

A história natural do câncer de mama na paciente jovem: revisão de literatura

The natural history of breast cancer in the young patient: literature revision

Leonardo Faria Ferreira¹
Luciana Alt Petel²
Sílvia Silva Fernandes³

Palavras-chave

Neoplasias da mama
História natural
Diagnóstico precoce

Keywords

Breast neoplasms
Natural history
Early diagnosis

Resumo

O objetivo deste estudo foi apresentar o panorama do câncer de mama nas pacientes jovens e contemplar as manifestações clínicas, os aspectos epidemiológicos e de prevenção, a fisiopatologia, o diagnóstico, o prognóstico e o tratamento dessa doença. Nesta revisão de literatura, foram pesquisados os indexadores LILACS, MEDLINE e BIREME, além de dados do *site* do INCA. O nódulo mamário foi o principal motivo da consulta relatado pela grande maioria das pacientes na procura ao ginecologista, porém o baixo índice de suspeição clínica e a dificuldade para a realização da mamografia em razão da densidade mamária atrasam o diagnóstico de câncer nas pacientes mais jovens, tornando o resultado final mais dramático, dificultando o tratamento e reduzindo as chances de cura da paciente. Os dados encontrados nos alertam para a progressão do câncer de mama na paciente jovem, a apresentação cada vez mais precoce deste e a repercussão importante nesta paciente.

Abstract

The objective of this study was to present the view of the breast cancer in young patients and to contemplate the clinical manifestations, the epidemiological and preventive aspects, the pathophysiology, the diagnosis, the prognostic and the treatment of this illness. In this literature revision, LILACS, MEDLINE and BIREME were searched, beyond data of the INCA site. The mammary nodule was the main related reason of the appointment with the gynecologist for the great majority of patients, however the low index of clinical suspicion and the difficulty for the accomplishment of the mammography due to mammary density delay the diagnosis of cancer in the youngest patients, making more dramatic the final result, increasing the difficulty in the treatment and reducing the possibilities of cure. The data found alert us for the progression of breast cancer in the young patient, its early presentation and important repercussion in her.

¹ Médico Pós-Graduando de Ginecologia da 28ª Enfermaria de Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Professora Assistente da 28ª Enfermaria de Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Chefe do Serviço da 28ª Enfermaria de Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Leonardo Faria Ferreira – 28ª Enfermaria de Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro – Rua Santa Luzia, 206 – Centro – CEP: 20020-022 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: leofariamed@yahoo.com.br

Introdução

O câncer de mama representa a segunda neoplasia maligna mais frequente e é responsável pelo maior número de óbitos por câncer entre as mulheres no Brasil¹ (A). Segundo dados do INCA, espera-se para o ano de 2010 um total de aproximadamente 49 mil novos casos de câncer de mama, ou seja, há um risco estimado de 49 casos a cada 100 mil mulheres.

A incidência, sobrevida e mortalidade do câncer de mama podem variar de acordo com diferentes áreas geográficas² (A). Na Região Sudeste, ele é o mais incidente entre as mulheres, com um risco estimado de 65 casos novos por 100 mil. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer também é o mais frequente nas mulheres das Regiões Sul (64/100.000), Centro-Oeste (38/100.000) e Nordeste (30/100.000). Na Região Norte, é o segundo tumor mais incidente (17/100.000).

O câncer de mama em mulheres jovens é incomum, portanto o diagnóstico necessita de um alto índice de suspeição clínica¹ (A). Aproximadamente, apenas 2 a 5% de todos os casos diagnosticados ocorrem em mulheres jovens³ (A). Trabalhos recentes demonstraram que as pacientes jovens apresentam um pior prognóstico em consequência de uma doença mais avançada no momento do diagnóstico ou em razão de divergências na biologia tumoral. Sugere-se que o câncer de mama de início precoce esteja relacionado a diferentes fatores etiológicos, aspectos histopatológicos e desfecho clínico quando comparado ao câncer de mama na pós-menopausa¹ (A).

A definição da idade como fator prognóstico relevante é fundamental em câncer de mama localizado, pois se trata de uma patologia potencialmente curável, indicando a necessidade de um tratamento mais agressivo caso essa população apresente alta taxa de recorrência e baixa sobrevida. Em países em desenvolvimento, a definição de que essas pacientes compõem um grupo de alto risco pode estimular o desenvolvimento de políticas específicas e mais efetivas na abordagem dessa população² (A).

Métodos

A busca dos artigos foi realizada por meio de consulta ao LILACS, MEDLINE e BIREME, tendo sido utilizadas para buscas iniciais as palavras-chave “*Breast cancer*” and “*Young patient prognosis*”. Somente os artigos em inglês, português e espanhol foram lidos, bem como os artigos com *abstract*. Foram pesquisados também *sites* de órgãos oficiais para evidenciar a epidemiologia do câncer de mama no Brasil e a sua proporção em pacientes jovens.

Resultados

Vários foram os artigos que apenas citavam o câncer de mama na paciente jovem, enquanto alguns outros o tinham como tema principal.

O trabalho de Crippa et al., um estudo descritivo envolvendo 135 mulheres com carcinoma de mama e idade entre 13 e 35 anos, mostrou que no momento do diagnóstico a idade média foi de 31,6 anos, bem como que o principal motivo da consulta relatado por 75,4% das pacientes foi nódulo mamário palpável e mastalgia para 1,5%, verificando-se também que apenas 2,2% das mulheres eram assintomáticas. Apenas 32% das mulheres procuraram recurso médico dentro dos primeiros três meses após o início dos sintomas. O uso de anticoncepcional oral foi confirmado pela maior parte das pacientes, desconhecendo-se o tempo total de uso. História familiar de câncer de mama foi referida por 21,8% das pacientes. O tipo histológico mais encontrado foi o carcinoma ductal infiltrante e suas variantes. Evidenciou-se ainda que a grande maioria das pacientes já apresentava comprometimento dos linfonodos axilares. Os receptores de estrogênio estavam ausentes na maior parte dos tumores² (A).

Em outro estudo, realizado por Dutra et al.⁴ (A), ficou claro que as pacientes jovens apresentaram maior diâmetro dos tumores (1 a 10 cm), estadiamento clínico mais avançado e tumores pouco diferenciados quando comparadas com mulheres na pós-menopausa (idade entre 50 e 65 anos). Este observou também baixa positividade para o receptor de estrogênio e alta positividade para a proteína HER2 (fator de crescimento epidérmico 2) nas mulheres jovens, e que os carcinomas mamários foram classificados como tumores triplo-negativos quando apresentaram negatividade para os receptores de estrogênio, progesterona e HER2, e classificados em tumores de fenótipo basal se, além do fenótipo triplo-negativo, apresentassem positividade para as citoqueratinas (CK5 e/ou CK14), sendo estes dois últimos fenótipos mais comuns⁴ (A).

Quanto ao tratamento realizado por Crippa et al.² (A), a maioria das mulheres foi submetida à mastectomia radical modificada em decorrência da baixa frequência de casos diagnosticados em estágios clínicos iniciais. O tratamento clínico oncológico neoadjuvante ocorreu em um caso, pois a paciente apresentava um tumor de mama inoperável no momento do diagnóstico. Já no estudo de Dutra et al.⁴ (A), a maioria das pacientes jovens recebeu tratamento com quimioterapia e radioterapia, e em menor proporção, com tamoxifeno, concluindo ainda que as pacientes mais jovens receberam mais terapia adjuvante.

As metástases sistêmicas ocorreram mais frequentemente nas jovens, comprometendo principalmente os ossos⁴ (A).

Piza et al.⁵ (A) relatam o caso de carcinoma mamário bilateral simultâneo em jovem paciente de 16 anos, no qual a doença progrediu rapidamente para o óbito em apenas sete meses, não obtendo-se resposta adequada à poliquimioterapia tipo CFM instituída como única terapêutica possível.

Em outro estudo, Queiroz et al.⁶ (A) acompanharam, por um período de 10 anos, 22 mulheres com carcinoma de mama que foram submetidas a tratamento cirúrgico. Em mais da metade dos casos, a cirurgia realizada foi ressecção segmentar com linfadenectomia axilar. O autor sugere que mulheres jovens recidivam localmente com maior frequência após conservação da mama. O desfecho clínico após tempo de seguimento de 15 anos evidenciou que 57,5% das pacientes estavam vivas e sem doença, e que 15% estavam vivas e com doença¹ (A). As sobrevidas global e livre de doença em 5 anos foram menores para as mulheres jovens³ (A).

Discussão

Quanto ao pior prognóstico do câncer de mama em mulheres jovens, a literatura demonstra controvérsias: enquanto alguns estudos mostram que as mulheres jovens apresentam pior prognóstico quando comparadas com mulheres de mais idade⁶ (A), outros concluíram não haver impacto da idade no prognóstico⁷ (A).

O baixo índice de suspeição clínica da doença, a maior densidade mamária e a não realização do rastreamento mamográfico nesse grupo de pacientes são fatores que retardam o diagnóstico e, por conseguinte, pioram o prognóstico⁸ (A).

A sensibilidade do exame clínico para o diagnóstico do câncer de mama em mulheres jovens varia entre 35 e 71%, uma vez que um nódulo maligno pode ter uma interpretação equivocada como benigno (fibroadenoma)² (A).

O diagnóstico do câncer de mama em pacientes jovens necessita de uma abordagem cuidadosa, pois a conduta terapêutica deverá levar em consideração algumas situações especiais, como gestações futuras e contracepção, sexualidade, autoimagem, além das questões familiares e genéticas⁹ (A).

Tais fatos nos alertam para a necessidade e importância do exame das mamas nas pacientes na própria visita ao ginecologista, que é, sem dúvida, realizada antes do início do rastreio mamográfico para o câncer de mama.

Os tumores em pacientes jovens comumente apresentam fatores de mau prognóstico, como alto grau de anaplasia, *status* do receptor hormonal negativo, hiperexpressão de HER2 e alta taxa de linfonodos positivos, sendo tumores biologicamente mais agressivos³ (A).

Tais tumores apresentam mais frequentemente invasão vascular, permeação linfática e tamanho médio maior quando comparados aos que acometem mulheres na pós-menopausa² (A). São tumores de alto grau, infiltrantes e com margens comprometidas, reforçando o conceito dos fatores de mau prognóstico¹⁰ (A).

A presença de receptores de estrogênio e progesterona no tecido tumoral foi relacionada a outros fatores que indicam bom prognóstico, como menor grau histológico e menores índices de proliferação celular, além de apresentar com menos frequência metástases para fígado e cérebro. Os tumores com receptor de estrogênio negativo recidivam mais precocemente. Todavia, os seguimentos em longo prazo revelam que o melhor prognóstico das mulheres com receptor de estrogênio positivo não é mantido² (A).

O pior prognóstico em pacientes jovens não foi correlacionado com a expressão de receptores hormonais do tumor. Pelo menos um estudo mostrou que pacientes jovens, mesmo tendo receptores hormonais positivos, apresentavam um prognóstico adverso quando comparadas com as mais idosas. Levanta-se a questão se essas pacientes estariam recebendo um tratamento subótimo³ (A). Contudo, o valor preditivo da presença da proteína receptora dos hormônios esteroides em relação ao tratamento do câncer de mama é bem estabelecido. Portanto, tumores que manifestam receptores de estrogênio e/ou progesterona apresentam uma melhor resposta à hormonioterapia, tendo um benefício significativo com esse tratamento² (A).

Quanto à associação entre o uso de anticoncepcional oral e o câncer de mama, os estudos não nos guiam até uma conclusão uniforme, porém o risco parece ser mais elevado entre as mulheres de idade jovem e quando o uso é de longa duração e se iniciou precocemente na menarca² (A).

Entre os fatores de risco para o câncer de mama, está bem estabelecido que a presença de história familiar em parentes de primeiro grau aumenta o risco relativo em duas vezes para a doença. O câncer de mama hereditário corresponde entre 3 e 9% de todas as neoplasias malignas da mama, contudo esse percentual pode ser mais elevado, cerca de 25%, quando a doença é diagnosticada antes dos 35 anos. Quando a história familiar de câncer de mama ocorreu no período pré-menopausa, haveria um risco ainda mais elevado da doença entre os familiares, sendo uma condição mais frequente nos casos diagnosticados em mulheres jovens² (A).

De acordo com Schmidt et al., em um estudo realizado nos Estados Unidos abrangendo 226 pacientes com idade igual ou inferior a 35 anos, diagnosticadas com câncer de mama, 23% dos casos apresentavam história familiar positiva para a doença¹¹ (A).

No Canadá, Chan et al. mostraram, em um trabalho com 1.002 mulheres da mesma faixa etária, que 29% das pacientes tinham história de neoplasia maligna de mama na família, sendo significativa a associação entre a presença de história familiar e o desenvolvimento de câncer de mama contralateral. Também neste estudo os dados foram concordantes com a literatura, tendo 21,8% das mulheres relatado casos da doença na família, independentemente do grau de parentesco¹² (A).

Uma vez que síndromes hereditárias ocorrem com maior frequência em jovens, é concebível que muitas dessas pacientes poderiam ser portadoras de mutações genéticas associadas ao BRCA1 e BRCA2, gene localizado no cromossomo 13. A alta frequência de receptores hormonais negativos que caracteriza portadoras de mutação em BRCA1 e BRCA2 pode ser uma evidência de que a deficiência de reparo celular, via BRCA-dependente, pode ser uma via crucial em indivíduos jovens com câncer de mama³ (A). Essas síndromes devem ser consideradas ao desenvolver algoritmos do tratamento para mulheres mais jovens¹⁰ (A).

Mulheres com idade menor que 35 anos portadoras de carcinomas mamários, por apresentarem comportamento clínico-biológico diferente dos tumores que acometem mulheres pós-menopausa, foram consideradas, desde a Conferência de Saint Gallen de 1998, como um grupo de pior prognóstico, para o qual o uso de terapia sistêmica deve ser mais agressivo. Na Conferência de Saint Gallen de 2005, especialistas propuseram critérios dividindo os tumores de mama em subgrupos de baixo, intermediário e alto riscos, baseados nos fatores clínicos (incluindo a idade) e histológicos, que, em conjunto com a presença ou ausência de receptores hormonais, devem orientar a decisão sobre o tratamento a ser proposto às pacientes. Nenhum consenso, no entanto, concorda em como tratar as pacientes jovens com câncer de mama com axila negativa¹³ (A).

Algumas pacientes que já poderiam estar adequadamente tratadas apenas com a cirurgia recebem tratamentos desnecessários com potenciais efeitos adversos, trazendo mais malefícios que benefícios. Entretanto, estudos mostram que mulheres jovens consideradas de baixo risco que não recebem tratamento citotóxico adjuvante apresentam maior risco de morte¹³ (A).

O fato de as pacientes jovens terem sido identificadas em estudos prévios como indivíduos com menor possibilidade de responder à terapia hormonal indica que o câncer de mama nessas pacientes deve seguir uma via distinta na carcinogênese³ (A).

A quimioterapia e as terapias locais têm o potencial de impactar de forma significativa a saúde mental, envolvendo fertilidade, menopausa precoce e problemas ósseos¹⁰ (A).

Dutra et al.⁴ (A) concluíram em sua casuística que, embora as pacientes jovens tenham recebido tratamentos mais agressivos como quimioterapias adjuvante ou neoadjuvante e radioterapia, elas apresentaram pior sobrevida. Bonnie et al.⁹ (A) também sugerem que, apesar do tratamento agressivo, as taxas de recorrência local e metástases a distância são elevadas.

A sobrevida global está relacionada ao número de linfonodos acometidos, ao diâmetro da maior metástase e à presença de extensão extranodal da doença² (A). O crescente aumento nas pesquisas dos carcinomas mamários em mulheres jovens, cuja frequência é baixa, é fundamentado nas características menos favoráveis e piores curvas de sobrevida global e livre de doença desse grupo descritas na literatura¹⁴ (A).

Conclusão

O câncer de mama na mulher jovem é, na grande maioria dos casos, diagnosticado tardiamente principalmente por sua dificuldade de diagnóstico e ausência de rastreio, mas também por falta do exame das mamas nas consultas ginecológicas em razão de seu baixo índice de suspeição.

Concluimos que os carcinomas mamários invasores de mulheres jovens apresentam características clínicas, patológicas e moleculares de maior agressividade biológica, cursando com pior prognóstico e menores sobrevidas global e livre de doença. Podemos perceber que essas pacientes recebem tratamento mais agressivo, sem, porém, apresentar melhores resultados, e que ainda faltam dados concretos que subsidiem quaisquer outros procedimentos em prol de cirurgias mais conservadoras e estéticas.

Leituras suplementares

1. Câncer de Mama. [cited 2010 Aug 22]. Available from: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=336
2. Crippa CG, Hallal ALC, Dellagustina AR, Traebert EE, Gondin G, Pereira C. Perfil clínico e epidemiológico do câncer de mama em mulheres jovens. *ACM Arq Catarin Med.* 2003;32(3):50-8.
3. Garicochea B, Morelle A, Andrighetti AE, Cancelli A, Bós A, Werutsky G. Idade como fator prognóstico no câncer de mama em estágio inicial. *Rev Saude Publica.* 2009;43(2):311-7.
4. Dutra MC, Rezende MA, Andrade VP, Soares FA, Ribeiro MV, Paula EC, et al. Imunofenótipo e evolução do câncer de mama: comparação entre mulheres muito jovens e mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Ginecol e Obstet.* 2009;31(2):54-60.
5. Piza BT, Torres E. Carcinoma mamário bilateral e simultâneo aos 16 anos. Apresentação de um caso. *J Bras Ginecol.* 1982;92(6):299-301.
6. Queiroz RY. Carcinoma de mama em mulheres jovens: experiência pessoal. *Acta oncol bras.* 1997;17(1):3-6.

7. Remvikos Y, Magdelenat H, Dutrillaux B. Genetic evolution of breast cancers. III: Age-dependent variations in the correlations between biological indicators of prognosis. *Breast Cancer Res Treat.* 1995;34(1):25-33.
8. Kothari AS, Fentiman IS. Breast cancer in young women. *Int J Clin Pract.* 2002;56(3):184-7.
9. Bonnie CY. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Disease.* 2005;23(1):3-8.
10. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol.* 2009;36(3):237-49.
11. Schmidt T, Tsangaris TN, Cheek JH. Breast cancer in women under 35 years of age. *Am J Surg* 1991;162(3):197-201.
12. Chan A, Pintilie M, Vallis K, Girourd C, Goss P. Breast cancer in women < or = 35 years: review of 1002 cases from a single institution. *Ann Oncol.* 2000;11(10):1255-62.
13. Kroman N, Jensen M-B, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ.* 2000;320(7233):474-8.
14. Sundquist M, Thorstenson S, Brudin L, Wingren S, Nordenskjöld B. Incidence and prognosis in early onset breast cancer. *Breast.* 2002;11(1):30-5. DOI: 10.1054/brst.2001.0358.