UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

MARCOS BENINI MAGARIO

Impacto do rastreamento sobre a mortalidade pelo câncer de mama no Estado de São Paulo

Ribeirão Preto
2019

MARCOS BENINI MAGARIO

Impacto do rastreamento sobre a mortalidade pelo câncer de mama no Estado de São Paulo

Versão original

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como requisito para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Candido dos Reis

Ribeirão Preto
2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Magario, Marcos Benini

Impacto do rastreamento sobre a mortalidade pelo câncer de mama no Estado de São Paulo. Ribeirão Preto, 2019.

76 p. : il. ; 30cm

Dissertação de mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Reis, Francisco José Candido dos.

1. Câncer de mama. 2. Mamografia. 3. Sobrevida.

MAGARIO, M. B. **Impacto do rastreamento sobre a mortalidade pelo câncer de mama no Estado de São Paulo**. 2019. 76 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2019.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.	_____
Instituição:	_____
Julgamento:	_____
Prof. Dr.	_____
Instituição:	_____
Julgamento:	_____
Prof. Dr.	_____
Instituição:	_____
Julgamento:	_____
Prof. Dr.	_____
Instituição:	_____
Julgamento:	_____
Prof. Dr.	_____
Instituição:	_____
Julgamento:	_____

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família especialmente aos meus pais Francisco e Elenice que sempre me apoiam em meus bons atos.

A minha esposa Luiza e a nossa filha Antonella, motivo maior da minha passagem e evolução por essa vida.

A todos os mestres, professores e funcionários que tiveram papel fundamental em minha formação desde o início de minha vida escolar e acadêmica.

Agradeço ao meu orientador e professor, Doutor Francisco José Candido dos Reis, o qual me apresentou a vida da pesquisa, suas dificuldades e acima de tudo sua importância quando feita com seriedade e comprometimento.

Agradeço a FOSP – Fundação Oncocentro do Estado de São Paulo a qual viabilizou nossa análise através do fornecimento dos dados essenciais para nossas conclusões.

Agradeço ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo o qual me proporcionou a oportunidade da pós graduação.

Agradeço ao Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo o qual me ensinou a Medicina Interna durante o período de residência médica.

Agradeço a Faculdade de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto a qual, de fato, me tornou médico.

Dedico e agradeço especialmente aos pacientes que são a fonte de inspiração para nossa luta na esperança de uma vida melhor.

RESUMO

MAGARIO, M. B. **Impacto do rastreamento sobre a mortalidade pelo câncer de mama no Estado de São Paulo**. 2019. 76 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Introdução: O câncer de mama corresponde a 28,1% dos casos de neoplasia maligna na mulher. O aumento na cobertura dos rastreamentos, melhorias nos fluxos hierarquizados de atendimento e notáveis avanços no conhecimento da biologia tumoral têm permitido expressivas quedas na mortalidade nos países desenvolvidos. No estado de São Paulo, existem dados disponíveis para se estimar a evolução da cobertura mamográfica e variáveis relativas ao câncer de mama a partir do ano 2000. **Objetivo:** Avaliar a eficácia da mamografia no aumento da proporção de tumores localizados de câncer de mama e reduzir o risco de morte por câncer de mama no contexto de triagem oportunista. **Métodos:** Realizamos a coleta de dados de fontes públicas de todos os casos registrados no estado de São Paulo sobre câncer de mama e mortalidade registrada. Os dados sobre história médica, diagnóstico, terapia e acompanhamento de todos os pacientes submetidos ao sistema de saúde do estado de São Paulo (FOSP-FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO) por câncer de mama primário, foram documentados retrospectivamente, no total de 42.850 mulheres, com idade entre 50 e 69 anos, diagnosticadas de 2000 a 2016 e dados de três pesquisas sobre cobertura mamográfica aplicadas em 2003, 2008 e 2013. As principais medidas de desfecho foram cobertura mamográfica, tendências de distribuição de estádios e estimativas da mortalidade por câncer de mama. **Resultados:** A cobertura de mamografia bianual aumentou de 62,4% em 2003 para 73,9% em 2013. Houve um aumento de 6,9% na proporção de tumores in situ de 2000 a 2016 e um aumento de 6% na proporção de tumores localizados entre 2000 e 2006 sem mais mudanças substanciais após. O risco de morte por câncer de mama em 5 anos teve um decréscimo mínimo de 25,9% em 2000-2002 para 22,5% em 2003-2005, sem alterações após. **Conclusão:** A estratégia de aumentar a cobertura de mamografia, em um contexto de rastreamento oportunista do câncer de mama, é limitada em conseguir uma redução substancial da mortalidade por câncer de mama.

Palavras-chave: Câncer de mama. Mamografia. Sobrevida.

ABSTRACT

MAGARIO, M. B. **Impact of screening on breast cancer mortality in the state of São Paulo.** 2019. 76 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Introduction: Breast cancer accounts for 28.1% of malignant neoplasms in women. Increased coverage of trials, improvements in hierarchical care flows, and notable advances in the knowledge of tumor biology have allowed notable declines in mortality in the developed countries. In the state of São Paulo, there are data available to estimate the mammography coverage and variables related to breast cancer from the year 2000. **Objective:** To assess the effectiveness of mammography in increasing the proportion of localized breast cancer tumors and reducing the risk of death due to breast cancer in the context of opportunistic screening. **Methods:** We collected data from public sources of all registered cases in the state of São Paulo on breast cancer and recorded mortality. The data on medical history, diagnosis, therapy and follow-up of all patients submitted to the health system of the state of São Paulo (FOSP-FOUNDATION ONCOCENTRO DE SÃO PAULO) for primary breast cancer, were documented retrospectively, a total of 42,850 women, aged between 50 and 69 years, diagnosed with breast cancer from 2000 to 2016 and data from three surveys on mammography coverage applied in 2003, 2008 and 2013. Main outcome measures were Mammography coverage, stage distribution trends, and estimates of breast cancer mortality. **Results:** Biannual mammography coverage increased from 62.4 % in 2003 to 73.9% in 2013. There was a 6.9% increase in the proportion of in situ tumors from 2000 to 2016, and a 6% increase in the proportion of localized tumors from 2000 to 2006 without further substantial changes after that. Five-year risk of death due breast cancer had a minimal decrease from 25.9% in 2000-2002 to 22.5 % in 2003-2005, without changes after that. **Conclusion:** The strategy of increasing mammography coverage in a context of opportunistic breast cancer screening is limited in achieving a substantial reduction of breast cancer mortality.

Keywords: Breast cancer. Mammography. Survival.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Casos de câncer de mama no estado de São Paulo diagnosticados de 2000 a 2013	30
Figura 2 – Tendências de estadio tumoral no estado de São Paulo de 2000 a 2016.....	32
Figura 3 – Tendências no estágio tumoral localizado no estado de São Paulo de 2000 a 2013	33
Figura 4 – Curvas de sobrevida ajustadas para o período de diagnóstico	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Cobertura mamográfica estimada no estado de São Paulo entre 2003 e 2013 para mulheres com idade entre 50 e 70 anos	29
Tabela 2 – Características da linha de base para idade, histologia, estadiamento e tratamento	31
Tabela 3 – Análise de risco competitivo e do risco de morte por câncer de mama em cinco anos entre 50 e 69 anos, no estado de São Paulo de 2000 a 2011	35
Tabela 4 – A idade dos pacientes por estadio e período de diagnóstico.....	36

LISTA DE SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AJCC	American Joint Committee on Cancer
FOSP	Fundação Oncocentro de São Paulo
IARC	International Agency for Research on Cancer
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SUS	Sistema Único de Saúde
TCGA	The Cancer Genome Atlas
UK	United Kingdom
USA	United States of America

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	<i>Desenvolvimento da Mamografia e sua Acurácia Diagnóstica</i>	15
1.2	<i>Rastreamento Preconizado</i>	16
1.3	<i>Sobrediagnóstico (Excesso de Diagnósticos)</i>	16
1.4	<i>Rastreio Baseado no Risco de Desenvolvimento de Câncer de Mama</i>	19
2	OBJETIVOS	21
2.1	<i>Objetivo Geral</i>	22
2.2	<i>Objetivos Específicos</i>	22
3	MATERIAL E MÉTODOS	23
3.1	<i>Desenho do Estudo</i>	24
3.2	<i>Fonte de Dados</i>	24
3.3	<i>Cobertura Mamográfica para Mulheres entre 50 e 69 anos</i>	25
3.4	<i>Seleção dos Pacientes</i>	25
3.5	<i>Variáveis</i>	26
3.6	<i>Análise Estatística</i>	26
4	RESULTADOS	28
4.1	<i>Cobertura Mamográfica Estimada</i>	29
4.2	<i>Casos de Câncer de Mama</i>	29
4.3	<i>Distribuição de Estágio e Frequência Específica por Estadio</i>	32
4.4	<i>Risco de Morte por Câncer de Mama em Mulheres com Tumores Invasivos em 5 Anos</i>	33
5	DISCUSSÃO	37
6	CONCLUSÕES	43
	REFERÊNCIAS	45
	ANEXOS	53

O câncer é o resultado do acúmulo de defeitos genéticos, epigenéticos e de fatores externos, que estimulam a transformação ou progressão de células as quais, no decorrer do tempo adquirem um fenótipo maligno na qual a lesão benigna localizada adquire a capacidade de romper a membrana basal, invadir os tecidos circundantes e, finalmente metastatizar para gânglios linfáticos e órgãos distantes (BERNARDS; WEINBERG, 2002). Assim seguindo esse modelo como ordem natural de evolução, quanto maior a lesão precursora ou o câncer, maior a chance da lesão precursora progredir para uma lesão invasiva, ou se espalhar para órgãos distantes. Dessa forma, o principal objetivo do rastreamento é a detecção precoce de cânceres antes que suas metástases invadam os gânglios linfáticos e os órgãos distantes (WELCH, 2005).

Os tumores da mama estão entre os mais frequentes em nosso meio. Segundo a última estimativa de incidência, o câncer de mama é o mais frequente correspondendo a 28,1% dos casos de neoplasia maligna na mulher (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA), 2017). No Brasil, assim como no Estado de São Paulo, as taxas brutas de incidência do câncer de mama estão entre todos os tipos de câncer, em primeiro lugar entre as mulheres em 2012. Em 2000 a incidência de câncer de mama era de 53,36 casos para cada 100.000 mulheres no Estado de São Paulo e elevou-se para 71,77 casos a cada 100.000 mulheres em 2012, um aumento de 34%, sendo esperados 15.620 casos novos de câncer de mama em todo o Estado (MENDES; CECILIO; OSIANO, 2013).

Existe um determinado risco populacional para o desenvolvimento do câncer de mama o qual é variável dentre os países e suas regiões. É verificado que quanto mais desenvolvida socioeconomicamente é a população maior seu risco para desenvolver cânceres de mama. Em torno de 74 anos de idade esse risco passa a ser de 4,62%. Em regiões mais desenvolvidas, podemos observar o risco de até 7,92% enquanto que nas regiões menos desenvolvidas de até 3,25%. Assim, na Europa e América do Norte o risco é maior (cerca de 10%) quando comparado ao Brasil (6,33%) (SANTOS; DIAS, 2015).

Nas últimas duas décadas diversos aprimoramentos têm sido adicionados ao manejo das neoplasias da mama. Estes aprimoramentos referem-se praticamente a todas as etapas da atenção ao paciente com neoplasias malignas, tais como aumento na cobertura dos rastreamentos, melhorias nos fluxos hierarquizados de atendimento e notáveis avanços no conhecimento da biologia tumoral, com consequentes modificações nos protocolos de tratamento. É necessário considerar também o rápido desenvolvimento tecnológico nas últimas décadas, que têm permitido notáveis avanços no campo da biologia do câncer. São marcos importantes a detalhada descrição do genoma dos tumores ginecológicos e da mama

realizada pelo consórcio *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) (WEINSTEIN et al., 2013).

Esta combinação de fatores têm permitido notáveis quedas na mortalidade por neoplasias de mama. Em alguns países como Estados Unidos da América, Suécia, Finlândia, Reino Unido e Holanda a incorporação da mamografia de rastreamento populacional foi rápida enquanto que em outros países igualmente de renda elevada os programas de rastreio só foram aplicados após 2005 (AUTIER; BONIOL, 2018).

Estudos sugerem que a exposição e realização de mamografia entre o período de 40 a 74 anos poderia reduzir o risco de morte por câncer de mama em 25 a 31% (SHAPIRO et al., 1985; TABÁR et al., 1985). A IARC (*International Agency for Research on Cancer*) publicou e concluiu que a mamografia pode reduzir cerca de 20 a 25% no risco de morte por câncer de mama quando realizado a mamografia entre os 50 e 74 anos (SMITH, 2003).

Em ensaios clínicos realizados, observou-se que a incidência de tumores avançados foi 15% menor quando comparado as mulheres submetidos a programas de rastreamento e não rastreadas (AUTIER et al., 2009). Postula-se que essa tendência na diminuição nos estádios ocorra em 3 a 6 anos após a implementação do programa de rastreamento populacional (AUTIER; BONIOL; MIDDLETON et al., 2011; HARRIS; YEATTS; KINSINGER, 2011; WELCH et al., 2016). De forma progressiva e gradual, várias destas medidas vêm sendo introduzidas nos serviços paulistas de atenção ao câncer.

Entre os avanços citados acima pode-se destacar o aumento da cobertura do rastreamento do câncer de mama no estado, a implantação de unidades de diagnóstico com redução do tempo de espera para início de tratamento e a introdução de novos medicamentos e protocolos de tratamento baseados no perfil molecular dos tumores de mama. Segundo a Portaria GM/MS no 1.101 de 12 de junho de 2002 (BRASIL, 2002) é preconizado a disponibilidade de um mamógrafo para 240.000 habitantes. O Estado de São Paulo possui a média de 6,7 mamógrafos por 240 mil habitantes, bem mais que o parâmetro estabelecido (MENDES; CECILIO; OSIANO, 2013).

De uma forma geral o atendimento ambulatorial e hospitalar oferecidos no Sistema Único de Saúde (SUS) do estado de São Paulo aumentou substancialmente na última década. Houve um grande incremento no número de internações por câncer de mama com taxas crescentes entre os triênios de 1999-2001 e 2009-2011. Os métodos terapêuticos, incluindo quimioterapia e hormonioterapia disponíveis, aumentaram em 360% no período de 2000 a 2012 assim como as taxas de procedimentos relacionados a neoplasia mamária. A taxa de quimioterapia para câncer de mama também apresentou aumento de 304% de 2000 a 2012 (por 10 mil mulheres) (MENDES; CECILIO; OSIANO, 2013).

1.1 Desenvolvimento da Mamografia e sua Acurácia Diagnóstica

A mamografia teve como pioneiro o cirurgião alemão Albert Salomon que em 1913, introduziu a aplicação da radiologia nas patologias da mama. Esse médico radiografava as peças cirúrgicas obtidas de mastectomia nas quais encontrava as denominadas microcalcificações. Em 1931, Romagnoli, iniciou as radiografias mamárias propriamente ditas, fato que então direcionaria para o diagnóstico precoce do câncer de mama. O médico uruguaio Raul Leborgne, em 1951, adaptava cones ao aparelho de raios X para fazer mamografias e também descobriu a importância do posicionamento e da compressão da mama para a melhor qualidade da imagem. Posteriormente o aparelho *Senograph*, fora desenvolvido especificamente para realizar mamografias (KALAF, 2014; KOCH, 2016). A partir desse ponto a tecnologia foi se aprimorando até culminar nos dias atuais a mamografia digital.

Em metanálise com 6 estudos, realizada para avaliar a acurácia da mamografia, verificou-se que a sensibilidade na triagem anual variou de 83% a 95%. Apesar de algumas entidades recomendarem a triagem a cada 2 anos, verificou-se a queda da sensibilidade quando esse regime foi adotado. Verifica-se que quanto maior a idade maior a sensibilidade da mamografia. Em cinco dos seis estudos, a sensibilidade da mamografia foi 10% menor para as mulheres com menos de 50 anos. Em relação a taxa de falso positivos, nessa análise, variou de 0,9% a 6,5%. Interessantemente estudos que combinaram o exame físico das mamas com a mamografia não obtiveram a sensibilidade e especificidade maiores (MUSHLIN; KOUIDES; SHAPIRO, 1998).

Quando nos referimos a acurácia diagnóstica por histologia, em relação ao subtipo invasivo luminal A, tem alta sensibilidade e para alguns cânceres agressivos, como o câncer de mama triplo negativo (TNBC) relativamente baixa. Já em relação ao subtipo carcinoma lobular verifica-se que tanto nos in situ quanto nos invasivos (8 e 14% do total dos cânceres) esse método dificilmente o detecta (GILLILAND et al., 2000; ARPINO et al., 2004; BARÉ et al., 2015).

Observa-se que os cânceres invasivos detectados por mamografia naturalmente tendem a apresentar características biopatológicas menos agressivas. Somado a essa característica geralmente a extensão da doença no momento do diagnóstico é menor, ou seja, estado mais inicial e portanto o risco de morte por um câncer de mama detectado é menor do que o risco de morrer de um câncer de intervalo (sintomáticos) (KLEMI et al., 1992; FOLKER; SMITH; REIS-FILHO, 2010; MOOK et al., 2011; DRUKKER et al., 2014). A

partir desse raciocínio então a detecção do câncer por mamografia por si só seria um preditor de bom prognóstico independente e poderia ser então utilizado para estimá-lo (GILLILAND et al., 2000; JOENSUU et al., 2004; MOOK et al., 2011; HAYSE et al., 2016).

1.2 Rastreamento Preconizado

O Ministério da Saúde indica que a mamografia de rastreamento seja realizada a cada dois anos para mulheres entre 50 e 69 anos. Já a Sociedade Brasileira de Mastologia indica que mulheres com mais de 40 anos devem fazer a mamografia anualmente (INCA, 2010). De acordo com a OMS (Organização Mundial da Saúde), o rastreio é recomendado para todas as mulheres entre 50 e 69 anos usando a mamografia anual. A meta da OMS é de que pelo menos 70% das mulheres a realizem todo ano pois segundo suas diretrizes essa taxa pode reduzir a mortalidade por câncer de mama entre 20% e 30% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Estima-se que cerca de 40% das brasileiras entre 50 e 69 anos não fazem o exame (SANTOS; DIAS, 2015).

No Estado de São Paulo a cobertura de mamografias realizadas em levantamento recente, verificou-se que quando calculadas as taxas da população usuária exclusiva do SUS foi constatado que a média estadual atinge o valor de 58%, com variações entre 71% na região de Araçatuba (o melhor valor) e 36% na região de Bauru (o pior resultado). Se for utilizada a meta mínima de 70% das mulheres na população-alvo, apenas duas regiões do Estado atingiram a meta em 2012 segundo esse levantamento: Araçatuba e São José do Rio Preto. Apesar dos números mostrarem taxas bem abaixo do preconizado pela OMS, o aumento da cobertura estadual foi evidente nestes últimos três anos (39%) e todas as regiões registraram aumento, que vai de 10% (Ribeirão Preto) até 153% em Araçatuba. Em relação aos dados expostos, importante ressaltar que as mamografias realizadas pelo SUS não representam o total da cobertura, pois não são computadas as taxas do sistema de saúde privado/particular que atende cerca 45% da população no Estado (MENDES; CECILIO; OSIANO, 2013).

1.3 Sobrediagnóstico (Excesso de Diagnósticos)

O sobrediagnóstico está atrelado ao excesso de tratamento com consequências importantes. Como exemplos podemos citar os custos públicos e privados do tratamento, as sequelas psicológicas, o impacto social, as complicações decorrentes do tratamento e as

cirurgias mutiladoras como a mastectomia (essa última sendo a consequência mais impactante) (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2013).

O raciocínio mais lógico seria de que, se o rastreio definitivamente diminui o risco de morte por câncer de mama, a detecção de tumores em estádios iniciais deveria ser acompanhada pela queda nos estádios mais avançados. Análise Norueguesa individualizada demonstrou que a incidência de estádios avançados permaneceram inalterados mesmo após a introdução da triagem após 10 e 15 anos (LOUSDAL et al., 2016). A combinação de modalidades diagnósticas com o uso da mamografia digital, ultrassonografia e ressonância magnética culminou com aumentos na incidência de diagnósticos precoces (sobrediagnósticos) (HAYSE et al., 2016). Já na Holanda, a partir de 1988, foi implementado o programa nacional de rastreamento entre 50 e 75 anos de idade com a realização mamografia a cada 2 anos, e a despeito da alta participação na triagem (cerca de 80% das mulheres submetidas a mamografia), a incidência de câncer de mama no estágio II e IV não mudou ao longo do tempo entre mulheres de 50 anos ou mais, variando de 168 a cada 100.000 mulheres em 1989 a 166 a cada 100.000 em 2012 (FRACHEBOUD et al., 2004; AUTIER et al., 2017). A mesma constatação foi observada em outros países como EUA e alguns da Europa, nos quais a incidência de câncer de mama em estádios avançados manteve-se estável ou com discreta redução (AUTIER; BONIOL; MIDDLETON et al., 2011; JØRGENSEN et al., 2017).

Podemos dividir o canceres de mama em três grupos distintos em relação ao diagnóstico: rastreados, não rastreados ou sintomáticos. Cânceres não rastreados (diagnosticados na ausência do contexto de rastreio ou sintomas) não são mais letais do que aqueles diagnosticados quando sintomáticos assim como não são mais agressivos do ponto de vista anatomopatológico (HOLMBERG et al., 1986; KALAGER et al., 2012).

Já os canceres diagnosticados por rastreio mamográfico são considerados de melhor prognóstico em relação aos outros dois grupos e assim sugere que uma grande proporção desses tumores seriam assintomáticos durante a vida da mulher. Isso explica a existência do sobrediagnóstico (*“overdiagnosis”*).

Nos EUA verificou-se uma aumento considerável no sobrediagnóstico em mulheres aos 50 anos relacionado ao Carcinoma ductal in situ (CDIS), o qual na década de 1980 atingia 10 a cada 100.000 mulheres e em 2000, 90 a cada 100.000 mulheres. O aumento da incidência desses casos de estádios in situ e estágio I representou cerca de 31% de todos os casos diagnosticados de câncer de mama (BLEYER; WELCH, 2012). Claramente nos ensaios clínicos o aumento da incidência de DCIS não diminui a mortalidade (DUFFY et al., 2003).

Verificamos um aumento desses estadios iniciais sem que houvesse um declínio significativo naqueles estadios mais avançados. Provavelmente esses dados indicam que esses cânceres não seriam diagnosticados em estadios mais avançados caso não tivessem sido submetidos ao rastreamento. Assim alguns autores questionam o real benefício do rastreamento uma vez que o ganho de sobrevivência nesses casos seria marginal (ZAHLE; GÖTZSCHE; MÄHLEN, 2011; ZAHLE, 2012). Dentro do conhecimento e do contexto do excesso de diagnóstico em estadios iniciais existe uma enorme dificuldade em identificar com precisão aqueles tumores que não evoluirão para doença sintomática e aqueles que permanecerão assintomáticos e indolentes (ESSERMAN, 2016).

O aumento da cobertura de triagem usando mamografia também aumentou a incidência de câncer de mama inicial no Brasil, bem como em outros países em desenvolvimento. No câncer de mama, podemos no entanto questionar se o benefício do rastreamento populacional seria outra da atualmente difundida. Esserman, Shieh e Thompson (2009) concluíram que o rastreamento mamário pode aumentar a incidência de câncer de baixo risco sem reduzir significativamente a incidência de tumores mais agressivos. Além disso, o excesso de diagnóstico é uma realidade e refere-se à possibilidade de um câncer que não se tornaria clinicamente aparente durante a vida da mulher, ser detectado por rastreamento (BERRY et al., 2005). Como já mencionado, o principal objetivo do rastreamento da mamografia é detectar tumores iniciais, no entanto, o tamanho de um tumor da mama depende não apenas do momento cronológico no qual é diagnosticado, mas também de suas características biológicas. Tumores pequenos estão associados a menor grau histológico (grau 1) e a receptores hormonais positivos, enquanto os tumores maiores estão mais frequentemente associados aos receptores hormonais negativos e maior grau histológico (graus 3 e 4). Estima-se que 22% dos casos de câncer de mama são diagnosticados excessivamente pela mamografia de rastreamento. Postula-se que, um em cada cinco desses tumores de mama não seria capaz de causar a morte do paciente se não fosse diagnosticado o que exemplifica o excesso de diagnóstico (LANNIN; WANG, 2017).

Apesar de todas essas controvérsias expostas, os ensaios clínicos trazem dados robustos que demonstram evidências da redução do risco de morte por câncer de mama com o rastreamento utilizando-se da mamografia. São dados conflitantes entre índices populacionais e ensaios clínicos. Estudos caso-controle realizados sugerem reduções na mortalidade por câncer de mama de 30 a 70% associados à participação na triagem (FIELDER et al., 2004; NICKSON et al., 2012; OTTO et al., 2012; PAAP et al., 2010, 2011). Além disso, o fato da adesão ao rastreamento ou não está interligado aos hábitos de vida, ao fator econômico e social,

além de ambiental, pois o risco de morte por uma causa que não o câncer de mama é menor entre as mulheres que participam da triagem do que entre aquelas que não participam (ZACKRISSON et al., 2007; MOOK et al., 2011). Também em relação a outros tipos de câncer, um estudo canadense, relatou um risco 26% menor de morte por um câncer que não o câncer de mama entre mulheres que participaram da triagem (PHILLIPS; COLDMAN, 2008). Algumas explicações para os resultados dos ensaios clínicos em relação aos estudos populacionais seriam, por exemplo, o melhor manejo e maior conscientização de pacientes com câncer de mama no grupo submetido ao rastreamento. Além disso, após a década de 1990 a terapia destinada ao câncer de mama melhorou em todas as frentes, desde as técnicas cirúrgicas e de radioterapia até as quimioterápicas e outras terapias antineoplásicas (por exemplo os anticorpos monoclonais). Com essa realidade houve a interferência no papel do rastreamento e em sua eficácia (FLETCHER, 2011; JATOI, 2011; BILLER-ANDORNO; JÜNI, 2014; AUTIER, 2016; BIRNBAUM et al., 2016).

Em uma análise do SEER, apesar do aumento na triagem por mamografia de 40% para 90% na população dos municípios americanos avaliados, não houve declínio na taxas de câncer de mama avançado e de morte por câncer de mama (HARDING et al., 2015). A análise individual permitiu a constatação de que mudanças na sobrevida global ao longo do tempo por câncer de mama, observadas entre 1973 e 2010 nos EUA teriam como papel fundamental a melhoria no manejo e tratamento dos pacientes e em menor grau a triagem com diagnóstico de tumores iniciais (PARK; ANDERSON; GAIL, 2015).

1.4 Rastreio Baseado no Risco de Desenvolvimento de Câncer de Mama

O rastreio baseado no risco individual de cada mulher (baixo risco < 8% e intermediário de 8 a 25% ao longo da vida) é uma idéia factível visto que poderia evitar os danos causados pelo rastreio e otimizar sua eficácia (BRAWLEY, 2012). Foram desenvolvidos algumas calculadoras para estimar o risco de câncer de mama ao longo da vida da mulher, de acordo com suas características individuais, fatores de risco, densidade mamária e hereditariedade o que permite a identificação de mulheres com baixo risco de ocorrência de câncer de mama (OZANNE et al., 2013; WARWICK et al., 2014).

A combinação de métodos de imagem como ultrassonografia, mamografia, ressonância nuclear magnética além de diferentes métodos podem aumentar a acurácia diagnóstica. Um dado interessante no que concerne a grupo de riscos, é que a ressonância nuclear magnética para as mulheres de alto risco para câncer de mama (casos familiares

múltiplos de câncer de mama na família, BRCA mutado, história de câncer de ovário entre outros), é mais sensível pois sua ocorrência geralmente se dá em mulheres mais jovens com mamas mais densas, porém resultados falsos positivos e consequentemente biópsias desnecessárias são uma realidade nesse grupo (KRIEGE et al., 2004; EASTON et al., 2015).

Apesar do embasamento científico sobre o benefício do rastreo mamográfico rotineiro, há divergências na literatura principalmente no que concerne acerca do sobrediagnóstico. Assim, há a frente que defende a triagem individualizada na qual cada mulher, após ser informada sobre os potenciais benefícios e os danos a saúde do eventual sobrediagnóstico, decidiria sobre ser ou não ser submetida ao exame (THE RESEARCH COUNCIL OF NORWAY, 2015).

O ônus e as sequelas geradas pelo sobrediagnóstico é consideravelmente alto e nas populações nas quais a mamografia de rastreo foi altamente difundida durante 20 a 30 anos, os dados mostram que essa teve papel limitado na detecção de cânceres avançados (AUTIER; BONIOL, 2018). Quando se compara esses dados a literatura disponível, verifica-se resultados similares e convergentes o que torna essa realidade (do sobrediagnóstico) inaceitável de acordo com alguns autores (BARRATT, 2015; BRAWLEY, 2017). O conceito e o entendimento da doença neoplásica mamária, na qual sabidamente temos lesões que não progridem para cânceres maiores, somada aquelas lesões que podem ser metastáticas antes de se tornarem detectáveis pelos métodos disponíveis, tornou a discussão mais complexa acerca de real benefício do rastreo populacional. Dessa forma, hoje aventa-se a possibilidade de realizar-se o rastreo o qual visa a queda na mortalidade com danos mínimos através da triagem baseada no risco de desenvolvimento de câncer de mama ao longo da vida da mulher (AUTIER; BONIOL, 2018).

Frente a possibilidade de analisarmos o impacto da mamografia no estado de São Paulo analisamos os dados referentes a cobertura e mortalidade com dados disponíveis para consulta pública. Similarmente a vários estudos surgindo acerca do benefício da aplicação da mamografia a população, objetivamos a análise em todo estado. Realizamos coleta de dados de fontes públicas de todos os casos registrados no estado de São Paulo sobre câncer de mama e mortalidade registrada. Desta forma, fomos capazes de levantar algumas hipóteses sobre a mamografia, a cobertura e seleção de população, o perfil oportunista do rastreo realizado e o impacto de sua aplicação no estado de São Paulo - Brasil.

2.1 Objetivo Geral

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da cobertura populacional de mamografia nos desfechos do câncer de mama para mulheres entre 50 e 69 anos no contexto do rastreamento oportunista.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a evolução da cobertura mamografica no estado de São Paulo entre os anos de 2003 e 2013.
- Avaliar a evolução da proporção de tumores iniciais da mama diagnosticados no estado de São Paulo entre os anos de 2000 e 2016.
- Avaliar a evolução da proporção de tumores localmente avançados da mama diagnosticados no estado de São Paulo entre os anos de 2000 e 2016.
- Avaliar a sobrevida das mulheres diagnosticadas com câncer de mama no estado de São Paulo entre os anos de 2000 e 2011.
- Avaliar os fatores que impactaram a sobrevida pelo câncer de mama no no estado de São Paulo entre os anos de 2000 e 2011.

3.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo ecológico que combina dados do Instituto Brasileiro de Geografia (IBGE) e do Registro Hospitalar de Câncer da Fundação Oncocentro (RHC-FOSP) do estado de São Paulo. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e está em conformidade com a resolução 196/96 (CAAE: 66233317.5.0000.5440).

3.2 Fonte de Dados

Os dados sobre a cobertura de mamografia foram obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2003, 2008, 2013). O IBGE coleciona dados sobre saúde pública usando inquéritos a cada cinco anos. Existem conjuntos de dados publicamente disponíveis para download para os anos de 2003, 2008 e 2013. Para a cobertura de 2013, existem tabelas consolidadas da Pesquisa Nacional de Saúde 2013 (PNS) disponíveis em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?pns/pnskb.def>. Para 2003 e 2008, os dados são dos suplementos de saúde das Pesquisas de Amostras de Habitação Nacional. Os dados brutos para 2003 podem ser baixados de: ftp://ftp.ibge.gov.br/Trabalho_e_Rendimento/Pesquisa_Nacional_por_Amostra_de_Domicilio_s_anual/microdados/reponderacao_2001_2009/PNAD_reponderado_2003.zip; e para 2008 de: ftp://ftp.ibge.gov.br/Trabalho_e_Rendimento/Pesquisa_Nacional_por_Amostra_de_Domicilio_s_anual/microdados/reponderacao_2001_2009/PNAD_reponderado_2008.zip.

Demografia, informações sobre histologia, estadiamento, tratamento e sobrevida para pacientes avaliados individualmente foram obtidos do Registro Hospitalar de Câncer/Fundação Oncocentro de São Paulo (RHC/FOSP). Ambos RHC e FOSP são compostos por dados recodificados dos pacientes com câncer do estado de São Paulo desde 2000. Atualmente, o registro recebe dados de 77 instituições, atualizadas a cada três meses (FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO (FOSP), 2018).

Os dados relativos ao rastreamento mamográfico foram obtidos diretamente do website do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2013). Os dados de 2003 e 2008 foram obtidos por download dos microdados da Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílio (PNAD 2003) (atualizado em 14/08) e PNAD 2008 (IBGE, 2003, 2008), respectivamente. A PNAD tem como objetivo anual obter informações sobre trabalho,

características demográficas, habitação, educação e rendimentos da população brasileira. A pesquisa incluiu em 2003 um suplemento com informações relativas a condições de saúde e uso de serviços de saúde, além da realização da mamografia.

Os dados de 2013 foram obtidos da Pesquisa Nacional de Saúde 2013 (IBGE, 2013).

3.3 Cobertura de Mamografia para Mulheres entre 50 e 69 Anos

Os três inquéritos realizados pelo IBGE em 2003, 2008 e 2013 continham questões específicas sobre a última vez que as mulheres foram submetidas à mamografia. Para 2003, as opções foram: menos de um ano, entre um e dois anos, três ou mais anos, ou nunca; para 2008 e 2013, as opções foram: menos de um ano, entre um e dois anos, entre dois e três anos, mais do que anos, ou nunca.

Para a pesquisa de 2013, a porcentagem de mulheres, com idade superior a 50 anos e menores de 70 anos, morando no estado de São Paulo, que foram submetidas a mamografia nos últimos dois anos e a percentagem de pessoas que nunca tiveram uma mamografia estavam disponíveis a partir da publicação tabelas de resumo. Para 2003 e 2008, porque os resultados equivalentes não estavam disponíveis nas tabelas de resumo, os dados brutos foram baixados e um script (arquivos suplementares) aplicado para extrair as informações necessárias.

3.4 Seleção de Pacientes

Um arquivo contendo os dados de pacientes com câncer de mama do Estado de São Paulo foi fornecido pelo FOSP. Os pacientes foram incluídos no registro de janeiro de 2000 a dezembro de 2016. Para essa análise, selecionamos mulheres com idade entre 50 e 69 anos, diagnosticadas a partir do início das atividades de registro em 2000 até dezembro de 2011 e assim garantirmos pelo menos 5 anos de seguimento.

Excluimos tumores lobulares in situ, doença de Paget e tumores de mama não epiteliais (por exemplo, tumor *phylloides*, sarcoma), carcinomas metaplásicos e pacientes com dados em falta para a variável estadió.

3.5 Variáveis

Os termos, definições e sistema de estadiamento dos casos registrados no RHC/FOSP variaram ao longo dos anos, portanto, antes de averiguar a análise, as variáveis foram harmonizadas (quinta para sexta edição da classificação “TNM” para estadiamento proposto pela AJCC”).

As variáveis selecionadas do banco de dados para esta análise foram: idade, estadio, estadio de resumo, histologia, ano de diagnóstico, cirurgia, quimioterapia, terapia hormonal, radioterapia, tempo de sobrevida e status no último acompanhamento. A idade foi fornecida em anos na data da primeira consulta do paciente. O estadio foi fornecido de acordo com a *TNM 5th edition – AJCC* de 2000 a 2005, de acordo com a edição da *TNM 6th edition* de 2006 a 2013 e de acordo com *TNM 7th edition* de 2014 a 2016. Para manter a uniformidade, o estadio foi recodificado de acordo com a edição da *TNM 6th* para todo o conjunto de dados, depois que uma variável de estadio de resumo foi gerada. Os pacientes foram classificados de acordo com o estadio de resumo em quatro grupos: *in situ*, localizado (estágio: I-IIA), regional ou localmente avançado (estágio: IIB-IIIC) e distante (estágio: IV).

Os pacientes também foram agrupados de acordo com a histologia: *in situ*, invasor ductal, invasor lobular, carcinoma de tipo especial, carcinoma não classificado e tumor maligno não classificado. O ano da variável diagnóstico foi agrupado em três períodos correspondentes aos dos levantamentos de cobertura mamográfica: I (2000-2003), II (2004-2008), III (2009-2013). Como não havia detalhes disponíveis sobre o tipo de cirurgia, quimioterapia, terapia hormonal ou radioterapia utilizada para cada paciente, estas variáveis foram dicotomizadas em sim/não.

O tempo de sobrevida foi calculado nos anos, subtraindo a data da primeira consulta (usada como substituto para a data do diagnóstico) a partir da data do último acompanhamento. E o estado do paciente no último acompanhamento foi: 0 se o paciente estava vivo, 1 se o paciente morreu de câncer de mama e 2 se o paciente morreu por outra causa.

3.6 Análise Estatística

A manipulação de dados e a análise estatística foram realizadas utilizando o *RStudio* (*Rstudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA. <http://www.rstudio.com/>*). Análises gráficas de séries temporais foram usadas para avaliar as

tendências do estadió de 2000 a 2016. Primeiro, o total de casos foi agrupado por meses e a proporção de cada estadió de resumo foi calculada. Depois que um objeto de série temporal foi gerado para cada estadió os componentes sazonais e aleatórios foram extraídos e, finalmente, o componente de tendência foi plotado para análise visual. Para análise de sobrevivência, os casos foram censurados à direita em cinco anos de acompanhamento. O estimador Nelson-Aalen da taxa de risco cumulativo foi usado para estimar o risco de morte por câncer de mama em 5 anos durante o período dividido em quatro quartis. Para avaliar a influência de fatores não quantificados que poderiam ser introduzidos sobre o tempo de inclusão na mortalidade por câncer de mama, como redução de outras causas de mortalidade devido a melhorias nas condições de saúde, ou a introdução de tratamentos mais eficazes e personalizados (por exemplo taxanos e trastuzumabe), realizamos uma análise de risco competitivo usando a abordagem Fine e Gray (1999).

4.1 Cobertura Mamográfica Estimada

Houve uma redução substancial na proporção de mulheres com idade entre 50 e 69 anos que nunca tiveram mamografia.

A proporção de mulheres que referiram nunca ter sido submetidas à mamografia foi de 28% em 2003, 13,4 em 2008 e 9,2% em 2013, uma queda de 18,8% em dez anos. A proporção de mulheres submetidas à mamografia nos últimos dois anos foi de 62,4% em 2003, 69,1% em 2008 e 73,9% em 2013, um aumento de 10,5%. A proporção de mulheres submetidas à mamografia a mais de dois anos antes da pesquisa foi de 9,6% em 2003, 17,5% em 2008 e 16,9% em 2013. Na Tabela 1 estão representadas as tendências de cobertura de rastreamento mamográfico de 2003 a 2013 no estado de São Paulo, para mulheres entre 50 e 69 anos. A proporção de mulheres que nunca tiveram uma mamografia caiu de 28,0% para 9,2% em dez anos.

Tabela 1 – Cobertura mamográfica estimada no estado de São Paulo entre 2003 e 2013 para mulheres com idade entre 50 e 70 anos

Última mamografia %			
Ano	Últimos dois anos	Mais de dois anos	Nunca
2003	62,4	9,6	28
2008	69,1	17,5	13,4
2013	73,9	16,9	9,2

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.2 Casos de Câncer de Mama

Na Figura 1 são mostrados os casos selecionados para análise neste estudo. No conjunto de dados da FOSP, haviam 94.136 casos de tumores de mama. Entre as mulheres com tumores de mama, 44.756 tinham entre 50 e 69 anos no momento do diagnóstico. As características basais das mulheres diagnosticadas com tumores de mama com idade entre 50 e 69 anos são mostradas na Tabela 2. Desse grupo, 42.850 casos foram incluídos para análise, 1.285 foram considerados inelegíveis devido a histologia e 621 por estadio desconhecido. O total de 29.037 casos foi elegível para análise de sobrevida. Desse último grupo, 1.984 eram tumores in situ, 219 perderam o acompanhamento, e 26.834 foram incluídos na análise de sobrevida final.

Figura 1 – Casos de câncer de mama no estado de São Paulo diagnosticados de 2000 a 2013

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 2 – Características da linha de base para idade, histologia, estadiamento e tratamento

Variáveis	N (porcentagem)
Total de casos	44.746
Idade média	59.17 (5,66)
Histologia (%)	
Ductal in situ	3.263 (7,3)
Ductal invasivo	33.314 (74,5)
Lobular invasivo	2.537 (5,7)
Histologia mista invasiva	1.156 (2,6)
Carcinoma não classificado	1.844 (4,1)
Carcinoma tipo especial	1.357 (3,0)
Histologias excluída	1.275 (2,8)
Estadio (%)	
Is	3.492 (7,8)
I	10.143 (22,7)
IIA	10.270 (23,0)
IIB	5.613 (12,5)
IIIA	4.884 (10,9)
IIIB	4.594 (10,3)
IIIC	1.104 (2,5)
IV	3.692 (8,3)
Desconhecida	954 (2,1)
Tratamento(%)	
Cirurgia	35.771 (79,9)
Radioterapia	24.629 (55,0)
Terapia hormonal	23.708 (53,0)
Quimioterapia	29.629 (66,2)

Fonte: Elaborado pelo autor.

Quanto a distribuição das histologias, verificamos que nossa coorte manteve os padrões verificados na maior parte dos estudos, sendo o Carcinoma ductal invasivo, Carcinoma ductal in situ e o Carcinoma lobular invasivos os mais frequentes compreendendo 87,5 % do total.

Importante salientar que a separação por estadios seguiu a seguinte descrição sendo que o estadio localizado: compreendeu estágio I e II (até T2N0); estadio regional: compreendeu estadios maiores e iguais a estágio IIb (T2N1-3,T3-4Nqualquer) e estadio metastático: estágio IV.

4.3 Distribuição de Estágio e Frequência Específica por Estadio

A mudança no estadio do tumor de mama de 2000 para 2016 é mostrada na Figura 2. Houve um aumento constante na proporção de tumores in situ durante o período assim como o aumento da frequência de tumores localizados durante os primeiros cinco anos do período. No entanto, apesar de observado a diminuição das frequências de tumores regionais e distantes, essa foi menos pronunciada.

A proporção de mulheres diagnosticadas com tumores in situ era de 4,4% em 2000 e em 2016 aumentou para 11,3%. A proporção de mulheres com tumores localizados era de 41,5% em 2000, aumentou para 47,6% em 2006 e em 2016 compreendia 45,4% do total. As mulheres com tumores regionais compreendiam 40,8% em 2000, a proporção diminuiu para 37,5% em 2006 e, em 2016 para 33,9%. As mulheres com tumores distantes compreendiam 13,3% em 2000, a proporção diminuiu para 6,5% em 2004 e em 2016 compreendiam 9,3%.

Figura 2 – Tendências de estadio tumoral no estado de São Paulo de 2000 a 2016

Fonte: Elaborado pelo autor.

Na Figura 3 são representados os detalhes das tendências de acordo com o estádio. Entre os tumores localizados, uma proporção do aumento na frequência da fase I de 2001 a 2008 foi associada à diminuição da frequência do estágio IIA. Também houve diminuição na frequência de tumores IIB de 2004 a 2008, dos tumores IIIB de 2001 a 2002 e de 2008 a 2009.

Figura 3 – Tendências no estádio tumoral localizado no estado de São Paulo de 2000 a 2013

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.4 Risco de Morte por Câncer de Mama em Mulheres com Tumores Invasivos em 5 Anos

O risco de morte por câncer de mama é mostrado na Figura 4. O risco cumulativo de morte por câncer de mama em cinco anos foi de 25,9% entre mulheres diagnosticadas de 2000 a 2002, 22,5% entre mulheres diagnosticadas de 2003 a 2005, 21,3% entre mulheres diagnosticadas de 2006 a 2008 e 21,4% entre mulheres diagnosticadas de 2009 a 2011. Em uma comparação pareada, o risco de morte por câncer de mama foi maior para mulheres diagnosticadas no período 2000-2002 do que nos períodos 2003-2005 ($P < 0,0001$), 2006-2008 ($P < 0,0001$), ou 2009-2011 ($P < 0,0001$).

Figura 4 – Curvas de sobrevida ajustadas para o período de diagnóstico

Fonte: Elaborado pelo autor.

Em cinco anos de acompanhamento ocorreram 5.308 mortes por câncer de mama e 1.491 mortes por outras causas. Portanto, avaliamos os fatores de risco para a morte por câncer de mama com proporções de risco competitivo. As razões de sub-risco associadas ao risco de morte por câncer de mama são mostradas na Tabela 3. O estadió no diagnóstico foi o principal fator de risco associado a morte por câncer de mama. Quando analisadas as razões de riscos associadas a variáveis múltiplas para mortalidade por causa observamos que, para todo o período, a idade do paciente e o estadió tumoral foram associadas ao aumento do risco de morte por todas as causas em cinco anos. Por outro lado, todas as modalidades de tratamento (cirurgia, radioterapia, terapia hormonal e quimioterapia) e o diagnóstico realizado durante o período de 2008-2013 foram associados à diminuição do risco de morte em cinco anos por todas as causas.

Tabela 3 – Análise de risco competitivo e do risco de morte por câncer de mama em cinco anos entre 50 e 69 anos, no estado de São Paulo de 2000 a 2011

Variáveis	sHR	95%CI	P
Idade	1,00	(1,00 – 1,01)	0.79
Estadio			
I	Ref		
IIA	2,59	(2,19 – 3,06)	<0.0001
IIB	4,62	(3,89 – 5,48)	<0.0001
IIIA	8,26	(7,00 – 9,75)	<0.0001
IIIB	12,13	(10,31 – 14,27)	<0.0001
IIIC	13,67	(11,21 – 16,67)	<0.0001
IV	29,44	(24,97 – 34,71)	<0.0001
Cirurgia	0,61	(0,57 – 0,66)	<0.0001
Radioterapia	0,74	(0,69 – 0,78)	<0.0001
Terapia Hormonal	0,34	(0,32 – 0,36)	<0.0001
Quimioterapia	1,09	(0,99 – 1,2)	0.083
Histologia			
Ductal	Ref		
Histologia mista	0,67	(0,49 – 0,9)	0.0087
Lobular	1,04	(0,92 – 1,18)	0.51
Carcinoma não classificado	0,85	(0,74 – 0,97)	0.016
Tipo especial	0,65	(0,52 – 0,81)	0.00013
Período			
2000-2002	Ref		
2003-2005	1,00	(0,92 – 1,09)	0.99
2006-2008	0,93	(0,85 – 1,01)	0.082
2009-2011	0,85	(0,78 – 0,93)	0.00018

Fonte: Elaborado pelo autor.

Na Tabela 4 observamos um ponto interessante: pacientes com tumores localizados eram mais velhos do que aqueles com tumores in situ. Já quando comparamos as idades médias dos pacientes com tumores localizados, regionais e distantes, não observamos diferenças.

Tabela 4 – A idade dos pacientes por estadio e período de diagnóstico

	I – 2000 a 2003	II – 2004 a 2008	III – 2009 a 2013
In Situ	58,52 (57,98 – 59,06)	58,66 (58,27 – 59,06)	58,81 (58,51 – 59,1)
Localizado	59,26 (59,05 – 59,46)	59,18 (59,03 – 59,33)	59,34 (59,21 – 59,47)
Regional	58,75 (58,54 – 58,96)	58,68 (58,51 – 58,85)	58,69 (58,54 – 58,84)
Metastático	59,5 (59,07 – 59,93)	59,56 (59,18 – 59,94)	58,97 (58,68 – 59,27)

Fonte: Elaborada pelo autor.

O câncer de mama inicial tem uma alta probabilidade de cura e, portanto, os esforços para o diagnóstico precoce são justificados, de acordo com as autoridades mais importantes do mundo. Um programa de triagem só deve ser implementado quando a magnitude dos benefícios exceder a magnitude dos danos até um grau que justifique os custos e o esforço do programa. Existem dois importantes pré-requisitos para o rastreamento reduzir a taxa de morte por câncer. O primeiro é a maior detecção dos cânceres destinados a causar a morte ou seja, aqueles biologicamente mais agressivos. O segundo, compreende o tratamento precoce desses cânceres, o que deve conferir alguma vantagem em relação ao tratamento apenas quando na apresentação clínica (WHO, 2014).

O diagnóstico precoce de pacientes sintomáticos e a triagem com aplicação da mamografia em pacientes assintomáticos são medidas fundamentais para a intervenção e tratamento dos cânceres em estadios iniciais (SANTOS; DIAS, 2015).

No Brasil, o rastreamento do câncer de mama tem caráter oportunista ou seja, as mulheres não são formalmente convidadas para participar de um programa de triagem. Uma das principais constatações da nossa análise foi de que o rastreio do câncer de mama no estado de São Paulo, habitada por mais de 40 milhões de pessoas, teve caráter oportunista. Iniciativas como o mês de conscientização sobre o câncer de mama, denominado “Outubro Rosa”, parecem eficazes para alcançar uma taxa de cobertura ideal. Em contrapartida, existem poucos serviços especializados disponíveis para investigação adicional de mamografia alterada ou mesmo para o diagnóstico de mulheres sintomáticas quando analisado todo o país. Apesar da recomendação atual de rastreio na população geral, algumas controvérsias sobre o seu real benefício são constatadas.

Podemos utilizar a nova classificação dos tumores mamários com a integração de dados clínicos, histopatológicos, perfil molecular e análise genômica. O sistema de estadiamento da AJCC em sua última atualização com a oitava edição publicada em 2018, divide os tumores em estadiamento anatômico e estadiamento prognóstico: clínico e patológico. Para isso utiliza dados referentes ao clássico sistema “*t n m*” aliado a análise genômica (por exemplo *Oncotype*, *Prosigna*, *Endopredict*, *Mammaprint*) além de informações de imunohistoquímica como expressão HER-2, receptores hormonais de estrogênio, progesterona e Ki-67. Assim, o estadiamento das neoplasias de mama tornou-se muito mais complexo e com várias tabelas proporciona mais de 1400 combinações que culminou com um estadiamento mais acurado. A mudança no novo sistema partiu do pressuposto de que tumores com o mesmo estadiamento anatômico, ou seja, mesmo tamanho e extensão, tinham evoluções prognósticas e desfechos diferentes. Nesse novo modelo o

estadiamento anatômico não é necessariamente o mesmo do estadiamento prognóstico clínico ou patológico. Essa atualização nos mostra que o câncer de mama constitui um grupo heterogêneo de doenças com uma variedade de apresentações moleculares e características clínicas. A heterogeneidade intratumoral, com diferentes perfis histopatológicos no mesmo bloco tumoral, leva a tendência para individualizar os tumores e selecionar melhor o tratamento para cada caso (ANDRADE, 2018; WEISS et al., 2018).

A triagem é conhecida por identificar seletivamente tumores que têm características moleculares favoráveis. Uma vez que os tumores com características moleculares favoráveis crescem mais lentamente, têm a maior chance de serem detectados pelo rastreio (a chamada amostragem tendenciosa). Assim, a expectativa é que alguns tumores que são detectados pelo rastreio quando pequenos, teriam características biológicas favoráveis e poderiam ter sido tratados de forma igualmente eficaz apenas quando clinicamente detectados (WELCH et al., 2016). Já os tumores de caráter biológico mais agressivos, apesar do diagnóstico precoce, terão uma evolução de prognóstico ruim. Em outras palavras, o diagnóstico precoce nesses casos não aumentaria a sobrevida. O fenômeno do diagnóstico de um tumor com sua detecção quando ainda pequeno, sem alterar o seu prognóstico, é denominado "pré-determinismo biológico".

Em nosso estudo realizamos a análise de séries temporais da frequência dos estádios de câncer de mama no estado de São Paulo em 16 anos. O aumento da cobertura mamográfica foi expressiva no período avaliado. A proporção de mulheres que nunca haviam realizado uma mamografia caiu de 28,0% para 9,2% em dez anos. Verificamos, em nosso levantamento da literatura, que muitas informações publicadas de países em desenvolvimento, foram baseadas em dados extrapolados coletados de pequenas regiões enquanto nossas fontes - RHC/FOSP incluem mulheres de todas as regiões do estado de São Paulo. Identificamos a proporção de mulheres entre 50 e 69 anos que realizaram mamografia nos últimos dois anos no estado de São Paulo, e na última pesquisa em 2013 (74%), foi semelhante às taxas de atendimento de programas de rastreamento nos países ocidentais desenvolvidos (BLEYER; WELCH, 2012). Em nossa análise verificamos o aumento crescente na prevalência de casos de câncer de mama de 2000 a 2013 e que houve um incremento na incidência de cânceres em estádios iniciais (in situ e localizados-especialmente estágio I) enquanto houve uma diminuição em estádios localmente avançados (regionais- acima de T2N0). Já em relação aos casos localmente avançados IIIC e os metastáticos observamos uma queda na incidência praticamente inexpressiva quando analisados os primeiros e últimos anos. Em nossa série, os tumores regionais e distantes representaram 43% de todos os tumores. Nos dados da

Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) de 2004 a 2011, os tumores de estágio III e IV compreenderam 17,4% dos tumores invasivos, menos da metade da nossa proporção observada (IQBAL et al., 2015). Importante destacar que vários estudos mostraram que os programas de rastreamento estão associados a um aumento da incidência de tumores in situ e localizados sem redução significativa na incidência de tumores regionais e distantes (ESSERMAN; SHIEH; THOMPSON, 2009; BLEYER; WELCH, 2012).

Um indicador confiável de efetividade, seria a redução da mortalidade específica por câncer de mama, o qual teoricamente seria observado em países nos quais a introdução do rastreio populacional foi precoce em relação aqueles países nos quais não há programas de rastreio populacional ou que tiveram a implementação desses programas posteriormente (WHO, 1990). Em contraste, alguns dados de estudos europeus analisaram mortalidade em regiões economicamente semelhantes mas com implementação precoce ou tardia (até 15 anos mais tarde) da mamografia e não encontraram diferenças nas mudanças nas taxas de mortalidade por câncer de mama ao longo do tempo (BROEDERS et al., 2001; JØRGENSEN; ZAHL; GÖTZSCHE, 2010; AUTIER; BONIOL; GAVIN et al., 2011).

A redução do risco de morte por câncer de mama nos últimos anos esta associada ao diagnóstico precoce aliado a melhora na eficácia do tratamento. Em nossa série, o risco absoluto de morte por câncer de mama em mulheres com tumores invasivos diminuiu apenas nos primeiros três anos. A redução do risco de morte em 5 anos de 25,9% para 22,5% pode estar associada a uma mudança de estadio mais pronunciada em direção a tumores localizados observados durante os três primeiros anos da série histórica. Como mostrado na análise de risco competitivo, o estadio foi o mais forte preditor de mortalidade por câncer de mama. Curiosamente, também notamos uma redução independente do risco de morte por câncer de mama em 5 anos em mulheres diagnosticadas durante o triênio 2009-2011, que pode estar mais provavelmente associada à melhora e eficácia no tratamento.

Muitos estudos estão surgindo diante deste cenário duvidoso. Foram apresentados resultados de sete modelos estatísticos que foram desenvolvidos para estimar o efeito da mamografia de rastreamento e da terapia adjuvante. Os sete grupos concluíram que o rastreio e o tratamento contribuíram para o declínio observado na taxa de óbito por câncer de mama, e que o declínio poderia ser explicado por uma combinação de rastreio e terapia e, não isoladamente por quaisquer dessas medidas. Concluiu-se que o rastreio não teria nenhum benefício se não fosse seguido pelo tratamento adequado (incluindo a cirurgia), e o tratamento também seria mais efetivo se o câncer fosse detectado em estadios precoces pelo rastreio (BERRY et al., 2005). Pontua-se que nas últimas décadas o arsenal terapêutico aumentou em

número e eficácia. Por exemplo, a incorporação dos taxanos (quimioterápicos anti-microtúbulos) e novos hormônios a terapia adjuvante sabidamente demonstrou ganho de sobrevida global e sobrevida livre de recorrência (FERGUSON et al., 2007). Esse fato é importante quando avaliamos nosso contexto de saúde pública e avaliamos retrospectivamente o aumento da cobertura de rastreamento aliado ao aumento do tratamento com essas novas terapias. Podemos questionar se com o aumento da conscientização pública sobre os sintomas precoce do câncer de mama e com melhorias no tratamento, o efeito do rastreio na mortalidade na comunidade mudou ao longo do tempo.

Esses dados são de extrema importância para questionarmos o impacto do rastreio com mamografia em diminuir os casos avançados de câncer de mama. Mesmo com taxas elevadas de cobertura mamográfica, o rastreio oportunista do câncer da mama é limitado na obtenção de antecipação do diagnóstico do tumor numa magnitude suficiente para alcançar uma redução substancial da mortalidade.

O desenho do projeto é o estudo ecológico o qual por definição é de caráter populacional e retrospectivo. A relação entre o fator de exposição e o evento pode não ocorrer a nível individual sendo essa sua principal limitação. Assim, uma associação entre uma exposição e um evento ao nível da população não permite afirmar que a exposição está mais presente naqueles que adquirem a doença (falácia ecológica). A precisão e validade dos dados são variáveis e consequentemente podem ser inadequadas ou incompletas visto que utiliza-se dados secundários (dados de mortalidade, estatísticas vitais, registros de câncer, registros clínicos entre outros). (LEVIN, 2006; HART, 2011). Porém, a possibilidade de usar uma variedade de fontes de dados secundárias trouxe grandes vantagens para nosso desenho de estudo, como a facilidade de execução, a velocidade com que os resultados puderam ser obtidos e o fato de que foi financeiramente menos oneroso. A principal limitação do nosso estudo é que a relação entre a cobertura da mamografia, diagnóstico precoce do câncer de mama e o risco de morte pode não ter ocorrido individualmente.

Apesar de tais ressalvas, nosso estudo pôde ajudar a identificar fatores que justificam uma investigação mais aprofundada através de estudos com maior capacidade analítica, como, por exemplo, ensaios clínicos randomizados. Tal estudo é de importância inquestionável visto que a aplicação do rastreamento nacionalmente demanda alto custo ao Sistema Único de Saúde (SUS). Além disso, o exame mal indicado poderia gerar o excesso de diagnóstico e consequentemente morbidades secundárias ao tratamento.

Assim, podemos inferir, através de nossos resultados em consonância com as análises realizadas nessa área de estudo, que um grande desafio é a seleção daqueles indivíduos que terão maior benefício de serem submetidos ao rastreamento mamográfico.

- O aumento da cobertura mamográfica no contexto do rastreamento oportunista não é eficiente para reduzir a mortalidade pelo câncer de mama ao nível de países desenvolvidos.
- No período compreendido pelos levantamentos de 2003 e 2013 houve um aumento de 11,5 % na cobertura de rastreamento bianual, aproximando da taxa recomendada pela OMS.
- Observamos a tendência de aumento na frequência de tumores iniciais e in situ da mama entre os anos de 2000 e 2016 no estado de São Paulo.
- Observamos a tendência redução na frequência de tumores localmente avançados mama entre os anos de 2000 e 2016 no estado de São Paulo, embora as taxas sejam aproximadamente o dobro das observadas nos países desenvolvidos. Os tumores diagnosticados com doença à distância permaneceram com frequência de cerca de 10%.
- Observamos um ganho de sobrevida global das pacientes diagnosticadas com câncer de mama ao longo do período de 2000 a 2011 sendo essa mais evidente entre os anos de 2000 a 2003. Após esse período a queda do risco de mortalidade foram menos expressivas.
- A nossa análise mostra que a sobrevida é impactada por dois fatores, a antecipação do diagnóstico pelo rastreamento e provavelmente pela melhoria do tratamento dos tumores avançados.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, W. P. Breast cancer: TNM 8th Edition: major changes and implications in clinical practice. **Braz. J. Oncol.**, São Paulo, v. 14, n. 48, p. 1-13, 2018.

ARPINO, G. et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. **Breast Cancer Res.**, London, v. 6, n. 3, p. R149-R156, 2004.

AUTIER, P. Efficient treatments reduce the cost-efficiency of breast cancer screening. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 164, n. 4, p. 297-298, 2016.

AUTIER, P. et al. Advanced breast cancer and breast cancer mortality in randomized controlled trials on mammography screening. **J. Clin. Oncol.**, Alexandria, v. 27, n. 35, p. 5919-5923, 2009.

AUTIER, P. et al. Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in the Netherlands: population based study. **BMJ**, London, v. 359, n. j5224, 2017.

AUTIER, P.; BONIOL, M. Mammography screening: A major issue in medicine. **Eur. J. Cancer.**, Oxford, v. 90, p. 34-62, 2018.

AUTIER, P.; BONIOL, M.; GAVIN, A. et al. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. **BMJ**, London, v. 343, n. d4411, 2011.

AUTIER, P.; BONIOL, M.; MIDDLETON, R. et al. Advanced breast cancer incidence following population-based mammographic screening. **Ann. Oncol.**, London, v. 22, n. 8, p. 1726-1735, 2011.

BARÉ, M. et al. Mammographic and clinical characteristics of different phenotypes of screen-detected and interval breast cancers in a nationwide screening program. **Breast Cancer Res. Treat.**, Dordrecht, v. 154, n. 2, p. 403-415, 2015.

BARRATT, A. Overdiagnosis in mammography screening: a 45 year journey from shadowy idea to acknowledged reality. **BMJ**, London, v. 350, n. h867, 2015.

BERNARDS, R.; WEINBERG, R. A. Metastasis genes: A progression puzzle. **Nature**, v. 418, n. 6900, p. 823, 2002.

BERRY, D. A. et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 353, n. 17, p. 1784-1792, 2005.

BILLER-ANDORNO, N.; JÜNI, P. Abolishing mammography screening programs? A view from the Swiss Medical Board. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 370, n. 21, p. 1965-1967, 2014.

BIRNBAUM, J. et al. The effect of treatment advances on the mortality results of breast cancer screening trials: A microsimulation model. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 164, n. 4, p. 236-243, 2016.

BLEYER, A.; WELCH, H. G. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 367, n. 21, p. 1998-2005, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.101, de 12 de junho de 2002**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 12 jun. 2002. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2002/prt1101_12_06_2002.html>. Acesso em: 1 dez. 2018.

BRAWLEY, O. W. Accepting the existence of breast cancer overdiagnosis. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 166, n. 5, p. 364-365, 2017.

_____. Risk-Based mammography screening: An effort to maximize the benefits and minimize the harms. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 156, n. 9, p. 662-663, 2012.

BROEDERS, M. J. et al. Diverging breast cancer mortality rates in relation to screening? A comparison of Nijmegen to Arnhem and the Netherlands, 1969-1997. **Int. J. Cancer.**, New York, v. 92, n. 2, p. 303-308, 2001.

DRUKKER, C. A. et al. Mammographic screening detects low-risk tumor biology breast cancers. **Breast Cancer Res. Treat.**, Dordrecht, v. 144, n. 1, p. 103-111, 2014.

DUFFY, S. W. et al. The relative contributions of screen-detected in situ and invasive breast carcinomas in reducing mortality from the disease. **Eur. J. Cancer.**, Oxford, v. 39, n. 12, p. 1755-1760, 2003.

EASTON, D. F. et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 372, n. 23, p. 2243-2257, 2015.

ESSERMAN, L. When less is better, but physicians are afraid not to intervene. **JAMA Intern. Med.**, Chicago, v. 176, n. 7, p. 888-889, 2016.

ESSERMAN, L.; SHIEH, Y.; THOMPSON, I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. **JAMA**, Chicago, v. 302, n. 15, p. 1685-1692, 2009.

FERGUSON, T. et al. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. **Cochrane Database Syst. Rev.**, Chichester, v. 17, n. 4, p. CD004421, 2007.

FIELDER, H. M. et al. A case-control study to estimate the impact on breast cancer death of the breast screening programme in Wales. **J. Med. Screen.**, London, v. 11, n. 4, p. 194-198, 2004.

FINE, J. P.; GRAY, R. J. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. **J. Am. Stat. Assoc.**, Washington, v. 94, n. 446, p. 496-509, 1999.

FLETCHER, S. W. Breast cancer screening: A 35-year perspective. **Epidemiol. Rev.**, New York, v. 33, p. 165-175, 2011.

FOULKES, W. D.; SMITH, I. E.; REIS-FILHO, J. S. Triple-negative breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 363, n. 20, p. 1938-1948, 2010.

FRACHEBOUD, J. et al. Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands. **Br. J. Cancer.**, London, v. 91, n. 5, p. 861-867, 2004.

FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. **Registro Hospitalar de Câncer no Estado de São Paulo RHC**: acesso ao banco de dados. 2018. Disponível em: <<http://www.fosp.saude.sp.gov.br/publicacoes/acessobancodados>>. Acesso em: 1 dez. 2018.

GILLILAND, F. D. et al. Biologic characteristics of interval and screen-detected breast cancers. **J. Natl. Cancer Inst.**, Cary, v. 92, n. 9, p. 743-749, 2000.

GØTZSCHE, P. C.; JØRGENSEN, K. J. Screening for breast cancer with mammography. **Cochrane Database Syst. Rev.**, Chichester, v. 4, n. 6, p. CD001877, 2013.

HARDING, C. et al. Breast cancer screening, incidence, and mortality across US Counties. **JAMA Intern. Med.**, Chicago, v. 175, n. 9, p. 1483-1489, 2015.

HARRIS, R.; YEATTS, J.; KINSINGER, L. Breast cancer screening for women ages 50 to 69 years a systematic review of observational evidence. **Prev. Med.**, New York, v. 53, n. 3, p. 108-114, 2011.

HART, J. On ecological studies: A short communication. **Dose Response.**, Thousand Oaks, v. 9, n. 4, p. 497-501, 2011.

HAYSE, B. et al. Breast cancer biology varies by method of detection and may contribute to overdiagnosis. **Surgery**, St. Louis, v. 160, n. 2, p. 454-462, 2016.

HOLMBERG, L. H. et al. Survival in breast cancer diagnosed between mammographic screening examinations. **Lancet**, London, v. 328, n. 8497, p. 27-30, 1986.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios - PNAD**: síntese de indicadores. 2003. Disponível em: <<https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2003/default.shtm>>. Acesso em: 1 dez. 2018.

_____. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios - PNAD**: síntese de indicadores. 2008. Disponível em: <<https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2008/default.shtm>>. Acesso em: 1 dez. 2018.

_____. **Pesquisa Nacional de Saúde 2013**. 2013. Disponível em: <<https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/pns/2013/default.shtm>>. Acesso em: 1 dez. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Registros hospitalares de câncer**: planejamento e gestão. 2. ed. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/registros_hospitalares_cancer.pdf>. Acesso em: 1 dez. 2018.

_____. **Estimativa 2018**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/rbc/n_64/v01/pdf/15-resenha-estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 17 jun. 2018.

IQBAL, J. et al. Differences in breast cancer stage at diagnosis and cancer-specific survival by race and ethnicity in the United States. **JAMA**, Chicago, v. 313, n. 2, p. 165-173, 2015.

JATOI, I. The impact of advances in treatment on the efficacy of mammography screening. **Prev. Med.**, New York, v. 53, n. 3, p. 103-104, 2011.

JOENSUU, H. et al. Risk for distant recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods. **JAMA**, Chicago, v. 292, n. 9, p. 1064-1073, 2004.

JØRGENSEN, K. J. et al. Breast cancer screening in Denmark: A cohort study of tumor size and overdiagnosis. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 166, n. 5, p. 313-323, 2017.

JØRGENSEN, K. J.; ZAHL, P. H.; GØTZSCHE, P. C. Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark: comparative study. **BMJ**, London, v. 340, n. c1241, 2010.

KALAF, J. M. Mamografia: uma história de sucesso e de entusiasmo científico. **Radiol. Bras.**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 4, p. VII-VIII, 2014.

KALAGER, M. et al. Prognosis in women with interval breast cancer: population based observational cohort study. **BMJ**, London, v. 345, n. e7536, 2012.

KLEMI, P. J. et al. Aggressiveness of breast cancers found with and without screening. **BMJ**, London, v. 304, n. 6825, p. 467-469, 1992.

KOCH, H. Mammography as a method for diagnosing breast cancer. **Radiol. Bras.**, Rio de Janeiro, v. 49, n. 6, p. VII, 2016.

KRIEGE, M. et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 351, n. 5, p. 427-437, 2004.

LANNIN, D. R.; WANG, S. Are small breast cancers good because they are small or small because they are good? **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 376, n. 23, p. 2286-2291, 2017.

LEVIN, K. A. Study Design VI - Ecological studies. **Evid. Based Dent.**, London, v. 7, n. 4, p. 108, 2006.

LOUSDAL, M. L. et al. Effect of organised mammography screening on stage-specific incidence in Norway: population study. **Br. J. Cancer.**, London, v. 114, n. 5, p. 590-596, 2016.

MENDES, J. D. V.; CECILIO, M. A. M.; OSIANO, V. L. R. L. Produção de mamografias no SUS do Estado de São Paulo. **Bol. Epidemiol. Paul.**, São Paulo, v. 10, n. 120, p. 17-28, 2013.

MOOK, S. et al. Independent prognostic value of screen detection in invasive breast cancer. **J. Natl. Cancer Inst.**, Cary, v. 103, n. 7, p. 585-597, 2011.

MUSHLIN, A. I.; KOUIDES, R. W.; SHAPIRO, D. E. Estimating the accuracy of screening mammography: A meta-analysis. **Am. J. Prev. Med.**, Amsterdam, v. 14, n. 2, p. 143-153, 1998.

NICKSON, C. et al. Mammographic screening and breast cancer mortality: A case-control study and meta-analysis. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, Philadelphia, v. 21, n. 9, p. 1479-1488, 2012.

OTTO, S. J. et al. Mammography screening and risk of breast cancer death: A population-based case-control study. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, Philadelphia, v. 21, n. 1, p. 66-73, 2012.

OZANNE, E. M. et al. Which risk model to use? Clinical implications of the ACS MRI screening guidelines. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, Philadelphia, v. 22, n. 1, p. 146-149, 2013.

PAAP, E. et al. A remarkable reduction of breast cancer deaths in screened versus unscreened women: A case-referent study. **Cancer Causes Control.**, Dordrecht, v. 21, n. 10, p. 1569-1573, 2010.

PAAP, E. et al. Minor influence of self-selection bias on the effectiveness of breast cancer screening in case-control studies in the Netherlands. **J. Med. Screen.**, London, v. 18, n. 3, p. 142-146, 2011.

PARK, J. H.; ANDERSON, W. F.; GAIL, M. H. Improvements in US breast cancer survival and proportion explained by tumor size and estrogen-receptor status. **J. Clin. Oncol.**, Alexandria, v. 33, n. 26, p. 2870-2876, 2015.

PHILLIPS, N.; COLDMAN, A. Comparison of nonbreast cancer incidence, survival and mortality between breast screening program participants and nonparticipants. **Int. J. Cancer.**, New York, v. 122, n. 1, p. 197-201, 2008.

SANTOS, A. M. R.; DIAS, M. B. K. **Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA/Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/Deteccao_precoce_CANCER_MAMA_INCA.pdf>. Acesso em: 1 dez. 2018.

SHAPIRO, S. et al. Selection, follow-up, and analysis in the Health Insurance Plan Study: A randomized trial with breast cancer screening. **Natl. Cancer Inst. Monogr.**, Bethesda, v. 67, p. 65-74, 1985.

SMITH, R. A. IARC handbooks of cancer prevention, volume 7: Breast cancer screening. **Breast Cancer Res.**, London, v. 5, n. 4, p. 216-217, 2003.

TABÁR, L. et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. **Lancet.**, London, v. 1, n. 8433, p. 829-832, 1985.

THE RESEARCH COUNCIL OF NORWAY. **Research-based evaluation of the Norwegian breast cancer screening program**: final report: evaluation division for society and health. Oslo: The Research Council of Norway, 2015. Disponível em: <<https://www.regjeringen.no/contentassets/444d08daf15e48aca5321f2cefaac511/mammografirapport-til-web.pdf>>. Acesso em: 1 dez. 2018.

WARWICK, J. et al. Mammographic breast density refines Tyrer-Cuzick estimates of breast cancer risk in high-risk women: findings from the placebo arm of the International Breast Cancer Intervention Study I. **Breast Cancer Res.**, London, v. 16, n. 5, p. 451, 2014.

WEINSTEIN, J. N. et al. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. **Nat. Genet.**, New York, v. 45, n. 10, p. 1113-1120, 2013.

WEISS, A. et al. Validation study of the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition prognostic stage compared with the anatomic stage in breast cancer. **JAMA Oncol.**, Chicago, v. 4, n. 2, p. 203-209, 2018.

WELCH, H. G. Search and destroy – the right cancer strategy for Europeans? **Eur. J. Cancer**, Hartford, v. 41, n. 5, p. 660-663, 2005.

WELCH, H. G. et al. Breast-cancer tumor size, overdiagnosis, and mammography screening effectiveness. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 375, n. 15, p. 1438-1447, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer. **Cancer**: causes, occurrence and control. Lyon: IARC, 1990. (IARC Scientific Publications, 100).

_____. **WHO position paper on mammography screening**. Geneva: WHO, 2014. Disponível em: <https://www.who.int/cancer/publications/mammography_screening/en/>. Acesso em: 1 dez. 2018.

ZACKRISSON, S. et al. Improved survival rate for women with interval breast cancer – results from the breast cancer screening programme in Malmö, Sweden 1976-1999. **J. Med. Screen.**, London, v. 14, n. 3, p. 138-143, 2007.

ZAHL, P. H. Overdiagnosis of invasive breast cancer due to mammography screening. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 157, n. 3, p. 220-221, 2012.

ZAHL, P. H.; GØTZSCHE, P. C.; MÆHLEN, J. Natural history of breast cancers detected in the Swedish mammography screening programme: a cohort study. **Lancet Oncol.**, London, v. 12, n. 12, p. 1118-1124, 2011.

ANEXO 1. Script para a tabulação dos dados do PNAD 2003 no R.

```
#Obtaining SP data from "PES2003.txt".
df <- read.csv("PES2003.txt",header = FALSE)
df$uf<-substr(df$V1,5,6)
library(dplyr)
sp<-filter(df, uf==35)
sp$gen<-substr(sp$V1,18,18)
table(sp$gen)
spw<-filter(sp, gen==4)
spw$age<-substr(spw$V1,27,29)
spw$age
spw$ecm<-substr(spw$V1,671,671)
spw$ecm
spw$mamo<-substr(spw$V1,672,672)
table(spw$ecm)
table(spw$mamo)
spw$age<-as.numeric(spw$age)
spw50<-filter(spw, age>=50, age<70)
summary(spw50$age)
man<-table (spw50$mamo)
prop.table(man)
write.csv(spw, "SP-women.csv")
```

ANEXO 2. Aprovação do Comitê de Ética. **PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Evolução da sobrevida em mulheres com tumores ginecológicos e da mama no estado de São Paulo

Pesquisador: Francisco José Candido dos Reis

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 66233317.5.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.996.142

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo ecológico com análise da evolução da sobrevida de mulheres com tumores ginecológicos e da mama.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Caracterizar a evolução da sobrevida global nos cânceres ginecológicos e da mama no Estado de São Paulo.

Objetivo Secundário:

Avaliar a evolução da sobrevida nos cânceres ginecológicos e da mama por estágio.

Avaliar a evolução da sobrevida nos cânceres ginecológicos e da mama por tipo histológico específico.

Análise da evolução comparada da sobrevida segundo o sítio primário da neoplasia (mama, colo, corpo uterino e ovários).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Esta pesquisa não acarretará exposição dos pacientes a quaisquer riscos, pois se trata de estudo envolvendo coleta de informações clínicas existentes no Registro Hospitalar de Câncer do Estado de São Paulo.

Benefícios: Ressalta-se que não haverá intervenção direta ao paciente, assim como benefícios

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-500

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 1.996.142

extras como remuneração para os sujeitos participantes. Os resultados poderão contribuir para o entendimento da evolução e prognóstico dos cânceres ginecológicos e da mama, sendo estes divulgados apenas em revistas científicas, respeitando-se o sigilo da identidade dos pacientes envolvidos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os dados demográficos, ano de diagnóstico, dados relativos à localização do tumor primário, tipo histológico do tumor, estágio, tipo de tratamento e tempo de sobrevida serão obtidos junto à Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). Os hospitais componentes da Rede de Atenção Oncológica do estado de São Paulo são obrigados por lei a manter um Registro Hospitalar de Câncer e enviar os dados para a FOSP. A FOSP coordena os Registros Hospitalares de Câncer no estado e processa os dados coletados (RHC/FOSP). O RHC/FOSP tem dados disponíveis a partir do ano 2000.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A dispensa do uso de TCLE se fundamenta: i) por ser um estudo observacional, analítico ou descritivo retrospectivo, que empregará apenas informações de sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados sem previsão de utilização de material biológico; ii) porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; iii) porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e iv) porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e consequentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos. O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 1.998.142

solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_870253.pdf	27/03/2017 08:58:22		Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	BrGyn_FOSP_UPC.pdf	27/03/2017 08:57:24	Francisco José Candido dos Reis	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	BrGyn_FOSP_DGO.pdf	19/03/2017 17:29:06	Francisco José Candido dos Reis	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BrGyn_FOSP_FranciscoReis.pdf	19/03/2017 17:28:29	Francisco José Candido dos Reis	Acelto
Folha de Rosto	BrGyn_FOSP_FR.pdf	19/03/2017 17:26:49	Francisco José Candido dos Reis	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	BrGyn_Dispensa_de_Consentimento.pdf	16/03/2017 10:07:14	Francisco José Candido dos Reis	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

ANEXO 3. Artigo Submetido para Publicação.

manuscripttrackingsystem		BJC
tracking system home	author instructions	reviewer instructions help tips logout journal home
Detailed Status Information		
Manuscript #	-2018-0XXXX	
Current Revision #	0	
Current Stage	Under consideration	
Title	Mammography coverage, tumor stage and breast cancer mortality in the opportunistic screening context: an ecological study	
Running Title	Mammography coverage and breast cancer outcomes	
Manuscript Type	Article	
Corresponding Author	Prof. Francisco Jose Candido dos Reis (fjcreis@usp.br) (Ribeirao Preto Medical School - University of Sao Paulo)	
Contributing Authors	Dr. Marcos Magario (Ribeirao Preto Medical School - University of Sao Paulo) , Prof. Omero Poli Neto (Ribeirao Preto Medical School - University of Sao Paulo) , Prof. Daniel Tiezzi (Ribeirao Preto Medical School - University of Sao Paulo) , Prof. Helio Angotti Carrara (Ribeirao Preto Medical School - University of Sao Paulo) , Prof. Jurandyr de Andrade (Ribeirao Preto Medical School - University of Sao Paulo)	
Abstract	<p>Background The increment of screening coverage should lead to an increase in the proportion of early tumors diagnosed and the decrease of the cancer-related mortality. However, the effectiveness of opportunistic mammography screening is not well documented.</p> <p>Methods We conducted an ecological study to evaluate the association of mammography coverage with trends in stage distribution and breast cancer mortality. We used data from a total of 42 850 breast cancer patients, diagnosed between 2000 and 2016, combined with estimated mammography coverage from three surveys (2003, 2008 and 2013).</p> <p>Results Biannual mammography coverage increased from 62.4 % in 2003 to 73.9% in 2013. From 2000 to 2016 there was a 6.9% increase in the proportion of in situ tumors of 6.9% and 3.9% of localized tumors from 2000 to 2006, while the frequency of regional tumors decreased 7.1% and of distant tumors 4%. The five-year mortality due breast cancer reduced 4.5% from 2002 to 2011.</p> <p>Conclusions Mammography coverage in a context of opportunistic breast cancer screening is associated with the reduction of deaths due to breast cancer. However, it appears to be less effective than organized screening programs.</p>	
Subject Editor	Not Assigned	
Subject Terms	Health sciences/Diseases/Cancer/Breast cancer Health sciences/Diseases/Cancer/Cancer screening	
Conflict of interest	There is no conflict of interest	
Applicable Funding Source	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 23038.000832/2018-31, Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FAEPA) - Finance Code 1904/2017. [Candido dos Reis]	
Social Media	<p>Please supply our social media editor with a "tweet" or short blurb about your article, which may or may not be used or edited at the discretion of the journal, by inserting a message here (250 character limit): Mammography coverage, tumor stage and breast cancer mortality in the opportunistic screening context: an ecological study</p> <p>Please enter the Twitter handle of you and/or your co-authors.: @FranciscoJCREis</p>	

Stage	Start Date
Under consideration	30th Nov 18
Author Approved Converted Files	30th Nov 18
Under submission	30th Nov 18

Title: Mammography coverage, tumor stage and breast cancer mortality in the opportunistic screening context: an ecological study

Running Title: Mammography coverage and breast cancer outcomes

Authors:

Marcos Benini Magario

Omero Benedito Poli-Neto

Daniel Guimarães Tiezzi

Helio Humberto Angotti Carrara

Jurandyr Moreira de Andrade

Francisco José Candido dos Reis

Affiliation for all authors: Department of Gynecology and Obstetrics / Ribeirão Preto Medical School / University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil

Full address for correspondence:

Corresponding author: Prof. Francisco J. Candido dos Reis, Department of Gynecology and Obstetrics / Ribeirão Preto Medical School / University of São Paulo, avenida Bandeirantes 3900, 8o andar, Ribeirão Preto, CEP:14049-900, Brazil, telephone number 551636022589, E-mail: fjc Reis@usp.br

Abstract**Background**

The increment of screening coverage should lead to an increase in the proportion of early tumors diagnosed and the decrease of the cancer-related mortality. However, the effectiveness of opportunistic mammography screening is not well documented.

Methods

We conducted an ecological study to evaluate the association of mammography coverage with trends in stage distribution and breast cancer mortality. We used data from a total of 42 850 breast cancer patients, diagnosed between 2000 and 2016, combined with estimated mammography coverage from three surveys (2003, 2008 and 2013).

Results

Biannual mammography coverage increased from 62.4 % in 2003 to 73.9% in 2013. From 2000 to 2016 there was a 6.9% increase in the proportion of in situ tumors of 6.9% and 3.9% of localized tumors from 2000 to 2006, while the frequency of regional tumors decreased 7.1% and of distant tumors 4%. The five-year mortality due breast cancer reduced 4.5% from 2002 to 2011.

Conclusions

Mammography coverage in a context of opportunistic breast cancer screening is associated with the reduction of deaths due to breast cancer. However, it appears to be less effective than organized screening programs.

Keywords: Mammography; breast cancer; mortality; opportunistic screening.

Background

Worldwide, screening mammography is the most accepted strategy to reduce breast cancer mortality. Screening programs aim to detect small tumors and World Health Organization claims it reduces breast cancer mortality by 25%¹. But, we should also consider some aspects that limit the efficacy of the screening. Breast cancer treatment evolved after the clinical trials on mammography screening²⁻⁴. Besides the time of progression, the biology of the tumor is also associated to the size at the diagnosis. Small tumors tend to be grade 1 and positive for hormonal receptors, while larger tumors tend to be grade 3 and negative for hormonal receptors⁵. And, in some countries, the screening is based on an opportunistic strategy. Breast cancer screening can also cause harm. The detection of indolent and sub clinical tumors increases the disease incidence⁶. Overdiagnosis might be as high as 22%⁷. This scenario is especially problematic in places with insufficient resources for treatment. Women with indolent tumors, from more affluent areas, overload the health system. But, women with larger and biologically unfavorable tumors have to wait longer for diagnosis and treatment⁸. Brazilian Ministry of Health recommends biannual screening mammography for women aged 50-69 years. There have been several initiatives aiming to increase screening coverage⁹, but there is no organized population-based screening program in place. The screening is typically opportunistic. Mammography is ordered when the patient attend a primary care unity. However, the facilities for diagnosis and treatment are insufficient and poorly distributed. The goal of this study was to estimate the impact of mammography coverage on breast cancer stage and patient mortality, in the context of opportunistic screening.

Methods

Study Design

We performed an ecologic study to evaluate mammography coverage, tumor stage, and breast cancer-related mortality, for women aged between 50 and 69 years, in São Paulo state, Brazil.

Data Source

Data on mammography coverage were obtained from the Brazilian Geography Institute (IBGE). IBGE collect data on public health variables using surveys every five years. There are datasets publically available for download for the years 2003, 2008 and 2013. The 2013 mammography coverage from the Health National Survey is available at <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?pns/pnskb.def>. For 2003 and 2008 there is no consolidated table on mammography coverage, but the information can be extracted from the supplements of National Housing Sample Surveys. The raw data for 2003 can be downloaded from ftp://ftp.ibge.gov.br/Trabalho_e_Rendimento/Pesquisa_Nacional_por_Amostra_de_Domicilio_s_anual/microdados/reponderacao_2001_2009/PNAD_reponderado_2003.zip, and for 2008 from ftp://ftp.ibge.gov.br/Trabalho_e_Rendimento/Pesquisa_Nacional_por_Amostra_de_Domicilio_s_anual/microdados/reponderacao_2001_2009/PNAD_reponderado_2008.zip.

Demographic, baseline, and survival for individual patients were obtained from the Registro Hospitalar de Câncer / Fundação Oncocentro de São Paulo (RHC/FOSP). In the RHC/FOSP, there are recorded data of cancer patients from São Paulo state since 2000. Currently, the registry receives data from 77 institutions. The data are updated every three months¹⁰.

Mammography Coverage

All three surveys conducted by IBGE in 2003, 2008 and 2013 contained specific questions about the last time the women were submitted to mammography. For 2003, the options were: less than one year, between one and two years, three or more years, or never; for 2008 and 2013, the options were: less than one year, between one and two years, between two and three years, more than three years, or never.

For the 2013 survey, the percentage of women, aged between 50 and 69 years, living in São Paulo state, who were submitted to mammography during the last two years and the percentage those who never had mammography were available from the published summary tables. For 2003 and 2008, because equivalent results were not available from summary tables, raw data were downloaded, and a script (Additional file 1) applied to extract the needed information.

Patient selection

A file containing the data of patients with breast cancer from São Paulo state was provided by FOSP. The patients were included in the registry from January 2000 to December 2016. For the analysis of trends in the stage, we selected all women with age between 50 and 69 years. For survival analysis were included women diagnosed with invasive breast tumors from January 2000 to December 2011 to allow the possibility of at least five years of follow up after diagnosis. We excluded lobular in situ tumors, Paget disease, non-epithelial breast tumors (e.g., phyllodes tumor, sarcoma), metaplastic carcinomas, and patients with missing stage.

Variables

Terms, definitions and staging system for cases recorded in the RHC/FOSP varied throughout the years; therefore, the variables were harmonized. The variables selected from the database for the analysis were: date of birth, stage, histology, date of diagnosis, surgery, chemotherapy, hormone therapy, radiotherapy, date of the last follow up, and status at the last follow up. Age was calculated in years at the date of patient first appointment. The stage was provided according to the TNM 5th edition from 2000 to 2005, according to the TNM 6th edition from 2006 to 2013, and according to the TNM 7th edition from 2014 to 2016. To maintain the uniformity, the stage of the tumor was coded according to TNM 6th edition for the entire dataset. Patients were classified according to the summary stage in four groups: in situ, localized (stage: I-IIA), regional (stage: IIB-IIIC), and distant (stage: IV). Patients were also grouped according to histology: in situ, ductal invasive, lobular invasive, mixed ductal and lobular carcinomas, special type carcinoma, and unclassified carcinoma. Because there was no detail available about the type of surgery, chemotherapy, hormone therapy or radiotherapy used for each patient, these variables were dichotomized in yes or no. Survival time was calculated in years by subtracting the date of the first appointment (used as the surrogate for the date of diagnosis) from the date of the last follow up. Patient statuses, at last, follow up were coded as 0 if the patient was alive, 1 if the patient died of breast cancer and 2 if the patient died of other cause.

Statistical analysis

Data manipulation and statistical analysis were carried out using RStudio (Rstudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA. <http://www.rstudio.com/>).

Time series graphical analyses were used to evaluate summary stage trends from 2000 to 2016. First, the total of cases was grouped by months and the proportion of each summary stage calculated. After a time series object was generated for each stage, the seasonal and

random components were extracted, and finally, the trend component was plotted for visual analysis.

For survival analysis, cases were right censored at five years of follow up. Nelson-Aalen estimator of the cumulative hazard rate was used to estimate the five-year risk of death due to breast cancer over the period split into four quartiles.

To evaluate the influence of not quantified factors that could be introduced over the inclusion time on breast cancer mortality like reduction of other cause mortality due improvements in health conditions, or the introduction of more effective and personalized treatments (eg. taxanes and trastuzumab), we performed a competitive risk analysis using the Fine and Gray approach ¹¹.

Results

Mammographic coverage for women aged between 50 and 69 years

There was a substantial increase in mammography coverage from 2003 to 2013. The proportion of women referring never had been submitted to mammography were 28% in 2003, 13.4% in 2008 and 9.2% in 2013, a decrease of 18.8% in ten years. The proportion of women submitted to mammography during the last two years before the survey were 62.4% in 2003, 69.1% in 2008 and 73.9% in 2013, an increase of 10.5%. The proportion of women submitted to mammography more than two years before the survey were 9.6% in 2003, 17.5% in 2008, and 16.9% in 2013.

Breast cancer cases

In **Figure 1** is shown the cases selected for the stage shifting and survival analysis. In the data set from FOSP, there were 94 136 cases of women breast tumors. Among them, 44 756 were between 50 and 69 years old at diagnosis. Baseline characteristics of women diagnosed with breast tumors aged between 50 and 69 years are shown in **Table 1**. From this group 42 850 were included in the stage shifting analysis, 1 285 were not eligible based on histology and 621 because missing stage.

From the last group, 26 834 women with invasive tumors and follow up data were diagnosed up to December 2011, and included in the survival analysis.

Stage Distribution and Stage-Specific Frequency

The shift in breast tumor stage from 2000 to 2016 is shown in **Figure 2**. There was a steady increase in the proportion of in situ tumors during the period, the frequency of localized tumors increased during the first five years of the period; however, the frequencies of regional and distant tumors presented a less consistent decrease.

The frequency of women diagnosed with in situ tumors was 4.4% in 2000 and the proportion increased to 11.3% in 2016. The frequency of women with localized tumors was 41.5% in 2000, the proportion increased to 47.6% in 2006, and in 2016 they were 45.4%. The frequency of women with regional tumors was 40.8 in 2000, the proportion decreased to 37.5% in 2006, and in 2016 they were 33.9%. The frequency of women with distant tumors were 13.3% in 2000, the proportion decreased to 6.5% in 2004, and in 2016 were 9.3%.

Five-years risk of death due to breast cancer in women with invasive tumors

The risk of death due to breast cancer is shown in **Figure 3**. The cumulative risk of death due to breast cancer at five years of follow up was 25.9% among women diagnosed from 2000 to 2002, 22.5% among women diagnosed from 2003 to 2005, 21.3% among women diagnosed from 2006 to 2008 and 21.4% among women diagnosed from 2009 to 2011. In a pairwise

comparison, the risk of death due breast cancer was higher for women diagnosed in the period 2000-2002 than for women diagnosed in the periods 2003-2005 ($P<0.0001$), 2006-2008 ($P<0.0001$), or 2009-2011 ($P<0.0001$).

In five years of follow up occurred 5 308 deaths due to breast cancer and 1 491 deaths due to other causes. Therefore we evaluated the risk factors for breast cancer death in a competing risk setting. The subhazard ratios associated with risk of death due breast cancer are shown in **Table 2**.

Discussion

From 2003 to 2013, the biannual mammography coverage increased by 10.5%. From 2000 to 2016, the proportions of in situ and localized tumors increased 6.9% and 3.9% respectively. During the same period, the proportions of regional tumors and distant tumors decreased by 7.1% and 4%. The five-year mortality due breast cancer reduced 4.5% from 2002 to 2011. The mammography coverage in Sao Paulo state in 2013 (74%) is very similar to the rates in western countries ¹². In Brazil, breast cancer screening is opportunistic. Women are not formally invited to attend a screening program. However, breast cancer awareness campaigns seem effective in achieving good mammography coverage. Our study assessed a relatively small difference in screening coverage (11.5%). A difference in compliance of 80%, like the observed in clinical trials ², would be associated with 30% of the decrease in breast cancer deaths (E.g., $80\%/11.5\% \times 4.5\% = 31.3\%$). Therefore, our data support the use of mammography screening even in the opportunistic context.

The proportion of regional and distant tumors was very high in our series. Regional and distant tumors comprised 43% of all tumors. Stage III and IV tumors were 17.4% in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data ¹³. Less than half of the proportion observed in our study. The high frequency of advanced tumors is associated with elevated breast cancer mortality. In our study, the five years specific mortality was 21.4%, while in the SEER data was less than 10% during the same period ¹⁴. Our data suggest that opportunistic screening is less effective than organized population screening. Even with similar mammography coverage, we had more advanced stages and higher mortality.

The improvement in treatment effectiveness is also associated with the increase in survival. In our series, the risk of breast cancer mortality was higher during the first three years. The reduction of advanced tumors is the main hypothesis for survival improvement. The stage was the strongest predictor of breast cancer mortality. We also identified a reduction of breast cancer deaths during the triennium 2009-2011 (HR=0.85; P=0.00018). This might be more likely associated with improvement in treatment effectiveness.

The main strength of our work was the data collected from a large population living in a well-defined area. Most of the published data on opportunistic screening are extrapolated data from small regions. Sao Paulo is inhabited by 44 million people, and opportunistic screening is in place all over the state. RHC/FOSP includes women from all regions of Sao Paulo state. Because the study design, our results cannot be applied at patient level. This is a typical limitation of ecological studies ¹⁵.

In conclusion, mammography screening reduces breast cancer deaths in opportunistic scenarios. However, the entire strategy is less effective than organized screening programs. Low rates of breast cancer mortality are also dependent on good diagnostic and treatment centers.

Additional Information

Ethics approval and consent to participate

The study was approved and the requirement of written informed consent was waived by the institutional review board of Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (CAAE: 66233317.5.0000.5440). The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

Consent for publication

“Not applicable”

Availability of data and material

1. Health National Survey (PNS) is available at <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?pns/pnskb.def>.
2. National Housing Sample Surveys - 2003 is available at ftp://ftp.ibge.gov.br/Trabalho_e_Rendimento/Pesquisa_Nacional_por_Amostra_de_Domicilio_s_anual/microdados/reponderacao_2001_2009/PNAD_reponderado_2003.zip.
3. National Housing Sample Surveys - 2008 is available at ftp://ftp.ibge.gov.br/Trabalho_e_Rendimento/Pesquisa_Nacional_por_Amostra_de_Domicilio_s_anual/microdados/reponderacao_2001_2009/PNAD_reponderado_2008.zip.
4. Registro Hospitalar de Câncer / Fundação Oncocentro de São Paulo (RHC/FOSP) is available at <http://www.fosp.saude.sp.gov.br/publicacoes/downloadarquivos>.

Conflict of interests

"The authors declare that they have no conflict of interests".

Funding

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 23038.000832/2018-31 and in part by the Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FAEPA) - Finance Code 1904/2017.

Authors' contributions

Dr Candido dos Reis had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Concept and design: Magario and Candido dos Reis

Acquisition, analysis, or interpretation of data:

Drafting of the manuscript: Magario, Poli-Neto, Carrara and Candido dos Reis.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: All authors.

Statistical analysis: Candido dos Reis.

Acknowledgments

We thank the Fundação Oncocentro de São Paulo for its continuing efforts in collecting data for patients with cancer in São Paulo State.

References

1. Smith RA. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 7: Breast Cancer Screening. *Breast Cancer Res* 2003;5:216–7.
2. Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Rydén S, Andersson I, Bjurstam N, Fagerberg G, Frisell J. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet Lond Engl* 1993;341:973–8.
3. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can* 1992;147:1477–88.
4. Chu KC, Smart CR, Tarone RE. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:1125–32.
5. Lannin DR, Wang S. Are Small Breast Cancers Good because They Are Small or Small because They Are Good? *N Engl J Med* 2017;376:2286–91.
6. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:605–13.
7. 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.
8. Welch HG, Fisher ES. Income and Cancer Overdiagnosis — When Too Much Care Is Harmful. *N Engl J Med* 2017;376:2208–9.
9. Instituto Nacional de Câncer/MS. Consensus for the Management of Breast Cancer. *Rev Bras Cancerol* 50:77–90.
10. FOSP - Fundação Oncocentro de São Paulo [Internet]. [cited 2017 Dec 4];Available from: <http://www.fosp.saude.sp.gov.br/publicacoes/registrohospitalardecancer>
11. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496–509.
12. Bleyer A, Welch HG. Effect of Three Decades of Screening Mammography on Breast-Cancer Incidence. *N Engl J Med* 2012;367:1998–2005.
13. Iqbal J, Ginsburg O, Rochon PA, Sun P, Narod SA. Differences in breast cancer stage at diagnosis and cancer-specific survival by race and ethnicity in the United States. *JAMA* 2015;313:165–73.
14. Chen L, Linden HM, Anderson BO, Li Cl. Trends in 5-year survival rates among breast cancer patients by hormone receptor status and stage. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147:609–16.
15. Sedgwick P. Ecological studies: advantages and disadvantages. *BMJ* 2014;348:g2979.

Figure 1. Flow of Patients Through Trends and Survival Analysis.

Figure 2. Trends in Breast Cancer Stages by Year of Diagnosis in São Paulo State for Women Aged Between 50 and 69 Years.

Figure 3. Cumulative Risk of Death Associated with Breast Cancer in São Paulo State for Women Aged Between 50 and 69 Years from 2000 to 2011 Split in Quartiles.

Table 1. Baseline characteristics of women aged between 50 and 69 years, diagnosed with breast cancer in São Paulo state from 2000 to 2016.

Variable	Overall
Number of cases	44 746
Age, mean (sd), years	59.17 (5.66)
Histology (%)	
Ductal in situ	3 263 (7.3)
Ductal invasive	33 314 (74.5)
Lobular invasive	2 537 (5.7)
Mixed invasive	1 156 (2.6)
Nonclassified carcinoma	1 844 (4.1)
Special type carcinoma	1 357 (3.0)
Excluded histology	1 275 (2.8)
Stage (%)	
Is	3 492 (7.8)
I	10 143 (22.7)
IIA	10 270 (23.0)
IIB	5 613 (12.5)
IIIA	4 884 (10.9)
IIIB	4 594 (10.3)
IIIC	1 104 (2.5)
IV	3 692 (8.3)
Missing	954 (2.1)
Treatment (%)	
Surgery	35 771 (79.9)
Radiotherapy	24 629 (55.0)
Hormone therapy	23 708 (53.0)
Chemotherapy	29 629 (66.2)

Table 2. Competing risk analysis of five-years breast cancer death risk in women aged between 50 and 69 years, diagnosed with breast cancer in São Paulo state from 2000 to 2011.

Variable	sHR	95%CI	P
Age	1.00	(1.00 - 1.01)	0.79
Stage			
I	Ref		
IIA	2.59	(2.19 - 3.06)	<0.0001
IIB	4.62	(3.89 - 5.48)	<0.0001
IIIA	8.26	(7.00 - 9.75)	<0.0001
IIIB	12.13	(10.31 - 14.27)	<0.0001
IIIC	13.67	(11.21 - 16.67)	<0.0001
IV	29.44	(24.97 - 34.71)	<0.0001
Surgery	0.61	(0.57 - 0.66)	<0.0001
Radiotherapy	0.74	(0.69 - 0.78)	<0.0001
Hormonal therapy	0.34	(0.32 - 0.36)	<0.0001
Chemotherapy	1.09	(0.99 - 1.2)	0.083
Histology			
Ductal	Ref		
Mixed	0.67	(0.49 - 0.9)	0.0087
Lobular	1.04	(0.92 - 1.18)	0.51
Unclassified carcinoma	0.85	(0.74 - 0.97)	0.016
Special type	0.65	(0.52 - 0.81)	0.00013
Period			
2000-2002	Ref		
2003-2005	1.00	(0.92 - 1.09)	0.99
2006-2008	0.93	(0.85 - 1.01)	0.082
2009-2011	0.85	(0.78 - 0.93)	0.00018

sRH: subhazard ratios for breast cancer specific death.