

Submissão de Trabalho Científico– Congresso Médico Acadêmico da UNICAMP 2021

Título

Avaliação da sobrevida no câncer de mama na era da mamografia: análise de base populacional de 2.715 casos em Campinas

Resumo

Objetivo: Este estudo teve como objetivo avaliar as taxas de sobrevida global do câncer de mama após uma década de implementação da mamografia em Campinas, São Paulo.

Metodologia: Trata-se de uma coorte retrospectiva de base populacional de mulheres com câncer de mama no período de 2010 a 2014. Idade, status vital e estadió foram acessados por meio do registro de câncer de base populacional (RCBP), do sistema de informações de mortalidade e de prontuários de pacientes. Todos os casos diagnosticados no município foram incluídos, sejam oriundos do sistema público ou do privado. Os dados foram apresentados como frequências e pelo cálculo da sobrevida global. Os testes utilizados foram: análises de Kaplan-Meier, Log-rank e regressão de Cox. CAAE 89399018.2.0000.5404. **Resultados:** Dos 2.715 casos diagnosticados de 2010 a 2014, 665 óbitos (24,5%) foram confirmados até 31 de março de 2020. A idade média ao diagnóstico foi de 58,6 anos. Mulheres de 50 a 69 anos foram 48,0% dos casos, sendo o estadió I o mais frequente (25,0%). A sobrevida global média foi de 8,4 anos (8,2-8,5). A sobrevida global em cinco anos (SG5) para os grupos de 40-49, 50-59, 60-69 e 70-79 anos foi, respectivamente de 80,5%, 87,7%, 83,7%, 83,8% e 75,5%. A SG5 para os estádios 0, I, II, III e IV foi de 95,2%, 92,6%, 89,4%, 71,1% e 47,1%. Não houve diferença significativa na sobrevida entre os estádios I ou II ($p = 0,058$). Em comparação com mulheres de 50-59 anos, o risco de morte foi 2,3 vezes maior do que nas mulheres de 70-79 anos, e 26% menor para mulheres de 40-49 anos. Em relação ao estadió I, o risco de morte foi 1,5, 4,1 e 8,6 vezes maior nos estádios II, III, IV, respectivamente, e 34% menor no estadió 0. **Conclusões:** As mulheres de Campinas foram diagnosticadas com câncer de mama em estádios iniciais, embora casos avançados fossem significativos. A sobrevida global foi elevada nos grupos analisados, e podem refletir melhorias nas estratégias de detecção precoce e acesso ao tratamento.

PALAVRAS-CHAVES: Câncer de Mama, Sobrevida, Estadió

Introdução

O câncer de mama é um importante problema de saúde pública, sendo uma das principais causas de morbimortalidade da população feminina entre 40 e 69 anos [1]. Tem grandes chances de cura se diagnosticado em estágios iniciais, com taxas de sobrevida média - independente do estágio - chegando a 90% em alguns países [2]. Como o número de sobreviventes do câncer de mama aumentou nas últimas décadas, a análise de sobrevida auxilia na descrição do comportamento da doença e fatores prognósticos relacionados.

Os elementos que mais se destacam no prognóstico das mulheres com câncer de mama são: idade ao diagnóstico, tamanho do tumor, estadiamento, gestão terapêutica, atrasos no tratamento, raça e status socioeconômico [3]. Em estágios iniciais, os tratamentos tendem a ser menos agressivos e as morbidades mais baixas, resultando em maior sobrevida [4]. As taxas de sobrevida em cinco anos nos estágios precoces I e II variam de 80% a 99%, já em pacientes com estadios avançados apresentando metástase (estágio IV), a taxa de sobrevivência pode cair para menos de 30% [5]. Dificuldades no acesso ao rastreamento são desafios que as mulheres enfrentam em países de baixa e média renda e que prejudicam o diagnóstico precoce, bem como o acesso limitado a modalidades terapêuticas - que também pode levar à redução da sobrevida independentemente do estágio ao diagnóstico [2,6]. Em relação à idade, o câncer de mama é mais frequentemente diagnosticado em mulheres no período pós-menopausa (entre 55 e 64 anos) [5], porém cerca de 20% dos casos ocorrem em indivíduos abaixo dessa faixa etária. Tais casos tendem a apresentar mais tumores agressivos e com maior chance de desenvolver resistência ao tratamento, diminuindo as chances de sobrevida [7,8].

As taxas de sobrevida variam moderadamente ao redor do mundo. Nos EUA, a taxa de sobrevida em cinco anos (SG5) é de 90% (2010-2016), e na Inglaterra 85% (2013-2017) [5,9]. Em países da América Latina e da América Central em geral, essa taxa gira em torno de 80% [2]. Os últimos dados relativos à população brasileira relataram números de 74,3% de 2000 a 2014 [10].

A escassez de dados de qualidade em países de baixa e média renda torna difícil o aprimoramento de políticas públicas para o controle do câncer. As informações adequadas para os cálculos de incidência e sobrevida no câncer vêm dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP).

Campinas, cidade urbana no interior de São Paulo com 1,2 milhão de habitantes, possui um RCBP integrado ao banco de dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) [11,12].

O presente estudo tem como objetivo avaliar a taxa de sobrevivência global no câncer de mama, de acordo com a idade e estágio ao diagnóstico, baseado em dados extraídos do RCBP de Campinas no período de 2010 a 2014 - após uma década de implementação da mamografia como método de rastreamento e detecção precoce de câncer na região. Esperamos que os resultados deste estudo possam servir como um meio de orientação aos formuladores de políticas públicas, a fim de aprimorar os cuidados de saúde na região e nacionalmente.

Metodologia

Este foi um estudo de coorte retrospectivo composto por mulheres diagnosticadas com câncer de mama em Campinas entre 2010 e 2014. O RCBP condensa todos os casos de câncer diagnosticados em mulheres residentes no município, independente do tipo de assistência à saúde prestada (seja pública ou privada). Após a exclusão de duplicatas e casos registrados pela certidão de óbito, foram identificados 2.715 casos pertinentes. Os dados primários foram obtidos do banco de dados original do RCBP e Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). Na ausência de informações no banco de dados principal, foram acessados registros das pacientes nas unidades de saúde do município.

Para serem definidos como 'óbitos', os casos deveriam estar registrados como tal nas bases de dados. O restante das pacientes teve seu status vital classificado como 'viva'. Destas, 15% foram acessadas por meio de prontuários de hospitais ou clínicas da região e censuradas até a última data registrada no acompanhamento. Os casos remanescentes foram classificados como vivos até 31 de março de 2020, mês em que a pandemia COVID-19 se espalhou no Brasil e o período de isolamento começou. Até esta data, 37,5% dessas mulheres tinham o registro do CPF como ativo (Cadastro de Pessoa Física, disponível para consulta pública)

As seguintes variáveis estavam disponíveis e foram incluídas na análise: idade ao diagnóstico, status vital, data do óbito, data da censura / último acompanhamento e estágio ao diagnóstico – classificado de acordo com o American Joint Committee on Cancer [13]. O cruzamento de informações através de diferentes sistemas e registros

permitiu a correção de possíveis informações incorretas no RBCP. A sobrevida global (SG) foi calculada a partir da data de diagnóstico (do resultado histopatológico) até a data do óbito, data de censura ou data de término do estudo.

Os cálculos estatísticos foram realizados pelo método de Kaplan-Meier e expresso em percentagens. A fim de comparar as curvas de sobrevida com diferentes variáveis categóricas, foi usado o teste de Log-rank. Os modelos de regressão de Cox foram aplicados para avaliar os fatores relacionados à sobrevida e estimar razões de risco (hazard ratios). Para a análise estatística, foi utilizado o programa SAS para Windows (Statistical Analysis System), versão 9.2. (SAS Institute Inc, 2002-2008, Cary, NC, EUA).

Aspectos Éticos

Este estudo faz parte de um projeto regular de pesquisa financiado pela FAPESP sob o número 2017 / 21908-1, e foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Unicamp sob o número CAAE 89399018.2.0000.5404. O financiador não teve qualquer envolvimento no estudo além do apoio financeiro. O Comitê de Ética dispensou a necessidade do termo de consentimento. A confidencialidade foi garantida, sendo o acesso aos dados pessoais das participantes da pesquisa restrito às equipes do RCBP e SIM - como parte de sua rotina diária de atividades - e dois pesquisadores da equipe que ativamente coletaram dados nos hospitais e clínicas.

Resultados

Dos 2.715 casos registrados entre 2010 e 2014, 665 óbitos (24,5%) foram confirmados até 31 de março de 2020. Do total da amostra, em 2.054 mulheres (75,7%) foi possível determinar o estágio de diagnóstico: 1.547 no grupo de mulheres vivas (75,5%) e 507 no grupo de mulheres mortas (76,2%) ($P = 0,685$). A média de idade ao diagnóstico foi de 58,6 anos (mediana 58,0, desvio padrão - DP 12,97), sendo 56,9 anos entre os vivos e 64,0 anos entre os mortos ($P < 0,001$). Mulheres entre 50 e 69 anos

representaram 48,0% da amostra e as menores de 50 anos 28,5% (figura 1).

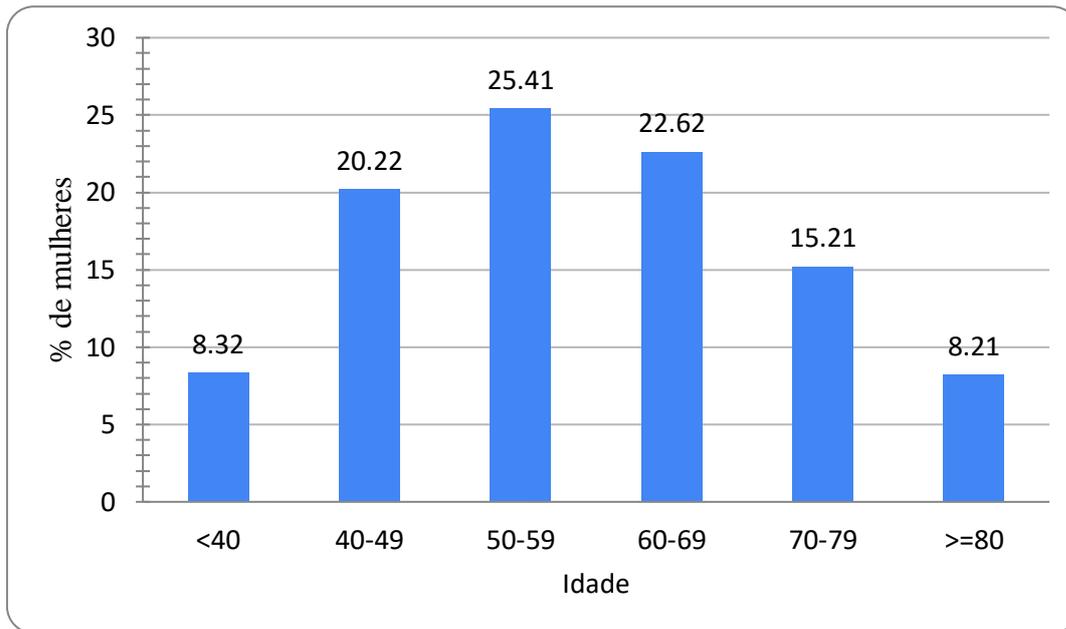


Figura 1. Distribuição das mulheres com câncer de mama segundo a faixa etária ao diagnóstico (n = 2.715).

Nas mulheres em que foi possível determinar o estágio ao diagnóstico, o estágio I foi o mais frequente (25,0%) (figura 2). O estágio 0 (in situ) correspondeu a 15,4% e o estágio IV a 19,9%. A comparação entre mulheres com e sem estadiamento revelou uma média de idade para aquelas com estadiamento de 57,7 anos (mediana 57,0, DP 13,7) e para aquelas sem estadiamento de 61,6 anos (mediana 61,0, DP 15,2) ($P < 0,001$). A sobrevida média de mulheres com estágio identificado foi de 6,3 anos (mediana 6,6, DP 2,62) e a das mulheres sem estadiamento de 6,5 anos (mediana 6,9, DP 2,6) ($P = 0,027$) (dados não mostrados).

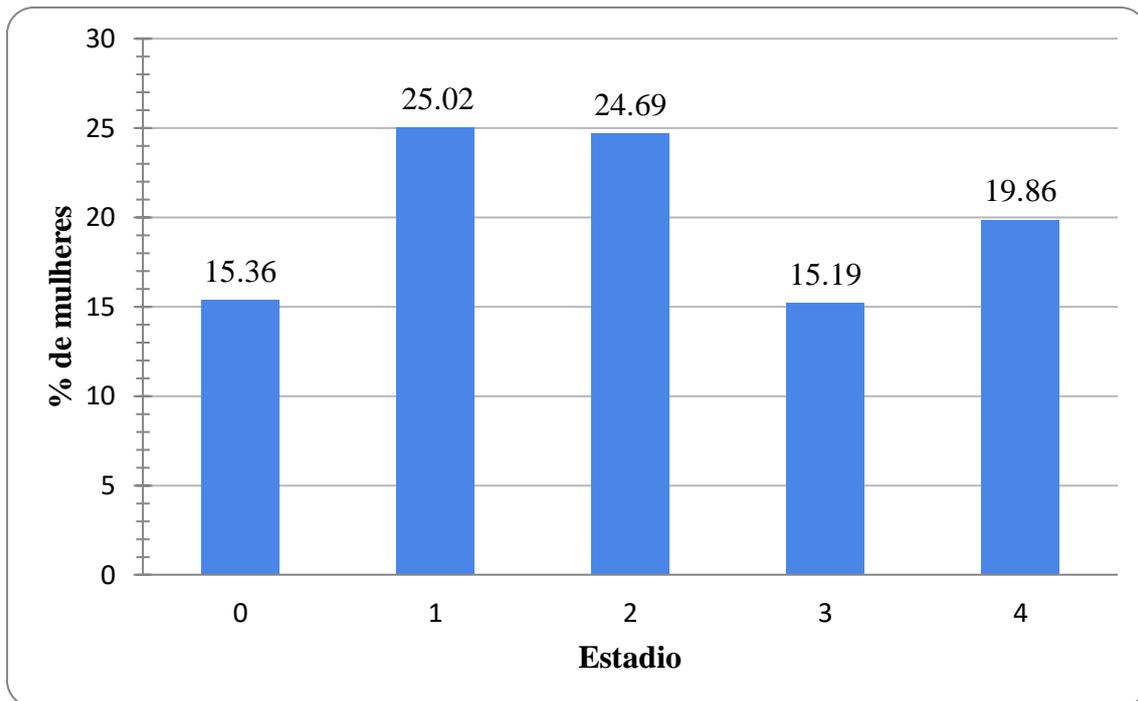


Figura 2. Distribuição das mulheres com câncer de mama de acordo com o estágio ao diagnóstico (n = 2.054)

A sobrevida global média (SGM) da amostra foi de 8,4 anos (intervalo de confiança de 95% - IC 8,2-8,5); a sobrevida global em 5 anos (SG5) foi 80,5%, e a sobrevida global em 10 anos (SG10) de 69,9%. A maior SMG foi no grupo de mulheres de 40 a 49 anos (9,1 anos; IC95% 8,9-9,3), e a menor no grupo mais idoso - mulheres com mais de 80 anos (5,7 anos; IC95% 5,2 -6,2). A SG5 no grupo de mulheres com menos de 40 anos foi de 82,2%, significativamente menor do que nas mulheres de 40 a 49 anos, que foi de 87,7% (P = 0,002). A partir dos 50 anos, a SG5 diminuiu com o aumento da idade: 83,7% para aqueles de 50 a 59 anos, 83,8% para aqueles de 60 a 69 anos, 75,5% para aqueles de 70 a 79 anos e 51,4% para mulheres acima de 79 anos. A Tabela 1 mostra a SGM, SG5 e SG10 para as diferentes faixas etárias.

Tabela 1. Sobrevida global de 2.715 mulheres com câncer de mama de acordo com a faixa etária ao diagnóstico.

Idade (anos)	Sobrevida Média (IC 95%)	Global	Sobrevida Global em Cinco anos (DP)	Sobrevida global em Dez anos (DP)
< 40	8.5 anos (8.1-8.9)		82.2% (2.5%)	68.7% (5.9%)
40 to 49	9.1 anos (8.9-9.3)		87.7% (1.4%)	82.1% (2.4%)
50 to 59	8.7 anos (8.5-9.0)		83.7% (1.4%)	78.6% (2.5%)
60 to 69	8.6 anos (8.3; 8.9)		83.8% (1.5%)	71.3% (3.6%)
70 to 79	7.6 anos (7.3-7.9)		75.5% (2.1%)	55.2% (4.1%)
≥ 80	5.7 anos (5.2-6.2)		51.4% (3.4%)	34.0% (4.8%)

IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; DP – Desvio Padrão.

O SG5 para estádios 0 (in situ), I, II, III e IV foi de 95,2%, 92,6%, 89,4%, 71,1% e 47,1% respectivamente (tabela 2). Nas comparações entre grupos pareados (Log Rank, testes de Mantel-Cox) foram observadas uma diferença significativa na sobrevida do estadio 0 (in situ) e todos os outros. Não houve diferença significativa na sobrevida das mulheres diagnosticadas no estadio I ou II ($P = 0,058$). As curvas de Kaplan-Meier podem ser vistas na figura 3.

Tabela 2. Sobrevida global de 2.054 mulheres com câncer de mama de acordo com o estágio ao diagnóstico.

Idade (anos)	Sobrevida Média (IC 95%)	Global	Sobrevida Global em cinco anos (DP)	Sobrevida Global em dez anos (DP)
Estadio 0 (in situ)	9.7 anos (9.5-9.9)		95.2% (1.2%)	91.8% (1.8%)
Estadio I	9.5 anos (9.3-9.6)		92.6% (1.2%)	81.9% (4.4%)
Estadio II	9.1 anos (8.9-9.4)		89.4% (1.4%)	79.8% (2.8%)
Estadio III	7.6 anos (7.2-8.0)		71.1% (2.6%)	49.0% (8.3%)
Estadio IV	5.4 anos (5.0-5.8)		47.1% (2.5%)	36.8% (3.3%)

95% CI: Intervalo de Confiança de 95%; DP – Desvio Padrão

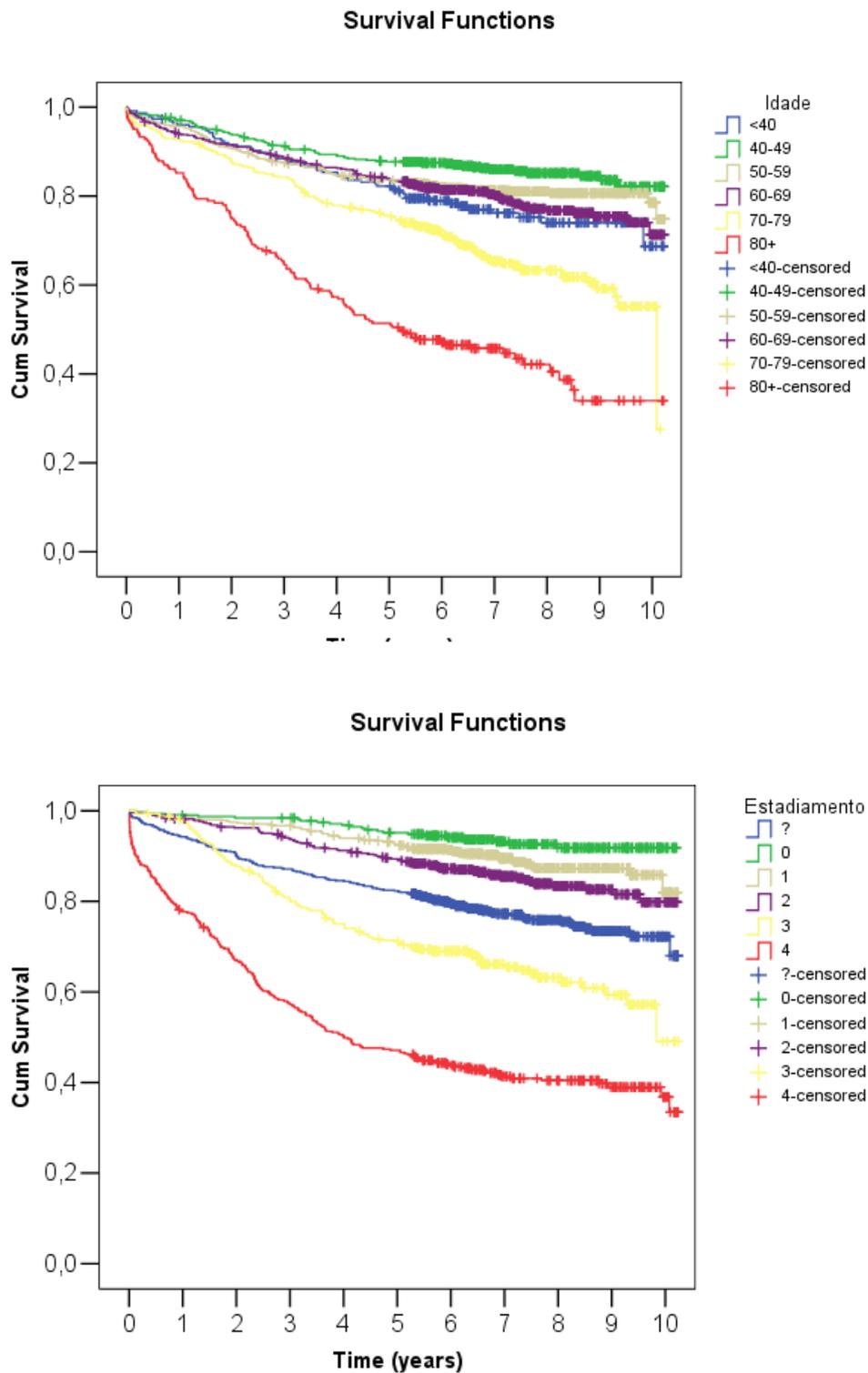


Figura 3. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para mulheres com diagnóstico de câncer de mama em função da idade (n = 2.715) e estadio (n = 2.054).

Para verificar a influência da idade e do estágio ao diagnóstico, foram realizadas análises univariadas e multivariadas (Tabela 3). Quando comparada com mulheres entre 50 e 59 anos, a análise multivariada obteve risco de morte 2,3 vezes e 4,2 vezes maior, respectivamente, para mulheres de 70 a 79 anos e maiores de 79 anos, e 26% menor para aquelas de 40 a 49 anos. O risco de morte foi 2,3 vezes, 6,1 vezes, 12,9 vezes e 3,1 vezes maior, respectivamente, para mulheres com estágio II, III, IV e indeterminado, em relação ao estágio 0 (in situ).

Tabela 3. Análise de regressão de COX uni e multivariada da sobrevida em mulheres com câncer de mama (n = 2.715).

Idade (y)	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	Valor - P	RR	95%IC RR	Valor-P	RR	95%IC RR
< 40	0.111	1.29	0.94-1.78	0.339	1.17	0.85-1.61
40 a 49	0.037	0.74	0.56-0.98	0.033	0.74	0.56-0.98
50 a 59	-	1.00	-	-	1.00	-
60 a 69	0.273	1.15	0.90-1.46	0.127	1.21	0.95-1.54
70 a 79	<0.001	2.02	1.59-2.56	<0.001	2.27	1.79-2.88
≥ 80	<0.001	4.09	3.20-5.22	<0.001	4.16	3.24-5.33

Estadio	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	Valor-p	RR	IC95% RR	Valor -P	RR	IC 95% RR
Estadio 0	-	1.00	-	-	1.00	-
Estadio I	0.049	1.64	1.01-2.68	0.101	1.51	0.92-2.47
Estadio II	<0.001	2.28	1.42-3.67	<0.001	2.30	1.43 -3.70
Estadio III	<0.001	6.08	3.85-9.62	<0.001	6.11	3.86-9.67
Estadio IV	<0.001	13.09	8.46-20.27	<0.001	12.94	8.35-20.03
Estadio ?	<0.001	3.75	2.40-5.86	<0.001	3.14	2.01-4.92

RR: Razão de risco; IC 95%: intervalo de confiança de 95%. As variáveis foram selecionadas pelos critérios Stepwise.

Discussão

Neste estudo de base populacional que utilizou dados de 2.715 mulheres com câncer de mama em Campinas, a terceira maior cidade do estado de São Paulo, observou-se que a idade média das mulheres ao diagnóstico era de 58,6 anos, que os diagnósticos em sua maioria foram precoces e a que sobrevida global em cinco anos (SG5) foi de 80,5%. A sobrevida foi significativamente menor em estádios mais avançados e em mulheres mais velhas.

O Sistema Único de Saúde (SUS) se expandiu significativamente na última década, com aumento da oferta e qualidade nos serviços de rastreamento e atendimento oncológico. Particularmente no Estado de São Paulo, a mamografia foi bem estabelecida como um método de rastreamento e detecção precoce do câncer de mama [14], e um aumento significativo do acesso à mamografia na região foi observado devido a um programa de rastreamento nacional [15,16]. Eram esperados dois principais resultados com a implementação dessas ações de detecção precoce: diminuição do estágio ao diagnóstico e melhorias na sobrevida.

No presente estudo, observamos que uma em cada quatro mulheres com câncer de mama em Campinas foi diagnosticada no estágio clínico I. De forma semelhante, um estudo feito com base em um Registro de Câncer Hospitalar (RHC) do estado de São Paulo observou uma tendência importante de aumento na proporção de casos diagnosticados no estágio I, bem como uma redução significativa nos casos de estágio II entre 2000 a 2015 [16]. Assim, a detecção de tumores em estádios iniciais é firmemente atribuída à expansão dos incentivos de rastreamento e detecção precoce.

Em nosso estudo, a sobrevida global em cinco anos (SG5) observada foi de 80,5% e a sobrevida global em dez anos (SG10) de 69,9%. Outro estudo, desta vez baseado na população de Barretos - há 350 km de Campinas-, relatou uma SG5 ligeiramente inferior de 74,3% no período de 2000 a 2015 (n = 2.110 casos) [10]. Considerando que a estrutura de saúde de ambas as cidades são relativamente semelhantes, estes resultados provavelmente indicam uma melhora na assistência e tratamento na região. O grande estudo global de vigilância e sobrevida CONCORD atualizou sua terceira versão apontando para uma SG5 no Brasil de 73,9-76,5% de 2000 a 2014, que é um período menos sensível para refletir as melhorias recentes observadas [2].

A SG5 que encontramos de 80,5% é menor do que a sobrevida encontrada em

países de alta renda, porém maior do que em países de baixa e média renda, apesar de ser difícil fazer tal comparação devido às diferenças nos períodos estudados [2,18]. Do ponto de vista da saúde pública, tal resultado indica que a trajetória do Brasil em termos de investimentos resultou em um impacto positivo. Ainda assim, a manutenção e continuidade dessas ações são extremamente necessárias para manter as conquistas. Idade, estágio e tratamento são os fatores que mais influenciam o prognóstico das mulheres. Deve ser notado que, embora haja tendência de diminuição de estágio ao diagnóstico no Brasil, a proporção de casos diagnosticados em estágios avançados ainda é alto [16].

Na análise multivariada, em comparação com mulheres no estágio I, o risco de morte foi 34% menor para mulheres no estágio 0 (in situ) e 1.5, 4.1, 8.6 e 2.1 vezes maior, respectivamente, para mulheres nos estágios II, III, IV e desconhecido. A SG5 nos estágios 0, I, II, III e IV foi, respectivamente, 95.2%, 92.6%, 89.4%, 71.1% e 47.1%. Tais dados são próximos àqueles observados em outros estudos nacionais [10,19,20] e menores do que aqueles encontrados em países como EUA e Inglaterra [5,9]. A maior média e SG5 foram encontradas no grupo de mulheres de 40 a 49 anos (9,1 anos; IC de 95% 8,9-9,3, 87,7%), reduzindo significativamente após os 50 anos. A análise multivariada obteve um risco de morte 2.3 e 4.2 vezes maior, respectivamente, para mulheres entre 70 e 79 anos e maiores de 79 anos; e 26% menor para aquelas entre 40 e 49 anos, em comparação com mulheres entre 50 e 59 anos. Esses resultados apoiam a evidência de que mulheres mais velhas têm um pior prognóstico, independentemente do estágio em que são diagnosticados [5,19]. No entanto, mulheres muito jovens (aquelas com menos de 40 anos) tiveram uma sobrevida em cinco anos de 82,2%, significativamente menor do que mulheres de 40 a 49 anos, 87,7% ($p = 0,002$). Outros estudos também apontam à redução da sobrevida em mulheres muito jovens [7,8,20], provavelmente devido ao diagnóstico de tumores com tipos moleculares mais agressivos encontrados neste grupo.

Este estudo é a maior coorte de base populacional publicada no Brasil nos últimos anos e se beneficiou de múltiplas fontes de dados para a sua realização. Seus resultados refletem a realidade da maioria das cidades populosas do Brasil, com diferentes acessos e qualidade de atendimento, podendo nortear políticas públicas para controle do câncer. A solidez deste estudo se baseia no grande número de pacientes e da confiabilidade do acompanhamento. A busca ativa do status vital das pacientes nos permitiu alcançar maior qualidade nos dados apresentados.

Existem duas limitações principais. A primeira é que em 25% dos casos não foi possível determinar o estadió. Análises secundárias desses casos foram realizadas, e observou-se que a média de idade e a média da sobrevida foi ligeiramente maior entre aqueles não estadiados ($p < 0,001$ e $P = 0,027$, respectivamente). Este fato pode indicar que se houve alguma influência nos resultados apresentados, a mesma seria discreta. A segunda limitação é que em 85% dos casos considerados vivos, não foi possível estabelecer a data da censura, o que pode ter influenciado os resultados de SG10 e, menos significativamente, de SG5 e SGM. No entanto, esse é um problema inerente aos estudos de base populacional. Deve ser dito que os registros de óbito no estado de São Paulo são de alta qualidade e que a análise individual dos registros de CPFs podem ter diminuído este viés. Consideramos que, dada a escassez de estudos de base populacional nos países de baixa e média renda como o Brasil, os dados apresentados são relevantes mesmo com suas limitações.

Conclusões

No Brasil, os casos de câncer de mama têm sido diagnosticados em estádios iniciais, embora o diagnóstico em casos avançados ainda persista. As taxas de sobrevida são mais baixas do que as observadas em países de alta renda, porém maiores e/ou iguais as médias de países similares, podendo refletir melhorias nas estratégias de detecção precoce e acesso ao tratamento

Referências Bibliográficas

[1] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R.L. Siegel, L.A. Torre, A. Jemal, Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J Clin.* 68 (2018) 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.

[2] C. Allemani, T. Matsuda, V. Di Carlo, R. Harewood, M. Matz, M. Nikšić, A. Bonaventure, M. Valkov, C.J. Johnson, J. Estève, O.J. Ogunbiyi, G. Azevedo E Silva, W.-Q. Chen, S. Eser, G. Engholm, C.A. Stiller, A. Monnereau, R.R. Woods, O. Visser, G.H. Lim, J. Aitken, H.K. Weir, M.P. Coleman, CONCORD Working Group, Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-

based registries in 71 countries, *Lancet*. 391 (2018) 1023–1075. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3).

[3] A.L.M. Ayala, J.C.D. Anjos, G.A. Cassol, D.A. Höfelmann, [Survival rate of 10 years among women with breast cancer: a historic cohort from 2000-2014], *Cien Saude Colet*. 24 (2019) 1537– 1550. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018244.16722017>.

[4] M. Sant, C. Allemani, R. Capocaccia, T. Hakulinen, T. Aareleid, J.W. Coebergh, M.P. Coleman, P.Grosclaude, C. Martinez, J. Bell, J. Youngson, F. Berrino, EURO CARE Working Group, Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe, *Int J Cancer*. 106 (2003) 416–422. <https://doi.org/10.1002/ijc.11226>.

[5] National Cancer Institute, Cancer of the Breast (Female) - Cancer Stat Facts, SEER. (n.d.). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> (accessed January 12, 2021).

[6] F. Bray, A. Jemal, N. Grey, J. Ferlay, D. Forman, Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study, *The Lancet Oncology*. 13 (2012) 790– 801.

[7] M. Yoshida, C. Shimizu, T. Fukutomi, H. Tsuda, T. Kinoshita, S. Akashi-Tanaka, M. Ando, T. Hojo, Y. Fujiwara, Prognostic factors in young Japanese women with breast cancer: prognostic value of age at diagnosis, *Jpn J Clin Oncol*. 41 (2011) 180–189. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyq191>.

[8] P. Liu, X. Li, E.A. Mittendorf, J. Li, X.L. Du, J. He, Y. Ren, J. Yang, K.K. Hunt, M. Yi, Comparison of clinicopathologic features and survival in young American women aged 18-39 years in different ethnic groups with breast cancer, *Br J Cancer*. 109 (2013) 1302–1309. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.387>.

[9] Office for National Statistics, Cancer survival in England - adults diagnosed, (n.d.). <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/datasets/cancersurvivalratescancersurvivalinenglandadultsdiagnosed> (accessed January 12, 2021).

- [10] A.M. da Costa, D. Hashim, J.H.T.G. Fregnani, E. Weiderpass, Overall survival and time trends in breast and cervical cancer incidence and mortality in the Regional Health District (RHD) of Barretos, São Paulo, Brazil, *BMC Cancer*. 18 (2018) 1079. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4956-7>.
- [11] Instituto Nacional de Câncer, Registros de Câncer de Base Populacional, (n.d.). <https://www.inca.gov.br/BasePopIncidencias/Home.action> (accessed January 12, 2021).
- [12] United Nations, Development Programme, Brazil, Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil, (n.d.). <http://www.atlasbrasil.org.br/> (accessed January 12, 2021).
- [13] American Joint Committee Breast Cancer, AJCC Cancer Staging Manual Part XI, Eighth edition, The American College of Surgeons, Chicago, Illinois, 2017.
- [14] J.D.V. Mendes, M.A.M. Cecilio, V.L.R.L. Osiano, Boletim Epidemiológico Paulista. Produção de mamografias no SUS do Estado de São Paulo, (2013).
- [15] Instituto Nacional do Câncer, Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil, (2014).
- [16] D.B. Vale, C.C. Filho, J.Y. Shinzato, F.S. Spreafico, P. Basu, L.C. Zeferino, Downstaging in opportunistic breast cancer screening in Brazil: a temporal trend analysis, *BMC Cancer*. 19 (2019) 432. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5647-8>.
- [17] N. Perry, M. Broeders, C. de Wolf, S. Törnberg, R. Holland, L. von Karsa, European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document, *Ann Oncol*. 19 (2008) 614–622. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm481>.
- [18] N. Reynoso-Noverón, C. Villarreal-Garza, E. Soto-Perez-de-Celis, C. Arce-Salinas, J. Matus-Santos, M.T. Ramírez-Ugalde, A. Alvarado-Miranda, P. Cabrera-Galeana, A. Meneses-García, F. Lara-Medina, E. Bargalló-Rocha, A. Mohar, Clinical and Epidemiological Profile of Breast Cancer in Mexico: Results of the Seguro Popular, *J Glob Oncol*. 3 (2017) 757–764. <https://doi.org/10.1200/JGO.2016.007377>.
- [19] F.B. Makdissi, F.P.M. Leite, S.V. Peres, D.R.M. e Silva, M.M. de Oliveira, R.V.M. Lopez, S.M. Sanches, G.R.M. Gondim, H. Iyeyasu, V.F. Calsavara, M.P. Curado,

Breast cancer survival in a brazilian cancer center: a cohort study of 5,095 patients, *Mastology*. 29 (2019) 37–46. <https://doi.org/10.29289/2594539420190000437>.

[20] R.H.P. Fujimoto, R.J. Koifman, I.F. da Silva, Survival rates of breast cancer and predictive factors: a hospital-based study from western Amazon area in Brazil, *Cien Saude Colet*. 24 (2019) 261–273. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018241.35422016>.