



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Câncer de mama em mulheres jovens no Rio de Janeiro: estudo de fatores de risco e sobrevida”

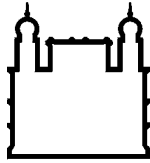
por

Guillermo Patricio Ortega Jácome

Tese apresentada com vistas à obtenção do título de Doutor em Ciências na área de Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. Sergio Koifman

Rio de Janeiro, dezembro de 2013.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Esta tese, intitulada

“Câncer de mama em mulheres jovens no Rio de Janeiro: estudo de fatores de risco e sobrevida”

apresentada por

Guillermo Patricio Ortega Jácome

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Anke Bergmann

Prof.^a Dr.^a Ilce Ferreira da Silva

Prof.^a Dr.^a Silvana Granado Nogueira da Gama

Prof.^a Dr.^a Rosalina Jorge Koifman

Prof. Dr. Sergio Koifman – Orientador

O77 Ortega-Jácome, Guillermo Patricio.

Câncer de mama em mulheres jovens no Rio de Janeiro: estudo de fatores de risco e sobrevida. / Guillermo Patricio Ortega-Jácome. -- 2013.

111 f. : tab.; graf.

Orientador: Koifman, Sergio

Dissertação (Doutorado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2013.

1. Neoplasias da Mama. 2. Mulheres. 3. Fatores de Risco. 4. Pré-Menopausa. 5. sobrevida. I. Título.

CDD - 22.ed. – 616.994098153

Dedico esta tese a minha esposa Christina e
filha Deila Maria pelo apoio, paciência e
compreensão.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Sergio Koifman e Dra. Rosalina Jorge Koifman pela orientação e valiosa contribuição neste estudo assim como pelos inestimáveis momentos compartilhados mistura de conhecimentos transmitidos, confiança e amizade que me acompanharam por toda minha vida.

A Dra. Gina Torres por brindar-me apoio incondicional na elaboração deste estudo assim como esses doces momentos compartilhados durante todos estes anos.

Ao Dr. Pedro Aurelio Ormonde do Carmo, Dr. Frederico F. Lima e Dra. Elizete Martins dos Santos responsável pelo estudo no INCA, pelo apoio oferecido na realização do mesmo.

Ao Dr. Luiz Guilherme Pessoa da Silva, Diretor Médico do Hospital Pro Matre pela ajuda oferecida na realização deste estudo.

A Dra. Anke Bergmann e a toda equipe da Fisioterapia do HCIII pela ajuda, apoio e amizade brindadas. Um agradecimento especial a Zuleika Cabral da Vitória de Souza e Penha Cristina Motta de Mello pela dedicação e paciência no agendamento das entrevistas.

Ao pessoal da enfermagem e do laboratório clínico do Hospital Luisa Gomes de Lemos (INCA-HCIII) e Hospital Pro Matre que de uma ou outra forma contribuíram na realização desta pesquisa.

A toda minha família pelo incentivo oferecido durante todos estes anos.

RESUMO.

O câncer de mama é um dos cânceres mais comuns a nível mundial e no Brasil. O câncer de mama não é comum em mulheres jovens (<36 anos) porém tem um prognóstico ruim e uma pobre sobrevida. O objetivo deste estudo é verificar fatores de risco e sobrevida em mulheres jovens diagnosticadas com câncer de mama em um centro de referência oncológica em câncer na cidade de Rio de Janeiro. Mulheres com menos de 36 anos de idade com diagnóstico histopatológico de câncer de mama no Instituto Nacional de Câncer entre 01/01/1999 e 31/12/2006 foram selecionadas para o estudo. O total de pacientes varia em cada delineamento de estudo.

Cento e dez mulheres entre 20-35 anos diagnosticada com câncer de mama foram entrevistadas para determinar a frequência de fatores de risco ambientais associados a câncer de mama. Um questionário incluindo informação pessoal (antecedentes médicos e de estilo de vida, história reprodutiva, história familiar de câncer exposições a radiação e produtos químicos) foi aplicado e os dados comparados com o grupo controle (mulheres sem câncer). Uma regressão logística condicional foi realizada para verificar as razões de chances (OR) e seus intervalos de confiança (CI). Setenta e um por cento de casos foram de câncer esporádico, e agregação familiar (familiares de primeiro grau) foi observada em somente 3,5% (% 0,5% incluindo familiares de segundo grau). Quarenta (51,3%) dos casos de câncer indicaram residir a uma distância de menos de 20 metros de um transformador de energia elétrica. Análises bivariadas revelaram uma OR – 5,62 (95% CI 2,63-12,0) para uso residencial de pesticidas durante a vida adulta, OR 2,15 (95% CI 1,22-3,77) para Rx. dentários diagnósticos e OR =1,53 (95% CI 0,77-3,04) para morar perto de um transformador de energia elétrica. Uma análise multivariada posterior mostrou uma OR ajustada de 3,5 (95% CI 1,11-11,0) para uso residencial de pesticidas e 2,0 (95% CI 1,24-3,23) para Rx. diagnósticos na vida adulta.

Duzentas e vinte e quatro mulheres previamente diagnosticadas com câncer de mama e 246 controles de base hospitalar foram entrevistados. As razões de chances (OR) foram calculadas por regressão logística não condicional, controladas por idade e escolaridade. Para o cálculo da função de risco utilizou-se o estimador de Kaplan Méier e as diferenças comparadas pelo teste log-rank. Resultados. Das 224 mulheres diagnosticadas com câncer de mama, 24,1% delas tiveram familiares com história prévia de câncer de mama, 5,4% em familiares de primeiro grau. No mesmo grupo 60,3% referiram outros tipos de câncer nos familiares. Quando comparados com o grupo controle o risco de apresentar câncer de mama aumentou em 4,3 vezes (95% IC 1,2 - 15,8) nas mulheres que referiram câncer de mama em familiares de primeiro grau; 3,2 vezes (95% IC 1,6 - 6,2) em familiares diagnosticados antes dos cinquenta anos; e 2,5 vezes (95% IC 1,5 - 4,2) nas que referiram câncer de mama em qualquer familiar. O risco de câncer de mama aumenta proporcionalmente com o número de familiares afetados com câncer de mama ($p < 0,000$) e também com o número de familiares afetados com outros tipos de câncer ($p < 0,000$).

Foram investigadas 329 pacientes com idade < 36 anos diagnosticadas com câncer de mama no período 01/01/1999 a 31/12/2003 no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro. Foram analisadas as características patológicas, terapêuticas e a sobrevida de 5 anos. A coorte foi estratificada em pacientes com idade ≤ 30 anos, e aquelas na faixa etária 31-35 anos. Resultados. A média de idade na coorte analisada foi de 31,6 anos (desvio padrão, $dp = 3,1$). Foi observado um percentual mais elevado de pacientes com estadiamento IV no estrato < 31 anos que 31-35 anos (22,6% vs 13,8%, $p=0,065$). O estrato < 31 anos apresentou percentuais mais elevados de tumores pouco diferenciados, linfonodos axilares comprometidos, e receptores hormonais negativos comparativamente com as pacientes de 31-35 anos ($P > 0,05$). O tratamento cirúrgico foi realizado em 73,3% das pacientes na coorte, com cirurgia conservadora em 26,6%, quimioterapia em 84,2% (neoadjuvância em 38,3%), radioterapia em 64,1% e hormonioterapia em 50,2%. Não foi observada diferença significativa quanto ao tipo de tratamento realizados em ambos grupos etários. A sobrevida de 5 anos em mulheres com idade 31-35 anos foi de 60,1% e de 50,3% naquelas com idade <31 anos já a sobrevida de 10 anos foi da ordem de, respectivamente 47,1 e 46,5%, teste log rank, $p=0,261$.

Nossos dados mostram que o câncer de mama em mulheres jovens tem riscos significativos diferentes, fatores prognósticos desfavoráveis e baixa sobrevida.

Palavras-chave: câncer de mama; mulher jovem; fatores de risco; pré-menopausa; sobrevida

ABSTRACT.

Breast cancer is one of the most common cancers among women worldwide and in Brazil. Breast cancer is uncommon in young women (< 36 years) but are more likely to have a worse prognosis and poor survival. This study aimed to ascertain risks factors and survival in young women diagnosed with breast cancer in an oncological reference center in the city of Rio de Janeiro. Women < 36 years of age with a histopathological diagnosis of breast cancer at the Brazilian National Cancer Institute (INCA) between 01/01/1999 and 12/31/2006 were selected for the study. The number of patients varies with the type of study.

One hundred and ten women 20–35 years old diagnosed with breast cancer were interviewed to determine the role environment plays in patients cased upon residential location. A comprehensive questionnaire including personal information (medical and lifestyle antecedents, reproductive history, family history of cancer, chemical and radiation exposure) was employed, and the obtained data were further compared with data provided by controls (women without cancer). An unconditional logistic regression was further employed to ascertain the respective odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (CI). Seventy-one percent of cancer cases were sporadic breast cancer, and familial aggregation (first degree relatives) was observed in just 3.5% (5.5% including second-degree relatives). Forty (51.3%) of the cancer cases were reported to have resided at a distance of less than 20 m from an electrical power transformer. Bivariate analysis revealed OR = 5.62 (95% CI 2.63–12) for residential use of pesticides during adulthood, OR = 2.15 (95% CI 1.22–3.77) for dental diagnostic x-rays, and OR= 1.53 (95% 0.77–3.04) for living nearby an electrical power transformer. Further multivariate analysis showed an adjusted OR = 3.5 (95% CI 1.11–11.0) for residential use of pesticides, and an adjusted OR = 2 (95% CI 1.24–3.23) for dental diagnostic x-rays during adulthood.

Two hundred and twenty four women diagnosed with breast cancer and 246 hospital-based controls were interviewed to determine the family history of breast and other cancers in first and second degree relatives. Odds ratio for breast cancer were calculated by non conditional logistic regression, controlled by age and scholar formation. For the risk function a Kaplan Meier statistics were calculated and differences verified by the log rank test. Results: of the 224 women with breast cancer, 24,1% reported relatives with history of breast cancer, 5,4% in first degree relatives. In the same group 60,3% reported cancer history in other relatives. When compared with the control group, breast cancer risk increases in 4.3 times (95% CI 1.2-15.8) in women with history of breast cancer in first degree relatives; 3.2 times (95% CI 1.6-6.2) in women with relatives diagnosed before 50 years of age; and 2.5 times (95% CI 1.5-4.2) in women with any relative diagnosed with cancer. Breast cancer risk increases proportionally with the number of relatives diagnosed with breast cancer ($p < 0.000$) and also with the number of relatives affected with other types of cancer ($p < 0.000$).

A follow-up of a hospital-based cohort of 329 women < 36 yr. with histopathological diagnosis of breast cancer at the Brazilian National Cancer Institute (INCA) between 01/01/1999 and 12/31/2003 was carried out. Their pathological antecedents and performed therapeutics were retrieved, and their 5-yr survival ascertained. The cohort was stratified by age in < 31 yr. and 31-35 yr strata. A higher proportion of stage IV at diagnosis was observed among patients < 31 yr. (22,6% vs 13,8%, $p=0,065$). The stratum < 31 yr. showed a higher distribution of undifferentiated tumors, nodes invasion and negative hormonal receptors comparatively to patients 31-35 yr ($p > 0.05$). Surgical treatment was performed in 73.3% of patients (26.6% conservative), chemotherapy carried out in 84.2% (neoadjuvant chemotherapy in 38.3%), radiotherapy in 64.1%, and hormonal therapy in 50.2%. No statistical significant differences were observed between both age groups according to the performed treatment. Five years survival was 60.1% among patients 31-35 yr, and 50.3% among women < 31 yr and ten years survival were, respectively, 47.1% and 46.5%, log rank test $p= 0.261$.

Our data demonstrate that breast cancers arising in young women have a significantly different risks and unfavorable prognostic factors and poor survival.

Key-words: breast cancer; young women; risks factors; premenopause; survival

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|------------------|---|----|
| Figura 1. | Taxas de incidência, por 100.000 mulheres, de câncer de mama em mulheres menores de 40 anos em cidades selecionadas que possuem Registro de Base Populacional. Brasil. | 2 |
| Artigo 1. | | |
| TABLE 1. | Patient Characteristics and Environmental Exposures, Breast Cancer Cases With Familial Aggregation Antecedents, and Sporadic Cases in Women 20–35 Years of Age, Rio de Janeiro, Brazil. | 19 |
| TABLE 2. | Selected Environmental Exposures and Breast Cancer in Women 20–35 Years of Age, Rio de Janeiro, Brazil | 20 |
| Artigo 2. | | |
| Tabela 1. | Características sociodemográficas de mulheres com 35 anos ou menos de idade participantes do estudo caso-controlado. | 40 |
| Tabela 2. | Número de familiares afetados com tipos selecionados de câncer e número de familiares com câncer de mama por grau de parentesco no grupo de casos e controle. | 41 |
| Tabela 3. | Razão de Odds (OR) para câncer de mama de acordo com história familiar em mulheres com 35 anos ou menos de idade. | 42 |
| Tabela 4. | Tendência da razão de Odds em relação ao número de familiares com antecedentes de câncer de mama e de outros tipos de câncer. | 42 |
| Artigo 3. | | |
| Tabela 1. | Características tumorais em mulheres jovens com câncer de mama. Rio de Janeiro, Brasil, 1999-2003. | 64 |
| Tabela 2. | Tratamento segundo estadiamento em mulheres jovens com câncer de mama. Rio de Janeiro, Brasil, 1999-2003. | 65 |
| Tabela 3. | Taxas de sobrevida de mulheres jovens (≤ 35 anos) diagnosticadas com câncer de mama entre 1999 e 2003. Rio de Janeiro, Brasil. | 65 |
| Tabela 4. | Taxas de sobrevida de mulheres nos grupos Muito Jovem (21-30anos) e Jovem (31-35 anos) diagnosticadas com câncer de mama entre 1999 e 2003. Rio de Janeiro, Brasil. | 66 |
| Tabela 5. | Regressão de riscos proporcionais de Cox univariada e multivariada. Mulheres jovens (≤ 35 anos) diagnosticadas com câncer de mama entre 1999 e 2003. Rio de Janeiro, Brasil. | 66 |
| Figura 1. | Curvas de sobrevida em cinco anos de mulheres jovens (≤ 35 anos) com câncer de mama. Rio de Janeiro, Brasil, 1999-2003. | 67 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|---------|---|
| RBP | Registros de Base Populacional |
| HER-2 | Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 |
| TNBC | Triple Negative Breast Cancer |
| BLBC | Basal Like Breast Cancer |
| ER | Receptores Estrogênicos |
| PR | Receptores de Progesterona |
| CK5/6 | Citoqueratinas 5/6 |
| EGFR | Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico |
| EBCCG | Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group |
| mSv | milliSievert |
| ELF-EMF | Campos Eletromagnéticos de muito baixa frequência |
| DDT | Dicloro-Difenil-Tricloroetano |
| BHC | Benzene Hexachloridene |
| INCA | Instituto Nacional de Câncer |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|-----------|
| | LISTA DE ILUSTRAÇÕES | vii |
| | LISTA DE ABREVIATURAS | viii |
| 1 | INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1 | HISTÓRIA FAMILIAR E GENÉTICA | 4 |
| 1.2 | FATORES ENDÓCRINOS | 6 |
| 1.3 | FATORES AMBIENTAIS | 7 |
| 2 | JUSTIFICATIVA | 10 |
| 3 | OBJETIVOS | 11 |
| 3.1 | OBJETIVO GERAL | 11 |
| 3.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 11 |
| 4 | METODOLOGIA | 11 |
| 5 | RESULTADOS | 15 |
| 5.1 | ARTIGO 1. Environmental Exposure and Breast Cancer Among Young Women in Rio de Janeiro, Brazil | 16 |
| 5.2 | ARTIGO 2. História familiar de câncer em mulheres jovens. Estudo caso-controle. Rio de Janeiro. | 25 |
| 5.3 | ARTIGO 3. Sobrevida de base hospitalar de dez anos para câncer de mama em mulheres menores de 36 anos no Rio de Janeiro, Brasil. | 43 |
| 6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 68 |
| | REFERENCIAS | 73 |
| | ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: PESQUISA SOBRE CANCER DE MAMA EM MULHERES JOVENS | 84 |
| | ANEXO B - QUESTIONÁRIO DO PROJETO | 87 |
| | ANEXO C - QUESTIONÁRIO HEREDITÁRIO | 109 |
| | ANEXO D – PARECER FIOCRUZ | 111 |

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é considerado um importante problema de saúde pública, não somente no Brasil, mas no mundo todo. No Brasil é o segundo tipo de câncer mais frequente na população e o mais comum no sexo feminino. Quando se compara a taxa de incidência de câncer de mama com as taxas de outros países pode considerar-se como uma taxa intermediária (INCA-RBP, 2010).

As taxas de incidência para câncer de mama podem variar desde 8,0 casos por 100.000 habitantes registrados na Mongólia e Bhutan até 109,4 por 100.000 na Bélgica, esta diferença pode ser devida ao reporte incompleto que ainda acontece nos países em desenvolvimento (ACS, 2011). De forma geral se observam taxas altas de incidência nos países desenvolvidos e baixas na maior parte dos países em desenvolvimento.

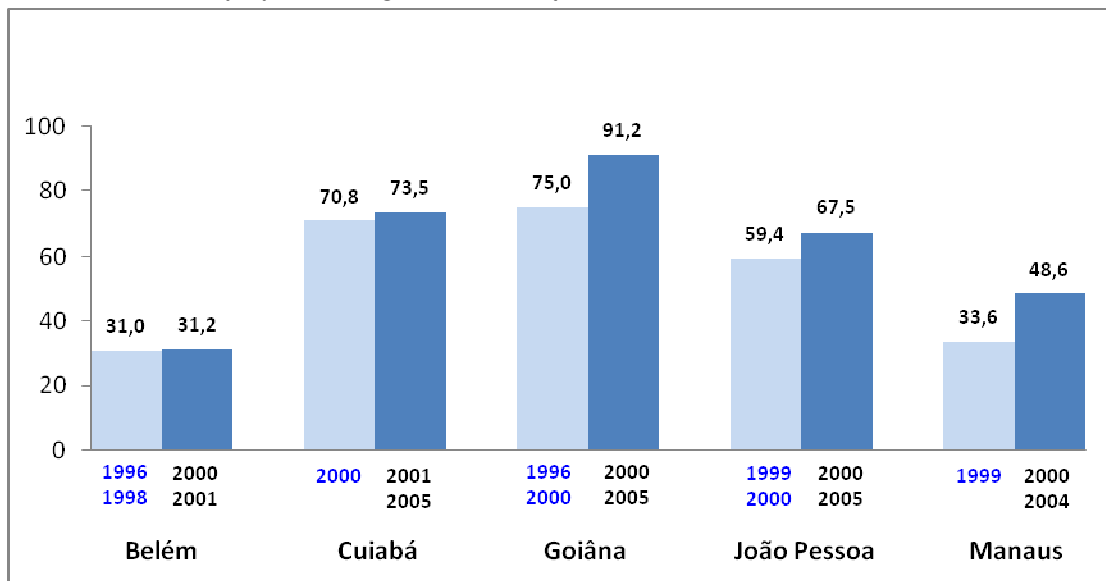
Na época entre as décadas dos 80's e finais dos 90's foi observado um aumento da incidência de câncer de mama de aproximadamente 30% nos países ocidentais devido a mudanças nos hábitos reprodutivos ou por um aumento do *screening* (ACS, 2011). Sem embargo nos Estados Unidos a incidência foi no caminho contrário entre os anos de 1999 a 2006, que teve uma queda da mesma, devido a diminuição do uso de hormônios combinados na terapia de reposição hormonal (Radvin *et al.*, 2007; Cronin *et al.*, 2009).

As taxas de mortalidade por câncer de mama permaneceram estáveis durante os últimos 25 anos nos países desenvolvidos, observando-se inclusive uma redução em alguns deles devido a uma detecção precoce e melhoras na abordagem terapêutica (Althuis *et al.*, 2005). Em contraste, as taxas de mortalidade em vários países asiáticos como Coreia e Japão estão aumentando, provavelmente devido a mudanças no estilo de vida, tendência a hábitos ocidentais e programas de detecção precoce ainda não efetivos (ACS, 2011).

No Brasil mais de 50.000 novos casos de câncer de mama são diagnosticados anualmente (INCA, 2013). Embora a maioria de casos seja diagnosticada em mulheres acima dos cinquenta anos, o câncer de mama em mulheres consideradas jovens (menor ou igual a 40 anos) aparentemente está aumentando. De todas as neoplasias de mama diagnosticadas a nível mundial aproximadamente 2,0% ocorrem em mulheres menores de 35 anos e 10,6% em mulheres entre 35 e 44 anos de idade (Ries *et al.*, 2008). Tomando em consideração estes dados mais de 1000 casos novos podem ser diagnosticados anualmente em mulheres menores de 35 anos no Brasil.

Segundo dados dos Registros de Base Populacional (RBP), existe um aumento de casos de câncer de mama em mulheres abaixo dos quarenta anos em várias cidades brasileiras. Vários RBP iniciaram a sua atividade recentemente e outros não apresentam continuidade motivo pelo qual não foi possível comparar os dados em todas as cidades que possuem RBP (figura 1).

Figura 1.- Taxas de incidência, por 100.000 mulheres, de câncer de mama em mulheres menores de 40 anos em cidades selecionadas que possuem Registro de Base Populacional. Brasil.



Fonte:

1. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional, volume 3.- Rio de Janeiro: INCA,2003.
2. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional, v. 4 Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância.- Rio de Janeiro: INCA,2010.

As informações relacionadas a mulheres jovens são limitadas devido ao número baixo de mulheres com câncer de mama nesta faixa etária e principalmente as diferenças na definição de jovem, observando-se que vários autores definem como jovens mulheres menores de 30, 35, 40 e inclusive 45 anos.

O câncer de mama em mulheres jovens apresenta características próprias diferentes das observadas em mulheres de maior idade, é considerado agressivo e de pobre prognóstico (Sidoni *et al.*, 2003; Colleoni *et al.*, 2002; Shanon & Smith, 2003). Têm tendência a ser pouco diferenciados, com altos índices de proliferação e com alta frequência de invasão linfovascular (Sidoni *et al.*, 2003; Colleoni *et al.*, 2002; Shanon & Smith, 2003). O subtipo de carcinoma encontrado mais frequentemente é o “basal-símile” ou triplo negativo que dentro dos carcinomas ductais invasivos são negativos para receptores de estrogênio e progesterona e

“*human epidermal growth factor receptor 2*” (HER-2), associados principalmente a um pobre prognóstico (Sidoni *et al.*, 2003).

É importante lembrar que o termo câncer de mama triplo-negativo (TNBC) não é sinônimo de câncer de mama basal-símile (BLBC). Este último é definido por uma expressão gênica que descreve neoplasias mamárias malignas que na maioria dos casos são negativas para receptores estrogênicos (ER), receptores de progesterona (PR) e HER-2 e são positivas para citoqueratinas 5/6 (CK5/6) e receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Apesar de que a maioria de casos de BLBC são receptores triplos negativos, 5% a 15% não são. Tumores triplos negativos são histologicamente heterogêneos e podem incluir carcinomas ductais infiltrantes (BLBC e não BLBC) e outros subtipos como medular, escamoso e apócrino (Dent *et al.*, 2007). Entretanto BLBC e TNBC se sobrepõem e na prática entenda-se que o TNBC engloba o BLBC.

O TNBC está associado com um curso mais agressivo que os tumores que não são triplo-negativos e apresentam um maior risco para recidiva sistêmica e óbito, eventos que podem ocorrer dentro dos cinco anos após o diagnóstico (Dent *et al.*, 2007). Podem estar associados a anormalidades nos genes p53 e BRCA1 (Young *et al.*, 2009).

O tempo de duplicação do câncer de mama é muito menor nas mulheres jovens, tanto nas mulheres com mutações genéticas como as de alto risco, quando comparadas com mulheres de maior idade. No grupo de mulheres jovens com mutações BRCA1 e BRCA2 o tempo de duplicação é até três vezes menor que das mulheres consideradas com alto risco (Tilanus-Linhort *et al.*, 2007).

No momento do diagnóstico as mulheres jovens geralmente apresentam tumorações com estadiamento avançado e expectativa de sobrevivência de 5 anos menor que a de mulheres pre-menopáusicas de maior idade (Fredholm *et al.*, 2009).

A decisão sobre o manejo cirúrgico principalmente entre uma cirurgia conservadora ou radical pode estar comprometida devido a que tumores no momento do diagnóstico, geralmente volumosos, impossibilitam uma abordagem conservadora. As mulheres jovens podem estar em maior risco de recorrência local da neoplasia, com maior frequência naquelas que realizaram uma cirurgia menos radical, quando comparadas com mulheres na pós-menopausa (de Bock *et al.*, 2006; Beadle *et al.*, 2009).

Estas mulheres jovens podem enfrentar outros problemas entre eles o comprometimento da possibilidade de ter filhos biológicos devido a que muitas das modalidades terapêuticas estão associadas a risco de amenorreia e infertilidade. O apoio psicológico as mulheres jovens com câncer de mama é importante devido a que sua autoestima e sexualidade podem estar comprometidas.

A maioria de casos que ocorrem em mulheres jovens é de tipo espontâneo e não relacionado a síndromes familiares de câncer. Os fatores de risco ambientais e hormonais podem ser diferentes em mulheres jovens daqueles que influenciam a mulheres de maior idade. Entretanto a lactação é um fator protetor contra câncer de mama em qualquer idade, a gravidez pode ter diversas tendências, uma idade precoce na primeira gravidez completa pode ser um fator de proteção a longo tempo, assim como a gravidez pode incrementar o risco de câncer de mama imediatamente após o parto. A gravidez pode ter um efeito protetor para o câncer de mama na pós-menopausa e ser um fator de risco para o câncer de mama na pré-menopausa (Albrektsen *et al.*, 1995; Lambe *et al.*, 1994).

1.1 História familiar e genética

História familiar de câncer de mama é um importante indicador de risco em mulheres jovens. Ter um familiar de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com antecedentes de câncer de mama aumenta o risco em duas vezes e ter dois ou mais familiares aumenta o risco de apresentar câncer de mama em mais de cinco vezes (CGHFBC, 2001). Inclusive o risco das mulheres para câncer de mama também está aumentado se elas têm familiares de segundo grau (tias, sobrinhas e avós) ou de terceiro grau (primas) principalmente com antecedentes de câncer de mama e também de outros tipos de câncer.

O risco de câncer de mama aumenta com o número de familiares afetados, com a idade do diagnóstico e com o número de familiares do sexo masculino afetados (Colditz *et al.*, 1993; Pharoah *et al.*, 1997; Bevier *et al.*, 2012). O risco também pode estar aumentado em quatro vezes em mulheres que não têm mutações genéticas e que têm dois ou mais familiares com câncer de mama diagnosticados antes de 50 anos ou três ou mais familiares afetados a qualquer idade (Metcalf *et al.*, 2009). Todas as neoplasias malignas se originam como resultado de mutações em certos genes, como os envolvidos na regulação das células de crescimento ou reparo de DNA, sem embargo não todas as mutações são herdadas dos pais

(Volgestein & Kinzler, 1993). Mutações esporádicas podem ocorrer de células somáticas e novas mutações podem ocorrer pela primeira vez numa célula embrionária ou em um ovo fertilizado durante a embriogênese precoce.

O **câncer hereditário** esta associado frequentemente a mutações com alta penetrância, transmissão vertical de um dos pais e associação com outros tipos de tumores (Pharoah *et al.*,1997). Com frequência se apresentam numa idade jovem e exibem um padrão hereditário autossômico dominante.

O câncer familiar comparte algumas, porém não todas, das características do câncer hereditário. Apesar de que o câncer de mama familiar ocorre em determinadas famílias com mais frequência que na população geral, não mostram os padrões de hereditariedade ou idade de aparecimento mostrada pelo câncer hereditário. O câncer familiar pode estar associado a agrupamentos fortuitos de casos de cânceres esporádicos dentro das famílias, a variações genéticas em genes de baixa penetrância, compartilhamento do mesmo meio ambiente ou combinações destes fatores (Bradbury *et al.*, 2007).

No câncer hereditário, vários genes foram identificados até o momento associados ao aparecimento de câncer de mama e/ou ovário e são o *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN*, *TP53* e *CDH1* entre outros. Cerca de 10% dos cânceres de mama estão ligados a mutações genéticas que são passadas na linha familiar (Colditz *et al.*,1993). Mutações nestes genes são herdadas de forma autossômica dominante e causam um incremento importante do risco de câncer de mama quando comparados com a população geral.

A síndrome de câncer de mama hereditário mais frequente é a causada pelas mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* e contabilizam por 60% a 80% de todos os cânceres de mama hereditários. Outras síndromes hereditárias associadas a um incremento do risco de câncer de mama incluem a síndrome de Li Fraumeni causada pela mutação no gene *p53*, a síndrome de Cowden causada pela mutação no gene *PTEN*. A síndrome de Peutz-Jehgers e o Câncer Gástrico Hereditário Difuso causados pelos genes *STK11* e *CDH1* respectivamente. Estes genes assim como outros genes e aqueles que ainda não foram descobertos contabilizam pelo restante 20% a 40% dos cânceres hereditários (Lindor *et al.*, 2008).

Similar ao *BRCA1* e *BRCA2* o *TP53*, *PTEN* e *CDH1* estão envolvidos no processo de supressão tumoral, podem ser herdados tanto do pai quanto da mãe, têm um padrão autossômico dominante e a chance de herdar a mutação é de 50% (Lindor *et al.*,2008). Estas

mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 são altamente penetrantes, o risco de apresentar câncer de mama durante a vida toda esta entre 40% e 90%, com um aumento do risco de câncer contralateral (Chen *et al.*, 2006; King *et al.*, 2003).

Em algumas populações no sul do Brasil pode encontrar-se uma frequência alta de mutações no gene TP53 da rara síndrome de Li-Fraumeni caracterizado pelo início precoce de múltiplos cânceres que incluem o câncer adrenocortical na infância, sarcomas e tumores do cérebro, mama e colón em adultos jovens. (Palmero *et al.*, 2008; Gomes *et al.*, 2012)

1.2 Fatores Endócrinos

Uma grande parte dos fatores de risco para câncer de mama, incluindo menarca, primeira gestação e menopausa sugerem influência hormonal para o desenvolvimento da doença. As mulheres que desenvolvem câncer de mama costumam ter níveis endógenos altos de estrógeno e progesterona. Num estudo recente do *Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group* (EHBCCG) realizado com mulheres na pré-menopausa encontraram que o risco câncer de mama está positivamente associado com níveis circulantes altos de estrógenos e andrógenos. O risco de câncer de mama não esta associado com progesterona na fase lútea (EHBCCG, 2013).

Outros câmbios hormonais podem influenciar o risco de câncer de mama. A gravidez altera o risco nas mulheres, estão em perigo de desenvolver câncer de mama imediatamente antes e durante os cinco anos seguintes após o parto especialmente durante a primeira gravidez. Fatores que acontecem na gravidez como prematuz extrema e desprendimento de placenta podem estar relacionados a um aumento do risco de câncer de mama (Innes *et al.*, 2004). Aparentemente uma gravidez incompleta seja por aborto espontâneo ou induzido não esta relacionada com o risco de desenvolver câncer de mama (Michels *et al.*, 2007).

O risco nas mulheres jovens também pode estar influenciado pelo peso da criança ao nascimento, um aumento de 20% no risco acontece nas mães de crianças com peso ≥ 4000 gm ao nascimento (Troisi *et al.*, 2013; Ahlgren *et al.*, 2003). A idade da mãe na gravidez pode também considerar-se um fator de risco para a criança desenvolver câncer de mama, quando chegue a ser adulta, com a idade correspondendo o risco (Thompson & Janerich, 1990).

O antecedente de diagnóstico de uma **doença benigna da mama** é um fator independente de risco para câncer de mama. O risco varia conforme a presença ou não de alterações de tipo proliferativo na histopatologia. Na presença de hiperplasia atípica o risco aumenta consideravelmente, podendo ser até cinco vezes maior quando associado a densidade mamária alta, e podendo também estar aumentado com hiperplasia sem a presença de atipia (Tice *et al.*, 2013).

O uso de **sustâncias hormonais** também pode aumentar o risco de câncer de mama em mulheres jovens. Os contraceptivos orais podem ser um fator de risco tanto com concentrações altas de etinilestradiol (RR 3,62; 95% IC 1,7-7,9) quanto com concentrações baixas (RR 1,91; 95% IC 1,1-3,2) comparadas com não usuárias (Althuis *et al.*, 2003). O tempo transcorrido desde a última vez que tomou a droga é importante, correspondendo o menor intervalo de tempo ao maior risco (Ursin *et al.*, 1998). Numa meta-análise recente sugere-se que o uso de contraceptivos orais seja um fator de risco para câncer de mama, estando o risco aumentado em 10% (95% IC 1,03-1,18) (Anothaisintawee *et al.*, 2013).

Em relação a tratamento de infertilidade, nenhum estudo mostra uma relação específica entre estimulação ovariana e aumento do risco de câncer de mama. Entretanto, certos subgrupos como mulheres que receberam ciclos repetidos com citrato de clomifeno mostram um risco aumentado para câncer (Storeng *et al.*, 2012).

Mulheres que tomaram dietilestilbestrol (DES) durante a gestação têm um aumento do risco de câncer de mama, e existe evidência recente que as filhas destas mulheres podem também ter um aumento do risco para câncer de mama (Palmer *et al.*, 2006) .

1.3 Fatores Ambientais

Uma associação bem estabelecida existe entre exposição a **radiação ionizante** e risco de desenvolver câncer de mama. Geralmente esta associação é observada com uma variedade de exposições como fluoroscopia na tuberculose e tratamentos de radiação para acne, tinea, mastite pós-parto, e linfoma de Hodgkin (President's Cancer Panel, 2010).

O risco de câncer de mama é inversamente proporcional a idade da exposição a radiação e o aparecimento do mesmo pode acontecer tanto na pré-menopausa como acontece nas mulheres tratadas para linfoma de Hodgkin quanto na pós-menopausa como a maioria das

exposições (Carmichael *et al.*, 2003, Bhatia *et al.*, 1996). O risco aumenta com exposição a doses altas e menor idade quando da exposição, e o risco permanece por tempo prolongado, até mais de 25 anos após o tratamento (Bhatia *et al.*, 1996, Travis *et al.*, 2003). O tratamento da radiação combinada com quimioterapia para linfoma de Hodgkin pode ter um menor efeito no risco de desenvolver câncer de mama, devido a ação supressora que a quimioterapia provoca no ovário (van Leeuwen *et al.*, 2003). Os hormônios ovarianos podem ser responsáveis do efeito proliferativo no tecido mamário que apresentam mutações induzidas pela radiação (Travis *et al.*, 2003).

É importante lembrar que o desenvolvimento mamário só termina após a primeira gravidez completa e que durante esse período de latência é susceptível a fatores de risco externos como a radiação ionizante.

Nas últimas décadas o avanço da medicina por imagens é inquestionável, e além de praticamente substituir a cirurgia exploratória, permite o diagnóstico precoce de muitas doenças, porém não estando isenta de riscos. Estima-se que aproximadamente 20% do total de exposição a radiação seja de fontes relacionadas a medicina (WHO, 2012). Entre elas podemos indicar os raios X (tórax, mamografias, etc), as tomografias computadorizadas (TC), a medicina nuclear e a radiografia intervencionista.

A dose efetiva de radiação em um adulto na radiografia convencional tem uma média de 0,02 a 8,0 milliSievert (mSv) dependendo do sítio, na tomografia computadorizada de 2,0 a 45,0 mSv, na intervencionista (angiografia coronariana) de 7,0 mSv e na medicina nuclear de 1,8 a 41,0 mSv (President's Cancer Panel, 2010).

Os genes BRCA1 e BRCA2 estão envolvidos no reparo de alterações no DNA que podem ser causadas pela radiação ionizante. Os portadores de mutações nos genes BRCA1 e 2 podem ter uma maior sensibilidade a estas prováveis alterações. Em uma coorte retrospectiva europeia (Pipje *et al.*, 2012) encontraram que uma exposição a radiação antes dos 30 anos de idade aumenta o risco de câncer de mama em portadoras de mutações BRCA 1/2 a doses consideradas muito menores que as encontradas por outros estudos (HR 1,65; 95% IC 1,11 – 2,46). Estimaram a dose cumulativa de várias exposições a radiação diagnóstica e observaram um incremento do risco com doses de até 0,0066 Gy. Não observaram incremento do risco em exposições nas idades entre 30 e 39 anos.

Em outro estudo de coorte realizado em mulheres com mutações BRCA 1/2 concluíram que os Rx. de tórax aumentam o risco de câncer de mama quando realizados antes dos 20 anos de idade (RR 1,54; 95% IC 1,1-2.1) (Andrieu *et al.*, 2006).

A radiação médica é um fator de risco conhecido e controlável de câncer de mama. É importante minimizar a exposição à radiação em mulheres jovens, principalmente na época em que o tecido mamário encontra-se em desenvolvimento, assim como diminuir a carga e o número de radiações nos adolescentes e principalmente crianças.

Os **campos eletromagnéticos** de muito baixa frequência (ELF-EMF) são campos gerados onde existe produção, distribuição e utilização de energia elétrica. A provável associação entre os ELF-EMF e diversos tipos de câncer como câncer de cérebro, leucemia e câncer de mama tem sido discutida desde os anos 80 sugerindo uma possível associação.

Numa meta-análise de 23 estudos (1990-2010), foi sugerida uma associação entre ELF-EMF e câncer de mama em mulheres pré-menopáusicas (OR 1,11; 95% IC 1,00-1,23) e com receptores estrogênicos positivos (OR 1,11; 95% IC 1,03-1,20) (Chen *et al.*, 2013). Num estudo caso-controle dentro de uma coorte de 267.400 trabalhadores na área têxtil na China não encontraram associação entre exposição a campos eletromagnéticos e câncer de mama (HR 1,03; 95% IC 0,87-1,21) (Li *et al.*, 2013).

Dentro das **sustâncias químicas** temos os pesticidas organoclorados, utilizados por décadas para o controle dos vetores principalmente na agricultura. Entre eles estão o DDT, BHC, Aldrin, Lindano, produtos que já foram banidos da maioria dos países a nível mundial por sua clara ação carcinogênica. Estas substâncias têm uma ação estrogênica débil e vida média prolongada com uma alta capacidade de acumulação tanto nos seres vivos quanto no meio ambiente. O DDT é um disruptor endócrino e há algumas evidências de que mulheres que foram expostas a níveis elevados de DDT na puberdade apresentam um risco aumentado de desenvolver câncer de mama na vida adulta (Cohn *et al.*, 2007).

O consumo de **álcool**, inclusive em quantidades moderadas tem sido associado a risco de câncer de mama. Em um estudo prospectivo multiétnico foi demonstrada a associação de consumo moderado de álcool e risco de câncer de mama, observada em diversos grupos étnicos como afro americanos, japoneses americanos, latinos e brancos porém não em nativos havaianos (Park *et al.*, 2013). Também na coorte das enfermeiras nos Estados Unidos (Liu *et al.*, 2013) o consumo de álcool entre a menarca e a primeira gravidez foi associado

consistentemente com aumento do risco de doença proliferativa mamária benigna (RR 1,16; 95% IC 1,02-1,32) e câncer de mama (RR 1,11; 95% IC 1,00-1,23).

O consumo de **fumo** ativo e passivo também está associado a risco de câncer de mama em mulheres jovens (Innes *et al.*, 2001; Egan *et al.*, 2002). Na pré-menopausa o tabagismo ativo está associado a câncer de mama quando as mulheres iniciaram o fumo antes dos 18 anos com um risco aumentado em 70% (95% IC 1,03-1,20) e esta associação é mais aparente para o câncer receptor estrogênio positivo. O fumo passivo também mostra uma associação positiva na pré-menopausa (IRR 1,42; 95% IC 1,09-1,85) (Rosenberg *et al.*, 2013).

Vários estudos têm investigado a relação entre **dieta** e risco de câncer de mama, alguns grupos sociais ou étnicos mostram diferenças na incidência de câncer que podem ser explicados por diversos hábitos alimentares. Muitos alimentos podem razoavelmente aumentar o risco de câncer devido a seus componentes ou precursores carcinogênicos. Gorduras saturadas, carnes vermelhas e cozer alimentos a alta temperatura têm sido indicados como possíveis fatores de risco, porém análises ajustadas a outras variáveis limitam ou não confirmam essa relação ou estão limitados a grupos específicos. Efeitos protetores têm sido indicados com o consumo de frutas, vegetais, fibras, contudo não confirmados adequadamente (Capellani *et al.*, 2012). Esta dificuldade de relacionar a dieta e o risco de câncer pode atribuir-se à difícil missão de mensurar o consumo dos alimentos, a época, e idade em que foram consumidos.

2. JUSTIFICATIVA

Nas últimas décadas, têm sido observado um incremento das taxas de incidência e mortalidade por câncer de mama em mulheres brasileiras, assim como uma aparente modificação na distribuição por idade caracterizada por uma possível elevação no número de casos de câncer de mama em mulheres consideradas jovens.

Indistintamente deste provável aumento do número de casos, as características clínico-patológicas das mulheres jovens são diferentes no câncer de mama que aparece em mulheres na pós-menopausa. São considerados agressivos e de pobre prognóstico, têm tendência a ser pouco diferenciados, com altos índices de proliferação e comprometimento axilar.

O comportamento dos fatores de risco tanto hereditários como ambientais são diferentes quando comparadas com mulheres de maior idade. A sobrevida e tempo livre de doença deste grupo de pacientes são menores.

Em vista que os dados sobre câncer de mama em mulheres jovens são limitados, se propõe um estudo observacional comparativo para verificar possíveis associações dos diversos fatores de risco assim como a sobrevida cumulativa desta neoplasia neste importante grupo de mulheres.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Determinar a força de associação de diversos fatores de risco e câncer de mama em mulheres com 35 anos ou menos de idade

3.2. Objetivos específicos

- 3.2.1 Verificar a associação de diversos fatores de risco ambientais e câncer de mama em mulheres jovens
- 3.2.2 Determinar a força de associação de história familiar de câncer em familiares de primeiro e segundo grau e risco de câncer de mama
- 3.2.3. Descrever a sobrevida cumulativa a dez anos de uma coorte de pacientes menores de 36 anos diagnosticadas com câncer de mama

4. METODOLOGIA

A composição da tese de doutorado foi de três artigos que discutem sobre fatores de risco de câncer de mama e sobrevida em um grupo de mulheres menores de 35 anos. O total de pacientes varia em cada delineamento de estudo.

O **primeiro artigo** é um estudo observacional tipo série de casos com mulheres diagnosticadas com câncer de mama (CID 10 50.0-50.9) comprovado por histopatologia com idade entre 20 e 35 anos em tratamento no Instituto Nacional de Câncer (INCA) na cidade de Rio de Janeiro.

Visa apresentar a distribuição de frequências de diversos fatores de risco ambientais e familiares no grupo de mulheres com câncer de mama.

Um total de 224 pacientes menores de 36 anos diagnosticadas de câncer de mama entre janeiro de 1999 e dezembro de 2002 foram contatadas por telefone e agendada uma entrevista no hospital. Do total de pacientes, 110 aceitaram participar da pesquisa, as restantes não participaram por diversos motivos, 32 (14,3%) foram a óbito após o diagnóstico, em 51 (22,8%) não foi possível entrar em contato por mudança de endereço ou telefone, 15 (6,7%) não compareceram a entrevista, 10 (4,5%) encontravam-se indisponíveis por tratamento em curso, 4 (1,8%) foram excluídas por diagnóstico de sarcoma e 2 (0,9%) não aceitaram participar da pesquisa. Foi utilizado um questionário desenhado para o estudo.

Durante a entrevista foi construído um heredograma com os dados fornecidos pela paciente e quando o caso com a ajuda da mãe. Foram consideradas as pacientes que tinham familiares com antecedentes de câncer de mama, ovário e próstata (< 50 anos) como grupo com história familiar e as pacientes sem estes antecedentes como grupo com câncer esporádico. Foram investigados diversos fatores de risco hormonais e ambientais comparando os grupos já mencionados.

Para verificar a magnitude da associação das variáveis estudadas foram comparadas com um grupo controle de mulheres sem câncer de mama. Este grupo controle estava formado por 101 mulheres entre 26 e 49 anos, recrutadas em diversos hospitais públicos da cidade do Rio de Janeiro para um estudo de fatores de risco para câncer de cérebro (Monteiro *et al.*,2006). Foi realizado um estudo de regressão logística não condicional para estimar a força de associação entre os fatores de risco ambientais e câncer de mama.

O **segundo artigo** foi planejado com um desenho tipo caso-controle e a coleta de dados estendeu-se de agosto de 2004 a agosto de 2006. Foram incluídas 470 mulheres entre 21 e 35 anos inclusive, residentes no Município de Rio de Janeiro, comparando 224 casos com 246 controles de base hospitalar.

Este estudo visou determinar a magnitude da associação entre fatores de risco familiares e risco de câncer de mama em mulheres jovens.

Os casos foram selecionados no Instituto Nacional de Câncer (INCA) de Rio de Janeiro. Através do serviço de arquivo médico e estatística foram identificados pacientes com idade entre 20 e 35 anos inclusive, diagnosticados e confirmados microscopicamente com CID C50.0 a C50.9 nos anos de 1999 a 2006. As potenciais participantes foram contactadas por telefone e agendada uma entrevista no hospital. De aproximadamente 431 pacientes diagnosticadas com câncer de mama nessa faixa etária foram entrevistadas 224 mulheres, não tendo as mesmas sido selecionadas em base a sua história familiar.

Os controles foram selecionados no Hospital Pro Matre cuja demanda se caracteriza pelo atendimento de pacientes obstétricos e ginecológicos. Não foram incluídos pacientes cuja provável patologia ginecológica estivesse vinculada com uma produção excessiva de estrogênios. Os controles encontravam-se na faixa etária entre 20 e 35 anos inclusive.

Foi utilizando um questionário validado, aplicado e preenchido por dois entrevistadores com formação de nível superior. A duração média de cada entrevista foi de 50 minutos.

Foram considerados familiares de primeiro grau os pais, irmãos e filhos e como familiares de segundo grau tios, tias, sobrinhos, sobrinhas e avós. Todos os familiares dos participantes foram tomados em consideração, tanto de primeiro e segundo grau dos lados materno e paterno, e foram incluídos na base de dados. A idade de cada membro da família foi anotada em anos.

O **terceiro artigo** foi planejado com um desenho de sobrevivência de base hospitalar em um hospital de referência na cidade do Rio de Janeiro (Instituto Nacional do Câncer, INCA). O estudo visou comparar a sobrevivência a dez anos entre dois grupos importantes desta coorte que são as mulheres muito jovens (21-30 anos) e jovens (31-35 anos)

Para a realização da presente investigação, foi adotada como critério de inclusão a existência de diagnóstico com laudo histopatológico de carcinoma mamário em mulheres com idade inferior a 36 anos. Entre 1 de janeiro de 1999 e 31 de dezembro de 2003, foram diagnosticadas com câncer de mama 334 mulheres naquela instituição apresentando idade

inferior a 36 anos. Destas, foram excluídas 5 pacientes com diagnóstico histopatológico de sarcoma, restando 329 pacientes que constituíram a população em estudo.

A partir da consulta a base de dados hospitalar informatizada e mediante revisão dos prontuários, foram obtidas e analisadas as características patológicas do tumor, do tratamento e resultados de exames realizados. As características patológicas incluídas na análise foram: estadiamento, tipo histológico, grau tumoral, comprometimento axilar, e status dos receptores hormonais. O tipo de tratamento foi também analisado, assim como a sobrevida global de dez anos após o diagnóstico da neoplasia.

Com o intuito de comparar as características clínicas e patológicas apresentadas por esta coorte de mulheres, foram estratificadas, por idade ao diagnóstico, em dois grupos denominados como muito jovem, “MJ” (21 -30 anos), e jovem, “J” (31 - 35 anos).

O método utilizado no hospital para avaliar o grau histológico do tumor, é o sistema combinado de Nottingham (Scarff, Bloon, Richardson modificado por Elston-Ellis),²² que inclui o percentual de diferenciação tubular, a avaliação do pleomorfismo nuclear, e o índice mitótico. O estadiamento do tumor foi determinado em base aos critérios definidos pelo American Joint Committee on Câncer.²³

A coorte hospitalar de pacientes com câncer de mama, diagnosticadas na faixa etária de interesse, foi acompanhada tendo o seu seguimento definido a partir da data do diagnóstico histopatológico até a data do óbito ou último contato com a paciente, a data final de seguimento foi definida em dezembro de 2013. A sobrevida total foi calculada em base aos óbitos, por câncer de mama, resgatados na base de dados do INCA e no Sistema de Mortalidade da Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro.

Para o cálculo da sobrevida total de dez anos foram incluídas todas as pacientes que atenderam aos critérios de inclusão e foram diagnosticadas com câncer de mama no período de estudo. Foi definido o mês de dezembro de 2013 como data final do seguimento. Pacientes vivos no final do período foram censurados na data da última consulta no hospital. Foram construídas curvas de sobrevida pelo método de Kaplan Meier e comparadas através do teste log-rank.

A presunção de proporcionalidade de riscos no tempo, nas variáveis independentes, foi verificada através dos gráficos (*log minus log*). Não foram encontradas violações ao pressuposto. Modelos de regressão multivariados de Cox foram construídos com o método

Backward Stepwise (Likelihood Ratio). Foi verificada a significância estatística, com base na variação da razão de verossimilhança.

Análise estatística

Os dados foram armazenados no programa Access 2007 (Microsoft ® Corporation, USA) e as análises estatísticas realizadas no programa SPSS, versão 17 (IBM SPSS, USA). As diferenças entre proporções independentes foram realizadas pelo teste z e as diferenças entre médias pelo teste t de student. Para o p -valor e os intervalos de confiança em testes bicaudais o valor crítico foi definido em 95%.

Aspetos éticos

Nas entrevistas, foi solicitado a todos os participantes da pesquisa para ler e assinar um termo de consentimento livre e esclarecido antes de iniciar com a mesma, as dúvidas foram prontamente esclarecidas.

No final da entrevista tanto dos casos quanto dos controles se procedeu a obtenção de material biológico que consistiu em uma amostra de 10 ml de sangue da paciente. Este procedimento foi realizado no laboratório de ambos os hospitais observando as normas preconizadas de assepsia e a amostra imediatamente colocada em refrigeração para posterior traslado ao departamento de Genética na Fiocruz. As mesmas servirão para determinação de polimorfismos genéticos.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Osvaldo Cruz e do Instituto Nacional de Câncer (INCA). Foram seguidas todas as recomendações preconizadas pela Resolução CNS 196/96 que regulamenta a pesquisa em seres humanos.

5. RESULTADOS

ARTIGO 1.

This article was downloaded by: [Ministerio da Saude]
 On: 01 October 2013, At: 06:40
 Publisher: Taylor & Francis
 Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House,
 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues

Publication details, including instructions for authors and subscription information:
<http://www.tandfonline.com/loi/uteh20>

Environmental Exposure and Breast Cancer Among Young Women in Rio De Janeiro, Brazil

Guillermo Patricio Ortega Jacome ^a, Rosalina Jorge Koifman ^a, Gina Torres Rego Monteiro ^a
 & Sergio Koifman ^a

^a National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brazil

Published online: 17 Jun 2010.

To cite this article: Guillermo Patricio Ortega Jacome , Rosalina Jorge Koifman , Gina Torres Rego Monteiro & Sergio Koifman (2010) Environmental Exposure and Breast Cancer Among Young Women in Rio De Janeiro, Brazil, Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues, 73:13-14, 858-865, DOI: [10.1080/15287391003744773](https://doi.org/10.1080/15287391003744773)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/15287391003744773>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Taylor & Francis makes every effort to ensure the accuracy of all the information (the "Content") contained in the publications on our platform. However, Taylor & Francis, our agents, and our licensors make no representations or warranties whatsoever as to the accuracy, completeness, or suitability for any purpose of the Content. Any opinions and views expressed in this publication are the opinions and views of the authors, and are not the views of or endorsed by Taylor & Francis. The accuracy of the Content should not be relied upon and should be independently verified with primary sources of information. Taylor and Francis shall not be liable for any losses, actions, claims, proceedings, demands, costs, expenses, damages, and other liabilities whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with, in relation to or arising out of the use of the Content.

This article may be used for research, teaching, and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, redistribution, reselling, loan, sub-licensing, systematic supply, or distribution in any form to anyone is expressly forbidden. Terms & Conditions of access and use can be found at <http://www.tandfonline.com/page/terms-and-conditions>

ENVIRONMENTAL EXPOSURE AND BREAST CANCER AMONG YOUNG WOMEN IN RIO DE JANEIRO, BRAZIL

Guillermo Patricio Ortega Jacome, Rosalina Jorge Koifman, Gina Torres Rego Monteiro, Sergio Koifman

National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brazil

Increasing breast cancer rates among young women (<40 years old) have been reported by the population-based cancer registries in Brazil. A case series study was carried out in Rio de Janeiro aiming to obtain epidemiological information allowing the generation of hypotheses to be further evaluated in analytical studies. One hundred and ten women 20–35 years old diagnosed with breast cancer were interviewed to determine the role environment plays in patients cased upon residential location. A comprehensive questionnaire including personal information (medical and lifestyle antecedents, reproductive history, family history of cancer, chemical and radiation exposure) was employed, and the obtained data were further compared with data provided by controls (women without cancer). An unconditional logistic regression was further employed to ascertain the respective odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (CI). Seventy-one percent of cancer cases were sporadic breast cancer, and familial aggregation (first degree relatives) was observed in just 3.5% (5.5% including second-degree relatives). Forty (51.3%) of the cancer cases were reported to have resided at a distance of less than 20 m from an electrical power transformer. Bivariate analysis revealed OR = 5.62 (95% CI 2.63–12) for residential use of pesticides during adulthood, OR = 2.15 (95% CI 1.22–3.77) for dental diagnostic x-rays, and OR = 1.53 (95% CI 0.77–3.04) for living nearby an electrical power transformer. Further multivariate analysis showed an adjusted OR = 3.5 (95% CI 1.11–11.0) for residential use of pesticides, and an adjusted OR = 2 (95% CI 1.24–3.23) for dental diagnostic x-rays during adulthood. The observed results highlight the importance of exploring the contribution of selected environmental agents possibly involved in breast carcinogenesis among young women.

Breast cancer is the main cause of cancer morbidity among women residing in the Western hemisphere, presenting at highest rates in developed countries. Nevertheless, globally, an important incidence variability was noted (Kamangar et al., 2006). In Brazil, breast cancer still remains as the predominant cause of incidence and mortality in women of all ages (Brasil, Ministério da Saúde, 2004), and an increased trend in the incidence of breast cancer among young women was reported by

local population-based cancer registries (Brasil, Ministério da Saúde, 1999, 2009; Koifman & Koifman, 2003). Age-specific incidence rates for breast cancer increased significantly since the 1980s among women age 39 years or younger in the municipality of Sao Paulo. Among women aged 25–29 years, the rates of 6.4/100,000 in 1983 rose to 7.8/100,000 in 1999–2000, from 19 to 27.6 in women in the 30–34 years bracket, and from 40.2 to 67.4 in women aged 35–39 years. This rise might be

This study was supported by the Brazilian National Research Council (CNPq), grant 307645/2004-5. Rosalina Koifman and Sergio Koifman are sponsored by research grants from the Brazilian National Research Council-CNPq and the State of Rio de Janeiro Research Council (FAPERJ). Sergio Koifman is an Irving J. Selikoff International Scholar of the Mount Sinai School of Medicine. His work was supported in part by award D43TW00640 from the Fogarty International Center. The presented content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the Fogarty International Center or the National Institutes of Health.

Address correspondence to Guillermo Patricio Ortega Jacome, Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz, Rua Leopoldo Bulhões 1480 sala 817, Rio de Janeiro, RJ CEP 21041-210, Brasil. E-mail: guipatortega@hotmail.com

explained either by an improvement of cases notification, or as a result of a change in the pattern of exposure to different environmental risks factors, which possibly turned this group of young women more susceptible to developing breast cancer at an early age.

Some risk factors are well established as associated with increased risk for breast cancer, such as the presence of familial antecedents, personal history of cancer, and the exposure to hormonal, diet, high birth weight and height, occupational exposures, and other environmental factors (Richter et al., 2000; Okasha et al., 2003; Teitelbaum et al., 2003; Salehi et al., 2008; Rebora et al., 2008; Dolle et al., 2009). Certain evidence indicates that different types of environmental exposure at a younger age may play an important role in the etiology of breast cancer (Salehi et al., 2008). There is growing concern about the potential effects of the intrauterine environment on the risk of breast cancer as the mammary gland undergoes early phases of organ development, growth, and cell differentiation during the fetal period (McCormack et al., 2003; Barba et al., 2006). During the time between adolescence and first pregnancy the mammary gland is vulnerable to different carcinogens, probably due to the incipient differentiation of the mammary cells, differentiation that is completed only after the first pregnancy (Russo et al., 1982).

The goal of this study was to determine the presence and distribution of risks factors related to the development of breast cancer in a sample of women at 35 years of age or younger diagnosed with the disease in the city of Rio de Janeiro, Brazil.

METHODOLOGY

Study Design and Data Collection

A cancer case series study was carried out with women diagnosed with breast cancer (ICD 10 50.0–50.9) at ages 20–35 years referred to an oncological center (Brazilian National Cancer Institute, INCA) in the city of Rio de Janeiro. Data collection was carried out between January 1999 and December 2002, with their hospital records retrieved and available information

evaluated. Patients were eligible for the study if they had a histopathological diagnosis of ductal carcinoma; 224 women attending the center possessing such criteria were contacted by telephone and ask to come to the hospital along with their mothers. Of the 224 patients, 32 (14.3%) died subsequent to diagnosis at an advanced stage, 51 (22.8%) could not be contacted because of address or telephone number change, 15 (6.7%) did not show up in for the scheduled interview, 10 (4.5%) were not available as a consequence of ongoing treatment, 4 (1.8%) patients were excluded due to misdiagnosis (sarcoma diagnosis), and 2 (0.9%) were not willing to participate.

After signing an informed consent, 110 patients were interviewed using a standardized questionnaire designed for the study. During the interview, a family's pedigree of the distribution of cancer was constructed with data provided by the patient and her mother. The participants were stratified in two groups according to antecedents of family history of breast, prostate (<50 years), or ovarian cancer: the *family history group*, in which the patients presented antecedents of such tumor sites among first- and second-degree relatives; and the *sporadic cancer group*, in which the patients did not report cases of the aforementioned cancer sites among their relatives.

Information was gathered on medical and reproductive antecedents, and selected environmental exposures such as diet intake, antecedents of exposure to chemicals (hair dyes and pesticides use at home), ionizing radiation (dental x-rays), and nonionizing radiation (low-frequency electromagnetic fields, EMF). The clinical chemistries and laboratory parameter measurements such as blood pressure of enrolled patients were obtained (data not shown). This study was approved by the Ethics Committee at the National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation.

Statistical Analysis

All analysis of the studied variables was carried out for all case series and for both strata, and distribution of frequencies (chemical and radiation exposure antecedents) was

determined. A chi-square test was utilized to compare the observed proportions of exposed women with presence of environmental factors. The test was two-sided and p values $<.05$ were considered statistically significant.

To explore the magnitude of the association of the studied selected variables and breast cancer in young women, odds ratios (OR) of selected variables and their respective 95% confidence intervals (CI) were further ascertained by comparing the cases series data with controls (women without cancer antecedents). They included 101 women aged 26–49 years without cancer but who also enrolled as controls in another hospital-based case-control study carried out at several public general hospitals, aimed to establish environmental risk factors associated with brain cancer in Rio de Janeiro (Monteiro et al., 2006).

Finally, a multivariate unconditional logistic regression was performed to estimate the magnitude of association between selected environmental risk factors and breast cancer as evidenced from respective crude and adjusted OR with the CI.

RESULTS

Information provided by the 110 interviewed breast cancer patients diagnosed under 36 years of age (23 years the youngest) showed that 32 (29%) reported familial antecedents of breast, ovarian, or prostate cancer (3.6% among first-degree relatives). In contrast, 78 (71%) women were sporadic cases, not reporting cases of breast, ovarian, or prostate cancer among relatives (40 cases, 51.0%, reported familial antecedents of cancer at other anatomic sites).

Residing near an electrical power station or substation, electrical power transmission lines or electric power transformer for 10 years before diagnosis was investigated, and 78 patients (70.9%) lived near a power transformer (Table 1). Forty cases (51.3%) reported that they had resided at a distance of less than 20 m from an electrical transformer, with a mean distance of 13.8 m and an average time

TABLE 1. Patient Characteristics and Environmental Exposures, Breast Cancer Cases With Familial Aggregation Antecedents, and Sporadic Cases in Women 20–35 Years of Age, Rio de Janeiro, Brazil

| Personal antecedents | Total | Family history | Sporadic cancer | p Value ^a |
|------------------------------|-----------|----------------|-----------------|------------------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | |
| Age (yr) | | | | |
| 20–25 | 6 (5.5) | 2 (6.3) | 4 (5.1) | .66 |
| 26–30 | 22 (20.0) | 8 (25.0) | 14 (17.9) | |
| 31–35 | 82 (74.5) | 22 (68.8) | 60 (76.9) | |
| Ethnicity | | | | |
| White | 32 (29.1) | 11 (34.4) | 21 (26.9) | .65 |
| Non-white | 78 (70.9) | 21 (65.6) | 57 (73.1) | |
| Insecticides use at home | | | | |
| Never | 68 (61.8) | 20 (62.5) | 48 (61.5) | .06 |
| Sporadically | 18 (16.4) | 9 (28.1) | 9 (11.5) | |
| Annually | 15 (13.6) | 2 (6.2) | 13 (16.7) | |
| Monthly | 9 (8.2) | 1 (3.1) | 8 (10.3) | |
| Hair dyes/hair straightening | | | | |
| None | 38 (34.5) | 15 (46.9) | 23 (29.5) | .10 |
| Adulthood | 50 (55.4) | 14 (43.8) | 36 (46.2) | |
| Adulthood and adolescence | 22 (20.0) | 3 (9.4) | 19 (24.4) | |
| Power transformer near home | | | | |
| Reported | 78 (70.9) | 20 (62.5) | 58 (74.4) | .21 |
| Unreported | 32 (29.1) | 12 (37.5) | 20 (25.6) | |
| Distance (m) | | | | |
| ≤20 | 40 (51.3) | 11 (55.0) | 29 (50.0) | .92 |
| 21–50 | 26 (33.3) | 6 (30.0) | 20 (34.5) | |
| > 50 | 12 (15.4) | 3 (15.0) | 9 (15.7) | |
| Time of exposure (yr) | | | | |
| 1–5 | 15 (19.2) | 5 (25.0) | 10 (17.2) | .75 |
| 6–10 | 25 (32.1) | 6 (30.0) | 19 (32.8) | |
| >10 | 38 (48.7) | 9 (45.0) | 29 (50.0) | |
| Dental x-rays | | | | |
| 0 | 34 (30.9) | 11 (34.4) | 23 (29.5) | .74 |
| 1–3 | 44 (40.0) | 11 (34.4) | 33 (42.3) | |
| >3 | 32 (29.1) | 10 (31.3) | 22 (28.2) | |

^aSporadic cancer versus family history group.

length of 14.8 years. In the sporadic cancer group, 29 (50%) of the women reported having lived near a power transformer at a mean distance of 13.4 m for a mean duration of 15 years; in the family history group, 11 (55%) of women lived near a transformer at a mean distance of 14.5 m for a mean duration of 13.9 years. Using a cellular telephone for a period of 30 min/d before the diagnosis was confirmed occurred in 53 (48.2%) of the 110 patients.

Exposure to selected chemical products and physical agents in occupational and residential settings was also explored. Exposure to painting dyes was reported by 23.6% of the

TABLE 2. Selected Environmental Exposures and Breast Cancer in Women 20–35 Years of Age, Rio de Janeiro, Brazil

| Environmental exposure | Groups | Cases ^a (n) | Controls ^a (n) | Crude OR (95% CI) | Adjusted OR ^b (95% CI) |
|--------------------------------------|----------|---------------------------|------------------------------|----------------------|--------------------------------------|
| Home use of insecticides (adulthood) | Yes/no | 110 | 101 | 5.62 (2.63–12.0) | 4.87 (1.84–12.92) |
| Hair dyes or straightening cosmetics | Yes/no | 110 | 101 | 0.56 (0.30–1.03) | 0.32 (0.13–0.81) |
| Dental diagnostic x-rays | Yes/no | 110 | 100 | 2.15 (1.22–3.77) | 1.41 (0.64–3.14) |
| Power transformer near home | <20 m/no | 72 | 58 | 1.53 (0.77–3.04) | 1.90 (0.87–4.12) |

^aAvailable information.^bAdjustment for the remaining variables in the model.

patients for a mean duration of 8.1 years. Solvents exposure was verified in 22.7% for a mean period of 5.6 years, insecticides use at home was reported by 46.4% for a mean duration of 12.1 years, and cosmetics consumption was stated by 84.5% of the patients, with a mean period of 17 years. No statistically significant differences for such exposures were observed between family history and sporadic cancer groups.

The use of hair dyes and straightening preparations was reported by 65.5% of the cancer cases for a period of 12 years. When comparing the use of these products between the two case groups, 70.5% of the patients in the sporadic cancer group and 53.1% of those in the family history group reported their use. The mean period of using these cosmetics was 12.9 years in the sporadic and 9.4 years in the family history cancer group.

Exposure to insecticides at home until 18 years of age was observed in 27.3% of cancer cases, with 30.7% in the sporadic and 18.8% in the family cancer history group. During adulthood, exposure to pesticides at home was observed in 38.2% of the cases, with similar prevalence in the family history (37.5%) and sporadic groups (38.5%). Sporadic breast cancer cases used to report a more frequent consumption of pesticides at home than cancer cases with familial history. The remaining environmental exposures were quite similar among both groups (Table 1).

A multivariate analysis further carried out with the studied environmental variables yielded the following adjusted risk estimates (Table 2): residential use of insecticides, OR = 4.87; dental x-rays exposure in adulthood, OR = 1.41; living near a power transformer (<20 m), OR = 1.9.

DISCUSSION

Breast cancer can be considered a quite unusual disease among young adult women, with the exception of antecedents of familial aggregation of breast and ovarian cancer present in high-risk families. In this situation, the association between BRCA1, BRCA2, and p53 gene mutations with such familial antecedents has been widely reported in the literature (Hemminki & Granstrom, 2003; Claus et al., 2003). However, in recent decades a rise in the incidence of sporadic breast cancer among young adult women has been observed in Brazil (Brasil, Ministério da Saúde, 2001). It seems debatable whether this might result from earlier breast cancer detection, bearing in mind that for technical reasons related to breast density, mammography is usually not carried out in women in their thirties or earlier. Hence, this possible shift in the age distribution of breast cancer occurrence may be attributable to environmental chemical exposures where women are exposed earlier, perhaps during childhood and adolescence (Cohn

et al., 2007; Jasik & Lustig, 2008; Leung et al., 2008). Hence, the current cancer case series was designed to explore alterations in possible environmental conditions with correlation to breast cancer development, and thus to generate hypotheses to be further evaluated.

In this cancer case series, familial antecedents were observed in 5.5% of women, and just 3.6% could be considered as reporting familial aggregation (high risk families). This represents a fourfold lower proportion than reported (18.4%) in a population-based study of women with first-degree family history of breast cancer (Egan et al., 1998). Moreover, a high prevalence of 71% sporadic cancer at an early age was observed in the studied series of Brazilian patients.

Breast exposure to ionizing radiation was reported to be associated with an increased risk of breast cancer development, especially when such exposure occurs at a young age (Holmberg et al., 2001; John et al., 2007). Until puberty, most of the mammary glands have not yet completed their full development, presenting a high cellular proliferation rate, and increasing the probability of DNA damage that may result in a mutation or other genetic errors (Smith et al., 2003). In our study, a statistically significant association between diagnostic x-rays exposure and breast cancer was observed.

Power-frequency EMF was also suggested as a possible risk factor for breast cancer. Biological mechanisms involving the association between EMF exposure and cancer, including breast cancer, were suggested as evidenced by reduction in melatonin levels following EMF exposure and subsequently interaction with the endocrine and immune systems (Floderus et al., 1999; Graham et al., 2001). Reports regarding this association have been controversial and most epidemiological data do not support the hypothesis that EMF is associated with breast cancer (Davis et al., 2002; London et al., 2003; Schoenfeld et al., 2003).

In this study, 8.2% of the patients reported to have resided near an electric power station, 19.1% near power transmission lines, and 70.9% near a power transformer. Among

them, 51.3% reported living within 20 m from a transformer, and 48.7% for more than 10 years. No significant higher risk excess was observed for those living close (<20 m) to power transformers. Living near an electrical power station or substation also revealed no significant greater risk for breast cancer. The use of mobile phones, also an EMF source, was explored in the case series, and a daily mean use of 30 min was reported by 48% of the interviewed. Considering the debatable evidence on possible association between continuous use of mobile phones and central nervous system tumors (Croft et al., 2008), this needs further study for breast cancer.

Breast carcinogenesis following exposure to several chemicals was reported (Salehi et al 2008), including the search for the biological mechanisms potentially associated. p53 mutation subsequent to chemicals exposure, such as those occurring following tobacco combustion during smoking, was suggested as an important step leading to breast cancer (Gammon et al., 1999). Chronic occupational exposure to solvents was also suggested to be associated to increased breast cancer frequency, and a twofold higher risk was reported among workers exposed for 10 years or more (Hansen, 1999).

Chemical exposure following cosmetics use was analyzed in the studied cancer cases series. The use of hair dyes or straightening preparations was observed in 64.5% of the studied patients (70.6% in the sporadic and 53.2% in the family history group). Comparatively to controls, the magnitude of association between hair dye or straightening products use and breast cancer revealed no association, a result supported Takkouche et al. (2005) and Rollison et al. (2006).

Epidemiological studies linking organochlorine exposure and breast cancer risk produced conflicting results. Some case-control studies that examined the association between different organochlorine substances and breast cancer found an increased risk associated with serum levels of DDE and polychlorinated biphenyls (PCB) (Hoyer et al., 2000; Millikan et al., 2000; Demers et al., 2002),

while other investigations did not support this association (Laden et al., 2001; Gammon et al., 2002; Gatto et al., 2007). Nevertheless, DDT exposure during childhood was reported to be associated with breast cancer development in young women, thus highlighting the time window in which such exposure can occur (Cohn et al., 2007). In our study, 23.7% of the participants reported residential exposure to insecticides until age 18 years, and 38.2% in adulthood, and compared to control, an adjusted OR = 3.5 was confirmed. The commercialized insecticides in Brazil during the last decades have usually been organophosphorus chemicals, but were more recently partially replaced with pyrethroid insecticides.

In summary, the results of an observational study carried out in a cancer case series of 110 young women with breast cancer showed that 71% were sporadic, an unexpected prevalence in such an age group where familial aggregation of breast cancer is the main reported risk factor. This observation is suggestive of a changing pattern of environmental exposures, which may have contributed to modify the natural occurrence of this disease.

This study was supported by the Brazilian National Research Council (CNPq), grant 307645/2004-5. Rosalina Koifman and Sergio Koifman are sponsored by research grants from the Brazilian National Research Council-CNPq and the State of Rio de Janeiro Research Council (FAPERJ). Sergio Koifman is an Irving J. Selikoff International Scholar of the Mount Sinai School of Medicine. His work was supported in part by award D43TW00640 from the Fogarty International Center. The presented content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the Fogarty International Center or the National Institutes of Health.

REFERENCES

- Barba, M., McCann, S. E., Nie, J., Vito, D., Stranges, S., Fuhrman, B., Trevisan, M., Muti, P., and Freudenheim, J. L. 2006. Perinatal exposures and breast cancer risk in the Western New York Exposures and Breast Cancer (WEB) Study. *Cancer Causes Control* 17:395–401.
- Brasil Ministério da Saúde. 1999. *Incidência de Câncer no Município de São Paulo, Brasil: 1983–1988–1993: Tendência no período 1969–1993*. Brasília.
- Brasil Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Instituto Nacional de Câncer. 2009. *Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional*. http://www.inca.gov.br/cgi/taxas/saopaulo/Incidencia_taxa_especifica_9900.xls.
- Brasil Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação de Saúde. 2004. *Uma análise da situação de saúde*. Brasília.
- Brasil Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Instituto Nacional de Câncer. 2001. *Incidência de Câncer no Município de São Paulo, Brasil: 1997–1998*, eds. A. P. Mirra and M. R. D. O. Latorre. Brasília: Veneziano D.B.
- Claus, E. B., Stowe, M., and Carter, D. 2003. Family history of breast and ovarian cancer and the risk of breast carcinoma in situ. *Breast Cancer Res. Treat.* 78:7–15.
- Cohn, B. A., Wolf, M. S., Cirillo, P. M., and Sholtz, R. I. 2007. DDT and breast cancer in young women: New data on the significance of age at exposure. *Environ. Health Perspect.* 115:1406–1414.
- Croft, R. J., McKenzie, R. J., Inyang, I., Benke, G. P., Anderson, V., and Abramson, M. J. 2008. Mobile phones and brain tumours: A review of epidemiological research. *Australasia Eng. Sci. Med.* 31:255–267.
- Davis, S., Mirick, D. K., and Stevens, R. G. 2002. Residential magnetic fields and the risk of breast cancer. *Am. J. Epidemiol.* 155:446–454.
- Demers, A., Ayotte, P., Brisson, J., Dodin, S., Robert, J., and Dewailly, E. 2002. Plasma concentrations of polychlorinated biphenyls and the risk of breast cancer: A congener-specific analysis. *Am. J. Epidemiol.* 155:629–635.
- Dolle, J. M., Daling, J. R., White, E., Brinton, L. A., Doody, D. R., Porter, P. L., and Malone, K. E. 2009. Risk factors for triple-negative

- breast cancer in women under the age of 45 years. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 18:1157–1166.
- Egan, K. M., Stampfer, M. J., Rosner, B. A., Trichopoulos, D., Newcomb, P. A., Trentham-Dietz, Longnecker, M. P., Mittendorf, R., Greenberg, E. R., and Willet, W. C. 1998. Risk factors for breast cancer in women with a breast cancer family history. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 7:359–364.
- Floderus, B., Stenlund, C., and Persson, T. 1999. Occupational magnetic field exposure and site-specific cancer incidence: A Swedish cohort study. *Cancer Causes Control* 10:323–332.
- Gammon, M. D., Hibshoost, H., Terry, M. B., Bose, S., Schoenberg, J. B., Brinton, L. A., Bernstein, J. L., and Thompson, W. D. 1999. Cigarette smoking and other risk factors in relation to p53 expression in breast cancer among young women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 8:255–263.
- Gammon, M. D., Wolff, M. S., Neugut, A. I., Eng, S. M., Teitelbaum S. L., Britton, J. A., Terry, M. B., Levin, B., Stellman, S. D., Kabat, G. C., Hatch, M., Senie R., Berkowitz, G., Bradlow, H. L., Garbowski, G., Maffeo, C., Montalvan, P., Kemeny, M., Citron, M., Schnabel, F., Schuss, A., Hadju, S., Vinceguerra, Y., Niguidula, N., Ireland, K., and Santella, R. M. 2002. Environmental toxins and breast cancer on Long Island. II. Organochlorine compound levels in blood. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 11:686–697.
- Gatto, N. M., Longnecker, M. P., Press, M. F., Sullivan-Halley, J., McKean-Cowdin, R., and Bernstein, L. 2007. Serum organochlorines and breast cancer: A case-control study among African-American women. *Cancer Causes Control* 18:29–39.
- Graham, C., Cook, M. R., Gerkovich, M. M., and Sastre, A. 2001. Examination of the melatonin hypothesis in women exposed at night to EMF or bright light. *Environ. Health Perspect.* 109:501–507.
- Hansen, J. 1999. Breast cancer risk among relatively young women employed in solvent-using industries. *Am. J. Ind. Med.* 36:43–47.
- Hemminki, K., and Granström, C. 2003. Familial breast cancer: Scope for more susceptibility genes. *Breast Cancer Res. Treat.* 82:17–22.
- Holmberg, E., Holm, L. E., Lundell, M., Mattsson, A., Wallgren, A., and Karlsson, P. 2001. Excess breast cancer risk and the role of parity, age at first childbirth and exposure to radiation in infancy. *Br. J. Cancer* 85:362–366.
- Hoyer, A. P., Jorgensen, T., Grandjean, P., and Hartvig, H. B. 2000. Repeated measurements of organochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark). *Cancer Causes Control* 11:177–184.
- Jasik, C. B., and Lustig, R. H. 2008. Adolescent obesity and puberty: The “perfect storm.” *Ann. NY Acad. Sci.* 1135:265–279.
- John, E. M., Phipps, A. I., Knight, J. A., Milne, R. L., Dite, G. S., Hopper, J. L., Andrulis, I. L., Southey, M., Giles, G. G., West, D. W., and Whittemore, A. S. 2007. Medical radiation exposure and breast cancer risk: Findings from the Breast Cancer Family Registry. *Int. J. Cancer* 121:386–394.
- Kamangar, F., Dores, G. M., and Anderson, W. F. 2006. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: Defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J. Clin. Oncol.* 24:2137–2150.
- Koifman, S., and Koifman, R. J. 2003. Environment and cancer in Brazil: An overview from a public health perspective. *Mutat. Res.* 544:305–311.
- Laden, F., Hankinson, S. E., Wolff, M. S., Colditz, G. A., Willett, W. C., Speizer, F. E., and Hunter, D. J. 2001. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer: An extended follow-up in the Nurses’ Health Study. *Int. J. Cancer* 91:568–574.
- Leung, A. W., Mak, J., Cheung, P. S., and Epstein, R. J. 2008. Evidence for a programming effect of early menarche on the rise of breast cancer incidence in Hong Kong. *Cancer Detect. Prev.* 32:156–161.
- London, S. J., Pogoda, J. M., Hwang, K. L., Langholz, B., Monroe, K. R., Kolonel, L. N., Kaune, W. T., Peters, J. M., and Henderson,

- B. E. 2003. Residential magnetic field exposure and breast cancer risk: A nested case-control study from a multiethnic cohort in Los Angeles County, California. *Am. J. Epidemiol.* 158:969–980.
- McCormack, V. A., dos Santos Silva, I., De Stavola, B. L., Mohsen, R., Leon, D. A., and Lithell, H. O. 2003. Fetal growth and subsequent risk of breast cancer: Results from long term follow up of Swedish cohort. *Br. Med. J.* 326:248.
- Millikan, R., DeVoto, E., Duell, E. J., Tse, C. K., Savitz, D. A., Beach, J., Edmiston, S., Jackson, S., and Newman, B. 2000. Dichlorodiphenyl-dichloroethene, polychlorinated biphenyls, and breast cancer among African-American and white women in North Carolina. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 9:1233–1240.
- Monteiro, G. T., Pereira, R. A., Koifman, R. J., and Koifman, S. 2006. Head injury and brain tumours in adults: A case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Eur. J. Cancer* 42:917–921.
- Okasha, M., MacCarron, P., Gunnell, D., and Smith, G. D. 2003. Exposures in childhood, adolescence, and early adulthood and breast cancer risk: A systematic review of the literature. *Breast Cancer Res. Treat.* 78:223–276.
- Rebora, P., Czene, K., and Reilly, M. 2008. Timing of familial breast cancer in sisters. *JNCI* 21:721–727.
- Richter, E., Berman, T., Ben-Michael, E., Laster, R., and Westin, J. B. 2000. Cancer in radar technicians exposed to radiofrequency/microwave radiation: Sentinel episodes. *Int. J. Occup. Environ. Health* 6(3):187–193.
- Rollinson, D. E., Helzlsouer, K. J., and Pinney, S. M. 2006. Personal hair dye use and cancer: A systematic literature review and evaluation of exposure assessment in studies published since 1972. *J. Toxicol. Environ. Health B* 9:413–439.
- Russo, J., Tay, L., and Russo, I. 1982. Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2:5–73.
- Salehi, F., Turner, M. C., Phillips, K., Wigle, D. T., Krewski, D., and Aronson, K. J. 2008. Review of the etiology of breast cancer with special attention to organochlorines as potential endocrine disruptors. *J. Toxicol. Environ. Health B* 11:276–300.
- Schoenfeld, E. R., O'Leary, E. S., Henderson, K., Grimson, R., Kabat, G. C., Ahnn, S., Kaune, W. T., Gammon, M. D., Leske, M. C., and EBCLIS Group. 2003. Electromagnetic fields and breast cancer on Long Island: A case-control study. *Am. J. Epidemiol.* 158:47–58.
- Smith, T. R., Miller, M. S., Lohman, K. K., Case, L. D., and Hu, J. J. 2003. DNA damage and breast cancer risk. *Carcinogenesis* 24:883–889.
- Takkouche, B., Etminan, M., and Montes-Martínez, A. 2005. Personal use of hair dyes and risk of cancer: A meta-analysis. *J. Am. Med. Assoc.* 293:2516–2525.
- Teitelbaum, S. L., Britton, J. A., Gammon M. D., Schoenberg, J. B., Brogan, D. J., Coates, R.J., Daling, J. R., Malone, K. E., Swanson, C. A., and Brinton, L. A. 2003. Occupation and breast cancer in women 20–44 years of age (United States). *Cancer Causes Control* 14:627–637.

ARTIGO 2.

Título: História familiar de câncer em mulheres jovens. Estudo caso-controle. Rio de Janeiro.

Autores

Guillermo Patricio Ortega Jacome¹

Rosalina Jorge Koifman¹

Elizete Martins dos Santos²

Pedro Aurelio Ormonde do Carmo²

Sergio Koifman¹

1. Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil

Endereço: Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz, Rua Leopoldo Bulhões 1480 sala 821, Rio de Janeiro, RJ, CEP 21041-210.

Fax 55-21-2598-9110

Email: posgrad-spma@ensp.fiocruz.br

2. Hospital do Câncer III, Instituto Nacional do Câncer.

Endereço: Rua Visconde de Santa Isabel 274, Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ, CEP20560-120

Fax: 55-21- 3207-3960

Contribuição dos autores: Todos os autores contribuíram na concepção, coleta e análise de dados, redação e aprovação final do manuscrito.

Correspondência para:

Guillermo Patricio Ortega Jácome

Escola Nacional de Saúde Pública e Meio Ambiente, Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde

Rua Leopoldo Bulhões 1480 sala 821, Rio de Janeiro, RJ, CEP 21041-210

E-mail: guipatortega@hotmail.com

Telephone Number: 55 (32) 9198-3257

Fax Number: 55 (21) 2598-9110

Resumo

Introdução. As mulheres com história familiar de câncer de mama têm risco aumentado de apresentar câncer de mama, principalmente aquelas consideradas jovens. Este risco está influenciado pelo número e pela proximidade dos familiares afetados. O presente estudo compara mulheres com 35 anos ou menos de idade diagnosticadas com câncer de mama com um grupo de mulheres da mesma idade sem a doença mencionada.

Métodos. Foi realizado um estudo com delineamento de caso-controle. Foram obtidos, através de entrevista direta, dados sobre familiares de primeiro e segundo graus afetados com câncer de mama e outros tipos de câncer, em 224 mulheres previamente diagnosticadas com câncer de mama e em 246 controles de base hospitalar. As razões de chances (OR) foram calculadas por regressão logística não condicional, controladas por idade e escolaridade. Para o cálculo da função de risco utilizou-se o estimador de Kaplan Méier e as diferenças comparadas pelo teste log-rank.

Resultados. Das 224 mulheres diagnosticadas com câncer de mama, 24,1% delas tinham familiares com história prévia de câncer de mama, 5,4% em familiares de primeiro grau. No mesmo grupo 60,3% referiram outros tipos de câncer nos familiares. Quando comparados com o grupo controle o risco de apresentar câncer de mama aumentou em 4,3 vezes (95% IC 1,2 - 15,8) nas mulheres que referiram câncer de mama em familiares de primeiro grau; 3,2 vezes (95% IC 1,6 - 6,2) em familiares diagnosticados antes dos cinquenta anos; e 2,5 vezes (95% IC 1,5 - 4,2) nas que referiram câncer de mama em qualquer familiar. O risco de câncer de mama aumentou proporcionalmente ao número de familiares afetados com câncer de mama ($p < 0,001$) e também com o número de familiares afetados com outros tipos de câncer ($p < 0,001$).

Conclusão. Este estudo de caso-controle observou que a maioria das mulheres diagnosticadas com câncer de mama não apresentou familiares com antecedentes de câncer. Adicionalmente o risco desta doença esteve aumentado em mulheres jovens com história familiar de câncer de mama, sendo que o risco se incrementou com o aumento do número de familiares afetados.

Palavras chave: câncer de mama; história familiar; mulheres jovens; pré-menopausa

Introdução.-

O câncer de mama se encontra entre as principais doenças crônicas que afetam as mulheres adultas, é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres. No Brasil, para o ano de 2014, são esperados 190.520 novos casos de câncer no sexo feminino sem considerar o câncer de pele do tipo não melanoma, sendo o câncer de mama o mais incidente com 57.120 casos.^[1]

A taxa de mortalidade padronizada por idade, para doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) no Brasil, para ambos os sexos, está em declínio de 1,6% por ano entre 2000 e 2009.^[2] Para o sexo feminino, a mortalidade específica por neoplasias no Brasil, apresentou uma tendência ao aumento na maioria das regiões e das faixas etárias, entre 2000 e 2011, observando-se entre as principais causas de óbito a neoplasia da mama, com uma mortalidade variando entre 15,18% e 15,70% no período mencionado.^[3]

A etiologia da maioria de casos desta neoplasia é desconhecida, porém vários fatores de risco já estão estabelecidos como sexo feminino, aumento da idade, história familiar de câncer de mama, menarca precoce, menopausa tardia, idade avançada na primeira gestação, exposição à radiação, doença proliferativa benigna da mama, terapia de reposição hormonal prolongada e mutações genéticas.^[4]

Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado que a história familiar é um fator de risco importante para o aparecimento de diversas neoplasias.^[5,6] Esta pode ser considerada essencial na predição de câncer de mama. Ter um familiar de primeiro grau (mãe, irmã, ou filha) com história de câncer de mama aumenta o risco em duas vezes, e ter dois ou mais familiares de primeiro grau pode aumentar o risco em até quatro vezes.^[5,6] O risco também se incrementa em mulheres com familiares com história de câncer de mama de segundo grau (tias, sobrinhas ou avós) ou familiares de terceiro grau (primas).^[5]

Atualmente se conhece que algumas das neoplasias em pacientes com história familiar de câncer podem ser explicadas por mutações específicas de genes susceptíveis. Não obstante esses genes sejam importantes, somente 5% a 10% das mulheres com câncer de mama podem ser consideradas portadoras de genes com mutações altamente penetrantes.^[7,8]

As mutações são herdadas de forma autossômica dominante, sendo a mais comum a causada por mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* que causam a síndrome de câncer de mama e ovário. Podem ser atribuídos aproximadamente 60% a 80% de todos os casos de câncer de mama hereditário a esses dois genes.^[9,10]

Outras síndromes hereditárias associadas a um aumento do risco de apresentar câncer de mama incluem mutações nos genes *p53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1* e *ATM* que contabilizam pelo restante 20% a 40% dos casos de câncer de mama hereditário.^[11-13] É importante ressaltar que podem existir inúmeras mutações em genes que ainda não foram descobertas.

Uma grande proporção de mulheres, com história de câncer de mama em familiares de primeiro grau e mulheres diagnosticadas com esta patologia antes dos 35 anos, não carregam mutações no gene *BRCA1*.^[14] Em mulheres menores de 40 anos com história familiar de câncer de mama sem mutações para *BRCA1* ou *BRCA2*, o risco de apresentar essa patologia é maior que em mulheres de maior idade.^[15] Na última década em várias cidades brasileiras vem se observando um aumento do número de casos de câncer de mama em mulheres jovens.^[16,17,28]

Este estudo tem por objetivo comparar dois grupos de adultos jovens, um deles diagnosticado com câncer de mama e outro sem a patologia mencionada com o intuito de verificar a força da história familiar de câncer e o aparecimento precoce de câncer de mama.

Metodologia

Este estudo foi planejado com um desenho tipo caso-controle e a coleta de dados estendeu-se de agosto de 2004 a agosto de 2006. Foram entrevistadas 470 mulheres entre 21 e 35 anos inclusive, residentes no Município de Rio de Janeiro, comparando 224 casos com 246 controles de base hospitalar.

Os casos foram selecionados de um hospital de referência em neoplasias mamárias, HC3 INCA. Através do serviço de arquivo médico e estatística foram identificadas pacientes com idade entre 20 e 35 anos inclusive, diagnosticadas e confirmadas microscopicamente com CID C50.0 a C50.9 (Classificação Internacional de Doenças, 10^{ma} revisão), nos anos de 1999 a 2006. As potenciais participantes foram contactadas por telefone e agendada uma entrevista no hospital. De aproximadamente 431 pacientes diagnosticados com câncer de mama nessa

faixa etária foram entrevistadas 224 mulheres que responderam ao chamado, as mesmas não foram selecionadas em base a história familiar.

Os controles foram selecionados do ambulatório geral de um hospital cuja demanda se caracteriza pelo atendimento de pacientes obstétricos e ginecológicos. Não foram incluídos pacientes cuja provável patologia ginecológica estivesse vinculada com uma produção excessiva de estrogênios. Os controles encontravam-se na faixa etária entre 20 e 35 anos.

A detecção das exposições foi efetuada mediante entrevistas, utilizando-se um questionário elaborado especificamente para esta pesquisa, aplicado e preenchido por dois entrevistadores com formação de nível superior. A duração média de cada entrevista foi de 50 minutos. As entrevistas com os casos e controles foram realizadas no próprio ambulatório, em sala apropriada. Todos os participantes do estudo assinaram um termo de consentimento informativo.

Foram considerados familiares de primeiro grau os pais, irmãos e filhos e como familiares de segundo grau tios, tias, sobrinhos, sobrinhas e avós. Todos os familiares dos participantes foram tomados em consideração, tanto de primeiro e segundo grau dos lados materno e paterno, e foram incluídos na base de dados. A idade de cada membro da família foi anotada em anos.

Os dados foram armazenados no programa Access 2007 (Microsoft® Corporation, USA) e as análises estatísticas realizadas no programa SPSS, versão 17 (IBM SPSS, USA). As diferenças entre proporções independentes foram realizadas pelo teste z e as diferenças entre médias pelo teste t de student. Para o p -valor e os intervalos de confiança o valor crítico para testes bicaudais foi definido em 95%. Foram obtidas razões de odds por regressão logística não condicional. Para o cálculo da função de risco utilizou-se o estimador de Kaplan-Meier e as diferenças comparadas pelo teste log-rank.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Osvaldo Cruz e do Instituto Nacional de Câncer (INCA).

Resultados

No grupo de 224 mulheres com câncer de mama a média de idade foi de 31,7 anos (DP 3,2) e no grupo controle de 246 mulheres foi de 30,0 (DP 4,1). Foi observada, no grupo

de casos, uma maior proporção de mulheres com baixa instrução, 37,9% não completaram a primeira série (p -valor 0,001). A média do índice de massa corporal (IMC) no grupo de casos foi de 24,4 (DP 4,8) e no grupo controle de 22,9 (DP 3,8), observando-se uma maior proporção de obesidade no primeiro grupo (12,4% vs. 5,4%; p -valor 0,013). (Tabela 1)

Uma de cada quatro mulheres diagnosticadas com câncer de mama referiu ter pelo menos um familiar com antecedentes de câncer de mama, enquanto que nos controles, estes foram referidos por uma de cada nove mulheres (p -valor 0,001). Foi observada uma maior proporção de mulheres com mais de um familiar com antecedentes de neoplasia mamária, no grupo de casos (4,8% vs. 1,2%; p -valor 0,041). Somente as mulheres diagnosticadas de câncer de mama referiram ter familiares com antecedentes de carcinoma de ovário (3,1%). (Tabela 2)

Uma maior proporção de familiares com outros tipos de câncer (exceto mama) foi observada no grupo de casos (59,4%). Quando referiram somente um familiar com antecedentes de câncer, não foi observada uma diferença significativa (p -valor 0,150), já com dois ou mais familiares uma maior proporção foi referida pelo grupo de casos (29,5% vs. 10,1%; p -valor < 0,001).

Tomando somente os antecedentes familiares de carcinoma mamário, foi observado um maior número de mulheres com familiares de primeiro grau (mãe ou irmã) no grupo de casos (5,4%) quando comparado com o grupo de mulheres sem câncer de mama (p -valor < 0,001). Apesar de apresentar uma maior proporção de familiares de segundo grau (tias, avós, sobrinhas) no grupo de casos, esta diferença não foi significativa (p -valor 0,205), já em outros familiares sem ser de primeiro ou segundo grau a diferença foi de 5,5 pontos percentuais (7,1% vs. 1,6%; p -valor 0,006). (Tabela 2)

Ter uma mãe ou irmã com antecedentes de câncer de mama parece estar associado fortemente ao risco de apresentar câncer de mama em mulheres jovens, controlado por idade e escolaridade (OR 4,3; 95% IC 1,2-15,8). Quando verificada a associação separadamente observou-se a mesma força, porém sem apresentar significância estatística. (Tabela 3)

O risco conferido por história familiar de câncer de mama em familiares de segundo grau é menor que em aqueles de primeiro grau, com um risco estimado de 1,6 (95% IC 0,9-2,8). O risco associado a ter história de câncer de mama em qualquer familiar foi duas vezes e meia maior nos casos quando comparado com os controles (95% IC 1,5-4,2). (Tabela 3)

Foi observado um incremento de três vezes na estimativa do risco de ter câncer de mama, nas mulheres que tiveram familiares diagnosticados com esta neoplasia antes dos cinquenta anos, (OR 3,2; 95% IC 1,6-6,2).

A tabela 4 apresenta o número de casos e controles que relataram familiares com história de câncer (mama e outros) e suas correspondentes estimativas de risco. As razões de chances aumentam com o número de familiares afetados ($p < 0,0001$ na análise de tendência comparando com mulheres que não reportaram história de câncer em familiares) tanto para câncer de mama como para outros tipos de câncer. As razões de chances para um e dois ou mais familiares foram 2,4 (IC 1,4 - 4,2) e 4,0 (IC 1,1 - 14,9) para mama; e para um, dois e três ou mais familiares foram 2,4 (IC 1,5 - 3,8), 3,7 (IC 2,0 - 6,8) e 9,6 (IC 3,5 - 26,4) para outros tipos de câncer respectivamente.

Discussão

Este estudo caso-controle observou o fato que a maioria das mulheres que são diagnosticadas com câncer de mama não tem familiares com antecedentes de câncer, e que o risco desta doença está aumentado em adultos jovens com história familiar de câncer, incrementando-se com o aumento do número de familiares afetados.

Quando se utiliza a história familiar para verificar o risco de câncer de mama tanto a veracidade como o volume de informação devem ser tomados em consideração. As pessoas podem não conhecer a história de câncer de outros membros da própria família, por diversas razões: morar longe, desejo de privacidade dos casos, evitar constrangimento. Inclusive quando conhecem a história de câncer na família, a informação pode não ser exata provavelmente devido a complexidade dos diagnósticos, a possibilidade de variação da mesma à medida que avança a notícia, o sexo e a idade do informante. Em estudos realizados para confirmar os dados fornecidos pelos pacientes da sua história familiar a sensibilidade pode variar desde uma considerada alta (maior a 83%) até uma sensibilidade moderada (61%).^[18-20] No presente estudo foi observado um conhecimento bastante acurado dos antecedentes de câncer na família principalmente no grupo de mulheres diagnosticadas com câncer de mama em época precoce da vida provavelmente devido a seu estado e vontade de conhecimento sobre as possíveis causas.

As mulheres incluídas neste estudo foram selecionadas independentemente da história familiar de câncer. A informação acerca do câncer de mama nos familiares tanto do primeiro quanto do segundo graus foram fornecidas pela entrevistada e o acompanhante que na maioria dos casos era um familiar próximo.

A hereditariedade autossômica dominante é caracterizada por uma transmissão da predisposição a câncer através das gerações, de qualquer lado da família. Quando uma pessoa carrega esta predisposição autossômica dominante, sua prole tem uma probabilidade de 50% de herdar a predisposição, mas nem todos desenvolverão câncer, devido a diversos fatores.^[21] As mutações são consideradas altamente penetrantes e uma alteração subsequente na segunda cópia do gene, sem a mutação hereditária, poderia ser necessária para o início do câncer.^[22] Tanto homens quanto mulheres podem transmitir o gene alterado a seus filhos. Vários estudos relatam um aumento do risco de câncer de mama em mulheres menores de 35 anos que apresentam mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2.^[7,8,23]

A média de idade de mulheres no grupo de casos foi maior que no grupo controle, com um maior percentual na faixa entre 31 e 35 anos, (p -valor $< 0,001$), sendo possível verificar que esta diferença quase não influenciou na informação proporcionada acerca de familiares que tiveram câncer. A idade das entrevistadas provavelmente não seja um fator determinante no conhecimento deste tipo de informação.

Outra das características do grupo estudado foi um maior percentual de mulheres consideradas não brancas no grupo de casos que nos controles (72,2% vs 61,8%; p -valor 0,024). Dentro do grupo de mulheres afro descendentes vem observando-se características particulares relacionadas ao câncer de mama, o qual se apresenta em mulheres mais jovens e tem uma alta mortalidade apesar de que a incidência em geral é menor que a mostrada pelas mulheres brancas.^[24] Provavelmente o número relativo maior de mulheres afro descendentes observado no grupo de casos seja devido ao fato de tratar-se de mulheres abaixo dos 36 anos de idade.(Tabela 1)

É conhecido que uma boa escolaridade leva a um maior conhecimento dos fatores de risco e prevenção dos diversos tipos de neoplasias, por conseguinte se esperaria que uma boa parcela de pessoas acometidas pelo câncer de mama não possuam uma boa instrução acadêmica.^[25] Neste estudo (tabela 1) foi observada uma instrução insuficiente em 37,9% dos casos e em 19,1% dos controles (p -valor $< 0,001$).

No presente estudo, foi observada uma diferença importante em relação a sobrepeso e obesidade quando se comparam os dois grupos, com uma maior frequência de peso acima do normal no grupo de casos (35,2% vs 24,8%; p-valor 0,010). Notando-se também um aumento do risco de câncer de mama de aproximadamente 70% nas mulheres com peso acima do normal quando comparadas com as de peso baixo e normal. Na literatura, duas meta-análises mostram resultados diferentes em relação ao efeito do IMC e risco de câncer de mama na pré-menopausa. Susuki e colaboradores (2009) relataram que o sobrepeso pode diminuir o risco (OR 0,80; 95% IC 0,70-0,92) em tanto outra meta-análise realizada por Cheraghi e colaboradores (2012) mostra uma relação inversa, mas não significativa entre IMC e câncer de mama na pré-menopausa (OR 0,93; 95% IC 0,86-1,02).^[26,27]

Podemos observar que quando referem ter pelo menos um familiar afetado com câncer de mama, a diferença existente entre o grupo de casos e o grupo controle é maior que o dobro (24,1% vs 11,4%; p-valor < 0,001), e esta diferença aumenta a mais de três vezes quando se contabilizam pelo menos dois familiares afetados com câncer de mama (4,5% vs 1,2%; p-valor 0,029).

Quando foram questionados sobre o número de familiares afetados com câncer de ovário, nenhum dos controles referiu ter familiares com esse tipo de câncer já no grupo de casos, sete mulheres referiram ter familiares afetados sendo 25,0% de primeiro grau e 37,5% de segundo grau. Esta diferença observada na distribuição no grupo de casos e controles em relação a existência de familiares afetados com câncer de ovário pode ser devido a que não foram verificadas mutações genéticas no grupo de casos, e estas mulheres, principalmente aquelas com familiares de primeiro grau, podem ser portadoras de mutações genéticas para BRCA1 ou BRCA2 que uma das suas principais características é estar associado a outros tipos de câncer entre eles o de ovário.^[21] Outro fato interessante foi que 60,3% dos casos referiram ter familiares afetados com outros tipos de câncer além de mama ou ovário, versus 33,7% dos controles, diferença considerada estatisticamente significativa.(Tabela 2)

Em relação a familiares de primeiro grau afetados com câncer de mama a diferença entre casos e controles foi de mais de quatro vezes (5,4% vs 1,2%; p-valor 0,011). Esta diferença acontece em mulheres consideradas jovens, enquanto que no estudo realizado pelo “Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer” (CGHFBC) foi encontrada uma diferença de 12,9% vs 7,3% em mulheres com câncer de mama que incluem mulheres em todas as faixas etárias comparadas com os controles. O estudo é uma compilação de 52

estudos de delineamento caso controle e coorte, com um número importante de participantes.^[6]

Para verificar a força de associação entre história familiar de câncer e câncer de mama foi calculada a razão de odds (OR) bruta e ajustada para idade e escolaridade. Para familiares de primeiro grau com antecedentes de câncer de mama foi observada uma OR ajustada de 4,3 com significância estatística, e ao verificar a força de associação para mães e irmãs separadamente, a força continuou acima de quatro vezes, mas perdeu a significância estatística. Outros estudos também relataram uma associação positiva entre familiares de primeiro grau e risco de câncer de mama.^[5,6,15]

O número de irmãs afetadas com câncer de mama é reduzido, e ausente nas filhas, no grupo de familiares de primeiro grau. O número reduzido pode relacionar-se à faixa etária (menor que 36 anos) do grupo de mulheres estudadas, quando irmãs e filhas ainda seriam muito jovens para poder desenvolver a doença. É importante ressaltar a falta de dois ou mais casos de familiares de primeiro grau com câncer de mama, fato que poderia ser explicado pelo tamanho das famílias na atualidade que cada vez são menores.

Considerando somente familiares de segundo grau, o risco aumenta em 60% (95% IC 0,9-2,8). Resultados similares foram observados em uma análise combinada de vários estudos com mulheres menores de 50 anos (RR 1,7; 95% IC 1,4-2,0).^[5]

Decidimos investigar se somente o fato de algum familiar ter sido diagnosticado com câncer de mama, sem importar o grau de parentesco, teria uma associação importante como risco para câncer de mama. Foi observada uma razão de chances ajustada para idade e escolaridade de 2,5 (95% IC 1,5-4,2), e quando foram selecionados somente aqueles familiares diagnosticados antes dos cinquenta anos, o risco aumentou para 3,2 (95% IC 1,6-6,2). A associação selecionando dois ou mais familiares diagnosticados com câncer de mama foi de 3,2, porém sem significância estatística.(Tabela 3)

Em um estudo prospectivo realizado em Canadá que acompanharam 1492 mulheres com história familiar de câncer de mama ou ovário e que foram testadas negativamente para mutações *BRCA1* ou *BRCA2* observou-se que quando dois ou mais familiares foram diagnosticados com câncer de mama numa idade inferior a 50 anos, o risco aumentou em 3,9 vezes. Somente a história familiar de câncer de mama sem mutações genéticas já é um fator de risco importante para desenvolvimento de câncer de mama.^[15]

Existe uma tendência ao aumento do risco para câncer de mama com o aumento de familiares com história de câncer de mama sem tomar em consideração o grau de parentesco (p-valor 0,0002). Essa tendência ao aumento do risco também é observada com o aumento de familiares com outros tipos de câncer. É importante ressaltar que o risco de câncer de mama em mulheres jovens aumenta não somente com o número de familiares afetados com câncer de mama, mas com o número de familiares afetados com outros tipos de câncer.

Esta tendência ao aumento do risco com o aumento do número de familiares afetados com câncer de mama foi também descrita no estudo CGHFBC, somente que neste último, os dados correspondem a familiares de primeiro grau com câncer de mama.^[6]

Talvez, um dos pontos fortes do estudo seja o número importante de mulheres jovens diagnosticadas de câncer de mama confirmadas com histopatologia e o fato que muitas delas estavam acompanhadas, no momento da entrevista, de um familiar geralmente próximo que contribui para que os dados coletados sobre história de câncer na família sejam adequados. Podemos considerar como limitação a falta de informação acerca de mutações nos diversos genes, principalmente de *BRCA1* e *BRCA2*.

Em resumo, das 224 mulheres com 35 anos ou menos diagnosticadas com câncer de mama, 24,1% delas tiveram familiares com história prévia de câncer de mama, 5,4% em familiares de primeiro grau. No mesmo grupo, 60,3% referiram outros tipos de câncer nos familiares. Quando comparados com o grupo controle o risco de apresentar câncer de mama aumenta em quatro vezes nas mulheres que referiram câncer de mama em familiares de primeiro grau, três vezes em familiares diagnosticados antes dos cinquenta anos e 2,5 vezes nas que referiram câncer de mama em qualquer familiar. O risco de câncer de mama aumenta proporcionalmente com o número de familiares afetados com câncer de mama e também aumenta proporcionalmente com o número de familiares afetados com outros tipos de câncer.

É importante que as mulheres sejam informadas e conscientizadas desde a adolescência sobre a importância, não somente do autoexame das mamas, como do conhecimento da história de familiares afetados com câncer de mama e outros tipos de câncer. As autoridades de saúde devem recomendar que os médicos solicitem o exame de mamografia às mulheres - independentemente da idade - que tenham histórico de câncer na família, especialmente se uma ou mais parentes de primeiro grau (mães e irmãs) tiveram câncer de mama antes dos 50 anos.

Referências:

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014 : Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro : Inca, 2013.
2. Duncan BB, Stevens A, Iser BPM, Malta DC, Azevedo e Silva G, Schmidt MI. Mortalidade por doenças crônicas no Brasil: situação em 2009 e tendências de 1991 a 2009. In Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde organizador. Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde. – Brasília: Ministério da Saúde; 2007. p. 117-33.
3. MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM. <http://tabnet.datasus.gov.br> (acessado em 20/Ago/2013).
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. V.1.2012. <http://www.nccn.org> (acessado em 26/Fev/2012).
5. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BAJ. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 71 (5): 800-9.
6. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58209 women with breast cancer and 101986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358:1389-99.
7. Golshan M, Miron A, Nixon AJ, Garber JE, Cash EP, Iglehart JD, Harris JR, Wong JS. The prevalence of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in young women with breast cancer undergoing breast-conservation therapy. *The American Journal of Surgery* 2006; 192: 58-62.
8. Palomba G, Loi A, Uras A, Fancello P, Piras G, Gabbas A, et al. A role of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in breast cancer susceptibility within Sardinian population. *BMC Cancer* 2009; 9:245-55.
9. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, et al. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA*. 1993;270:338-343.

10. Evans DG, Shenton A, Woodward E, Lalloo F, Howell A, Maher ER. Penetrance estimates for BRCA1 and BRCA2 based on genetic testing in a Clinical Cancer Genetics service setting: risks of breast/ovarian cancer quoted should reflect the cancer burden in the family. *BMC Cancer* 2008, 8:155 doi:10.1186/1471-2407-8-155.
11. Ready KJ, Arun B. The Evaluation and Management of Familial and Genetic Risk in Individuals at High Risk for Breast Cancer. http://www.medscape.com/viewprogram/14812_index (Acessado 27/Mar/2009).
12. Foulkes WD. Inherited Susceptibility to Common Cancers. *N Engl J Med* 2008;359: 2143-53.
13. Dite GS, Jenkins MA, Southey MC, Hocking JS, Giles GG, McCredie MRE, et al. Familial Risks, Early-Onset Breast Cancer, and BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:448–57.
14. Malone KE, Daling JR, Thompson JD, O'Brien CA, Francisco LV, Ostrander EA. BRCA1 Mutations and Breast Cancer in the General Population: Analyses in Women Before Age 35 Years and in Women Before Age 45 Years With First-Degree Family History. *JAMA* 1998; 279 (12):922-29.
15. Metcalfe KA, Finch A, Poll A, Horsman D, Kim-Sing C, Scott J, Royer BR, Sun P, Narod SA. Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for a BRCA1 or BRCA2 mutation. *British Journal of Cancer* 2009; 100: 421-25.
16. Instituto Nacional de Câncer (Brasil), Secretaria de Assistência a Saúde. Ministério da Saúde. Câncer no Brasil. Dados dos registros de base populacional, vol 3. Rio de Janeiro: INCA; 2003.
17. Instituto Nacional de Câncer (Brasil), Coordenação de Prevenção e Vigilância. Câncer no Brasil. Dados dos registros de base populacional, vol 4. Rio de Janeiro: INCA; 2010.
18. Kerber RA, Slattery ML. Comparison of self-reported and database-linked family history of cancer data in a case-control study. *Am J Epidemiol* 1997; 146 (3): 244-8.

19. Parent ME, Ghadirian P, Lacroix A, et al. The reliability of recollections of family history: implications for the medical provider. *J Cancer Educ* 1997;12 (2): 114-20.
20. Mai PL, Garceau AO, Graubard BI, Dunn M, McNeel TS, Gonsalves L, Gail MH, Greene MH, Willis GB, Wideroff L. Confirmation of Family Cancer History Reported in a Population-Based Survey. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:788–97.
21. NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. V.1.2013. <http://www.nccn.org> (acessado em 10/Mar/2013).
22. Simon R, Zheng X. On the dynamics of breast tumor development in women carrying germline BRCA1 and BRCA2 mutations. *Int J Cancer* 2008; 122: 1916-17.
23. Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, Shapiro C, Hammond LS, Miller J, Brooks KA, Cohen S, Tenenholz B, DeSai D, Zandvakili I, Royer R, Li S, Narod SA. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2009; 9:86-91.
24. Newman L. Breast cancer in African-American women. *The Oncologist* 2005;10:1-14.
25. Allam MF, Abd Elaziz KM. Evaluation of the level of knowledge of Egyptian women of breast cancer and its risk factors. A cross sectional study. *J Prev Med Hyg* 2012;53(4):195-8.
26. Suzuki R, Orsini N, Saji S, Key TJ, Wolk A. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124(3):698-712.
27. Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, Esmailnasab N, Doosti Irani A. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(12):e51446.
28. Santos SS, Melo LR, Koifman RJ, Koifman S. Breast cancer incidence and mortality in women under 50 years of age in Brazil. *Cad Saúde Pública* 2013; 29(11):2230-40.

Tabela 1.- Características sociodemográficas de mulheres com 35 anos ou menos de idade participantes do estudo caso-controle

| | casos | | controles | | p-valor |
|---------------------------------|-------|------|-----------|------|---------|
| | n | % | n | % | |
| Idade | | | | | |
| 21-25 | 12 | 5,4 | 39 | 15,9 | 0,000 |
| 26-30 | 51 | 22,8 | 64 | 26,0 | 0,485 |
| 31-35 | 161 | 71,9 | 143 | 58,1 | 0,002 |
| Raça | | | | | |
| branco | 60 | 27,8 | 92 | 38,2 | 0,024 |
| pardo/mulato | 127 | 58,8 | 122 | 50,6 | 0,096 |
| negro | 29 | 13,4 | 26 | 10,8 | 0,478 |
| indio | - | - | 1 | 0,4 | - |
| Instrução | | | | | |
| Analfabeto | 24 | 10,7 | 2 | 0,8 | 0,000 |
| 1G incompleto | 61 | 27,2 | 45 | 18,3 | 0,028 |
| 1G completo | 46 | 20,5 | 23 | 9,3 | 0,001 |
| 2G incompleto | 37 | 16,5 | 38 | 15,4 | 0,842 |
| 2G completo | 32 | 14,3 | 101 | 41,1 | 0,000 |
| Superior | 24 | 10,7 | 37 | 15,0 | 0,212 |
| Índice de massa corporal | | | | | |
| < 18.5 | 15 | 6,9 | 22 | 9,1 | 0,489 |
| 19.0 - 24.9 | 125 | 57,9 | 160 | 66,1 | 0,087 |
| 25.0 - 29.9 | 49 | 22,7 | 46 | 19,0 | 0,390 |
| 30.0 - 34.9 | 21 | 9,7 | 12 | 5,0 | 0,078 |
| 35.0 - 39.9 | 4 | 1,9 | 2 | 0,8 | 0,531 |
| > 40.0 | 2 | 0,9 | - | - | - |

Tabela 2 .- Número de familiares afetados com tipos selecionados de câncer e número de familiares com câncer de mama por grau de parentesco no grupo de casos e controles

| | Casos | | Controles | | p-valor |
|--------------------------------|-------|------|-----------|-------|---------|
| | n | % | n | % | |
| Número de familiares | | | | | |
| Câncer de mama | | | | | |
| 0 | 170 | 75,9 | 218 | 88,6 | |
| 1 | 44 | 19,6 | 25 | 10,2 | |
| 2 | 8 | 3,6 | 3 | 1,2 | |
| ≥ 3 | 2 | 0,9 | - | - | 0,000 |
| Câncer de ovário | | | | | |
| 0 | 217 | 96,9 | 246 | 100,0 | |
| 1 | 6 | 2,7 | - | - | |
| 2 | 1 | 0,4 | - | - | 0,008 |
| Outros tipos de câncer | | | | | |
| 0 | 89 | 39,7 | 163 | 66,3 | |
| 1 | 69 | 30,8 | 58 | 23,6 | |
| 2 | 38 | 17,0 | 20 | 8,1 | |
| ≥ 3 | 28 | 12,5 | 5 | 2,0 | 0,000 |
| Câncer de mama | | | | | |
| Em familiares de 1 grau | | | | | |
| não | 212 | 94,6 | 243 | 98,8 | |
| 1 | 12 | 5,4 | 3 | 1,2 | 0,011 |
| Em familiares de 2 grau | | | | | |
| não | 192 | 85,7 | 224 | 91,1 | |
| 1 | 29 | 12,9 | 21 | 8,5 | |
| 2 | 3 | 1,3 | 1 | 0,4 | 0,055 |
| Em outros familiares | | | | | |
| não | 206 | 92,0 | 241 | 98,0 | |
| 1 | 16 | 7,1 | 5 | 2,0 | |
| 2 | 2 | 0,9 | - | - | 0,002 |

Tabela 3.- Razão de Odds (OR) para câncer de mama de acordo com história familiar em mulheres com 35 anos ou menos de idade

| | casos/ controles | OR* | IC | OR** | IC |
|---|---------------------|-----|------------|------|------------|
| 1 grau | 12 / 3 | 4,6 | (1,3-16,5) | 4,3 | (1,2-15,8) |
| mãe | 7 / 2 | 3,9 | (0,8-19,1) | 4,3 | (0,9-21,3) |
| irmã | 5 / 1 | 5,6 | (0,6-48,0) | 4,2 | (0,5-37,1) |
| 2 grau | 33 / 24 | 1,6 | (0,9-2,6) | 1,6 | (0,9-2,8) |
| Qualquer familiar com Ca de mama | 54 / 28 | 2,5 | (1,5-4,1) | 2,5 | (1,5-4,2) |
| Familiares com Ca de mama diagnosticados com 50 anos ou menos | 35 / 14 | 3,1 | (1,6-5,8) | 3,2 | (1,6-6,2) |
| Dois ou mais familiares diagnosticados com Ca de mama | 10 / 3 | 3,8 | (1,0-13,9) | 3,2 | (0,9-12,2) |

* não ajustada

** ajustada por idade e escolaridade

Tabela 4.- Tendência da razão de odds em relação ao número de familiares com antecedentes de câncer de mama e de outros tipos de câncer

| | Casos | Controles | OR* | 95% I.C. | p-trend |
|--|-------|-----------|------|------------|---------|
| Número de familiares com Ca de mama | | | | | |
| 0 | 170 | 218 | 1,0 | - | |
| 1 | 44 | 25 | 2,4 | 1,4 - 4,1 | |
| ≥ 2 | 10 | 3 | 3,7 | 1,0 - 14,0 | 0,0002 |
| Familiares com outros tipos de câncer | | | | | |
| 0 | 86 | 162 | 1,0 | - | |
| 1 | 71 | 58 | 2,8 | 1,8 - 4,4 | |
| 2 | 37 | 20 | 3,8 | 2,0 - 7,2 | |
| ≥ 3 | 29 | 5 | 10,7 | 3,9 - 29,4 | 0,0000 |

* ajustada por idade e escolaridade

ARTIGO 3.

Título: Sobrevida de base hospitalar de dez anos para câncer de mama em mulheres menores de 36 anos no Rio de Janeiro, Brasil

Títile: Ten year breast cancer hospital-based survival among women under 36 years old in Rio de Janeiro, Brazil

Título: Sobrevida de base hospitalar de diez años para cáncer de mama en mujeres con edad menor de 36 años en Rio de Janeiro, Brasil

Running title: Sobrevida hospitalar de câncer de mama em jovens

Authors

Guillermo Patricio Ortega Jacome¹

Rosalina Jorge Koifman¹

Elizete Martins dos Santos²

Pedro Aurelio Ormonde do Carmo²

Sergio Koifman¹

1. Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil

Endereço: Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz, Rua Leopoldo Bulhões 1480 sala 821, Rio de Janeiro, RJ, CEP 21041-210.

Fax 55-21-2598-9110

Email: posgrad-spma@ensp.fiocruz.br

2. Hospital do Câncer III, Instituto Nacional do Câncer

Endereço: Rua Visconde de Santa Isabel 274, Vila Isabel , Rio de Janeiro, RJ, CEP20560-120

Fax: 55-21- 3207-3960

Contribuição dos autores: Todos os autores contribuíram na concepção, coleta e análise de dados, redação e aprovação final do manuscrito.

Agradecimentos

Os autores agradecem a colaboração de Anke Bergmann (Instituto Nacional do Câncer) e Angela Cascão (Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro) para a realização desta investigação. Este trabalho foi realizado com o apoio do Conselho Nacional de Pesquisas e Desenvolvimento Tecnológico (CNPq) e a Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

Correspondência para:

Sergio Koifman

Escola Nacional de Saúde Pública e Meio Ambiente, Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde

Rua Leopoldo Bulhões 1480 sala 821, Rio de Janeiro, RJ, CEP 21041-210

E-mail: koifman@ensp.fiocruz.br

Telephone Number: 55 (21) 2598-2634

Fax Number: 55 (21) 2598-9110

Resumo

Objetivos. Descrever a sobrevida de 10 anos em uma coorte de pacientes jovens diagnosticadas com câncer de mama na cidade do Rio de Janeiro.

Métodos. Foram investigadas 329 pacientes com idade ≤ 35 anos, diagnosticadas com câncer de mama, no período 01/01/1999 a 31/12/2003 no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro. Foram analisadas as características patológicas, terapêuticas e a sobrevida de 10 anos. A coorte foi estratificada em pacientes com idade ≤ 30 anos, e aquelas na faixa etária 31-35 anos.

Resultados. A média de idade na coorte analisada foi de 31,6 anos (desvio padrão, $dp = 3,1$). Foi observado um percentual mais elevado de pacientes com estadiamento IV no estrato < 31 anos que 31-35 anos (22,6% vs 13,8%, $p=0,065$). O estrato < 31 anos apresentou percentuais mais elevados de tumores pouco diferenciados, linfonodos axilares comprometidos, e receptores hormonais negativos comparativamente com as pacientes de 31-35 anos ($p > 0,05$). O tratamento cirúrgico foi realizado em 73,3% das pacientes na coorte, com cirurgia conservadora em 26,6%, quimioterapia em 84,2% (neoadjuvância em 38,3%), radioterapia em 64,1% e hormonioterapia em 50,2%. Não foi observada diferença significativa quanto ao tipo de tratamento realizados em ambos grupos etários. A sobrevida de 5 anos em mulheres com idade 31-35 anos foi de 60,1% e de 50,3% naquelas com idade < 31 anos já a sobrevida de 10 anos foi da ordem de, respectivamente, 47,1 e 46,5%), teste log rank, $p=0,261$.

Conclusão. Na coorte analisada, as pacientes diagnosticadas com câncer de mama < 31 anos apresentaram um padrão de estadiamento mais avançado e características tumorais mais agressivas que observado na faixa de 31-35 anos. A sobrevida total de dez anos em ambos grupos foi de, respectivamente 46,5% e 47,1%.

Palavras-chave: câncer de mama; mulher jovem; sobrevida hospitalar; pré-menopausa

Abstract

Objectives. This study aimed to ascertain the 10-yr survival in a cohort of young women diagnosed with breast cancer in an oncological reference center in the city of Rio de Janeiro.

Methods. A follow-up of a hospital-based cohort of 329 women < 36 yr. with a histopathological diagnosis of breast cancer at the Brazilian National Cancer Institute (INCA) between 01/01/1999 and 12/31/2003 was carried out. Their pathological antecedents and performed therapeutics were retrieved, and their 10-yr survival ascertained. The cohort was stratified by age in < 31 yr and 31-35 yr strata.

Results. The cohort mean age was 31.6 yr (sd=3.1). A higher proportion of stage IV at diagnosis was observed among patients < 31 yr. (22,6% vs 13,8%, $p=0,065$). The stratum < 31 yr. showed a higher distribution of undifferentiated tumors, nodes invasion and negative hormonal receptors comparatively to patients 31-35 yr ($p> 0.05$). Surgical treatment was performed in 73.3% of patients (26.6% conservative), chemotherapy carried out in 84.2% (neoadjuvant chemotherapy in 38.3%), radiotherapy in 64.1%, and hormonal therapy in 50.2%. No statistical significant differences were observed between both age groups according to the performed treatment. Five years survival was 60.1% among patients 31-35 yr, and 50.3% among women < 31 yr and ten years survival were, respectively, 47.1% and 46.5%, log rank test $p= 0.261$.

Conclusions. Breast cancer patients < 31 yr. showed a higher stage at diagnosis and more aggressive tumor characteristics than those at age 31-35 yr. The observed 10-yr survival in both strata were, respectively, 46.5% and 47.1%.

Key-words: breast cancer, young women; hospital-based survival; pre-menopause

Resumen

Objetivos. Describir la sobrevida de 10 años en una corte de pacientes jóvenes diagnosticadas con cáncer de mama en la ciudad de Rio de Janeiro.

Métodos. Fueron investigadas 329 pacientes con edad < 36 años diagnosticadas con cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cáncer, Rio de Janeiro, durante el período 01/01/1999 a 31/12/2003. Fueron evaluadas características patológicas, terapéuticas y sobrevida de 10 años. Esta corte de pacientes fue dividida por edad en dos estratos ≤ 30 años y 31-35 años.

Resultados. La media de edad en la corte fue de 31,6 años (desvío estándar, ds = 3,1). Fue observada una mayor frecuencia de pacientes en el estadio IV en el grupo de < 31 años cuando comparada con el de 31-35 años (22,6% vs 13,8%, $p=0,065$). El estrato < 31 años presentó mayor frecuencia de tumores poco diferenciados, invasión de linfonodos axilares y receptores hormonales negativos comparativamente con las pacientes de 31 a 35 años ($p>0,05$). Tratamiento quirúrgico fue realizado en 73,3% de las pacientes, conservador en 26,6%, quimioterapia en 84,2% (neoadjuvancia en 38,3%), radioterapia en 64,1% y hormonioterapia en 50,2%. No fueron observadas diferencias estadísticamente significativas en el tipo de tratamiento realizado según estrato de edad. La sobrevida de 5 años de las pacientes con 31-35 años fue de 60,1% y de 50,3% para aquellas con edad < 31 años mientras que la sobrevida de 10 años, fue de respectivamente, 47,1 % y 46,5%, teste log rank, $p=0,261$).

Conclusión. Las pacientes menores de 31 años de esta corte, diagnosticadas con cáncer de mama, presentaron un padrón de estadiamiento tumoral más avanzado y características tumorales más agresivas que aquellas de 31-35 años. La sobrevida total de diez años en los dos estratos de edad fue de, respectivamente, 46,5% y 47,1%.

Palabras-llave: cáncer de mama; mujer joven; sobrevida hospitalaria; pré-menopausa

Introdução

O câncer de mama constitui a localização mais frequente de neoplasia maligna entre mulheres no mundo, e também no Brasil¹. Para o ano de 2014, de acordo com as estimativas efetuadas pelo Instituto Nacional de Câncer, são esperados 56,09 casos de câncer de mama por 100.000 mulheres². É o câncer mais frequente, sem considerar pele não melanoma, nas regiões sudeste, sul, centro oeste e nordeste.²

Embora as maiores taxas de incidência de câncer de mama se verifiquem em mulheres na pós-menopausa, uma elevação da incidência e/ou mortalidade em mulheres jovens vem sendo relatada em diferentes países como os Estados Unidos³, China⁴, França⁵, Suíça⁶, Colômbia⁷ e outros países de América Latina⁸. Este aumento poderia decorrer de uma melhoria na notificação de casos e óbitos pela doença, mas também de mudanças ocorridas durante as últimas décadas no padrão de exposição a fatores ambientais, convertendo assim as mulheres jovens em um grupo com maior suscetibilidade para a carcinogênese mamária.⁹

Em cidades que dispõem de registros de câncer de base populacional, vem se observando uma tendência ao aumento do número de casos de mulheres jovens diagnosticadas com câncer de mama. Tendência que já começava a ser observada no Brasil há mais de uma década¹⁰. Segundo dados do Ministério da Saúde, a taxa de incidência de câncer de mama por grupos de idade em mulheres com menos de 40 anos no Município de São Paulo aumentou significativamente no período 1983-1998, quase duplicando o contingente de casos. Neste período, foi observado um aumento da taxa de incidência desta neoplasia, variando de 19,0 para 31,9 por 100.000 mulheres na faixa etária de 30 a 34 anos, e de 40,2 para 84,8 na faixa de 35 a 39 anos¹¹⁻¹². As taxas de incidência e mortalidade por câncer de mama em mulheres entre 15 e 39 anos, em cidades selecionadas do Brasil, no período entre 2002 e 2004 apresentaram um padrão similar a de países com taxas descritas como médias e altas.¹⁰

Na literatura mundial¹³⁻¹⁸, o câncer de mama em mulheres jovens tem sido descrito como de prognóstico desfavorável, sendo esta ocorrência frequentemente atribuída ao retardo no diagnóstico, e ao subsequente estadiamento avançado da neoplasia no início do tratamento, bem como à características de agressividade tumoral. No Brasil, segundo dados disponíveis, a sobrevivência em mulheres menores de 40 anos é mais reduzida que aquela observada em faixas etárias mais elevadas.¹⁹⁻²⁰

Nos Estados Unidos foi descrita uma sobrevida de câncer de mama consistentemente menor em mulheres jovens quando comparada com outros grupos etários. A sobrevida de cinco anos nas mulheres diagnosticadas no período de 1975 a 1999 variou entre 70% e 73% para as faixas etárias de 20 a 34 anos²¹, mas já alcançando 86,4% em mulheres de 20-39 anos com doença loco-regional.³

A sobrevida do câncer de mama em mulheres jovens no Brasil tem sido relativamente pouco estudada. O presente estudo foi realizado para analisar tanto as características clínicas quanto à sobrevida hospitalar do câncer de mama em mulheres < 36 anos em centro de referência da atenção oncológica no Rio de Janeiro.

Métodos

Foi realizado um estudo de sobrevida de base hospitalar em um hospital de referência na cidade do Rio de Janeiro (Hospital do Câncer, Instituto Nacional do Câncer, INCA). Para a realização da presente investigação, foram adotados como critérios de inclusão a existência de diagnóstico com laudo histopatológico de carcinoma mamário em mulheres com idade inferior a 36 anos.

No INCA entre 1 de janeiro de 1999 e 31 de dezembro de 2003, foram diagnosticadas com câncer de mama 334 mulheres, que apresentavam idade inferior a 36 anos na época da biopsia. Destas, foram excluídas 5 pacientes com diagnóstico histopatológico de sarcoma, restando 329 pacientes que constituíram a população em estudo.

A partir da consulta a base de dados hospitalar informatizada e mediante revisão dos prontuários, foram obtidos e analisadas as características patológicas do tumor, do tratamento e resultados de exames realizados. As características patológicas incluídas na análise foram: estadiamento, tipo histológico, grau tumoral, comprometimento axilar, e status dos receptores hormonais. O tipo de tratamento foi também analisado, assim como a sobrevida global até dez anos após o diagnóstico da neoplasia.

Com o intuito de comparar as características clínicas e patológicas apresentadas por esta coorte de mulheres, foram estratificadas, por idade ao diagnóstico, em dois grupos denominados como muito jovem, “MJ” (21 -30 anos), e jovem, “J” (31 - 35 anos).

O método utilizado no hospital para avaliar o grau histológico do tumor, é o sistema combinado de Nottingham (Scarff, Bloon, Richardson modificado por Elston-Ellis)²², que inclui o percentual de diferenciação tubular, a avaliação do pleomorfismo nuclear, e o índice mitótico. O estadiamento do tumor foi determinado em base aos critérios definidos pelo American Joint Committee on Cancer.²³

A coorte hospitalar de pacientes com câncer de mama diagnosticadas na faixa etária de interesse foi acompanhada, tendo o seu seguimento definido a partir da data do diagnóstico histopatológico até a data do óbito ou último contato com a paciente. A sobrevida total foi calculada em base aos óbitos por câncer de mama resgatados na base de dados do INCA e no Sistema de Mortalidade da Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro.

Para o cálculo da sobrevida total de dez anos foram incluídas todas as pacientes que atenderam aos critérios de inclusão e foram diagnosticadas com câncer de mama no período de estudo. Foi definido o mês de dezembro de 2013 como data final do seguimento. Pacientes vivos no final do período foram censurados na data da última consulta no hospital. Foram construídas curvas de sobrevida pelo método de Kaplan Meier e comparadas através do teste log-rank.

A presunção de proporcionalidade de riscos no tempo, nas variáveis independentes, foi verificada através dos gráficos (*log minus log*). Não foram encontradas violações ao pressuposto. Modelos de regressão multivariados de Cox foram construídos com o método *Backward Stepwise (Likelihood Ratio)*. Foi verificada a significância estatística, com base na variação da razão de verossimilhança.

Os dados foram analisados utilizando o programa estatístico SPSS versão 17.0 (SPSS IBM, USA) e R 2.0.1 (R Foundation for Statistical Computing). As diferenças observadas entre proporções independentes nos grupos de comparação (exceto análise de sobrevida) foram realizadas pelo teste de qui-quadrado. Nas análises foram obtidos intervalos de confiança de 95%, e todos os valores de p foram calculados utilizando testes bi-caudais, considerando-se a presença de significância estatística quando o p foi menor a 0,05.

Aspectos Éticos

A realização desta investigação foi aprovada pelos Comitês de Ética e Pesquisa do Instituto Nacional do Câncer e da Escola Nacional de Saúde Pública / FIOCRUZ (CAAE 0001.0.001.031-05).

Resultados

A média de idade na coorte hospitalar analisada de 329 pacientes com câncer de mama foi de 31,6 anos (desvio padrão, $dp= 3,1$). O carcinoma ductal infiltrante foi o diagnóstico histopatológico mais prevalente (86,9%), seguido do carcinoma lobular (4,0%). Não foram observadas diferenças significativas na distribuição dos diagnósticos histopatológicos entre os dois grupos etários analisados (Tabela 1).

Foi encontrada uma maior proporção de tumores pouco diferenciados (grau 3) no grupo de mulheres com idade 21-30 anos (51,4%) quando comparada com o grupo de mulheres de 31 - 35 anos (40,0%, $p = 0,275$). Com relação ao comprometimento axilar, aproximadamente 78,0% do total de pacientes tinham pelo menos 1 gânglio comprometido, não sendo observada diferença estatística significativa entre os dois grupos etários (Tabela 1).

No conjunto da coorte de mulheres com 35 anos ou menos de idade analisadas, 60,8% foram classificadas como estágio 3 ou 4 ao diagnóstico (Tabela 1). Foi observada uma maior proporção de mulheres com estágio 4 no grupo de 21 - 30 anos que no grupo de 31 - 35 anos, respectivamente, 22,6 e 13,8% ($p = 0,082$).

Com relação a presença de receptores hormonais, foi observada uma maior proporção de mulheres com positividade para receptores estrogênicos (56%), não sendo identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos etários.

A maioria das pacientes recebeu terapia combinada (92,5%), tendo 73,3% realizado cirurgia, 84,2% quimioterapia, 64,1% radioterapia e 50,2% terapia hormonal. Foram observadas distribuições de frequências similares quanto ao tipo de tratamento administrado nos dois grupos (Tabela 2).

A distribuição de frequências relativa à terapêutica adotada encontra-se apresentada na Tabela 2. A realização de cirurgia conservadora da mama foi realizada em 64 (26,6%) das pacientes na coorte, das quais 84,4% continuaram com radioterapia, 79,7% com quimioterapia e 50,0% com terapia hormonal.

Em relação a cirurgia radical, foi observada a realização deste tipo de intervenção em 177 (73,4%) do total de pacientes com alguma intervenção cirúrgica. A maior frequência de intervenções deste tipo foi realizada em pacientes com estágio II (63,4%) e III (97,1%). Das pacientes que foram submetidas à cirurgia radical, 93,8% receberam quimioterapia, 68,9% radioterapia, e 58,2% terapia hormonal.

Verificou-se que o grupo de pacientes que receberam quimioterapia neo-adjuvante foi da ordem de 32,2% em relação ao total de pacientes, sendo a maior parte deles pertencentes ao estágio III (Tabela 2).

A sobrevida total de 5 anos no conjunto da coorte hospitalar de pacientes com câncer de mama diagnosticado antes dos 36 anos foi de 56,9% (Tabela 3), sendo de 60,1% na faixa etária de 31-35 anos, e de 50,3% em < 31 anos. A sobrevida total de 10 anos para todo o grupo foi de 46,8% com uma sobrevida de 47,1% no grupo jovem e de 46,5% no grupo muito jovem (log rank, $p=0,261$, Figura 1)

Em relação ao estadiamento ao diagnóstico (Figura 1), foi observada uma menor sobrevida de dez anos nas pacientes com estágio IV, da ordem de 7,6%. Aquelas que apresentaram tumores pouco diferenciados tiveram uma sobrevida de dez anos de 38,6%, sendo esta da ordem de 84,2% nas pacientes com linfonodos negativos, e de 39,1% naquelas com linfonodos comprometidos. Na presença de receptores hormonais, a sobrevida de dez anos foi menor nas pacientes receptores estrogênicos negativos, 39,6% para RE- RP+ e de 40,6% para RE- RP- (Tabela 3).

Quando foram comparados ambos os grupos foi observada uma pior sobrevida de dez anos no grupo de 31 a 35 anos nos diversos estádios clínicos ($p < 0,001$), assim como nos grupos 2 e 3 do grau tumoral. Em relação ao comprometimento axilar foi observada uma sobrevida de dois e cinco anos menor no grupo muito jovem, chegando a apresentar uma sobrevida de dez anos similar tanto no grupo J quanto no grupo MJ ($p < 0,001$). Nas pacientes com receptores estrogênicos negativos a sobrevida foi menor no grupo de mulheres muito jovens ($p = 0,013$) (Tabela 4).

Na Tabela 5, são apresentados os resultados da análise multivariada, utilizando o modelo de Cox. Em relação à variável estágio clínico, verifica-se que os estádios 3B e 4 apresentaram um risco de morrer aumentado em três vezes (p -valor < 0,001), nos tumores grau 3 o risco aumenta em 80 % (p -valor = 0,007). O maior aumento foi observado nos

pacientes com comprometimento axilar, o risco de morrer aumenta em aproximadamente cinco vezes (p -valor = 0,002) controlado pelas outras variáveis.

Discussão

O câncer de mama continua a ser a primeira causa de incidência por neoplasias malignas em mulheres brasileiras. No período de 1979 a 2006 foi observado um aumento da taxa de mortalidade ajustada por idade pela população mundial de 8,6 a 12,6 óbitos por 100.000 mulheres, com uma variação percentual de 47%²⁴. Este aumento provavelmente está relacionado a crescente urbanização da população brasileira e a maior exposição a fatores de risco decorrentes destas mudanças.

Aproximadamente 4,7% de todas as mulheres diagnosticadas com câncer de mama entre 1.999 e 2003 no INCA tinham 35 anos ou menos de idade, proporção discretamente mais elevada que aquela referida por Rosenberg e colaboradores²⁵ nos Estados Unidos. Estes autores relataram que em uma amostra de 72.367 mulheres com câncer de mama naquele país durante o período 1973-1998, 2.294 (3,2%) encontravam-se na faixa etária referida, segundo dados do *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER). Esta diferença deve ser analisada com cautela, pois poderia resultar do fato de que o INCA seja um centro de referência de atenção oncológica, enquanto os dados citados do SEER cubram uma base populacional norte-americana.

A história natural do câncer de mama apresenta uma maior incidência em mulheres na pós-menopausa, e seu desenvolvimento em mulheres muito jovens é considerado distinto em vários aspectos comparativamente ao câncer em mulheres de maior idade. Diferentes estudos¹⁶⁻¹⁸ indicam um comportamento biológico agressivo em mulheres jovens, com prognóstico pouco favorável²⁶ sendo a idade, *per se*, considerada como um fator independente de prognóstico desfavorável.²⁷

O presente estudo documenta a sobrevida de uma coorte hospitalar de mulheres jovens diagnosticadas com < 36 anos e tratadas com câncer de mama em uma única instituição, sendo exploradas suas características no diagnóstico e sua relação com a sobrevida da doença.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na distribuição dos carcinomas ductal, lobular ou medular entre as pacientes com 31-35 anos e aquelas com idade

menor que 31 anos. As neoplasias intraductais não infiltrantes apresentaram uma proporção reduzida (2,1%) se compararmos com outros estudos na literatura,²⁸⁻²⁹ podendo este fato ser resultante de que a fonte de casos foi um hospital de referência. Entre as prováveis causas de um diagnóstico inicial em fase invasiva, podemos considerar a faixa etária particular da coorte analisada, quando não é esperada sua ocorrência, dificultando assim a suspeição diagnóstica, e consequentemente, o início precoce do tratamento.

Em relação ao estadiamento, quando comparamos os dois grupos, podemos observar uma diferença na ocorrência de metástases a distância ao diagnóstico (estadio IV), nas pacientes com 30 anos ou menos (22,6%) quando comparadas com as pacientes diagnosticadas na faixa de 31-35 anos (13,8%, $p=0,065$). Em ambos grupos, a frequência de pacientes com estágio IV é elevada se compararmos com os dados apresentados por Xiong e colaboradores²⁶ em mulheres diagnosticadas com 30 anos de idade ou menos (16%) nos EUA, por Shavers e colaboradores³⁰ em mulheres menores de 35 anos (4,7%) nos EUA ou por Gonzalez-Angulo e colaboradores¹⁶ em mulheres com 35 anos ou menos (3,8%) também nos EUA.

Esta alta proporção de pacientes com estágio avançado encontrado em nosso estudo provavelmente reflita a demora na procura de atendimento médico por parte de uma grande parcela da população feminina, que por falta de informação, acesso, ou devido ao retardo dos profissionais de saúde no levantamento da hipótese diagnóstica, não usual nesta faixa etária, acarretam que o diagnóstico não seja feito em uma fase inicial.

Alguns estudos têm descrito que o câncer de mama em mulheres jovens se apresenta em estádios avançados e com alto grau histológico, além de um maior comprometimento axilar. No presente estudo se observa uma diferença importante na frequência de diagnóstico de tumores de alto grau em pacientes < 31 anos e naquelas de 31-35 anos (51,4% e 40%, respectivamente, $p=0,07$). Esta heterogeneidade deve, entretanto, ser interpretada com cautela devido à proporção elevada (31,6%) de pacientes nas quais, por motivos diversos, não foi verificado o tipo histológico.

Foi observado também um alto percentual de comprometimento dos nódulos axilares em ambos os grupos etários, respectivamente, 83% e 78%, $p=0,164$. O status dos nódulos axilares é um fator prognóstico importante tanto na recorrência quanto na sobrevida após a mastectomia,³¹ assim como subsequente à cirurgia conservadora associada à radioterapia.³²

Os tumores que apresentam receptores de estrogênio e progesterona negativos foram mais frequentes, não observando-se uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Os relatos na literatura mundial³³ sugerem que mulheres na pré-menopausa menores de 35 anos e com receptores estrogênicos positivos, tenham uma menor sobrevida livre de enfermidade que aquelas com 35 anos ou mais e com receptores estrogênicos positivos. Estes resultados contrastam com aqueles descritos em mulheres com receptores estrogênicos negativos nas quais a sobrevida livre de enfermidade foi similar nos dois grupos etários. No referido estudo³³, os autores ressaltam a necessidade de terapia endócrina adicional devido ao aumento da recidiva com o uso do esquema CMF (ciclofosfamida, methotrexate e 5-fluoruracil) em mulheres jovens com receptores estrogênicos positivos.

Colleoni e colaboradores³⁴ referem também um prognóstico pouco favorável em pacientes menores de 35 anos com linfonodos negativos e receptores hormonais positivos. Em outro estudo³⁵, os autores não encontraram resposta negativa na sobrevida livre de enfermidade em mulheres menores de 35 anos adotando o emprego de esquemas terapêuticos incluindo antraciclina, reafirmando neste trabalho a importância da terapia hormonal subsequente a quimioterapia neste tipo de tumores.

Nas últimas décadas, a partir do conhecimento de que a terapia conservadora da mama apresenta taxas de sobrevida similares quando comparadas com a mastectomia radical, a modalidade de cirurgia conservadora vêm ganhando espaço no tratamento do câncer de mama em idade jovem³⁶, porém não existem evidências inequívocas provando uma sobrevida similar em ambas modalidades³⁷. Em nosso estudo, a terapia conservadora foi realizada em 71,4% das pacientes no estágio 0 (n=7), em 63,2% daquelas no estágio I (n= 21), e em 36,6% daquelas no estágio II (n= 85), dados similares aqueles relatados nos Estados Unidos, que são da ordem de 58% e 36,2% para os estágios I e II, respectivamente³⁸. A maioria das pacientes da coorte analisada em nosso estudo (92,5%) recebeu terapia combinada. De acordo com a literatura, apesar da observação de que a terapia adjuvante reduza o risco de recidiva loco-regional, a idade jovem comporta-se como um fator de risco independente.³⁹

Nesta coorte hospitalar, a quimioterapia pré-cirúrgica foi realizada em 73,8% das pacientes com estágio III. Esta modalidade de quimioterapia visa diminuir o tamanho da tumoração para permitir em algumas mulheres uma terapia mais conservadora, e também pode ser utilizada como uma primeira visão da resposta ao tratamento quimioterápico. Colleoni e colaboradores⁴⁰ relatam remissão patológica completa com quimioterapia pre-

cirúrgica, principalmente em tumores que não expressam receptores hormonais (33,3%) e naqueles com grau tumoral 3 (25,7%).

Foi possível observar que a sobrevida hospitalar de cinco anos nas mulheres com idade ao diagnóstico < 36 anos (56,6%) é cerca de 24% menor que aquela relatada por Maggard e colaboradores¹⁷ nos Estados Unidos (74,3%) em estudo de base populacional na mesma faixa etária e período. Comparando-se a sobrevida segundo estadiamento nestas duas populações, observamos uma sobrevida relativamente similar nos estádios I, II e III, sendo a sobrevida do estadio IV na coorte brasileira (7,1%) bem inferior àquela dos Estados Unidos nos anos 1992-1998 (30,3%) ou nos anos 1988-2001 (17,5%)⁴¹. As implicações deste fato podem ser avaliadas quando se observa que cerca de 60% das pacientes da nossa coorte encontravam-se nos estádios III e IV ao diagnóstico.

Entre os estudos de sobrevida de câncer de mama de base hospitalar realizados no Brasil, foi observada uma sobrevida global de cinco anos de 61,0 % em mulheres acima de 20 anos diagnosticadas durante 1993-95, como descrito em investigação realizada em centro de referência de atenção oncológica em Belém (Pará)⁴². No Rio Grande do Sul⁴³, foi observada uma sobrevida global de 87,7% em mulheres acima de 20 anos diagnosticadas no período 1980-2000. Em estudo de base hospitalar⁴⁴ realizado em Juiz de Fora (MG) com 428 mulheres diagnosticadas entre 1998-2000 submetidas a tratamento cirúrgico e quimioterápico, a sobrevida de cinco anos foi de 81,8%. Os estudos na literatura vêm sugerindo uma sobrevida menor em mulheres de origem afro-americana, especialmente em mulheres jovens³⁰, sendo estas diferenças de sobrevida frequentemente indicativas de desigualdades socioeconômicas, nutricionais, educacionais, e de acesso aos sistemas de saúde.⁴⁵

Em um estudo¹⁹, desenvolvido na mesma instituição (INCA), em 170 mulheres com 30 anos ou mais diagnosticadas com câncer de mama e que realizaram tratamento cirúrgico entre 1995-96, a sobrevida total de cinco anos foi de 75,0 %. Em outro estudo na mesma instituição⁴⁶ realizado com pacientes diagnosticadas entre 1992-96 sem comprometimento axilar e submetidas a tratamento cirúrgico, a sobrevida total de cinco anos foi de 80,0%.

Ao se analisar o grupo de pacientes menores de 31 anos, foi observado em nosso estudo uma sobrevida de cinco anos de 49,7%, resultado similar ao descrito por Schneider e colaboradores que em uma investigação de base hospitalar realizada em Santa Catarina (2000-2002), relataram uma sobrevida de 5 anos, em mulheres menores de 30 anos, de 46,7%.²⁰

Os resultados obtidos no presente trabalho são compatíveis com outras investigações na literatura, apontando a contribuição de fatores prognósticos para a sobrevida do câncer de mama, incluindo o estadiamento avançado ao diagnóstico, o grau tumoral pouco diferenciado, e a presença de comprometimento linfonodal.^{16-18,47}

No grupo de mulheres jovens além da dificuldade do diagnóstico precoce, estádios avançados no diagnóstico, uma eventual demora no tratamento após o diagnóstico pode diminuir significativamente o tempo de sobrevida total.⁴⁸

Apesar de que não tenha sido possível apresentar neste trabalho as estimativas de sobrevida livre de enfermidade, alguns pontos fortes podem ser destacados. Trata-se de uma investigação longitudinal que permitiu o seguimento por dez anos de uma coorte hospitalar relativamente numerosa de pacientes muito jovens, com câncer de mama, diagnosticadas em uma única instituição, faixa etária esta onde a enfermidade é descrita na literatura como relativamente rara. Desta maneira, foi possível estratificar a coorte em dois estratos etários possibilitando a descrição e comparação da distribuição das características tumorais e da terapêutica recebida por ambos.

Nossas observações são consistentes com a da maioria de estudos publicados previamente, e sugerem que mulheres muito jovens com carcinoma da mama têm um prognóstico adverso, apesar da terapêutica considerada adequada. A sobrevida total nas mulheres com idade < 31 anos foi menor que a sobrevida das mulheres diagnosticadas com idade de 31-35 anos, tendo esta heterogeneidade permanecido estável ao longo do período de acompanhamento, chegando a aproximar-se quando chega a dez anos.

No modelo de risco construído o estadiamento 3B ou 4, grau histológico não diferenciado e comprometimento axilar são preditores fortes de risco de óbito no grupo de mulheres jovens

A ampliação do conhecimento sobre os aspectos biológicos e as interações genético-ambientais envolvidos no processo de carcinogênese da mama deve consistir em uma meta a ser implementada para o desenvolvimento de melhores estratégias, tanto na prevenção quanto no tratamento de mulheres jovens acometidas com câncer de mama.

Em conclusão o câncer de mama em mulheres jovens é diagnosticado com maior frequência em estádios avançados, apresenta fatores prognósticos desfavoráveis e tem uma

sobrevida de cinco e dez anos baixa. A sobrevida no grupo de mulheres muito jovens (≤ 30 anos) é menor, nos primeiros anos, que a do grupo de mulheres jovens (31-35 anos), ficando próximas quando chegam a dez anos.

Referências Bibliográficas

1. Boyle P, Levin B. (Eds): World Cancer Report 2008. International Agency for Research on Cancer, IARC Press. Lyon France 2008.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014 : Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro : INCA, 2013.
3. Johnson RH, Chien FL, Bleyer A. Incidence of breast cancer with distant involvement among women in the United States, 1976 to 2009. JAMA. 2013;309(8):800-5.
4. Wu QJ, Vogtmann E, Zhang W, Xie L, Yang WS, Tan YT, et al. Cancer incidence among adolescents and young adults in urban Shanghai, 1973-2005. PLoSOne 2012;7(8):e42607.
5. Colonna M, Delafosse P, Uhry Z, Poncet F, Arveux P, Molinie F, et al. Is breast cancer incidence increasing among young women? An analysis of the trend in France for the period 1983–2002. The Breast 2008; 17:289-292.
6. Bouchardy C, Fioretta G, Verkooijen HM, Vlatos G, Schaefer P, Delaloye JF, et al. Recent increase of breast cancer incidence among women under the age of forty. Br J Cancer 2007; 96:1743-6.
7. Cardona D, Agudelo HB. Tendencias de mortalidad en población adulta, Medellín, 1994-2003. Biomedica 2007;27(3):352-63.

8. Villarreal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC, Mohar A, Bargalló E, Meneses A, et al. Breast Cancer in Young Women in Latin America: An Unmet, Growing Burden. *The Oncologist* 2013; 18:26-34
9. Ortega Jacome GP, Koifman RJ, Rego Monteiro GT, Koifman S. Environmental exposure and breast cancer among young women in Rio de Janeiro, Brazil. *J Toxicol Environ Health A*. 2010;73(13-14):858-65.
10. Santos SS, Melo LR, Koifman RJ, Koifman S. Breast cancer incidence and mortality in women under 50 years of age in Brazil. *Cad Saúde Pública* 2013; 29(11):2230-40.
11. Ministério da Saúde. Incidência de Câncer no Município de São Paulo, Brasil : 1983-1988-1993 : Tendência no período 1969-1993. Antonio Pedro Mirra (coordenador), Brasília, DF: Ministério da Saúde, 1999.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Incidência de Câncer no Município de São Paulo, Brasil: 1997-1998. Mortalidade de câncer no município de São Paulo, Brasil; tendência no período 1969-1998. Mirra AP, Latorre MRDO, Veneziano DB, editores. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2001.
13. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast Cancer in Young Women: Poor Survival Despite Intensive Treatment. *PLoS ONE* 2009; 4(11): e7695. doi:10.1371/journal.pone.0007695.
14. Yang H, Wang,SY, Ou W, Sun HB, Fang Q. Clinical characteristics and prognosis of very young patients with breast cancer in the southern of China. *Chinese Journal of Cancer* 2009; 28 (12): 71-7.
15. Lee KD, Chen SC, Chan CH, Lu CH, Chen CC, Lin JT, et al. Increased Risk for Second Primary Malignancies in Women with Breast Cancer Diagnosed at Young Age: A Population-Based Study in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(10):2647-55.

16. Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Kau SW, Eralp Y, Erlichman J, Valero V, et al. Women age \leq 35 years with primary breast carcinoma: disease features at presentation. *Cancer* 2005;103(12): 2466-72.
17. Maggard MA, O'Connell JB, Lane KE, Liu JH, Etzioni DA, Ko Cy. Do young breast cancer patients have worse outcomes? *J Surg Res* 2003; 113: 109-13.
18. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol* 2002;13(2):273-9.
19. Mendonça GAS, da Silva AM, Caula WM. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2004;20 (5):1232-39.
20. Schneider IJC, d'Orsi E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2009; 25(6):1285-96.
21. Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG (eds): *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000*. National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06-5767. Bethesda, MD 2006.
22. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer, experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19:403-10.
23. Breast. In: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 1997, pp 171-80.
24. INCA. Ministerio da Saúde. Atlas de Mortalidade por Câncer. <http://www.mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/> (acessado em 19/Jan/2013).

25. Rosenberg J, Chia YL, Plevritis S. The effect of age, race, tumor size, tumor grade, and disease stage on invasive ductal breast cancer survival in the U.S. SEER database. *Breast Cancer Research and Treatment* 2005; 89:47-54.
26. Xiong Q, Valero V, Kau V, Kau SW, Taylor S, Smith TL, Buzdar AU, et al. Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2001; 92(10):2523-8.
27. Jayasinghe UW, Taylor R, Boyages J. Is age at diagnosis an independent prognostic factor for survival following breast cancer?. *ANZ J Surg* 2005;75(9): 762-7.
28. Althuis MD, Brogan DD, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, Schoenberg JB, Brinton LA. Breast cancers among very young premenopausal women (United States). *Cancer Causes and Control*. 2003; 14: 151-60.
29. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Bodian C, Brower ST. Stage 0 to Stage III Breast Cancer in Young Women. *J Am Coll Surg* 2000;190:523-59.
30. Shavers VL, Harlan LC, Stevens JL. Racial/ethnic variation in clinical presentation, treatment, and survival among breast cancer patients under age 35. *Cancer* 2003 Jan 1;97(1):134-47.
31. Beenken SW, Urist MM, Zhang Y, Desmond R, Krontiras H, Medina H, et al. Axillary lymph node status, but not tumor size, predicts locoregional recurrence and overall survival after mastectomy for Breast Cancer. *Annals of Surgery* 2003; 237 (5): 732-39.
32. Kim KJ, Huh SJ, Yang JH, Park W, Nam SJ, Kim JH, et al. Treatment results and prognostic factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35(3):126-33.

33. Goldhirsch A, Gelber RD, Yothers G, Gray RJ, Green S, Bryant J, et al., Adjuvant therapy for very young women with Breast Cancer: need for tailored treatments. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 44-51.
34. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Orlando L, Ghisini R, et al. Role of endocrine responsiveness and adjuvant therapy in very young women (below 35 years) with operable breast cancer and node negative disease. *Annals of Oncology* 2006; 17(10):1497-1503
35. Papaldo P, Di Cosimo S, Ferretti G, Carlini P, Fabi A, Cecere F, Cognetti F. Is anthracycline-based chemotherapy alone adequate for young women with estrogen receptor-positive breast cancer? *The Breast* 2006; 15: 269-72.
36. Newman LA, Kuerer HM. Advances in breast conservation therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(8): 1685-97
37. Cao JQ, Olson RA, Tyldesley SK. Comparison of recurrence and survival rates after breast-conserving therapy and mastectomy in young women with breast cancer. *Curr Oncol* 2013; 20: e593-601.
38. Bland KI, Menck HR, Scott-Conner CEH, Morrow M, Winchester DJ, Winchester DP. The National Cancer Data Base 10- year survey of breast carcinoma treatment at hospitals in the United States. *Cancer* 1998; 83:1262-73.
39. Yildirim E. Locoregional recurrence in breast carcinoma patients. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(3):258-63.
40. Colleoni M, Viale G, Zaire D, Pruneri G, Gentilini O, Veronesi P, Gelber RD, Curigliano G, Torrises R, Luini A, Intra M, Galimberti V, Renne G, Nole F, Peruzzotti G, Goldhirsch A. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clinical Cancer Research* 2004; 10:6622-28.

41. Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J (editors). SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 07-6215, Bethesda, MD, 2007.
42. Pereira WMM. Mortalidade e sobrevida por câncer de mama no Estado do Pará [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2001.
43. Moraes AB, Zanini RR, Turchiello MS, Riboldi J, Medeiros LR. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2006; 22(10):2219-28.
44. Guerra MR, Mendonça GAS, Bustamante-Teixeira MT, Cintra JRD, Carvalho LM, Magalhães LMPV. Sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2009; 25(11):2455-66.
45. Henson DE, Patierno SR. Breast cancer aggressiveness and racial disparity. *Breast Cancer Research and Treatment* 2004; 87: 291-96.
46. Eisenberg ALA, Koifman S. Sobrevida de cinco anos em pacientes com carcinoma ductal infiltrante de mama com linfonodos axilares negativos, 1992-1996, Rio de Janeiro, Brasil. *Revista Brasileira de Medicina* 2006; 63 (4):152-63.
47. El Saghir NS, Seoud M, Khalil MK, Charafeddine M, Salem ZK, Rera FB, et al. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. *BMC Cancer* 2006; 6:194.
48. Smith EC, Ziogas A, Anton-Culver H. Delay in surgical treatment and survival after breast cancer diagnosis in young women by race/ethnicity. *A Surg* 2013; 148(6):516-23

Tabela 1.- Características tumorais em mulheres jovens com câncer de mama. Rio de Janeiro, Brasil, 1999-2003.

| | grupo MJ* | | grupo J* | | Total | | p-valor |
|--|-----------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|---------|
| | n=106 | | n=223 | | n=329 | | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | |
| Tipo Histológico | | | | | | | |
| Ca. ductal infiltrante | 93 | 87,7 | 193 | 86,5 | 286 | 86,9 | |
| Ca. lobular | 5 | 4,7 | 8 | 3,6 | 13 | 4,0 | |
| Ca. intraductal não infiltrante | 2 | 1,9 | 6 | 2,7 | 8 | 2,4 | |
| Ca. medular | - | - | 5 | 2,2 | 5 | 1,5 | |
| Adenocarcinoma papilar intraductal com invasão | 1 | 0,9 | 4 | 1,8 | 5 | 1,5 | |
| Adenocarcinoma com metaplasia escamosa | 2 | 1,9 | 2 | 0,9 | 4 | 1,2 | |
| Adenocarcinoma mucinoso | - | - | 3 | 1,3 | 3 | 0,9 | |
| Outros | 3 | 2,8 | 2 | 0,9 | 5 | 1,5 | 0,060 |
| Estadiamento | | | | | | | |
| 0 | 3 | 3,2 | 4 | 2,1 | 7 | 2,4 | |
| 1 | 2 | 2,2 | 19 | 9,7 | 21 | 7,3 | |
| 2 | 27 | 29,0 | 58 | 29,7 | 85 | 29,5 | |
| 3 | 40 | 43,0 | 87 | 44,6 | 127 | 44,1 | |
| 4 | 21 | 22,6 | 27 | 13,8 | 48 | 16,7 | 0,082 |
| Grau histológico | | | | | | | |
| 1 | 3 | 4,3 | 9 | 5,8 | 12 | 5,3 | |
| 2 | 31 | 44,3 | 84 | 54,2 | 115 | 51,1 | |
| 3 | 36 | 51,4 | 62 | 40,0 | 98 | 43,6 | 0,275 |
| Linfonodos comprometidos | | | | | | | |
| sim | 78 | 83,0 | 145 | 75,5 | 223 | 78,0 | |
| não | 16 | 17,0 | 47 | 24,5 | 63 | 22,0 | 0,153 |
| Receptores Hormonais | | | | | | | |
| E+ P+ | 25 | 26,3 | 69 | 34,5 | 94 | 31,9 | |
| E+ P- | 24 | 25,3 | 47 | 23,5 | 71 | 24,1 | |
| E- P+ | 5 | 5,3 | 9 | 4,5 | 14 | 4,7 | |
| E- P- | 41 | 43,2 | 75 | 37,5 | 116 | 39,3 | 0,564 |
| Cirurgia | | | | | | | |
| conservadora | 73 | 68,9 | 168 | 75,3 | 241 | 73,3 | |
| conservadora | 21 | 28,8 | 43 | 25,6 | 64 | 26,6 | |
| Radical | 52 | 71,2 | 125 | 74,4 | 177 | 73,4 | 0,608 |
| Quimioterapia | | | | | | | |
| pre-cirúrgica | 93 | 87,7 | 184 | 82,5 | 277 | 84,2 | |
| pre-cirúrgica | 35 | 37,6 | 71 | 38,6 | 106 | 38,3 | |
| pos-cirúrgica | 48 | 51,6 | 108 | 58,7 | 156 | 56,3 | |
| sem cirurgia | 26 | 28,0 | 34 | 18,5 | 60 | 21,7 | 0,212 |
| Radioterapia | 75 | 70,8 | 136 | 61,0 | 211 | 64,1 | |
| Hormonoterapia | 46 | 43,4 | 119 | 53,4 | 165 | 50,2 | |

* grupo MJ, 21-30 anos ; grupo J, 31-35 anos.

Tabela 2.- Tratamento segundo estadiamento em mulheres jovens com câncer de mama. Rio de Janeiro, Brasil, 1999-2003.

| | SE | | 0 | | I | | II | | III | | IV | | Total | |
|-----------------------|-----------|-------------|----------|--------------|-----------|-------------|-----------|-------------|------------|-------------|-----------|-------------|------------|-------------|
| | n=41 | | n=7 | | n=21 | | n=85 | | n=127 | | n=48 | | n=329 | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Cirurgia | 27 | 65,9 | 7 | 100,0 | 19 | 90,5 | 82 | 96,5 | 104 | 81,9 | 2 | 4,2 | 241 | 73,3 |
| conservadora | 13 | 48,1 | 5 | 71,4 | 12 | 63,2 | 30 | 36,6 | 3 | 2,9 | 1 | 50,0 | 64 | 26,6 |
| radical | 14 | 51,9 | 2 | 28,6 | 7 | 36,8 | 52 | 63,4 | 101 | 97,1 | 1 | 50,0 | 177 | 73,4 |
| Quimioterapia | 26 | 63,4 | - | - | 13 | 61,9 | 79 | 92,9 | 122 | 96,1 | 37 | 77,1 | 277 | 84,2 |
| pre-cirúrgica | 1 | 3,8 | - | - | - | - | 14 | 17,7 | 90 | 73,8 | 1 | 2,7 | 106 | 38,3 |
| pos-cirúrgica | 23 | 88,5 | - | - | 13 | 100,0 | 70 | 88,6 | 49 | 40,2 | 1 | 2,7 | 156 | 56,3 |
| sem cirurgia | 2 | 7,7 | - | - | - | - | 1 | 1,3 | 22 | 18,0 | 35 | 94,6 | 60 | 21,7 |
| Radioterapia | 16 | 39,0 | 5 | 71,4 | 12 | 57,1 | 58 | 68,2 | 100 | 78,7 | 20 | 41,7 | 211 | 64,1 |
| Hormonoterapia | 16 | 39,0 | - | - | 12 | 57,1 | 53 | 62,4 | 62 | 48,8 | 22 | 45,8 | 165 | 50,2 |

Tabela 3.- Taxas de sobrevida de mulheres jovens (≤ 35 anos) diagnosticadas com câncer de mama entre 1999 e 2003. Rio de Janeiro, Brasil.

| | N | 1 ano | | 2 anos | | 3 anos | | 4 anos | | 5 anos | | 10 anos | | LR** |
|-----------------------------|-----|-------|-----|--------|-----|--------|------|--------|------|--------|------|---------|------|-------------|
| | | (%) | DP* | (%) | DP | (%) | DP | (%) | DP | (%) | DP | (%) | DP | |
| Grupos etários | | | | | | | | | | | | | | |
| 21- 35 anos (todos) | 329 | 90,3 | 1,7 | 77,4 | 2,3 | 67,8 | 2,6 | 59,9 | 2,8 | 56,9 | 2,8 | 46,8 | 2,9 | |
| 21-30 anos (grupo MJ) | 106 | 86,5 | 3,4 | 70,7 | 4,5 | 60,7 | 4,9 | 52,5 | 5,0 | 50,3 | 5,0 | 46,5 | 5,1 | |
| 31-35 anos (grupo J) | 223 | 92,1 | 1,8 | 80,1 | 2,7 | 71,2 | 3,1 | 63,5 | 3,3 | 60,1 | 3,4 | 47,1 | 3,5 | $p=0,261$ |
| Estádio clínico | | | | | | | | | | | | | | |
| I | 21 | 100,0 | - | 100,0 | - | 100,0 | - | 100,0 | - | 100,0 | - | 94,1 | 5,7 | |
| II | 85 | 100,0 | - | 95,1 | 2,4 | 85,2 | 3,9 | 79,0 | 4,5 | 76,5 | 4,7 | 64,0 | 5,5 | |
| III | 127 | 92,1 | 2,4 | 74,7 | 3,9 | 61,1 | 4,3 | 50,2 | 4,5 | 45,9 | 4,5 | 31,6 | 4,4 | |
| IV | 48 | 55,4 | 7,2 | 27,5 | 6,5 | 22,7 | 6,2 | 10,1 | 4,7 | 7,6 | 4,1 | 7,6 | 4,1 | $p < 0,001$ |
| Grau histológico | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 12 | 100,0 | - | 91,7 | 8,0 | 82,5 | 11,3 | 82,5 | 11,3 | 82,5 | 11,3 | 82,5 | 11,3 | |
| 2 | 115 | 96,5 | 1,7 | 92,0 | 2,6 | 84,0 | 3,5 | 74,8 | 4,1 | 73,0 | 4,2 | 60,6 | 4,8 | |
| 3 | 98 | 87,5 | 3,4 | 77,1 | 4,3 | 62,4 | 5,0 | 53,7 | 5,1 | 49,3 | 5,2 | 38,6 | 5,1 | $p < 0,001$ |
| Linfonodos axilares | | | | | | | | | | | | | | |
| negativos | 63 | 100,0 | - | 96,7 | 2,3 | 95,1 | 2,8 | 91,7 | 3,5 | 90,1 | 3,8 | 84,2 | 4,9 | |
| positivos | 221 | 87,3 | 2,2 | 75,6 | 2,9 | 64,6 | 3,2 | 54,3 | 3,4 | 50,9 | 3,4 | 39,1 | 3,4 | $p < 0,001$ |
| Receptores hormonais | | | | | | | | | | | | | | |
| E+ P+ | 94 | 97,8 | 1,5 | 89,1 | 3,3 | 79,2 | 4,3 | 64,9 | 5,0 | 64,9 | 5,0 | 54,3 | 5,3 | |
| E+ P- | 71 | 94,4 | 2,7 | 88,7 | 3,8 | 81,5 | 4,6 | 75,4 | 5,2 | 67,5 | 5,7 | 49,1 | 6,6 | |
| E- P+ | 14 | 100,0 | - | 92,3 | 7,4 | 84,6 | 10,0 | 84,6 | 10,0 | 76,9 | 11,7 | 39,6 | 14,9 | |
| E- P- | 116 | 83,3 | 3,5 | 64,9 | 4,5 | 52,6 | 4,7 | 46,3 | 4,7 | 43,6 | 4,7 | 40,6 | 4,7 | $p=0,008$ |

* DP=Desvio padrão; ** LR=Teste de Log Rank

Tabela 4.- Taxas de sobrevivência de mulheres nos grupos Muito Jovem (21-30anos) e Jovem (31-35 anos) diagnosticadas com câncer de mama entre 1999 e 2003. Rio de Janeiro, Brasil.

| | Grupo MJ (21 - 30 anos) | | | | | | | | Grupo J (31 - 35 anos) | | | | | | | | p-valor |
|-----------------------------|-------------------------|-------|------|--------|------|-------|---------|-----|------------------------|------|-------|--------|------|------|---------|--|---------|
| | 2 anos | | | 5 anos | | | 10 anos | | 2 anos | | | 5 anos | | | 10 anos | | |
| | N | (%) | DP | (%) | DP | (%) | DP | N | (%) | DP | (%) | DP | (%) | DP | | | |
| | 106 | 70,7 | 4,5 | 50,3 | 5,0 | 46,5 | 5,1 | 223 | 80,5 | 2,7 | 60,1 | 3,4 | 47,1 | 3,5 | p=0,261 | | |
| Estádio | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| I | 2 | 100,0 | - | 100,0 | - | 100,0 | - | 19 | 100,0 | - | 100,0 | - | 93,8 | 6,1 | | | |
| II | 27 | 96,3 | 3,6 | 81,5 | 7,5 | 73,5 | 8,6 | 58 | 94,4 | 3,1 | 74,1 | 6,0 | 59,0 | 7,0 | | | |
| III | 40 | 66,9 | 7,5 | 37,2 | 7,9 | 33,5 | 8,0 | 87 | 78,2 | 4,4 | 49,7 | 5,4 | 31,2 | 5,2 | | | |
| IV | 21 | 25,1 | 9,7 | 13,4 | 8,1 | 13,4 | 8,1 | 27 | 29,2 | 8,8 | 4,2 | 4,1 | 4,2 | 4,1 | < 0,001 | | |
| Grau histológico | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 3 | 66,7 | 27,2 | 66,7 | 27,2 | 66,7 | 27,2 | 9 | 100,0 | - | 87,5 | 11,7 | 87,5 | 11,7 | | | |
| 2 | 31 | 93,4 | 4,5 | 69,3 | 8,5 | 65,0 | 9,0 | 84 | 91,5 | 3,1 | 74,3 | 4,8 | 59,2 | 5,6 | | | |
| 3 | 36 | 71,4 | 7,6 | 44,8 | 8,5 | 41,4 | 8,5 | 62 | 80,3 | 5,1 | 51,8 | 6,5 | 37,1 | 6,4 | < 0,001 | | |
| Linfonodos axilares | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| negativos | 16 | 93,8 | 6,1 | 80,8 | 10,0 | 80,8 | 10,0 | 47 | 97,8 | 2,2 | 93,3 | 3,7 | 85,5 | 5,5 | | | |
| positivos | 78 | 65,0 | 5,4 | 43,2 | 5,7 | 38,5 | 5,7 | 145 | 81,2 | 3,3 | 55,0 | 4,2 | 39,5 | 4,2 | < 0,001 | | |
| Receptores hormonais | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| E+ P+ | 25 | 82,9 | 7,8 | 69,8 | 9,6 | 65,5 | 9,9 | 69 | 91,2 | 3,4 | 63,2 | 5,8 | 50,6 | 6,2 | | | |
| E+ P- | 24 | 87,5 | 6,8 | 69,5 | 9,7 | 57,9 | 11,0 | 47 | 89,3 | 4,5 | 66,5 | 7,1 | 44,3 | 8,1 | | | |
| E- P+ | 5 | 100,0 | - | 50,0 | 25,0 | 50,0 | 25,0 | 9 | 88,9 | 10,5 | 88,9 | 10,5 | 38,9 | 17,3 | | | |
| E- P- | 41 | 53,7 | 7,8 | 28,6 | 7,1 | 28,6 | 7,1 | 75 | 71,2 | 5,3 | 51,9 | 5,9 | 47,4 | 5,9 | 0,013 | | |

* DP=Desvio padrão; ** LR=Teste de Log Rank

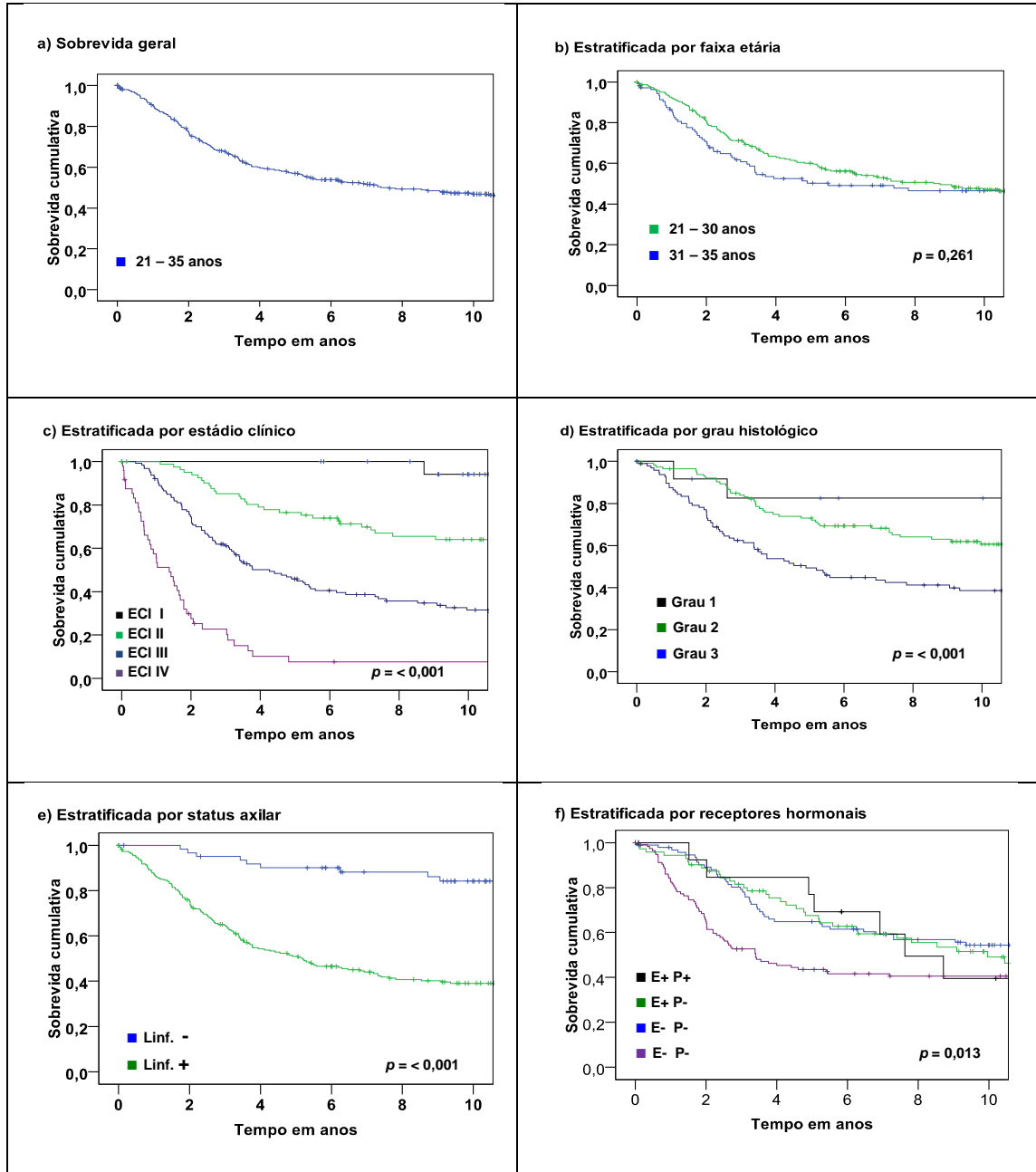
Tabela 5.- Regressão de riscos proporcionais de Cox univariada e multivariada. Mulheres jovens (≤ 35 anos) diagnosticadas com câncer de mama entre 1999 e 2003. Rio de Janeiro, Brasil.

| Variáveis | | Univariada | | | Multivariada* | | |
|-----------------------------------|------------|------------|------------|---------|---------------|------------|---------|
| | | HR | 95% IC | p valor | HR | 95% IC | p valor |
| Estadiamento 3B - 4 | sim vs não | 4,5 | (3,2-6,3) | 0,000 | 3,1 | (2,0-4,9) | 0,000 |
| Grau tumoral 3 | sim vs não | 2,1 | (1,4-3,1) | 0,000 | 1,8 | (1,2-2,8) | 0,007 |
| Linfonodos axilares comprometidos | sim vs não | 5,5 | (2,9-10,4) | 0,000 | 4,9 | (1,8-13,5) | 0,002 |
| Receptores estrogênicos negativos | sim vs não | 1,7 | (1,3-2,4) | 0,001 | | | |
| Quimioterapia neoadjuvante | sim vs não | 3,4 | (2,4-4,8) | 0,000 | | | |
| Idade (≤ 30 anos) | sim vs não | 1,2 | (0,9-1,7) | 0,262 | | | |

2 Log Likelihood 758,713

* Modelo com seleção "Backward Stepwise (Likelihood Ratio)"

Figura 1.- Curvas de sobrevida em dez anos de mulheres jovens (≤ 35 anos) com câncer de mama. Rio de Janeiro, Brasil, 1999-2003.



6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A proporção de mulheres jovens diagnosticadas com câncer de mama e baixa, porém este número não somente está aumentando no Brasil e outros países de América Latina, também está aumentando em vários países considerados desenvolvidos.

Uma grande parte dos casos de câncer de mama que ocorrem em mulheres jovens, esta relacionada a fatores ambientais e outra a fatores hereditários. Provavelmente ambos os fatores, ambientais e hereditários, atuem juntos provocando o aparecimento desta doença numa época precoce da vida de uma mulher. Os fatores de risco para câncer de mama tanto ambientais quanto hormonais não estão bem caracterizados nas mulheres jovens e podem atuar de diferente maneira que nas mulheres de maior idade, como exemplificado pela gravidez e pela obesidade.

Quando uma pessoa jovem é diagnosticada com câncer de mama, surge o primeiro pensamento questionando se essa mulher tem algum fator hereditário. Porém em base as estatísticas somente uma de cada quatro mulheres com câncer de mama terá um familiar com antecedentes de câncer de mama e uma em cada dezoito será de primeiro grau. Assim, mais de 75% dos casos diagnosticados podem ser considerados esporádicos.

Um dado interessante neste estudo foi que no grupo de mulheres com câncer de mama, três de cada cinco mulheres tinham familiares afetados com outros tipos de câncer. O risco para essa mulher ser diagnosticada com câncer de mama aumenta proporcionalmente com o aumento do número de familiares afetados.

Quando uma mulher tem um familiar com câncer de mama, somente o fato de ter um familiar afetado pode aumentar o risco em 2,5 vezes de ser diagnosticada com câncer de mama quando comparada com mulheres sem familiares afetados, e se algum destes familiares foi diagnosticado antes dos cinquenta anos, a estimativa de risco aumenta para três vezes. No caso de câncer de mama o risco também aumenta de forma proporcional ao número de familiares afetados.

Em números absolutos os familiares de primeiro grau afetados com câncer de mama não são expressivos, porém quando uma mulher tem a mãe ou irmã com antecedentes de câncer de mama, observou se que o risco de ser diagnosticada com esta doença antes dos 35 anos aumentou em quatro vezes.

Dados similares foram apresentados por Metcalfe e colaboradores (2009) em relação ao risco apresentado por mulheres com uma significativa história de câncer de mama. A importância destes dados está no fato que todas as mulheres participantes do estudo foram testadas negativamente para mutações BRCA1 e BRCA2 o que reforça a importância da história familiar como indicador de risco para a doença.

As mutações genéticas para BRCA1 e BRCA2 são encontradas em poucas pacientes jovens, apesar que a idade seja um fator importante para a presença destas alterações. Loman e colaboradores (2001) relataram uma alta frequência de familiares com antecedentes de câncer de mama no seu grupo de mulheres jovens, porém somente 9% estavam associadas a mutações BRCA 1/2.

Quando se fala de fatores hereditários e fatores ambientais, temos quase a certeza que não atuam separadamente, e um grupo de fatores pode influenciar o outro e desencadear ou apressar a multiplicação não controlada das células. É difícil comprovar este tipo de associação por diversos motivos. Nickels e colaboradores (2013) no seu estudo mostram a primeira evidência forte que o risco de câncer de mama associado as variantes genéticas pode variar com fatores de risco ambientais. O *Lsp1* varia com a paridade e o *CASP8* com o consumo de álcool. Pode considerar-se como o início do conhecimento de muitas outras associações interessantes.

Sem dúvida a maior parte da variação no risco para câncer de mama pode ser devida as diferenças nas exposições a diversos fatores de risco ambientais. Estudos realizados em pessoas que migraram a outros países confirmam a hipótese que a incidência de câncer aumenta depois de migrar de um país com incidência baixa a outro de incidência alta, especialmente se a mudança ocorre na infância. Muitos dos fatores de risco ambientais já foram estudados e alguns confirmados com estudos caso-controle e coorte, porém um dos problemas em relacionar fatores de risco ambientais e mulheres jovens, primeiramente é o número baixo de mulheres com a doença, e o curto tempo para o progresso da neoplasia.

Uma associação bem estabelecida existe entre exposição à radiação ionizante e risco de desenvolver câncer de mama. O risco é inversamente proporcional a idade da exposição a radiação e o aparecimento do mesmo pode acontecer na pré-menopausa.

Uma associação interessante encontrada na pesquisa é o antecedente de exposição a radiação nos Rx dentários de tipo diagnóstico, uma vez que muitos deles são feitos nas

oficinas dos odontólogos, não sempre observando uma proteção adequada, principalmente no caso de mulheres. Quando a exposição acontece antes da gravidez a glândula mamária não está totalmente desenvolvida com a probabilidade de dano do DNA que pode resultar em uma mutação ou em outro erro genético. Apesar de que a radiação de um Rx. dentário esteja em torno de 5 microsieverts, uma exposição repetida em tecidos mamários pode ter um efeito cumulativo, e ainda a radiação para um mesmo teste pode variar dramaticamente dependendo do equipamento utilizado, da habilidade da pessoa que aplica, o uso de proteção, assim como o tamanho e idade do paciente (President's Cancer Panel 2009). É importante continuar a investigação sobre este fator de exposição com diversos desenhos de estudos.

Os pesticidas organoclorados foram utilizados por décadas para o controle de vetores de doenças endêmicas e na agricultura, entre eles o DDT, BHC, Aldrin e Lindano, produtos que já foram banidos no Brasil devido a sua grande capacidade residual e possível ação carcinogênica. Entre as características dos organoclorados destaca-se a lenta degradação, com ampla capacidade de acumulação no ambiente e nos seres vivos. Podem persistir no solo por até 30 anos e são altamente lipossolúveis. A contaminação pode ocorrer através do contato direto, ingestão de água e alimentos.

Existe uma grande suspeita que o DDT seja um disruptor endócrino. Mulheres expostas a níveis elevados de DDT antes da puberdade apresentam um risco aumentado de desenvolver câncer de mama na vida adulta provavelmente devido a que a glândula mamária ainda não completou seu desenvolvimento (Cohn *et al.*,2007).

Existem resultados conflitantes em relação a associação entre a exposição ao DDT e risco de câncer de mama, estes podem ser devidos a diferenças que existem entre países desenvolvidos e os que estão em desenvolvimento (Shakeel *et al.*,2013), os quais provavelmente demoraram mais em substituir o DDT por outros inseticidas. Numa meta-análise recente que incluíram 46 estudos não da suporte a hipótese que o DDT/DDE aumente o risco de câncer de mama em humanos, tendo observado um aumento de concentrações de DDE quando ajustaram a diferença de médias para lipídios (Ingber *et al.*,2013). A força de associação encontrada em nosso estudo na relação dos pesticidas e risco de câncer de mama apontam a necessidade de investigações posteriores.

Uma variável que mostrou associação positiva, porém sem significância estatística, foi a presença de antecedentes de residência nas proximidades de um transformador de energia elétrica. Os campos eletromagnéticos de extrema baixa frequência (ELF-EMF) são aqueles

gerados entre 0 – 300 Hz. Uma meta-análise recente (Chen *et al.*, 2013) sobre a relação entre exposição à ELF-EMF e risco de câncer de mama em mulheres sugere uma provável associação para dois subgrupos que são mulheres na pré-menopausa e mulheres com receptores estrogênicos positivos. Também sugere a necessidade de estudos posteriores com um maior cuidado em verificar e estratificar a exposição à ELF-EMF.

Em geral ser jovem na época do diagnóstico de câncer de mama pode significar um desfecho clínico pior quando comparado com mulheres de maior idade. A idade pode ser um fator de risco inclusive nas mulheres na pré-menopausa (Dubsky *et al.*, 2012). Além da idade ser um fator independente, outros fatores como alto grau de diferenciação, invasão linfocelular, índice mitótico alto, receptores ER/PR negativos e sobre-expressão de HER2 levam a um prognóstico considerado ruim. Não passado a sobre-expressão de HER2 estava associada a um tumor mais agressivo e a um pior prognóstico (alta recorrência e mortalidade) independente de outras características tumorais, especialmente em pacientes que não recebiam quimioterapia. Atualmente o prognóstico tem melhorado com o uso rotineiro de terapias direcionadas ao HER2 positivo e que são os anticorpos monoclonais (Trastuzumab e Pertuzumab) e o inibidor *tyrosine kinase* (Lapatinib). Outras características também têm sido consideradas para definir este prognóstico desfavorável e são tamanho grande e comprometimento axilar extenso no diagnóstico (Filleron *et al.*, 2013).

A maioria dos estudos que comparam os fatores prognósticos em pacientes diagnosticadas com câncer de mama são realizados entre mulheres na pré-menopausa com mulheres na pós-menopausa, são contados os estudos que comparam dois grupos de mulheres jovens.

A maior parte de estudos sobre fatores prognósticos em câncer de mama comparam dois grupos de mulheres, aquelas na pré-menopausa e na pós-menopausa. São poucos os estudos que comparam grupos etários somente nas mulheres na pré-menopausa. Neste estudo o intuito foi verificar a diferença entre um grupo considerado jovem (31-35 anos) e outro definido como muito jovem (21-30 anos). É importante destacar o número de mulheres com idade igual ou menor a 35 anos e que fazem parte desta coorte que é de 329 mulheres.

Nas características tumorais e prognósticas, o câncer que se apresenta no grupo de mulheres entre 21 e 30 anos foi muito mais agressivo que as verificadas no grupo de mulheres entre 31 e 35 anos. Não foi observada diferença no tipo histológico mais comum que é o ductal infiltrante, porém na presença de metástase, o grau histológico 3, o comprometimento axilar e

os receptores estrogênicos negativos foram todos eles mais frequentes no grupo de menor idade (diferenças não estatisticamente significativas).

Foi observada uma alta proporção de mulheres com estadiamento IV em ambos os grupos no momento do diagnóstico o que reflete a demora no diagnóstico nestas faixas etárias que podem ser por falta de informação da população feminina, difícil acesso a atendimento especializado e principalmente devido a que os métodos de rastreamento com mamografia não estão preconizados nesta faixa etária. Os tumores malignos de mama avançados foram diagnosticados com mais frequência nas mulheres < 31 anos, provavelmente porque foram encaminhadas a um hospital de referência a nível terciário.

Na atualidade existe um interesse crescente em usar a Ressonância Magnética (MRI) como método de rastreamento em mulheres com elevado risco para câncer de mama, como é o caso de mulheres jovens com prováveis mutações genéticas e que mostra uma melhor sensibilidade que a mamografia (Lord *et al.*, 2007).

Não foram observadas diferenças nas modalidades de tratamento tanto nas mulheres jovens quando comparadas com as muito jovens. Existe sim uma diferença na sobrevida em ambos os grupos. A sobrevida a cinco anos é menor no grupo de mulheres muito jovens, sem esta diferença ser estatisticamente significativa, com tendência a igualar se na sobrevida a dez anos. Porém quando se comparam as diferenças de sobrevida nas diversas características tumorais como estadiamento, grau tumoral, status axilar, a receptores hormonais, se observa uma diferença importante significativa entre cada uma delas.

Nossas observações são consistentes com a da maioria de estudos publicados previamente, e sugerem que mulheres muito jovens com carcinoma da mama têm um prognóstico adverso, apesar da implementação da terapêutica considerada adequada. A sobrevida total nas mulheres com idade < 31 anos foi menor que a sobrevida das mulheres diagnosticadas com idade de 31-35 anos.

É importante incluir o risco de câncer de mama em mulheres jovens com história familiar de câncer, como uma política pública da área de saúde da mulher. Diretrizes claras devem ser implementadas neste grupo de mulheres, para melhorar o diagnóstico precoce e diminuir a mortalidade.

REFERÊNCIAS

- Ahlgren M, Sorensen T, Wohlfardt J, et al. Birth weight and risk of breast cancer in a cohort of 106,504 women. *Int J Cancer* 2003; 107:997–1000.
- Ahlgren M, Wohlfahrt J, Olsen LW, Sorensen TI, Melbye M. Birth weight and risk of cancer. *Cancer* 2007; Jul 15; 110(2):412-9.
- Albrektsen G, Heuch I, Kvale G. The short-term and long-term effect of a pregnancy on breast cancer risk: a prospective study of 802,457 parous Norwegian women. *Br J Cancer*. 1995; 72:480-484.
- Allam MF, Abd Elaziz KM. Evaluation of the level of knowledge of Egyptian women of breast cancer and its risk factors. A cross sectional study. *J Prev Med Hyg*. 2012 Dec; 53(4):195-8.
- Althuis MD, Brogan DD, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, et al. Breast cancers among very young premenopausal women (United States). *Cancer Causes and Control*. 2003; 14: 151-60.
- Althuis MD, Brogan DR, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, et al. Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women. *Br J Cancer* 2003;88(1):50-7.
- Althuis MD, Dozier JD, WF A, et al. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol*. 2005; 34:405-412.
- American Cancer Society. *Global Cancer Facts & Figures 2nd Edition*. Atlanta: American Cancer Society; 2011.
- Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008; 26:3324-30.
- Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J, Rookus MA, Brohet R, Cardis E, et al. Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *Clin Oncol*. 2006 Jul 20;24(21):3361-6.
- Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdstitthichai P, et al. Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Public Health* 2013; 25(5):368-87.
- Barba M, McCann SE, Nie J, Vito D, Stranges S, Fuhrman B, Trevisan M, Muti P, Freudenheim JL. Perinatal exposures and breast cancer risk in the Western New York Exposures and Breast Cancer (WEB) Study. *Cancer Causes Control* 2006; 17:395-401.
- Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996;334 (12): 745-51.
- Beadle BM, Woodward WA, Tucker SL, Outlaw ED, Allen PK, Oh JL, et al. Ten-year recurrence rates in young women with breast cancer by locoregional treatment approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(3):734-44.
- Beenken SW, Urist MM, Zhang Y, Desmond R, Krontiras H, Medina H, et al. Axillary lymph node status, but not tumor size, predicts locoregional recurrence and overall survival after mastectomy for Breast Cancer. *Annals of Surgery* 2003; 237 (5): 732-39.

- Bevier M, Sundquist K, Hemminki K. Risk of breast cancer in families of multiple affected women and men. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132(2):723-8.
- Bland KI, Menck HR, Scott-Conner CEH, Morrow M, Winchester DJ, Winchester DP. The National Cancer Data Base 10- year survey of breast carcinoma treatment at hospitals in the United States. *Cancer* 1998; 83:1262-73.
- Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG (eds): *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000*. National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06-5767. Bethesda, MD 2006.
- Bouchardy C, Fioretta G, Verkooijen HM, Vlatos G, Schaefer P, Delaloye JF, et al. Recent increase of breast cancer incidence among women under the age of forty. *Br J Cancer* 2007; 96:1743-6.
- Boyle P, Levin B. (Eds): *World Cancer Report 2008*. International Agency for Research on Cancer, IARC Press. Lyon France 2008.
- Bradbury AR, Olopade OI. Genetic susceptibility to breast cancer. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8(3):255-67.
- Brasil. Ministério da Saúde , Brasil 2004 – uma análise da situação de saúde. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação de Saúde. Brasília, 2004.
- Brasil. Ministério da Saúde. Incidência de Câncer no Município de São Paulo, Brasil: 1983-1988-1993: Tendência no período 1969-1993, Brasília; 1999.
- Brasil. Ministério da Saúde. Incidência de Câncer no Município de São Paulo, Brasil: 1997-1998. Mortalidade de câncer no município de São Paulo, Brasil; tendência no período 1969-1998. Mirra AP, Latorre MRDO, Veneziano DB, editores. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2001.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional; 2009.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Incidência de Câncer no Município de São Paulo. Brasil: 1997-1998. Mirra AP, Latorre MRDO. Veneziano D.B. (Ed.) Brasília; 2001.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação de Saúde. Uma análise da situação de saúde. Brasília; 2004.
- Breast. In: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 1997, p. 171-80.
- Cao JQ, Olson RA, Tyldesley SK. Comparison of recurrence and survival rates after breast-conserving therapy and mastectomy in young women with breast cancer. *Curr Oncol* 2013; 20: e593-601.
- Capellani A, Di Vita M, Zanghi A, et al. Diet, obesity and breast cancer: an update. *Front Biosci* 2012; 4:90-108.
- Cardona D, Agudelo HB. Tendencias de mortalidad en población adulta, Medellín, 1994-2003. *Biomedica* 2007; 27(3):352-63.
- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295:2492-502.
- Carmichael A, Sami AS, Dixon JM. Breast cancer risk among the survivors of atomic bomb and patients exposed to therapeutic ionising radiation. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(5):475-9.

- Chen Q, Lang L, Wu W, Xu G, Zhang X, et al. A meta-analysis on the relationship between exposure to ELF-EMFs and the risk of female breast cancer. *PLoS ONE* 2013;8(7):e69272.
- Chen S, Iversen ES, Friebel T, et al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(6):863-71.
- Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, Esmailnasab N, Doosti Irani A. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(12):e51446.
- Claus EB, Stowe M, Carter D. Family history of breast and ovarian cancer and the risk of breast carcinoma in situ. *Breast Cancer Res. Treat* 2003; 78:7-15.
- Cohn BA, Wolf MS, Cirillo PM, Sholtz RI. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environ. Health Persp* 2007; 115:1406-14.
- Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, et al. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA* 1993; 270(3):338-43.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358:1389-99.
- Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Orlando L, Ghisini R, et al. Role of endocrine responsiveness and adjuvant therapy in very young women (below 35 years) with operable breast cancer and node negative disease. *Annals of Oncology* 2006; 17(10):1497-1503.
- Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol* 2002; 13(2):273-9.
- Colleoni M, Viale G, Zaire D, Pruneri G, Gentilini O, Veronesi P, et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clinical Cancer Research* 2004; 10:6622-28.
- Colonna M, Delafosse P, Uhry Z, Poncet F, Arveux P, Molinie F, et al. Is breast cancer incidence increasing among young women? An analysis of the trend in France for the period 1983–2002. *The Breast* 2008; 17:289-92.
- Croft RJ, McKenzie RJ, Inyang I, Benke GP, Anderson V, Abramson MJ. Mobile phones and brain tumours: a review of epidemiological research. *Australasia Eng. Sci. Med* 2008; 31:255-67.
- Cronin KA, Ravdin PM, Edwards BK. Sustained lower rates of breast cancer in the United States. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117(1):223-4.
- Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Residential magnetic fields and the risk of breast cancer. *Am. J. Epidemiol* 2002; 155:446-54.
- de Bock GH, van der Hage JA, Putter H, et al. Isolated locoregional recurrences of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. *Eur J Cancer* 2006; 42:351–356.
- Demers A, Ayotte P, Brisson J, Dodin S, Robert J, Dewailly E. Plasma concentrations of polychlorinated biphenyls and the risk of breast cancer: a congener-specific analysis. *Am. J. Epidemiol* 2002; 155:629-35.
- Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka HK et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13:4429-34.

Dite GS, Jenkins MA, Southey MC, Hocking JS, Giles GG, McCredie MRE, et al. Familial Risks, Early-Onset Breast Cancer, and BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:448-57.

Dolle JM, Daling JR, White E, Brinton LA, Doody DR, Porter PL, Malone KE. Risk factors for triple-negative breast cancer in women under the age of 45 years. *Cancer Epidemiol. Biomarkers* 2009; 18:1157-66.

Dubsky PC, Gnant MF, Taucher S, et al. Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002;3:65-72.

Duncan BB, Stevens A, Iser BPM, Malta DC, Azevedo e Silva G, Schmidt MI. Mortalidade por doenças crônicas no Brasil: situação em 2009 e tendências de 1991 a 2009. In: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde organizador. *Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde.* – Brasília: Ministério da Saúde; 2007. p. 117-33.

Egan KM, Stampfer MJ, Rosner BA, Trichopoulos D, Newcomb PA, Trentham-Dietz, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Willett WC. Risk factors for breast cancer in women with a breast cancer family history. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 1998; 7:359-64.

Egan KM, Stampfer MJ, Hunter D, Hankinson S, Rosner BA, Holmes M, Willett WC, Colditz GA; Nurses' Health Study: Active and passive smoking in breast cancer: prospective results from the Nurses' Health Study. *Epidemiology* 2002, 13(2):138-145.

Eisenberg ALA, Koifman S. Sobrevida de cinco anos em pacientes com carcinoma ductal infiltrante de mama com linfonodos axilares negativos, 1992-1996, Rio de Janeiro, Brasil. *Revista Brasileira de Medicina* 2006; 63 (4):152-63.

El Saghir NS, Seoud M, Khalil MK, Charafeddine M, Salem ZK, Rera FB, et al. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. *BMC Cancer* 2006; 6:194.

Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer, experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19:403-10.

Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative group reanalysis of individual participants data from seven prospectives studies. *Lancet Oncol* 2013; 14(10):1009-19.

Evans DG, Shenton A, Woodward E, Lalloo F, Howell A, Maher ER. Penetrance estimates for BRCA1 and BRCA2 based on genetic testing in a Clinical Cancer Genetics service setting: risks of breast/ovarian cancer quoted should reflect the cancer burden in the family. *BMC Cancer* 2008, 8:155 doi:10.1186/1471-2407-8-155.

Filleron T, Kramar A, Spielmann M, et al. Prognostic factors of young women (≤ 35 years) with node positive breast cancer: possible influence on post-therapeutic follow-up. *Bull Cancer* 2013;100(7-8):22-9.

Floderus B, Stenlund C, Persson T. Occupational magnetic field exposure and site-specific cancer incidence: a Swedish cohort study. *Cancer Causes Control* 1999; 10:323-32.

Foulkes WD. Inherited Susceptibility to Common Cancers. *N Engl J Med* 2008;359:2143-53.

Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *Plos One* 2009;4(11):e7695.

- Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Bodian C, Brower ST. Stage 0 to Stage III Breast Cancer in Young Women. *J Am Coll Surg* 2000;190:523-59.
- Gammon MD, Hibshoost H, Terry MB, Bose S, Schoenberg JB, Brinton LA, Bernstein JL, Thompson WD. Cigarette smoking and other risk factors in relation to p53 expression in breast cancer among young women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 1999; 8:255-63.
- Gammon MD, Wolff MS, Neugut AI, Eng SM, Teitelbaum SL, Britton JA, et al. Environmental toxins and breast cancer on Long Island. II. Organochlorine compound levels in blood. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2002;11:686-97.
- Gatto NM, Longnecker MP, Press MF, Sullivan-Halley J, McKean-Cowdin R, Bernstein L. Serum organochlorines and breast cancer: a case-control study among African-American women. *Cancer Causes Control* 2007; 18:29-39.
- Goldhirsch A, Gelber RD, Yothers G, Gray RJ, Green S, Bryant J, et al., Adjuvant therapy for very young women with Breast Cancer: need for tailored treatments. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 44-51.
- Golshan M, Miron A, Nixon AJ, Garber JE, Cash EP, Iglehart JD, Harris JR, Wong JS. The prevalence of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in young women with breast cancer undergoing breast-conservation therapy. *The American Journal of Surgery* 2006; 192: 58–62.
- Gomes MC, Kotsopoulos J, de Almeida GL, et al. The R337H mutation in TP53 and breast cancer in Brazil. *Hered Cancer Clin Pract* 2012; 10:3.
- Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Kau SW, Eralp Y, Erlichman J, Valero V, et al. Women age < or = 35 years with primary breast carcinoma: disease features at presentation. *Cancer* 2005;103(12): 2466-72.
- Graham C, Cook MR, Gerkovich MM, Sastre A. Examination of the melatonin hypothesis in women exposed at night to EMF or bright light. *Environ. Health Persp* 2001; 109: 501-7.
- Guerra MR, Mendonça GAS, Bustamante-Teixeira MT, Cintra JRD, Carvalho LM, Magalhães LMPV. Sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2009; 25(11):2455-66.
- Hansen J. Breast cancer risk among relatively young women employed in solvent-using industries. *Am. J. Ind. Med* 1999; 36: 43-7.
- Hemminki K, Granström C. Familial breast cancer: scope for more susceptibility genes. *Breast. Cancer Res. Treat* 2003; 82:17-22.
- Henson DE, Patierno SR. Breast cancer aggressiveness and racial disparity. *Breast Cancer Research and Treatment* 2004; 87: 291-96.
- Holmberg E, Holm LE, Lundell M, Mattsson A, Wallgren A, Karlsson P. Excess breast cancer risk and the role of parity, age at first childbirth and exposure to radiation in infancy. *Br. J. Cancer* 2001; 85:362-6.
- Hoyer AP, Jorgensen T, Grandjean P, Hartvig HB. Repeated measurements of organochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark). *Cancer Causes Control* 2000; 11:177-84.
- INCA. Ministério da Saúde. Atlas de Mortalidade por Câncer. <http://www.mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/> (acessado em 19/Jan/2013).

Ingber SZ, Buser MC, Pohl HR, Abadin HG, Edward Murray H, Scinicariello F. DDT/DDE and breast cancer: A meta-analysis. *Regul Toxicol Pharmacol* 2013;S0273-2300(13)00146-3.[Epub ahead of print]

Innes KE, Byers TE. First pregnancy characteristics and subsequent breast cancer risk among young women. *Int J Cancer* 2004; 112:306–11.

Innes KE, Byers TE. Smoking during pregnancy and breast cancer risk in very young women (United States). *Cancer Causes Control*. 2001 Feb;12(2):179-85.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil), Coordenação de Prevenção e Vigilância. Câncer no Brasil. Dados dos registros de base populacional, vol 4. Rio de Janeiro: INCA; 2010.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil), Secretaria de Assistência a Saúde. Ministério da Saúde. Câncer no Brasil. Dados dos registros de base populacional, vol 3. Rio de Janeiro: INCA; 2003.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014 : Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro : Inca, 2013.

Jasik CB, Lustig RH. Adolescent obesity and puberty: the “perfect storm”. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008; 1135:265-79.

Jayasinghe UW, Taylor R, Boyages J. Is age at diagnosis an independent prognostic factor for survival following breast cancer?. *ANZ J Surg* 2005;75(9): 762-7.

John EM, Phipps AI, Knight JA, Milne RL, Dite GS, Hopper JL, et al. Medical radiation exposure and breast cancer risk: findings from the Breast Cancer Family Registry. *Int. J. Cancer* 2007; 121:386-94.

Johnson RH, Chien FL, Bleyer A. Incidence of breast cancer with distant involvement among women in the United States, 1976 to 2009. *JAMA*. 2013;309(8):800-5.

Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J. Clin. Oncol.* 2006 ; 24:2137-50.

Kerber RA, Slattery ML. Comparison of self-reported and database-linked family history of cancer data in a case-control study. *Am J Epidemiol* 1997; 146 (3): 244-8.

Kim KJ, Huh SJ, Yang JH, Park W, Nam SJ, Kim JH, et al. Treatment results and prognostic factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35(3):126-33.

King MC, Marks JH, Mandell JB. The New York BreastCancer Study Group. Breast and Ovarian Cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *SCIENCE* 2003; 302: 643-6.

Koifman S, Koifman RJ. Environment and cancer in Brazil: an overview from a public health perspective. *Mutat. Res.* 2003; 544:305-11.

Laden F, Hankinson SE, Wolff MS, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hunter DJ. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer: an extended follow-up in the Nurses' Health Study. *Int. J. Cancer* 2001; 91:568-74.

Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, et al. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med.* 1994;331:5-9.

- Lee KD, Chen SC, Chan CH, Lu CH, Chen CC, Lin JT, et al. Increased Risk for Second Primary Malignancies in Women with Breast Cancer Diagnosed at Young Age: A Population-Based Study in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(10):2647-55.
- Leung AW, Mak J, Cheung PS, Epstein RJ. Evidence for a programming effect of early menarche on the rise of breast cancer incidence in Hong Kong. *Cancer Detect. Prev.* 2008; 32:156-61.
- Li W, Ray RM, Thomas DB, Yost M, Davis S, Breslow N et al. Occupational exposure to magnetic fields and breast cancer among women textile workers in Shanghai, China. *Am J Epidemiol* 2013; 178(7):1038-45.
- Liu Y, Colditz GA, Rosner B, et al. Alcohol intake between menarche and first pregnancy: a prospective study of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2013 [Epub ahead of print].
- Loman N, Johannsson O, Kristoffersson U, Olsson H, Borg A. Family history of breast and ovarian BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1215-23.
- Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH; National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention, Community Oncology and Prevention Trials Research Group. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2008;(38):1-93.
- London SJ, Pogoda JM, Hwang KL, Langholz B, Monroe KR, Kolonel LN, Kaune WT, Peters JM, Henderson BE. Residential magnetic field exposure and breast cancer risk: a nested case-control study from a multiethnic cohort in Los Angeles County, California. *Am. J. Epidemiol* 2003; 158: 969-80.
- Lord SJ, Lei W, Craft P, et al. A systematic of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43(13)1905-17
- Maggard MA, O_Connell JB, Lane KE, Liu JH, Etzioni DA, Ko Cy. Do young breast cancer patients have worse outcomes? *J Surg Res* 2003; 113: 109-13.
- Mai PL, Garceau AO, Graubard BI, Dunn M, McNeel TS, Gonsalves L, Gail MH, Greene MH, Willis GB, Wideroff L. Confirmation of Family Cancer History Reported in a Population-Based Survey. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:788-97.
- Malone KE, Daling JR, Thompson JD, O'Brien CA, Francisco LV, Ostrander EA. BRCA1 Mutations and Breast Cancer in the General Population: Analyses in Women Before Age 35 Years and in Women Before Age 45 Years With First-Degree Family History. *JAMA* 1998; 279 (12):922-9.
- McCormack VA, dos Santos Silva I, De Stavola BL, Mohsen R, Leon DA, Lithell HO. Fetal growth and subsequent risk of breast cancer: results from long term follow up of Swedish cohort. *Br. Med. J.* 2003 ; 326:248.
- Mendonça GAS, da Silva AM, Caula WM. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2004;20 (5):1232-9.
- Metcalfe KA, Finch A, Poll A, Horsman D, Kim-Sing C, Scott J, Royer BR, Sun P, Narod SA. Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for a BRCA1 or BRCA2 mutation. *British Journal of Cancer* 2009; 100: 421-5.
- Michels KB, Xue F, Colditz GA, Willett WC. Induced and spontaneous abortion and incidence of breast cancer among young women. *Arch Intern Med* 2007;167:814-20.

Millikan R, DeVoto E, Duell EJ, Tse CK, Savitz DA, Beach J, Edmiston S, Jackson S, Newman B. Dichlorodiphenyldichloroethene, polychlorinated biphenyls, and breast cancer among African-American and white women in North Carolina. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2000; 9:1233-40.

Ministério da Saúde. Incidência de Câncer no Município de São Paulo, Brasil : 1983-1988-1993 : Tendência no período 1969-1993. Antonio Pedro Mirra (coordenador), Brasília, DF: Ministério da Saúde, 1999.

Monteiro GT, Pereira RA, Koifman RJ, Koifman S. Head injury and brain tumours in adults: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Eur. J. Cancer* 2006; 42:917-21.

Moraes AB, Zanini RR, Turchiello MS, Riboldi J, Medeiros LR. Estudo da sobrevivência de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2006; 22(10):2219-28.

Morimoto LM, White E, Chen Z, et al.: Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 13 (8): 741-51, 2002. [PUBMED Abstract]

MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Mortalidade–SIM. <http://tabnet.datasus.gov.br> (acessado em 20/Ago/2013).

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. V.1.2012. <http://www.nccn.org> (acessado em 26/Fev/2012).

NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. V.1.2013. <http://www.nccn.org> (acessado em 10/Mar/2013).

Newman L. Breast cancer in African-American women. *The Oncologist* 2005; 10:1-14.

Nicklels S, Truong T, Hein R, Setevens K, Buck K, Behrens S, et al. Evidence of gene-environment interactions between common breast cancer susceptibility loci and established environmental risks factors. *PLOS Genetics* 2013;9(3):e1003284

Okasha M, MacCarron P, Gunnell D, Smith GD. Exposures in childhood, adolescence, and early adulthood and breast cancer risk: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res. Treat.* 2003; 78: 223-76.

Ortega Jacome GP, Koifman RJ, Rego Monteiro GT, Koifman S. Environmental exposure and breast cancer among young women in Rio de Janeiro, Brazil. *J Toxicol Environ Health A.* 2010;73(13-14):858-65.

Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, et al. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003; 361:125-9.

Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1509–14.

Palmero EI, Schüler-Faccini L, Caleffi M, et al. Detection of R337H, a germline TP53 mutation predisposing to multiple cancers, in asymptomatic women participating in a breast cancer screening program in Southern Brazil. *Cancer Lett* 2008;261:21-5.

Palomba G, Loi A, Uras A, Fancello P, Piras G, Gabbas A, et al. A role of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in breast cancer susceptibility within Sardinian population. *BMC Cancer* 2009; 9:245-55.

- Papaldo P, Di Cosimo S, Ferretti G, Carlini P, Fabi A, Cecere F, Cognetti F. Is anthracycline-based chemotherapy alone adequate for young women with estrogen receptor-positive breast cancer? *The Breast* 2006; 15: 269-72.
- Parent ME, Ghadirian P, Lacroix A, et al. The reliability of recollections of family history: implications for the medical provider. *J Cancer Educ* 1997;12 (2): 114-20.
- Park SY, Kolonel LN, Lim U, White KK, Henderson BE, Wilkens LR. Alcohol consumption and breast cancer risk among women from five ethnic groups with light to moderate intakes: The Multiethnic Cohort Study. *Int. J Cancer* 2013; Sep 12. doi: 10.1002/ijc.28476. [Epub ahead of print]
- Pereira WMM. Mortalidade e sobrevida por câncer de mama no Estado do Pará [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2001.
- Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BAJ. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 71 (5): 800-9.
- Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, Kesminiene A, Cardis E, Noguès C, on behalf of GENEPSO, EMBRACE, and HEBON. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ* 2012;345:e5660.
- President's Cancer Panel. 2008–2009 Annual report: reducing environmental cancer risk: what we can do now. Washington, DC: Department of Health and Human Services, 2010.
- Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356(16):1670-4.
- Ready KJ, Arun B. The Evaluation and Management of Familial and Genetic Risk in Individuals at High Risk for Breast Cancer. http://www.medscape.com/viewprogram/14812_index (Acessado 27/Mar/2009).
- Rebora P, Czene K, Reilly M. Timing of familial breast cancer in sisters. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 21:721-7.
- Richter E, Berman T, Ben-Michael E, Laster R, Westin JB. Cancer in radar technicians exposed to radiofrequency/microwave radiation: sentinel episodes. *Int. J. Occup. Environ. Health* 2000; 187-93.
- Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. Bethesda, National Cancer Institute; 2008.
- Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J (editors). SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 07-6215, Bethesda, MD, 2007.
- Rollinson DE, Helzlsouer KJ, Pinney SM. Personal hair dye use and cancer: A systematic literature review and evaluation of exposure assessment in studies published since 1972. *J. Toxicol. Environ. Health B* 2006; 9: 413-39.
- Rosenberg J, Chia YL, Plevritis S. The effect of age, race, tumor size, tumor grade, and disease stage on invasive ductal breast cancer survival in the U.S. SEER database. *Breast Cancer Research and Treatment* 2005; 89: 47-54.
- Rosenberg L, Boggs DA, Bethea TN, Wise LA, Adams-Campbell LL, Palmer JR. A prospective study of smoking and breast cancer risk among african-american women. *Cancer Causes Control* 2013[Epub ahead of print].

- Russo J, Tay L, Russo I. Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res. Treat* 1982; 2: 5-73.
- Santos SS, Melo LR, Koifman RJ, Koifman S. Breast cancer incidence and mortality in women under 50 years of age in Brazil. *Cad Saúde Pública* 2013; 29(11):2230-40.
- Salehi F, Turner MC, Phillips K, Wigle DT, Krewski D, Aronson KJ. Review of the etiology of breast cancer with special attention to organochlorines as potential endocrine disruptors. *J. Toxicol. Environ. Health B* 2008; 11: 276-300.
- Schneider IJC, d'Orsi E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2009; 25(6):1285-96.
- Schoenfeld ER, O'Leary ES, Henderson K, Grimson R, Kabat GC, Ahnn S, et al. Electromagnetic fields and breast cancer on Long Island: a case-control study. *Am. J. Epidemiol* 2003; 158:47-58.
- Shakeel MK, George PS, Jose J, Jose J, Mathew A. Pesticides and breast cancer risk: a comparison between developed and developing countries. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2010;10:173-80
- Shannon C, Smith IE. Breast cancer in adolescents and young women. *European Journal of Cancer* 2003; 39:2632-42.
- Shavers VL, Harlan LC, Stevens JL. Racial/ethnic variation in clinical presentation, treatment, and survival among breast cancer patients under age 35. *Cancer* 2003 Jan 1;97(1):134-47.
- Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G, Scheibel M, Bucciarelli E. Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. *The Breast* 2003;12: 247-50.
- Simon R, Zheng X. On the dynamics of breast tumor development in women carrying germline BRCA1 and BRCA2 mutations. *Int J Cancer* 2008; 122: 1916-7.
- Smith TR, Miller MS, Lohman KK, Case LD, Hu JJ. DNA damage and breast cancer risk. *Carcinogenesis* 2003; 24:883-9.
- Storeng R, Vangen S, Omland AK, Oldereid NB. Infertility treatment and risk of cancer. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2012; 132(22):2494-9.
- Suzuki R, Orsini N, Saji S, Key TJ, Wolk A. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124(3):698-712.
- Takkouche B, Etminan M, Montes-Martínez A. Personal use of hair dyes and risk of cancer: a meta-analysis. *J.Am.Med.Assoc.* 2005; 293: 2516-25.
- Teitelbaum SL, Britton JA, Gammon MD., Schoenberg JB, Brogan DJ, Coates RJ, et al. Occupation and breast cancer in women 20-44 years of age (United States). *Cancer Causes Control* 2003; 14:627-37.
- Thompson WD, Janerich DT. Maternal age at birth and risk of breast cancer in daughters. *Epidemiology* 1990;1:101-106.
- Tice JA, O'Meara ES, Weaver DL, et al. Bening breast disease, mammographic breast density, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(14):1043-9.
- Tilanus-Linthorst MMA, Obdeijn IM, Hop WCJ, et al. BRCA1 mutation and young age predict fast breast cancer growth in the Dutch, United Kingdom, and Canadian Magnetic Resonance Imaging Screening Trials. *Clin Cancer Res* 2007;13:7357-62.

Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. Breast Cancer Following Radiotherapy and Chemotherapy Among Young Women with Hodgkin Disease. *American Medical Association* 2003; 290(4):465-76.

Troisi R, Grotmol T, Jacobsen J, et al. Perinatal characteristics and breast cancer risk in daughters: a Scandinavian population-based study. *J Dev Orig Health Dis* 2013;4(1):35-41.

Ursin G, Ross RK, Sullivan-Halley J, Hanisch R, Henderson B, Bernstein L: Use of oral contraceptives and risk of breast cancer in young women. *Breast Cancer Research and Treatment* 1998, 50(2):175-84.

van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Dahler EC, van't Veer MB, Noordijk EM, Crommelin MA, Aleman BM, Broeks A, Gospodarowicz M, Travis LB, Russell NS. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2003; Jul 2;95(13):971-80.

Villarreal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC, Mohar A, Bargalló E, Meneses A, et al. Breast Cancer in Young Women in Latin America: An Unmet, Growing Burden. *The Oncologist* 2013; 18:26-34

Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. *Trends Genet* 1993; 9(4):138-41.

World Health Organization (WHO). Ionizing Radiation in our Environment. http://www.who.int/ionizing_radiation/env/en/. (acessado em 12/Out/2012).

Wu QJ, Vogtmann E, Zhang W, Xie L, Yang WS, Tan YT, et al. Cancer incidence among adolescents and young adults in urban Shanghai, 1973-2005. *PLoS One* 2012;7(8):e42607.

Xiong Q, Valero V, Kau V, Kau SW, Taylor S, Smith TL, Buzdar AU, et al. Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2001; 92(10):2523-8.

Yang H, Wang,SY, Ou W, Sun HB, Fang Q. Clinical characteristics and prognosis of very young patients with breast cancer in the southern of China. *Chinese Journal of Cancer* 2009; 28 (12): 71-7.

Yildirim E. Locoregional recurrence in breast carcinoma patients. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(3):258-63.

Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, Shapiro C, Hammond LS, Miller J, et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2009; 9:86-90.

ANEXO A.

Autorización escrita



COORDENAÇÃO DE PESQUISA
Serviço de Pesquisa Clínica – Spc-Cpq
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CPW - INCA

PESQUISA SOBRE CANCER DE MAMA EM MULHERES JOVENS

Instituições Responsáveis

INCA

Rua Visconde de Santa Isabel
 Tel: 2577-4242

ENSP / Fundação Oswaldo Cruz

Rua Leopoldo Bulhões 1480
 Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ
 Tel: 2598-2847; 2598-2634

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome do informante: _____

Este é um projeto de pesquisa realizado pelo Instituto Nacional de Câncer em parceria com a Escola Nacional de Saúde Pública / Fiocruz. A finalidade desta pesquisa é analisar possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer de mama em mulheres menores de 35 anos. Este estudo permitirá avaliar diversos fatos de sua vida pessoal e/ou de sua mãe que poderiam talvez ter desencadeado o início do desenvolvimento do câncer de mama, e que seus resultados servirão de base para que estudos futuros facilitem a compreensão sobre as causas desta doença.

Objetivos do estudo

Esta pesquisa tem o objetivo de determinar a distribuição de fatores de risco potencialmente associados a ocorrência de câncer de mama em mulheres jovens. Ela permitirá descrever a ocorrência da exposição a substâncias hormonais, alimentos, medicamentos, radiação, pesticidas, materiais dentários e substâncias químicas selecionadas em mulheres com câncer de mama diagnosticadas aos 35 anos de idade ou menos e em suas mães através de entrevistas com ambas.

Participação

A participação no estudo consistirá em fornecer dados pessoais sobre hábitos de vida, outros casos de câncer na família, características durante a evolução da gestação, após o nascimento e ao longo de sua vida, bem como em ceder uma amostra (10 ml) de sangue, retirada de uma veia do braço, para a realização de exames

laboratoriais que analisarão algumas das características genéticas, o que terá uma duração de aproximadamente 60 minutos.

Desconforto

Durante a entrevista a senhora (srta) não sentirá nenhum mal-estar físico e também não será exposta a nenhum risco para a sua saúde. Se a senhora (srta) der o consentimento para obter a amostra de sangue, esta será realizada com a devida assepsia, utilizando material descartável, procurando minimizar o desconforto passageiro durante a picada da agulha.

Benefícios esperados

As conclusões definidas no estudo podem esclarecer possíveis fatores de risco no câncer de mama em mulheres jovens permitindo melhorar os resultados de programas de prevenção e controle do câncer de mama neste grupo de mulheres no Brasil. Os resultados das análises laboratoriais realizados serão informados para conhecimento de cada participante tão logo estejam disponíveis.

Liberdade de recusar

A participação no estudo é totalmente voluntária tanto no fornecimento dos dados ou na amostra de sangue. Nenhum tipo de compensação ou remuneração será oferecido pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) ou pela Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP/FIOCRUZ).

Confidencialidade

Todas as informações neste estudo são confidenciais, uma vez que o questionário não poderá ser identificado. As pessoas que analisam as informações do questionário terão acesso somente a um número de identificação. O nome da senhora (srta) não será jamais identificado em relatórios ou publicações que eventualmente resultem do presente estudo.

Em caso de dúvidas

Caso tenha qualquer pergunta sobre esta pesquisa ou desejar ter outras informações, por favor, entre em contato na Escola Nacional de Saúde Pública, com o Dr. Sergio Koifman (tel: 2598-2634 ou 2598-2874) para qualquer esclarecimento.

A sua participação será bastante valiosa já que os resultados do estudo são importantes para o desenvolvimento de programas de prevenção no país.

Responda as perguntas a seguir, circulando a resposta SIM ou NÃO:

- | | | |
|--|------------|------------|
| 1. Você leu o termo de consentimento? | SIM | NÃO |
| 2. Foram respondidas todas as suas perguntas sobre o estudo? | SIM | NÃO |
| 3. Você se sente completamente esclarecida sobre o estudo? | SIM | NÃO |
| 4. Você concorda em fazer parte deste estudo? | SIM | NÃO |

Se você concorda em participar deste estudo, por favor, assine o seu nome abaixo.

Sua assinatura: _____

Assinatura do entrevistador: _____

Local e data: _____

ANEXO B.**Questionário**

Data da entrevista

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|

Hora do início da entrevista

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
|--|--|--|--|

Nome:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Matrícula:

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|

Qual a sua data de nascimento?

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|

História ocupacional

| Atividade | Duração |
|-----------|---------|
| | |
| | |
| | |
| | |

a)Vamos iniciar com algumas perguntas sobre a sua origem

A1. Qual o seu grau de instrução?

1 – analfabeta

2 – primeiro grau incompleto

3 – primeiro grau completo

4 – segundo grau incompleto

5 – segundo grau completo

6 – superior

A2. Etnia

1 – branca

2 – pardo/mulato

3 – negro

4 – índio

5 – outras

b) Agora vamos fazer algumas perguntas sobre as características do seu corpo.

B1. Qual a sua altura cm.

B2. Qual era o seu peso na época do diagnóstico/cirurgia kg .

B3. Qual era o seu peso aos 18 anos? kg.

B4 Cintura cm. Quadril cm.

c) Agora vamos fazer algumas perguntas sobre suas gestações.

C1. Você já engravidou alguma vez?

1 – Sim

2 – Não (ir para d)

preencher a tabela da página com as seguintes informações sobre todas as suas gravidezes (á termo, falsa gravidez, natimorto, abortamento, etc.) bem como o sexo das crianças.

- C2. Qual a sua idade quando da primeira gravidez?
- C3. Quantas foram as gravidezes a termo?
- C4. a) Quantos abortos ocorreram de forma espontânea?
- b) no total quantos abortos (espontâneos y provocados) foram realizados
- C5. Qual a sua idade quando do primeiro aborto?
- C6. Você já amamentou?
- 1 – sim 2 – não

Se a resposta é sim, preencher o seguinte:

- C7. Quanto tempo em meses você amamentou ? (soma de todos os filhos)
- C8. Em quantas lactações você usou medicamento para parar o aleitamento?

d) Agora vamos fazer algumas perguntas sobre suas menstruações.

- D1. Com que idade você menstruou pela primeira vez?
- D2. Com que idade seus ciclos se tornaram regulares?
- D3. Quantos dias duravam os seus ciclos?
- D4. Nas suas menstruações, os seus ciclos menstruais eram:
- 1 – sempre regulares
- 2 – algumas vezes irregulares
- 3 – sempre irregulares

D5. Você tem realizado alguma vez cirurgia de ovário?

1 – Sim 2 – Não

Se sim especificar _____

e) Agora vamos fazer algumas perguntas sobre o uso de pílulas anticoncepcionais ou outro tipo de hormônio que você já tenha usado.

E1. Você já fez uso de algum anticoncepcional oral ou injetável (pílulas anticoncepcionais ou injeções)?

1 – sim 2 – não (ir para f)

Se sim, para cada um anticoncepcionais usados preencher as informações pertinentes:

E2. Qual o nome comercial do produto?

(Nordette, Diane 35, Femiane, Triquilar, Microdiol, Trinordiol, Gynera)

E3. Com que idade você começou a tomar?

E4. Que idade você possuía quando parou de tomar esta pílula?

E5. Por quanto tempo você fez uso desta pílula ou da injeção?

| Nome da pílula anticoncepcional ou do contraceptivo injetável | código | Idade ao início | Idade ao término | Tempo de uso |
|---|--------|-----------------|------------------|--------------|
| | | | | meses |
| | | | | meses |
| | | | | meses |
| | | | | meses |

f) Agora nós gostaríamos de fazer algumas perguntas sobre certas doenças

Nós vamos fazer perguntas sobre certas doenças que você já poderá ter sofrido.

Alguma vez o seu médico já lhe informou sobre você ter tido algum dos problemas de mama que estão listados abaixo:

Sim Não

F1.Nódulo benigno

| | | |
|---------------|--------------------------|--------------------------|
| Fibroadenoma | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Lipoma | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Cisto de mama | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

F2.Mastite

Antes da doença atual, você já fez algum exame diagnóstico da mama com biopsia ou citopunção

F3.Doença fibrocística (displasia)

Agora nós gostaríamos de fazer algumas perguntas sobre certas doenças que possam ter ocorrido com familiares próximos (parentes de sangue)

F4. Quantos irmãos você tem (vivos ou mortos)?

F5. Quantas irmãs você tem (vivas ou mortas)?

F6. Quantos filhos você tem (vivos ou mortos)?

F7. Quantas filhas você tem (vivos ou mortos)?

F8.Diga-me se um médico alguma vez já disse a seu pai, mãe, irmãos, irmãs, tios, tias ou avós e também para seus filhos que eles eram obesos (gordos)

sim não

F9. Se sim, para cada um dos seus familiares você poderia me dizer:

- 1 – qual o parente
- 2 – o tipo de obesidade
- 3 – a idade que possuía no momento do diagnóstico

| <i>PARENTE</i> | <i>Tipo de obesidade</i> | idade |
|----------------|--------------------------|--------------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

F10. História familiar (anexo)

g) Agora vamos perguntar sobre vitaminas ou suplementos minerais

G1. Você já fez uso regularmente de suplementos vitamínicos contendo cálcio, vitamina D, vitamina E, fósforo, zinco ou selênio. [Anemiox B12, Calcigenol, Ferinsol, Elevit prenatal, Rubragil, Novofer]

1 – sim

2 – não (ir para a H)

G2. Se sim, diga em que faixa de idade foi feita esta utilização e qual o tempo de uso do suplemento:

- o nome do produto (medicamento)
- com que idade você começou a tomar e com qual parou de usar
- por quanto tempo você fez uso do medicamento

| Nome da vitamina ou suplemento mineral | Idade ao início | Idade ao término | Tempo de uso |
|---|------------------------|-------------------------|---------------------|
| | | | meses |
| | | | meses |
| | | | meses |

g) Nós gostaríamos de fazer algumas perguntas sobre os seus hábitos dietéticos e sobre ingestão de bebidas alcoólicas.

Você consumia com que frequência os alimentos contidos na relação que apresentamos a seguir:

- 1 – diariamente 2 – 3 a 4 vezes por semana 3 – 1 a 2 vezes por semana
4 – a cada quinze dias 5 – 1 a 2 vezes por ano 6 – nunca

| | Infância | adolescência | vida adulta |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| H1. frituras (batatas fritas, bolinhos, quibes, pasteis, etc.) ----- | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| H2. carnes vermelhas ----- | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| H3. carnes brancas ----- | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| H4. embutidos (salsichas, lingüiças, mortadela, presunto, carne enlatada) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| H5. laticínios (leite, yogurte, queijos, requeijão, etc) ----- | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| H6. gorduras | | | |
| H6.1 manteiga ----- | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| H6.2 margarina ----- | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| H6.3 óleo de soja ----- | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| H6.4 óleo de girasol, milho ----- | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| H6.5 banha de porco ----- | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| H7. hortalizas | | | |
| H7.1 verduras (folhasos, tomate, etc) ----- | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| H7.2 legumes (cenoura, beterraba, chuchu, etc) ----- | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| H8. raízes e tubérculos (batatas, mandioca, inhame, etc) ----- | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| H9. leguminosas (feijões, soja, lentilha, grau de bico, etc) ----- | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| H10. cereais | | | |
| H10.1 arroz ----- | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| H10.2 masas ----- | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| H10.3 pães ----- | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| H10.4 farinhas (mandioca, milho, etc) ----- | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| H11. frutas ----- | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| H12. refeições rápidas (hambúrguer, sanduíches, hot-dog) ----- | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| H13. refrigerantes ----- | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

H14. Você tem o hábito de ingerir bebidas alcoólicas?

1 – sim

2 – não (nunca)

Se sim, especificar abaixo o tipo e a quantidade que você ingere semanalmente dos seguintes produtos:

| | quantidade por semana |
|---|------------------------------------|
| H14.1 cerveja ou chope | copo (250 ml) <input type="text"/> |
| H14.2 whisky, cachaça, rum, vodka, conhaque | dose (50 ml) <input type="text"/> |
| H14.3 vinho | taça (100 ml) <input type="text"/> |
| H14.4 licor | dose (50 ml) <input type="text"/> |

i) Nós gostaríamos de lhe fazer algumas perguntas sobre seus hábitos de tabagista.

I1. Você já fumou: cigarro, charuto ou cachimbo, pelo menos uma vez por dia durante 3 meses ou mais?

1 – sim

2 – não (ir para a J)

I2. Com que idade você começou a fumar

I3. Com que idade você parou de fumar?

I4. Qual a quantidade consumida por dia? u / d

| Tipo de fumo utilizado | Idade ao início | Idade ao término | Quantidade por dia |
|------------------------|-----------------|------------------|--------------------|
| | | | |
| | | | |

j) Agora vamos fazer algumas perguntas sobre a atividade física desenvolvida ao longo da sua vida.

Como era sua atividade física em relação ao lazer e ao dia a dia comparada àquela das pessoas da sua idade.

J1. Da menarca aos 18 anos de idade: 1 – Muito menos ativa

2 – Menos ativa

- 3 – Mais ativa
4 – Muito mais ativa
- J2. Dos 18 anos ao diagnóstico:
- 1 – Muito menos ativa
2 – Menos ativa
3 – Mais ativa
4 – Muito mais ativa

E sobre a sua atividade no desenvolvimento das tarefas domésticas:

- 1 – sempre 2 – as vezes 3 – nunca
- J3. varrer/arrumar a casa diariamente
- J4. lavar roupa
- J5. carregar compras
- J6. lavar banheiros/cozinha

k) Agora vamos fazer algumas perguntas sobre possíveis contatos com alguns agentes físicos e químicos

K1. Quantas mamografias você realizou ao longo da vida ?

Antes Depois

K2. Você já fez algum tratamento com raios X (não inclui Rx de tórax, dentário, etc) no período compreendido entre a menarca e os 18 anos de idade?

1 – Sim 2 – Não

K3. Quantos Rx. de Tórax você realizou ao longo da vida?

1 – Nunca

2 – Menos de 03

3 – De 03 a 05

4 – Mais de 5

K4.Quantos Rx. dentários você fez na:

infância

adolescência

vida adulta

Durante sua vida adulta, nos últimos 10 anos antes do diagnóstico, você morou na proximidade de:

distancia

duração em anos

K6. Estação ou sub-estação de energia elétrica

distancia

duração em anos

K7. Transformador de energia elétrica (defronte á sua casa)

distancia

duração em anos

K8. Refinaria de petróleo

distancia

duração em anos

K9. Gasômetro

distancia

duração em anos

K10.Posto de gasolina

distancia

duração em anos

K11.Alguma indústria, se afirmativo indústria de que e a que distancia?

distancia

duração em anos

industria

Antes do diagnóstico da sua doença

K12. Você usava computador

tempo _____ hs

K13. Você usava microondas em casa tempo _____ hs

K14. Se você usava microondas
 1 – não se aplica
 2 – permanecia próxima ao aparelho de micro-ondas durante o funcionamento?
 3 – após o término do seu funcionamento, abria imediatamente a porta do aparelho?

K15. Você usava telefone celular? tempo _____ hs

K16. Você usava secador de cabelo? tempo _____ hs

K17. Você sabe nos informar se no seu ambiente de trabalho ou no seu domicílio (em razão de armazenamento) você manteve contato (exposição) a produtos químicos ou agentes físicos, como os da relação abaixo – no período até os seus 18 anos de idade e/ou durante a vida adulta.

Tempo de exposição 1 – até os 18 anos em anos
2 – na vida adulta
3 – ambos os períodos

| | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| K18/19 Tintas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| K20/21. Solventes (Varsol, Faísca, etc) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| K22/23. Cosméticos (cremes, baton, maquiagem) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| K24/25. Tinturas de cabelo, alisantes | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| K26/27. Gasolina, querosene | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| K28/29. Baterias | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| K30/31. Tecidos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| K32/33. Pesticidas agrotóxicos (dedetização) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| K34/35. Outros, especificar | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Você pode me informar sobre a frequência do uso em sua casa (ambiente doméstico) de produtos (dedetização) para extermínio de insetos, roedores, etc:

| | anualmente | esporadicamente | mensalmente | semanalmente | diariamente |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| K36. Até os 18 anos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| K37. Vida adulta | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

1). Porque você acha que desenvolveu a doença?

História Clínica

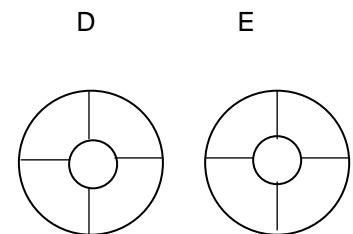
Motivo da consulta

- Dor Sim Não
- Tumor Sim Não
- Secreção Sim Não
- Retração da pele Sim Não

Tempo entre o aparecimento dos sintomas e a primeira consulta

Exame Físico

- Tumor palpável
Sim Não Tamanho cm



- Gânglios axilares Sim Não
Fixos Sim Não
- Galactorragia Sim Não

Exames Complementares

- Mamografia bilateral Sim Não
- Ultrassonografia mamária Sim Não
- Gammagrafia óssea Sim Não
- Citopunção com agulha fina Sim Não
- Biopsia Sim Não
Excisional Incisional Tru-cut

- Exame histopatológico

Tipo histológico _____

Grau histológico (Elston) _____

Grau nuclear

Receptores hormonais E/P

Tratamento

- | | | | | |
|------------------------------|-----|--------------------------|-----|--------------------------|
| • Cirurgia | Sim | <input type="checkbox"/> | Não | <input type="checkbox"/> |
| • Radioterapia | Sim | <input type="checkbox"/> | Não | <input type="checkbox"/> |
| • Quimioterapia | Sim | <input type="checkbox"/> | Não | <input type="checkbox"/> |
| • Hormônio terapia | Sim | <input type="checkbox"/> | Não | <input type="checkbox"/> |
| • Acompanhamento psicológico | Sim | <input type="checkbox"/> | Não | <input type="checkbox"/> |

Nome da Filha _____

ENTREVISTA A MÃE

Nome da mãe:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

A1. Qual a sua data de nascimento?

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|

A2. Etnia?

- 1 – branca
 - 2 – pardo/mulato
 - 3 – negra
 - 4 – índia
 - 5 – outras
-

A3. Qual o seu grau de instrução?

- 1 – analfabeta
 - 2 – primeiro grau incompleto
 - 3 – primeiro grau completo
 - 4 – segundo grau incompleto
 - 5 – segundo grau completo
 - 6 – superior
-

A4. Idade quando engravidou da sua filha presente

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

A5. Idade do pai quando engravidou da sua filha presente

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

b) Agora vamos fazer algumas perguntas sobre suas gestações.

B1. Quantas vezes a senhora engravidou?

B2. Qual a sua idade quando da primeira gravidez?

B3. Quantas foram as gravidezes a termo?

B4. a) quantos foram os abortos espontâneos?

b) quantos foram os abortos provocados?

B5. Qual a sua idade quando do primeiro aborto?

B6. A senhora já amamentou?

1 – Sim

2 – Não

B7. Quantas vezes amamentou?

B8. Quanto tempo em meses amamentou a sua filha presente?

B9. Em quantas lactações a senhora usou medicamento para parar o aleitamento?

B10. A senhora utilizou algum tipo de hormônio, antihistaminicos, anticoncepcionais ou fez tratamento para infertilidade antes da gravidez da sua filha presente

| Medicamento | Tempo de uso | idade |
|-------------|--------------|-------|
| | meses | |
| | meses | |

c) Nós gostaríamos de lhe fazer algumas perguntas sobre o pré-natal da sua filha presente

C1. A senhora fez pré-natal -----

Sim

Não

Quantas vezes

C2. Exames durante a gravidez (Papanicolau) -----

Sim

Não

C3. Recebeu durante a gestação

Vacinas

Sim

Não

Medicamentos

Sim

Não

| Medicamento | Tempo de uso |
|-------------|--------------|
| | meses |
| | meses |

A senhora apresentou durante a gravidez da filha presente

- C4. Ameaça de aborto Sim Não
- C5. Pré-eclampsia Sim Não
(pressão alta, inchaço e alteração na urina)
- C6. Polihidramios Sim Não
(muita água no útero)
- C7. Sofrimento fetal Sim Não
(circular de cordão,nasceu com mecônio)
- C8. Prematuridade Sim Não
(nasceu antes do tempo)
- C9. Posmaturidade Sim Não
(nasceu depois da data estabelecida)
- C10. Gemiparidade Sim Não
(nasceu mais de um filho na mesma gravidez)
- C11. Infecção genital Sim Não
- C12 Icterícia neonatal Sim Não

d) Agora nós gostaríamos de fazer algumas perguntas sobre certas doenças

Nós vamos fazer perguntas sobre certas doenças que a senhora já poderá ter sofrido antes da gravidez da sua filha presente.

- D1. Doenças tireóideas Sim Não

- D2. Diabetes Sim Não
- D3. Infecções genitais Sim Não
- D4. Malformações em outras gestações Sim Não
- D5. Morte súbita em outros filhos Sim Não
- D6. Natimortos de outras gestações Sim Não

e) Nós gostaríamos de lhe fazer algumas perguntas sobre os hábitos dietéticos que teve durante a gestação da sua filha presente

- 1 – diariamente 2 – 3 a 4 vezes por semana 3 – 1 a 2 vezes por semana
4 – a cada quinze dias 5 – 1 a 2 vezes por ano 6 – nunca

- E1. frituras (batatas fritas, bolinhos, quibes, pasteis.) -----
- E2. carnes vermelhas -----
- E3. carnes brancas -----
- E4. embutidos (salsichas, linguiças, mortadela, presunto, carne enlatada)-----
- E5. laticínios (leite, yogurte, queijos, requeijão, etc) -----
- E6. gorduras
- E6.1 manteiga -----
- E6.2 margarina -----
- E6.3 óleo soja, girasol, milho -----
- E6.4 banha de porco -----
- E7. legumes e leguminosas
- E7.1 verduras (folhasos, tomate, etc) -----
- E7.2 legumes (cenoura, beterraba, shushu, etc) -----
- E7.3 raízes e tubérculos (batatas, mandioca, inhame, etc) -----
- E7.4 leguminosas (feijões, soja, lentilha, grau de bico, etc) -----
- E8. frutas -----
- E9. cereais -----
- E10. refeições rápidas (hambúrguer, sanduíches, hot-dog) -----

A senhora tem o hábito de ingerir bebidas alcoólicas?

E11. Ingeriu bebidas alcoólicas durante a gestação da sua filha presente Sim Não

E12. Ingeriu antes bebidas alcoólicas da gestação da sua filha presente Sim Não

A senhora tem o hábito de fumar?.

E13. Fumou durante a gestação da sua filha presente Sim Não

E14. fumou antes da gestação da sua filha presente Sim Não

f) Agora vamos fazer algumas perguntas sobre possíveis contatos com alguns agentes físicos e químicos

F1. A senhora já fez algum tratamento que empregasse o uso da radiação ionizante no período compreendido entre a menarca e os 18 anos de idade?

1 – Sim

2 – Não

Durante a gravidez da sua filha presente a senhora morou na proximidade de:

F2. Linha de transmissão de energia elétrica distancia _____ 1 – Sim
2 – Não

F3. Estação ou sub-estação de energia elétrica distancia _____

F4. Transformador de energia elétrica (defronte á sua casa) distancia _____

F5. Refinaria de petróleo ou gasômetro distancia _____

F6. Posto de gasolina distancia _____

F7. Alguma indústria, se afirmativo indústria de que e a que distancia? _____

F8. Gostaríamos de saber se na gravidez da sua filha presente, no cômodo onde a senhora dormia existia e permanecia a Lâmpada acesa durante a noite

F9. A senhora sabe nos informar se no seu trabalho ou casa eram guardados.

Tempo de exposição

- 1 – até os 18 anos em anos
- 2 – na vida adulta
- 3 – ambos os períodos

| | | | |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| F10/11/12. Tintas | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| F12/13/14 Solventes (Varsol, Faísca, etc) | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| F15/16/17. Cosméticos (cremes,maquiagem) --- | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| F18/19/20. Tinturas de cabelo, alisantes | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| F21/22/23. Gasolina, querosene | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| F24/25/26. Baterias | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| F27/28/29. Pesticidas agrotóxicos | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

F30. A senhora pode me informar sobre a frequência do uso em sua casa (ambiente doméstico) de produtos (dedetização) para extermínio de insetos, roedores, etc.:

| | anualmente | esporadicamente | mensalmente | semanalmente | diariamente |
|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| F31. Até os 18 anos | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| F32. Vida adulta | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| F33. Gravidez da filha | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

F34. A senhora pode me informar se durante o período pré - concepcional e a gestação usou

F35. Tintura de cabelo e alisantes Sim Não
 Frequência

F36. Cremes de beleza na pele Sim Não
 Frequência

g) gostaríamos de conhecer acerca do parto da sua filha presente

G1. foi parto: vaginal cesariana

G2. Idade gestacional ao nascimento sem.

G3. peso ao nascimento gramas

G4. altura ao nascimento cm.

G5. Apgar ao nascimento

G6. Ordem de nascimento

G7. Data prevista do parto

Avaliação da entrevista

Duração da entrevista em minutos:

1. A colaboração e o interesse do participante foram:

- 1 – muito boa
- 2 – boa
- 3 – média
- 4 – ruim
- 5 – péssima

2. A credibilidade das informações é:

- 1 – muito boa
- 2 – boa
- 3 – média
- 4 – ruim
- 5 – péssima

3. Houve falta de atenção durante a entrevista?

- 1 – sim
- 2 – não

Se sim, descreva:

4. Houve a participação de uma pessoa próxima?

Se sim, quem: marido

filho

outro parente

outra pessoa

5. Dê sua impressão sobre a entrevista:

Hora de termino da entrevista

ANEXO C.

ID Nº _____


Tipo de familiar: (um familiar por linha)

- (1) mãe (3) irmã (5) filha (7) companheiro(a) (9) tia materna
 (2) pai (4) irmão (6) filho (8) próprio(a) paciente (10) tio materno
- (11) tia paterna (13) avó materna (15) avó paterna
 (12) tio paterno (14) avô materno (16) avô paterno


| | Tipo de Familiar | Vivo = 1 Morto = 2 | Idade morte Idade atual (se vivo) | Tumor | (1) sim (2) não (9) IGN | Tipo do tumor | Idade ao diagn. |
|----|------------------|-----------------------|---|-------|-------------------------------|---------------|-----------------|
| 1 | | | | | | CID ----'- | |
| 2 | | | | | | CID ----'- | |
| 3 | | | | | | CID ----'- | |
| 4 | | | | | | CID ----'- | |
| 5 | | | | | | CID ----'- | |
| 6 | | | | | | CID ----'- | |
| 7 | | | | | | CID ----'- | |
| 8 | | | | | | CID ----'- | |
| 9 | | | | | | CID ----'- | |
| 10 | | | | | | CID ----'- | |
| 11 | | | | | | CID ----'- | |
| 12 | | | | | | CID ----'- | |
| 13 | | | | | | CID ----'- | |
| 14 | | | | | | CID ----'- | |
| 15 | | | | | | CID ----'- | |

| | | | | | | | |
|----|--|--|--|--|--|------------|--|
| 16 | | | | | | CID ----'- | |
| 17 | | | | | | CID ----'- | |
| 18 | | | | | | CID ----'- | |
| 19 | | | | | | CID ----'- | |
| 20 | | | | | | CID ----'- | |
| 21 | | | | | | CID ----'- | |
| 22 | | | | | | CID ----'- | |
| 23 | | | | | | CID ----'- | |
| 24 | | | | | | CID ----'- | |
| 25 | | | | | | CID ----'- | |
| 26 | | | | | | CID ----'- | |
| 27 | | | | | | CID ----'- | |
| 28 | | | | | | CID ----'- | |
| 29 | | | | | | CID ----'- | |
| 30 | | | | | | CID ----'- | |
| 31 | | | | | | CID ----'- | |
| 32 | | | | | | CID ----'- | |
| 33 | | | | | | CID ----'- | |
| 34 | | | | | | CID ----'- | |
| 35 | | | | | | CID ----'- | |
| 36 | | | | | | CID ----'- | |
| 37 | | | | | | CID ----'- | |
| 38 | | | | | | CID ----'- | |

ANEXO D.



Fundação Oswaldo Cruz
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
Comitê de Ética em Pesquisa



Rio de Janeiro, 06 de julho de 2005.

Parecer N° 61/04
CAAE: 0001.6.007.031-05

Título do Projeto: "Fatores de risco associados a câncer de mama em mulheres jovens no Rio de Janeiro: estudo caso-controlê"

Classificação no Fluxograma: Grupo III

Pesquisador Responsável: Guillermo Patricio Ortega Jácome

Orientador: Sérgio Koifman

Instituição onde se realizará: Inca, Promater, Ensp/FIOCRUZ


Tipo do projeto: Projeto de Tese de Doutorado em Saúde Pública/ENSP

Data de recebimento no CEP-ENSP: 21 / 06 / 2005

Data de apreciação: 06 / 07 / 2005

O projeto "Factores de riesgo asociados a câncer de mama em mujeres jovens en Rio de Janeiro: estudo caso-controlê", do pesquisador Guillermo Patricio Ortega Jácome foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública e considerado aprovado.

Parecer do CEP: Aprovado


PROF. SERGIO REGO
Presidente do Comitê de
Ética em Pesquisa
CEP-ENSP