

Câncer de mama em pacientes jovens

Breast cancer in young patients

Letícia Pereira Gonçalves

Membro titular do Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR)
 Profa. de Diagnóstico por Imagem da Faculdade Federal do Estado do RJ-Unirio

Presidente da Sociedade de Radiologia do Rio de Janeiro
 Mestrado e doutorado – UFRJ

Radiologista do Hospital Federal da Lagoa, Clínica CDPI
 e consultório próprio de ultrassonografia e procedimentos invasivos

Membro da Comissão de Imagem da Sociedade de Mastologia do RJ

Hilton Augusto Koch

Professor Emérito da Universidade Federal do Rio de Janeiro
 - UFRJ

Professor de Departamento de Medicina da PUC Rio

Correspondência

Letícia Pereira Gonçalves

Rua Marquês de Abrantes, 88/1504 - Flamengo

Rio de Janeiro – RJ CEP: 22230-061

E-mail: lpgoncalves@hotmail.com

RESUMO

O câncer de mama é a malignidade mais comum entre as mulheres, e quando se discute este diagnóstico numa idade precoce, isso representa um impacto gigante na sua imagem corporal, qualidade de vida, potenciais anos de vida perdidos, gravidez futura, relação conjugal, cuidados com os filhos, sexualidade, estabilidade emocional, emprego, entre outros. Estudos sugerem que o câncer de mama em faixas etárias mais precoces, no período pré-menopausa, se apresenta em estágios mais avançados, com subtipos moleculares mais agressivos e piores prognósticos, o que compromete a sobrevida global e livre de doença dessas pacientes. A maioria dos cânceres de mama em pacientes abaixo dos 50 anos se apresentam palpáveis, com tamanhos maiores, e a idade jovem parece ser fator isolado de pior prognóstico. Vem ocorrendo, nos últimos anos, um aumento da incidência do câncer de mama nesta faixa etária nos países em desenvolvimento, o que torna fundamental uma discussão mais profunda sobre os aspectos mais importantes relacionados a esta malignidade. Os exames de rastreio são uma importante arma para o diagnóstico precoce e melhora dos desfechos destes tumores, e um questionamento importante é o fato de muitas dessas mulheres estarem fora do rastreio mamográfico por terem menos de 40 anos, e terem redução da sensibilidade da mamografia para sua detecção, pela maior incidência de mamas densas nesta população. Discutir estratégias de rastreio viáveis para estas pacientes com menos de 40 anos, e, portanto, fora do rastreio mamográfico, deve ser uma preocupação de saúde pública, além dos possíveis fatores de risco evitáveis, visto que o câncer de mama, apesar de todo o esforço, continua matando e mudando para pior a vida de milhares de vidas jovens.

Palavras-chave: Câncer de mama; subtipos moleculares; mulher jovem; incidência; rastreio

ABSTRACT

Breast cancer is the most common malignancy among women, and when this diagnosis is discussed at an early age, it represents a huge impact on their body image, quality of life, potential years of life lost, future pregnancy, marital relationship, care with children, sexuality, emotional stability, employment, among others. Studies suggest that breast cancer in earlier age groups, in the premenopausal period, presents in more advanced stages, with more aggressive molecular subtypes, with worse prognosis, which ultimately compromises overall and disease-free survival of these patients. Most breast cancers under the age of 50 are palpable, with larger sizes, and young age seems to be an isolated factor of worse prognosis. In recent years, there has been an increase in the incidence of breast cancer in this younger age group in developing countries, which makes it essential to have a deeper discussion about the most important aspects related to this malignancy. Screening exams are an important weapon for early diagnosis and improvement of the outcomes of these tumors, and an important question is the fact that many of these women are out of mammography screening because they are under 40 years old, and have reduced sensitivity of mammography for its detection due to the higher incidence of dense breasts in this population. Discussing viable screening strategies for these patients under 40 years of age, and therefore outside of mammographic screening, should be a public health concern, in addition to possible preventable risk factors, since breast cancer, despite all efforts, continues to kill and change the lives of thousands of young people for the worse.

Keywords: Breast cancer; molecular subtypes; young woman; incidence; screening

INTRODUÇÃO

Apesar dos importantes avanços nas pesquisas, o câncer de mama continua a ser um importante problema de saúde e representa uma das principais prioridades de pesquisa biomédica.⁽¹⁾

O câncer de mama é o tipo mais comum e a principal causa de morte relacionada ao câncer em mulheres no mundo. Estima-se que haverá 1,97 milhão de novos diagnósticos em mulheres em todo o mundo em 2020, e calcula-se que 622.000 mulheres morrerão desta doença.⁽²⁾

Nos Estados Unidos, a cada ano, aproximadamente 10.000 mulheres com idade abaixo de 40 anos são diagnosticadas com câncer de mama, representando 4% a 5% de todas as mulheres diagnosticadas com câncer de mama. No Ocidente, é relatado que 4% das mulheres diagnosticadas com câncer de mama têm menos de 35 anos de idade. No Oriente, a Sociedade Asiática de Câncer de Mama relata que 13% das mulheres diagnosticadas com câncer de mama têm menos de 40 anos, enquanto 5% têm menos de 35 anos. Este aumento dramático de casos de câncer de mama em mulheres jovens é muito importante, porque o comportamento desses tumores é na maioria das vezes mais agressivo quando em comparação com o dos casos em mulheres mais idosas. Isso leva, infelizmente, a um número desproporcional de perdas de vida por causa do câncer a cada ano.⁽¹⁾

Notavelmente, a apresentação usual de estágios avançados ao diagnóstico,

características patológicas mais agressivas, maior taxa de tumores triplo-negativos e HER-2 superexpressos, além de taxas mais altas de recorrência em qualquer estágio clínico em comparação com as mulheres mais idosas, representam as principais causas da natureza "agressiva" do câncer de mama em mulheres jovens.^(3,4)

Evidências recentes sugerem que a idade jovem no momento do diagnóstico de câncer de mama representa um fator prognóstico independente de sobrevivência.⁽⁵⁾

Vários estudos de larga escala relatam que o diagnóstico em pacientes jovens está altamente associado a um grande risco de recorrência e morte.^(5,6) Além disso, receptores endócrinos, HER-2 e marcadores de proliferação parecem ser diferentes nesse grupo de mulheres.⁽⁶⁾ Estudos recentes sustentam que subtipos mais agressivos e invasivos de câncer de mama são mais frequentes em mulheres jovens.⁽⁷⁾ Acrescenta-se que pesquisadores acreditam que a eficácia da terapia hormonal é significativamente menor em mulheres jovens. Esses achados sublinham que os tumores que se apresentam nessas mulheres são mais agressivos e talvez isso se deva a diferenças biológicas.⁽⁸⁾

CENÁRIO DO CÂNCER DE MAMA NO BRASIL

O Brasil é o maior país da América Latina e o quinto maior em população. A prevalência e incidência do câncer de

mama têm aumentado progressivamente no Brasil nos últimos anos. Na América Latina, o câncer de mama é diagnosticado em idade mais precoce quando comparado com pacientes de países de alta renda, com maior proporção ocorrendo entre mulheres jovens. As mulheres com menos de 40 anos representam aproximadamente 20% dos novos casos de câncer de mama resultantes.⁽⁹⁾

O câncer de mama em mulheres jovens é considerado uma situação um tanto rara, correspondendo a 5% a 7% dos casos em países desenvolvidos. Em uma coorte de Franzoi e cols, mulheres com idade ≤ 40 anos representou 17% dos pacientes, um número significativamente acima das taxas relatadas na literatura.⁽⁹⁾ Em um outro trabalho⁽¹⁰⁾ a idade média do diagnóstico de câncer de mama no Brasil é de 53 a 55 anos, ao passo que em países de alta renda é de aproximadamente 64 anos.

Uma revisão da literatura realizada por Villarreal Garza et al.⁽¹¹⁾ relatou maior incidência e mortalidade por câncer de mama em mulheres jovens na América Latina, quando em comparação com o que ocorre nos países desenvolvidos (20% v. 12% e 14% v. 7%, respectivamente).

Outro estudo, liderado por Franco-Marina e cols.⁽¹²⁾, confirmou a alta incidência de câncer de mama em mulheres jovens na América Latina, estimando que um em cada cinco casos é diagnosticado em mulheres com menos de 45 anos, quase o dobro da frequência observada em países desenvolvidos como os Estados Unidos e o Canadá.

Em relação às causas, essas devem ser mais bem investigadas. Em relação aos potenciais fatores de risco modificáveis para o câncer de mama se desenvolver em mulheres jovens, reconhecemos na coorte de Franzoi e cols⁽⁹⁾ uma prevalência significativamente maior de consumo de álcool entre mulheres jovens. Recentemente, um esforço foi feito por especialistas em saúde pública e sociedades médicas para enfatizar que a redução do consumo de álcool é vital, e em grande parte negligenciada, na estratégia de prevenção do câncer. Maior atenção a este assunto deve ser dada para comunicar eficazmente o papel do álcool como fator de risco para o câncer de mama e para melhor investigar seu impacto na prevalência do câncer de mama na América Latina.⁽⁸⁾

RASTREIO DO CÂNCER DE MAMA

Programas de rastreio de câncer de mama geralmente não são acessíveis a mulheres jovens devido tanto à raridade da doença quanto à baixa sensibilidade mamográfica em jovens, em virtude de suas mamas densas na maioria dos casos.⁽¹³⁾ Por esse motivo, a ferramenta de imagem de primeira escolha é a ultrassonografia, que está associada à maior sensibilidade e à ausência de riscos relacionados à exposição à radiação ionizante.⁽¹⁴⁾ Mais recentemente, ressonância magnética de mama tem sido recomendada pela American Cancer Society como uma ferramenta de diagnóstico em mulheres de alto risco, como mulheres

com predisposição genética ou irradiação torácica anterior para malignidades infantis.⁽¹⁵⁾ A ressonância magnética é caracterizada pela alta sensibilidade em mulheres com mamas densas, mas também pela baixa especificidade, com conseqüente aumento do risco de biópsias desnecessárias e falsos positivos.⁽¹⁶⁾ Portanto, fora de casos selecionados (por exemplo, mulheres com mutação dos genes BRCA1 e BRCA2 ou após quimioterapia pré-operatória), a ressonância magnética deve ser considerada uma investigação de segundo nível e ainda não pode substituir a ultrassonografia mamária.⁽¹⁶⁾ A ultrassonografia mamária tem como obstáculos ser operador dependente, máquina dependente, aumentar os falsos positivos, os controles de achados BI-RADS 3, o número de biópsias desnecessárias, principalmente se realizada por não especialista.⁽¹⁷⁾

O Colégio Americano de Radiologia emitiu novas recomendações para que todas as mulheres sejam avaliadas quanto ao risco de câncer de mama aos 30 anos, para que aquelas com maior risco possam ser identificadas e iniciar o rastreamento antes dos 40 anos.⁽¹⁸⁾ Da mesma forma, o Colégio Americano de Cirurgiões de Mama aconselha todas as mulheres com mais de 25 anos a se submeterem a uma avaliação de risco. Há uma variedade de modelos de avaliação de risco disponíveis, e novos métodos, incluindo sistemas baseados em aprendizado profundo, estão sendo testados.⁽¹⁸⁾

Evidências continuam a se acumular confirmando a capacidade das tecnologias de triagem suplementar, incluindo ressonância magnética, ultrassonografia de mama, mamografia com contraste e imagem molecular da mama, para detectar cânceres incrementais após triagem mamográfica negativa.^(19,20) A maioria dos estudos envolve mulheres com risco elevado. Kuhl et al. mostraram que o rastreamento por ressonância magnética das mamas encontrou cânceres incrementais em mulheres com risco médio (taxa de detecção de câncer de incrementais = 15,5 por 1.000), 40% dos quais ocorreram em mulheres com densidade mamária ACR BI-RADS® categoria C ou D (mamas heterogeneamente densas ou extremamente densas).⁽²¹⁾ No entanto, neste momento, não há evidências suficientes para apoiar a triagem suplementar em mulheres de risco habitual.

A National Comprehensive Cancer Network (NCCN) é uma organização sem fins lucrativos de 30 principais centros de câncer com especialistas clínicos multidisciplinares.⁽²²⁾ A NCCN afirma que o objetivo principal do rastreamento é a redução da mortalidade e da morbidade relacionada ao tratamento e, portanto, recomenda mamografia de rastreamento anual a partir dos 40 anos. De acordo com a NCCN, a idade máxima de triagem deve ser baseada na avaliação de condições de comorbidades que afetam a expectativa de vida e os desejos de tratamento do indivíduo. As sociedades brasileiras de Mastologia, Colégio Brasileiro

de Radiologia e de Ginecologia e Obstetrícia seguem as mesmas recomendações.⁽²³⁾

A mamografia continua sendo a principal modalidade de detecção precoce para mulheres de risco habitual. A detecção precoce permite o diagnóstico de tumores de tamanhos menores, com menos metástases linfonodais e menor progressão do grau histológico, tornando o tratamento mais eficaz. O declínio na doença em estágio avançado proporcionado pelo rastreamento mamográfico está diretamente relacionado

a declínios substanciais na mortalidade por câncer de mama. O American College of Radiology (ACR) e o Society of Breast Imaging (SBI) (instituições americanas reconhecidas mundialmente por ditar diretrizes na Imaginologia mamária) recomendam a mamografia anual a partir dos 40 anos para maximizar esses benefícios. Tanto os benefícios quanto os riscos do rastreamento com mamografia devem ser considerados para ajudar as mulheres a fazer escolhas informadas.⁽²⁴⁾

REFERÊNCIAS

1. Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, et al. Breast cancer in Young women: an overview. *Updates Surg* (2017) 69:313-317.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância: Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil>
3. Lee HB, Han W (2014). Unique features of young age breast cancer and its management. *J Breast Cancer* 17(4):301-307.
4. Gabriel CA, Domchek SM (2010). Breast cancer in young women. *Breast Cancer Res* 12:212.
5. Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim SW, Youn YK et al. (2004). Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer* 4:82.
6. Anders CK, Fan C, Parker JS, Carey LA, Blackwell KL, Klauber-De-More N et al (2011). Breast carcinomas arising at a young age: unique biology or a surrogate for aggressive intrinsic subtypes? *J Clin Oncol* 29:18-e20.
7. Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ (1996). Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 77:97-103.
8. Woodson AH, Profato JL, Muse KI, Litton JK et al (2013). Breast cancer in the young: role of the geneticist. *J Thorac Dis* 5(Suppl 1):S19-S26.
9. Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F, et al. Advanced Stage at Diagnosis and Worse Clinicopathologic Features in Young Women with Breast Cancer in Brazil: A Subanalysis of the AMAZONA III Study (GBECAM 0115). *J Glob Oncol*. 2019 Nov;5:1-10. doi: 10.1200/JGO.19.00263. PMID: 31730380; PMCID: PMC6882517.
10. Lee BL, Liedke PE, Barrios CH, et al: Breast cancer in Brazil: Present status and future goals. *Lancet Oncol* 13:e95-e102, 2012.
11. Villarreal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC, et al. Breast cancer in young women in Latin America: An unmet, growing burden. *Oncologist* 18:1298-1306, 2013.
12. Franco-Marina F, Lopez-Carrillo L, Keating NL, et al. Breast cancer age at diagnosis patterns in four Latin American Populations: A comparison with North American countries. *Cancer Epidemiol* 39:831-837, 2015.

13. Rossi, Lorenzo; Mazzara, Calogero; Pagani, Olivia (2019). Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in Young Women. *Current Treatment Options in Oncology*, 20(12), 86-. doi:10.1007/s11864-019-0685-7
14. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1081-7.
15. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *Breast.* 2004;13:297-306.
16. Pediconi F, Catalano C, Roselli A, Dominelli V, Cagioli S, Karatasiou A, et al. The challenge of imaging dense breast parenchyma: is magnetic resonance mammography the technique of choice? A comparative study with x-ray mammography and whole-breast ultrasound. *Investig Radiol.* 2009;44:412-21.
17. Predictive values of breast imaging reporting and data system category 3 breast masses submitted to percutaneous biopsy by ultrasonography. Gonçalves, LP; Lemos, ML; Calas, MJG. *Mastology (Impr.)*; 29(3): 118-124, jul-.set.2019.
18. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, et al. Breast cancer screening in women at higher-than-average risk: recommendations from the ACR. *J Am Coll Radiol.* 2018; 15: 408-41.
19. Vourtsis A. Berg WA. Screening breast ultrasound using handheld or automated technique in women with dense breasts. *J Breast Imaging.* 2019; 1: 283-296.
20. Berg WA. Rafferty EA. Friedewald SM, et al. Screening algorithms in dense breasts: AJR Expert Panel Narrative Review. *AJR Am J Roentgenol.* 2021; 216: 275-294.
21. Kuhl CK, Strobel K, Bieling H, et al. Supplemental breast MR imaging screening of women with average risk of breast cancer. *Radiology.* 2017; 283: 361-370.
22. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, et al. NCCN Guidelines V 1.2021, Breast Cancer Screening and Diagnosis. National Comprehensive Cancer Network. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelinesdetail?category=2&id=1421>. Accessed 14 March 2021.
23. Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para o rastreamento do câncer de mama. LABD Urban, LF Chala2, SP Bauab2, et al. *Radiol Bras.* 2017 Jul/ Ago;50(4):244-249.
24. Monticciolo DL, Malak SF, Friedewald SM, Eby PR, Newell MS, Moy L, Destounis S, Leung JWT, Hendrick RE, Smetherman D. Breast Cancer Screening Recommendations Inclusive of All Women at Average Risk: Update from the ACR and Society of Breast Imaging. *J Am Coll Radiol.* 2021 Sep;18(9):1280-1288. doi: 10.1016/j.jacr.2021.04.021. Epub 2021 Jun 19. PMID: 34154984.