

# Comparação do perfil imunohistoquímico entre mulheres com câncer de mama maiores de 40 e menores de 40 anos\*

## *Comparison of the immunohistochemical profile between women with breast cancer over 40 and under 40 years old*

Thales Müller Silvério Alves<sup>1</sup>, Rodrigo Justi Nogueira<sup>2</sup>, Tony Maronesi Bagio<sup>3</sup>, Mário Jefferson Quirino Louzada<sup>4</sup>, Paulo Gil Katsuda<sup>5</sup>, Deolino João Camilo-Júnior<sup>6</sup>, José Cândido Caldeira Xavier-Júnior<sup>7</sup>

Alves TMS, Nogueira RJ, Bagio TM, Louzada MJQ, Katsuda PG, Júnior DJC, Júnior JCCX. Comparação do perfil imunohistoquímico entre mulheres com câncer de mama com mais de 40 anos e menos de 40 anos / *Comparison of the immunohistochemical profile between women with breast cancer over 40 and under 40 years old*. Rev Med (São Paulo). 2024 mar.-abr.;103(2):e-210544.

**RESUMO:** Objetivo: Comparar os perfis imunohistoquímicos, incluindo marcadores substitutos da classificação molecular e descobertas histológicas de carcinomas mamários, de mulheres com menos e mais de 40 anos de idade. Métodos: Este foi um estudo observacional, quantitativo e retrospectivo baseado em dados do Instituto de Patologia de Araçatuba (IPAT), localizado no interior do estado de São Paulo, Brasil. Foram revisados os relatórios de patologia obtidos por biópsia ou excisão cirúrgica entre 1º de janeiro de 2017 e 30 de junho de 2020 (42 meses). Apenas carcinomas ductais e lobulares foram analisados histologicamente. Idade, subtipo molecular e dados imunohistoquímicos do receptor de estrogênio, receptor de progesterona, Her-2 e Ki-67 ( $< 20\% \times \geq 20\%$ ) foram avaliados. Os espécimes foram divididos em dois grupos de acordo com a idade da paciente no momento do diagnóstico ( $\leq 40$  anos  $\times > 40$  anos). Resultados: Não houve diferença significativa entre os dois grupos etários em relação ao receptor hormonal, avaliação do HER-2, ou classificação histológica (ductal  $\times$  lobular). No entanto, houve uma associação entre o grupo de mulheres mais jovens e um índice de Ki-67 mais elevado ( $p = 0,015$ ). No grupo de mulheres com 40 anos de idade ou menos, metade dos casos foram classificados como Luminal B, HER-2 negativo, e 19% foram triplamente negativos. No grupo de mulheres com mais de 40 anos, 45% eram Luminal B, HER-2 negativo, 21% eram Luminal A, e apenas 13% eram triplo-negativos. Conclusão: A frequência do câncer da mama entre as mulheres jovens não é pequena e essa população tende a apresentar índices de Ki-67 mais elevados.

**PALAVRAS-CHAVE:** Neoplasias da mama; Carcinoma Ductal de mama; Carcinoma Lobular; Programas de Rastreamento.

**ABSTRACT:** Objective: To compare immunohistochemical profiles, such as surrogate molecular classifications of breast carcinomas and histological findings, among women under and over 40 years of age. Methods: This was an observational, quantitative, and retrospective study based on data from the Instituto de Patologia de Araçatuba (IPAT), located in the countryside of the state of São Paulo, Brazil. Pathology reports from biopsy or surgical excision recorded between January 1, 2017, and June 30, 2020 (42 months) were reviewed. Only ductal and lobular carcinomas were histologically analyzed. Age, histological subtype, and immunohistochemical data of estrogen receptor, progesterone receptor, Her-2 and Ki-67 ( $< 20\% \times \geq 20\%$ ) were analyzed. Specimens were categorized into two groups based on patient age at diagnosis ( $\leq 40$  years vs.  $> 40$  years). Results: There was no significant difference between the two age groups regarding hormone receptor, Her-2 evaluation, or histological classification (ductal vs. lobular). Nevertheless, breast cancer in younger women was associated with a higher Ki-67 index ( $p = 0.015$ ). In the group aged 40 years and younger, half of the cases were classified as Luminal B-like, Her-2 negative, and 19% were triple-negative. For women over 40 years old, 57% were classified as luminal B-like, Her-2 negative, 9% were luminal A-like, and only 13% were triple-negative. Conclusion: The frequency of breast among young woman is substantial, and they tend to exhibit higher Ki-67 indexes.

**KEY WORDS:** Breast Carcinoma; Mammary Ductal Carcinoma; Lobular Carcinoma; Mass Screening.

\* O presente trabalho teve seus resultados apresentados no formato de poster no 33º Congresso Brasileiro de Patologia e 26º Congresso Brasileiro de Citologia, realizado em Foz do Iguaçu, Paraná, no período de 03 a 06 de Agosto de 2022 com o título "Comparação dos achados anatomopatológicos e da classificação molecular aproximada dos carcinomas mamários das mulheres com 40 anos ou menos versus mulheres com idade superior a 40 anos".

1. Médico formado pelo Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium (UniSALESIANO), Faculdade de Medicina, Araçatuba, São Paulo, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8228-3499>. E-mail: [thalesmullersa@gmail.com](mailto:thalesmullersa@gmail.com)
2. Médico formado pelo Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium (UniSALESIANO), Faculdade de Medicina, Araçatuba, São Paulo, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4418-4668>. E-mail: [rodrigo\\_justi@hotmail.com](mailto:rodrigo_justi@hotmail.com)
3. Médico formado pelo Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium (UniSALESIANO), Faculdade de Medicina, Araçatuba, São Paulo, Brasil. Médico Residente de Clínica Médica na Santa Casa de Misericórdia de Araçatuba (SCMA), Araçatuba, São Paulo, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9093-7125>. E-mail: [tonymaronesi@gmail.com](mailto:tonymaronesi@gmail.com)
4. Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium (UniSALESIANO), Faculdade de Medicina, Araçatuba, São Paulo, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5744-2235>. E-mail: [mario\\_louzada@yahoo.com.br](mailto:mario_louzada@yahoo.com.br)
5. Médico mastologista da Clínica Ginecológica Katsuda, Araçatuba, São Paulo, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9076-1792>. E-mail: [gilkatsuda@uol.com.br](mailto:gilkatsuda@uol.com.br)
6. Médico patologista do Instituto de Patologia de Araçatuba (IPAT), Araçatuba, São Paulo, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2980-1368>. E-mail: [deocal@bol.com.br](mailto:deocal@bol.com.br)
7. Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium (UniSALESIANO), Araçatuba, São Paulo, Brasil. Médico patologista do Instituto de Patologia de Araçatuba (IPAT), Araçatuba, São Paulo, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-419X>. E-mail: [josecandidojr@yahoo.com.br](mailto:josecandidojr@yahoo.com.br)

**Endereço para correspondência:** Tony Maronesi Bagio. Rodovia Senador Teotônio Vilela, 3821, Alvorada, Araçatuba, São Paulo, 16016-500.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma doença heterogênea e multifocal. De acordo com dados do GLOBOCAN 2020, o câncer de mama feminino é o tipo de câncer mais diagnosticado, representando 11,7% de todos os casos. A sua incidência é de aproximadamente 2,3 milhões de casos em ambos os sexos e em todas as faixas etárias. Em termos de mortalidade, o câncer de mama ocupa o quinto lugar entre todos os tipos de câncer, causando 6,9% dos óbitos, o que equivale a aproximadamente 685 mil óbitos<sup>1</sup>. Mulheres em países em desenvolvimento apresentam uma taxa de mortalidade 17% maior em comparação com mulheres dos países desenvolvidos (15,0 e 12,8 por 100.000, respectivamente)<sup>1</sup>. Segundo o Instituto Nacional do Câncer, mais de 66 mil novos casos de câncer de mama foram registrados no Brasil em 2020, representando uma taxa de incidência ajustada de 43,74 casos por 100 mil mulheres<sup>2</sup>. Tradicionalmente, o câncer de mama é uma doença rara entre mulheres jovens (com menos de 40 anos de idade), já que a maioria dos casos ocorre após os 50 anos de idade<sup>2</sup>.

Conforme a quinta edição da Classificação de Tumores da Organização Mundial da Saúde (OMS), existem quatro tipos moleculares primários de carcinoma de mama: Luminal A, Luminal B (HER-2-negativo ou HER-2-positivo), receptor do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2)-positivo e triplo negativo<sup>3</sup>. A OMS recomenda a utilização de um painel imunohistoquímico para definir subtipos de câncer de mama invasivo, conforme adotado pelo Painel de Especialistas da 13ª Conferência Internacional sobre Câncer de Mama de St. Gallen (2013). Este painel é baseado na expressão de ER, PR, ERBB2 (HER-2) e Ki-67, com confirmação de hibridização *in situ* quando apropriado<sup>3</sup>. O subtipo Luminal A é o mais comum, representando aproximadamente 50%–60% dos casos<sup>3-5</sup> e demonstrando altas taxas de sobrevivência e recorrência<sup>3-5</sup>. O subtipo Luminal B representa 10% a 20% dos casos e apresenta um padrão mais agressivo, maior grau histológico, maior proliferação e piores resultados em comparação com o Luminal A. Esse subtipo também apresenta alta taxa de recorrência e de metástase, afetando principalmente ossos e fígado<sup>3-5</sup>. O subtipo HER-2 representa 15% de todos os carcinomas de mama e é morfológicamente caracterizado por alta proliferação, com 75% demonstrando alto grau histológico e 40% exibindo mutação somática no gene p53<sup>3,4</sup>. O subtipo triplo negativo é mais prevalente entre mulheres jovens e está associado a resultados piores em comparação com outros subtipos<sup>3,6</sup>.

No Brasil, o Ministério da Saúde indica a mamografia de rastreamento para mulheres de 50 a 69 anos de idade, uma vez a cada dois anos<sup>7</sup>. A justificativa é que as mamografias podem acarretar mais danos do que benefícios em mulheres mais jovens<sup>7</sup>. O risco de morte associada ao rastreamento nesta faixa etária é semelhante ao possível benefício. Entre os 50 e 59 anos, o equilíbrio entre os riscos e benefícios do rastreamento é delicado, mas provavelmente favorável. Já entre os 60 e 69 anos, os benefícios são provavelmente positivos e os melhores dentre essas faixas etárias<sup>7</sup>. Entretanto, o Colégio Brasileiro de Radiologia, em conjunto com a Sociedade Brasileira de Mastologia e a Federação Brasileira das Associações de

Ginecologia e Obstetrícia, recomendam iniciar o rastreamento com mamografia a partir dos 40 anos para possibilitar o diagnóstico precoce e reduzir a mortalidade<sup>8</sup>. A Sociedade Americana de Oncologia recomenda mamografia de rastreamento anual entre 45 e 54 anos de idade e bienal a partir dos 55 anos<sup>9</sup>. As diretrizes europeias recomendam o rastreamento com mamografia para mulheres entre 50 e 69 anos<sup>10</sup>. Na Coreia do Sul, a mamografia de rastreamento bienal é recomendada para mulheres de 40 a 69 anos. A partir dos 70 anos o rastreamento é recomendado de acordo com risco individual e a preferência das mulheres<sup>11</sup>. As diretrizes japonesas recomendam rastreamento com mamografia sem exame clínico das mamas para mulheres de 40 a 74 anos<sup>12</sup>. Não há recomendações para rastreamento em mulheres com menos de 40 anos.

Apesar de programas de rastreamento não incluírem mulheres mais jovens, em 2008, a American Cancer Society informou que 182.460 mulheres foram diagnosticadas com câncer de mama nos Estados Unidos. Dessas, 40% estavam na faixa dos 40 anos, 20% na faixa dos 30 anos e 2% na faixa dos 20 anos<sup>13</sup>. O Programa Nacional de Registro de Câncer de Mama da Federação Turca de Sociedades de Doenças da Mama registrou 19.503 casos de câncer de mama de 2005 a 2017, dos quais 16,6% ocorreram em mulheres com menos de 40 anos<sup>14</sup>. Nesse contexto, o objetivo deste estudo é comparar os perfis imunohistoquímicos, incluindo marcadores substitutos da classificação molecular e descobertas histológicas de carcinomas mamários, de mulheres com menos e mais de 40 anos de idade.

## MÉTODOS

Este foi um estudo observacional, quantitativo e retrospectivo baseado em dados do Instituto de Patologia de Araçatuba (IPAT), localizado no interior do estado de São Paulo, Brasil. Foram analisados relatórios de patologia obtidos por biópsia ou excisão cirúrgica (149 biópsias e 222 excisões) entre 1º de janeiro de 2017 e 30 de junho de 2020 (42 meses). Apenas dados de lesões primárias malignas da mama feminina foram incluídos. Hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) foi realizada sempre que necessário. Espécimes masculinos, metástases, lesões benignas, carcinomas *in situ*, resultados moleculares inconclusivos para o status do oncogene HER-2, espécimes em que o FISH não foi realizado quando indicado e casos relacionados à síndrome do câncer hereditário e carcinoma papilífero da mama foram excluídos devido à sua alta complexidade. Apenas carcinomas lobulares e ductais foram analisados histologicamente. Idade, subtipo molecular e dados imunohistoquímicos do receptor de estrogênio, receptor de progesterona, HER-2 e Ki-67 (<20% x ≥20%) foram analisados de acordo com protocolos internacionais. As amostras em parafina foram submetidas à análise imunohistoquímica para ER (Clone: EP1; pré-diluído pronto para uso), PR (Clone: PgR636; pré-diluído pronto para uso) HER-2 (Clone: Policlonal, diluição 1:200) e Ki-67 (Clone: MIB-1; pré-diluído e pronto para uso) de acordo com os protocolos do fabricante do Dako® Immunohistochemistry Autostainer Plus. Controles internos e externos positivos e negativos foram utilizados. As seções foram avaliadas por dois patologistas, que determinaram o nível de

positividade dos marcadores. As amostras foram categorizadas em dois grupos com base na idade da paciente no momento do diagnóstico ( $\leq 40$  anos vs.  $> 40$  anos). Os casos foram submetidos à classificação molecular aproximada de acordo com as diretrizes da OMS<sup>3</sup>. Dados absolutos e relativos (%) foram considerados. Para análise das associações estatísticas nos dois grupos, o valor de p foi calculado com intervalo de confiança de 95%, e o teste exato de Fisher foi empregado para derivá-lo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de nossa instituição, sob o número de aceite CAAE: 36593120.0.0000.5379.

## RESULTADOS

Foram analisadas 329 amostras de mulheres com idade superior a 40 anos e 42 amostras de mulheres com 40 anos ou menos, totalizando 371 amostras. A positividade para o receptor de estrogênio foi de 74% no grupo com idade  $\leq 40$  anos, e 79% no grupo com idade  $> 40$  anos. Ambos os grupos exibiram aproximadamente 62% de positividade para o receptor de progesterona. A positividade para HER-2 foi de 76% no grupo  $\leq 40$  anos e 73% no grupo  $> 40$  anos. Não

houve diferenças significativas entre os grupos em relação aos receptores hormonais, status do HER-2 ou subtipo histológico (Tabela 1). Os dados relacionados ao Ki-67 indicaram que todos os tumores de mulheres com menos de 40 anos ultrapassaram o ponto de corte ( $p = 0,015$ ). No grupo de mulheres com 40 anos ou menos, mais da metade dos casos foram classificados como Luminal B, HER-2 negativo e 19% foram classificados como triplo-negativos. No grupo de mulheres com mais de 40 anos, 57% dos casos foram classificados como Luminal B, HER-2 negativo, 9% como Luminal A e apenas 13% como triplo-negativas. A média de idade dos subtipos moleculares variou de 57 a 62 anos, com desvio padrão (DP) variando de 13 a 16,3. Não foi observada diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,197$ ) na análise das faixas etárias e subtipos moleculares do câncer de mama. Todos esses dados são apresentados na Tabela 2. Em relação à intensidade do HER-2, 38 casos apresentaram escore HER-2 2+, com sete deles no grupo  $\leq 40$  anos e 31 no grupo  $> 40$  anos. No grupo de mulheres mais jovens, apenas duas amostras apresentaram amplificação quando analisadas pelo método FISH, enquanto na faixa etária mais avançada, 19 amostras apresentaram amplificação.

**Tabela 1** - Distribuição dos marcadores imunohistoquímicos por idade com análise estatística

Marcadores		Idade		p-value
		$\leq 40$ anos	$> 40$ anos	
Receptor de estrogênio	Positivo	31 (73,8%)	261 (79,3%)	0,410
	Negativo	11 (26,2%)	68 (20,7%)	
Receptor de progesterona	Positivo	26 (61,9%)	206 (62,6%)	0,929
	Negativo	16 (38,1%)	123 (37,4%)	
Ki-67	$\geq 20$	42 (100%)	288 (87,5%)	0,015
	$<20$	0 (0%)	41 (12,5%)	

**Tabela 2** - Distribuição do subtipo molecular de câncer de mama por idade

Subtipo molecular		$\leq 40$ anos	$> 40$ anos	Média	DP	p-value
Luminal A	ER+, PR+, HER-2- e KI-67 baixo	0	30 (9%)	61,8	13,01	0,197
Luminal B e HER-2 negativo	ER+, HER-2- e KI-67 alto e/ou PR-	24 (57,2%)	185 (57%)	59,6	14,98	
Luminal B e HER-2 positivo	ER+, HER-2+, KI-67 qualquer e PR+/-	6 (14,3%)	46 (14%)	57,2	14,6	
Grupo HER-2	ER-, PR- e HER-2 +	4 (9,5%)	24 (7%)	58,7	16h37	
Triplo-negativo	ER-, PR- e HER-2 -	8 (19%)	44 (13%)	59,8	15,01	
Total		42	329			

## DISCUSSÃO

Na população do presente estudo, a prevalência de carcinoma de mama entre mulheres com menos de 40 anos

de idade não foi pequena, apesar de essa faixa etária não ser o público-alvo dos programas de rastreamento ao redor do mundo<sup>7,9-11</sup>.

A análise dos subtipos moleculares revelou uma maior

incidência de tripla negatividade no grupo com idade  $\leq 40$  anos, além de um perfil mais agressivo, menores níveis do subtipo Luminal A, e um subtipo mais indolente. Independentemente da idade, o subtipo mais prevalente foi Luminal B, HER-2 negativo. Esses resultados contrastam com os da OMS, que apontam o subtipo Luminal A como o mais prevalente. Há poucos estudos na literatura brasileira abordando a epidemiologia desse tumor, e a verdadeira prevalência e os subtipos moleculares do câncer de mama entre as mulheres brasileiras permanecem desconhecidos<sup>15,16</sup>.

Existem diversos estudos na literatura detalhando o perfil do carcinoma de mama<sup>17-21</sup>. Todos eles demonstram baixos percentuais de diagnóstico de câncer de mama entre mulheres com menos de 40 anos<sup>17-21</sup>. Cortet et al. e Ushimado et al. relataram altos percentuais de positividade para receptores de estrogênio e progesterona<sup>17,21</sup>, o que se alinha com os achados do presente estudo. O carcinoma ductal foi evidenciado como o subtipo histológico predominante em todas as populações<sup>17-21</sup>. O carcinoma lobular apresentou prevalências significativamente baixas em todos os estudos, com apenas uma pesquisa relatando uma prevalência acima de 5%<sup>19</sup>. Os estudos apresentaram discrepâncias quanto à classificação molecular. Três estudos indicaram prevalência do subtipo molecular Luminal-A<sup>17,18,21</sup> e dois relataram prevalência de Luminal-B<sup>19,20</sup>. Apenas um estudo indicou o subtipo Luminal-B HER-2 negativo como o mais prevalente<sup>20</sup>, assim como encontrado no presente estudo. Apenas dois estudos avaliaram a classificação molecular em pacientes com menos de 40 anos<sup>20,21</sup>. Em concordância com o presente estudo, Ushimado et al. constataram que o subtipo Luminal-B HER-2 negativo foi o mais prevalente nessa faixa etária<sup>21</sup>. Jain et al. constataram que os dois subtipos mais prevalentes nessa faixa etária eram os mesmos achados no presente estudo; porém, seus resultados indicaram os tumores triplo-negativos como os mais comuns, seguidos por Luminal-B HER-2 negativo (24% e 20% respectivamente)<sup>20</sup>.

Existem poucos estudos avaliando a sobrevivência de mulheres com diagnóstico de carcinoma de mama antes dos 40 anos<sup>22-24</sup>. Dois estudos demonstraram que mulheres com 40 anos ou menos enfrentam maior risco de morte por câncer de mama dos subtipos moleculares Luminal A e Luminal B<sup>22,23</sup>. Um estudo indicou piores resultados para o câncer triplo-negativo, resultados moderados para os subtipos Luminais, e ausentes para o subtipo HER-2<sup>24</sup>. Partridge et al. também não encontraram resultados negativos em pacientes com menos de 40 anos e diagnóstico molecular de HER-2. Kim et al. identificaram fatores de mau prognóstico nessa faixa etária, como baixo grau histológico, expressão negativa de ER e níveis mais elevados de PR em

comparação com pacientes mais velhas<sup>23</sup>. Além disso, Partridge et al. demonstraram que as maiores taxas de mortalidade em cada subtipo molecular ocorreram em mulheres diagnosticadas com idade  $\leq 40$  anos, indicando o subtipo triplo negativo como o mais letal<sup>22</sup>. Esses achados demonstram que programas de saúde pública devem discutir os resultados negativos e as taxas elevadas de câncer de mama entre mulheres com menos de 40 anos.

Diversos estudos discutem os fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama em mulheres jovens<sup>13,25-27</sup>. Dentre os fatores não modificáveis, a maioria dos estudos cita um histórico familiar positivo para câncer de mama como um fator de risco primário<sup>13,25-27</sup>. Contudo, alguns estudos indicam que mulheres de ascendência africana apresentam maiores taxas de incidência de câncer de mama na juventude do que mulheres de outras etnias<sup>26,28</sup>. Quanto aos fatores de risco modificáveis, todos os estudos destacam sedentarismo, abuso de álcool, obesidade e nuliparidade<sup>13,25-27</sup>. A falta de amamentação também foi apontada como fator de risco em alguns artigos<sup>25-27</sup>. O uso prolongado de contraceptivos orais continua sendo tema de debate<sup>26</sup>. Embora alguns estudos sugiram um aumento na incidência de câncer de mama em mulheres jovens que utilizam contraceptivos orais, particularmente durante períodos prolongados<sup>25,26,29,30</sup>, outros estudos demonstram resultados divergentes<sup>26,31</sup>.

Este estudo tem algumas limitações, já que foi realizado apenas em uma instituição e envolveu um número limitado de amostras. No entanto, nossos resultados podem contribuir para a consolidação dos dados nacionais e internacionais relacionados a esta faixa etária, dada a significativa incidência de casos de carcinoma de mama em mulheres com menos de 40 anos. Além disso, uma compreensão adequada da epidemiologia destes tumores pode influenciar políticas de saúde pública, levando a aprimoramentos nos métodos de rastreamento e a diagnósticos mais rápidos, e consequentemente resultando em desfechos mais positivos.

## CONCLUSÃO

Embora essa faixa etária não seja incluída em programas de rastreamento nacionais ou internacionais, a incidência de câncer de mama em mulheres com menos de quarenta anos de idade é significativa. Em relação ao perfil molecular, esses carcinomas diferem daqueles encontrados em mulheres mais velhas, apresentando maior índice de proliferação celular e predomínio dos subtipos Luminal-B HER-2 negativo e triplo-negativo.

**Apoio financeiro:** Nenhum.

**Conflito de interesses:** Os autores declaram não haver conflito de interesses.

**Contribuição dos autores:** Thales Müller Silvério Alves: concepção e planejamento do estudo; concepção e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito. Rodrigo Justi Nogueira: concepção e planejamento do estudo; concepção e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito. Tony Maronesi Bagio: concepção e planejamento do estudo; concepção e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito. Mário Jefferson Quirino Louzada: Análise estatística dos dados coletados; aprovação da versão final do manuscrito. Paulo Gil Katsuda: Fornecimento de dados de pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito. Deolino João

Camilo-Júnior: Fornecimento de dados da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito. José Cândido Caldeira Xavier-Júnior: Orientador da pesquisa; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

## REFERÊNCIAS

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021;71(3):209–49. Doi: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21660>
- Instituto Nacional do Câncer (Brasil). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer, 2020. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2).
- Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2012;38(6):698-707. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.11.005>
- Vasconcelos I, Hussainzada A, Berger S, Fietze E, Linke J, Siedentopf F, et al. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *Breast* [Internet]. 2016;29:181-5. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2016.07.016>
- Deus Moura R, Carvalho FM, Bacchi CE. Breast cancer in very young women: Clinicopathological study of 149 patients ≤25 years old. *Breast* [Internet]. 2015;24(4):461-7. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2015.04.002>
- Ministério da Saúde. Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil. Rio de Janeiro. Instituto Nacional do Câncer. [https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/diretrizes\\_deteccao\\_precoce\\_cancer\\_mama\\_brasil.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/diretrizes_deteccao_precoce_cancer_mama_brasil.pdf).
- Urban LABD, Chala LF, Bauab S di P, Schaefer MB, Dos Santos RP, Maranhão NM de A, et al. Breast cancer screening: updated recommendations of the Brazilian College of Radiology and Diagnostic Imaging, Brazilian Breast Disease Society, and Brazilian Federation of Gynecological and Obstetrical Associations. *Radiol Bras* [Internet]. 2017;50(4):244-9. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2017-0069>
- Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih Y-CT, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society: 2015 Guideline update from the American cancer society. *JAMA* [Internet]. 2015;314(15):1599-614. Doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.12783>
- Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol* [Internet]. 2008;19(4):614-22. Doi: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdm481>
- Lee EH, Park B, Kim N-S, Seo H-J, Ko KL, Min JW, et al. The Korean guideline for breast cancer screening. *J Korean Med Assoc* [Internet]. 2015;58(5):408. Doi: <http://dx.doi.org/10.5124/jkma.2015.58.5.408>
- Hamashima C, Japanese Research Group for the Development of Breast Cancer Screening Guidelines, Hamashima C C, Hattori M, Honjo S, Kasahara Y, et al. The Japanese guidelines for breast cancer screening. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2016;46(5):482-92. Doi: <http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyw008>
- Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol* [Internet]. 2009;36(3):237-49. Doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2009.03.001>
- Özmen V, Özmen T, Dođru V. Breast cancer in Turkey; An analysis of 20.000 patients with breast cancer. *Eur J Breast Health* [Internet]. 2019;15(3):141-6. Doi: <http://dx.doi.org/10.5152/ejbh.2019.4890>
- Moraes AB de, Zanini RR, Turchiello MS, Riboldi J, Medeiros LR de. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2006;22(10):2219-28. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2006001000028>
- Schneider IJC, d'Orsi E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2009;25(6):1285-96. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2009000600011>
- Cortet M, Bertaut A, Molinié F, Bara S, Beltjens F, Coutant C, et al. Trends in molecular subtypes of breast cancer: description of incidence rates between 2007 and 2012 from three French registries. *BMC Cancer* [Internet]. 2018;18(1). Doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-018-4080-8>
- Pandit P, Patil R, Palwe V, Gandhe S, Patil R, Nagarkar R. Prevalence of molecular subtypes of breast cancer: A single institutional experience of 2062 patients. *Eur J Breast Health* [Internet]. 2020;16(1):39-43. Doi: <http://dx.doi.org/10.5152/ejbh.2019.4997>
- Sharma JD, Khanna S, Ramchandani S, Kakoti LM, Baruah A, Mamidala V. Prevalence of molecular subtypes of breast carcinoma and its comparison between two different age groups: A retrospective study from a tertiary care center of northeast India. *South Asian J Cancer* [Internet]. 2021;10(4):220-4. Doi: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1731905>
- Jain S, Narang V, Jain K, Paul D, Singh J, Sohi AS, et al. Prevalence of molecular subtypes in operated cases of breast cancer and its clinicopathological correlation: A single institute study from a tertiary cancer centre in north India. *Indian J Surg Oncol* [Internet]. 2021;12(3):538-44. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s13193-021-01374-w>
- Ushimado K, Kobayashi N, Hikichi M, Tsukamoto T, Kuroda M, Utsumi T. Differences in clinicopathologic features and subtype distribution of invasive breast cancer between women older and younger than 40 years. *Fujita Med J* [Internet]. 2019;5(4):92-7. Doi: <http://dx.doi.org/10.20407/fmj.2019-001>
- Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong Y-N, Edge SB, et al. Subtype-dependent relationship between young age at diagnosis and breast cancer survival. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016;34(27):3308-14. Doi: <http://dx.doi.org/10.1200/>

jco.2015.65.8013

23. Kim NH, Bang HW, Eom YH, Choi SH. The different prognostic impact of age according to individual molecular subtypes in breast cancer. *Ann Surg Treat Res* [Internet]. 2022;103(3):129-44. Doi: <http://dx.doi.org/10.4174/astr.2022.103.3.129>
24. Liedtke C, Rody A, Gluz O, Baumann K, Beyer D, Kohls E-B, et al. The prognostic impact of age in different molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2015;152(3):667-73. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-015-3491-3>
25. Velentgas P, Daling JR. Risk factors for breast cancer in younger women. *J Natl Cancer Inst Monogr* [Internet]. 1994;(16):15-24.
26. Daly AA, Rolph R, Cutress RI, Copson ER. A review of modifiable risk factors in young women for the prevention of breast cancer. *Breast Cancer* (Dove Med Press) [Internet]. 2021;13:241-57. Doi: <http://dx.doi.org/10.2147/BCTT.S268401>
27. Yeo W, Lee H-M, Chan A, Chan EY, Chan MC, Chan K-W, et al. Risk factors and natural history of breast cancer in younger Chinese women. *World J Clin Oncol* [Internet]. 2014;5(5):1097-106. Doi: <http://dx.doi.org/10.5306/wjco.v5.i5.1097>
28. Joslyn SA, Foote ML, Nasseri K, Coughlin SS, Howe HL. Racial and ethnic disparities in breast cancer rates by age: NAACCR Breast Cancer Project. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2005;92(2):97-105. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-005-2112-y>
29. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* [Internet]. 1996;347(9017):1713-27. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90806-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90806-5)
30. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(23):2228-39. Doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1700732>
31. Westhoff CL, Pike MC. Hormonal contraception and breast cancer. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;219(2):169.e1-169.e4. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.03.032>

Recebido: 12.04.2023

Aceito: 14.05.2024