



CÂNCER DE MAMA EM MULHER JOVEM: ANÁLISE DE PRONTUÁRIO

Palavras-Chave: CÂNCER DE MAMA, MULHER JOVEM, EPIDEMIOLOGIA

Autores:

LETÍCIA MORAES ÁVILA, Faculdade de Medicina – PUCCAMP

Prof. Dr. Livre Docente CÉSAR CABELLO DOS SANTOS (orientador), DTG/FCM – UNICAMP

INTRODUÇÃO:

Apesar de avanços significativos em pesquisa, o câncer de mama (CM) continua sendo um importante problema de saúde pública e representa atualmente uma das prioridades dos estudos biomédicos. Em todo o mundo, o CM é o câncer mais comum entre mulheres, apresentando incidência aproximada de 17.000.000 de novos casos por ano e sendo previsto um aumento significativo das taxas de incidência e mortalidade nos próximos 5 a 10 anos¹. A persistência deste quadro é alarmante e sugere um processo lento da implantação das medidas de prevenção contra essa doença.

Nos Estados Unidos, por exemplo, o câncer de mama é considerado o principal diagnóstico de malignidade não-cutânea em mulheres e a segunda principal causa de morte relacionada a câncer². Já em países em desenvolvimento, é esperado que as taxas de incidência e mortalidade dessa doença se encontrem desproporcionalmente elevadas - estimando-se, respectivamente, um aumento de 55% e 58% em 20 anos¹. No Brasil, onde, segundo o INCA, o câncer de mama é o principal tipo de câncer entre mulheres, foram noticiados 59.700 novos casos em 2018 e 16.724 mortes associadas ao CM em 2017, apontando taxas de incidência e mortalidade superiores a de países desenvolvidos³.

De forma geral, existe uma maior ocorrência do diagnóstico de câncer de mama em mulheres após os 50 anos, sendo considerado raro em pacientes jovens – grupo cuja idade se encontra abaixo dos 40 anos, de acordo com a Quarta edição da Reunião de consenso da ESO-EUSOMA (BCY4)⁴. Em países desenvolvidos, observa-se que o grupo de mulheres jovens corresponde a menos de 7% dos casos novos em comparação as demais idades. Entretanto, com base no projeto AMAZONAS, em países da América Latina, como o Brasil, onde prevalecem países em desenvolvimento e de baixa renda, a proporção de casos novos de CM em menores de 40 anos é maior, cerca de 20%. Destacando que, nestes mesmos países, 14% das mortes por câncer de mama ocorrem em pacientes jovens³.

Embora as mulheres jovens componham uma pequena proporção dos diagnósticos de câncer de mama, é o tipo de câncer mais frequente neste grupo (entre 30 – 40% dos casos) e, ainda, a doença apresenta pior prognóstico, com características tumorais mais agressivas. Assim, observa-se o CM como a principal causa de morte relacionada a câncer dentro da faixa etária de 15 e 39 anos, manifestando tumores extremamente heterogêneos e agressivos, com maior proporção de receptores hormonais HR-negativo e *human epidermal growth factor 2* positivo (HER2-positivo) e mais propensos a diagnóstico em estágios avançados². O risco de morte por câncer mama cresce cerca de 5% a cada ano reduzido da idade de diagnóstico, refletindo fenótipos mais agressivos na doença de grupos mais jovens. Frente a esse cenário, observa-se um crescente interesse dos pesquisadores pelo estudo do câncer de mama em pacientes jovens⁵.

O diagnóstico precoce, que é muito importante para o melhor prognóstico dessa doença, é muito difícil de ser realizado nas mulheres jovens. O rastreamento mamográfico, que é o principal método de diagnóstico precoce de CM em mulheres com risco habitual, inicia-se frequentemente a partir dos 40 anos, criando, de imediato, um obstáculo para as jovens. A maior parte dos cânceres de mama em jovens é diagnóstica em fases mais avançadas. O acesso à ultrassonografia mamária e a ressonância magnética é restrito aos casos de alto risco⁵.

A abordagem do câncer de mama (CM) na população jovem é repleta de particularidades. Dentre elas, podem-se destacar os aspectos genéticos e de hereditariedade, características biológicas dos tumores, questões relacionadas ao diagnóstico, contracepção, preservação de fertilidade, repercussões em relação ao tratamento local e repercussões em relação ao tratamento sistêmico.

Quanto aos aspectos genéticos e hereditários, observa-se que mais de 10% das mulheres jovens apresentam variantes patogênicas (VP) ou provavelmente patogênicas (VPP) em genes relacionados ao CM hereditário – sendo que, em casos de tumores triplo negativos, tais valores ultrapassam 15% deste grupo etário⁶. Assim, todas as pacientes com CM com 40 anos ou menos deveriam passar por testes genéticos germinativos, já que, a partir de 10% de detecção de VP ou VPP, o teste apresenta relevância. Confirmar a presença das VP ou VPP em pacientes jovens com CM apresenta um potencial de mudança frente a abordagem destas mulheres. Como, por exemplo, optar pela utilização de quimioterapia com platinantes em portadores de BRCA mutado^{6,7}.

As características biológicas dos tumores também são aspectos decisivos na escolha da abordagem do CM em pacientes jovens. Quando comparadas às mulheres com mais de 40 anos, as mulheres jovens apresentam maior proporção de tumores Grau 3 (indiferenciados), triplos negativos, com expressão de HER2, invasão linfovascular e altas proporções do tipo basal (basal like) e HER2⁸. Ser jovem é um fator independente de mal prognóstico, mesmo em relação ao estadiamento clínico da doença – principalmente nos casos de tumores luminais A⁹.

Além disso, o diagnóstico precoce também influencia na abordagem do CM na população jovem¹⁰. Observa-se que existe uma maior proporção de tumores avançados em pacientes mais jovens, o que reflete uma menor frequência de mamografias entre mulheres abaixo dos 40 anos, dificultando o diagnóstico precoce em assintomáticas. Não é comum existir programas de rastreamento mamográfico para o grupo feminino de risco habitual⁴. Ademais, dentre as pacientes com VP ou VPP, os contornos arredondados dos tumores complicam o diagnóstico adequado – sendo importante se utilizar de ressonância magnética e ultrassonografia mamária na análise detalhada da doença nestes grupos⁴.

A contracepção é outro ponto decisivo frente a escolha de tratamento da paciente jovem. Sabe-se que mulheres com CM em idade reprodutiva não devem utilizar contraceptivos hormonais – incluindo dispositivos intrauterinos hormonais, independentemente do subtipo molecular do tumor –, o que restringe muito a disponibilidade de métodos eficientes e reversíveis (não cirúrgicos). Considerando que as gestações não planejadas de primeiro trimestre durante a quimioterapia estão relacionadas a malformações fetais e abortos induzidos, torna-se fundamental a discussão do tema da contracepção já na primeira avaliação de pacientes diagnosticados ou com alto potencial de risco para CM¹¹. De forma geral, os dispositivos intrauterinos inertes (DIU de cobre ou prata) são os mais indicados.

Hoje, preservar a fertilidade é um ponto central para mais de 25.000 mulheres em idade reprodutiva diagnosticadas com CM a cada ano, já que 15% dos diagnósticos ocorrem nessa faixa etária. Logo, este é um aspecto muito relevante para a escolha da abordagem terapêutica em pacientes jovens. Considerando uma tendência ao atraso da idade gestacional e um aumento da sobrevivência em mulheres com CM, observa-se uma população feminina que deseja engravidar após o diagnóstico da doença¹². Quando definido o diagnóstico de CM, a gestação deve ser adiada – principalmente se a paciente estiver sob tratamento quimioterápico, cuja ação tóxica aos oócitos leva a queda da qualidade e carga ovulatória¹³. Os métodos mais eficientes para a preservação são a criopreservação de oócitos e embriões; outras opções promissoras são a criopreservação de tecido ovariano, o uso de análogos de GnRH durante a QT e o uso de agonistas do GnRH após a QT¹².

Considerado um tipo raro e peculiar de câncer de mama em mulheres, o câncer de mama associado à gravidez é definido como o câncer de mama diagnosticado durante a gravidez ou até 12 meses após o parto. Apesar da baixa relevância entre todos os tipos de câncer de mama (cerca de 0,2 – 3,8%), sua incidência cresce para 2,6 – 7% entre mulheres abaixo dos 45 anos e para 15,6% em mulheres abaixo dos 35 anos. Dessa forma, o câncer de mama associado à gravidez ganha relevância dentro do universo das mulheres jovens. Este subtipo é particularmente reconhecido como um tipo agressivo de câncer de mama, já que é diagnosticado em idades jovens, estágio T avançado, altas taxas de envolvimento linfonodal, receptores hormonais ER e PR negativos e alta taxa de expressão de HER-2.¹³

O CM em mulheres jovens é um imenso desafio, envolvendo aspectos biológicos, oncológicos, cirúrgicos, genéticos, de fertilidade, psicossociais, entre outros. Dessa forma esta revisão sistemática visa descrever, dentre a população brasileira de pacientes jovens com CM, as características epidemiológicas e clínicas de sua apresentação, bem como as opções utilizadas para o seu tratamento.

METODOLOGIA:

DESENHO DO ESTUDO:

- Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, analisando dados de diferentes prontuários de mulheres jovens com câncer de mama.

TAMANHO AMOSTRAL:

- Será observada uma amostra de conveniência

SELEÇÃO DE SUJEITOS:

- Foram selecionados casos de câncer de mama em mulheres jovens dos Hospital da Mulher CAISM da Universidade Estadual de Campinas, no período de 2006 a 2021, através de prontuário eletrônico. Serão utilizadas como palavras-chaves: breast cancer and young women.

VARIÁVEIS DE CONTROLE:

- Idade da mulher
- Idade à menarca = tempo decorrido entre a idade atual e a idade à primeira menstruação
- Idade à menopausa = tempo decorrido entre a idade atual e a idade à última menstruação
- Idade na primeira gestação a termo
- Lactação = antecedente de haver aleitado pelo menos um filho, em regime de aleitamento ininterrupto de 6 meses ou mais: sim ou não, ignorado.
- Uso de TH = emprego habitual de Terapia Hormonal (estrógenos e progestágenos exógenos) por 5 anos ou mais, nos últimos dez anos, consta do prontuário: sim ou não, ignorado.
- Tabagismo = hábito tabágico, conforme consta do prontuário: nunca fumou, ex-tabagista (parou em período maior ou igual a 10 anos), tabagista (ao menos um cigarro ao dia, ou suspensão há menos de 10 anos).
- Etnia (raça) = grupo racial a que se inclui, referida pela mulher: branca, sem antecedente de miscigenação com outras raças; Outros.

VARIÁVEIS INDEPENDENTES:

- Faixa etária:
 - Idade jovem = menor que 40 anos

- Idade não-jovem = maior ou igual a 40 anos
- Exame histológico da mama: serão avaliados as peças cirúrgicas quanto ao exame histológico encontrado, sendo normal (parênquima normal), carcinoma ductal in situ, carcinoma ductal invasor, associação entre ambos, ou outros.
- Receptores de estrógeno = expressão de proteínas para estrógeno nas células tumorais, com laudo de exame de imuno-histoquímica constante do prontuário: sim ou não, não se aplica, ignorado.
- Receptores de progesterona = expressão de proteínas para progesterona nas células tumorais, com laudo de exame de imuno-histoquímica constante do prontuário: sim ou não, não se aplica, ignorado.
- HER2 “Human Epidermal growth factor Receptor-type 2” = ocorrência de sobre-expressão do receptor HER2 ou do gene HER2/neu nas células tumorais, com laudo de exame de imuno-histoquímica constante do prontuário: sim ou não, não se aplica, ignorado.
- Ki67 = proteína nuclear, a qual é expressada em todas as partes ativas do ciclo celular, importante marcador de proliferação celular usado no carcinoma de mama como fator prognóstico, com laudo de exame de imuno-histoquímica constante do prontuário.
- Estadiamento = estágio do cancer de mama, obtido do prontuário da primeira consulta pós-operatória: não se aplica, 0, I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IV, ignorado.

VARIÁVEIS DEPENDENTES:

- Sobrevida global = tempo de vida após o tratamento inicial
- Sobrevida livre de doença = tempo de vida sem recorrência da doença
- Recidiva local = taxa em porcentagem de doença local após o tratamento cirúrgico

PROCESSAMENTO, CONTROLE DE QUALIDADE E ANÁLISE DOS DADOS:

COLETA DE DADOS:

- Foram selecionados os casos de DPM do período em estudo, através da análise dos resultados de anatomo-patológicos obtidos pelas pesquisadoras no Laboratório de Patologia Especializada (LAPE) do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) e do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Após, os prontuários de cada paciente serão resgatados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística do CAISM (SAME), através do número de registro hospitalar de cada uma. Cada prontuário será analisado individualmente pelas pesquisadoras, e as informações serão transcritas para as fichas elaboradas especialmente para a pesquisa. Os prontuários selecionados deverão preencher os critérios de inclusão, e serão avaliados sequencialmente

ANÁLISE ESTATÍSTICA:

- Serão calculadas a frequência, médias e desvios-padrão das variáveis e serão utilizados os testes qui-quadrado, t’student e exato de Fisher para análise de associação de algumas variáveis, assim como o teste de Mann Whitney. Serão construídas curvas de sobrevida global e tempo livre de doença do tipo Kaplan Mayer com análise de Log-Rank.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Estamos em fase final da análise do banco de dados (REDCap), com conclusão nas próximas semanas. Em aguardo destes resultados para prosseguir com esta etapa da pesquisa.

CONCLUSÕES:

Estamos em fase final da análise do banco de dados (REDCap), com conclusão nas próximas semanas. Em aguardo destes resultados para prosseguir com esta etapa da pesquisa.

BIBLIOGRAFIA

- Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, Harissis HV, et al., **Breast Cancer in Young Women: an Overview**, Italian Society of Surgery (SIC) 2017 Mar.
- Murphy BL, Day CN, Hoskin TL, Habermann EB et al., **Adolescents and Young Adults with Breast Cancer have More Aggressive Disease and Treatment Than Patients in Their Forties**, Ann Surg Oncol 2019. 26:3920-3930. Disponível em: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07/653-9>
- Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F, Werutsky G, 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. Global Oncol 2019
- Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA Jr, et al., **ESO-ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4)**, Ann Oncol, 2020 Jun;31(6):674-696
- Desreux JAC, **Breast Screening in Young Women**, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2018
- Buys, SS, Sandbach JF, Gammon A, Patel G et al., **A Study of Over 35,000 Women with Breast Cancer Tested with a 25-Gene Panel of Hereditary Cancer Genes**, Cancer, 2017 May 15;123(10):1721-1730
- Beitsch PD, Whitworth [PW](#), Hughes K, Patel R, et al., **Underdiagnosis of Hereditary Breast Cancer: Are Genetic Testing Guidelines a Tool or an Obstacle?**, J Clin Oncol. 2019 Feb 20;37(6):453-460
- Azim Jr HA, Partridge AH., **Biology of Breast Cancer in Young Women**, Breast Cancer Res. 2014; 16:427.
- Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, et al., **Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival**, J Clin Oncol 2016; 34:3308e3314.
- Ruddy KJ, Gelber S, Tamimi RM, et al., **Breast Cancer Presentation and Diagnostic Delays in Young Women**, Cancer 2014; 120:20e25.
- Güth U, Huang DJ, Bitzer J, Tirri BF, et al., **Contraception Counseling for Young Breast Cancer Patients: a Practical Needs Assessment and a Survey Among Medical Oncologists**, Breast 2016 Dec; 30:217-221
- Waks AG, Partridge AH, **Fertility Preservation in Patients With Breast Cancer: Necessity, Methods, and Safety**, J Natl Compr Canc Netw 2016 Mar; 14(3):355-63
- Wang B, Yang Y, Jiang Z, Zhao J, et al., **Clinicopathological Characteristics, Diagnosis, and Prognosis of Pregnancy-Associated Breast Cancer**, Thoracic Cancer 10, 2019 Feb