER, PR and HER2 expression: a population based analysis**. Pathol Oncol Res, v. 17, n. 3, p. 753-8, 2011.

CANCELLO, G. *et al.* **Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer**. Annals of Oncology, v. 21, n. 10, p. 1974–1981, 2010.

CAPLAN L. **Delay in breast cancer: implications for stage at diagnosis and survival**. Front Public Health, v. 2, p.87, 2014.

CAREY, L.A, *et al.* **Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study**. JAMA, v. 295, n. 21, p. 2492-502, 2006.

CHUNG, M. *et al.* **Younger Women with Breast Carcinoma Have a Poorer Prognosis**

than Older Women. *Cancer.* v. 77, n. 1, 1996.

CIRQUEIRA, M.B., *et al.* **Subtipos moleculares do câncer de mama.** *Femina,* v 39, n. 10, p. 499-503, 2011.

CLAGNAN, W.S. *et al.* **Idade como fator independente de prognóstico no câncer de mama.** *Revista Brasileira Ginecologia Obstetricia.* v.30, n.2, p.67-64, 2008.

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: an overview of the randomised trials.** *Lancet.* v. 366, n. 9503, p. 2087–2106, 2005

CECILIO, A.P, *et al.* **Breast cancer in Brazil: epidemiology and treatment challenges.** *Breast Cancer (Dove Med Press),* v. 29, n. 7, p. 43-9, 2015.

CINTRA, J.R, *et al.* **Immunohistochemical profile and clinical-pathological variables in breast cancer.** *Rev Assoc Med Bras,* v. 58, n. 2, p. 178-87, 2012.

COLONNA, M. *et al.* **Is breast cancer incidence increasing among young women? An analysis of the trend in France for the period 1983–2002.** *The Breast.* v. 17, p. 289–292, 2008.

CRIPPA, C.G. *et al.* **Perfil Clínico e Epidemiológico do Câncer de Mama em Mulheres Jovens.** *Arquivos Catarinenses de Medicina.* v. 32, n. 3, 2003.

DUTRA, M.C. *et al.* **Imunofenótipo e evolução de câncer de mama: comparação entre mulheres muito jovens e mulheres na pós-menopausa.** *Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia,* v. 31, n. 2, p. 54-60, 2009.

DWORKIN, A.M; HUANG, T.H; TOLAND, A.E. **Epigenetic alterations in the breast: Implications for breast cancer detection, prognosis and treatment.** *Semin Cancer Biol,*v. 19, n. 3, p. 165-71, 2009.

EISENBERG, A.L.A.; KOIFMAN, S. **Câncer de mama: marcadores tumorais.** *Revista Brasileira de Cancerologia,* v. 47, n. 4, p. 377-88, 2001.

ELKUM, N. *et al.* **Being 40 or younger is an independent risk factor for relapse in operable breast cancer patients: The Saudi Arabia experience.** BMC Cancer. v.7, p. 222, 2007.

FERLAY, J, *et al.* GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.

FIGUEROA-MAGALHÃES, M.C, *et al.* **Treatment of HER2-positive breast cancer.** Breast, v. 23, n. 2, p. 128-36, 2014.

FREDHOLM, H. *et al.* **Breast Cancer in Young Women: Poor Survival Despite Intensive Treatment.** PloS one. v. 4, n. 11, p. 7695, 2009.

GABRIEL, C.A; DONCHEK, S.M. **Breast Cancer in young women.** Breast Cancer Research. v. 12, n. 5, p.212, 2010. doi: 10.1186/bcr2647. Epub 2010 Oct 28.

GANOTT, M.A, *et al.* **Ultrasound Guided Core Biopsy versus Fine Needle Aspiration for Evaluation of Axillary Lymphadenopathy in Patients with Breast Cancer.** ISRN Oncol, 2014;2014:703160. doi: 10.1155/2014/703160

GARICOCHEA, B. *et al.* **A idade como um fator prognóstico no câncer de mama inicial.** Revista de Saúde Pública. v.43, n.2, p.311-17, 2009.

GEBRIM, L.H., *et al.* **Câncer de mama: tratamento cirúrgico.** Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. p. 1-12, 2011.

GNERLICH, J.L. *et al.* **Elevated Breast Cancer Mortality in Young Women (<40 Years) Compared with Older Women Is Attributed to Poorer Survival in Early Stage Disease.** J American College Surgeons, v. 208, n. 3, p. 341-347, 2009.

GOGIA A, *et al.* **Triple-negative breast cancer: An institutional analysis.** Indian J Cancer, v. 51, n. 2, p.163-6, 2014.

GOLDHIRSCH A, *et al.* **Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary**

Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol, v. 22, n. 8, p.1736-47, 2011.

GONÇALVES, L.L.C., *et al.* **Câncer de mama feminino: aspectos clínicos e patológicos dos casos cadastrados de 2005 a 2008 num serviço público de oncologia de Sergipe.** Rev. Bras. Saúde Matern. Infant, v. 12, n. 1, p. 47-48, 2012.

HAN, W, *et al.* **Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer.** Breast Cancer Res Treat, v. 119, n. 1, p. 193-200, 2010.

HAN, W. *et al.* **Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer.** BMC Cancer, v. 4, p. 82, 2004.

HARTMANN, S; REIMER, T; GERBER, B. **Management of Early Invasive Breast Cancer in Very Young Women (<35 years).** Clinical Breast Cancer. v. 11, n. 4, p. 196-203, 2011.

HAYBITTLE JL, *et al.* **A prognostic index in primary breast cancer.** Br J Cancer, v. 45, n. 3, p.361-6, 1982.

HUGHES, K.S. **Why Do We Believe that Breast Cancer in the Elderly is the Same a Breast Cancer in Young Women?** Drugs Aging. v. 25, n. 1, p. 47-48, 2008.

IHEMELANDU, C.U. *et al.* **Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: age-specific prevalence and survival.** Journal of Surgical Research. v. 143, n.1, 2007.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (BRASIL). **Estimativa 2014- Incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA, 2013.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (BRASIL). **Parâmetros técnicos para programação de ações de detecção precoce do câncer da mama: recomendações para gestores estaduais e municipais.** Rio de Janeiro: INCA, 2006.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (BRASIL). **Informação para o avanço das ações de controle do câncer de mama no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA, 2010.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (BRASIL). **Informativo de detecção precoce. Monitoramento das ações de controle dos cânceres do colo do útero e de mama.** Rio de Janeiro: INCA, 2013.

INUMARU, L.E; SILVEIRA, E.A; NAVES, M.M. **Risk and protective factors for breast cancer: a systematic review.** Cad Saude Publica, v. 27, n. 7, p. 1259-70, 2011.

IRIGOYEN MA, *et al.* **Molecular subtypes of breast cancer: prognostic implications and clinical and immunohistochemical characteristics.** An Sist Sanit Navar, v. 34, n. 2, p. 219-33, 2011.

JIMOR, S. *et al.* **Breast cancer in women aged 35 and under: prognosis and survival.** The Royal College of Surgeons of Edinburgh. v. 47, n.5, p. 693-699, 2002.

KHEIRELSEID, E.A.H. *et al.* **Younger age as a prognostic indicator in breast cancer: A cohort study.** BMC Cancer, v. 11, p. 383, 2011.

KROMAN, N. *et al.* **Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study.** BMJ. v. 320, p. 474-9, 2000.

KURSHUMLIU F, *et al.* **Classification of patients with breast cancer according to Nottingham prognostic index highlights significant differences in immunohistochemical marker expression.** World Journal of Surgical Oncology, v.1, n. 12, p.243, 2014.

LEE, E, *et al.* **Characteristics of triple-negative breast cancer in patients with a BRCA1 mutation: results from a population-based study of young women.** J Clin Oncol, v. 29, n. 33, p. 4373-80, 2011.

MCLAUGHLIN JM, *et al.* **Effect on survival of longer intervals between confirmed diagnosis and treatment initiation among low-income women with breast cancer.** J Clin Oncol, v. 30, n. 36, p.4493-500, 2012.

MEHDI, I, *et al.* **Breast cancer molecular subtypes in oman: correlation with age, histology, and stage distribution - analysis of 542 cases.** Gulf J Oncolog, v. 1, n. 15, p. 38-48, 2014.

MORAES, A.B. *et al.* **Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria Rio Grande do Sul, Brasil.** Caderno de Saúde Pública, v. 22, n. 10, p. 2219-2228, 2006.

NI YB, *et al.* **A novel morphologic-molecular recurrence predictive model refines traditional prognostic tools for invasive breast carcinoma.** Annals of Surgery Oncology, v. 21, n. 9, p. 2928-33, 2014.

ONITILLO AA, *et al.* **Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival.** Clin Med Res, v. 7, n. 1-2, p. 4-13, 2009.

OTTO, S.J, *et al.* **Mammography screening and risk of breast cancer death: a population-based case-control study.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, v. 21, n. 1, p. 66-73, 2012.

PAL, S, *et al.* **The treatment and survival of patients with triple negative breast cancer in a London population.** Springerplus, v. 3, n. 553, 2014. doi: 10.1186/2193-1801-3-553.

PARISE CA, *et al.* **Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004.** Breast J, v. 15, n. 6, p. 593-602, 2009.

PARTRIDGE AH, *et al.* **First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1).** Breast, v. 23, n. 3, p.209-20, 2014.

PEREGRINO, A.A.F. *et al.* **Análise de Custo-Efetividade da Idade de Início do Rastreamento Mamográfico.** Revista Brasileira de Cancerologia. v. 56, n.2, p. 187-193, 2010.

PEROU, C.M, *et al.* **Molecular portraits of human breast tumours.** Nature. v. 406, n. 6797, p. 747-52, 2000.

PINHEIRO, A.B., *et al.*, **Câncer de Mama em Mulheres Jovens: Análise de 12.689 Casos.** Revista Brasileira de Cancerologia, v. 59, n. 3, p. 351-359, 2013.

POLLÁN, M. **Epidemiology of breast cancer in young women.** Breast Cancer Research and Treatment. v. 123, p. 3-6, 2010.

PRAT. A, *et al.* **Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer.** J Clin Oncol, v. 31, n. 2, p. 203-9, 2012.

PRONZATO, P; MUSTACCHI, A. **Biological Characteristics and Medical Treatment of Breast Cancer in Young Women—A Featured Population: Results from the NORA Study.** International Journal of Breast Cancer. 2011.

ROCHEFORDIERE A, *et al.* **Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma.** Lancet, v. 341, n. 8852, p.1039-43, 1993.

RODER, D.M. *et al.* **Age effects on survival from early breast cancer in clinical settings in Australia.** ANZ Journal of Surgery, v. 82, p. 524-528, 2012.

SALLES, M.A.; *et al.*, **Contribuição da imuno-histoquímica na avaliação de fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama e no diagnóstico de lesões mamárias.** J Bras Patol Med Lab, v. 45, n. 3, p. 213-222, 2009.

SAYED S, *et al.* **Is breast cancer from Sub Saharan Africa truly receptor poor? Prevalence of ER/PR/HER2 in breast cancer from Kenya.** Breast, v. 23, n. 5, p. 591-6, 2014.

SCHNEIDER, I.J.C; D'ORCI, E. **Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil.** Caderno de Saúde Pública, v. 25, n. 6, p. 1285-1296, 2009.

SHAH, R; ROSSO, K; NATHANSON, S.D. **Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer.** World J Clin Oncol, v. 5, n. 3, p. 283-98, 2014.

SHIOVITZ, S.; KORDE, L.A. **Genetics of breast cancer: a topic in evolution.** Ann Oncol. pii: mdv022, 2015.

SIDONI, A. *et al.* **Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity.** The Breast. v. 12, p. 247-250, 2003.

SILVA, Priscilla Ferreira. **Perfil de mulheres com câncer de mama atendidas em Vitória – ES: Influência das variáveis sociodemográficas como o estadiamento clínico do tumor antes do tratamento.** 2009, dissertação (mestrado) – Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória/ES, 2009.

SOERJOMATARAM I, *et al.* **An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer.** Breast Cancer Res Treat, v.107, n.3, p.309-30, 2008.

SONNENBLICK, A, *et al.* **Is the differentiation into molecular subtypes of breast cancer important for staging, local and systemic therapy, and follow up?** Cancer Treat Rev, v. 40, n. 9, p. 1089-95, 2014.

SØRLIE, T, *et al.* **Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications.** Proc Natl Acad Sci USA, v. 98, n. 19, p. 10869-74, 2001.

SØRLIE T. **Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities.** Eur J Cancer, v. 40, n. 18, p. 2667-75, 2004.

SU, Y, *et al.* **Distinct distribution and prognostic significance of molecular subtypes of breast cancer in Chinese women: a population-based cohort study.** BMC Câncer, v. 11, p.292, 2011.

THANGJAM S, LAISHRAM RS, DEBNATH K. **Breast carcinoma in young females below the age of 40 years: A histopathological perspective.** South Asian J Cancer, v.3, n.2, p.97-100, 2014.

TOLANEY, S. **New HER2-positive targeting agents in clinical practice.** Curr Oncol Rep, v. 16, n. 1, p. 359, 2014.

TRUFELLI DC, *et al.* **Análise do atraso no diagnóstico e tratamento do câncer de mama em um hospital público.** Rev Assoc Med Bras, v.54, n. 1, p.72-6, 2008.

THULER, L.C.S; MENDONÇA, G.A. **Estadiamento inicial dos casos de câncer de mama e colo do útero em mulheres brasileiras.** Rev Bras Ginecol Obstet, v. 27, n. 11 p. 656-60, 2005

VARGO-GOGOLA, T; ROSEN, J.M. **Modelling breast cancer: one size does not fit all.** Nat Rev Cancer, v. 7, n. 9, p.659-72, 2007.

VERMA R, *et al.* **Pathological and epidemiological factors associated with advanced stage at diagnosis of breast cancer.** British Medical Bulletin 2012;103:129–145. doi:10.1093/bmb/lds018

VOOGD, A.C. *et al.* **Differences in Risk Factors for Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy or Mastectomy for Stage I and II Breast Cancer: Pooled Results of Two Large European Randomized Trials.** Journal of Clinical Oncology, v. 19, n. 6, p. 1688-1697, 2001.

WHO. World Health Organization. **National cancer control programmes : policies and managerial guidelines.** 2º ed. WHO. Geneva, 2002.

WHO. World Health Organization. Cancer Control Knowledge into Action. **Early Detection.** WHO. Geneva. 2007

YADAV, B.S, *et al.* **Systemic treatment strategies for triple-negative breast cancer.** World J Clin Oncol, v. 5, n. 2, p. 125-33, 2014.

YERUSHALMI, R, *et al.* **Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential.** Lancet Oncol, v. 11, n. 2, p. 174-83, 2010.

YOSHIDA, M. *et al.* **Prognostic Factors in Young Japanese Women with Breast Cancer Prognostic Value of Age at Diagnosis.** Japanese Journal of Clinical Oncology, v. 41, n. 2, p. 180-189, 2011.

ZAHA DC, LAZĂR E, LĂZUREANU C. **Clinicopathologic features and five years survival analysis in molecular subtypes of breast cancer.** Rom J Morphol Embryol, v. 51, n. 1, p. 85-9, 2010.

ZHANG, B.N, *et al.* **Guidelines on the diagnosis and treatment of breast cancer (2011 edition).** Gland Surg, v. 1, n. 1, p. 39-61, 2012.