

Rastreamento do câncer de mama

*Alice Gomes Silva
Brenda Massochin Medeiros
Bruna Martins Rocha
Candice Cristine Moro
Carolina Pires Zingano
Laura Motta Bellan
Andréa Pires Souto Damin*

O câncer de mama é a segunda neoplasia mais incidente no mundo - com mais de 2 milhões de novos casos diagnosticados por ano - e também a quarta causa global de morte por malignidade, sendo responsável por mais de 600.000 óbitos anualmente (1). O rastreamento é uma estratégia de prevenção que consiste na execução de testes em mulheres assintomáticas, para que seja possível a detecção da neoplasia precocemente, visando melhores desfechos clínicos (2). Existem, entretanto, divergências nas diretrizes sobre como esse rastreamento deve ser realizado e qual deve ser sua população-alvo. Nesse sentido, considerando a relevância do tema, abordaremos neste artigo o rastreamento do câncer de mama, discutindo a avaliação do risco individual das pacientes, as modalidades de rastreio disponíveis e seus respectivos benefícios e riscos, assim como a realidade do rastreamento no Brasil.

Avaliação de risco da paciente

A avaliação do risco individual de desenvolver câncer de mama é relevante para identificação de pacientes que possam se beneficiar de vigilância mais intensiva. Nesse tópico, serão abordados fatores de risco a serem reconhecidos pelos profissionais de saúde e também o modelo de Gail para avaliação de risco.

Fatores de risco gineco-obstétricos - tais como nuliparidade, idade tardia do nascimento do primeiro filho, idade precoce na menarca e idade tardia na menopausa - estão associados com aumento do risco de câncer de mama. Essa relação se mostra mais evidente para os cânceres positivos para receptores hormonais (3).

Em relação a fatores familiares, é importante considerar que histórico familiar de câncer de mama, de ovário e outros cânceres associados a mutações da linha germinativa (por exemplo, de próstata) têm associação com risco aumentado para câncer de mama. O risco da presença de uma mutação de linhagem germinativa aumenta quando o câncer do familiar ocorre em idade jovem (4). Variações patogênicas nos genes de supressão tumoral BRCA1 e BRCA2 aumentam significativamente a predisposição de um indivíduo portador ter câncer de mama, sendo responsáveis pela maior parte dos cânceres de mama hereditários e por até 10% dos cânceres de mama e ovário no total (5-7). Estima-se que o risco cumulativo de desenvolver câncer de mama até a idade de 80 anos seja cerca de 72% para portadores de mutação em BRCA1 e 69% para portadores de mutação em BRCA2 (8).

Outras mutações epidemiologicamente relevantes, porém não tão prevalentes quanto as de BRCA1/2, são variantes em PTEN e TP53 (7). Mutações no gene supressor tumoral PTEN (homólogo da fosfatase e tensina) são associadas com risco de desenvolver câncer de mama ao longo da vida de até 85% (9). Em TP53, mutações germinativas estão associadas à síndrome de Li-Fraumeni, predispondo indivíduos a múltiplos tipos de câncer. Em especial, a mutação TP53 p.R337H está presente em 0,3% da população geral do sul do Brasil e possui relação com câncer de mama, o que pode contribuir de forma significativa para sua alta incidência no Brasil (10).

Ademais, fatores hormonais, como uso de anticoncepcional oral e terapia de reposição hormonal durante a menopausa, também podem configurar fatores de risco. Há evidências de que usuárias de anticoncepcional oral tem maior incidência de câncer de mama comparadas a mulheres que nunca utilizaram (11). Contudo, há estudos que não encontraram diferença de risco, não havendo consenso em relação a contracepção oral como fator de risco (12). Quanto à terapia de reposição hormonal durante a menopausa, há evidências de que a terapia combinada de estrógeno e progestágeno resulta em maior risco de câncer de mama durante e a longo-prazo após a intervenção, entretanto, não foi detectada diferença de risco com terapia de estrógeno apenas (13,14).

Quanto a fatores comportamentais que podem configurar risco, nota-se relação positiva entre aumento de massa corporal em adultos e incidência de câncer de mama pós-menopausa, particularmente do tipo receptor hormonal positivo (15,16). Em mulheres pré-menopausa (particularmente na faixa etária dos 18 aos 24 anos), no entanto, nota-se relação inversa entre índice de massa corporal e risco de câncer de mama (17). Outro fator comportamental notável é o consumo de álcool, que possui relação dose-resposta significativa para risco de câncer de mama e tem impacto também na recorrência e na mortalidade da doença, mesmo para níveis baixos de consumo (18,19).

Modelo de Gail

Como ferramenta de avaliação de risco na prática clínica, o modelo de Gail permite que profissionais da saúde estimem a chance que uma mulher, com determinada idade e fatores de risco, tem de desenvolver câncer de mama em um intervalo específico de tempo. Os fatores de risco utilizados constituem idade da menarca, idade ao nascimento do primeiro filho vivo, número de biópsias prévias e número de parentes de primeiro grau com câncer de mama. Os dados a partir dos quais foi criado o modelo original foram obtidos de mulheres que participaram de acompanhamento mamográfico anual, o que torna as projeções de risco mais fidedignas para pacientes que realizam o exame periodicamente (20).

Uma notável limitação do modelo de Gail é a abordagem do histórico familiar da paciente. A inclusão apenas de parentes de primeiro grau no histórico pode resultar em subestimação do risco, além de não considerar no histórico a idade do familiar ao receber o diagnóstico do câncer (21).

Apesar das limitações, um estudo realizado na Universidade do Texas em 2002 demonstrou que o modelo de Gail, em comparação com outros modelos de avaliação de risco, foi o mais preciso, correspondendo ao risco final avaliado em 87% das pacientes. Essa superioridade demonstrou-se mesmo com a presença de fatores de risco considerados problemáticos ao modelo – tais como histórico familiar em parentes de segundo

grau e acometimento de familiares em idade precoce – estando presentes em 74% das pacientes avaliadas (22). A ferramenta de avaliação de risco pelo modelo de Gail está disponível online no site do National Cancer Institute (<https://bcrisktool.cancer.gov/>).

Modalidades de rastreio

Mamografia

Indicação e guidelines

É importante frisar que não há consenso de indicação entre as guidelines atuais brasileiras: enquanto a Sociedade Brasileira de Mastologia indica exames anuais dos 40 - 69 anos a mulheres sem alto risco, o INCA e o Ministério da Saúde diferem fortemente, indicando exames bienais apenas dos 50 - 69 anos. Em parte, esta dissonância ocorre por grandes estudos de ensaios clínicos randomizados que foram feitos entre 1963 a 1991 em países norte-americanos e europeus. Segundo a metanálise da Cochrane (23) de tais estudos, o rastreamento pela mamografia não traria diminuição de mortalidade por câncer de mama para as mulheres menos de 50 anos em 7 anos de acompanhamento (RR: 0,77 - 1,04), enquanto no grupo de mulheres entre 50-69 anos houve uma diminuição da mortalidade por câncer de mama (RR: 0,56 - 0,81). Todavia, ao analisarmos um período maior, de 13 anos, a diferença entre os grupos já muda de padrão, havendo diminuição da mortalidade por câncer de mama, com 13 anos de acompanhamento: para mulheres entre 50-69 anos (RR: 0,62 - 0,85) e para mulheres 40-49 anos (RR: 0,73 - 0,96). Foi ponderado nesse artigo que o screening precoce teria levado ao superdiagnóstico e à conseqüente exposição danosa à radioterapias quando foi feito rastreio em mulheres mais jovens, resultando em resultados negativos com 7 anos de acompanhamento e resultados menos expressivos com 13, sendo uma possível explicação para a divergência de guidelines.

Contudo, deve-se ter cautela quanto à validade externa dos resultados fornecidos por tais ensaios clínicos por haver importantes diferenças entre aquelas populações estudadas e a brasileira. Nos Estados Unidos, a proporção de diagnósticos de câncer de mama que ocorrem na faixa de 40-49 é de 17% (24), enquanto no Brasil esta proporção sobe para a casa dos 42% (25). Ademais, estes

estudos são antigos e não levam em conta avanços da mamografia e o desenvolvimento de melhores tratamentos. Outro ponto importante a se destacar é que tal metanálise não leva em conta os ganhos secundários de uma detecção precoce (e.g.: tratamento menos invasivo, maior qualidade de vida), levando apenas em conta a mortalidade. Por isso, parece temerário descartar a mamografia como um método de rastreamento importante nas faixas etárias de 40-49 anos na população brasileira.

Quanto às diretrizes existentes, a Sociedade Brasileira de Mastologia recomenda a mamografia anual em mulheres com menos de 40 anos (em todos os casos, considerar idade mínima de 25 anos) apenas para mulheres de grupo de risco – em que o risco calculado é superior à 22%. Já na faixa de 40-69 anos, todas as mulheres teriam indicação para mamografia anual (orientação também válida às mulheres de grupo de risco). Acima dos 70 anos, a avaliação passa a ser individualizada, sendo preconizado a manutenção de mamografias anuais para mulheres que tenham expectativa de vida superior a sete anos, levando em conta suas comorbidades e as condições de submeterem-se ao tratamento, caso fosse feito o diagnóstico.

Por outro lado, os guidelines do Ministério da Saúde e do INCA recomendam exames bienais dos 50 - 69 anos para todas as mulheres, independentemente do seu fator de risco - fazendo ainda a ressalva de que mulheres entre 60 - 69 possivelmente teriam mais danos que benefícios ao realizar o exame.

Todavia, a verdadeira faceta da qual não podemos ignorar é que a realidade global brasileira ainda é distante da idealizada pelo Ministério da Saúde, em que se observa que a região sul – com o melhor índice nacional – somente conseguiu examinar pouco mais de 15% das mulheres entre 50 - 69 anos em 2017. Quando depara-se com a realidade de regiões mais desiguais, este número chega a baixar para a casa dos 5% (26).

Sensibilidade e especificidade

A sensibilidade da mamografia de acordo com a literatura varia entre 88 e 93,1%, enquanto a especificidade está entre 84 e 94,2% (27). Isso demonstra que a mamografia tem tanto uma boa capacidade de detectar tumores quanto uma boa capacidade para

descartar a presença deles. A sensibilidade deste exame varia entre as faixas etárias (e.g.: 33% em mulheres <40 anos), ainda que não haja prejuízo da especificidade do exame (98%), o que justifica a realização de mamografia nesta faixa etária apenas entre as mulheres com alto risco de desenvolverem câncer de mama (28).

Custo versus benefício

Há bastante clareza sobre o custo-benefício de realizar exames bienais na faixa de 50-69 (29), havendo chegado a um QALY na faixa de U\$ 86,000 - 106,000. Segundo esses artigos, há concordância que realizar exames com maior frequência e mais precocemente seria uma decisão que traria maiores benefícios à população, devendo ser escolhida se houver essa prioridade por parte do gestor de saúde. O tamanho desse benefício pode ser visto pelo NNT de aproximadamente 2000 da mamografia, o que significa que a cada 2000 mulheres que fazem o exame de rastreamento, uma deixa de perder a vida por fazê-lo (30).

Outras modalidades de imagem

Existem poucos estudos que avaliam o emprego de outros exames de imagem para o rastreamento do câncer de mama. Dessa forma, diretrizes nacionais e internacionais não os indicam para essa finalidade, uma vez que eles não parecem ter um impacto significativo na redução da mortalidade em mulheres com risco padrão. No entanto, esses exames são utilizados como testes complementares no rastreamento de mulheres com alto risco para câncer de mama, assim como na fase diagnóstica para uma avaliação mais aprofundada dos achados da mamografia (2).

A ressonância nuclear magnética (RNM), apesar de sua alta sensibilidade, apresenta uma baixa especificidade para o câncer de mama, gerando resultados falso-positivos que podem impactar na saúde física e mental de mulheres híidas. Além disso, esse é um exame caro, com baixa disponibilidade e que requer a injeção de contraste intravenoso, o que vai de encontro ao seu emprego como método de rastreamento. Entretanto, RNM pode ter um papel importante no rastreamento em mulheres com alto risco para câncer de mama. Por exemplo, a American Cancer Society recomenda o uso de RNM, em conjunto com a mamografia, para o

rastreamento em mulheres com: mutação do gene BRCA1 e BRCA2 ou familiar de primeiro grau com essa mutação; risco cumulativo para câncer de mama maior que 20%; história de radioterapia no tórax; e síndromes genéticas com predisposição ao câncer (31).

A ultrassonografia é um exame relativamente barato e bem tolerado pelos pacientes que possui grande disponibilidade e que não requer contraste intravenoso, como também não utiliza radiação ionizante. Frequentemente, esse exame costuma ser utilizado como um exame complementar à mamografia, devido a sua capacidade de evidenciar cânceres não detectados por essa última, principalmente em mulheres jovens com alta densidade mamária. Contudo, a ultrassonografia também pode gerar muitos falso-positivos, uma vez que apresenta uma baixa especificidade para o câncer de mama e que requer um profissional bem treinado para realização do exame e interpretação dos resultados. Apesar de ser um exame bastante utilizado na prática e de apresentar algumas vantagens em relação a mamografia, não há estudos suficientes que comprovem sua eficácia e redução da mortalidade quando utilizado como método de rastreamento (32).

Exame clínico

Na literatura, existe bastante controvérsia acerca do exame clínico de mamas. Como método diagnóstico, apresenta um papel complementar significativo para o diagnóstico diferencial de lesões palpáveis na mama, consistindo no primeiro método para avaliação na atenção primária (2). Já como método de rastreamento – em que é entendido como um exame de rotina realizado por um profissional da saúde treinado em mulheres saudáveis, sem sintomas suspeitos –, apresenta ausência de recomendação favorável ou contrária.

Embora seja – em países como o Japão, a China, o Uruguai (National Cancer Institute, 2012) e a Argentina (Organización Panamericana De La Salud, 2010) – recomendado como método de rastreamento, não há evidências sobre a eficácia deste na redução da mortalidade por câncer de mama (33). Cinco revisões sistemáticas (33) foram selecionadas sobre o rastreamento com o ECM, todas essas concluindo a ausência de evidências que corroborassem com o uso desse método de rastreamento.

Um ensaio clínico randomizado realizado em Kerala, Índia, reportou que a realização do rastreamento resultou no diagnóstico de doenças com estágio clínico de melhor prognóstico, o que pode ser atribuído a viés de duração, ao sobrediagnóstico – sendo que falsos-positivos corresponderam, neste estudo, a 99% de todos os casos positivos – ou a possíveis efeitos da concomitante aplicação de estratégias de conscientização ao grupo de intervenção. Esse mesmo estudo obteve uma sensibilidade de 51.7% do rastreamento, apresentando uma alta proporção de falsos negativos. Há, porém, evidências de que a sensibilidade, na prática clínica, do exame como método de rastreamento seja ainda menor do que a reportada no ensaio clínico, estimando-a entre 28 e 36% (33).

Autoexame

O autoexame de mamas – definido como um procedimento repetido mensalmente em que a mulher observa e apalpa metodicamente as próprias mamas e as estruturas acessórias, visando detectar alterações ou anormalidades – é também alvo de certa controvérsia, tendo seu ensino contraindicado pelo Ministério da Saúde (2). Mesmo após ter sido promovido na década de 1950 pela American Cancer Society e pelo National Cancer Institute, era debatível o benefício da promoção do autoexame mensal, por conta de uma possível exacerbação do pavor do câncer (34).

Atualmente preferido no Reino Unido, o termo “breast awareness” estabelece a necessidade de familiaridade por parte da mulher quanto ao próprio corpo, a fim de promover à mulher a confiança de notar quaisquer mudanças que possam determinar uma detecção precoce do câncer de mama. Isso é embasado na evidência de que um autoexame ritual, como o autoexame de mamas, realizado mensalmente não apresenta reais benefícios (34), mas, em verdade, uma fraca recomendação contrária ao ensino do autoexame das mamas para rastreamento (33), pois mesmo que alguns estudos observacionais sugerissem a existência de um aumento de sobrevida, os resultados poderiam ser atribuídos apenas a um viés de tempo de antecipação pela prática de rastreamento. Ademais, a acuidade do autoexame é de difícil determinação,

mas estimada entre 12 e 41% (2), a baixa sensibilidade do exame acarreta um alto percentual de falso-negativos; e o baixíssimo valor preditivo positivo acarreta um alto número de falso-positivos.

O método de rastreamento pelo autoexame foi avaliado por seis revisões sistemáticas selecionadas pelo INCA, e não houve evidências de redução na mortalidade por câncer de mama no grupo de intervenção, resultando somente em um excesso de intervenções desnecessárias por conta dos resultados falso-positivos obtidos pelo rastreamento. Outros dois grandes ensaios clínicos, realizados na China e na Rússia, não demonstraram eficácia no rastreamento pelo AEM no que tange a redução da mortalidade por câncer de mama e mulheres entre 31 e 64 anos, mas levaram ao diagnóstico do dobro de lesões benignas, bem como um número significativamente maior de biópsias, evidenciando a existência de riscos à saúde associados ao rastreio (2).

Riscos e benefícios do rastreamento com mamografia em mulheres com risco usual

O benefício mais notável é a redução da mortalidade por câncer de mama. Para mulheres com risco usual, o rastreamento utilizando a mamografia está associado a uma redução de aproximadamente 20% na mortalidade do câncer de mama, conforme resultados de três meta-análises de ensaios clínicos - a UK Independent Panel, que demonstrou um $RR= 0,80$ (95%CI, 0,73-0,89); a Canadian Task Force, com um $RR=0,82$ (95%CI, 0,74-0,94); e a Cochrane, cujo $RR= 0.81$ (95%CI, 0,74-0,87) (35). Ademais, a redução na mortalidade é ainda mais significativa para mulheres entre 60 e 69 anos (4). A The US Preventive Task Forces estima que o rastreamento em 10.000 mulheres na faixa etária de 60-69 anos, durante um período de 10 anos, possibilitará que 21 mortes por câncer de mama sejam evitadas (36). No Brasil, a queda na mortalidade por câncer de mama decorrente do rastreamento pode gerar um impacto positivo na expectativa de vida feminina (37), visto que o câncer de mama é a principal causa de morte por neoplasias nas mulheres brasileiras (38).

E também, por possibilitar a detecção de neoplasias de maneira precoce, o rastreamento pode reduzir a incidência de

câncer de mama estágio IIA ou superior (39). Dessa forma, mais mulheres poderiam se beneficiar de cirurgias conservadoras, evitando a incidência de desfechos clínicos mais severos, como a mastectomia, que fornecem maior impacto psicológico às mulheres (40).

Todavia, o rastreamento do câncer de mama não é isento de riscos. A incidência de resultados falso-positivos, o sobrediagnóstico e a exposição à radiação são alguns desses riscos.

Resultados falso-positivos são comuns no rastreamento do câncer de mama (4,35-37). A maior parte desses casos acarreta apenas exames de imagem adicionais (37). Entretanto, entre 1% e 2,5% das mulheres com testes falso-positivos são encaminhadas para a realização de uma biópsia desnecessária. Um estudo de coorte americano demonstrou que a probabilidade de um achado falso-positivo na primeira mamografia era de 16,3%, com redução para 9,6% nas demais mamografias. Além disso, essa coorte estima que o rastreamento anual, com início aos 40 anos, resulta em uma probabilidade cumulativa de 61,3% (59,4%-63,1%) de uma mulher receber pelo menos um teste falso-positivo em uma década, e uma probabilidade cumulativa de aproximadamente 7% de encaminhamento para biópsia (41). Também há relatos de que resultados falso-positivos ocasionam um aumento desnecessário de ansiedade mediante a um possível diagnóstico de câncer (4,35).

Já a consequência mais nociva associada ao rastreamento do câncer de mama é o sobrediagnóstico, visto que ele resulta na submissão de mulheres a tratamentos desnecessários. O sobrediagnóstico é a detecção de uma lesão biologicamente indolente que não apresentaria evolução para um câncer de mama sintomático (37). Entretanto, não há definição sobre quais lesões consistem em sobrediagnóstico (42). O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) é uma lesão potencialmente associada ao sobrediagnóstico; contudo, a história natural do CDIS ainda não está bem estabelecida, impossibilitando prever se a lesão detectada pela mamografia apresenta potencial para se desenvolver em um carcinoma invasivo (4, 35, 36). Além disso, as conjecturas da prevalência de sobrediagnóstico no rastreamento do câncer de mama apresentam grande discrepância entre estudos - variando de estimativas inferiores a 5% a superiores a

50% (37). Portanto, é difícil avaliar a magnitude verdadeira do dano relacionado ao sobrediagnóstico.

Outro risco associado ao rastreamento com mamografia é a exposição à radiação. A evidência disponível sobre esse assunto é baseada em "modeling studies", que estimam a ocorrência de 2 a 11 mortes por exposição à radiação a cada 100.000 mulheres submetidas ao rastreamento, dependendo da idade de início e do intervalo de rastreio adotado (4, 42). Também por meio de um "modeling study", estimou-se que o benefício de redução da mortalidade proveniente do rastreamento era significativamente superior ao risco fornecido pela exposição à radiação (4).

Realidade do rastreamento no Brasil

Dados epidemiológicos demonstram que em países em desenvolvimento, como o Brasil, o diagnóstico de câncer de mama costuma ser realizado predominantemente em estágios avançados, o que acarreta pior prognóstico, tratamentos com maior morbidade e aumento da mortalidade. Apenas países desenvolvidos, nas últimas duas décadas, apresentaram redução da mortalidade por câncer de mama, associada à adoção de um programa de rastreamento (2). Já o Brasil vem apresentando nas últimas três décadas aumento da mortalidade por câncer em mama (43).

No ano de 2020, estima-se que 66.280 novos casos de câncer de mama sejam diagnosticados no Brasil, o que corresponde a uma incidência de 43,74 casos por 100.000 mulheres (44). No Brasil, o risco cumulativo de uma mulher apresentar câncer de mama ao longo da vida é 6,3%, já o risco cumulativo de morte por câncer de mama é 1,6% (45).

O câncer de mama é a principal causa de morte por câncer na população feminina brasileira, com uma taxa de mortalidade de 13,84 óbitos a cada 100.000 mulheres em 2018 (38). Além disso, no Brasil, há uma acentuada heterogeneidade referente à incidência, à mortalidade e às condições de rastreamento entre as regiões (44). Analisando dados de 2018, em relação à mortalidade, as regiões Sudeste e Sul apresentam as maiores taxas - 14,76 e 14,64 óbitos a cada 100 mil mulheres, respectivamente-, enquanto nas regiões

Norte e Nordeste são encontradas as menores taxas de mortalidade - 12,03 e 12,17 a cada 100 mil mulheres, respectivamente (38).

Outro ponto a ser ressaltado é que, embora o Ministério da Saúde tenha recomendado em 2004 o rastreamento do câncer de mama (48), com a publicação do Consenso sobre o Controle do Câncer de Mama (43) não existe uma política de rastreamento populacional no Brasil. Há, contudo, um rastreamento oportunístico (46). Esse tipo de rastreamento ocorre de forma não sistemática, sem uma convocação ativa da população-alvo para a realização dos testes de rastreio; no lugar disso, o rastreamento oportunístico se baseia em solicitar os testes de rastreamento quando a mulher procura o serviço de saúde, por esse ou outro motivo (2).

Além disso, o rastreamento somente é eficaz se houver qualidade nos testes, no acesso, na confirmação diagnóstica e no tratamento do casos confirmados (2). No Brasil, há desigualdades tanto no acesso a testes de rastreamento quanto na distribuição de profissionais da saúde entre as regiões, além de carências no fornecimento de confirmação diagnóstica e de tratamento. Em 2012, a proporção de equipamentos de mamografia para cada 100.000 mulheres era de 1,5 no Brasil, com a região Sul apresentando a maior proporção (2,0); e a região Norte, a menor (1,0). A região Norte também apresenta a menor proporção de profissionais treinados para realizar mamografia (25,6 profissionais para cada 100.000 mulheres), enquanto que o Sudeste apresenta a maior proporção (41,2 profissionais para cada 100 mil mulheres). Além disso, o número de 3.995.627 mamografias realizadas no Brasil em 2012 é contrastantemente inferior à capacidade produtiva de 7.735.294 mamografias do país neste ano (48). Considerando a recomendação da OMS de realizar o rastreamento em 70% da população alvo (49), a cobertura do rastreamento no Brasil (27%) é substancialmente inferior à recomendada (48). Também há uma grande disparidade entre os índices de rastreamento e os de procedimentos diagnósticos, indicando a presença de uma deficiência na capacidade diagnóstica do câncer de mama no sistema de saúde brasileiro (48).

Contudo, os impasses do rastreamento no Brasil não estão exclusivamente ligados à disponibilidade de recursos. Há fatores que diminuem a adesão das brasileiras ao rastreamento, como:

baixa renda domiciliar, baixa escolaridade, falta de recomendação médica, comorbidades debilitantes e área de domicílio rural (43).

Para que o programa de rastreamento do câncer de mama no Brasil atinja a efetividade recomendada, é necessário que - além do fornecimento abrangente de equipamentos e profissionais capacitados - haja adoção de medidas que diminuam as barreiras que limitam a aderência das mulheres ao programa de prevenção (43). Dessa forma, será possível garantir os benefícios do rastreamento à população brasileira.

Considerações finais

É inegável a correlação positiva do rastreamento com a redução da morbimortalidade por câncer de mama, em mulheres com risco usual. Contudo, é importante balancear esse benefício com os possíveis riscos - falsos-positivo, sobrediagnóstico, exposição à radiação. Além de considerar as evidências sobre potenciais danos e suas magnitudes, sobre qual idade iniciar o rastreio e com qual intervalo, também é importante valorizar as preferências individuais das mulheres quanto à adesão ao rastreamento (4,37,42).

É importante comentar novamente a divergência na recomendação de rastreamento no Brasil. O Ministério da Saúde e o INCA preconizam o rastreamento bienal com a mamografia em mulheres entre 50 a 69 anos (2). Já o Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) recomendam o rastreamento anual em mulheres a partir dos 40 anos (46). É importante ressaltar que a recomendação do Ministério da Saúde é baseada na avaliação de evidências de pesquisas realizadas predominantemente em países desenvolvidos; todavia, a incidência de câncer de mama em mulheres abaixo dos 50 anos (entre 15 e 49 anos) é duas vezes maior em países em desenvolvimento do que em países desenvolvidos (47). Ou seja, a incidência do câncer de mama no Brasil é diferente em relação aos países onde as pesquisas foram realizadas, o que questiona a validade externa de seus resultados. Assim, o rastreamento apenas em mulheres entre 50-69 anos excluiria um importante grupo da população feminina brasileira que

seria beneficiado com o rastreamento. Portanto, a recomendação de início do rastreamento aos 40 anos, preconizada pelas sociedades médicas, parece mais adequada ao cenário da população brasileira, visto que, como mencionado anteriormente, 40% das pacientes são diagnosticadas com câncer de mama antes dos 50 anos.

Referências

- 1 World Health Organization International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory. 2018 Statistics. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>. Acesso em: 19/06/2020.
- 2 INCA. Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil. 2015. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro. 2015.
- 3 Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144(1):1-10.
- 4 The American College of Obstetricians and Gynecologists. Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk Women. *Obstet Gynecol.* 2017;130:e1-16.
- 5 Engel, C., & Fischer, C. (2015). Breast Cancer Risks and Risk Prediction Models. *Breast Care*, 10(1), 7–12.
- 6 Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(11):812-822.
- 7 Kobayashi H, Ohno S, Sasaki Y, Matsuura M. Hereditary breast and ovarian cancer susceptibility genes (review). *Oncol Rep.* 2013;30(3):1019-1029.
- 8 Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017;317(23):2402-2416.
- 9 Ngeow J, Sesock K, Eng C. Breast cancer risk and clinical implications for germline PTEN mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165(1):1-8.
- 10 Giacomazzi J, Graudenz MS, Osorio CA, et al. Prevalence of the TP53 p.R337H mutation in breast cancer patients in Brazil. *PLoS One.* 2014;9(6):e99893. Published 2014 Jun 17.
- 11 Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(11):1931-1943.
- 12 Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(26):2025-2032.
- 13 Chlebowski RT, Rolan TE, Manson JE, Aragaki AK, Kaunitz A, Stefanick ML, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin and estrogen alone: analyses of data from 2 Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol* 2015;1:296-305.
- 14 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet.* 2019;394(10204):1159-1168.
- 15 Keum N, Greenwood DC, Lee DH, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(2):djv088. Published 2015 Mar 10.
- 16 Lauby-Secretan, B., Scoccianti, C., Loomis, D., Grosse, Y., Bianchini, F., & Straif, K. (2016). Body Fatness and Cancer - Viewpoint of the IARC Working Group. *New*

England Journal of Medicine, 375(8), 794–798.

17 Premenopausal Breast Cancer Collaborative Group, Schoemaker MJ, Nichols HB, et al. Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):e181771.

18 Shield KD, Soerjomataram I, Rehm J. Alcohol Use and Breast Cancer: A Critical Review. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(6):1166-1181.

19 Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA.* 2011;306(17):1884-1890.

20 Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81(24):1879-1886.

21 Euhus, D.M. (2001), Understanding Mathematical Models for Breast Cancer Risk Assessment and Counseling. *The Breast Journal*, 7: 224-232.

22 Euhus, D. M., Leitch, A. M., Huth, J. F., & Peters, G. N. (2002). Limitations of the Gail Model in the Specialized Breast Cancer Risk Assessment Clinic. *The Breast Journal*, 8(1), 23–27.

23 Cochrane RA, Singhal H, Monypenny IJ, Webster DJ, Lyons K, Mansel RE. Evaluation of general practitioner referrals to a specialist breast clinic according to the UK national guidelines. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 198-201.

24 American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020*. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2019.

25 Freitas-Junior R, Gonzaga CMR, Freitas NMA, et al. Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009. *Clinics (São Paulo)*: 2012;67:731-7.

26 INCA. *A Situação do Câncer de Mama no Brasil: Síntese de Dados dos Sistemas de Informação*. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro. 2019.

27 INCA. *Mamografia: da prática ao controle*. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro. 2007.

28 Kuhl C, Weigel S, Schrading S, et al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:1450-7.

29 Mittmann N, Yaffe M J, et al. Total cost-effectiveness of mammography screening strategies: *Health Hep.* 2015, 26(12):16-25.; Pataky R, Coldman A J, et al. Cost-effectiveness of population based mammography screening strategies by age range and frequency. *J of Cancer Policy.* 2014; 2(4):97-102.

30 Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD001877. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2009.

31 Salem DS, Kamal RM, Mansour SM, Salah LA, Wessam R. Breast imaging in the young: the role of magnetic resonance imaging in breast cancer screening, diagnosis and follow-up. *J Thorac Dis.* 2013;5 Suppl 1(Suppl 1):S9-S18. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2013.05.02.

32 Geisel J, Raghu M, Hooley R. The Role of Ultrasound in Breast Cancer Screening: The Case for and Against Ultrasound. *Semin Ultrasound CT MR.* 2018;39(1):25-34. doi:10.1053/j.sult.2017.09.006.

33 CSP, diretrizes para a detecção precoce do câncer no Brasil. II - Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. Arn Migowski, Gulnar Azevedo e Silva, Maria Beatriz Kneipp Dias, Maria Del Pilar Estevez Diz, Denise Rangel Sant'Ana, Paulo Nadanovsky.

34 ELSEVIER, *European Journal of Cancer*, 2008. "'Breast awareness' and 'breast self-examination' are not the same. What do these terms mean? Why are they confused?"

- What can we do?". Hazel Thornton; Raghu Ram Pillarisetti.
- 35 Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghatge S, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening A Systematic Review. *JAMA*. 2015;314(15):1615-1634
- 36 The U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine* 2016 164:4, 279-296
- 37 Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YT, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA*. 2015;314(15):1599-1614
- 38 INCA. Atlas da Mortalidade. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>. Acesso em: 01/06/2020.
- 39 Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C, Follmann M, Alonso-Coello P, Rossi PG, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines. *Ann Intern Med*. 2020;172:46-56.
- 40 Maguire P. Breast conservation versus mastectomy: Psychological considerations. *Semin. Surg. Oncol.*, 5: 137-144
- 41 Hubbard RA, Kerlikowske K, Flowers CI, Yankaskas BC, Zhu W, Miglioretti, DL. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography: a cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 30 Sep 2011, 155(8):481-492
- 42 Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Griffin J, Daeges M, Humphrey L. Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med*. 2016 Feb 16;164(4):256-67
- 43 Migowski A, Silva GA, Dias MBK, Diz MDPE, Sant'Ana DR, Nadanovsky P. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II – Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. *Cad. Saúde Pública* 2018; 34(6):e00074817
- 44 INCA. Estimativa 2020: Incidência do Câncer no Brasil. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro. 2019.
- 45 Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012: Cancer incidence and mortality worldwide. IARC CancerBase International Agency for Research on Cancer, 2013
- 46 Urban LABD, Schaefer MB, Duarte DL, Santos RP, Maranhão NMA, Kefalas AL, et al. Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia para rastreamento do câncer de mama por métodos de imagem. *Rev Bras Mastologia*. 2013;23(1):5-11
- 47 Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJL, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010 a systematic analysis. *Lancet* 2011; 378: 1461–84
- 48 Tomazelli JG, Silva GA. Breast cancer screening in Brazil: an assessment of supply and use of Brazilian National Health System health care network for the period 2010-2012. *Epidemiol. Serv. Saude, Brasília*, 26(4), Oct-Dec 2017
- 49 Cancer Control: Knowledge into Action. WHO Guide for Effective Programmes. Disponível em: <https://www.who.int/cancer/modules/en/>. Acesso em: 01/06/2020.