

ESTUDO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DO CÂNCER DE MAMA DE MULHERES OPERADAS NO HOSPITAL ESCOLA ÁLVARO ALVIM (HEAA) NO MUNICÍPIO DE CAMPOS DOS GOYTACAZES-RJ

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL SURVEY OF BREAST CANCER IN WOMEN SURGICALLY TREATED AT THE HOSPITAL ESCOLA ÁLVARO ALVIM (HEAA) IN THE CITY OF CAMPOS DOS GOYTACAZES-RJ

Autores: Dib Abdalla Chacur¹, Abdalla Dib Chacur²

1 - Professor Titular de Ginecologia da Faculdade de Medicina de Campos (FMC). Chefe do serviço de Ginecologia e Mastologia do Hospital Escola Álvaro Alvim.

2 - Coordenador do Curso de Pós-graduação da FMC. Professor da Disciplina de Ginecologia da FMC

Instituição: Disciplina de Clínica Ginecológica da Faculdade de Medicina de Campos

Serviço de Ginecologia e Mastologia do Hospital Álvaro Alvim

Resumo

Objetivo: Avaliar os aspectos clínicos e epidemiológicos do Câncer de Mama nas pacientes operadas no Serviço de Ginecologia e Mastologia do HEAA.

Método: Realizamos o levantamento dos dados de 236 pacientes operadas no HEAA entre 1998 e 2006. Os dados clínicos e epidemiológicos analisados de forma descritiva foram: os fatores prognósticos como idade, tamanho do tumor, grau histológico, estadio clínico e dados da imuno-histoquímica. Fizemos a correlação entre eles e o comprometimento da axila, à exceção dos resultados de Imuno-histoquímica, comparando com dados da literatura.

Resultados: A média de idade das 236 pacientes operadas no HEAA foi de 55 anos e a mais jovem tinha 28 anos e a mais velha 89 anos. A incidência foi de 25% e 23,7% entre 40 e 49 anos e 50 e 59 anos de idade, respectivamente. O tamanho do tumor foi menor do que 2 cm (T1) em 19,1% e T2 (2 a 5cm) em 46% das pacientes. O estadiamento clínico (EC) apresentou a seguinte distribuição: EC 0, I, II, III e IV foram de 3%, 15,7%, 53%, 24,2% e 4,2, respectivamente. O grau histológico II correspondeu à 82,9% dos espécimes analisados. Os tipos de cirurgias mais realizadas foram a quadrantectomia com linfonodectomia axilar em 14% e a mastectomia radical em 72,5% dos casos. Em relação ao número de linfonodos comprometidos encontrou-se 50,5% de negatividade (0) e 1 a 3 linfonodos positivos em 20,6% das mulheres operadas. A análise imuno-histoquímica revelou: 52,8, 46,5, 89,7, 48,2, 22,4 % positivos para os receptores de estrogênio, progesterona, Ki67, P53, HER2neu, respectivamente.

Conclusão: As pacientes que são operadas no Setor de Mastologia do HEAA na sua maioria apresentam estadios clínicos avançados, dados que mostram que o programa de rastreio do Câncer de Mama em nosso Município não é ainda amplamente utilizado como uma conduta preventiva eficiente.

Palavras-chave: Câncer de mama, mastectomia, mulher, prevenção

Abstract

Objective: To survey clinical and epidemiological aspects of breast cancer in women surgically treated at the Gynecology and Mastology Service of HEAA.

Method: We perform the revision of data from 236 patients submitted to surgical intervention at HEAA between 1998 and 2000. The clinical and epidemiological descriptive aspects analyzed were: prognostic factors as age, size of tumor, histologic grade, clinical stage, and immunohistochemical data. Except for immunohistochemical data, a correlation was made between the descriptive aspects and axilar involvement. These findings were compared with data available in the literature.

Results: The median age of the surgically treated patients was fifty-five years; the youngest being 28 year-old and the oldest 89. The prevalence of breast cancer was 25 for the 40 to 49 year-old patient population and 23,7% for 50 - 59 year-old age group. Tumor size was smaller than 2cm (T1) in 19,1% and 2 to 5cm (T2) in 46% of the patients. Clinical staging (CS) showed the following distribution: CS 0 3%, CS I 15,7%, CS II 53%, CS III 24,2% and CS IV 4,2%. Histologic grade II corresponded to 82,9% of the analyzed specimens. The most frequent surgical treatments were quadrantectomy with axilar lymph nodes resection in 14% and radical mastectomy in 72,5% of cases. With regard to lymph nodes involvement, 50,5% of the case were negative and involvement of 1 to 3 lymph nodes in 20,6% women treated by surgery. The immunohistochemical profiles were: receptors for estrogen in 52,8%; receptors for progesterone in 46,5%; Ki67 in 89,7%; P53 in 48,2%; HER2neu in 22,4%.

Conclusion: Women who were surgically treated in the Unit of Mastology of HEAA frequently showed

advanced clinical staging. This fact suggests that screening of breasts needs to be implemented at large as an efficient measure for early prevention of breast cancer development.

Key words: Breast cancer, mastectomy, woman, prevention.

Introdução

A epidemiologia do câncer de mama no mundo, inclusive no Brasil, coloca-o como um problema de Saúde Pública, tendo em vista sua elevada e crescente incidência tanto nos países desenvolvidos como nos em desenvolvimento¹.

Não se sabe ao certo a causa da elevada incidência desta doença. Observa-se, entretanto que está ligada dentre inúmeros outros fatores, aos hábitos de vida, à etnia e à região geográfica².

Neste contexto cabe citar o exemplo de Hong Kong que, apesar de situar-se em região de baixa incidência, vem apresentando uma elevação da ordem de 37 % nos últimos 27 anos e que representa uma população onde ocorreu nos últimos anos, uma "ocidentalização" no que tange aos seus hábitos e costumes³. Ainda no que diz respeito à etnia, há também uma variação da incidência, como pode ser observado em relação a algumas populações dos Estados Unidos(EUA)⁴.

Para se ter uma idéia da magnitude do problema nos EUA, o Câncer da Mama ocupa o primeiro lugar em incidência e mortalidade entre as mulheres conforme estimativa do American Cancer Institute, referente ao ano 2006, que estima para o Câncer de Mama 212.920 novos casos (31% do total dos cânceres na mulher) e o número de óbitos de 40.970(15% em relação às mortes por câncer na mulher)⁵.

Em relação à mortalidade há dados estatísticos que apontam as diversas taxas (mortalidade por 100.000 mulheres) em diversos países⁶.

No que diz respeito ao Brasil o assunto também é relevante. O Ministério da Saúde (Instituto Nacional do Câncer - INCA) estima que, para o ano de 2 006, serão registrados, no sexo feminino, em todas as localizações, 237.480 novos casos de câncer, sendo 48 930 para o da Mama⁷. Em relação ao Estado do Rio de Janeiro ele situa-se em região geográfica onde é mais elevada a taxa bruta de incidência no país⁷.

Deve-se atentar, além da elevada incidência, para o fato de que no Brasil o diagnóstico é feito em estágio avançado da doença, mesmo nos grandes centros do País, com óbvia repercussão sobre a sobrevida livre de doença e a mortalidade.

O Município de Campos dos Goytacazes não foge à regra. Apesar de não termos conhecimento de estatística local, também é elevada a incidência do Câncer da Mama feminina em nosso meio e, o que é mais grave, com o diagnóstico feito em elevada proporção em estadio clínico avançado, fato que podemos atestar no cotidiano do Setor de Mastologia do Serviço de Ginecologia e Mastologia do HEAA.

Este Serviço é referência da Municipalidade conforme decisão do Conselho Municipal de Saúde de 04 de maio de 1999 e passou a ser credenciado pela Sociedade Brasileira de Mastologia a partir de agosto de 2001.

Tendo em vista a relevância do fato acima exposto o objetivo do trabalho é fornecer dados referentes ao Câncer da Mama em nosso Município, a título de colaboração e alerta, a partir de levantamento clínico dos casos operados em nosso Serviço.

Material e Método

Realizamos o levantamento dos dados, retrospectivamente, das 236 pacientes operadas por Câncer da Mama no Serviço de Ginecologia e Mastologia do HEAA nos períodos de janeiro de 1998 a junho de 2004 e de janeiro de 2005 a junho de 2006. Estas pacientes foram referenciadas pelas Unidades do Sistema Único de Saúde(SUS) ou eram provenientes de nosso próprio ambulatório.

Nosso levantamento se dirigiu à incidência dos fatores de prognóstico habituais, como a idade, o tamanho do tumor, o grau histológico, o estadio clínico, a histopatologia da axila, os receptores hormonais, P53, Ki67 e HER-2 Neu.

O tamanho do tumor e o estadio clínico foram registrados conforme o sistema TNM(tumor primário, linfonodos regionais e metástases à distância); o grau histológico conforme classificação de Scarff-Bloom-Richardson; os linfonodos axilares pela negatividade e pelo comprometimento por grupos.

Os exames histopatológicos foram realizados na própria Instituição, ao contrário dos de imuno-histoquímica, que foram custeados pelas próprias pacientes ou somente realizados após a liberação de verba pela Secretaria Municipal de Saúde.

Depois dos levantamentos acima, procedemos às correlações julgadas importantes e objetivadas para nossas conclusões.

Resultados

No período estudado foram realizadas 236 cirurgias, conforme mostra o gráfico 1.

A média de idade das pacientes foi de 55 anos sendo que a mais jovem tinha 28 anos e a mais idosa 89 anos. Observa-se no gráfico 2 que a partir de 40 anos a incidência aumenta acentuadamente, com pico nas faixas etárias de 40-49 e 50-59 anos, onde tivemos respectivamente a incidência de 25,0% e 23,7%, totalizando 48,7% dos casos. Chama atenção, no entanto, a incidência de 13,6% nas faixas etárias de 20 - 29 e 30 - 39 anos.

A incidência dos diversos tamanhos dos tumores é vista no gráfico 3. Apenas 3,0% corresponderam ao carcinoma in situ (Tis). Como "T1" tivemos 19,1% e como "T2" 46,2%. Os tumores classificados como "T3" e "T4" corresponderam respectivamente a 25,0% e a 6,8%.

O estadiamento clínico das pacientes pode ser observado no gráfico 4. Vê-se que 53,0% corresponderam ao estadio clínico II. Em relação aos estadios inciais - estadio clínico 0 e I - tivemos 3,0% e 15,7%, o que juntos representam 18,7 % de nosso material. Chama atenção também que, em relação ao estadio III, considerado clinicamente como localmente avançado, tivemos 24,2% e em relação ao IV 4,2%. Em outras palavras, representaram juntos, com 28,4% , ou seja , mais que 1/4 de nossa série.

As cirurgias realizadas constam do gráfico 5 onde se percebe a grande prevalência da cirurgia radical (72,5 %) correspondendo na quase totalidade das vezes à Cirurgia de Patey, em contraste com as setorectomias e quadrantectomias, com ou sem dissecção axilar, com apenas 16,1 %. A conservação da mama ocorreu, portanto, em apenas 16,1% das vezes, contra 83,9% dos casos de sua retirada (Mastectomias Radical e Simples).

A correlação de cada estadio clínico com a cirurgia preponderantemente realizada em cada um reflete a rotina do Serviço e é vista na tabela 1. No estadio clínico 0 procedeu-se em 71,4% das vezes à cirurgia conservadora (setorectomia, que no Serviço atingiu a extensão de um quadrante na totalidade dos casos); no estadio clínico I em 70,0 % dos casos realizou-se também cirurgia conservadora (quadrantectomia com dissecção axilar); no II, em 94,2% a cirurgia radical ; no III em 74,1% também a cirurgia radical. No estadio clínico IV em todos os casos foram realizadas mastectomias simples.

A incidência dos graus de diferenciação celular está no gráfico 6. A grande maioria dos casos se situou no grau II (82,9%), seguido do III (13,8%). Os tumores bem diferenciados - grau I - incidiram em pequeno percentual (3,3 %).

O "status" axilar histopatológico está demonstrado no gráfico 7, onde os dados são apresentados por grupos de linfonodos afetados . Excluídos os casos onde não houve dissecção axilar (quadrantectomia e mastectomia simples), em 50,5 % não havia metástase axilar ; em 20,6% havia de 1 a 3 linfonodos comprometidos ; em 14,2% de 4 a 9; em 14,7%, 10 ou mais. Assim, sem levar em consideração o tamanho do tumor e o estadio clínico, a Histopatologia revelou axila normal em 50,5% dos casos, enquanto nos demais (49,5 %) havia o comprometimento pela doença.

As dosagens dos receptores hormonais e os marcadores Ki67, P53 e HER-2neu são demonstradas no gráfico 8.

Gráfico 1 - Cirurgias realizadas entre 1998 e 2006 no HEAA.

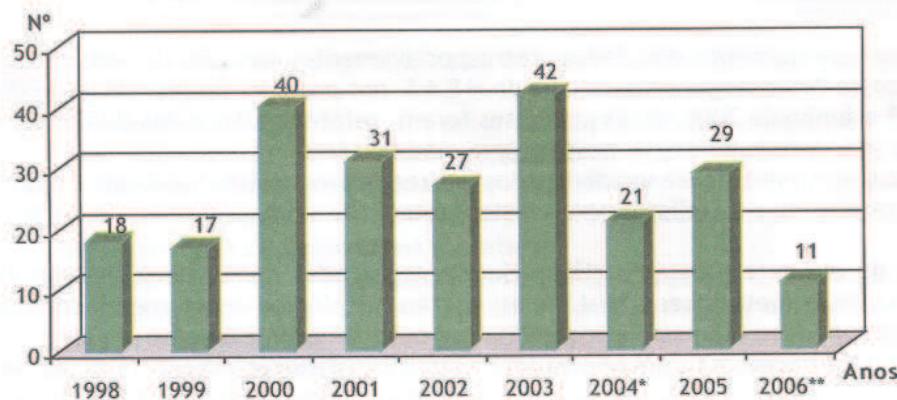


Gráfico 2 - Freqüência do câncer de mama por faixa etária entre 1998 e 2006 no HEAA em Campos.

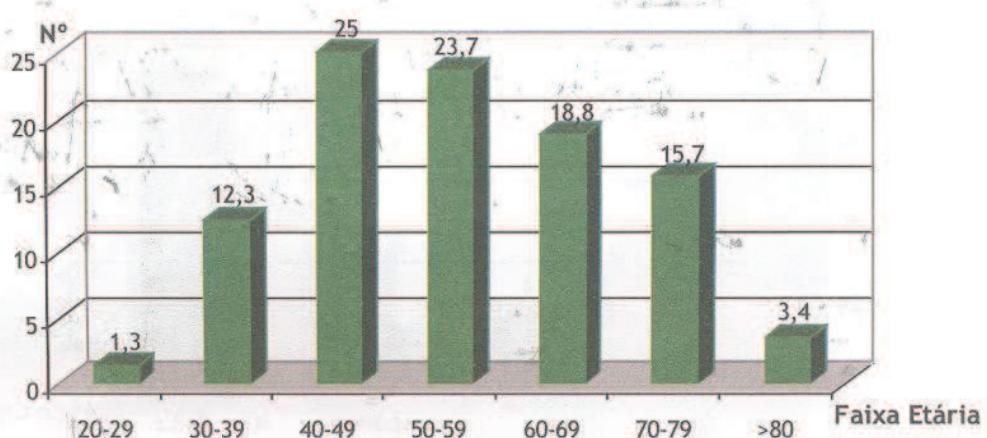


Gráfico 3 - Freqüência do tamanho do Tumor (T) de acordo com a classificação TNM nas pacientes operadas entre 1998 e 2006 no HEAA.

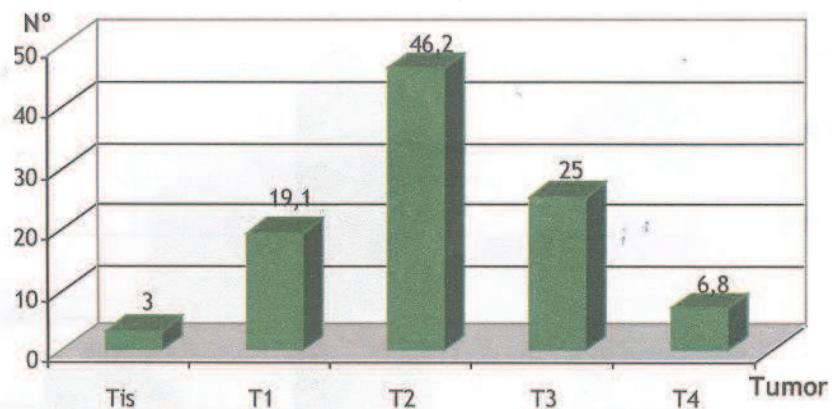


Gráfico 4 - Freqüência dos estadios de câncer de mama entre 1998 e 2006 no HEAA em Campos.

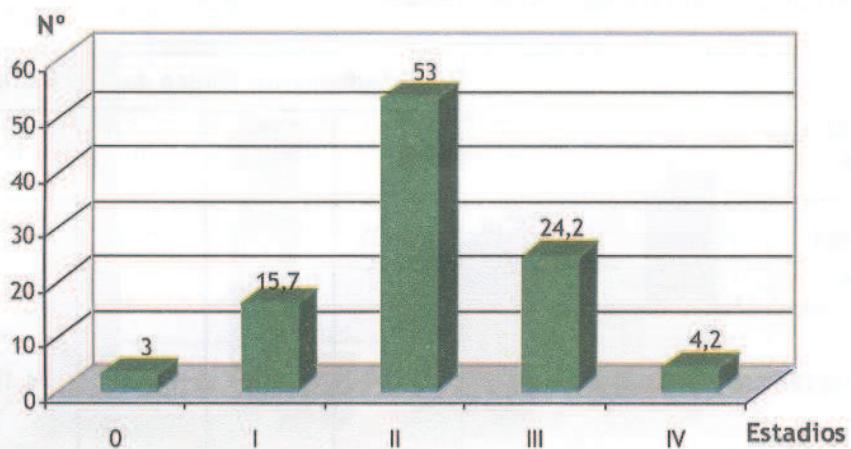


Gráfico 5 - Freqüência do tipo de cirurgia realizada para câncer de mama entre 1998 e 2006 no HEAA em Campos.

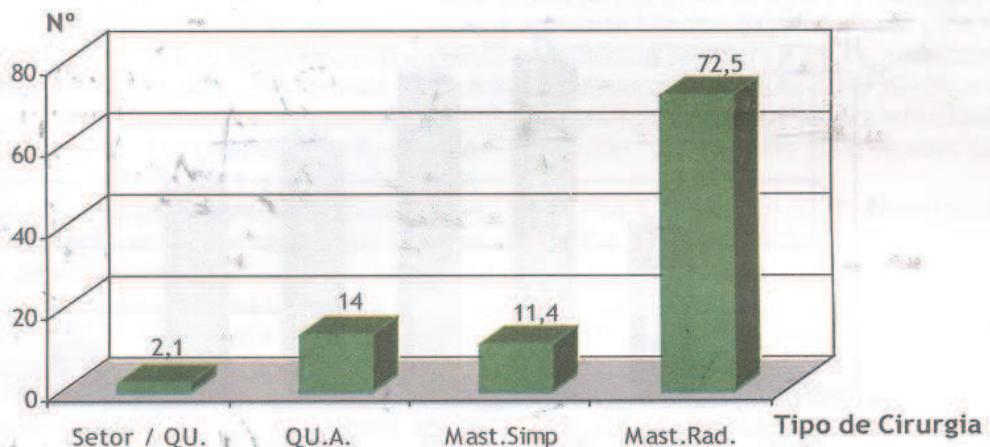


Gráfico 6 - Freqüência dos graus histológicos dos cânceres de mama operados entre 1998 e 2006 no HEAA em Campos.

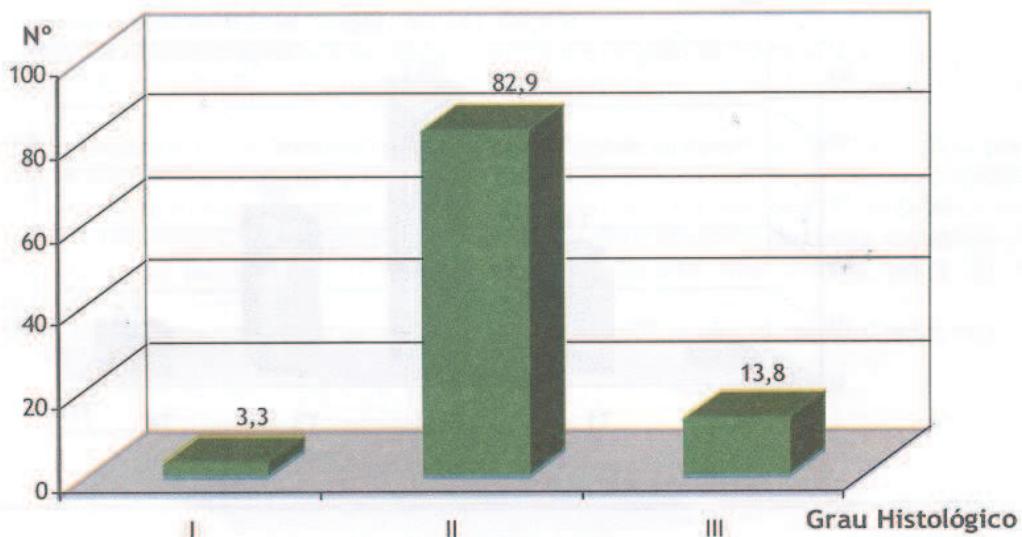


Tabela 1 - Relação dos tipos de cirurgia realizados de acordo com o estadiamento clínico entre 1998 e 2006 no HEAA, em Campos dos Goytacazes.

| Tipos de Cirurgia | Estadiamento clínico das pacientes operadas | | | | |
|---------------------------------|---|--------|--------|--------|------|
| | 0 | I | II | III | IV |
| Setorectomia | 71,40% | | | | |
| Quadrantectomia Linfonodectomia | | 70,00% | | | |
| Mestectomia radical | | | 94,20% | 74,10% | |
| Mastectomia simples | | | | | 100% |

Gráfico 9 - Tamanho do tumor e freqüência da negatividade e positividade dos linfonodos axilares nas cirurgias realizadas para câncer de mama entre 1998 e 2006 no HEAA em Campos

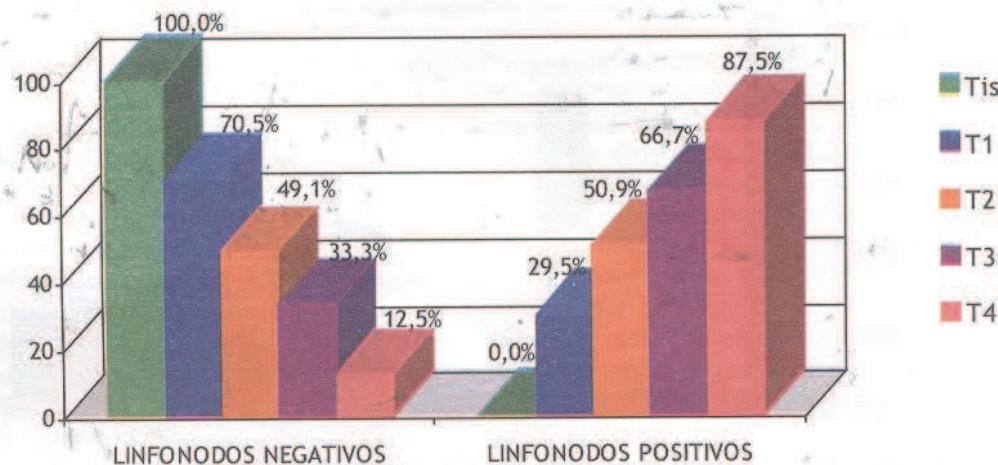


Gráfico 10 - Grau histológico e freqüência da negatividade e positividade dos linfonodos axilares nas cirurgias para câncer de mama entre 1998 e 2006 no HEAA em Campos.

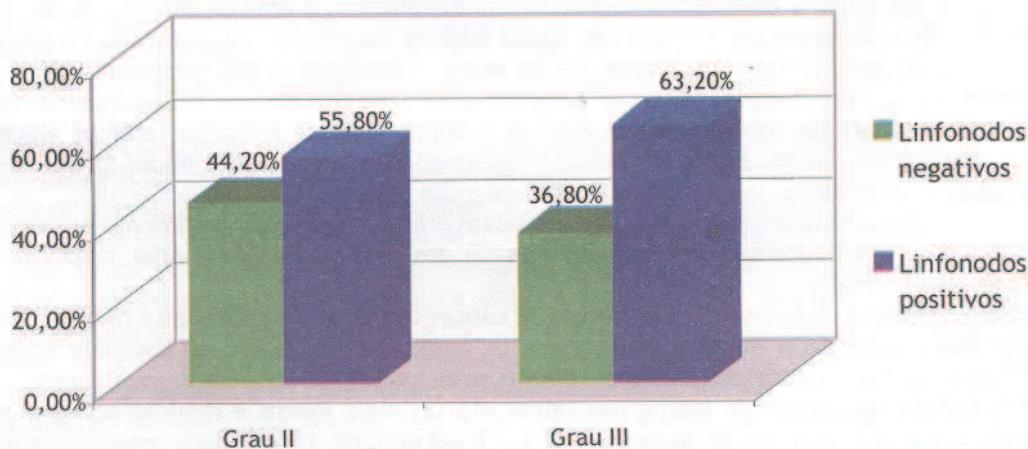


Gráfico 11 - Estadio clínico e freqüência da negatividade e positividade dos linfonodos axilares nas cirurgias para câncer de mama entre 1998 e 2006 no HEAA em Campos.

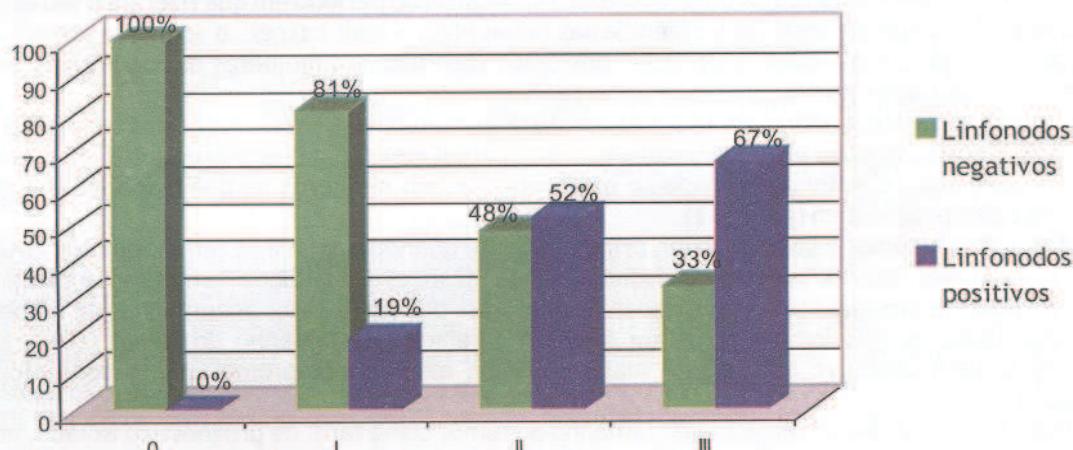
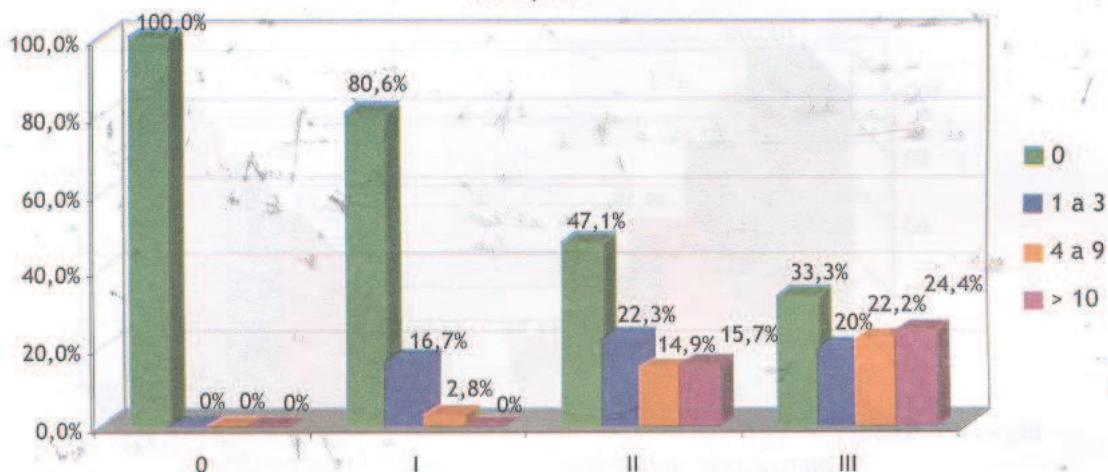


Gráfico 12 - Estadios clínicos e freqüência dos linfonodos por grupo nas cirurgias realizadas para câncer de mama entre 1998 e 2006 no HEAA em Campos.



Discussão

A idade da paciente, o tamanho do tumor, o tipo histológico, o grau de diferenciação, o "status" axilar e, obviamente, os estadiamentos clínicos são dados básicos rotineiros na avaliação prognóstica do câncer da mama, aos quais acrescenta-se a determinação imuno-histoquímica dos receptores hormonais e de outros marcadores. Todos estes dados são fatores prognósticos ou preditivos clássicos e fundamentais na avaliação do câncer, sendo solicitados rotineiramente em nosso Serviço. Neste trabalho faremos algumas considerações quanto à idade e aos fatores histopatológicos mencionados, à exceção dos dados da imuno-histoquímica e do tipo histológico, praticamente carcinoma ductal em todos os casos.

Em nosso material a distribuição nas diversas faixas etárias segue o conhecimento universal clássico de que a incidência do Câncer da Mama aumenta com o passar dos anos de vida da mulher, conforme apresentado pela American Cancer Society.

É clássico também que o risco de ocorrência de câncer de mama durante todo o tempo de vida de uma mulher (Lifetime Risk) aumenta à medida que correm os anos. Assim, o risco é bastante baixo até os 30 anos, apresentando um número crescente, daí em diante, principalmente após os cinqüenta anos⁸.

A distribuição do câncer da mama nas faixas etárias mais jovens é mencionada por vários autores que estudaram o assunto, de modo geral entre 5 a 7 %. Chung et al em 1996⁹ e mais recentemente Gadjos et al¹⁰ em 2000, entre outros, confirmaram o percentual acima.

Chama atenção, no entanto, em nosso material, a incidência de 13,6 % nas faixas etárias até 39 anos (gráfico 2), dado que se aproxima do apresentado por Argemiro RQ e colaboradores, na Venezuela, de 16,91%¹¹. Parece haver atualmente uma concordância universal quanto ao aumento da incidência em mulheres mais jovens, fato que tem sido mencionado ultimamente, em diversas publicações, como as de Ranstam e colaboradores¹², que publicaram trabalho na Suécia, onde observaram um aumento de 45,1% e de 22,9 % respectivamente nas faixas etárias de 30 - 34 e 35 - 39 anos, e a de White e colaboradores¹³, que referem aumento de 22 % em mulheres na faixa etária de 25 - 44 anos no período em que fizeram o seu estudo nos EUA.

Ocorrendo ou não aumento de incidência nas faixas etárias mais baixas, o assunto é importante, na medida que há concordância da maior gravidade dos casos ocorridos em mulheres de idade mais jovem, atuando a idade como fator de prognóstico isolado importante.

Em nossa estatística, como em todas as estatísticas mundiais, a maior parte dos casos está situada após 50 anos, mas chama atenção em nosso material o percentual elevado de pacientes antes dos 50 anos (38,6%). Este dado é da maior relevância, levando-se em conta que em mulheres na pré-menopausa o câncer da mama apresenta pior prognóstico (gráfico 2).

O tamanho do tumor é dado de valor, principalmente quando a axila é negativa, quando então assume maior importância como fator de prognóstico isolado, sendo, nesta eventualidade, um valioso indicador de recidiva da doença. Observamos que os diversos tamanhos do tumor podem se fazer acompanhar de linfonodos negativos. Por outro lado, os estudos nos mostram também a relação do tamanho do tumor com a positividade dos linfonodos, verificando-se que quanto maior o tumor, maior o comprometimento dos linfonodos axilares (gráfico 9).

A literatura mostra a importância do tamanho do tumor como fator de prognóstico isolado, nos casos de axila

negativa, conforme foi demonstrado no estudo de San Antonio (EUA), onde ele é analisado em relação à sobrevida em 5 anos¹⁴.

A relação grau histológico e o "status" axilar mostra que, à medida que o grau histológico variou de II para III, houve diminuição do percentual de linfonodos negativos e aumento dos positivos (não foram considerados os casos de grau I, por sua escassez) (gráfico 10).

O estadiamento clínico é outro fator importante de prognóstico, já que engloba o tamanho do tumor, a situação clínica da axila e a detecção de metástases à distância e nossa casuística está registrada no gráfico 4.

Este quadro, desolador, não se restringe ao nosso Serviço, nem à nossa região, pois é o que se encontra em nosso País, como apontado por inúmeras Instituições, tais como o Instituto Nacional do Câncer e o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, demonstrando por um lado a deficiência da assistência médica pública no Brasil e por outro, a falta de informação em educação na saúde da população mais carente, para assunto de tal magnitude.

No nosso estudo a correlação estadio clínico e "status" axilar foi analisada em relação à negatividade e positividade dos linfonodos axilares e por grupos de linfonodos acometidos. Nossos resultados são vistos no gráfico 11 onde observamos a influência do estadio clínico na negatividade ou positividade da axila com diminuição acentuada da negatividade dos linfonodos à medida que progride o estadio clínico, ocorrendo aumento importante de linfonodos comprometidos à medida que o estadio clínico é mais avançado.

Quando levamos em conta a relação do estadio clínico com linfonodos acometidos separados por grupos, observamos que à medida que ascende o estadio clínico ocorre importante aumento dos diversos grupos de linfonodos positivos (gráfico 12).

O Status Axilar é o fator de prognóstico mais importante, assim considerado universalmente, estando tanto a positividade quanto o número de linfonodos acometidos diretamente relacionados com a sobrevida da paciente, fatos sobejamente apontados na literatura, como, por exemplo, no caso do estudo de San Antonio(EUA) em relação à sobrevida de 10 anos¹⁴.

No Brasil, as diretrizes oficiais recentes do Ministério da Saúde (INCA) recomendam o rastreio mamográfico para as mulheres não pertencentes aos grupos populacionais de risco a partir de 50 anos¹⁵, recomendação conflitante com a de outras entidades, como a Sociedade Brasileira de Mastologia e a Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia que defendem este rastreio anualmente, a partir de 40 anos e bienalmente entre 50 e 69 anos e inclusive após os 70 anos, tendo em vista a expectativa de vida mais prolongada¹⁶.

É sabido que os recursos disponibilizados nos ambulatórios públicos para o diagnóstico precoce do câncer da mama ou em suas fases iniciais não atingem a necessidade da população carente, fato ao qual se associam o medo e a ignorância da população feminina, principalmente nas faixas etárias onde a incidência desta doença é maior. É de se lembrar que tais cuidados não podem se restringir à população de risco, visto que, em cerca de 80% dos casos o câncer incide em mulheres não enquadradas nos conhecidos fatores de risco.

Contrasta com nossa realidade a situação de muitos países industrializados, tais como os Estados Unidos da América do Norte, a Alemanha, a Áustria, o Canadá, a Inglaterra, entre outros, onde o percentual de diagnóstico dos estadios clínicos "0" e "I" tem aumentado intensamente nos últimos anos, com repercussão na cura, no tempo de sobrevida livre de doença e na taxa de mortalidade observada nos mesmos. Veja-se a realidade dos Estados Unidos da América do Norte, país no qual, se por um lado há aumento da incidência do Câncer da Mama, por outro, este aumento se faz basicamente às custas do diagnóstico precoce ou, pelo menos, nas etapas iniciais da doença. Neste país entre 1973 e 1992, as taxas de incidência do câncer "in situ" ajustadas pela idade variaram de 2,3 a 15,8 em 100.000 mulheres, um aumento de 587%, já o aumento do câncer invasor foi de 34,3% no mesmo período e como já dito, às custas de tumores com menos de 2 cm¹⁷.

Uma estatística do estado de Louisiana¹⁸ no período de 1993 a 1997, mostra que as taxas de diagnóstico do câncer "in situ" aumentaram significativamente (em 5,3 % para brancas por ano e 7,1% para negras), já quanto ao invasivo, porém de pequenas dimensões, também houve crescimento significativo (2.6% para brancas e 2.5% para negras), enquanto a incidência de câncer avançado diminuiu também significativamente (3.4% para brancas, 2.0% para negras).

Ainda em relação aos dados provenientes da American Cancer Society , eles dão uma idéia da incidência por faixa etária e da proporção entre o câncer "in situ" e o invasivo no ano 2001, onde se observa que do total dos casos (239.300), 20 % (47.100) corresponderam ao In Situ , fazendo-se a ressalva que em relação ao invasivo, a maioria é de tumores de pequenas dimensões¹⁹.

O aumento acentuado do diagnóstico precoce do Câncer da Mama nos Estados Unidos da América do Norte reflete o valor dado ao "screening" mamográfico¹⁹, e ele demonstra a extensão do uso da mamografia na mulher americana.

Outro exemplo provém da Austrália, onde um programa de detecção precoce iniciado em 1993 e avaliado em 1998 apresentou aumento importante do diagnóstico do Câncer In Situ²⁰.

Concluímos, baseados em números reais do setor de Mastologia do Serviço de Ginecologia e Mastologia do Hospital Escola Álvaro Alvim, sede da Disciplina de Clínica Ginecológica da Faculdade de Medicina de Campos, que em nosso Município, como aliás ocorre no país, a população feminina assistida pelo SUS está carente de uma assistência mais efetiva quanto à saúde mamária, havendo necessidade de que seja implantada em Campos dos Goytacazes, campanha de esclarecimento e, fundamentalmente, programa de "screening" de tal forma que se

possa combater a situação atual de diagnóstico da doença em fase avançada na enorme maioria dos casos e de forma que possamos diminuir os efeitos danosos de fatores de prognóstico basais, tais como, o tamanho do tumor, o estadiamento clínico e o "status" axilar, com consequências altamente animadoras na cura, na sobrevida livre de doença e na taxa de mortalidade.

Referências Bibliográficas

1. The Collaborative on Health and the Environment. 2006 Consensus Statement on Breast Cancer and the Environment. Disponível em http://www.healthandenvironment.org/wg_cancer_news/482(acessado em 21/8/2006).
2. International Agency for Research on Cancer. Cancer incidence in five continents, volume III. Lyon: IARC, 2002.
3. Leung GM, Thach TQ, Lam TH, Hedley AJ, Foo W et al. Trends in breast cancer incidence in Hong Kong between 1973 and 1999: an age-period-cohort analysis. *Br J Cancer* 2002; 87(9): 982-8.
4. McPherson K, Steele CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer- epidemiology, risk factors and genetics. *BMJ* 1994; 309 (6960): 1003-1006.
5. American Cancer Society. Statistics for 2006. *Breast Cancer Facts & Figures 2005-2006*. Disponível em <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2005BrF.pdf>(acessado em 16/10/2006).
6. Mettin C. Global Breast Cancer Mortality Statistics. *CA: a cancer journal for clinicians* 1999; 49(3): 138-144.
7. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2006. Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/versãofinal.pdf>(acessado em 16/10/2006).
8. Feuer EJ, Wun LM, Bounj CC, Flanders WD, Timmel MJ, Tong T. The lifetime risk of developing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 892-897.
9. Chung M, Chang HR, Kirby IB, Wanebo JW. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996; 77(1): 97 - 103.
10. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss U, Bodian C, Braower ST. *J Am Coll Surg* 2000;190 (5) : 523 - 9.
11. Quintero AJR, Mata MDD, Hung VMA. Cáncer de mama femenina en el Hospital Universitario Dr. Luis Razetti de Barcelona: aspectos epidemiológicos. *Rev venez oncol* 2000; vol 12(4): 171-178.
12. Ranstam J, Janzom L, Olsson H. Rising incidence of breast cancer among young women in Sweden. *B J Cancer* 1990; 61 (1): 120 - 122.
13. White E, Daling JR, Norsted TL, Chu J. Rising incidence of breast cancer among young women in Washington state. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79 (2): 239 - 43.
14. Clark GM. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editores. *Doenças da Mama*, 2^a ed. Rio de Janeiro: MEDSI; 2002. p. 587-590.
15. Ministério da Saúde (Brasil).Instituto Nacional do Câncer. Controle do Câncer da Mama. Documento de consenso. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2004.
16. Kemp C, Petti DA, Ferraro O, Elias S. Câncer de mama: prevenção secundária. *Associação Médica Brasileira; Conselho Federal de Medicina do Brasil*; 2002.
17. Morrow M, Stuart JS, Harris JR. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editores. *Doenças da Mama*, 2^a ed. Rio de Janeiro: MEDSI; 2002.
18. Wu XC, Andrewus PA, Correa CN, Schmidt BA, Ahmed MN, Chen VW, Fontham ET. Breast cancer: incidence, mortality, and early detection in Louisiana , 1988 -1997. *J La State Med Soc* 2001; 153(4): 198 - 209.
19. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society Guidelines for the early detection of cancer, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 31-44.
20. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW) 2000. *Breast Screen Australia Achievement Report 1997-1998*. AIHW Cat No. CAN8. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare (Cancer Series number 13).