

Rastreamento mamográfico no câncer de mama

Mammographic screening for breast cancer

Cássio Furtini Haddad¹

Palavras-chave

Neoplasias da mama
Mamografia
Mortalidade
Programas de rastreamento

Keywords

Breast neoplasms
Mammography
Mortality
Mass screening

Resumo

O câncer de mama permanece como uma doença de elevada mortalidade não só no Brasil, mas em diversos países em todo o mundo. Muitos esforços vêm sendo direcionados para a melhora dos resultados obtidos pelas modalidades terapêuticas (cirurgia, radioterapia e tratamento sistêmico), com o auxílio de estudos genéticos e de biologia tumoral, porém, o diagnóstico precoce continua sendo ferramenta fundamental para a melhora de sobrevida, possibilidade de cura e, conseqüentemente, redução das taxas de mortalidade pela doença. Como método de rastreamento, a mamografia é amplamente utilizada e demonstrou ser um exame capaz de reduzir a mortalidade específica por câncer de mama, constituindo-se na mais importante técnica de imagem para as mamas. Questionamentos sobre os possíveis riscos do rastreamento mamográfico ganharam força nos últimos anos e este artigo objetiva revisar dados sobre os benefícios e riscos do rastreamento, avaliando as reais evidências da atualidade.

Abstract

Breast cancer remains a disease with high mortality not only in Brazil but also in many countries around the world. Many efforts have been directed to improve the results of therapeutic modalities (surgery, radiotherapy and systemic treatment), with the aid of genetic studies and tumor biology, but early diagnosis remains an essential tool for improving survival, the possibility of cure and consequently reducing mortality rates from the disease. As a screening method, mammography is widely used and proved to be a test that can reduce the specific mortality from breast cancer, constituting the most important imaging technique for the breasts. Questions about the possible risks of mammography screening gained strength in recent years and this article aims to review data of the benefits and risks of screening, assessing the current real evidence.

Estudo realizado no Serviço de Mastologia da Santa Casa de Misericórdia de Lavras – Lavras (MG), Brasil.

¹Especialista em Mastologia e em Ginecologia e Obstetrícia. Membro do Serviço de Mastologia da Santa Casa de Misericórdia de Lavras – Lavras (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Cássio Furtini Haddad – Rua Doutor João Silva Pena, 71 – Centro – CEP: 37200-000 – Lavras (MG), Brasil – E-mail: cassiohaddad@hotmail.com

Conflito de interesses: não há.

Introdução

O câncer de mama (CM) é o tipo de câncer não cutâneo mais comum e a segunda causa de morte por câncer entre mulheres em todo o mundo. Cerca de 40 mil mulheres morrem de CM nos Estados Unidos a cada ano¹. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou mais de 57.100 novos casos em 2014 e a taxas de mortalidade continuam elevadas². O crescente conhecimento da biologia tumoral e o avanço das modalidades terapêuticas, especialmente o tratamento sistêmico, são essenciais para melhorar o prognóstico do carcinoma mamário, entretanto, o diagnóstico precoce continua a ser fundamental para reduzir as taxas de mortalidade. A idade representa um fator de risco importante para o CM e um dilema envolvendo a questão do rastreamento mamográfico. Nos Estados Unidos, 21% dos casos de CM são diagnosticados em mulheres com menos de 50 anos de idade, afetando quase 49 mil mulheres³. Durante décadas, tem havido grande interesse em estratégias de rastreamento que permitam detectar o câncer precocemente, antes que o tumor progrida, reduzindo, assim, sua taxa de mortalidade. Sabemos, atualmente, que um tumor pode levar de 8 a 10 anos para atingir 1 cm de diâmetro, mas que, a partir daí, seu ritmo de multiplicação e crescimento tendem a ser mais acelerados, enfatizando, novamente, a necessidade de detectá-lo precocemente. Diversos estudos têm demonstrado que a mamografia está associada à diminuição da mortalidade por CM, mas esses dados, com o crescente questionamento sobre os riscos do rastreamento mamográfico, têm sido alvo de controvérsias.

Os primeiros ensaios clínicos randomizados controlados que demonstraram haver redução da mortalidade por CM entre as mulheres convidadas para rastreamento com mamografia foram relatados há cerca de 50 anos. O *Health Insurance Plan (HIP) Study* forneceu a primeira evidência sobre o potencial da mamografia para reduzir a taxa de mortalidade. Neste estudo, realizado na década de 1960, cerca de 60 mil mulheres foram randomizadas em dois grupos, um de controle e outro submetido a exames físicos e mamografias. Após 7 anos de seguimento, foi observada uma redução de 30% na taxa de mortalidade no grupo submetido ao rastreamento^{4,5} (A). Após esse estudo, a mamografia começou a ser amplamente utilizada para o rastreamento do CM.

Entre mulheres com CM não metastático, o risco de recorrência à distância está estreitamente relacionado ao número de linfonodos axilares acometidos, seguido pelo tamanho do tumor. Além disso, há uma forte correlação entre o tamanho do tumor e a extensão da propagação axilar. Desse modo, o método de rastreamento ideal deve ser um que permita a detecção de um tumor antes que ele se torne suficientemente grande para ser

palpável, reduzindo, assim, o risco de metástase linfonodal e à distância, com consequente aumento da possibilidade de cura.

Nos Estados Unidos, desde que os programas de rastreamento foram introduzidos, a taxa de mortalidade reduziu cerca de 30%. Na Europa, países como a Suécia detectaram uma redução na taxa de mortalidade de 36% em relação à era pré-rastreamento. Vários estudos randomizados têm testado a eficácia da mamografia como método de rastreamento. Uma revisão da Organização Mundial de Saúde, mais de 10 anos atrás, indicou que o rastreio mamográfico pode reduzir a mortalidade por CM em 25%⁶ (B). No Brasil, não existe uma política de rastreamento de base populacional. Assim, a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), o Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR) e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) recomendam a mamografia anual para as mulheres a partir dos 40 anos de idade, visando o diagnóstico precoce e a redução da mortalidade⁷ (D).

Por outro lado, muitos estudos observacionais demonstraram resultados inconsistentes, variando de nenhum efeito a pequenos benefícios sobre as taxas de mortalidade. Além disso, o rastreamento mamográfico pode estar associado a alguns riscos como a ocorrência de resultados falso-positivos, *overdiagnosis* e tratamentos desnecessários.

Em 2009, a *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) reverteu a sua recomendação anterior de mamografia a cada 1 a 2 anos, com início aos 40 anos, e passou a recomendar mamografia de rotina para rastreamento a cada 2 anos a partir de 50 anos de idade⁸ (D). Essa mudança foi consistente com as recomendações de alguns países da Europa, mas não com outras diversas organizações norte-americanas⁹⁻¹¹ (D). Esse fato revitalizou o debate atual sobre a política e a prática da mamografia em todo o mundo.

O objetivo deste estudo é avaliar o impacto do rastreamento mamográfico para o CM, analisando a real e atual evidência de seus benefícios e riscos.

Metodologia

Foi realizada uma revisão da literatura através da busca abrangente em bancos de dados (*Medical Literature Analysis and Retrieval System on Line* – MEDLINE e *Public Medline* – PubMed), pesquisa direta por artigos científicos em periódicos de renome e em buscadores como o Google, no período de setembro a novembro de 2014. Foram utilizados, na busca, os descritores: “*breast neoplasms*”, “*mammography*”, “*mortality*” e “*mass screening*”. Foram pré-selecionados 52 artigos científicos e, após análise qualitativa, 41 foram utilizados na confecção do presente texto. Foram priorizados artigos em idioma inglês, com data de publicação e dados recentes e contendo nível de evidência relevante.

Discussão

Os programas de rastreamento em todo o mundo divergem quanto à idade de início e a frequência entre os exames. A Tabela 1 mostra alguns dos programas de rastreamento mamográfico existentes para o CM e ilustra essa desuniformidade.

Entre 1960 e 1990, oito grandes e importantes ensaios clínicos randomizados (ECR) avaliaram a mortalidade por CM associado ao rastreamento mamográfico. O estudo que demonstrou os melhores benefícios do exame de mamografia foi um estudo sueco, denominado *Swedish Two-Count Trial*, no qual uma redução de 31% na taxa de mortalidade foi encontrada no grupo de mulheres que foram submetidas ao rastreamento. Metanálises desses ensaios clínicos demonstraram uma redução de 15 a 20% no risco relativo de morte específica por CM. Apesar das contestações, os ECRs representam os melhores dados disponíveis do ponto de vista científico. Duas metanálises mais recentes desses ensaios analisaram a mortalidade por CM de acordo com grupos etários. Tanto a *Canadian Task Force* quanto a *Cochrane review* encontraram que o risco relativo (RR) para a redução da mortalidade por CM com o rastreamento mamográfico foi de 0,81, com intervalos de confiança de 95% (IC95%) de 0,74–0,88 e 0,74–0,87, respectivamente, com uma média de 11,4 e 13,0 anos de acompanhamento, respectivamente^{12,13} (B).

Um recente estudo norueguês comparou o risco de morte por CM entre mulheres convidadas para rastreamento e mulheres não convidadas. Durante 15.193.034 pessoas-anos de observação (1986-2009), a morte por CM ocorreu em 1.175 mulheres convidadas para o rastreio mamográfico e em 8.996 mulheres que não foram convidadas. A razão da taxa de mortalidade associada a ser convidada para o rastreio foi de 0,72 (IC95% 0,64–0,79), indicando um risco 28% menor de morte por CM no grupo rastreado¹⁴ (A).

Em uma revisão abrangente dos estudos europeus, dois (da Dinamarca e Finlândia) que utilizaram a mortalidade baseada em incidência foram identificados como particularmente confiáveis. De acordo com esses estudos, o programa de rastreio mamográfico em Copenhague foi associado a uma redução de 25% na mortalidade por CM e, na Finlândia, uma redução de 24% foi atribuída ao recente programa de rastreio mamográfico adotado^{15,16} (A).

Estudos continuaram a ser realizados para demonstrar a reprodutibilidade dos resultados dos ECRs iniciais e para tratar de questões específicas sobre a eficácia do rastreamento em diferentes idades e diferentes intervalos. Análises dos programas de rastreamento têm sido realizadas em vários países. Broeders et al.¹⁷ avaliaram, em uma revisão de estudos observacionais, o impacto do rastreamento mamográfico na mortalidade por CM na Europa. Eles realizaram uma revisão sistemática da literatura baseada em estudos europeus de tendências (n=17), de mortalidade baseada em incidência (n=20) e de caso-controle (n=8). As reduções estimadas de mortalidade por CM variaram de 1 a 9% ao ano, em estudos que relataram taxa de variação anual, e de 28 a 36% naqueles que compararam os períodos pós e pré-rastreamento¹⁷ (B).

Um recente estudo canadense também mostrou redução considerável e significativa na mortalidade por CM com rastreamento mamográfico. O estudo foi desenhado para comparar a taxa de mortalidade de mulheres que participaram de um programa de rastreio organizado com uma estimativa do que teria ocorrido se elas não tivessem participado, com base na avaliação das mulheres da mesma localidade que não fizeram rastreamento. O estudo foi constituído por mulheres que tiveram pelo menos um exame de rastreamento entre as idades de 40 e 79 anos no período entre 01 de janeiro de 1990 e 31 de dezembro de 2009. O grupo rastreado incluiu observações de 2.796.472 mulheres. A participação em um programa de rastreamento foi associada

Tabela 1 - Recomendações para rastreamento mamográfico

Organização e ano da recomendação	Recomendação
Norwegian Breast Cancer Screening Program (Noruega), 2010	Mamografia a cada 2 anos para mulheres com idade de 47 a 73 anos
US Preventive Services Task Force (Estados Unidos), 2009	Mamografia a cada 2 anos para mulheres com idade de 50 a 74 anos
United Kingdom National Health Service Breast Screening Program (Reino Unido), 2010	Mamografia a cada 3 anos para mulheres com idade de 47 a 73 anos
Canadian Task Force on Preventive Health Care (Canadá), 2011	Mamografia de rotina para mulheres com idade de 50 a 74 anos
National Cancer Institute (Estados Unidos), 2012	Mamografia a cada 1 ou 2 anos para mulheres com idade ≥40 anos
BreastScreen Australia Program (Austrália), 1996	Mamografia a cada 2 anos para mulheres com idade de 50 a 69 anos
American Cancer Society (Estados Unidos), 2013	Mamografia anual iniciada aos 40 anos de idade
SBM, CBR, FEBRASGO (Brasil), 2012	Mamografia anual entre 40 e 69 anos de idade
National Centre for Screening Monitoring (Itália), 2005	Mamografia a cada 2 anos para mulheres com idade de 50 a 69 anos

SBM: Sociedade Brasileira de Mastologia; CBR: Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem; FEBRASGO: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia.

com taxas de mortalidade por CM 40% menores do que o esperado. O número necessário para participar do rastreamento a fim de prevenir uma única morte por CM, em um período de 10 anos, diminuiu em função da idade, indo de 1.247 para as mulheres com início do rastreamento entre 40 e 49 anos para 498 para aquelas cujo início se deu entre 70 e 79 anos¹⁸ (A).

Não há dúvidas de que tanto a sobrevivência quanto a mortalidade do CM têm melhorado ao longo das últimas décadas, e isso coincide com o período de rastreamento mamográfico organizado em muitos países. Na Austrália, estima-se que o *BreastScreen*, um programa de rastreio de base populacional que oferece a mamografia bienal a uma população-alvo composta por todas as mulheres sem sintomas de CM na idade entre 50 e 69 anos, esteja associado a uma redução da taxa de mortalidade por CM entre 21 e 28%. Um estudo de caso-controle do *BreastScreen South Australia* demonstrou que a realização da mamografia esteve associada a uma redução de 30 a 41% na mortalidade por CM, e outro estudo recente, também de caso-controle, do *BreastScreen Western Australia*, demonstrou uma redução de 52%^{19,20} (B).

Nos Estados Unidos, utilizando resultados do *Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network* (CISNET), Hendrick e Helvie²¹ desenharam um estudo para estimar o número de mulheres necessárias para serem rastreadas (NNS) para se evitar uma morte por CM e comparar o NNS com o número necessário para serem convidadas (NNI) a um programa de rastreamento para evitar uma morte por CM. Eles concluíram que o NNS é muito menor do que o NNI, baseado em dados dos ECRs. Oitenta e quatro mulheres precisam ser rastreadas anualmente entre 40 e 84 anos para salvar uma vida por CM. Por idade, para mulheres entre 40 e 49 anos submetidas a mamografia anual, os resultados do modelo do CISNET estimam um NNS de 746 (39% do NNI de 1.904 estimado pela USPSTF, com base em dados dos ECRs). Entre 50 e 59 anos, o NNS é 351 (26% do NNI de 1.339 estimado pelo USPSTF); para as mulheres entre 60 e 69 anos, o NNS é 233 (62% do NNI de 377 estimado pelo USPSTF); e para as mulheres entre 70 e 79 anos, o NNS é 377²¹ (B).

Como dito, um importante tópico envolvendo as discussões sobre rastreamento é a idade ideal para iniciá-lo. Embora haja consenso estabelecido de que o rastreio mamográfico seja eficiente para mulheres com idade entre 50 e 69 anos, a sua eficácia para mulheres com idade entre 40 e 49 anos ainda é questionada. Sabe-se, entretanto, que a multiplicação das células tumorais ocorre mais rapidamente em mulheres mais jovens, em função de características próprias do tumor nessa faixa etária, o que reforça a necessidade de oferecer um método de diagnóstico precoce também para esse grupo de mulheres. Poucos estu-

dos têm focado a triagem na faixa etária entre 40–49 anos. Um estudo sueco avaliou a mortalidade por CM comparando mulheres convidadas para o serviço de triagem em idade de 40 a 49 anos (grupo de estudo), com mulheres da mesma faixa etária que não foram convidadas (grupo controle). A média de acompanhamento foi de 16 anos. Houve 803 mortes por CM no grupo de estudo e 1.238 mortes no grupo controle. O RR estimado para as mulheres que foram convidadas para o rastreio foi de 0,74 (IC95% 0,66–0,83), mostrando que o rastreamento mamográfico foi eficiente, também, para reduzir a mortalidade em mulheres com idade entre 40 e 49 anos (26% de redução de risco)²² (B).

Baker et al.²³ avaliaram o programa de rastreio do câncer da mama da Nova Zelândia conforme a faixa etária. A redução do risco relativo de morte por CM no grupo de 40 a 49 anos foi de 15% e no grupo de 50 anos ou mais foi de 22%²³ (B). Eles também concluíram que há benefícios do rastreamento para a faixa etária de 40 e 49 anos, porém em menor grau, em função dos seguintes pontos principais:

- a sensibilidade da mamografia aumenta com a idade. Em uma revisão do programa de rastreamento mamário do *British Columbia* (Canadá), a sensibilidade foi de 76% para as mulheres com idade entre 40 e 49 anos, 85% para aquelas com idade entre 50 e 59 anos, e 90% para aquelas com idade entre 60 e 69 anos²⁴ (B);
- até 25% de todos os cânceres invasivos não são detectados pela mamografia entre 40 e 49 anos de idade, em comparação com 10% dos casos de cânceres invasivos entre 50 e 59 anos idade²⁵ (D);
- a história natural do CM entre as mulheres com mais e com menos de 50 anos é diferente. A duração do período em que o câncer é livre de sintomas, mas potencialmente detectável por triagem, é menor em mulheres com idade entre 40 e 49 anos do que para as mulheres com idade entre 50 e 74 anos²³ (B).

Outro estudo recente, na Noruega, mostrou que a incidência anual de CM localizado entre as mulheres com idade entre 50 e 69 anos subiu de 63,9 por 100 mil antes da introdução do rastreamento para 141,2 após a introdução. A conclusão foi que a incidência de CM localizado aumentou significativamente entre as mulheres com idade entre 50 e 69 anos após a introdução do rastreamento mamográfico²⁶ (A).

Apesar de todas as evidências demonstradas pelos ECRs e por suas metanálises, além de vários outros estudos bem desenhados, muitas contestações foram surgindo em relação aos benefícios de rastreio mamográfico nos últimos anos. Os pontos negativos do rastreamento incluem *overdiagnosis*, resultados falso-positivos e

tratamentos desnecessários. Resultados falso-positivos levantam a suspeita de CM e levam a mais testes, como os de imagem e/ou biópsia adicional, mas não resultam em um diagnóstico de câncer. Evidências recentes do *Breast Cancer Surveillance Consortium* sugerem que o risco cumulativo em 10 anos de pelo menos um resultado falso-positivo é de 61,3% para as mulheres que iniciam o rastreamento com idade de 40 ou 50 anos, e 49,7% para as mulheres com idade entre 66 e 74 anos submetidas à triagem anual^{27,28} (B).

A recomendação da USPSTK para realizar triagem bienal a partir de 50 anos de idade foi influenciada, entre outros pontos, pelo fato de que o risco de resultados falso-positivos aumenta quando o rastreamento começa em idade mais jovem ou ocorre anualmente⁸ (D). Uma revisão de 23 estudos observacionais concluiu que resultados falso-positivos de mamografia aumentam a ansiedade e angústia relacionada à mamografia e CM, mas não aumentaram os quadros de ansiedade diagnosticada clinicamente nem de depressão. Há, ainda, dados conflitantes sobre a persistência de ansiedade ou sintomas depressivos ao longo do tempo e se as mulheres são mais ou menos propensas a voltar para mamografias subsequentes depois de um resultado falso-positivo²⁹⁻³² (B). Cerca de 7,0 a 9,8% das mulheres experimentam biópsias desnecessárias após 10 anos de rastreio anual, representando cerca de 940 casos (IC95% 740–1150) em 10 mil mulheres com 50 anos submetidas à mamografia anual^{27,28} (B).

Overdiagnosis é a detecção de um tumor através do exame de rastreamento que não se tornaria clinicamente evidente na ausência do rastreio. O *overdiagnosis* pode ocorrer em função de características patológicas indolentes do tumor ou da competição de riscos de mortalidade atribuíveis à idade avançada e comorbidades³³ (B). As estimativas de *overdiagnosis* provenientes de estudos observacionais variam de menos de 5% para mais de 50% devido às diferentes populações, suposições e métodos de medição³³ (B). A estimativa de uma metanálise de 3 ECRs é que a taxa de *overdiagnosis* seja de aproximadamente 19% (entre 10 mil mulheres com 50 anos submetidas à realização de mamografia anual por 10 anos, de 302 casos de casos de carcinoma invasivo ou *in situ*, entre 30 e 137 casos refletiriam *overdiagnosis*)³⁴ (A). Uma revisão mais recente da literatura sobre *overdiagnosis* em programas de rastreamento europeus encontrou uma taxa variando de 1 a 10% após o ajuste para riscos e viés de tempo³⁵ (A).

Considerando os dados positivos e negativos, atualmente existe a ideia de que o rastreamento é um balanço entre o benefício de reduzir mortalidade e o risco de *overdiagnosis* e de possível tratamento desnecessário para o CM.

Em outro estudo recente sobre benefícios e riscos da mamografia, Welch e Passow³⁶ quantificaram esses resultados

para cada mil mulheres rastreadas anualmente por dez anos. Para mulheres de 50 anos que se submetem à mamografia anual por 10 anos, o limite superior da redução da mortalidade foi de 3,2 por mil mulheres e o limite inferior foi de 0,3 por mil. A probabilidade de reavaliação por resultado falso-positivo foi de 490 a 670 por mil, e de biópsia por falso-positivo foi de 70 a 100 por mil. O risco em 10 anos de *overdiagnosis* para uma mulher com rastreamento anual a partir de 50 anos de idade foi de 14 por mil³⁶ (A).

Sabe-se que o *status* axilar representa um fator prognóstico e preditivo importante, sendo um parâmetro decisivo na indicação ou não de determinadas modalidades terapêuticas. Uma interessante e valiosa revisão de ECRs mostrou que os estudos que reduziram a taxa de CM linfonodo positivo também reduziram a taxa de mortalidade pela doença e que a magnitude da redução da taxa de doença avançada esteve diretamente associada à magnitude da redução da mortalidade³⁷ (A). Outra revisão sobre os resultados do rastreamento em mulheres com idade entre 40 e 49 na randomização mostrou que os fatores mais preditivos da redução da mortalidade foram as reduções correspondentes dos carcinomas mamários linfonodo positivos e dos tumores medindo 2 cm ou mais³⁸ (A). Esses dados reforçam o conceito de que diagnosticar o CM precocemente é uma ferramenta fundamental para a melhoria das taxas de mortalidade pela doença.

Miller et al.³⁹, em outra relevante publicação sobre o rastreamento mamográfico no Canadá, denominada *Canadian National Breast Screening Study*, mostraram não haver redução de mortalidade por CM em mulheres rastreadas com mamografia quando comparadas ao grupo acompanhado apenas com exame físico periódico, após período de 25 anos de seguimento (RR 0,99; IC95% 0,88–1,12; $p=0,87$)³⁹ (A). A conclusão do estudo, envolvendo mais de 6.300 mulheres com diagnóstico de CM, iniciado em 1980 e finalizado em 2005, de que a mamografia anual não resulta em diminuição de mortalidade específica por CM em mulheres entre 40 e 59 anos em relação à realização do exame físico apenas, apesar de impactante, merece algumas observações. Além da impossibilidade de generalizar esses dados para países que ainda lutam para melhorar seus índices de diagnóstico precoce, o estudo revela benefícios importantes oriundos do rastreamento mamográfico. O tamanho médio do tumor foi significativamente menor no grupo da mamografia em relação ao grupo controle (1,4x2,1 cm; $p<0,001$). A proporção de casos diagnosticados já com acometimento axilar também foi significativamente menor no grupo do rastreamento mamográfico (16,5x34,7%; $p<0,001$). Ademais, a sobrevida em 25 anos foi de 70,6% para mulheres com CM diagnosticado no grupo da mamografia e de 62,8% para mulheres com CM diagnosticado no grupo controle (RR=0,79; IC95% 0,64–0,97; $p=0,02$).

Finalmente, em um dos mais recentes estudos sobre mamografia de rastreamento no CM, foi realizada uma metanálise sobre o risco relativo de CM avançado comparando o grupo rastreado com o grupo controle⁴⁰ (A). A redução global de carcinomas mamários estágio II ou mais avançados, envolvendo todos os ensaios, foi de 18% (RR=0,82; IC95% 0,77–0,88; $p < 0,001$). Os efeitos variaram de uma redução de 31% de doença em estágio avançado no estudo sueco *Swedish Two-County Trial* a um aumento de 27% de doença em estágio avançado na combinação dos estudos canadenses. No geral, a metanálise indicou uma redução de 22% na mortalidade por CM associado ao convite para o rastreamento, o que é consistente com outras metanálises de estudos sobre o tema^{13,41,42} (A). Os estudos que reduziram doença em estágio avançado em 20% ou mais mostraram uma redução de 28% na mortalidade associada ao convite para o rastreio, o que corresponderia a uma redução de aproximadamente 40% nas mulheres que realmente participaram do rastreamento. Assim, o potencial para detecção precoce em termos de prevenção de mortes por CM foi consideravelmente maior do que o indicado pelas metanálises em geral. Eles concluíram que, nos programas de rastreamento que atingiram um alto impacto em termos de detecção precoce (20% ou mais na redução de doença avançada), seis mortes por CM seriam impedidas por mil mulheres convidadas e oito mortes por CM seriam impedidos por mil mulheres rastreadas. Estima-se que entre 2 e 2,5 vidas são salvas para cada caso de *overdiagnosis*⁴³ (B).

Conclusões

O rastreamento do CM envolve controvérsias e, ainda hoje, representa algo desafiador. Novas tecnologias em exames de imagem vêm sendo testadas e, certamente, avanços ainda são necessários. Apesar das contestações, os dados atuais, baseados na maioria dos grandes ECRs e metanálises, são claros em demonstrar que há uma significativa redução no risco de mortalidade por CM com o rastreamento mamográfico. O efeito da detecção precoce na incidência de CM avançado é responsável por boa parte desse substancial efeito sobre a mortalidade nos estudos randomizados. Resultados falso-positivos e *overdiagnosis* devem ser considerados e as mulheres participantes de programas de rastreamento devem ser informadas sobre riscos e benefícios do rastreamento mamográfico. Tais riscos são conhecidos e não negligenciados, entretanto, os benefícios do rastreamento em muito os superam. Estima-se que, atualmente, essa redução de mortalidade em mulheres efetivamente rastreadas seja maior ainda do que a encontrada nos estudos em mulheres convidadas para rastreamento (38 a 48% *versus* 25 a 31%)¹⁷ (B). Em uma era, na qual considerar riscos e benefícios de intervenções médicas é uma crescente normativa, os benefícios de se detectar um CM precocemente devem ser considerados não apenas em termos de redução de mortalidade, mas também em termos de diminuir os riscos das morbidades e agressividade do tratamento e da piora na qualidade de vida após um diagnóstico de CM avançado.

Leituras suplementares

1. U.S. Department of Health and Human Services. SEER Stat Fact Sheets: breast cancer. [cited 2015 Jan 02]. Available from: <<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>>
2. Instituto Nacional do Câncer. Incidência de câncer no Brasil. Mama. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde. 2014. [citado em 02 Jan 2015]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/cancer_mama++>
3. DeSantis C, MA J, Bryan L, Jemal A. Breast Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2014;64(1):52-62.
4. Shapiro S. Evidence on screening for breast cancer from a randomized trial. Cancer. 1977;39(Suppl 6):2772-82.
5. Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L, Roeser R. Ten- to foueteen-year effect of screening on breast cancer mortality. J Nat Cancer Inst. 1982;69(2):349-55.
6. World Health Organization. IARC handbooks of cancer prevention: handbook 7 – breast cancer screening. North Carolina: IARC press; 2001.
7. Urban LABD, Duarte LD, Santos RD, Canella EO, Schaefer MB, Ferreira CAP, et al. Breast cancer imaging screening. Radiol Bras. 2012;45(6):334-9.
8. US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2009;151(10):716-26.
9. The Norwegian Breast Cancer Screening Programme [Internet]. Cancer Registry of Norway, 2012 [cited 2015 Jan 02]. Available from: <<http://www.kreftregisteret.no/en/Cancer-prevention/Breast-Cancer-Screening-Programme/>>
10. American Cancer Society [Internet]. Press Releases: American Cancer Society Responds to Changes to USPSTF Mammography Guidelines, 2009. [cited 2015 Jan 02]. Available from: <<http://pressroom.cancer.org/index.php?s=43&item=201>>
11. National Cancer Institute [Internet]. Mammograms, 2012. [cited 2015 Jan 02]. Available from: <<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/mammograms>>
12. Fitzpatrick-Lewis D, Hodgson N, Ciliska D, Peirson L, GauldM, Liu YY. Breast Cancer Screening. Canadian Task Force on Preventive Health Care. [Internet]. [cited 2015 Jan 02]. Available from: <<http://canadiantaskforce.ca/ctfphc-guidelines/2011-breast-cancer/systematic-review>>
13. Göttsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 2013;6:CD001877.
14. Weedon-Fekjaer H, Romundstad PR, Vatten LJ. Modern mammography screening and breast cancer mortality: population study. BMJ. 2014;348:g3701.
15. Olsen AH, Njor SH, Vejborg I, Schwartz W, Dalgaard P, Jensen MB, et al. Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: cohort study. BMJ. 2005;330(7485):220.
16. Hakama M, Pukkala E, Heikkilä M, Kallio M. Effectiveness of the public health policy for breast cancer screening in Finland: population based cohort study. BMJ. 1997;314(7084):864-7.
17. Broeders M, Moss S, Nyström L, Njor S, Jonsson H, Paap E, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. J Med Screen. 2012;19(Suppl 1):14-25.
18. Coldman A, Phillips N, Wilson C, Decker K, Chiarelli AM, Brisson J, et al. Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2014;106(11):dju261.
19. Roder D, Houssami N, Farshid G, Gill G, Luke C, Downey P, et al. Population screening and intensity of screening are associated with reduced breast cancer mortality: evidence of efficacy of mammography screening in Australia. Breast Cancer Res Treat. 2008;108(3):409-16.

20. Nickson C, Mason KE, English DR, Kavanagh AM. Mammographic screening and breast cancer mortality: a case-control study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(9):1479-88.
21. Hendrick RE, Helvie MA. Mammography screening: a new estimate of number needed to be screen to prevent one breast cancer death. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198(3):723-8.
22. Hellquist BN, Duffy SW, Abdsaleh S, Björneld L, Bordás P, Tabar L, et al. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) cohort. *Cancer.* 2011;117(4):714-22.
23. Baker S, Wall M, Bloomfield A. Breast cancer screening for women aged 40 to 49 years: what does the evidence mean for New Zealand? *N Z Med J.* 2005;118(1221):U1628.
24. Olivotto IA, Kan L, d'Yachkova Y, Burhenne LJ, Hayes M, Hislop TG, et al. Ten years of breast screening in the Screening Mammography program of British Columbia, 1988-97. *J Med Screen.* 2000;7(3):152-9.
25. National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Statement: breast cancer screening for women ages 40-49. Washington: National Cancer Institute; 1997.
26. Lousdal ML, Kristiansen IS, Møller B, Støvring H. Trends in breast cancer stage distribution before, during and after introduction of a screening programme in Norway. *Eur J Public Health.* 2014;24(6):1017-22.
27. 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. *Ann Intern Med.* 2011;155(8):481-92.
28. Braithwaite D, Zhu W, Hubbard RA, O'Meara ES, Miglioretti DL, Geller B, et al. Screening outcomes in older US women undergoing multiple mammograms in community practice: does interval, age, or comorbidity score affect tumor characteristics or false positive rates? *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(5):334-41.
29. Brewer NT, Salz T, Lillie SE. Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms. *Ann Intern Med.* 2007;146(7):502-10.
30. Alamo-Junquera D, Murta-Nascimento C, Macià F, Baré M, Galcerán J, Asuncion N, et al. Effect of false-positive results on reattendance at breast cancer screening programmes in Spain. *Eur J Public Health.* 2012;22(3):404-8.
31. Burman ML, Taplin SH, Herta DF, Elmore JG. Effect of false-positive mammograms on interval breast cancer screening in a health maintenance organization. *Ann Intern Med.* 1999;131(1):1-6.
32. Setz-Pels W, Duijm LE, Coebergh JW, Rutten M, Nederend J, Voogd AC. Re-attendance after false-positive screening mammography: a population-based study in the Netherlands. *Br J Cancer.* 2013;109(8):2044-50.
33. Etzioni R, Gulati R, Mallinger L, Mandelblatt J. Influence of study features and methods on overdiagnosis estimates in breast and prostate cancer screening. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):831-8.
34. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet.* 2012;380(9855):1778-86.
35. Puliti D, Duffy S, Miccenese G, de Koning H, Lyng E, Zappa M, et al. Overdiagnosis in mammography screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen.* 2012;19(Suppl 1):42-56.
36. Welch HG, Passow HJ. Quantifying the benefits and harms of screening mammography. *JAMA Intern Med.* 2014;174(3):448-54.
37. Smith RA, Duffy SW, Gabe R, Tabar L, Yen AM, Chen TH. The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned? *Radiol Clin North Am.* 2004;42(5):793-806.
38. Organizing Committee and Collaborators. Breast-cancer screening with mammography in women aged 40-49 years. Swedish Cancer Society and the Swedish National Board of Health and Welfare. *Int J Cancer.* 1996;68(6):693-9.
39. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ.* 2014;348:g366.
40. Tabár L, Yen AM, Wu WY, Chen SL, Chiu SY, Fann JC, et al. Insights from the breast cancer screening trials: how screening affects the natural history of breast cancer and implications for evaluating service screening programs. *Breast J.* 2015;21(1):13-20.
41. Duffy SW, Yen AMF, Chen THH, Chen SLS, Chiu SYH, Fan JY, et al. Long-term benefits of breast screening. *Breast Cancer Manag.* 2012;1(1):31-8.
42. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet.* 2012;380(9855):1778-86.
43. Lee W, Peters G. Mammographic screening for breast cancer: a review. *J Med Radiat Sci.* 2013;60(1):35-9.