

Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II – Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias

Guidelines for early detection of breast cancer in Brazil. II – New national recommendations, main evidence, and controversies

Directrices para la detección precoz del cáncer de mama en Brasil. II – Nuevas recomendaciones nacionales, principales evidencias y controversias

Arn Migowski ^{1,2}
Gulnar Azevedo e Silva ³
Maria Beatriz Kneipp Dias ¹
Maria Del Pilar Estevez Diz ⁴
Denise Rangel Sant'Ana ¹
Paulo Nadanovsky ^{3,5}

doi: 10.1590/0102-311X00074817

Resumo

O câncer de mama é a principal causa de morte por câncer em mulheres no Brasil. As novas diretrizes para detecção precoce no Brasil foram elaboradas com base em revisões sistemáticas da literatura sobre riscos e possíveis benefícios de diversas estratégias de detecção precoce. O objetivo do presente artigo é apresentar as recomendações e atualizar a síntese de evidências, discutindo as principais controvérsias existentes. As recomendações para o rastreamento do câncer de mama (mulheres assintomáticas) foram: (i) recomendação contrária forte ao rastreamento com mamografia em mulheres com menos de 50 anos; (ii) recomendação favorável fraca ao rastreamento com mamografia em mulheres com idades entre 50 e 69 anos; (iii) recomendação contrária fraca ao rastreamento com mamografia em mulheres com idades entre 70 e 74 anos; (iv) recomendação contrária forte ao rastreamento com mamografia em mulheres com 75 anos ou mais; (v) recomendação favorável forte de que o rastreamento nas faixas etárias recomendadas seja bienal, quando comparada às periodicidades menores do que a bienal; (vi) recomendação contrária fraca ao ensino do autoexame das mamas para rastreamento; (vii) ausência de recomendação favorável ou contrária ao rastreamento com exame clínico das mamas; e (viii) recomendação contrária forte ao rastreamento com ressonância nuclear magnética, ultrassonografia, termografia ou tomossíntese, seja isoladamente, seja como complemento à mamografia. As recomendações para o diagnóstico precoce do câncer de mama (mulheres com sinais ou sintomas suspeitos) foram: (i) recomendação favorável fraca à implementação de estratégias de conscientização para o diagnóstico precoce do câncer de mama; (ii) recomendação favorável fraca ao uso de sinais e sintomas selecionados nas presentes diretrizes como critério de referência urgente para serviços de diagnóstico mamário; e (iii) recomendação favorável fraca de que toda a avaliação diagnóstica do câncer de mama, após a identificação de sinais e sintomas suspeitos na atenção primária, seja feita em um mesmo centro de referência.

Neoplasias da Mama; Detecção Precoce de Câncer; Programas de Rastreamento; Mamografia; Guias de Prática Clínica como Assunto

Correspondência

A. Migowski
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva,
Rua Marquês de Pombal 125, Rio de Janeiro, RJ 20230-240,
Brasil.
arnmigowski@yahoo.com.br

¹ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, Brasil.

² Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, Brasil.

³ Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

⁴ Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, São Paulo, Brasil.

⁵ Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.



Introdução

O câncer de mama é o câncer que mais acomete as mulheres brasileiras, excetuando-se o câncer de pele não melanoma. Para 2017 foram estimados 57.960 casos novos da doença ¹ e em 2014 o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) registrou 14.622 casos de óbitos em mulheres por câncer de mama, sendo a principal causa de morte por câncer em mulheres no Brasil. Na América Central e do Sul, as mais altas taxas de incidência e mortalidade foram verificadas na Argentina, Brasil e Uruguai ². Nas últimas três décadas a mortalidade por esse tipo de câncer aumentou nas cinco macrorregiões brasileiras ³. Esse crescimento pode ser decorrente, em parte, do aumento da incidência devido a uma maior exposição das mulheres a fatores de risco consequentes do processo de urbanização e de mudanças no estilo de vida ⁴, agravados pelo envelhecimento populacional que ocorreu no Brasil de forma intensa ⁵. Os principais fatores de risco para a doença – idade avançada da primeira gestação, baixa paridade e amamentar por períodos curtos ⁶ – são menos passíveis a intervenções de saúde pública, principalmente nas sociedades modernas onde as mulheres têm aumentado sua participação profissional e social. Outros fatores conhecidamente de risco para a doença (o uso de álcool, o excesso de peso e a inatividade física após a menopausa) já são alvo de ações de prevenção para as demais doenças crônicas não transmissíveis ⁷. Dessa forma, a detecção e tratamento precoces são geralmente considerados os meios mais efetivos para a redução da mortalidade por câncer de mama.

As novas diretrizes para detecção precoce no Brasil foram elaboradas com base em revisões sistemáticas da literatura sobre riscos e possíveis benefícios de diversas estratégias de detecção precoce ^{8,9}. O objetivo do presente artigo é apresentar as novas recomendações e a síntese de evidências das diretrizes, discutindo as principais controvérsias existentes à luz das melhores e mais atuais evidências disponíveis.

Métodos

Os métodos detalhados utilizados para a definição do escopo, das perguntas de pesquisa, das estratégias de busca de evidências, da seleção dos estudos, da avaliação da qualidade das evidências e da formulação de recomendações das diretrizes podem ser encontrados em outras publicações ^{8,9}.

Neste artigo, inicialmente apresentaremos a síntese de evidências das novas diretrizes e respectivas recomendações. Adicionalmente, atualizamos as buscas originais feitas para as diretrizes na base MEDLINE ⁸ até 31 de março de 2017. Os novos artigos foram avaliados segundo os mesmos critérios de elegibilidade usados originalmente, e seus resultados e implicações para as novas diretrizes foram incluídos nas seções de síntese de evidências e na discussão do presente artigo, com exceção dos novos resumos relativos às estratégias de diagnóstico precoce, cujos novos critérios de elegibilidade incluíram apenas revisões sistemáticas ou ensaios clínicos. Além disso, foram também buscadas publicações atualizadas com novos resultados de seguimento dos ensaios clínicos de rastreamento.

As diretrizes foram divididas em recomendações para rastreamento e para diagnóstico precoce, ou seja, estratégias destinadas respectivamente a mulheres assintomáticas e casos com sinais e sintomas sugestivos de câncer. Para o rastreamento foram avaliados a mamografia e os seguintes métodos isoladamente ou em conjunto com a mamografia: autoexame das mamas, exame clínico das mamas, ultrassonografia, ressonância nuclear magnética, tomossíntese mamária e termografia. As recomendações para o rastreamento não se referem à população com alto risco de desenvolvimento de câncer de mama. Para o diagnóstico precoce foram avaliadas as estratégias de conscientização sobre sinais e sintomas suspeitos de câncer de mama; critérios clínicos para a identificação de casos suspeitos na atenção primária; e confirmação diagnóstica em um único serviço ⁹.

Recomendações

As recomendações das novas diretrizes para o rastreamento estão descritas no Quadro 1 e as de diagnóstico precoce no Quadro 2. A explicação da interpretação de cada tipo de recomendação de acordo com o público-alvo das diretrizes (profissionais de saúde, população geral ou gestores) está detalhada no Quadro 3.

Quadro 1

Recomendações do Ministério da Saúde para rastreamento do câncer de mama.

Recomendações do Ministério da Saúde para rastreamento do câncer de mama		
Mamografia	< 50 anos	Contra o rastreamento com mamografia em mulheres com menos de 50 anos.(Recomendação forte: os possíveis danos claramente superam os possíveis benefícios).
	50 a 59 anos	Recomenda o rastreamento com mamografia em mulheres com idade entre 50 e 59 anos. (Recomendação fraca: os possíveis benefícios e danos provavelmente são semelhantes).
	60 a 69 anos	Recomenda o rastreamento com mamografia em mulheres com idade entre 60 e 69 anos. (Recomendação fraca: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos).
	70 a 74 anos	Contra o rastreamento com mamografia em mulheres com idade entre 70 e 74 anos.(Recomendação fraca: o balanço entre possíveis danos e benefícios é incerto).
	75 anos ou mais	Contra o rastreamento com mamografia em mulheres com 75 anos ou mais.(Recomendação forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios).
	Periodicidade	Recomenda que o rastreamento nas faixas etárias recomendadas seja bienal. (Recomendação forte: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos quando comparada às periodicidades menores do que a bienal).
Autoexame das mamas		Contra o ensino do autoexame como método de rastreamento do câncer de mama.(Recomendação fraca: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios).
Exame clínico das mamas		Ausência de recomendação: o balanço entre possíveis danos e benefícios é incerto.
Ressonância nuclear magnética		Contra o rastreamento do câncer de mama com ressonância nuclear magnética em mulheres, seja isoladamente, seja em conjunto com a mamografia.(Recomendação forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios).
Ultrassonografia		Contra o rastreamento do câncer de mama com ultrassonografia das mamas, seja isoladamente, seja em conjunto com a mamografia. (Recomendação forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios).
Termografia		Contra o rastreamento do câncer de mama com a termografia, seja isoladamente, seja em conjunto com a mamografia. (Recomendação forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios).
Tomossíntese		Contra o rastreamento do câncer de mama com tomossíntese, seja isoladamente, seja em conjunto com a mamografia convencional. (Recomendação forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios).

Nota: essas recomendações não se dirigem a 1% da população feminina com alto risco de desenvolvimento de câncer de mama.

Síntese das evidências**Rastreamento com mamografia**

Originalmente, seis revisões sistemáticas de ensaios clínicos contribuíram com resultados para a avaliação da efetividade do rastreamento mamográfico nas novas diretrizes^{10,11,12,13,14,15,16}. Nenhuma delas demonstrou redução estatisticamente significativa da mortalidade geral. Na metanálise que incluiu apenas os ensaios clínicos com randomização adequada ou subótima, houve 19% de redução na mortalidade por câncer de mama com o rastreamento mamográfico, em 13 anos de seguimento (RR = 0,81; IC95%: 0,74-0,87), correspondente a um benefício absoluto, ou seja, a uma diferença no risco de morte por câncer de mama entre os grupos rastreados e não rastreados de 0,05%^{11,16}.

Na atualização de evidências sobre riscos e benefícios do rastreamento mamográfico feita para o presente artigo, a estratégia de busca retornou 36 referências, das quais foram selecionadas três com resultados de revisões sistemáticas^{17,18,19}. Com relação à mortalidade por câncer de mama, a nova revisão sistemática da Força Tarefa de Serviços Preventivos dos Estados Unidos (USPSTF) continuou

Quadro 2

Recomendações do Ministério da Saúde para o diagnóstico precoce do câncer de mama.

Recomendações do Ministério da Saúde para o diagnóstico precoce do câncer de mama	
Estratégia de conscientização	Implementação de estratégias de conscientização para o diagnóstico precoce do câncer de mama. (Recomendação fraca: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos).
Identificação de sinais e sintomas suspeitos	Recomenda que os seguintes sinais e sintomas sejam considerados como de referência urgente para serviços de diagnóstico mamário (Recomendação fraca: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos): <ul style="list-style-type: none"> • Qualquer nódulo mamário em mulheres com mais de 50 anos; • Nódulo mamário em mulheres com mais de 30 anos, que persistem por mais de um ciclo menstrual; • Nódulo mamário de consistência endurecida e fixo ou que vem aumentando de tamanho, em mulheres adultas de qualquer idade; • Descarga papilar sanguinolenta unilateral; • Lesão eczematosa da pele que não responde a tratamentos tópicos; • Homens com mais de 50 anos com tumoração palpável unilateral; • Presença de linfadenopatia axilar; • Aumento progressivo do tamanho da mama com a presença de sinais de edema, como pele com aspecto de casca de laranja; • Retração na pele da mama; • Mudança no formato do mamilo.
Confirmação diagnóstica em um único serviço	Recomenda que toda a avaliação diagnóstica do câncer de mama, após a identificação de sinais e sintomas suspeitos na atenção primária, seja feita em um mesmo centro de referência. (Recomendação fraca: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos, quando comparados à organização tradicional dos serviços de investigação diagnóstica).

apresentando resultados similares aos da versão anterior, com exceção da perda da significância estatística no grupo de 40 a 49 anos (RR = 0,92; IC95%: 0,75-1,02) ¹⁷.

O dano mais comum do rastreamento mamográfico é o resultado falso-positivo, cuja probabilidade cumulativa de ocorrência após dez anos de rastreamento é de 61% quando a periodicidade é anual e de 42% quando a periodicidade é bienal, segundo dados dos Estados Unidos ¹⁹.

Já os danos mais graves do rastreamento são o sobrediagnóstico e o sobretratamento, isto é, diagnósticos e tratamentos desnecessários ⁹. Após 25 anos de seguimento dos ensaios clínicos canadenses, 50% dos casos de câncer invasivo impalpável, detectados apenas na mamografia de rastreamento, foram considerados sobrediagnóstico ²⁰. Segundo metanálise da Cochrane, baseada nas informações dos ensaios clínicos que não introduziram rastreamento mamográfico no grupo controle na vigência do estudo, o rastreamento gera um excesso de 30% de mulheres tratadas desnecessariamente ¹¹. O aumento de cirurgias de mama no grupo rastreado (incluindo mastectomia e cirurgias conservadoras) foi cerca de 30% (RR = 1,31; IC95%: 1,22-1,42) quando comparado às mulheres não rastreadas, mesmo sem considerar, provavelmente, as reoperações, uma vez que o excesso de cirurgias foi semelhante ao número de excesso de diagnóstico. Esse percentual de sobretratamento foi ainda maior nos ensaios com randomização subótima, chegando a mais de 40% (RR = 1,42; IC95%: 1,26-1,61) se analisado apenas o período anterior à introdução de rastreamento no grupo controle ¹¹. Em termos absolutos seriam dez mulheres tratadas desnecessariamente e possivelmente uma morte evitada para cada 2 mil mulheres convidadas para o rastreamento ao longo de dez anos ¹¹.

Nenhum ensaio clínico mediu diretamente a associação entre o rastreamento mamográfico e a indução de câncer pela radiação ²¹. Os dados disponíveis são extrapolações baseando-se em exposições agudas a doses mais altas de radiação ionizante ²¹. Segundo o estudo de modelagem citado pela

Quadro 3

Interpretação dos graus de recomendação de acordo com o público-alvo.

Público-alvo	Graus de recomendação			
	Favorável forte	Favorável fraca	Contrária fraca	Contrária forte
Gestores	A intervenção deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações	A intervenção pode ser adotada como política de saúde em alguns contextos específicos, levando em consideração o balanço entre benefícios e danos de outras intervenções e as prioridades em saúde	A intervenção NÃO deve ser adotada como política de saúde. Contudo, em alguns contextos específicos, pode ser submetida a debate	A intervenção NÃO deve ser adotada como política de saúde
Profissionais de saúde	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada	Diferentes escolhas serão apropriadas para cada pessoa e o processo de tomada de decisão compartilhada e informada deve dar maior peso aos valores e às preferências dos pacientes	Diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente e o processo de decisão compartilhada e informada deve dar maior peso aos valores e preferências dos pacientes	A maioria dos pacientes NÃO deve receber a intervenção
População	A maioria das pessoas, quando bem informada, desejaria a intervenção, apenas uma minoria não desejaria	A maioria das pessoas, quando bem informada, desejaria a intervenção, mas muitas não desejariam	A maioria das pessoas, quando bem informada, NÃO desejaria a intervenção, mas muitas desejariam	A maioria das pessoas, quando bem informada, NÃO desejaria a intervenção, apenas uma minoria desejaria

Força Tarefa Canadense de Cuidados à Saúde Preventivos e pela nova revisão da USPSTF, mamografias anuais realizadas dos 40 aos 80 anos seriam capazes de induzir de 20 a 25 casos fatais de câncer em cada 100 mil mulheres rastreadas ^{19,21}.

Os ensaios clínicos de rastreamento mamográfico incluíram mulheres com idades entre 39 e 74 anos, com variações entre os estudos ⁸. Todas as revisões sistemáticas de ensaios clínicos selecionadas demonstraram que o maior benefício do rastreamento ocorre em mulheres na faixa etária de 60 a 69 anos e o menor ocorre na de 40 a 49 anos, sendo que para esta última faixa ainda persiste controvérsia sobre a real efetividade na redução da mortalidade por câncer de mama.

Adicionalmente, os danos associados ao rastreamento são maiores na faixa etária de 40 a 49 anos, incluindo a necessidade de mais mamografias de rastreamento, exames de imagem e biópsias para a detecção de um caso adicional de câncer de mama invasivo ¹². A proporção de resultados falso-positivos, por exemplo, é fortemente dependente da idade, sendo maior em mulheres mais jovens. Mesmo assumindo que o rastreamento de 40 a 49 anos reduz o risco de morrer por câncer de mama, para cada mulher que teoricamente poderia ter sua vida prolongada por ter participado de quatro rodadas de rastreamento, 2.108 mulheres precisariam ser rastreadas, 690 receberiam resultados falso-positivos e 75 seriam biopsiadas desnecessariamente. Para mulheres na faixa etária de 50 a 69 anos, esses números seriam, respectivamente, de 721, 204 e 26 ²¹.

Nos ensaios clínicos de rastreamento mamográfico incluídos nas metanálises selecionadas, o intervalo entre os exames variou de 12 até 33 meses ²¹. Análises estratificadas de uma dessas revisões sistemáticas não demonstram diferença estatisticamente significativa na redução da mortalidade com diferentes intervalos de rastreamento para a população-alvo de 50 a 69 anos (entre os intervalos de dois anos ou mais e menor do que bienal) ²¹. Um ensaio clínico randomizado, desenhado especificamente para comparar diferentes intervalos, constatou que o risco de morte por câncer de mama

não foi diferente entre intervalo anual e trienal, e o intervalo de três anos entre os exames passou a ser adotado no programa de rastreamento no Reino Unido ²¹. Por um lado, periodicidades menores do que a bienal não provaram trazer benefício adicional, por outro, evidências obtidas com base na modelagem sugerem que a redução da periodicidade de bienal para anual dobraria a magnitude dos danos associados ao rastreamento ¹². Portanto, intervalos entre os exames de rastreamento de 24 a 30 meses, para mulheres entre 50 e 69 anos, são seguros em termos de manutenção dos possíveis benefícios e de redução de potenciais danos.

Rastreamento com exame clínico das mamas

Todas as cinco revisões sistemáticas selecionadas sobre rastreamento com exame clínico das mamas concluíram que ainda não há evidências sobre a eficácia desta intervenção na redução da mortalidade por câncer de mama ^{12,22,23,24}. Os ensaios clínicos randomizados de Kerala ²⁵ e de Mumbai ²⁶, na Índia, e um ensaio filipino ²⁷ reportaram que a realização do rastreamento por meio do exame clínico das mamas resultou no diagnóstico de doenças com estágio clínico de melhor prognóstico ²⁵, o que pode, contudo, ser atribuído a viés de duração, ao sobrediagnóstico ou ainda a um possível efeito da aplicação da estratégia de conscientização aplicada concomitantemente ao grupo de intervenção ⁹. Existem evidências de que o rastreamento com o exame clínico das mamas está associado a uma maior taxa de incidência padronizada de câncer de mama ²⁵, o que pode ser um indício da existência de algum grau de sobrediagnóstico. Ademais, como o ensaio filipino foi suspenso e os dois ensaios clínicos indianos ainda não apresentam resultados definitivos de forma a permitir avaliar o desfecho sobre a mortalidade, ainda não é possível determinar se realmente o rastreamento com o exame clínico das mamas é eficaz.

Por outro lado, no ensaio clínico de Kerala os casos falso-positivos corresponderam a 99% de todos os casos positivos no rastreamento com o exame clínico das mamas ²⁵. Nesse mesmo estudo, a sensibilidade do rastreamento foi de 51,7% (IC95%: 38,2-65,0), com alta proporção de casos falso-negativos, com o número de cânceres de intervalo praticamente idêntico ao de cânceres detectados no rastreamento ²⁵. Existem evidências ainda de que, na prática clínica, a sensibilidade do exame clínico das mamas de rastreamento seja menor do que nos ensaios clínicos, girando em torno de 28 a 36% ²³.

Na atualização das buscas em 2017, foi identificada uma metanálise que comparou os resultados dos ensaios clínicos de rastreamento mamográfico com ou sem o exame clínico das mamas suplementar ²⁸. Os resultados mostraram menor estimativa pontual de redução de mortalidade nos ensaios com o exame clínico das mamas suplementar, embora os intervalos de confiança dos dois grupos apresentassem sobreposição ²⁸.

Rastreamento com autoexame das mamas

Com relação ao ensino do método de autoexame das mamas para fins de rastreamento de câncer, nenhuma das revisões sistemáticas de ensaios clínicos selecionadas demonstrou eficácia na redução da mortalidade por câncer de mama ^{12,16,22,23,24,29}. Por outro lado, essas revisões identificaram evidências sobre o excesso de intervenções desnecessárias para a investigação diagnóstica em função de resultados falso-positivos no rastreamento. Por exemplo, em um dos dois ensaios clínicos analisados nas revisões, praticamente o dobro de lesões benignas foi diagnosticado no grupo de intervenção, acompanhado de um aumento do número de biópsias ²².

Rastreamento com outros métodos de imagem

Não foram encontrados ensaios clínicos avaliando o rastreamento com ultrassonografia com ou sem mamografia, termografia ou tomossíntese mamária ⁸. Sobre a tomossíntese, duas revisões sistemáticas de estudos de acurácia diagnóstica identificaram resultados heterogêneos de sensibilidade e especificidade entre os estudos e problemas de validade nos estudos ^{30,31}. Portanto, ainda não existem evidências suficientes para avaliar se o rastreamento do câncer de mama com esses métodos é capaz de trazer algum benefício, e se estes possíveis benefícios seriam capazes de superar os danos à saúde associados aos mesmos.

Nenhuma das três revisões sistemáticas identificadas apresentou resultados de ensaios clínicos sobre a eficácia do rastreamento com ressonância nuclear magnética (RNM) na redução da mortalidade por câncer de mama ^{12,16,32}. Por outro lado, estima-se que o número de casos com diagnóstico indeterminado na investigação inicial após o rastreamento, ou seja, nos quais seria necessário seguimento semestral com novas imagens, aumentaria em dez vezes com o rastreamento com a RNM ³². O rastreamento com a RNM também poderia aumentar potencialmente a magnitude do sobrediagnóstico, principalmente em função da sua maior sensibilidade na detecção do carcinoma ductal *in situ* (CDIS) ³². Na atualização das buscas em 2017 não foram encontradas evidências conclusivas sobre a eficácia do rastreamento com nenhum desses métodos de imagem na diminuição da mortalidade geral ou por câncer de mama, seja isoladamente, seja em conjunto com a mamografia ^{33,34,35}.

Estratégias de diagnóstico precoce

Com relação à estratégia de conscientização ⁹, os estudos identificados incluíram outras intervenções paralelamente à conscientização sobre as mamas e sinais de alerta para o câncer, como por exemplo, o incentivo ao rastreamento mamográfico, impossibilitando a avaliação da eficácia desta estratégia *per se* ou consideraram desfechos intermediários sem relevância clínica direta ^{8,36}. Por outro lado, não foram identificados riscos à saúde associados a essa estratégia. Diferentemente da técnica de autoexame, a proposta dessa estratégia não é ensinar um método de rastreamento, mas sim qualificar a demanda das mulheres por assistência médica, valorizando o autoconhecimento e a identificação precoce dos sinais de alerta para o câncer de mama em situações cotidianas ³⁷. Na atualização das buscas em 2017 uma nova revisão sistemática foi selecionada ³⁸. Nessa revisão dois ensaios clínicos sobre estratégia de conscientização foram identificados. Contudo, eles foram heterogêneos do ponto de vista de qualidade, intervenção e desfechos. No ensaio clínico de melhor qualidade – nível de evidência moderado pelo GRADE – a intervenção com o uso de folheto informativo, acompanhado de uma interação individual com um profissional de saúde, aumentou significativamente o conhecimento sobre os sinais de alerta do câncer de mama e sobre o aumento de risco com o avançar da idade ³⁸.

No que se refere à estratégia de identificação de sinais e sintomas suspeitos na atenção primária e encaminhamento prioritário para a investigação diagnóstica ⁹, os estudos selecionados não avaliaram desfechos de relevância clínica para os pacientes. Contudo, indicaram que protocolos de referência prioritária na atenção primária têm uma taxa de detecção de câncer de cerca de 10% ³⁹ e sensibilidade de cerca de 90% ^{39,40,41}. O sinal mais comumente associado ao câncer de mama é o nódulo mamário, que está presente em 90% dos casos confirmados posteriormente como câncer ^{42,43,44}.

No que tange à estratégia de confirmação diagnóstica em um único serviço ⁹, dois ensaios clínicos foram identificados ^{45,46}, mas nenhum dos dois abordou os desfechos definidos no protocolo de revisão das novas diretrizes ⁹. Dois estudos observacionais foram identificados, mas apresentaram problemas importantes de qualidade ⁸.

Discussão

As novas diretrizes nacionais são provavelmente as diretrizes governamentais mais críticas ao rastreamento já publicadas no mundo, e as melhores e mais recentes evidências disponíveis corroboram as novas recomendações ¹⁹. Três ensaios clínicos de rastreamento mamográfico publicaram novos resultados de seguimento nos últimos anos: o ensaio canadense, o de Gotemburgo (Suécia) e o *UK Age Trial* (Reino Unido). O ensaio canadense câncer de mama, mesmo após 25 anos de seguimento, não conseguiu demonstrar redução da mortalidade por câncer de mama com o rastreamento ^{18,20}. Os novos resultados do *UK Age Trial* também não demonstraram redução de mortalidade no longo prazo, indicando que uma redução de mortalidade observada inicialmente pode ter significado no máximo que as mortes por câncer de mama foram apenas um pouco postergadas ⁴⁷.

A nova publicação dos resultados do ensaio de Gotemburgo ⁴⁸, ao contrário, apresentou efeito protetor estatisticamente significativo na mortalidade por câncer de mama em mulheres com menos de 50 anos no longo prazo de seguimento. De fato, é muito difícil explicar esse resultado, justamente

em um ensaio clínico em que houve uma contaminação de aproximadamente 20% do grupo controle durante o período de intervenção, e onde mais de 50% das mulheres na faixa etária de 39 a 49 anos já haviam recebido pelo menos um exame de mamografia no início do estudo. Isso sem considerar o fato de que o rastreamento foi oferecido ao grupo controle e seria difícil determinar se mortes ocorridas 24 anos depois foram ou não associadas aos cânceres descobertos durante o período de intervenção. Toda essa contaminação tenderia a diminuir a eficácia da intervenção e não a aumentá-la. Por isso, a estranheza desses resultados, considerando-se o conjunto de ensaios clínicos existentes. Outro achado inesperado desse ensaio clínico é que a diferença da mortalidade por câncer de mama entre os grupos de intervenção aparece logo no início do seguimento. Uma das prováveis explicações para esses resultados seria a presença de vieses. Esse ensaio clínico tem pelo menos duas potenciais fontes de vieses bem documentadas: vies de seleção em função de problemas na geração e ocultação da sequência aleatória de alocação. O resultado é que os grupos de intervenção não são totalmente comparáveis. Além disso, parte da redução da mortalidade por câncer de mama nos ensaios clínicos suecos deve-se, provavelmente, à maior conscientização das mulheres do grupo rastreado, bem como melhor padrão de diagnóstico e de tratamento ⁴⁹.

De todos os ensaios clínicos de rastreamento, o canadense e o *UK Age Trial* foram os dois únicos desenhados especialmente para avaliar o impacto do rastreamento na faixa etária de 40 a 49 anos e são considerados estudos de boa qualidade ^{11,16}. Na versão publicada em 2016 da revisão sistemática encomendada pela USPSTF, que incluiu novos resultados desses dois ensaios clínicos, a significância estatística da redução da mortalidade por câncer de mama, antes limítrofe, desapareceu completamente ¹⁷. Considerando-se os riscos envolvidos no rastreamento mamográfico de mulheres com menos de 50 anos, esses resultados sugerindo a ausência de eficácia reforçam ainda mais a recomendação contrária forte presente nas novas diretrizes. Esse tipo de recomendação comporta o processo de decisão compartilhada no caso em que houver demanda ativa da mulher pelo rastreamento nessa faixa etária, na qual as incertezas sobre benefícios e os riscos envolvidos deverão ser discutidos. Dessa forma, na prática essa recomendação é semelhante àquela das diretrizes da USPSTF que preconiza que esse procedimento não deva ser oferecido rotineiramente ⁵⁰. A nova versão das diretrizes da USPSTF poderia ter se baseado nos resultados de sua revisão sistemática, para ter uma recomendação ainda mais desfavorável a essa prática dada a ausência de benefício estatisticamente significativo, contudo, isto implicaria a não cobertura do procedimento de acordo com o *Affordable Care Act*. É importante ressaltar que não se trata de falta de evidências. Ao contrário, a faixa etária de 39 a 49 anos foi a mais estudada em ensaios clínicos.

Alguns fatores explicam esses resultados desfavoráveis em mulheres com menos de 50 anos, como menor incidência de câncer de mama nesta faixa etária e maior densidade mamária. Além da menor prevalência de câncer de mama nas mulheres com menos de 50 anos, as mamografias realizadas em mulheres jovens apresentam menor sensibilidade e especificidade e maior proporção de resultados falso-negativos e falso-positivos também em virtude da maior densidade mamária, que diminui a sensibilidade da mamografia ⁵¹. O racional biológico dessa ausência de eficácia também encontra respaldo em outros achados, como a falta de redução de estágio por meio do rastreamento nessa faixa etária, ao contrário do que ocorre em mulheres com 50 anos ou mais ¹⁷. Mesmo que desconsiderássemos todas essas evidências e assumíssemos que existe alguma eficácia no rastreamento mamográfico de 40 a 49 anos, ainda assim o benefício absoluto seria sete vezes menor do que na faixa etária de 60 a 69 anos ¹⁷, e estes teriam de ser contrabalançados com os riscos relacionados ao rastreamento, que são maiores justamente para as mulheres mais jovens.

O uso da proporção de casos por estágio é causa frequente de vieses na análise de estudos e programas de rastreamento, em virtude da redistribuição artificial por meio da inclusão dos casos de sobrediagnóstico e não deve ser usado como desfecho para a avaliação da efetividade do rastreamento. Uma publicação de 2016 do ensaio clínico canadense de rastreamento mamográfico revelou que, em mulheres com idades entre 40 e 49 anos, 100% dos cânceres detectados exclusivamente no rastreamento com mamografia – tumores impalpáveis – foram considerados sobrediagnóstico ⁵². Ou seja, nessa faixa etária a detecção precoce pelo rastreamento mamográfico só teria trazido danos à saúde das mulheres e uma ilusão de benefício. Essa proporção cai para 44% nas mulheres com idades entre 50 e 59 anos ⁵². As estimativas de sobrediagnóstico nesse ensaio clínico são consideradas de boa qualidade ¹⁷, podendo até estar subestimadas em virtude de contaminação do grupo controle, muito

embora as mulheres desse grupo não tenham sido ativamente convidadas a participar do rastreamento, como ocorreu em outros ensaios clínicos^{17,47}.

O rastreamento anual a partir dos 40 anos, muito popular no Brasil, também está associado a um aumento da probabilidade de desenvolvimento de câncer radioinduzido. Quando o rastreamento bienal a partir dos 50 anos é comparado ao rastreamento anual a partir dos 40, o número de cânceres radioinduzidos pelo rastreamento aumenta em quase cinco vezes, correspondendo a mais de 100 casos adicionais de câncer radioinduzido em 100 mil mulheres rastreadas⁵³. Adicionalmente, esse número pode quase dobrar quando são consideradas mulheres com mamas muito volumosas, que necessitam de maior dose de radiação por exame⁵³. Tudo isso presumindo que existem programas de qualidade nos quais a dose de radiação ionizante dos exames é monitorada. Embora esse risco seja relativamente pequeno e as evidências sejam indiretas – com base em modelagem – deve ser considerado que a esses riscos somam-se outros como sobrediagnóstico, sobretratamento, falso-positivos, falso-negativos e a ausência de evidência de benefícios do rastreamento anual a partir dos 40 anos. Por todos esses fatores, espera-se que, quando bem informadas, a maior parte das mulheres opte por não se submeter ao rastreamento mamográfico antes dos 50 anos.

Até mesmo a nova diretriz da Sociedade Americana de Câncer mudou a sua tradicional recomendação de início do rastreamento de rotina dos 40 anos para 45, e periodicidade de rastreamento a partir dos 50 anos de anual para bienal⁵⁴. Mesmo assim, a justificativa apresentada para o início aos 45 anos em vez de 50 foi frágil, com o uso de taxas de incidência por grupo etário para recomendar essa idade de início do rastreamento, já que tanto nos Estados Unidos quanto no Brasil o início precoce do rastreamento disseminado e conseqüente introdução de viés de tempo de antecipação e sobrediagnóstico potencialmente aumentam a incidência antes dos 50 anos.

Com relação à recomendação de rastreamento em mulheres com 70 anos ou mais, enquanto que as presentes diretrizes fazem recomendações contrárias, a USPSTF recomenda favoravelmente o rastreamento de 70 a 74 anos e classifica como incerto o rastreamento de mulheres com 75 anos ou mais. Contudo, a própria USPSTF demonstra em sua revisão sistemática que nem sequer existe evidência de eficácia do rastreamento de mulheres com 70 anos ou mais¹⁷. A possibilidade de recomendação forte contrária nesse caso está apoiada no GRADE, que prevê esse tipo de recomendação em situações de ausência de eficácia comprovada e de reconhecidos riscos⁵⁵. Embora as novas diretrizes brasileiras permitam a decisão compartilhada nesses casos (Quadro 3), é preciso considerar explicitamente nesse processo a incerteza sobre a existência de benefícios, bem como o aumento do sobrediagnóstico, por meio da detecção de cânceres de mama indolentes e pela maior incidência de causas de morte competitivas. O balanço entre riscos e possíveis benefícios fica mais desfavorável conforme diminui a expectativa de vida, que é refletido na classificação mais desfavorável para o subgrupo com 75 anos ou mais nas presentes diretrizes. Dessa forma, assim como ocorre para as mulheres com menos de 50 anos, espera-se que, quando bem informadas, a maior parte das mulheres com 75 anos ou mais opte por não se submeter ao rastreamento mamográfico (Quadro 3).

Parte do problema do sobrediagnóstico e sobretratamento no rastreamento mamográfico deve-se ao excesso de detecção e tratamento de casos de CDIS. No passado, a mastectomia era o tratamento de escolha nesses casos, mas quatro estudos randomizados conduzidos nas décadas de 1980 e 1990 mostraram significativa redução de risco de recidiva com a lumpectomia seguida de radioterapia⁵⁶. O aumento de sobrevida com a adição de radioterapia foi sugerido em estudo de coorte de base populacional⁵⁷. Dois estudos randomizados mostraram redução da recidiva com tamoxifeno adjuvante no subgrupo com receptor de estrogênio positivo, sem aumento de sobrevida^{56,58}. Outros três ensaios avaliaram a inclusão da hormonioterapia com tamoxifeno à terapia adjuvante, com resultados indicando redução da incidência de CDIS ipsilateral e contralateral, mas sem impacto na incidência de tumores invasivos⁵⁸. Já o uso de anastrozol, em comparação ao tamoxifeno, nesse contexto não mostrou resultados superiores⁵⁹. Ainda que a cirurgia conservadora seguida de radioterapia e hormonioterapia tenha se consagrado no tratamento do CDIS, houve um importante aumento recente de mastectomias nos Estados Unidos, associado à disseminação do uso de RNM na avaliação diagnóstica dessas pacientes, e conseqüente descoberta de novos focos fora do quadrante e até mesmo na mama contralateral⁶⁰. Embora a terapia adjuvante não seja isenta de riscos, parece contraditório que o diagnóstico de CDIS esteja associado ao aumento de mastectomias, quando um dos argumentos geralmente usados em defesa do rastreamento mamográfico é a possibilidade de realização de

cirurgias mais conservadoras. No futuro, o resultado de ensaios clínicos sobre o tratamento do CDIS e o desenvolvimento de novos testes para estratificar melhor o risco desses casos podem contribuir para diminuir o sobretratamento ⁶¹.

Uma crítica comum aos ensaios clínicos de rastreamento é a sua generalização para os dias atuais ⁶². O aumento da sensibilidade dos exames de mamografia ao longo das últimas décadas ⁶³ pode ter resultado num crescimento do sobrediagnóstico, quando comparado ao da época em que os ensaios clínicos foram realizados. Já a evolução da terapia adjuvante nas últimas décadas melhorou a eficácia do tratamento de casos de câncer localmente avançado identificados em decorrência de sinais ou sintomas, tendendo a diminuir a efetividade do rastreamento mamográfico ⁶⁴. A hormonioterapia tem tido papel de destaque nessa evolução da terapia adjuvante, inicialmente com tamoxifeno e posteriormente também com os inibidores de aromatase ⁶⁵.

No Brasil, merece destaque a queda das taxas de mortalidade pela doença a partir do final da década de 1990 nas capitais das regiões Sudeste e Sul, que poderia ser associada à melhora de acesso aos meios diagnósticos e terapêuticos ⁶⁶. Seria difícil atribuir essa queda de mortalidade ao rastreamento mamográfico, tendo em vista sua pequena difusão no país ao longo daquela década. Ao mesmo tempo, observa-se um grande aumento de óbitos entre mulheres de municípios do interior, principalmente nas regiões Norte e Nordeste. Esse fato sugere que as mudanças reprodutivas e sexuais podem ter sido rapidamente adotadas por mulheres que vivem fora das capitais federais, inclusive em áreas de baixa renda e com pior acesso a serviços de saúde.

Diante de todo o questionamento relativo ao rastreamento mamográfico, é natural que aumente o interesse sobre outros métodos de rastreamento. Contudo, uma nova revisão sistemática encomendada pela USPSTF não encontrou evidências sobre a eficácia do rastreamento com tomossíntese, RNM ou ultrassonografia mamária ⁵⁰, a exemplo das novas diretrizes brasileiras ⁸ e de outras duas revisões sistemáticas anteriores ^{31,67}. Também não foram identificados ensaios clínicos avaliando o impacto do uso de técnicas aplicadas à ultrassonografia, tais como a elastografia e o Doppler. Da mesma forma, não existem evidências conclusivas sobre uma maior eficácia da combinação da ultrassonografia com a mamografia no rastreamento do câncer de mama, quando comparada ao rastreamento mamográfico isolado ⁶⁸. Por outro lado, existem evidências indiretas sugerindo que a realização de rastreamento com o exame clínico das mamas em conjunto com a mamografia apresenta maior eficácia do que o rastreamento mamográfico isolado ²⁸, sendo que ainda faltam resultados de ensaios clínicos desenhados especialmente para responder a esta questão.

A percepção de falta de acesso aos serviços de saúde, o desconhecimento sobre os sinais de alerta de câncer e a existência de mitos sobre a doença, são fatores que podem gerar atrasos diagnósticos ligados aos usuários ⁶⁹. As evidências sobre a diminuição do papel do rastreamento e o cenário nacional do controle do câncer de mama apontam para a importância do fortalecimento de estratégias de diagnóstico precoce de casos com sinais e sintomas iniciais, que podem atuar nesses determinantes de atraso diagnóstico. Contudo, ainda não existem evidências de boa qualidade sobre quais as melhores estratégias a serem adotadas. Por isso, as três estratégias propostas nas novas diretrizes devem ter seus resultados monitorados. A detecção de nódulo mamário suspeito na atenção primária apresenta-se como a alteração com bom valor preditivo positivo, mas faltam estudos que avaliem o valor preditivo da associação de vários sinais e sintomas ⁷⁰. A estratégia de conscientização da população sobre sinais de alerta acompanhada de melhoria de acesso desses casos à atenção primária e confirmação diagnóstica, por meio de instituição de regulação clínica de vagas e de concentração da investigação diagnóstica em centros de referência, têm o potencial de vencer diversas barreiras de acesso e de melhorar o prognóstico dessas pacientes. Contudo, se não houver adesão às diretrizes de encaminhamento e priorização, e a maior parte dos casos continuar excluída dessas vias prioritárias para a investigação diagnóstica, pode haver um efeito paradoxal de aumento da dificuldade do diagnóstico justamente dos casos que mais precisam desse tipo de atendimento ⁷¹. Ter a confirmação diagnóstica no mesmo polo secundário pode contribuir para diminuir repetições de biópsias e problemas de demora no recebimento do laudo histopatológico, e reduzir intervalos entre consultas desnecessárias destinadas apenas a apresentar resultados de exames de imagem e biópsia.

Limitações

Como as presentes diretrizes de rastreamento não estão direcionadas para a população de alto risco de desenvolvimento de câncer de mama, erros de julgamento sobre história familiar ou outros fatores de risco podem prejudicar a sua implementação. As presentes diretrizes se aplicam a 99% da população feminina, por não serem consideradas como de alto risco⁷². As situações de alto risco ocorrem em mulheres com história de radioterapia supra diafragmática antes dos 36 anos de idade para tratamento de linfoma de Hodgkin⁷³, ou em mulheres com forte predisposição hereditária para câncer mamário. As mutações genéticas mais comumente associadas ao alto risco são as dos genes BRCA 1 e 2 (síndrome de câncer de mama e ovário hereditários), que representam de 70 a 80% dos casos⁷⁴, seguidas por TP53 (síndrome de Li-Fraumeni) e PTEN (síndrome de Cowden)⁷⁵. É importante ressaltar que a existência de histórico familiar de câncer não representa a presença de síndromes de câncer familiar na maioria dos casos. Em um estudo de casos de câncer de mama selecionados aleatoriamente em unidades de saúde no Rio de Janeiro, 2,3% dos casos apresentaram mutação nos genes BRCA 1 ou 2⁷⁶. Existem diversas ferramentas para a triagem inicial a fim de classificar mulheres com provável alto risco familiar^{77,78}, incluindo uma ferramenta validada no Sul do Brasil⁷⁹. Geralmente, os critérios considerados são história familiar de câncer de mama ou ovário em parentes de primeiro grau; casos de câncer de mama antes dos 50 anos; caso de câncer de mama e ovário em um mesmo familiar; câncer de mama bilateral; caso de câncer de mama em homem; e ancestralidade judaica asquenaze^{77,78,79}. A discussão sobre incertezas, controvérsias, riscos e benefícios de protocolos diferenciados de rastreamento e de outras possíveis condutas alternativas para a população de alto risco, tais como quimioprevenção e cirurgias profiláticas, foge do escopo das presentes diretrizes.

Outra limitação das presentes diretrizes é que a mesma se ateu às melhores evidências existentes, sem a realização de modelagem para a formulação de recomendações. Esse também pode ser considerado um ponto forte das presentes diretrizes, pois é comum que estudos de modelagem superestimem os benefícios do rastreamento e subestimem seus riscos⁸⁰. Algumas das principais lacunas nas evidências disponíveis são a ausência de resultados de efetividade do rastreamento na população brasileira e também a escassez de resultados na literatura sobre os danos à saúde resultantes do sobrediagnóstico e do sobretratamento. O uso de modelagem para suprir essas lacunas é uma das perspectivas para as futuras versões das diretrizes.

Conclusão

As melhores evidências disponíveis reforçam as recomendações expressas nas novas diretrizes nacionais. Atualmente, a única estratégia de rastreamento recomendada é a mamografia bienal de 50 a 69 anos e mesmo assim na forma de recomendação condicional, respeitando os valores e preferências de cada mulher. Para que o tênue equilíbrio entre benefícios e danos do rastreamento seja favorável é necessário, minimamente, que as recomendações de população-alvo e periodicidade das novas diretrizes sejam respeitadas. Estratégias de diagnóstico precoce dirigidas a casos com sinais e sintomas devem complementar o rastreamento, embora ainda seja necessário desenvolver mais estudos para comprovar sua eficácia.

Colaboradores

A. Migowski fez a revisão da literatura, concebeu, escreveu e revisou o texto. G. Azevedo e Silva, M. B. K. Dias, M. D. P. E. Diz, D. R. Sant'Ana e P. Nadanovsky colaboraram na redação e revisão do manuscrito.

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2015.
2. Di Sibio A, Abriata G, Forman D, Sierra MS. Female breast cancer in Central and South America. *Cancer Epidemiol* 2016; 44 Suppl 1:S110-20.
3. Azevedo e Silva G, Gamarra CJ, Girianelli VR, Valente JG. Tendência da mortalidade por câncer nas capitais e interior do Brasil entre 1980 e 2006. *Rev Saúde Pública* 2011; 45:1009-18.
4. Porter P. "Westernizing" women's risks? Breast cancer in lower-income countries. *N Engl J Med* 2008; 358:213-6.
5. Victora CG, Barreto ML, do Carmo Leal M, Monteiro CA, Schmidt MI, Paim J, et al. Health conditions and health-policy innovations in Brazil: the way forward. *Lancet* 2011; 377:2042-53.
6. Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Towards an integrated model for breast cancer etiology: the lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones. *Breast Cancer Res* 2004; 6:213-8.
7. Malta DC, Silva Jr. JB. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil após três anos de implantação, 2011-2013. *Epidemiol Serv Saúde* 2014; 23:389-95.
8. Migowski A, Dias MBK, organizadores. Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2015.
9. Migowski A, Stein AT, Ferreira CBT, Ferreira DMTP, Nadanovsky P. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. I – Métodos de elaboração. *Cad Saúde Pública* 2018; 34:e00116317.
10. Leung GM, Lam TH, Thach TQ, Hedley AJ. Will screening mammography in the East do more harm than good? *Am J Public Health* 2002; 92:1841-6.
11. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6):CD001877.
12. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L, et al. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151:727-37.
13. Paesmans M, Ameye L, Moreau M, Rozenberg S. Breast cancer screening in the older woman: an effective way to reduce mortality? *Maturitas* 2010; 66:263-7.
14. Magnus MC, Ping M, Shen MM, Bourgeois J, Magnus JH. Effectiveness of mammography screening in reducing breast cancer mortality in women aged 39-49 years: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2011; 20:845-52.

15. Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007; 146:516-26.
16. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ* 2011; 183:1991-2001.
17. Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Effectiveness of breast cancer screening: systematic review and meta-analysis to update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med* 2016; 164:244-55.
18. Nelson HD, Cantor A, Humphrey L, Fu R, Pappas M, Daeges M, et al. Screening for breast cancer: a systematic review to update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016. (Report, 14-05201-EF-1).
19. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Griffin J, Daeges M, Humphrey L. Harms of breast cancer screening: systematic review to update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med* 2016; 164:256-67.
20. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ* 2014; 348:g366.
21. Fitzpatrick-Lewis D, Hodgson N, Ciliska D, Peirson L, Gauld M, Liu YY. Breast cancer screening. <http://canadiantaskforce.ca/wp-content/uploads/2011/11/2011-breast-cancer-systematic-review-en.pdf> (acessado em 19/Abr/2017).
22. Kösters JP, Götzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2):CD003373.
23. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *JAMA* 2005; 293:1245-56.
24. Green BB, Taplin SH. Breast cancer screening controversies. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16:233-41.
25. Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thara S, Muwonge R, Prabhakar J, Augustine P, et al. Clinical breast examination: preliminary results from a cluster randomized controlled trial in India. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1476-80.
26. Mitra I, Mishra GA, Singh S, Aranke S, Notani P, Badwe R, et al. A cluster randomized, controlled trial of breast and cervix cancer screening in Mumbai, India: methodology and interim results after three rounds of screening. *Int J Cancer* 2010; 126:976-84.
27. Pisani P, Parkin DM, Ngelangel C, Esteban D, Gibson L, Munson M, et al. Outcome of screening by clinical examination of the breast in a trial in the Philippines. *Int J Cancer* 2006; 118:149-54.
28. Hamashima C, Ohta K, Kasahara Y, Katayama T, Nakayama T, Honjo S, et al. A meta-analysis of mammographic screening with and without clinical breast examination. *Cancer Sci* 2015; 106:812-8.
29. Hackshaw AK, Paul EA. Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88:1047-53.
30. Fitzgerald A, Berentson-Shaw J. Thermography as a screening and diagnostic tool: a systematic review. *N Z Med J* 2012; 125:80-91.
31. Reugdenburg TD, Willis CD, Mundy L, Hiller JE. A systematic review of elastography, electrical impedance scanning, and digital infrared thermography for breast cancer screening and diagnosis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137:665-76.
32. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Heindel W, Katalinic A. Imaging studies for the early detection of breast cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105:541-7.
33. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Migliorini DL, Weyrich MS, Thompson JH, et al. Supplemental screening for breast cancer in women with dense breasts: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016; 164:268-78.
34. Health Quality Ontario. Magnetic resonance imaging as an adjunct to mammography for breast cancer screening in women at less than high risk for breast cancer: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2016; 16:1-30.
35. Health Quality Ontario. Ultrasound as an adjunct to mammography for breast cancer screening: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2016; 16:1-71.
36. Austoker J, Bankhead C, Forbes LJ, Atkins L, Martin F, Robb K, et al. Interventions to promote cancer awareness and early presentation: systematic review. *Br J Cancer* 2009; 101 Suppl 2:S31-9.
37. Thornton H, Pillarisetti RR. 'Breast awareness' and 'breast self-examination' are not the same. What do these terms mean? Why are they confused? What can we do? *Eur J Cancer* 2008; 44:2118-21.
38. O'Mahony M, Comber H, Fitzgerald T, Corrigan MA, Fitzgerald E, Grunfeld EA, et al. Interventions for raising breast cancer awareness in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (2):CD011396.
39. Neary M, Lowery AJ, O'Conghaile A, Pervaz M, Kerin MJ, Sweeney KJ. NCCP breast cancer referral guidelines: are breast cancer patients prioritised? *Ir Med J* 2011; 104:39-41.

40. McCain S, Newell J, Badger S, Kennedy R, Kirk S. Referral patterns, clinical examination and the two-week-rule for breast cancer: a cohort study. *Ulster Med J* 2011; 80:68-71.
41. Eberl MM, Phillips Jr. RL, Lamberts H, Okkes I, Mahoney MC. Characterizing breast symptoms in family practice. *Ann Fam Med* 2008; 6:528-33.
42. McCowan C, Donnan PT, Dewar J, Thompson A, Fahey T. Identifying suspected breast cancer: development and validation of a clinical prediction rule. *Br J Gen Pract* 2011; 61: e205-14.
43. Cochrane RA, Singhal H, Monypenny IJ, Webster DJ, Lyons K, Mansel RE. Evaluation of general practitioner referrals to a specialist breast clinic according to the UK national guidelines. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 198-201.
44. Laver RC, Reed MW, Harrison BJ, Newton PD. The management of women with breast symptoms referred to secondary care clinics in Sheffield: implications for improving local services. *Ann R Coll Surg Engl*; 81:242-7.
45. Dey P, Bundred N, Gibbs A, Hopwood P, Baildam A, Boggis C, et al. Costs and benefits of a one stop clinic compared with a dedicated breast clinic: randomized controlled trial. *BMJ* 2002; 324:507.
46. Harcourt D, Ambler N, Rumsey N, Cawthorn SJ. Evaluation of a one-stop breast lump clinic: a randomized controlled trial. *The Breast* 1998; 7:314-9.
47. Moss SM, Wale C, Smith R, Evans A, Cuckle H, Duffy SW. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:1123-32.
48. Bjurstram NG, Björnelid LM, Duffy SW. Updated results of the Gothenburg Trial of Mammographic Screening. *Cancer* 2016; 122:1832-5.
49. Autier P, Boniol M, Smans M, Sullivan R, Boyle P. Statistical analyses in Swedish randomised trials on mammography screening and in other randomised trials on cancer screening: a systematic review. *J R Soc Med* 2015; 108: 440-50.
50. Siu AL; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016; 164:279-96.
51. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH, et al. Supplemental screening for breast cancer in women with dense breasts: a systematic review for the U.S. Preventive Service Task Force. *Ann Intern Med* 2016; 164:268-78.
52. Baines CJ, To T, Miller AB. Revised estimates of overdiagnosis from the Canadian National Breast Screening Study. *Prev Med* 2016; 90:66-71.
53. Miglioretti DL, Lange J, van den Broek JJ, Lee CI, van Ravesteyn NT, Ritley D, et al. Radiation-induced breast cancer incidence and mortality from digital mammography screening: a modeling study. *Ann Intern Med* 2016; 164:205-14.
54. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *JAMA* 2015; 314:1599-614.
55. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013; 66:719-25.
56. Wapnir IL, Dignan JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:478-88.
57. Sgara Y, Freedman RA, Vaz-Luis I, Mallory MA, Wong SM, Aydogan F, et al. Patient prognostic score and associations with survival improvement offered by radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: a population-based longitudinal cohort study. *J Clin Oncol* 2016; 34:1190-6.
58. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:21-9.
59. Margoese RG, Cecchini RS, Julian TB, Ganz PA, Constantino JP, Vallow LA, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomized, Double-blind phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016; 387:849-56.
60. Baum M. 'Catch it early, save a life and save a breast': this misleading mantra of mammography. *J R Soc Med* 2015; 108:338-9.
61. Sagara Y, Julia W, Golshan M, Toi M. Paradigm shift toward reducing overtreatment of ductal carcinoma in situ of breast. *Front Oncol* 2017; 7:192.
62. Biller-Andorno N, Jüni P. Abolishing mammography screening programs? A view from the Swiss Medical Board. *N Engl J Med* 2014; 370:1965-7.

63. Chen TH, Yen AM, Fann JC, Gordon P, Chen SL, Chiu SY, et al. Clarifying the debate on population-based screening for breast cancer with mammography: a systematic review of randomized controlled trials on mammography with Bayesian meta-analysis and causal model. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e5684.
64. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-cancer tumor size, overdiagnosis, and mammography screening effectiveness. *N Engl J Med* 2016; 375:1438-47.
65. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *J Clin Oncol* 2016; 34:1689-701.
66. Girianelli VR, Gamarra CJ, Azevedo e Silva G. Os grandes contrastes na mortalidade por câncer do colo uterino e de mama no Brasil. *Rev Saúde Pública* 2014; 48:459-467.
67. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghatge S, et al. Benefits and harms of breast cancer screening: a systematic review. *JAMA* 2015; 314:1615-34.
68. Gartlehner G, Thaler K, Chapman A, Kaminiski-Hartenthaler A, Berzaczy D, Van Noord MG, et al. Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (4):CD009632.
69. Khakbazan Z, Taghipour A, Latifnejad Roudsari R, Mohammadi E. Help seeking behavior of women with self-discovered breast cancer symptoms: a meta-ethnographic synthesis of patient delay. *PLoS One* 2014; 9:e110262.
70. Huggenberger IK, Andersen JS. Predictive value of the official cancer alarm symptoms in general practice: a systematic review. *Dan Med J* 2015; 62:pii:A5034.
71. Patel RS, Smith DC, Reid I. One stop breast clinics: victims of their own success? A prospective audit of referrals to a specialist breast clinic. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26:452-4.
72. Price P, Sikora K, editors. *Treatment of cancer*. 6th Ed. Oxford: Taylor & Francis Group; 2015.
73. Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A, Cunningham D, Falk SJ, Gilson D, et al. Breast cancer risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: a National Cohort Study. *J Clin Oncol* 2012; 30:2745-52.
74. Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins & Cotran fundamentos de patologia*. 9a Ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017.
75. Rojas K, Stuckey A. Breast cancer epidemiology and risk factors. *Clin Obstet Gynecol* 2016; 59:651-72.
76. Gomes MC, Costa MM, Borojevic R, Monteiro AN, Vieira R, Koifman S, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Brazil. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 103:349-53.
77. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer in people with a family history of breast cancer*. NICE Clinical Guideline, 164. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164> (acessado em 15/Jan/2018).
78. Nelson HD, Fu R, Goddard K, Mitchell JP, Okinaka-Hu L, Pappas M, et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer: systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013. (AHRQ Publication, 12-05164-EF-1).
79. Ashton-Prolla P, Giacomazzi J, Schmidt AV, Roth FL, Palmero EI, Kalakun L, et al. Development and validation of a simple questionnaire for the identification of hereditary breast cancer in primary care. *BMC Cancer* 2009; 9:283.
80. Zahl PH, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Lead-time models should not be used to estimate overdiagnosis in cancer screening. *J Gen Intern Med* 2014; 29:1283-6.

Abstract

Breast cancer is the leading cause of cancer mortality in Brazilian women. The new Brazilian guidelines for early detection of breast cancer were drafted on the basis of systematic literature reviews on the possible harms and benefits of various early detection strategies. This article aims to present the recommendations and update the summary of evidence, discussing the main controversies. Breast cancer screening recommendations (in asymptomatic women) were: (i) strong recommendation against mammogram screening in women under 50 years of age; (ii) weak recommendation for mammogram screening in women 50 to 69 years of age; (iii) weak recommendation against mammogram screening in women 70 to 74 years of age; (iv) strong recommendation against mammogram screening in women 75 years or older; (v) strong recommendation that screening in the recommended age brackets should be every two years as opposed to shorter intervals; (vi) weak recommendation against teaching breast self-examination as screening; (vii) absence of recommendation for or against screening with clinical breast examination; and (viii) strong recommendation against screening with magnetic resonance imaging, ultrasonography, thermography, or tomosynthesis alone or as a complement to mammography. The recommendations for early diagnosis of breast cancer (in women with suspicious signs or symptoms) were: (i) weak recommendation for the implementation of awareness-raising strategies for early diagnosis of breast cancer; (ii) weak recommendation for use of selected signs and symptoms in the current guidelines as the criterion for urgent referral to specialized breast diagnosis services; and (iii) weak recommendation that every breast cancer diagnostic workup after the identification of suspicious signs and symptoms in primary care should be done in the same referral center.

Breast Neoplasms; Early Detection of Cancer; Mass Screening; Mammography; Practice Guidelines as Topic

Resumen

El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en Brasil. Las nuevas directrices para la detección precoz en Brasil fueron elaboradas basándose en revisiones sistemáticas de la literatura sobre riesgos y posibles beneficios de diversas estrategias de detección precoz. El objetivo del presente artículo es presentar las recomendaciones y actualizar la síntesis de evidencias, discutiendo las principales controversias existentes. Las recomendaciones para el tamizaje del cáncer de mama (mujeres asintomáticas) fueron: (i) fuerte recomendación contraria al tamizaje con mamografía en mujeres con menos de 50 años; (ii) baja recomendación favorable al tamizaje con mamografía en mujeres con edades entre 50 y 69 años; (iii) baja recomendación contraria al tamizaje con mamografía en mujeres con edades entre 70 y 74 años; (iv) fuerte recomendación contraria al tamizaje con mamografía en mujeres con 75 años o más; (v) fuerte recomendación favorable de que el tamizaje en las franjas etarias recomendadas sea bienal, cuando se compara con periodicidades menores a la bienal; (vi) baja recomendación contraria a la enseñanza del autoexamen de las mamas para tamizaje; (vii) ausencia de recomendación favorable o contraria al tamizaje con examen clínico de las mamas; y (viii) fuerte recomendación contraria al tamizaje con resonancia magnética nuclear, ultrasonografía, termografía o tomosíntesis, bien sea aisladamente, bien sea como complemento a la mamografía. Las recomendaciones para el diagnóstico precoz del cáncer de mama (mujeres con señales o síntomas sospechosos): (i) baja recomendación favorable a la implementación de estrategias de concienciación para el diagnóstico precoz del cáncer de mama; (ii) baja recomendación favorable al uso de señales y síntomas seleccionados en las presentes directrices como criterio de referencia urgente para servicios de diagnóstico mamario; y (iii) baja recomendación favorable de que toda la evaluación diagnóstica del cáncer de mama, tras la identificación de señales y síntomas sospechosos en la atención primaria, sea realizada en un mismo centro de referencia.

Neoplasias de la Mama; Detección Precóz del Cáncer; Tamizaje Masivo; Mamografía; Guías de Práctica Clínica como Asunto

Recebido em 02/Mai/2017

Versão final reapresentada em 30/Jan/2018

Aprovado em 23/Fev/2018