Rafael de Deus Moura

**Câncer de mama em mulheres muito jovens: estudo
clínicopatológico de 149 pacientes ≤ 25 anos de idade**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências.

Programa de Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo
Bacchi

SÃO PAULO

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Moura, Rafael de Deus

Câncer de mama em mulheres muito jovens : estudo clinicopatológico de 149
pacientes ≤ 25 anos idade / Rafael de Deus Moura. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Patologia.

Orientador: Carlos Eduardo Bacchi.

Descritores: 1.Neoplasias 2.Mama 3.Adulto jovem 4.Imuno-histoquímica
5.Brasil 6.Sobrevida

USP/FM/DBD-227/15

Dedicatória

À minha querida família:

Wagner e Lúcia, fontes de inspiração.

Marina e Isabela, sempre ao meu lado.

Carla e João, por darem sentido a tudo.

Agradecimentos

Muitos são os que ensinam por profissão. Poucos são os que ensinam por generosidade. Agradeço ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Bacchi, pela inestimável oportunidade de convivência e por ter se tornado meu grande mestre ao longo destes anos.

À Prof. Dra. Filomena M. Carvalho, por sua contribuição científica nesta tese, auxílio na redação do artigo publicado e ativa participação no exame de qualificação.

Aos médicos patologistas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, personificados na pessoa da Dra. Sheila Aparecida Coelho Siqueira, pelo apoio, ensinamentos e carinho durante os anos felizes de residência médica.

Aos amigos médicos patologistas do Laboratório Bacchi/Consultoria em Patologia, Maura M. Bacchi, Cristiane G. Cançado, Sheila C. Wludarski, Lisandro F. Lopes, Eduardo M. Queiroga, Bruna Estrozi, Íverson Xavier Duarte, Donizete Scudeler, Gabriela Gualco e Marcelo Moraes.

À Dra. Pollyanna Duarte, médica hematologista, e Dra. Nilshelena Bezerra, médica oncologista, por suas importantes contribuições quanto à análise das informações dos esquemas de quimioterapia recebida pelas pacientes deste estudo.

Aos técnicos do laboratório de histologia e imuno-histoquímica do Laboratório Bacchi/Consultoria em Patologia pela contribuição essencial à realização deste trabalho.

Aos professores Dr. Venâncio Avancini Ferreira Alves e Dr. Carlos A. Ruiz, pela contribuição científica no exame de qualificação.

Às pacientes e aos médicos oncologistas, mastologistas e patologistas, por viabilizarem a análise de dados e materiais sem os quais este estudo não poderia ter sido realizado.

Sumário

Lista de Abreviaturas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO.....	23
1.1 Epidemiologia do Câncer de mama.....	24
1.2 Tendências na incidência do câncer de mama.....	25
1.3 Fatores de risco para câncer de mama.....	27
1.4 Características anatomopatológicas e imuno-histoquímicas do câncer de mama.....	28
1.5 Genética do câncer de mama.....	31
1.6 Câncer de mama em mulheres jovens: prognóstico.....	32
1.7 Câncer de mama em mulheres muito jovens (≤ 25 anos de idade).....	34
2. OBJETIVOS.....	37
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	39
3.1 Considerações éticas.....	40
3.2 Seleção de casos.....	40
3.3 Avaliação morfológica.....	41
3.4 Construção de blocos de TMA e análise imuno-histoquímica.....	42
3.5 Análise estatística.....	46
4. RESULTADOS.....	47
4.1 Características clínicas e patológicas.....	48
4.2 Características imuno-histoquímicas e subtipos moleculares.....	49
4.3 Dados de tratamento e seguimento.....	50

5. DISCUSSÃO.....	59
6. CONCLUSÕES.....	67
REFERÊNCIAS.....	71
APÊNDICES.....	83
Apêndice 1 – Ficha para coleta de dados anatomoclínicos.....	84
Apêndice 2 – Planilha com dados anatomoclínicos das pacientes.....	85
Apêndice 3 – Artigo Publicado (Breast Cancer in Very Young Woman).....	122
ANEXO.....	129
Anexo 1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	130

Lista de Abreviaturas

ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
CAP	Colégio Americano de Patologistas
CDIS	carcinomas ductais <i>in situ</i>
CLIS	carcinomas lobulares <i>in situ</i>
EUA	Estados Unidos da América
IMC	Índice de Massa Corpórea
INCA	Instituto Nacional do Câncer
RE	Receptor de Estrógeno
RP	Receptor de Progesterona
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Critérios para avaliação do grau histológico em câncer de mama.....	41
Tabela 2.	Detalhes da análise imuno-histoquímica.....	44
Tabela 3.	Critérios utilizados para a classificação molecular aproximada de acordo com o painel imuno-histoquímico.....	45
Tabela 4.	Características clínico-patológicas do câncer de mama em mulheres muito jovens (≤ 25 anos).....	51
Tabela 5.	Relação entre tamanho tumoral e grupos moleculares.....	55
Tabela 6.	Relação entre grau histológico e grupos moleculares.....	56
Tabela 7.	Sobrevida geral de acordo com os grupos moleculares.....	57

Lista de Figuras

Figura 1.	Mapa de TMA para identificação dos casos para análise dos resultados de imuno-histoquímica.....	43
Figura 2.	Sobrevida geral das pacientes de acordo com os grupos moleculares.....	58

Resumo

Moura RD. *Câncer de mama em mulheres muito jovens: estudo clinicopatológico de 149 pacientes ≤ 25 anos de idade* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Câncer de mama em mulheres jovens tem características clínicas e patológicas distintas e comportamento mais agressivo quando comparado a carcinomas de mama em mulheres mais velhas. Entretanto, informações são escassas em mulheres muito jovens (≤ 25 anos). O objetivo deste estudo foi investigar as características patológicas do câncer de mama em 149 mulheres brasileiras com idade de até 25 anos no momento do diagnóstico. Neste estudo, amostras de tumores diagnosticados entre 2003 e 2009 foram analisados dos arquivos da Consultoria em Patologia. Em nossa série de 149 mulheres brasileiras com até 25 anos de idade, 0,4% de todos os casos de câncer de mama ocorreram em pacientes de até 25 anos. Neoplasia apenas in situ ocorreu em 8,7% (13/149). Dos 136 casos de carcinomas invasivos, 125 (91,9%) eram do tipo ductal, e 62 (45,6%) eram grau III histológico. Receptor de estrógeno foi positivo em 59,6% dos casos e superexpressão de HER2 foi detectada em 32,8% dos carcinomas invasivos. Foi observada uma baixa frequência de casos Luminal A e elevada frequência de casos Triplo Negativos. Análise estatística mostrou que os grupos HER2 e Basal-like apresentaram uma menor expectativa de sobrevida geral. Dados de seguimento mostraram elevada frequência de metástases para linfonodos regionais (62,3%), de metástases à distância (52,4%) e de óbitos relacionados ao tumor (34,0%). O presente estudo representa a maior série de carcinomas de mama originando-se em mulheres ≤ 25 anos e estabelece as principais características clínicas, patológicas, imuno-histoquímicas e de seguimento nessa população.

Descritores: neoplasias; mama; adulto jovem; imuno-histoquímica; Brasil; sobrevida.

Abstract

Moura RD. *Breast cancer in very young women: Clinicopathological study of 149 patients ≤ 25 years* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

Background: Breast cancer in young women has different clinical and pathologic features and a more aggressive biological behavior when compared to breast cancers in older women. However, information is limited in very young women (≤ 25 years). **Objectives:** The aim of the present study was to investigate the pathological characteristics of breast cancer in 149 Brazilian women who were ≤ 25 years old at the time of breast cancer diagnosis. **Materials and Methods:** Tumor samples diagnosed between 2003 and 2009 were analyzed from the archives of the Consultoria em Patologia. **Results:** Our series of 149 Brazilian women ≤ 25 years corresponded to 0,4% of all breast cancers diagnosed in the same period. 8.7% presented with in situ disease only. Of 136 invasive carcinomas, 91.9% were of the ductal type and 45.6% were of histological grade III. Overall, estrogen receptor was positive in 59.6% cases and HER2 overexpression was detected in 32.8%. We also found a low prevalence of Luminal A cases and a high prevalence of Triple Negative cases. Statistical analysis showed that HER2 and basal-like groups had a lower overall survival expectation. Follow-up data showed high frequencies of regional lymph node metastasis, distant metastasis and tumor-related deaths. **Conclusion:** The present study represents the largest series of breast cancer arising in women ≤ 25 years and establishes the main clinical, pathological, immunohistochemical and follow-up features of this population.

Descriptors: neoplasms; breast; young adult; immunohistochemistry; Brazil; survivorship (Public Health).

1. Introdução

1.1 Epidemiologia do câncer de mama

Câncer de mama representa a neoplasia maligna mais frequente em mulheres no mundo, à exceção de câncer de pele não melanoma. Estima-se que 231.840 novos casos de câncer de mama em mulheres serão diagnosticados em 2015 (29% de todos os novos casos de câncer em mulheres) ¹. As taxas de incidência variam bastante nas diferentes regiões do mundo e são mais elevadas em regiões mais desenvolvidas em comparação a regiões em desenvolvimento, variando de 27 por 100.000 mulheres na África Central a 96 por 100.000 mulheres na Europa Ocidental. Por outro lado, as taxas de mortalidade variam menos que as de incidência, pois as regiões com maior incidência, mais desenvolvidas, têm sobrevida mais favorável ².

No Brasil, o carcinoma de mama é o tipo de câncer feminino mais comum, bem à frente do segundo colocado, que corresponde ao câncer de cólon/reto. O Ministério da Saúde/Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que foram diagnosticados cerca de 57.120 novos casos de câncer de mama em 2014, com uma incidência estimada de 56 casos a cada 100 mil mulheres. Nos estados brasileiros, as taxas de incidência variam bastante, sendo a menor observada no Acre (10/100mil) e a maior no Rio de Janeiro (96/100mil). Essas diferenças estão provavelmente relacionadas ao grau de eficiência de detecção e notificação de casos ³.

Nos Estados Unidos da América (EUA), a probabilidade de uma mulher desenvolver câncer de mama antes dos 50 anos de idade é de 1,9% e 12,3% ao longo de toda a vida. Interessante observar que, até os 49 anos, carcinoma mamário é, com larga margem, o mais comum dentre todos os outros tipos de câncer ¹. De acordo com o

banco de dados do SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), nos Estados Unidos, 1,8% de todos os cânceres de mama ocorrem em mulheres abaixo de 35 anos, em comparação com 3,6% de todas as neoplasias malignas ⁴. No Brasil, são escassos os dados epidemiológicos sobre câncer de mama. Em estudo prévio de nosso grupo, avaliamos 15.000 casos consecutivos, incluindo todas as regiões geográficas do país. Encontramos uma idade média ao diagnóstico de 54,4 anos e a proporção de casos diagnosticados em mulheres com idade ≤ 35 anos correspondia a 6,6% dos casos ⁵.

1.2 Tendências na incidência do câncer de mama

Nos EUA, a incidência de câncer de mama reduziu-se entre 1999 e 2004 (em torno de 2% ao ano) e permaneceu estável entre 2004 e 2011 ¹. Em contraste, a incidência de câncer de mama metastático em mulheres com menos de 40 anos de idade tem aumentado nos EUA. Segundo dados do SEER, estratificando-se a evolução da incidência anual de câncer de mama nos EUA por extensão da doença (localizada, regional ou metastática) e grupos etários (25-39, 40-54 e 70-84 anos de idade), nota-se que não houve tendência de elevação ou redução significativas em nenhum grupo etário ou estadio, com uma exceção: a incidência de câncer metastático em mulheres mais jovens que 40 tem aumentado nos EUA (aumento médio de 2% ao ano entre 1976 e 2009). Essa elevação foi detectada em todas as raças e etnias, mas principalmente entre mulheres brancas não hispânicas e em afroamericanas, e isso ocorreu tanto em áreas metropolitanas quanto não metropolitanas. A incidência para mulheres com subtipos positivos para receptor de estrógeno (RE) apresentou maior aumento em comparação à

observada em subtipos negativos para RE. O aumento dessa incidência mostrou-se mais pronunciada em pacientes afroamericanas, em brancas não-hispânicas e em mulheres com neoplasias positivas para RE. Aspecto importante observado foi que não houve tendência para desaceleração da taxa de incidência em mulheres jovens ⁶.

Em Geneva, Suíça, a incidência de câncer de mama em mulheres com idade inferior a 40 anos mais que dobrou entre 1995 e 2004. No grupo etário de 25 a 39 anos, a incidência aumentou de 19,7 para 53,9, o que significa que, enquanto em 1995, a faixa etária de 25-39 anos representava 3,4% de todos os cânceres de mama, em 2004 esse grupo já respondia por 7,2%. No período, o aumento anual médio foi de 8,7% entre as pacientes jovens. Se considerarmos apenas os 3 últimos anos do estudo, apenas o grupo de 25-39 apresentou aumento significativamente estatístico, que foi de 46,7%, bem acima do aumento médio de 8,7% do período de 1995 a 2004 ⁷. Na Espanha, a incidência de câncer de mama entre mulheres com idade inferior a 45 anos de idade aumentou de forma estável ao longo do período entre 1980 e 2004. Em contraste, em mulheres de 45 a 64 anos de idade, houve queda abrupta na taxa de incidência no ano de 2001. Em mulheres com idade igual ou superior a 65 anos, a tendência de aumento gradualmente perdeu força a partir de 1995, permanecendo relativamente estável após esse ano ⁸. Em São Paulo, uma tendência de crescente aumento também tem sido detectada no câncer de mama em mulheres jovens desde os anos 80. Em mulheres de 25 a 29 anos, as taxas de incidência aumentaram de 6,4/100.000 em 1983 para 7,8/ 100.000 em 2000. Entre mulheres de 30 a 34 anos, as taxas de incidência aumentaram de 19 para 27,6/100.000. E entre mulheres de 35 a 39 anos, as taxas aumentaram de 40,2 para 67,4 por 100.000. Os autores desses estudos sugerem que a tendência de aumento na incidência do câncer de mama em mulheres jovens pode ser explicada por melhoras na

notificação de casos, nas técnicas diagnósticas por imagem e recentes alterações no estilo de vida e fatores reprodutivos ^{9,10}.

1.3 Fatores de risco para câncer de mama

Gênero e idade são os fatores de risco mais relevantes para câncer de mama. As taxas de incidência aumentam rapidamente até a idade de 50 anos e então continuam a aumentar em um ritmo menor. Outros fatores de risco são história familiar, menarca precoce, nuliparidade, infertilidade, adiposidade e consumo de álcool ¹¹.

Existem determinadas características que apresentam interações mais complexas, exibindo o chamado efeito *crossover*. Esse efeito significa que essas características são protetoras até determinada idade e, depois, tornam-se fatores de risco (ou vice-versa). As 3 principais características com efeito *crossover* são adiposidade, nuliparidade e raça. Em relação à adiposidade, a maioria dos estudos indicam uma relação inversa entre índice de massa corpórea (IMC) e o risco de desenvolver câncer de mama pré-menopáusico. Por outro lado, mulheres obesas pós-menopáusicas têm risco aumentado de câncer de mama. Possível explicação seria que mulheres pré-menopáusicas com maior índice de massa corpórea tendem a ter ciclos menstruais mais irregulares, sugerindo que seu menor risco pode ser devido a menor frequência de ciclos ovulatórios e menor exposição a hormônios ovarianos ¹². Nuliparidade também exibe interações etárias tipo *crossover*, com redução do risco para câncer de mama entre mulheres jovens (25-39 anos de idade) e risco aumentado entre mulheres mais velhas (40-79 anos de idade) ¹¹. Nos EUA, outro efeito *crossover* na incidência de câncer de

mama foi observado entre mulheres negras e brancas. Mulheres negras apresentam incidência de câncer de mama significativamente maior até a idade de 40 anos e incidência significativamente menor após a idade de 50 anos, quando comparadas com mulheres brancas nas faixas etárias correspondentes. Para doença com metástase à distância, mulheres negras de todas as idades apresentam maior incidência quando comparadas a mulheres brancas ¹³.

1.4 Características anatomopatológicas e imuno-histoquímicas do câncer de mama

A classificação histopatológica dos carcinomas de mama é baseada no padrão arquitetural assim como nas características citológicas do tumor. Carcinoma ductal invasivo (carcinoma invasivo de tipo não especial) é o tipo mais comum e engloba um grupo heterogêneo de tumores que não podem ser classificados como tipos especiais de carcinoma de mama. O diagnóstico histopatológico do carcinoma ductal invasivo depende, portanto, da exclusão dos tipos especiais de carcinomas de mama. Assim, suas características histológicas são bastante variáveis, podendo apresentar margens infiltrativas ou expansivas, arquitetura em cordões, blocos sólidos ou estruturas tubulares e núcleos regulares e uniformes ou altamente pleomórficos ¹⁴.

Vários tipos especiais de carcinoma de mama são reconhecidos na atual classificação da Organização Mundial de Saúde ¹⁴. Dentre os diversos tipos especiais, alguns serão destacados a seguir. O carcinoma lobular da mama é o segundo tipo mais comum de carcinoma de mama. São caracterizados por maior frequência de multifocalidade e bilateralidade que outros tipos de carcinomas invasivos de mama. Em

sua forma clássica, o carcinoma lobular é constituído de células neoplásicas pouco coesas, geralmente arranjadas em fileiras. O carcinoma tubular é um tipo especial com limitado potencial metastático e prognóstico particularmente favorável em relação aos outros tipos histológicos de carcinomas de mama. É constituído de estruturas tubulares bem diferenciadas com camada única de células epiteliais de baixo grau nuclear. O carcinoma com características medulares é caracterizado por bordas expansivas, padrão de crescimento sincicial, células com alto grau nuclear e proeminente infiltrado linfoide. Cerca de 26% dos casos originam-se em pacientes jovens e, em relação a outros carcinoma de mama de alto grau nuclear, os carcinoma com características medulares tendem a apresentar melhor prognóstico, possivelmente devido ao proeminente infiltrado linfoide associado ¹⁵. Outro tipo histológico de carcinoma de mama associado a prognóstico relativamente favorável é o carcinoma mucinoso, que se caracteriza por grupamentos de células uniformes flutuando em matriz mucinosa extracelular. Um raro tipo especial de carcinoma de mama a se destacar é o carcinoma secretório, cuja média de idade à apresentação é de 25 anos. Caracteriza-se por células neoplásicas arranjadas em arquitetura sólida, microcística e tubular, com produção de material secretor intra e extracelular. O carcinoma secretório apresenta prognóstico favorável. Os carcinomas de mama podem, ainda, ser classificados como carcinomas de tipo misto, em que 10% a 49% do tumor é constituído de carcinoma de tipo não especial e o restante, de tipo especial de carcinoma invasivo ^{14,16}.

Atualmente, três biomarcadores são rotineiramente avaliados na abordagem de pacientes com câncer de mama: RE, Receptor de Progesterona (RP) e HER2. RE e RP são importantes fatores preditivos para a resposta à terapia endócrina, como o tamoxifeno ¹⁶. De acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Oncologia

Clínica (ASCO) e do Colégio Americano de Patologistas (CAP), são considerados positivos para RE e/ou RP os carcinomas de mama em que ao menos 1% das células neoplásicas apresentam expressão nuclear¹⁷.

O gene *HER2*, localizado no cromossomo 17, codifica um receptor de fator de crescimento localizado na superfície de células epiteliais normais da mama. A amplificação desse gene é intimamente relacionada ao aumento da expressão da proteína correspondente. HER2 é importante fator prognóstico e também um fator preditivo à resposta à terapia com agentes anti-HER2, como o trastuzumab (Herceptin)¹⁴. Assim, a análise de superexpressão da proteína HER2 através de imuno-histoquímica e, em casos duvidosos, a avaliação da amplificação do gene *HER2* através de Hibridização *In Situ* Fluorescente (FISH), é atualmente prática rotineira na avaliação dos carcinomas de mama, seguindo-se as mais recentes recomendações da ASCO/CAP¹⁸.

Carcinoma de mama é neoplasia heterogênea, com achados morfológicos, comportamento clínico e resposta a regimes terapêuticos variáveis. Alguns investigadores têm levantado a hipótese de que essa heterogeneidade pode estar relacionada à origem celular ou à via de diferenciação das células tumorais. A mama normal contém duas camadas celulares: a camada de células luminais ou interna e a de células mioepiteliais ou basal-externa. Pela análise do perfil de expressão gênica, utilizando a metodologia de *DNA microarray*, Sorlie *et al* categorizaram 5 grupos diferentes de carcinoma de mama (luminal A, luminal B, HER2, tipo basal e tipo mama normal) e demonstraram pior prognóstico no tipo basal^{19,20}. A designação “tipo basal” se deve ao perfil de expressão gênica desses tumores, que é semelhante ao das células basais da mama, provavelmente precursoras das células epiteliais glandulares e das

células mioepiteliais. Em análise de mais de 300 tumores para avaliação da expressão de perfil gênico e correlação com seguimento clínico, dados de 3 estudos distintos e independentes demonstraram que carcinomas de mama do tipo basal compreendem 19% desses tumores e apresentam estreita associação com pior prognóstico avaliado pela sobrevida livre de doença²⁰⁻²².

Estudos subsequentes que se propuseram a avaliar o perfil imuno-histoquímico do subtipo basal revelaram que esses tumores são tipicamente negativos para RE, RP e para o produto proteico do *HER2* (triplo-negativos)²³. No entanto, há evidências sugerindo que o grupo de carcinomas de mama com fenótipo triplo-negativo é substancialmente mais heterogêneo que o sub-grupo do tipo basal. Estudos retrospectivos revelam que carcinomas triplo-negativos que expressam marcadores de tipo basal (citoceratina 5/6, EGFR) apresentam comportamento clínico mais agressivo que carcinomas triplo-negativos que não expressam tais marcadores, justificando sub-análise sistemática dos carcinomas triplo-negativos com marcadores de tipo basal^{23,24}. Além do perfil imuno-histoquímico distinto, o fenótipo basal tem sido relacionado a mutação do *BRCA1* e apontado como mais frequente no grupo de mulheres na pré-menopausa, o que sinaliza uma provável maior frequência em pacientes jovens^{25,26}.

1.5 Genética do câncer de mama

A frequência de mutação em *BRCA* na população geral é de 0,2%. Em comparação, o risco de mutação em *BRCA* em mulheres com câncer de mama em qualquer idade é de 5% e, em mulheres de até 35 anos com câncer de mama, de 10%²⁷.

Em estudo com mulheres com câncer de mama com idade igual ou inferior a 30 anos, observou-se que mutação em *BRCA1* foi detectada em apenas 10% dos casos, em *BRCA2* em 8% e em *TP53* em 4%. Contudo, a taxa de mutações em *BRCA1*, *BRCA2* ou *TP53* detectadas em casos de câncer de mama familiar foi de quase 50%, demonstrando a importância de acurada demonstração de uma história familiar. Nos casos sem história familiar, apenas 6% possuíam mutações nesses genes ²⁸. Em outro estudo realizado no Brasil com 54 pacientes com idade menor ou igual a 35 anos, nos casos negativos para receptores hormonais e com história familiar positiva, a presença de mutações em *BRCA1*, *BRCA2* e/ou *p53* foi encontrada em 83% dos casos (em comparação a 22% em casos sem histórico familiar) ²⁹.

1.6 Câncer de mama em mulheres jovens: prognóstico

Em pacientes com idade inferior a 45 anos, quanto menor for a idade no momento do diagnóstico de câncer de mama, pior o prognóstico. Esse padrão é independente de estadió, extensão da doença ao diagnóstico e do tipo histológico ³⁰. Em análise retrospectiva de 885 pacientes pré-menopáusicas, com 804 mulheres com idade superior a 35 anos e 81 apresentando até 35 anos, observou-se que idade ≤ 35 anos foi fator prognóstico independente, em análise multivariada, de menor sobrevida geral e livre de recorrência. Esse pior prognóstico era independente do tamanho, tipo histológico, grau histológico, status de receptores hormonais e linfonodos e tipos de terapia ³¹. Em outro estudo com 315 pacientes com câncer de mama mais jovens que 35 anos e 2.655 com idade igual ou superior a 35 anos, Canello *et al* demonstraram que o

grupo mais jovem apresentava maior prevalência de tipo ductal, menor prevalência de carcinomas lobulares, maior prevalência de tumores grau III histológico, uma tendência a apresentar linfonodos comprometidos, maior frequência de invasão angiolinfática, maior porcentagem de tumores negativos para RE e RP, maior índice de proliferação celular, número maior de tumores com superexpressão de HER2, menos tumores com classificação luminal A e mais tumores triplo-negativos para RE, RP e HER2 ³². Han *et al*, após análise multivariada ajustando os resultados para tamanho, status de linfonodos e receptores hormonais, encontraram que as diferenças significativas para pior sobrevida, em relação ao grupo de pacientes entre 40 e 50 anos, apareciam apenas naquelas pacientes <35 anos. Isso levou aqueles autores a concluírem que 35 anos seria um *cut-off* razoável para definir mulheres jovens com câncer de mama. Importante destacar que, para essas pacientes abaixo dos 35 anos, o risco de óbito aumentava em 5% para cada ano de redução na idade e que as diferenças na sobrevida eram maiores ainda no grupo entre 26 e 29 anos ³³.

Essas diferenças de prognóstico podem estar relacionadas a diferenças na biologia de câncer de mama em mulheres jovens. Anders *et al* identificaram 367 conjuntos de genes diferencialmente expressos em tumores de mulheres jovens (≤ 45 anos), enquanto que tumores em mulheres mais velhas (≥ 65 anos) não apresentaram conjuntos gênicos comuns ³⁴. Entretanto, alguns anos depois esses mesmos autores realizaram novas análises com os mesmos dados, ajustando para variáveis potencialmente confusas não incluídas previamente (subtipo molecular, status de RE, grau e status nodal) e encontraram apenas 1 diferença de gene entre tumores de mama nos 2 grupos etários. Eles sugerem que as diferenças biológicas entre os tumores dos 2 grupos etários são fortemente influenciadas por genes associados aos subtipos

moleculares e grau histológico, ambos altamente correlacionados a idade. Eles concluíram, portanto, que idade apenas não era indicativa de complexidade biológica além do subtipo e grau histológicos. Eles reconhecem, contudo, que esse estudo poderia não ser fielmente representativo de tumores originando-se em mulheres ainda mais jovens (<35 anos) ³⁵.

Em contraponto, Azim *et al*, em análise mais ampla, encontraram 16 genes significativamente relacionados à idade após ajuste para subtipo de câncer, tamanho, status axilar e grau histológico. Eles propõem, portanto, que o câncer de mama originando-se em mulheres jovens seria de fato uma entidade biologicamente distinta, caracterizada por vias de sinalização oncogênica específicas ³⁶.

1.7 Câncer de mama em mulheres muito jovens (≤ 25 anos de idade)

Estudos de câncer de mama em mulheres muito jovens (≤ 25 anos) são escassos, dificultando a estimativa de taxas de incidência ³⁷. Dados do SEER coletados entre 2006 e 2010 indicam que a taxa de incidência do câncer de mama ajustada para idade em mulheres brancas é de 0,2/100.000 entre 15-19 anos de idade. Na faixa etária de 20-24 anos, essa incidência é de 1,5/100.000 em mulheres brancas e de 1,9/100.000 em mulheres negras ⁴. De acordo com dados do Comitê de Registro de Câncer do Japão, referentes a 490 instituições, apenas 107 casos de câncer de mama ocorreram em mulheres com idade inferior a 25 anos entre 2004 e 2008, correspondendo a apenas 0,1% de todos os casos de câncer de mama ³⁸. Na Inglaterra, a proporção em 2011 foi

semelhante, com registro de 39 casos em mulheres na mesma faixa etária, correspondendo a 0,09% do total de casos de câncer de mama³⁹.

Embora haja considerável número de estudos sobre câncer de mama em mulheres de até 35 anos, há escassa literatura em mulheres ainda mais jovens, com até 25 anos. Conforme salientado, há uma tendência de aumento na incidência de câncer de mama em mulheres jovens em vários países, indicando crescente importância epidemiológica dessa doença nesse grupo etário. Assim, é necessário entender melhor a biologia do câncer de mama em mulheres muito jovens. Enquanto alguns estudos focam na análise dos genes envolvidos no câncer de mama em mulheres jovens, poucos avaliam as características clinicopatológicas do câncer de mama em mulheres muito jovens.

2. Objetivos

O objetivo do presente estudo foi investigar as características clínico-patológicas do câncer de mama em 149 pacientes brasileiras muito jovens, com até 25 anos de idade ao diagnóstico, comparando com dados da literatura em pacientes jovens com câncer de mama. Os principais pontos avaliados foram:

1. Frequência de câncer de mama em mulheres brasileiras muito jovens (≤ 25 anos);
 2. Características clínicas das pacientes: idade mediana, história de gestação, história familiar;
 3. Características histopatológicas dos tumores: tamanho, tipo histológico e grau histológico;
 4. Características imuno-histoquímicas: expressão de receptores hormonais, superexpressão de HER2 e classificação molecular;
 5. Dados de tratamento: tipo de cirurgia, realização e esquemas de quimioterapia, realização de radioterapia;
 6. Informações de seguimento: desenvolvimento de metástases, recidivas e sobrevida.
-

3. Materiais e Métodos

3.1 Considerações éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê Científico do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e pelo Comitê de Ética para Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq; número de protocolo: 236/11), seguindo as diretrizes da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (vide **anexo 1**).

3.2 Seleção de casos

Entre 2003 e 2012, 149 amostras de tumores de pacientes com 25 anos ou menos de idade com diagnóstico de câncer de mama foram analisados dos arquivos do Laboratório Bacchi/Consultoria em Patologia, um laboratório de referência em anatomia patológica localizado na cidade de Botucatu, SP, Brasil. Esse laboratório avalia mais de 6.000 casos de câncer por ano, geralmente recebidos para estudo de marcadores preditivos e prognósticos.

Esses casos originaram-se das seguintes regiões geográficas do Brasil: Sudeste (72 casos; 48,3%), Sul (31 casos; 20,8%), Nordeste (25 casos; 16,8%), Norte (13 casos; 8,7%) and Centro-Oeste (8 casos; 5,4%).

Dados de seguimento e tratamento foram obtidos através do envio de questionários para os médicos das pacientes (vide modelo de carta em **apêndice 1**) e de revisão dos relatórios anatomopatológicos originais. Informações de sobrevida foram obtidas em 47 casos, com seguimento mediano de 39 meses (6-131 meses).

3.3 Avaliação morfológica

Todas as amostras foram revisadas e classificadas de acordo com o tipo histológico, grau histológico segundo Elston e Ellis ⁴⁰ (**tabela 1**) e a presença de componente de carcinoma *in situ*.

Tabela 1. Critérios para avaliação do grau histológico em câncer de mama

Formação Tubular	Escore
> 75%	1
10-75%	2
<10%	3
Pleomorfismo Nuclear	Escore
Células pequenas e regulares	1
Moderado aumento e variabilidade em tamanho	2
Variação acentuada	3
Contagem de Figuras de Mitose	Escore
Vide descrição do microscópio *	1-3

* Foi utilizado microscópio Olympus Modelo BX51, sendo a contagem realizada com aumento de 400x (10x da ocular e 40x da objetiva) e obedecendo ao seguinte critério: 1 ponto (0-5 figuras de mitose); 2 pontos (6-10 figuras de mitose) e 3 pontos (>10 figuras de mitose). De acordo com essa análise, a graduação histológica foi dividida em 3 subgrupos: **Grau I:** escores 3-5; **Grau II:** escores 6-7 e **Grau III:** escores 8-9.

O diagnóstico final em todos os casos foi realizado através da análise de cortes histológicos completos dos blocos originais de parafina corados em hematoxilina-eosina

e através da interpretação de imuno-histoquímica em cortes de *tissue microarray* (TMA) e/ou nos cortes histológicos do bloco nativo de parafina.

3.4 Construção de blocos de TMA e análise imuno-histoquímica

A partir dos casos de carcinoma invasivo de mama levantados dos arquivos do Laboratório Bacchi/Consultoria em Patologia, foram construídos 03 blocos de parafina do tipo *array* de tecido (TMA), utilizando-se um “*arrayer*” de tecido biológico produzido pela Beecher Instruments (Sun Prairie, EUA) para análise de 66 casos.

Através da técnica de TMA, é possível a extração de material de vários blocos originais de parafina e inclusão de vários casos em um único bloco. Assim, os casos ficam representados por cilindros com diâmetro de 2,0 mm, espaçados a uma distância de 3,0 mm. Cada caso foi representado por 1 cilindro de tecido obtido a partir dos blocos de parafina doadores (blocos originais de parafina contendo a neoplasia), com diâmetro de 2,0 mm. Os cilindros de todos os casos foram distribuídos em blocos receptores, de acordo com mapa de TMA para identificação dos casos (**figura 1**).

Mapa para Tissue microarray (TMA)

Responsável: _____ Técnico: _____ Data: _____

Descrição: _____

Densidade: _____ Diâmetro dos cilindros: 2,0mm | Espaçamentos: x = 3,00mm; y = 3,00mm

Linha (x) ▶ ▼ Coluna (y)	A (1,00)	B (2,00)	C (3,00)	D (4,00)	E (5,00)	F (6,00)	G (7,00)	H (8,00)	I (9,00)	J (10,00)	K (11,00)	L (12,00)	M (13,00)	N (14,00)	O (15,00)	P (16,00)	Q (17,00)	R (18,00)	S (19,00)	T (20,00)
01 (1,00)	Fígado																			
02 (2,00)																				
03 (3,00)																				
04 (4,00)																				
05 (5,00)																				
06 (6,00)																				
07 (7,00)																				
08 (8,00)																				
09 (9,00)																				
10 (10,00)																				
11 (11,00)																				
12 (12,00)																				
13 (13,00)																				
14 (14,00)																				
15 (15,00)																				
16 (16,00)																				
17 (17,00)																				
18 (18,00)																				
19 (19,00)																				
20 (20,00)																				

Figura 1. Mapa de TMA para identificação dos casos para análise dos resultados de imuno-histoquímica.

Foram realizadas reações de imuno-histoquímica em cortes histológicos de TMA ou dos blocos originais de parafina para RE, RP, HER2, Ki-67, *epidermal growth factor receptor* (EGFR) e citoceratina 5/6 (CK5/6). As fontes e diluições desses anticorpos e métodos de recuperação antigênica estão descritos na **Tabela 2**. Foi utilizado sistema de detecção *EnvisionTM mouse* ou *rabbit* (Dako, Carpinteria, CA, USA). Foi considerada marcação imuno-histoquímica positiva quando havia localização nuclear para RE, RP e Ki-67, localização citoplasmática para CK5/6 e marcação de membrana para EGFR. Para avaliação da superexpressão de HER2, amostras foram consideradas positivas se marcassem escore 3+ de acordo com o consenso da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e do *College of American Pathologists* (CAP). Para casos com imuno-histoquímica escore 2+ (duvidoso) para HER2, as amostras

foram posteriormente avaliadas utilizando Hibridização *in situ* fluorescente (FISH) e apenas foram consideradas positivas se a relação sinal HER2:CEP17 fosse ≥ 2.0 ¹⁸. Aproximação da classificação molecular das amostras utilizando o painel de anticorpos mencionado acima foi realizada de acordo com a classificação modificada *12th St. Gallen Subtype Classification* ⁴¹, descrita na **Tabela 3**.

Tabela 2. Detalhes da análise imuno-histoquímica.

Antígeno	Clone/Fonte	Diluição	Método de Recuperação Antigênica
Receptor de estrógeno (RE)	R; SP1/Thermo Scientific	1:500	Panela de pressão, 9 min
Receptor de progesterone (RP)	M; PgR636/Thermo Scientific	1:1000	Panela de pressão, 9 min
HER2	R; SP3/Thermo Scientific	1:100	Microondas, 15 min
Ki-67	M; MIB1/Dako	1:600	Panela de pressão, 8 min
<i>Epidermal growth factor receptor</i> (EGFR)	M; 31G7/Zymed	1:200	0.1% Pronase, TA, 15 min
Citoceratina 5/6 (CK5/6)	M; D5/16B4/Dako	1:100	Microondas, 15 min

Panela de pressão: Tampão com citrato (pH 6) (Tender Cooker, Nordic Wave, USA). Microondas: Tampão com citrato (pH 6), 15 min (Electrolux, 900 W); R: *rabbit monoclonal antibody*; M: *mouse monoclonal antibody*; TA: Temperatura Ambiente; Thermo Scientific: Fremont, CA, EUA; Dako, Carpinteria, CA, USA; Zymed: São Francisco, CA, EUA.

Tabela 3. Critérios utilizados para a classificação molecular aproximada de acordo com o painel imuno-histoquímico.

Subtipo Molecular	Perfil Imuno-histoquímico			
	RE e/ou RP	HER2	Ki-67	CK5/6 e/ou EGFR
Luminal A	+	-	<14%	+/-
Luminal B/HER2-	+	-	≥14%	+/-
HER2	-	+	Qualquer	+/-
Luminal B/HER2+	+	+	Qualquer	+/-
Basal-like	-	-	Qualquer	+
Triplo negativo	-	-	Qualquer	-

Abreviações: RE, receptor de estrógeno; RP, receptor de progesterona; CK, citoceratina; EGFR, *epidermal growth factor receptor*. Modificado de *12th St Gallen subtype classification* ⁴¹

3.5 Análise estatística

As associações entre as variáveis foram testadas com base na estatística qui-quadrado de Pearson calculado a partir da função de máxima verossimilhança. A comparação do tamanho mediano dos tumores por classificação molecular foi feita com base na técnica ANOVA. O método de Bonferroni foi aplicado para identificar que classes diferiam das demais. Tábuas de vida foram calculadas para obtenção das curvas de sobrevida das pacientes segundo a classificação molecular. As curvas de sobrevida foram comparadas por meio da metodologia de Kaplan & Meier, usando um teste de Breslow para analisar as diferenças significativas entre as curvas dos grupos. O nível de significância adotado para os testes foi de 5%. Todos os níveis descritivos foram calculados e apresentados no texto.

4. Resultados

4.1 Características clínicas e patológicas

De um total de 39.210 casos de câncer de mama diagnosticados em nossa instituição entre 2003 e 2012, foram identificados 149 pacientes com idade igual ou inferior a 25 anos, correspondendo a 0,4% de todos os casos. Nas pacientes desse grupo etário, a idade mediana foi de 24 anos (7-25 anos). A idade mediana de todos os casos de câncer de mama nesse mesmo período foi de 54 anos. Deve-se enfatizar, contudo, que essa elevada proporção de câncer de mama em pacientes muito jovens pode estar relacionada a um viés de seleção, pois este laboratório serve de centro de referência para serviços de patologia, consultas de segunda opinião e estudos imuno-histoquímicos para instituições privadas, públicas e acadêmicas de todas as regiões geográficas do Brasil. Por outro lado, a amostra de pacientes neste estudo é muito representativa de todas as regiões geográficas brasileiras e inclui casos do distrito federal e mais 23 dos 26 estados brasileiros em 58 diferentes cidades.

Na **Tabela 4** encontram-se descritas as principais características clinicopatológicas dos casos de câncer de mama desta coorte. História de gestação foi obtida em apenas 21 pacientes. Dez pacientes desenvolveram câncer de mama após terem tido gestação e 11 pacientes não referiam história de gravidez. O seguinte número de gestações estava presente: um paciente - 03 gestações, quatro pacientes - 02 gestações, duas pacientes - 01 gestação e em três pacientes não foi possível obter o número de gestações. Nenhuma paciente estava grávida no momento do diagnóstico de câncer. História familiar foi obtida para 19 pacientes. Apenas 02 pacientes relatavam história de câncer de mama em parentes de primeiro grau. Outras 02 pacientes referiam história de câncer de mama em outros membros da família (prima e tia-avó).

A distribuição de casos com componentes *in situ* e invasivo foi a seguinte: 8,7% (13/149) dos casos apresentaram-se como doença apenas *in situ* [(11 carcinomas ductais *in situ* (CDIS) e 2 carcinomas lobulares *in situ* (CLIS)] e 91,3% (136/149) eram carcinomas invasivos. Cento e vinte e cinco de todos os carcinomas invasivos eram do tipo ductal [91,9% (125/136) de todos os carcinomas invasivos]. Sessenta e dois casos [45,6% (62/136) de todos os carcinomas invasivos] apresentavam grau III histológico. Informações sobre tamanho tumoral foram obtidas em 68 carcinomas invasivos e encontrou-se um tamanho tumoral mediano de 2,7 cm (0,3-11,0 cm).

4.2 Características imuno-histoquímicas e subtipos moleculares

Classificação molecular aproximada foi completada em 96 carcinomas invasivos, com os seguintes resultados: Luminal A: 8,3% (8/96), Luminal B/HER2-: 33,3% (32/96), HER2+: 11,5% (11/96), Luminal B/HER2+: 19,8% (19/96), *Basal-like*: 11,5% (11/96) e Triplo Negativo: 15,6% (15/96). Receptor de estrógeno foi positivo em 59,6% (62/104) dos casos e superexpressão de HER2 (escore 3+ e/ou FISH com relação ≥ 2.0) foi observada em 32,8% (43/131) dos casos de carcinomas invasivos.

4.3 Dados de tratamento e seguimento

Dados sobre procedimento cirúrgico estavam disponíveis em 46 casos de carcinomas invasivos. Mastectomia total foi o procedimento cirúrgico mais comumente realizado (65,2%; 30/46). Informações sobre a realização de quimioterapia foram coletadas de 47 pacientes. Quarenta e quatro dessas pacientes receberam quimioterapia (93,6%; 44/47). Os esquemas de quimioterapia mais frequentes foram taxanos associados a antraciclinas (56,4%; 22/39), baseados em antraciclinas (12,8%; 5/39) [incluindo FAC (fluorouracil, doxorrubicina/adriamicina, ciclofosfamida; 3 pacientes), FEC (fluorouracil, epirrubicina, ciclofosfamida; 1 paciente) e 4AC (doxorrubicina/adriamicina and ciclofosfamida; 1 paciente)], baseados em taxano (10,3%; 4/39) e baseados em CMF [ciclofosfamida, metotrexato and fluorouracil (5,1%; 2/39)]. Informações sobre quimioterapia neoadjuvante foram obtidas em 32 casos. Nessas pacientes, quimioterapia neoadjuvante foi administrada em 50,0% (16/32). Nos tumores HER2-positivos, informações sobre realização de terapia anti-HER2 foram obtidas em 15 casos, sendo realizada em 73,3% desses casos (11/15). Trinta e oito pacientes receberam radioterapia (84,4%; 38/45 mulheres com informações disponíveis).

Dados de seguimento revelaram que 38 pacientes desenvolveram metástases para linfonodos axilares (62,3%; 38/61 carcinomas invasivos) e 22 (52,4%; 22/42 carcinomas invasivos) desenvolveram metástases à distância. Os sítios de metástases mais comuns foram ossos (23,8%; 10/42), cérebro (16,7%; 7/42), fígado (16,7%; 7/42) e pulmões (9,5%; 4/42). Dezesesseis pacientes apresentaram óbito relacionado ao tumor (34,0%; 16/47), com um seguimento mediano de 39 meses (6-131 meses).

Tabela 4. Características clínico-patológicas do câncer de mama em mulheres muito jovens (≤ 25 anos)

Variável	N (%)
História de gestação (N=21)	
Gestação antes do diagnóstico de câncer	10 (47,6)
História negativa para gestação	11 (52,4)
História Familiar de Câncer de Mamar (N=19)	
Câncer de mama em mãe ou irmã	2 (10,5)
Câncer de mama em outros membros familiares	2 (10,5)
Negativa	15 (79,0)
Subtipos histológicos (N=149)	
Carcinoma ductal in situ*	11 (7,4)
Carcinoma lobular in situ*	2 (1,3)
Carcinoma ductal invasivo	125 (83,9)
Carcinoma invasivo com características medulares	4 (2,7)
Outros subtipos de carcinoma invasivo **	7 (4,7)
Grau Histológico (N=136)	
Grau I	15 (11,0)
Grau II	59 (43,4)
Grau III	62 (45,6)
Tamanho do tumor (N=68)	
≤ 2 cm	21 (30,9)
>2 cm e ≤ 5 cm	30 (44,1)
>5 cm	17 (25,0)

Classificação Molecular (N=96)	
Luminal A	8 (8,3)
Luminal B/HER2-	32 (33,3)
HER2	11 (11,5)
Luminal B/HER2+	19 (19,8)
Basal-like	11 (11,5)
Triplo negativo	15 (15,6)
Receptor de estrógeno (N=104)	
Positivo	62 (59,6)
Negativo	42 (40,4)
HER2 (N=131)***	
Positivo	43 (32,8)
Negativo	88 (67,2)
Procedimento Cirúrgico**** (N=46)	
Mastectomia total	30 (65,2)
Tratamento cirúrgico conservador	13 (28,3)
Procedimento cirúrgico não realizado	3 (6,5)
Quimioterapia (N=47)	
Sim	44 (93,6)
Não	3 (6,4)
Terapia neoadjuvante (N=32)	
Sim	16 (50,0)
Não (apenas terapia adjuvante)	16 (50,0)

Esquema de quimioterapia (N=39)	
Taxano associado a antraciclinas	22 (56,4)
Baseado em antraciclinas	5 (12,8)
Baseado em taxano	4 (10,3)
Baseado em CMF	2 (5,1)
Outros	6 (15,4)
Terapia anti-HER2 (N=15)	
Sim	11 (73,3)
Não	4 (26,7)
Radioterapia (N=45)	
Sim	38 (84,4)
Não	7 (15,6)
Status de linfonodos (N=61)	
Ausência de metástases	23 (37,7)
Presença de metástases	38 (62,3)
Metástase à distância (N=42)	
Ausente	20 (47,6)
Presente	22 (52,4)
Ossos	10 (23,8)
Cérebro	7 (16,7)
Fígado	7 (16,7)
Pulmão	4 (9,5)
Outros*****	3 (7,1)

Dados de seguimento (N=47)	
Vivo sem tumor	23 (48,9)
Vivo com recorrência local	2 (4,3)
Vivo com metástase à distância	6 (12,8)
Óbito relacionado ao tumor	16 (34,0)

*Ausência de carcinoma infiltrante; **Outros subtipos de carcinomas invasivos incluem apócrino, carcinoma ductal in situ com microinvasão, lobular, metaplásico, mucinoso, misto mucinoso e lobular e carcinoma secretório (um caso para cada um desses subtipos); ***Por imuno-histoquímica ou FISH; ****Mastectomia total: remoção de todo o tecido mamário, geralmente incluindo o mamilo e aréola; Tratamento cirúrgico conservador: inclui “mastectomia parcial”, “segmentectomia”, and “quadrantectomia”; *****Outros inclui linfonodos não regionais (2 casos) e ignorado (1 caso).

Tamanho tumoral foi significativamente maior para tumores associados com os grupos de classificação HER2 e Triplo Negativos ($p < 0,001$; **tabela 5**). Observou-se também associação significativa entre classificação molecular e grau histológico ($p < 0,001$; **tabela 6**). Entretanto, não se observou associação significativa entre classificação molecular e metástases para linfonodos axilares, metástases à distância e/ou óbito relacionado ao tumor. Por outro lado, sobrevida geral diferiu significativamente entre os grupos de classificação molecular. Análise estatística utilizando teste de Breslow para analisar as diferenças significantes entre os grupos revelou que as curvas de sobrevida dos grupos HER2 e Basal-like tiveram expectativa de vida geral de < 24 meses (Breslow=22,16, $p < 0,001$; **tabela 7 e figura 2**).

Tabela 5. Relação entre tamanho tumoral e grupos moleculares

Classificação Molecular	N	Média	Desvio Padrão	IC 95%		Mínimo	Máximo
				LI	LS		
Luminal A	5	2,38	2,01	-0,11	4,87	0,8	5,80
Luminal B/HER2-	11	2,05	0,70	1,59	2,52	0,7	3,00
HER2	5	7,34	2,49	4,25	10,42	4,00	10,00
Luminal B/HER2+	11	2,45	1,35	1,54	3,35	0,9	5,20
Basal-like	5	2,78	1,71	0,65	4,91	0,3	5,00
Triplo Negativo	9	4,91	2,73	2,82	7,01	1,40	10,00
Total	46	3,40	2,45	2,67	4,12	0,3	10

Método de Bonferroni indicou diferenças significantes entre os tamanhos tumorais médios dos grupos HER2 e Triplo Negativos em relação aos outros grupos ($F=8,006$, $p<0,001$).

Tabela 6. Relação entre grau histológico e grupos moleculares

Classificação Molecular		Grau Histológico			Total
		I	II	III	
Luminal A	n	5	3	0	8
	%	62,5%	37,5%	0%	100%
Luminal B/HER2-	n	6	17	9	32
	%	18,8%	53,1%	28,1%	100%
HER2	n	1	7	3	11
	%	9,1%	63,6%	27,3%	100%
Luminal B/HER2+	n	1	8	10	19
	%	5,3%	42,1%	52,6%	100%
Basal-like	n	0	1	10	11
	%	0%	9,1%	90,9%	100%
Triplo Negativo	n	0	4	11	15
	%	0%	26,7%	73,3%	100%
Total	N	13	40	43	96

Observou-se associação significativa entre classificação molecular e grau histológico ($\chi^2 = 40.496$, $p < 0,001$).

Tabela 7. Sobrevida geral de acordo com os grupos moleculares

Classificação Molecular	Tempo de Sobrevida Geral (meses)	IC 95%
Luminal A	Não Estimável	-
Luminal B/HER2-	99	[71 --- 127]
HER2	20	[18 --- 22]
Luminal B/HER2+	78	[71 --- 84]
Basal-like	22	[16 --- 28]
Triplo Negativo	Não Estimável	-

Tempo de sobrevida geral diferiu significativamente entre os grupos (vide disjunção nos intervalos de confiança para os grupos HER2 e Basal-like). Tempo de sobrevida geral não pôde ser estimada para os grupos Luminal A e Triplo Negativo porque >50% das pacientes permaneceram vivos durante o período de seguimento.

Figura 2. Sobrevida geral das pacientes de acordo com os grupos moleculares

5. Discussão

Poucos estudos na literatura têm avaliado o câncer de mama em mulheres muito jovens (≤ 25 anos). Nesses poucos estudos, o número de casos é em geral pequeno para conclusões relevantes sobre os achados clínicos, patológicos e imuno-histoquímicos^{37,42-47}. De maneira resumida, são as seguintes as poucas publicações na literatura sobre o assunto: Simmons *et al.*, selecionaram 12 pacientes <25 anos com diagnóstico de câncer de mama entre 1935 e 2005 em Olmsted County, MN, EUA³⁷. Os autores encontraram incidência de câncer de mama ajustada para a idade de 3,2 por milhão para essa faixa etária. Aceto *et al.* relataram apenas 5 pacientes argentinas até 25 anos de idade com câncer de mama⁴². Khotari *et al.* avaliaram 15 casos de mulheres com câncer de mama diagnosticado nesta faixa etária no Hospital Guy, Londres, Inglaterra⁴³. Paillocher *et al.* descreveram 13 pacientes <25 anos diagnosticadas entre 1977 e 2005 no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, França⁴⁴. Canello *et al.* encontraram 22 pacientes com menos de 25 anos de idade de um total de 497 casos consecutivos de câncer de mama em mulheres com menos de 35 anos operadas no renomado Instituto Europeu de Oncologia, Milão, Itália⁴⁵. Alipour *et al.* selecionaram 50 pacientes diagnosticadas com carcinoma de mama com até 25 anos de idade, de um total de 5.265 casos de câncer de mama diagnosticados entre 1979 e 2012 em Teerã, Iran⁴⁷. Como há indícios de que a idade possa representar um importante papel no comportamento biológico do câncer de mama, decidimos estudar as características clinicopatológicas e imuno-histoquímicas em um número relativamente grande de pacientes muito jovens (até 25 anos de idade) com câncer de mama.

Em relação às características patológicas dos tumores encontrados em pacientes muito jovens, em nosso estudo, o tamanho mediano dos tumores foi de 2,7 cm (0,3-11,0 cm) e 69,1% dos tumores mediam mais que 2 cm. Esses resultados são similares aos

obtidos em outros estudos do mesmo grupo etário, com tamanhos medianos de 2,0 cm (variando entre 1,0 e 13,0 cm)⁴³; 4,0 cm (0,7 – 10,0 cm)³⁷; 2,8 cm⁴⁴; 2,5 cm (2,3 – 4,5 cm)⁴² and 5,7 cm⁴⁷. Em outros estudos envolvendo mulheres mais jovens que 35 anos de idade com câncer de mama, a frequência de pacientes com tumores medindo >2,0 cm varia entre 47,9% e 84,3%^{32,48-51}. Na Coreia do Sul, Ahn *et al.* encontraram que 65,9% (940/1.427) das pacientes <35 anos de idade tinham tumores >2,0 cm em comparação a 60,1% (5.021/8.359) das pacientes com idade entre 35 e 50 anos⁵². Acredita-se que uma importante razão para o desenvolvimento de tumores maiores em pacientes jovens é a ausência de programas de triagem nessa população. Detecção precoce poderia reduzir o tamanho dos tumores ao diagnóstico, que por sua vez poderia levar a redução da mortalidade em mulheres jovens⁵³. O Ministério da Saúde/INCA recomenda que exame clínico da mama seja realizado em mulheres acima de 40 anos de idade e que mamografias sejam realizadas em mulheres com mais de 50 anos. Até mesmo para mulheres pertencentes a grupos de alto risco para câncer de mama, a recomendação é de iniciar triagem em mulheres a partir dos 35 anos de idade⁵⁴.

Sobre os tipos e graus histológicos, encontramos que a vasta maioria dos nossos casos eram do tipo carcinoma ductal invasivo [91,9% (125/136)] sendo o grau III o mais frequente [45,6% (62/136)]. Apenas um carcinoma invasivo era do tipo lobular (0,7%; 1/136). Nossos resultados são diferentes quando comparados aos dados obtidos para a população geral com câncer de mama, que revela uma frequência de carcinoma ductal invasivo entre 56% e 80% dos casos⁵⁵⁻⁵⁷ e de carcinoma lobular invasivo entre 5 e 15%¹⁴. Essa elevada frequência do tipo ductal e raridade do tipo lobular em mulheres jovens também tem sido observada em outros estudos. Canello *et al.* observaram em sua série que 89,8% (283/315) dos casos de câncer de mama em mulheres <35 anos

eram do tipo ductal [*versus* 79,7% (2115/2655) dos casos em pacientes ≥ 35 anos ($p < 0,0001$)]. Apenas 2,2% dos casos nas pacientes jovens eram do tipo lobular (*versus* 9,3% em mulheres mais velhas)³². Bacchi *et al.*, em sua série de 120 mulheres com câncer de mama ≤ 35 anos, observaram que 97,5% dos casos eram do tipo ductal (em comparação a 86,9% mulheres ≥ 60 anos) e 2,5% eram do tipo lobular (em comparação a 9,8% no grupo de mulheres mais velhas)⁵⁸. Rapiti *et al.* encontraram resultados semelhantes, com 89% (73/82) dos casos em mulheres ≤ 35 anos apresentando carcinomas do tipo ductal⁵⁹. É sabido que existe uma associação entre idade jovem e alto grau histológico^{32,49,50,59,60}. Canello *et al.*, estudando pacientes < 35 anos, encontraram que mulheres muito jovens (< 25 anos) têm frequência significativamente maior de tumores grau III histológico (81,8%) se comparadas a pacientes de 25 a 29 anos (66,7%) e de 30 a 34 anos (56,5%)⁴⁵. Paluch-Shimon *et al.* observaram que 57% (35/61) das pacientes ≤ 35 anos apresentavam tumores grau III histológico [*versus* 33% (31/94) em mulheres entre 37 – 44 anos]⁴⁹. Colleoni *et al.*, avaliando 134 pacientes diagnosticadas com câncer de mama < 35 anos, identificaram que 61,9% eram grau III (em relação a 37,4% em mulheres entre 35-50 anos)⁶⁰. Segundo dados da literatura, uma base genética pode responder pela prevalência de tumores de alto grau em mulheres jovens ou muito jovens. Mutações *germline* em *BRCA1*, *BRCA2* e *TP53* representam importantes fatores associados a início precoce de câncer de mama e levam a uma frequência aumentada de tumores de alto grau²⁹.

Em nosso estudo, 8,7% das pacientes apresentaram apenas carcinomas não invasivos (11 CDIS e 2 CLIS). Resultados similares foram obtidos por Rosen *et al.* (8% dos tumores - 10 CDIS e 2 CLIS)⁶¹ e Kothari *et al.* (13%)⁴³. Em contraste, estima-se que nos EUA, 60.290 novos casos de carcinoma *in situ* de mama (20,6% de todos os

carcinomas de mama) serão diagnosticados na população geral em 2015¹. Carcinomas in situ não são diagnosticados comumente em mulheres jovens e, nos EUA, apenas 3% dos CDIS são diagnosticados em pacientes abaixo dos 40 anos de idade⁶². Essa diferença está relacionada à não triagem mamográfica com biópsia de lesões mamograficamente suspeitas nessa faixa etária⁶³.

Receptor de estrógeno foi expresso em 59,6% (62/104) dos nossos casos. Positividade para RE é observada em menor frequência nas mulheres muito jovens quando comparada com mulheres mais velhas. Kothari *et al*, analisando pacientes ≤ 25 anos e comparando com pacientes mais velhas, observaram expressão de RE em 8 de 13 pacientes com carcinoma invasivo (62%) *versus* 68% em pacientes entre 46 e 55 anos e 75% em pacientes entre 56 e 65 anos de idade⁴³. Por outro lado, Canello *et al* encontraram distribuição semelhante na expressão de RE em subgrupos etários de mulheres jovens. No subgrupo de mulheres <25 anos, foi observada expressão de RE em 18/22 pacientes (81,8%), no de mulheres entre 25-29 anos, observou-se expressão de RE em 82/123 pacientes (66,7%) e no subgrupo de mulheres entre 30 e 34 anos, houve expressão de RE em 271/352 (77,0%)⁴⁵.

Encontramos uma frequência muito elevada de superexpressão de HER2 em carcinomas invasivos (32,8%; 43/131). Na população geral com câncer de mama, superexpressão de HER2 é observada em 15% a 20% das pacientes¹⁸. A maioria dos estudos demonstra menor frequência de superexpressão de HER2 em mulheres mais velhas quando comparadas com pacientes mais jovens^{5,29,32,52,58,60,64}. Por outro lado, Colleoni *et al* não observaram diferenças significativas na superexpressão de HER2 entre pacientes jovens (<35 anos) e menos jovens (35-50 anos): 39,7% *versus* 37,4% (p=0,741)⁶⁰. Canello *et al*. encontraram que a superexpressão de HER2 é maior em

pacientes jovens em relação a pacientes mais velhas [21% (66/315) em <35 anos *versus* 14,5% (385/2655) em ≥ 35 anos; $p=0,003$]³². Entretanto, quando os mesmos autores compararam 3 subgrupos diferentes de mulheres jovens, não foram observadas diferenças significantes na superexpressão de HER2: <25 anos, 25-29 anos e 30-34 anos). Uma possível razão para esses achados é o pequeno número de pacientes <25 anos (apenas 22 mulheres) desse estudo⁴⁵. Esses dados sugerem que o gene *HER2* pode desempenhar importante papel em considerável número de casos de câncer de mama em mulheres jovens.

Cancello *et al.* investigaram o prognóstico de 315 pacientes jovens (abaixo dos 35 anos) em comparação com 2.655 pacientes mais velhas pre-menopáusicas (com idade entre 35 e 50 anos) utilizando uma classificação imuno-histoquímica³². Menor número de tumores identificados como Luminal A foram encontrados no grupo de pacientes <35 anos de idade (9,2% *versus* 21,2%), além de maior número de tumores Triplo Negativos (16,2% *versus* 7,5%), quando comparados com pacientes mais velhas. Em comparação, nossos resultados mostraram uma frequência similar de casos Luminal A (8,3%; 8/96), mas uma maior proporção de casos negativos para RE, RP e HER2 (triplo negativos); 27,1% (26/96). Collins *et al.* encontraram proporção maior de casos Luminal A (29,8%) em pacientes ≤ 30 anos mas uma proporção semelhante de casos Triplo Negativos (23,4%)⁶⁵. Nosso grupo já relatou previamente uma maior prevalência de casos Luminal A [22,5% (48/213)] e Triplo Negativos [34,7% (74/213)] em mulheres jovens ≤ 35 anos de idade⁵⁸. Na presente série, também demonstramos em curvas de sobrevida que os grupos de classificação molecular HER2 e Basal-like tiveram curso clínico pior que o grupo Luminal A, com expectativa de sobrevida geral de <24 meses. Achados semelhantes foram previamente descritos por outros estudos

envolvendo todos os grupos etários ^{66,67}. García Fernandez *et al*, avaliando 1.167 pacientes operadas para 1.191 carcinomas, observaram que pacientes <50 anos tinham incidência significativamente maior de tumores ER+/RP+/HER2- e de Triplo Negativos. Os grupos HER2 e Triplo Negativo destacaram-se por sua pior sobrevida livre de neoplasia, maior taxa de metástases à distância e menor sobrevida geral em cinco anos ⁶⁶.

Tratamento cirúrgico conservador (TCC) para câncer de mama em mulheres jovens ainda é controverso. Por um lado, não se observa risco aumentado de óbito entre mulheres que recebem TCC quando comparadas com mulheres submetidas a mastectomia radical independente da idade ao diagnóstico e idade jovem ao diagnóstico aparentemente não precisa ser uma contraindicação para TCC ^{68,69}. Por outro lado, mulheres ≤35 anos de idade submetidas ao TCC estão em maior risco de recorrência local que mulheres mais velhas ⁷⁰⁻⁷². Kroman *et al*, investigando uma amostra de 9.285 mulheres pré-menopáusicas (<50 anos ao diagnóstico de carcinoma de mama) observaram que 77,2% foram tratadas com mastectomia total e 22,8% com TCC. Não houve aumento no risco de óbito entre mulheres que receberam TCC em comparação às mulheres submetidas a mastectomia total, independente da idade, apesar do maior risco de recorrência local em mulheres jovens (< 35 anos) em comparação às pacientes entre 45-49 anos ⁶⁸. No 13º *St Gallen International Breast Cancer Conference*, foi recomendado que em mulheres jovens (<35 anos), cirurgia conservadora deveria ser realizada com cautela, pois pode aumentar o risco de recorrência ⁷³. No presente estudo, o procedimento cirúrgico inicial mais comum foi mastectomia total (65,2%; 30/46), seguida de TCC (28,3%; 13/46). Três casos (6,5%; 3/46) eram irressecáveis. Han *et al*. realizaram estudo incluindo 351 mulheres <30 anos de idade com câncer de mama e

encontraram resultados semelhantes com 64,1% (221/345) das mulheres <30 anos de idade sendo submetidas a mastectomia total. Os autores desse estudo destacaram que a proporção de pacientes submetidas a TCC foi maior no grupo mais jovem (35,9% em <30 anos) que no grupo de pacientes mais velhas (24,8% em entre 40 e 50 anos de idade) ³³.

Em nosso estudo, 34,0% das pacientes com seguimento disponível apresentaram óbito relacionado do tumor (16/47), com seguimento mediano de 39 meses (6-131 meses). No Brasil, o INCA estima em 80% a sobrevida em 5 anos de pacientes com câncer de mama ³. Idade jovem é preditor independente de óbito em análise multivariada ^{31,48,50}. Em uma série com 346 pacientes <35 anos com câncer de mama, Livi *et al.* encontraram resultados semelhantes aos nossos, com 62% das pacientes vivas após 6,8 anos de seguimento mediano. Eles também observaram que pacientes <30 anos tiveram pior prognóstico que pacientes com idade entre 30-35 anos ⁴⁸. Dubsky *et al.* compararam retrospectivamente 804 pacientes >35 anos de idade com 81 mulheres ≤35 anos e encontraram um risco relativo de morte de 2,2 para o grupo mais jovem ³¹. Fredholm *et al.*, observando retrospectivamente 471 mulheres com idade entre 20-34 anos à época do diagnóstico de câncer de mama (realizado entre 1992 e 2005), encontraram que 26% foram a óbito até o final de 2006. Após análise multivariada, mulheres nesse grupo etário com doença em estádios I, IIa e IIb apresentaram sobrevida relativa pior que mulheres mais velhas (entre 50 e 69 anos) ⁵⁰.

6. Conclusões

Os resultados obtidos neste estudo levaram às seguintes conclusões:

1. A frequência de câncer de mama em mulheres brasileiras muito jovens (≤ 25 anos) correspondeu a 0,4% de todos os casos de câncer de mama no período estudado;
 2. As pacientes deste estudo apresentaram idade mediana de 24 anos. Das 21 pacientes com história gestacional disponível, 10 desenvolveram câncer de mama após terem tido gestação. De 19 pacientes com história familiar disponível, 02 relatavam história de câncer de mama em parentes de primeiro grau e outras 02 pacientes referiam história de câncer de mama em outros membros familiares.
 3. O tamanho mediano dos tumores foi de 2,7 cm, com 69,1% dos tumores medindo mais que 2 cm. Carcinoma ductal invasivo foi o tipo histológico mais prevalente (91,9% de todos os carcinomas invasivos) e o grau histológico mais frequente foi grau III (45,6%).
 4. Receptor de estrógeno foi positivo em 59,6% e superexpressão de HER2 foi observada em 32,8% dos casos de carcinomas invasivos. Classificação molecular aproximada apresentou a seguinte predominância dos subtipos Luminal B/HER2-: 33,3%, Luminal B/HER2+: 19,8% e Triplo Negativo: 15,6%.
 5. Dos procedimentos cirúrgicos, a mastectomia total foi o procedimento cirúrgico mais comumente realizado (65,2%). 93,6% das pacientes receberam quimioterapia e o esquema de quimioterapia mais frequente foi Taxanos associados a Antraciclinas (56,4%). 84,4% receberam radioterapia.
 6. Metástase linfonodal foi observada em 62,3% (linfonodos axilares); Mais da metade das pacientes com informações sobre doença metastática apresentaram
-

metástase à distância (52,4%). 34,0% apresentaram óbito relacionado ao tumor, com um seguimento mediano de 39 meses (6-131 meses). As curvas de sobrevida dos grupos HER2 e Basal-like revelaram pior curso clínico, com expectativa de vida geral de <24 meses (Breslow=22,16, $p<0,001$).

Referências

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* Jan-Feb 2015;65(1):5-29.
 2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. *GLOBOCAN 2012 v1.0* <http://globocan.iarc.fr>. Accessed 03/27/2014, 2013.
 3. Estimativa 2014 - Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2011: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/ Ministério da Saúde.
 4. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Garshell J, Neyman N. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Bethesda, MD.2013.
 5. Bacchi LM, Corpa M, Bacchi CE, Carvalho FM. Pathological and molecular characterization of breast carcinomas of young women. *Rev Bras Mastol.* April-June 2009;19(2):42-46.
 6. Johnson RH, Chien FL, Bleyer A. Incidence of breast cancer with distant involvement among women in the United States, 1976 to 2009. *JAMA.* Feb 27 2013;309(8):800-805.
 7. Bouchardy C, Fioretta G, Verkooijen HM, et al. Recent increase of breast cancer incidence among women under the age of forty. *Br J Cancer.* Jun 4 2007;96(11):1743-1746.
-

8. Pollan M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, et al. Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004. *J Natl Cancer Inst.* Nov 18 2009;101(22):1584-1591.

 9. Mirra AP, Latorre MRDO. Incidência de Câncer no Município de São Paulo. Brasil: 1997-1998. Instituto Nacional de Câncer. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.

 10. Ortega Jacome GP, Koifman RJ, Rego Monteiro GT, Koifman S. Environmental exposure and breast cancer among young women in Rio de Janeiro, Brazil. *J Toxicol Environ Health A.* 2010;73(13-14):858-865.

 11. Anderson WF, Matsuno RK, Sherman ME, et al. Estimating age-specific breast cancer risks: a descriptive tool to identify age interactions. *Cancer Causes Control.* May 2007;18(4):439-447.

 12. Cleary MP, Maihle NJ. The role of body mass index in the relative risk of developing premenopausal versus postmenopausal breast cancer. *Proc Soc Exp Biol Med.* Oct 1997;216(1):28-43.

 13. Joslyn SA, Foote ML, Nasser K, Coughlin SS, Howe HL. Racial and ethnic disparities in breast cancer rates by age: NAACCR Breast Cancer Project. *Breast Cancer Res Treat.* Jul 2005;92(2):97-105.

 14. Lakhani SR, Cancer IAFRo. *WHO Classification of Tumours of the Breast:* International Agency for Research on Cancer; 2012.
-

15. Rakha EA, Aleskandarany M, El-Sayed ME, et al. The prognostic significance of inflammation and medullary histological type in invasive carcinoma of the breast. *Eur J Cancer*. Jul 2009;45(10):1780-1787.
 16. Schnitt SJ, Collins LC. *Biopsy Interpretation of the Breast*: Wolters Kluwer Health; 2012.
 17. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. Jun 1 2010;28(16):2784-2795.
 18. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. Nov 1 2013;31(31):3997-4013.
 19. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Sep 11 2001;98(19):10869-10874.
 20. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jul 8 2003;100(14):8418-8423.
-

21. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. Jan 31 2002;415(6871):530-536.
 22. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Sep 2 2003;100(18):10393-10398.
 23. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. Aug 15 2004;10(16):5367-5374.
 24. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. Feb 2006;19(2):264-271.
 25. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. Oct 1 2003;95(19):1482-1485.
 26. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. Jun 7 2006;295(21):2492-2502.
 27. Evans JP, Skrzynia C, Susswein L, Harlan M. Genetics and the young woman with breast cancer. *Breast Dis*. 2005;23:17-29.
-

28. Lalloo F, Varley J, Moran A, et al. BRCA1, BRCA2 and TP53 mutations in very early-onset breast cancer with associated risks to relatives. *Eur J Cancer*. May 2006;42(8):1143-1150.

 29. Carraro DM, Koike Folgueira MA, Garcia Lisboa BC, et al. Comprehensive analysis of BRCA1, BRCA2 and TP53 germline mutation and tumor characterization: a portrait of early-onset breast cancer in Brazil. *PLoS One*. 2013;8(3):e57581.

 30. Bleyer A, Barr R, Hayes-Lattin B, Thomas D, Ellis C, Anderson B. The distinctive biology of cancer in adolescents and young adults. *Nat Rev Cancer*. Apr 2008;8(4):288-298.

 31. Dubsky PC, Gnant MF, Taucher S, et al. Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2002;3(1):65-72.

 32. Canello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. *Ann Oncol*. Oct 2010;21(10):1974-1981.

 33. Han W, Kang SY. Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119(1):193-200.
-

34. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol*. Jul 10 2008;26(20):3324-3330.
 35. Anders CK, Fan C, Parker JS, et al. *Breast carcinomas arising at a young age: unique biology or a surrogate for aggressive intrinsic subtypes?*. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 1;29(1):e18-20. doi: 10.1200/JCO.2010.28.9199. Epub 2010 Nov 29.
 36. Azim HA, Jr., Michiels S, Bedard PL, et al. Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling. *Clin Cancer Res*. Mar 1 2012;18(5):1341-1351.
 37. Simmons PS, Jayasinghe YL, Wold LE, Melton LJ, 3rd. Breast carcinoma in young women. *Obstet Gynecol*. Sep 2011;118(3):529-536.
 38. Kataoka A, Tokunaga E, Masuda N, Shien T, Kawabata K, Miyashita M. Clinicopathological features of young patients (<35 years of age) with breast cancer in a Japanese Breast Cancer Society supported study. *Breast Cancer*. Apr 16 2013.
 39. Cancer Registration Statistics, England, 2011. The Office for National Statistics. *The Office for National Statistics*
 40. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. Sep 2002;41(3A):154-161.
-

41. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* Aug 2011;22(8):1736-1747.
 42. Aceto GM, Solano AR, Neuman MI, et al. High-risk human papilloma virus infection, tumor pathophenotypes, and BRCA1/2 and TP53 status in juvenile breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* Aug 2010;122(3):671-683.
 43. Kothari AS, Beechey-Newman N, D'Arrigo C, et al. Breast carcinoma in women age 25 years or less. *Cancer.* Feb 1 2002;94(3):606-614.
 44. Paillocher N, Lacourtoisie SA, Fondrinier E, et al. [Infiltrating breast cancer in women younger than 25 years: 13 cases]. *Presse Med.* Nov 2006;35(11 Pt 1):1618-1624.
 45. Canello G, Maisonneuve P, Mazza M, et al. Pathological features and survival outcomes of very young patients with early breast cancer: how much is "very young"? *Breast.* Dec 2013;22(6):1046-1051.
 46. Alipour S, Omranipour R, Jahanzad I, Bagheri K. Very young breast cancer in a referral center in Tehran, Iran; review of 55 cases aged 25 or less throughout 33 years. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;14(11):6529-6532.
-

47. Alipour S, Omranipour R, Jahanzad I, Bagheri K. Very young breast cancer in a referral center in Tehran, Iran; review of 55 cases aged 25 or less throughout 33 years. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(11):6529-6532.
 48. Livi L, Meattini I, Saieva C, et al. The impact of young age on breast cancer outcome. *Eur J Surg Oncol*. Jul 2010;36(7):639-645.
 49. Paluch-Shimon S, Wolf I, Sadetzki S, et al. Association between very young age and adverse characteristics of breast cancer at presentation amongst Israeli women. *Am J Clin Oncol*. Jun 2011;34(3):219-222.
 50. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One*. 2009;4(11):e7695.
 51. El Saghir NS, Seoud M, Khalil MK, et al. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. *BMC Cancer*. 2006;6:194.
 52. Ahn SH, Son BH, Kim SW, et al. Poor outcome of hormone receptor-positive breast cancer at very young age is due to tamoxifen resistance: nationwide survival data in Korea--a report from the Korean Breast Cancer Society. *J Clin Oncol*. Jun 10 2007;25(17):2360-2368.
 53. Narod SA. Age of diagnosis, tumor size, and survival after breast cancer: implications for mammographic screening. *Breast Cancer Res Treat*. Jul 2011;128(1):259-266.
-

- 54.** Controle do Cancer de Mama - Documento de Consenso: Ministério da Saúde; Rio de Janeiro, 2004.
- 55.** Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM, et al. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol.* Mar 2006;208(4):495-506.
- 56.** Louwman MW, Vriezen M, van Beek MW, et al. Uncommon breast tumors in perspective: incidence, treatment and survival in the Netherlands. *Int J Cancer.* Jul 1 2007;121(1):127-135.
- 57.** Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? *Mol Oncol.* Jun 2010;4(3):192-208.
- 58.** Bacchi LM, Corpa M, Santos PP, Bacchi CE, Carvalho FM. Estrogen receptor-positive breast carcinomas in younger women are different from those of older women: a pathological and immunohistochemical study. *Breast.* Apr 2010;19(2):137-141.
- 59.** Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, et al. Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001. *Eur J Cancer.* Jul 2005;41(10):1446-1452.
- 60.** Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol.* Feb 2002;13(2):273-279.
-

61. Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ. Breast carcinoma in women 35 years of age or younger. *Ann Surg.* Feb 1984;199(2):133-142.
 62. VandenBussche CJ, Elwood H, Cimino-Mathews A, Bittar Z, Illei PB, Warzecha HN. Clinicopathologic features of ductal carcinoma in situ in young women with an emphasis on molecular subtype. *Hum Pathol.* Nov 2013;44(11):2487-2493.
 63. Li CI, Daling JR, Malone KE. Age-specific incidence rates of in situ breast carcinomas by histologic type, 1980 to 2001. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Apr 2005;14(4):1008-1011.
 64. Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ. Breast carcinomas occurring in young women (< 35 years) are different. *Br J Cancer.* Dec 1996;74(11):1796-1800.
 65. Collins LC, Marotti JD, Gelber S, et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(3):1061-1066.
 66. Garcia Fernandez A, Gimenez N, Fraile M, et al. Survival and clinicopathological characteristics of breast cancer patient according to different tumour subtypes as determined by hormone receptor and Her2 immunohistochemistry. a single institution survey spanning 1998 to 2010. *Breast.* Jun 2012;21(3):366-373.
 67. O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res.* Dec 15 2010;16(24):6100-6110.
-

68. Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, et al. Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. *Cancer*. Feb 15 2004;100(4):688-693.
69. Zhou P, Recht A. Young age and outcome for women with early-stage invasive breast carcinoma. *Cancer*. Sep 15 2004;101(6):1264-1274.
70. Kim SH, Simkovich-Heerdts A, Tran KN, Maclean B, Borgen PI. Women 35 years of age or younger have higher locoregional relapse rates after undergoing breast conservation therapy. *J Am Coll Surg*. Jul 1998;187(1):1-8.
71. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol*. Mar 15 2001;19(6):1688-1697.
72. Arriagada R, Le MG, Guinebreteiere JM, Dunant A, Rochard F, Tursz T. Late local recurrences in a randomised trial comparing conservative treatment with total mastectomy in early breast cancer patients. *Ann Oncol*. Nov 2003;14(11):1617-1622.
73. Curigliano G, Criscitiello C, Andre F, Colleoni M, Di Leo A. Highlights from the 13th St Gallen International Breast Cancer Conference 2013. Access to innovation for patients with breast cancer: how to speed it up? *Ecancermedicalscience*. 2013;7:299.
-

Apêndices

Apêndice 1 – Ficha para coleta de dados anatomoclínicos.

Prezado colega, CB XXXXX/XX Sua referência: _____

Estamos desenvolvendo um estudo sobre carcinoma de mama em pacientes jovens (até 25 anos). Apreciaríamos muito seu apoio na obtenção de dados clínicos da paciente abaixo:

Paciente: _____

ANATOMOPATOLOGICO:

Lateralidade: () Direita () Esquerda () Bilateral () Extra-numerária () Ignorado

Localização: () QSL () QIL () QSM () QIM () JQS () JQI () JQM

() JQL () Retroareolar () Central () Ignorado

() Outro: _____

Tamanho: _____

Retirada de Infonodos: () Não () LN sentinela () LN axilares () Ignorado

() Outros

Status axilar: () Ausência de metástases () Presença de metástases () Ignorado

Metástases à distância: () Ausente () Óssea () Linfonodos não regionais

() Pleura () Hepática () Ignorado () Outra _____

TNM clínico: _____ TNM patológico: _____

CLÍNICA:

Situação atual: () Vivo livre de neoplasia () Vivo com recidiva local

() Vivo com metástases à distância () Óbito relacionado ao tumor

() Óbito não relacionado ao tumor () Ignorado () Outro _____

História de Gestação: () Gestação prévia ao diagnóstico () Gestação durante o diagnóstico

() Gestação após o diagnóstico

() História de gestação (não se sabe quando) () Ignorado

História Familiar: () Câncer de mama em parente de 1º grau

() Câncer não-mamário em parente de 1º grau

() Ausência de história de câncer em parente de 1º grau

() Ignorado

TRATAMENTO:

Procedimento: () Excisão* sem localização por fio guia

() Excisão* com localização por fio guia

() Mastectomia total (incluindo mamilo e pele)

() Outro _____

*Excisão inclui "mastectomia parcial", "segmentectomia" e "quadrantectomia"

Uso de trastuzumab/Herceptin? () sim () não () Ignorado

Terapia Neoadjuvante? () sim () não () Ignorado

Quimioterapia? () sim () não () Ignorado

Número de ciclos: _____

Esquemas usados: _____

Radioterapia? () sim () não () Ignorado

Agradecemos desde já sua colaboração. Estas informações podem ser repassadas pelo fax (14) 3112-5920 ou pelos e-mails dedeusmoura@gmail.com ou bacchi@conspat.com.br

Cordialmente,

Dr. Rafael de Deus Moura

Dr. Carlos E. Bacchi

Apêndice 2 – Planilha com dados anatomoclínicos das pacientes.

Paciente	Data do diagnóstico	data da amostra analisada	Idade	Cidade	UF	História gestacional	História familiar para câncer de mama
1	ND	2012	24	Araguaína	TO	ND	ND
2	02/09/11	2011	21	Teresina	PI	ND	Ausente
3	30/08/11	2011	25	Brasília	DF	ND	ND
4	08/04/11	2011	25	Teresina	PI	Ausência de gestação	Ausente
5	ND	2011	25	Belem	PA	ND	ND
6	ND	2011	24	Belo Horizonte	MG	ND	ND
7	ND	2011	25	Vitória	ES	ND	ND
8	ND	2011	23	Maceió	AL	ND	ND
9	ND	2011	25	Londrina	PR	ND	ND
10	07/06/11	2011	23	Patos de Minas	MG	ND	ND
11	02/06/11	2011	25	Balneário Camboriú	SC	ND	ND
12	ND	2011	24	Criciúma	SC	ND	ND
13	19/04/11	2011	22	Londrina	PR	ND	ND
14	ND	2011	24	Maringá	PR	ND	ND
15	23/02/11	2011	24	Mococa	SP	Gestação prévia (G2P2A0)	Ausente
16	ND	2011	25	Varginha	MG	ND	ND
17	05/02/11	2011	22	São Paulo	SP	Ausência de gestação	Câncer de mama em mãe
18	ND	2011	25	Recife	PE	ND	ND

19	ND	2011	24	Jundiaí	SP	Gestação prévia (2x), Gestação após o diagnóstico (2x), 1 Aborto	Câncer de mama em mãe
20	ND	2010	20	Maringá	PR	ND	ND
21	ND	2010	24	Goiânia	GO	ND	ND
22	26/10/10	2010	24	São Paulo	SP	Gestação prévia	Ausente
23	ND	2010	25	Curitiba	PR	ND	ND
24	01/09/10	2010	23	Sorocaba	SP	Ausência de gestação	Ausente
25	ND	2010	25	Vila Velha	ES	ND	ND
26	ND	2010	24	Araguaína	TO	Ausência de gestação	Ausente
27	ND	2010	25	Araguaína	TO	ND	ND
28	ND	2010	24	Porto Alegre	RS	ND	ND
29	ND	2010	25	Belo Horizonte	MG	ND	ND
30	ND	2010	25	Curitiba	PR	ND	ND
31	25/05/10	2010	23	Montes Claros	MG	Ausência de gestação	Ausente
32	ND	2010	23	Franca	SP	ND	ND
33	ND	2010	20	Natal	RN	ND	ND
34	02/03/10	2010	20	Uberaba	MG	ND	ND
35	ND	2009	24	Maringá	PR	ND	ND
36	25/02/10	2010	20	Fortaleza	CE	ND	ND
37	ND	2009	24	Balneário Camboriú	SC	ND	ND
38	ND	2009	22	São José do Rio Preto	SP	ND	ND
39	29/01/09	2009	24	Teresina	PI	Gestação prévia (G1P1)	Câncer de mama em prima

40	ND	2009	25	Campinas	SP	ND	ND
41	ND	2009	21	Belo Horizonte	MG	ND	ND
42	ND	2009	25	Franca	SP	ND	ND
43	ND	2009	25	Vitória	ES	ND	ND
44	22/07/09	2009	22	Teresina	PI	Ausência de gestação	Ausente
45	ND	2009	21	Brasília	DF	ND	ND
46	29/07/09	2009	17	Limeira	SP	ND	ND
47	ND	2009	20	Franca	SP	ND	ND
48	06/07/09	2009	21	São Carlos	SP	ND	ND
49	ND	2009	25	Niterói	RJ	ND	ND
50	ND	2009	24	Salvador	BA	ND	ND
51	22/06/09	2009	25	São Luís	MA	ND	ND
52	15/04/09	2009	23	São Paulo	SP	ND	ND
53	ND	2009	24	Maringá	PR	ND	ND
54	ND	2009	25	Brasília	DF	ND	ND
55	07/01/09	2009	20	Barretos	SP	Ausência de gestação	Câncer de mama em tia-avó
56	ND	2009	25	Tubarão	SC	ND	ND
57	12/01/09	2009	24	Maceió	AL	ND	ND
58	08/10/08	2008	23	São Paulo	SP	Ausência de gestação	Ausente
59	11/08/08	2008	22	Santa Maria	RS	ND	ND
60	19/02/08	2008	25	Criciúma	SC	ND	ND
61	ND	2008	24	Londrina	PR	ND	ND

62	ND	2008	25	Araguaína	TO	ND	ND
63	08/11/01	2008	22	Varginha	MG	ND	ND
64	29/05/08	2008	24	Piracicaba	SP	ND	ND
65	ND	2008	18	São José do Rio Preto	SP	ND	ND
66	12/03/08	2008	25	Ribeirão Preto	SP	ND	ND
67	ND	2008	25	Sorocaba	SP	ND	ND
68	ND	2008	25	Franca	SP	ND	ND
69	ND	2008	25	Manaus	AM	ND	ND
70	ND	2008	25	Criciúma	SC	ND	ND
71	ND	2008	25	Sorocaba	SP	ND	ND
72	17/12/07	2007	23	Santos	SP	ND	ND
73	15/10/07	2007	25	Teresina	PI	Gestação prévia (3 gestações)	Ausente
74	ND	2007	22	Aracaju	SE	ND	ND
75	ND	2007	24	Maceió	AL	ND	ND
76	ND	2007	21	Maringá	PR	ND	ND
77	ND	2007	24	Goiânia	GO	ND	ND
78	ND	2007	25	Blumenau	SC	ND	ND
79	ND	2007	24	Porto Alegre	RS	ND	ND
80	07/04/07	2007	23	Teresina	PI	ND	ND
81	ND	2006	25	Bauru	SP	ND	ND
82	ND	2007	25	Blumenau	SC	ND	ND

83	19/06/07	2007	24	Criciúma	SC	Gestação prévia	Ausente
84	ND	2007	21	São Carlos	SP	ND	ND
85	ND	2007	24	Lajeado	SP	ND	ND
86	24/01/07	2007	24	Teresina	PI	Gestação prévia, Gestação após o diagnóstico (G2P1A1)	ND
87	ND	2007	20	São José dos Campos	SP	ND	ND
88	ND	2007	23	Cuiabá	MT	ND	ND
89	ND	2007	21	Jundiaí	SP	ND	ND
90	ND	2007	19	Goiania	GO	ND	ND
91	24/10/06	2007	25	Teresina	PI	Gestação prévia (G2P1A1)	ND
92	ND	2007	25	Maringá	PR	ND	ND
93	ND	2007	24	Sorocaba	SP	ND	ND
94	28/12/06	2006	25	Itu	SP	ND	ND
95	ND	2006	21	Manaus	AM	ND	ND
96	ND	2006	18	Limeira	SP	ND	ND
97	ND	2006	23	Maringá	PR	ND	ND
98	01/09/06	2006	23	Três Pontas	MG	ND	ND
99	25/08/06	2006	25	Uberaba	MG	ND	ND
100	ND	2006	24	Vitória	ES	ND	ND
101	ND	2006	24	São Luís	MA	ND	ND
102	ND	2006	22	Rio de Janeiro	RJ	ND	ND
103	ND	2006	21	Manaus	AM	ND	ND

104	ND	2006	23	Araçatuba	SP	ND	ND
105	12/12/05	2006	24	Teresina	PI	ND	ND
106	ND	2006	24	Vitória	ES	ND	ND
107	ND	2006	25	Belém	PA	ND	ND
108	ND	2006	21	Joinville	SC	ND	ND
109	ND	2006	24	João Pessoa	PB	ND	ND
110	ND	2006	25	São Carlos	SP	ND	ND
111	ND	2006	25	Belo Horizonte	MG	ND	ND
112	02/01/06	2006	25	Pouso Alegre	MG	ND	ND
113	ND	2005	25	Americana	SP	ND	ND
114	ND	2005	24	Maringa	PR	ND	ND
115	ND	2005	23	Bauru	SP	ND	ND
116	ND	2005	25	Belém	PA	ND	ND
117	26/09/05	2005	7	Pouso Alegre	MG	ND	ND
118	01/12/02	2005	24	São Paulo	SP	Ausência de gestação	Ausente
119	ND	2005	23	Sorocaba	SP	ND	ND
120	ND	2005	24	São Luís	MA	ND	ND
121	02/06/05	2005	25	Salvador	MA	Ausência de gestação	ND
122	ND	2005	23	Vitória	ES	ND	ND
123	ND	2005	25	Maringá	PR	ND	ND
124	ND	2005	24	São Jose dos Campos	SP	ND	ND

125	ND	2005	25	Salvador	BA	ND	ND
126	ND	2005	25	Vitória	ES	ND	ND
127	05/05/05	2005	23	Rio de Janeiro	RJ	Gestação prévia (G2P2)	Ausente
128	ND	2005	23	São Paulo	SP	ND	ND
129	24/03/05	2005	25	São Paulo	SP	Ausência de gestação	Ausente
130	ND	2005	23	Aracaju	SE	ND	ND
131	ND	2005	24	Blumenau	SC	ND	ND
132	ND	2005	20	Fortaleza	CE	ND	ND
133	ND	2005	23	Fortaleza	CE	ND	ND
134	ND	2005	25	Vitória	ES	ND	ND
135	ND	2004	22	São Luís	MA	ND	ND
136	ND	2004	22	Blumenau	SC	ND	ND
137	06/12/04	2004	19	Londrina	PR	ND	ND
138	ND	2004	18	Rio de Janeiro	RJ	ND	ND
139	ND	2004	25	Florianópolis	SC	ND	ND
140	25/08/11	2011	25	São Paulo	SP	ND	ND
141	ND	2011	25	São Paulo	SP	ND	ND
142	ND	2011	25	Taubaté	SP	ND	ND
143	ND	2011	16	São Paulo	SP	ND	ND
144	ND	2011	25	São Paulo	SP	ND	ND
145	ND	2011	24	São Paulo	SP	ND	ND
146	ND	2011	16	São Paulo	SP	ND	ND

147	20/05/10	2010	25	Porto Alegre	RS	ND	ND
148	ND	2010	25	Cascavel	PR	ND	ND
149	23/04/07	2007	24	São Paulo	SP	Gestação prévia	Ausente

Paciente	Subtipo histológico	Grau histológico (Nottingham)	Lateralidade	Tamanho (cm)	RE	RP	HER2 (escore)	HER2
1	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Direita	ND	N	N	1	N
2	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Esquerda	1,2	P	P	3	P
3	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Direita	3,7	ND	ND	2	P
4	Carcinoma medular invasivo	3	Direita	2,4	N	N	0	N
5	Carcinoma ductal invasivo SOE	1	Esquerda	0,9	P	P	3	P
6	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	5,0	N	N	0	N
7	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	ND	ND	P	P	0	N
8	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	ND	ND	P	P	3	P
9	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	ND	ND	P	N	3	P
10	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	7,2	N	N	3	P
11	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Direita	10,0	N	N	2	N
12	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Direita	ND	N	N	3	P
13	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Esquerda	1,7	P	N	3	P
14	Carcinoma ductal invasivo SOE	1	Esquerda	6,0	N	N	3	P
15	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Esquerda	5,2	P	N	3	P
16	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	1,5	P	P	3	P
17	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	2,5	ND	ND	2	P
18	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Esquerda	8,0	ND	ND	2	N
19	Carcinoma medular invasivo	3	Esquerda	5,0	N	N	0	N
20	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Esquerda	0,7	ND	ND	2	N
21	Carcinoma ductal invasivo SOE	1	Direita	ND	P	P	1	N

22	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Direita	11,0	ND	ND	2	N
23	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	ND	ND	N	N	2	N
24	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Direita	9,5	N	N	3	P
25	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	ND	ND	P	N	0	N
26	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Esquerda	7,5	P	P	0	N
27	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	ND	ND	N	P	0	N
28	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Direita	2,5	P	P	2	N
29	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Esquerda	ND	P	P	0	N
30	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	ND	ND	P	P	2	P
31	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Direita	3,0	N	N	1	N
32	Carcinoma lobular in situ	ND	Esquerda	ND	ND	ND	1	ND
33	Carcinoma lobular invasivo	2	Esquerda	ND	ND	ND	2	N
34	Carcinoma mucinoso invasivo	2	Esquerda	2,7	P	P	1	N
35	Carcinoma ductal invasivo SOE	1	Esquerda	ND	P	P	2	ND
36	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Esquerda	ND	P	P	2	P
37	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Direita	ND	P	P	0	N
38	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	ND	ND	ND	ND	0	N
39	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Direita	8,0	N	N	0	N
40	CDIS com microinvasão	2	ND	ND	P	N	2	N
41	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Esquerda	ND	ND	ND	2	P
42	Carcinoma invasivo misto (mucinoso e lobular)	3	Direita	ND	ND	ND	3	P
43	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Esquerda	ND	N	N	3	P

44	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	3,5	P	P	3	P
45	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Esquerda	ND	ND	ND	3	P
46	Carcinoma lobular in situ	ND	Direita	1,8	ND	ND	ND	ND
47	Carcinoma ductal in situ	ND	Esquerda	1,5	ND	ND	ND	ND
48	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Direita	10,0	N	N	3	P
49	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	ND	ND	ND	ND	2	P
50	Carcinoma ductal in situ	ND	Esquerda	1,5	ND	ND	2	ND
51	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Direita	2,4	P	P	1	N
52	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Direita	0,8	ND	ND	2	N
53	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Direita	ND	N	N	0	N
54	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Esquerda	ND	ND	ND	2	N
55	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Direita	ND	ND	ND	3	P
56	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	ND	P	P	3	P
57	Carcinoma ductal in situ	ND	Esquerda	1,5	ND	ND	3	ND
58	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Direita	3,9	ND	ND	2	N
59	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Direita	6,0	ND	ND	3	P
60	Carcinoma ductal invasivo SOE	1	Esquerda	0,8	P	P	1	N
61	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	ND	ND	P	P	0	N
62	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	ND	ND	P	N	0	N
63	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	5,5	N	N	0	N
64	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	ND	ND	P	P	0	N
65	Carcinoma ductal in situ	ND	Esquerda	ND	ND	ND	3	ND

66	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Direita	5,8	P	N	0	N
67	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Esquerda	ND	P	P	0	N
68	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Esquerda	ND	ND	ND	2	N
69	Carcinoma ductal invasivo SOE	1	Direita	ND	P	P	0	N
70	Carcinoma medular invasivo	3	ND	1,4	N	N	0	N
71	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	ND	ND	P	P	0	N
72	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	6,2	ND	ND	0	N
73	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Direita	2,4	P	N	0	N
74	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Direita	ND	N	P	0	N
75	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Esquerda	ND	ND	ND	3	P
76	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Direita	ND	N	N	0	N
77	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	2,3	N	N	1	N
78	Carcinoma ductal in situ	ND	ND	1,5	ND	ND	0	ND
79	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	ND	ND	P	P	3	P
80	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Esquerda	3,8	P	P	3	P
81	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	6,5	ND	ND	3	P
82	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Esquerda	2,0	P	P	1	N
83	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Esquerda	2,3	P	P	1	N
84	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	ND	ND	P	P	3	P
85	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	ND	ND	P	P	3	P
86	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	1,5	P	P	0	N
87	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	3,5	P	N	2	P

88	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	ND	2,6	ND	ND	3	P
89	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	ND	ND	P	P	0	N
90	Carcinoma apócrino	2	Direita	ND	N	N	3	P
91	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	1,8	N	P	3	P
92	Carcinoma ductal invasivo SOE	1	Esquerda	1,5	P	N	1	N
93	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	ND	ND	P	P	1	N
94	Carcinoma ductal invasivo SOE	1	Direita	3,0	P	P	0	N
95	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	2,7	N	N	0	N
96	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	ND	ND	N	P	0	N
97	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Direita	2,0	P	P	0	N
98	Carcinoma ductal in situ	ND	ND	ND	ND	ND	0	ND
99	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Direita	2,2	P	P	2	P
100	Carcinoma ductal in situ	ND	ND	ND	ND	ND	0	ND
101	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Direita	ND	N	N	2	P
102	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	1,6	P	P	3	P
103	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	ND	ND	N	N	0	N
104	Carcinoma ductal invasivo SOE	1	Esquerda	ND	P	P	0	N
105	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	3,5	N	N	0	N
106	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	ND	ND	N	N	0	N
107	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Direita	ND	P	P	2	ND
108	Carcinoma medular invasivo	3	Esquerda	ND	N	N	0	N
109	Carcinoma ductal invasivo SOE	1	Esquerda	1,3	P	P	0	N

110	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	ND	ND	P	P	1	N
111	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	ND	5,0	ND	ND	1	N
112	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Direita	5,0	N	N	1	N
113	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	ND	ND	P	P	0	N
114	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	ND	ND	P	P	0	N
115	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Direita	8,0	ND	ND	2	N
116	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	6,0	P	P	2	ND
117	Carcinoma secretório	2	Esquerda	1,4	N	N	0	N
118	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Direita	1,1	P	P	2	N
119	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Direita	ND	N	N	0	N
120	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	ND	ND	N	N	0	N
121	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	2,2	ND	ND	1	N
122	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	ND	ND	N	N	0	N
123	Carcinoma ductal invasivo SOE	1	Direita	2,5	P	P	0	N
124	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	1,7	ND	ND	2	N
125	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Direita	ND	ND	ND	1	N
126	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	ND	ND	P	P	0	N
127	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Direita	3,2	ND	ND	2	N
128	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	ND	ND	ND	0	N
129	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	2,5	ND	ND	2	N
130	Carcinoma ductal in situ	ND	ND	ND	ND	ND	3	ND
131	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Esquerda	ND	N	N	3	P

132	Carcinoma ductal in situ	ND	ND	ND	ND	ND	0	ND
133	Carcinoma metaplásico	3	ND	ND	N	N	0	N
134	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	ND	ND	P	P	3	P
135	Carcinoma ductal invasivo SOE	1	Esquerda	ND	P	P	0	N
136	Carcinoma ductal invasivo SOE	1	Direita	ND	P	P	0	N
137	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Direita	4,0	N	N	3	P
138	Carcinoma ductal invasivo SOE	1	Esquerda	1,8	ND	ND	0	N
139	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	ND	ND	ND	ND	3	P
140	Carcinoma ductal invasivo SOE	1	Esquerda	0,7	N	P	0	N
141	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Direita	ND	P	P	0	N
142	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	0,3	N	N	0	N
143	Carcinoma ductal in situ	ND	Esquerda	ND	ND	ND	3	ND
144	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	Esquerda	ND	P	P	2	ND
145	Carcinoma ductal invasivo SOE	2	ND	ND	P	P	1	N
146	Carcinoma ductal in situ	ND	Esquerda	ND	ND	ND	0	ND
147	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	4,0	N	N	0	N
148	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	ND	N	N	ND	ND
149	Carcinoma ductal invasivo SOE	3	Esquerda	3,0	ND	ND	2	P

Paciente	Ki-67 (%)	EGFR	CK5/6	Classificação molecular	Status axilar	Metástases à distância	Localização da metástase	Procedimento
1	90	P	P	Basal-Like	ND	ND	ND	ND
2	20	P	P	Luminal B/HER2	N	N	Ausente	Nodulesctomia e posteriormente quadrantescomia, por margem positiva
3	ND	ND	ND	ND	N	N	Ausente	Mastectomia total
4	90	N	P	Basal-Like	P	P	Cérebro	Mastectomia total
5	15	P	N	Luminal B/HER2	N	ND	ND	ND
6	ND	ND	ND	Triplo Negativo	ND	ND	ND	ND
7	20	P	P	Luminal B	ND	ND	ND	ND
8	50	ND	ND	Luminal B/HER2	ND	ND	ND	ND
9	30	P	P	Luminal B/HER2	ND	ND	ND	ND
10	20	P	P	HER2	N	N	Ausente	Mastectomia total
11	90	ND	ND	Triplo Negativo	P	ND	ND	Mastectomia total
12	30	ND	ND	HER2	ND	P	Óssea, Fígado	ND
13	50	P	P	Luminal B/HER2	ND	P	Fígado	Mastectomia total + hepatectomia parcial
14	40	P	P	HER2	P	ND	ND	ND
15	30	P	P	Luminal B/HER2	P	P	Óssea, Cérebro	Ausência de cirurgia
16	ND	ND	ND	Luminal B/HER2	P	ND	ND	ND
17	ND	ND	ND	ND	P	N	Ausente	Adenomastectomia
18	ND	ND	ND	ND	P	ND	ND	ND
19	ND	N	N	Triplo Negativo	P	ND	ND	ND

20	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
21	20	P	P	Luminal B	ND	ND	ND	ND
22	ND	ND	ND	ND	P	P	Cérebro	Mastectomia total
23	30	ND	N	Triplo Negativo	ND	ND	ND	ND
24	40	P	P	HER2	P	P	Cérebro	Mastectomia total
25	80	N	P	Luminal B	ND	ND	ND	ND
26	20	ND	ND	Luminal B	N	N	Ausente	Mastectomia total
27	60	ND	ND	Luminal B	ND	ND	ND	ND
28	60	ND	ND	Luminal B	N	ND	ND	Mastectomia total
29	ND	ND	ND	ND	P	P	ND	Excisão local
30	30	ND	ND	Luminal B/HER2	ND	ND	ND	ND
31	ND	N	N	Triplo Negativo	N	P	Pulmão	Mastectomia total
32	5	P	P	ND	ND	ND	ND	ND
33	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
34	60	ND	ND	Luminal B	N	N	Ausente	Mastectomia total
35	10	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
36	ND	ND	ND	Luminal B/HER2	N	N	Ausente	Mastectomia total
37	50	ND	ND	Luminal B	ND	ND	ND	ND
38	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
39	30	N	N	Triplo Negativo	P	N	Ausente	Mastectomia total
40	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
41	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

42	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
43	25	N	N	HER2	ND	ND	ND	ND
44	25	P	P	Luminal B/HER2	ND	ND	ND	Nodulectomia
45	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
46	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Nodulectomia
47	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
48	60	P	P	HER2	P	P	Óssea, Fígado	Ausência de cirurgia
49	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
50	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
51	20	P	P	Luminal B	P	N	Ausente	Excisão local
52	ND	ND	ND	ND	N	P	ND	Excisão local
53	90	N	P	Basal-Like	ND	ND	ND	ND
54	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
55	ND	ND	ND	ND	N	N	Ausente	Excisão local
56	35	P	P	Luminal B/HER2	ND	ND	ND	ND
57	10	P	P	ND	ND	ND	ND	Quadrantectomia
58	ND	ND	ND	ND	N	N	Ausente	ND
59	ND	ND	ND	ND	P	P	Óssea, Pulmão	Mastectomia total
60	5	P	P	Luminal A	N	ND	ND	Quadrantectomia
61	25	P	P	Luminal B	ND	ND	ND	ND
62	85	ND	ND	Luminal B	ND	ND	ND	ND
63	65	ND	ND	Triplo Negativo	P	N	Ausente	Mastectomia total

64	20	P	P	Luminal B	ND	N	Ausente	Quadrantectomia
65	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
66	10	P	P	Luminal A	P	N	Ausente	Quadrantectomia
67	35	P	P	Luminal B	ND	ND	ND	ND
68	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
69	25	P	P	Luminal B	ND	ND	ND	ND
70	70	N	P	Basal-Like	ND	ND	ND	ND
71	5	ND	ND	Luminal A	ND	ND	ND	ND
72	ND	ND	ND	ND	P	ND	ND	ND
73	40	P	P	Luminal B	P	P	Fígado	Mastectomia total
74	35	P	P	Luminal B	P	ND	ND	ND
75	ND	ND	ND	ND	P	ND	ND	ND
76	90	N	P	Basal-Like	ND	ND	ND	ND
77	ND	ND	ND	Triplo Negativo	P	P	Pulmão	Mastectomia total
78	30	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
79	15	P	P	Luminal B/HER2	ND	ND	ND	ND
80	15	P	P	Luminal B/HER2	P	P	Óssea	Mastectomia total
81	ND	ND	ND	ND	P	ND	ND	ND
82	25	ND	ND	Luminal B	ND	P	Fígado	Quadrantectomia
83	15	P	P	Luminal B	P	ND	ND	Quadrantectomia
84	60	P	P	HER2	ND	ND	ND	ND
85	20	P	P	HER2	ND	ND	ND	ND

86	30	P	P	Luminal B	P	N	Ausente	Mastectomia total
87	60	P	P	Luminal B/HER2	N	ND	ND	ND
88	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
89	50	ND	ND	Luminal B	ND	ND	ND	ND
90	10	P	P	HER2	ND	ND	ND	ND
91	20	P	P	Luminal B/HER2	P	P	Óssea	Mastectomia total
92	5	P	P	Luminal A	ND	ND	ND	ND
93	25	P	P	Luminal B	ND	ND	ND	ND
94	15	ND	ND	Luminal B	P	P	Óssea, Linfonodos não regionais, Fígado, Cérebro	Mastectomia total
95	20	N	P	Basal-Like	P	ND	ND	ND
96	20	P	P	Luminal B	ND	ND	ND	ND
97	80	ND	ND	Luminal B	ND	ND	ND	ND
98	5	P	P	ND	ND	ND	ND	ND
99	10	P	P	Luminal B/HER2	N	N	Ausente	Excisão local
100	10	P	P	ND	ND	ND	ND	ND
101	75	ND	ND	Luminal B/HER2	ND	ND	ND	ND
102	20	P	P	Luminal B/HER2	N	ND	ND	ND
103	45	ND	ND	Triplo Negativo	P	ND	ND	ND
104	45	ND	ND	Luminal B	ND	ND	ND	ND
105	20	N	P	Basal-Like	N	ND	ND	Mastectomia total
106	90	ND	ND	Triplo Negativo	ND	ND	ND	ND

107	40	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
108	ND	P	P	Basal-Like	ND	ND	ND	ND
109	5	P	N	Luminal A	ND	ND	ND	ND
110	25	P	P	Luminal B	ND	ND	ND	ND
111	ND	ND	ND	ND	P	ND	ND	ND
112	ND	P	N	Basal-Like	P	ND	ND	ND
113	10	P	P	Luminal A	ND	ND	ND	ND
114	20	P	P	Luminal B	ND	ND	ND	ND
115	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
116	40	ND	ND	ND	P	ND	ND	ND
117	20	ND	ND	Triplo Negativo	N	N	Ausente	Mastectomia total
118	40	ND	ND	Luminal B	N	P	Pulmão	Mastectomia total
119	70	N	P	Basal-Like	ND	ND	ND	ND
120	80	N	N	Triplo Negativo	ND	ND	ND	ND
121	ND	ND	ND	ND	P	P	Óssea	Mastectomia total
122	40	N	N	Triplo Negativo	ND	ND	ND	ND
123	5	P	P	Luminal A	N	ND	ND	ND
124	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
125	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
126	50	ND	ND	Luminal B	ND	ND	ND	ND
127	ND	ND	ND	ND	N	N	Ausente	Mastectomia total
128	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

129	ND	ND	ND	ND	P	P	Óssea	Mastectomia total
130	20	N	P	ND	ND	ND	ND	ND
131	50	ND	ND	HER2	ND	ND	ND	ND
132	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
133	20	N	N	Triplo Negativo	ND	ND	ND	ND
134	30	P	P	Luminal B/HER2	ND	ND	ND	ND
135	30	ND	ND	Luminal B	ND	ND	ND	ND
136	5	P	P	Luminal A	ND	ND	ND	ND
137	15	P	P	HER2	P	N	Ausente	Excisão local
138	ND	ND	ND	ND	N	ND	ND	ND
139	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
140	30	ND	ND	Luminal B	N	N	Ausente	Nodulesctomia (com margem comprometida) e posterior mastectomia total
141	60	ND	ND	Luminal B	ND	ND	ND	ND
142	15	P	P	Basal-Like	P	ND	ND	ND
143	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
144	10	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
145	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
146	5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
147	50	ND	ND	Triplo Negativo	P	P	Óssea, Linfonodos não regionais, Cérebro	ND
148	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
149	ND	ND	ND	ND	ND	P	Fígado, Cérebro	Ausência de cirurgia

Paciente	Retirada de Linfonodos	Quimioterapia	Esquema
1	ND	ND	ND
2	Sentinela	Sim	ACTH e Tamoxifeno.
3	Axilares	Sim	8 ciclos: AC (4) + Docetaxel (4) / Herceptin por 1 ano
4	Axilares	Sim	4 ciclos - AC – neoadjuvante. TAXOL – adjuvante.
5	Sentinela	ND	ND
6	ND	ND	ND
7	ND	ND	ND
8	ND	ND	ND
9	ND	ND	ND
10	Axilares	Sim	QT convencional (6 ciclos) + Herceptin
11	Axilares	Sim	6x FEC pré-cirurgia (excelente resposta clínica) e 3x TAC
12	ND	ND	ND
13	NÃO	Sim	6 ciclos de FAC. Herceptin. Tamoxifeno.
14	Axilares	ND	ND
15	Não	Sim	Paclitaxel semanal (1 ciclo), Docetaxel (1 ciclo), FAC (2 ciclos)
16	Axilares	ND	ND
17	Axilares	Sim	6 ciclos: Taxotere + Carboplatina + Herceptin
18	Axilares	ND	ND
19	Axilares	ND	ND
20	ND	ND	ND
21	ND	ND	ND

22	Axilares	Sim	8 ciclos: 4AC+ 4T
23	ND	ND	ND
24	Axilares	Sim	8 ciclos de Paclitaxel (semanais) sem regressão do tumor. Químio adjuvante (pós-op): Herceptin.
25	ND	ND	ND
26	Axilares	Sim	4 ciclos de AC + 4 ciclos de docetaxel
27	ND	ND	ND
28	Axilares	ND	ND
29	Axilares	Sim	6 ciclos de FAC adjuvante, Capecitabina 6 ciclos paliativa. Tamoxifeno, Taxol, ooforectomia e anastrozol
30	ND	ND	ND
31	Axilares	Sim	4 ciclos de Doxorrubicina e Ciclofosfamida seguido de 12 semanas de Taxol
32	ND	ND	ND
33	ND	ND	ND
34	Sentinela	Sim	1o e 2o: ciclos A 60mg/m ³ - 85mg; C 600mg/m ³ - 850 mg. 3o e 4o: ciclos A - 75mg; C - 750 mg.
35	ND	ND	ND
36	Sentinela	Sim	8 ciclos (esquema não disponível)
37	ND	ND	ND
38	ND	ND	ND
39	Axilares	Sim	3 ciclos - AC – neoadjuvante. Taxol – adjuvante. TNM (desde de outubro de 2009).
40	ND	ND	ND
41	ND	ND	ND
42	ND	ND	ND
43	ND	ND	ND

44	ND	Não	ND
45	ND	ND	ND
46	Não	ND	ND
47	ND	ND	ND
48	Axilares	Sim	8x FAC + bifosfonato + Herceptin 4x Paclitaxel/CTX + Bifosfonato + Herceptin 2x CMF + bifosfonato
49	ND	ND	ND
50	Sentinela	ND	ND
51	Axilares	Sim	16 ciclos. Esquemas usados: 04 ciclos de Adriamicina e Ciclofosfamida, 12 de Taxol semanal.
52	Sentinela	Sim	4 ciclos de Taxotere (docetaxel) e ciclofosfamida
53	ND	ND	ND
54	ND	ND	ND
55	Sentinela	Sim	8 ciclos (4xAC + 4xT) seguido de 18 ciclos Herceptin. AC (doxorubicina mais ciclofosfamida) seguido de Paclitaxel, mais Herceptin 18 ciclos
56	ND	ND	ND
57	Sentinela	SimSim	18 ciclos (aplicações mensais) de Herceptin
58	Sentinela	Sim	6 ciclos: 1 AC + 3 Docetaxel + 2 FEC 90. Endocrinoterapia: em uso atual de Tamoxifeno.
59	Axilares	Sim	Inúmeros ciclos de AC, Herceptin + Hormonioterapia (Tam + Z), Taxotere/Carboplatina/Herceptin.
60	Sentinela e parassentinela	Não	fez só hormonioterapia: 5 zoladex (análogo lhrh) + Tamoxifeno + zometa (pela osteopenia)
61	ND	ND	ND
62	ND	ND	ND
63	Axilares	Sim	8 ciclos de CMF
64	Axilares	Sim	ND

65	ND	ND	ND
66	Axilares	Sim	8 ciclos neoadjuvantes (4 EC + 4 T)
67	ND	ND	ND
68	ND	ND	ND
69	ND	ND	ND
70	ND	ND	ND
71	ND	ND	ND
72	Axilares	ND	ND
73	Axilares	Sim	4 ciclos ACT (21/01/2008 a 03/04/2008). TAXOL (05/05/2008 a 24/09/2009). Arimedex (21/12/2009 a 15/12/2010). Navelbine (pós-cirurgia; 16/02/2011)
74	Axilares	ND	ND
75	Axilares	ND	ND
76	ND	ND	ND
77	Axilares	ND	ND
78	ND	ND	ND
79	ND	ND	ND
80	Axilares	Sim	8 ciclos (AC + TAXOL). AC neoadjuvante (julho a agosto/2007). TAXOL adjuvante (setembro/2007 a maio/2008). Navelbine (maio/2008). Pamidronato.(junho/2008). Xeloda (outubro a dezembro/2008). Gemzar (janeiro/2009).
81	Axilares	ND	ND
82	ND	ND	ND
83	Axilares	Sim	4 ciclos AC + 4 ciclos Taxol. Tamoxifeno de 08/2007 até 2012 . Ooforectomia bilateral em 10/2007.
84	ND	ND	ND
85	ND	ND	ND

86	Axilares	Sim	4 ciclos - AC – neoadjuvante. 4 ciclos TAXOL – adjuvante (até novembro 2007). TMX adjuvante (desde janeiro de 2008).
87	Axilares	ND	ND
88	ND	ND	ND
89	ND	ND	ND
90	ND	ND	ND
91	Axilares	Sim	Mastectomia em 24/11/2006. TAMOXIFENO – março de 2008 a dezembro de 2011. Arimedex (16/12/2011). Taxol e Gemzar (12/03/2012). Xelodia (26/07/2012).
92	ND	ND	ND
93	ND	ND	ND
94	Axilares	Sim	4 ciclos de Doxorrubicina e Docetaxel. 6 ciclos de Navelbine, adriamicina +RT. Zolates 3,6- 08/11/2007 a 07/2012 .
95	Axilares	ND	ND
96	ND	ND	ND
97	ND	ND	ND
98	ND	ND	ND
99	Sentinela	Sim	6 ciclos: FEC (convenio não autorizou taxano). Herceptin 12 Aplicações.
100	ND	ND	ND
101	ND	ND	ND
102	Sentinela	ND	ND
103	Axilares	ND	ND
104	ND	ND	ND
105	Axilares	Sim	3 ciclos (realizado com o diagnóstico da biópsia de mama no período de 20/12/2005 a 02/02/2006). 2 ciclos (realizado com o diagnóstico na mastectomia no período de 27/04/2006 a 24/05/2006). FAC – Finalidade adjuvante.

106	ND	ND	ND
107	ND	ND	ND
108	ND	ND	ND
109	ND	ND	ND
110	ND	ND	ND
111	ND	ND	ND
112	Axilares	Sim	6 FAC / 8CMF /USOU TAMOXIFENO
113	ND	ND	ND
114	ND	ND	ND
115	ND	ND	ND
116	Axilares	ND	ND
117	Sentinela	Não	-
118	Sentinela	Sim	6 ciclos de adriblastina + ciclofosfamida. 1a recidiva (junho/2008): local (6 ciclos de TC). Segunda recidiva: março/2011: local + sistêmica (pulmão): paclitaxel semanal 6 meses, atualmente hormonioterapia.
119	ND	ND	ND
120	ND	ND	ND
121	Axilares	Sim	AT por 08 ciclos (02/06/05 a 07/11/05); Tamoxifeno (11/05/05 a 10/06/06); Zoladex (19/09/06 a 07/03/07); Femara (setembro/2006 a março/2007); Zometa (10/01/06 a 11/10/07); Gemzar e Cisplatina (09/03/07 a 18/09/07); Faslodex (11/10/07); Xeloda (23/10/07).
122	ND	ND	ND
123	Sentinela	ND	ND
124	ND	ND	ND
125	ND	ND	ND
126	ND	ND	ND

127	Axilares	Sim	6 ciclos adriamicina e taxotere, mastectomia direita em 21/01/2011, resposta patológica completa. Aromasin Vo adjuvante de 10/2005 até 10/2010.
128	ND	ND	ND
129	Axilares	Sim	6 ciclos adjuvante // 9 1a linha // 7 2a linha. Esquemas: FAC, Taxotene, NUB + Gemzar.
130	ND	ND	ND
131	ND	ND	ND
132	ND	ND	ND
133	ND	ND	ND
134	ND	ND	ND
135	ND	ND	ND
136	ND	ND	ND
137	Axilares	Sim	FAC (6 ciclos)
138	ND	ND	ND
139	ND	ND	ND
140	Sentinela	Sim	CMF (6 ciclos).
141	ND	ND	ND
142	Axilares	Sim	ND
143	ND	ND	ND
144	ND	ND	ND
145	ND	ND	ND
146	ND	ND	ND
147	Axilares	Sim	4 AC + 4 T

148	ND	ND	ND
149	Não	Sim	Paclitaxel + carboplatina + herceptin

Paciente	QT Neoadjuvante	Herceptin	Tempo em remissão (meses)	Radioterapia	Dados de seguimento	Tempo de seguimento (meses)
1	ND	-	ND	ND	ND	ND
2	Não	Sim	26	Sim	Vivo sem tumor	14
3	ND	Sim	17	Sim	Vivo sem tumor	19
4	Sim	-	ND	Sim	Óbito relacionado ao tumor	19
5	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6	ND	-	ND	ND	ND	ND
7	ND	-	ND	ND	ND	ND
8	ND	ND	ND	ND	ND	ND
9	ND	ND	ND	ND	ND	ND
10	ND	Sim	24	Sim	Vivo sem tumor	24
11	Sim	-	11	Sim	Vivo com recorrência local	ND
12	ND	ND	ND	ND	ND	ND
13	ND	Sim	ND	Sim	Vivo sem tumor	22
14	ND	ND	ND	ND	ND	ND
15	Não	Não	ND	Sim	Óbito relacionado ao tumor	ND
16	ND	ND	ND	ND	ND	ND
17	Não	Sim	26	Sim	Vivo sem tumor	26
18	ND	-	ND	ND	ND	ND
19	Sim	-	ND	Sim	Vivo sem tumor	ND
20	ND	-	ND	ND	ND	ND
21	ND	-	ND	ND	ND	ND

22	Sim	-	12	Sim	Vivo com metástase à distância	12
23	ND	-	ND	ND	ND	ND
24	Sim	Sim	Sem remissão	Sim	Óbito relacionado ao tumor	20
25	ND	-	ND	ND	ND	ND
26	Sim	-	ND	Sim	Vivo sem tumor	ND
27	ND	-	ND	ND	ND	ND
28	ND	-	ND	ND	ND	ND
29	Não	-	ND	Sim	Vivo com metástase à distância	ND
30	ND	ND	ND	ND	ND	ND
31	Não	-	26	Sim	Vivo com metástase à distância	44
32	ND	ND	ND	ND	ND	ND
33	ND	-	ND	ND	ND	ND
34	ND	-	6	Não	Vivo sem tumor	6
35	ND	ND	ND	ND	ND	ND
36	ND	ND	7	Sim	Vivo sem tumor	7
37	ND	-	ND	ND	ND	ND
38	ND	-	ND	ND	ND	ND
39	Sim	-	ND	Sim	Vivo sem tumor	36
40	ND	-	ND	ND	ND	ND
41	ND	ND	ND	ND	ND	ND
42	ND	ND	ND	ND	ND	ND
43	ND	ND	ND	ND	ND	ND

44	Não	ND	ND	ND	ND	ND
45	ND	ND	ND	ND	ND	ND
46	ND	ND	ND	ND	ND	ND
47	ND	ND	ND	ND	ND	ND
48	Sim	Sim	Sem remissão	Não	Óbito relacionado ao tumor	18
49	ND	ND	ND	ND	ND	ND
50	ND	ND	ND	ND	ND	ND
51	Não	-	ND	Sim	Vivo sem tumor	41
52	ND	-	42	Sim	Vivo com metástase à distância	51
53	ND	-	ND	ND	ND	ND
54	ND	-	ND	ND	ND	ND
55	Não	Sim	52 meses	Sim	Vivo sem tumor	52
56	ND	ND	ND	ND	ND	ND
57	ND	ND	ND	ND	ND	ND
58	Não	-	ND	Sim	Vivo sem tumor	56
59	Sim	Sim	13	Sim	Óbito relacionado ao tumor	12
60	Não	-	ND	Sim	Vivo sem tumor	61
61	ND	-	ND	ND	ND	ND
62	ND	-	ND	ND	ND	ND
63	ND	-	132	Sim	Vivo sem tumor	131
64	ND	-	ND	Sim	Vivo sem tumor	60
65	ND	ND	ND	ND	ND	ND

66	Sim	-	52	Sim	Vivo sem tumor	59
67	ND	-	ND	ND	ND	ND
68	ND	-	ND	ND	ND	ND
69	ND	-	ND	ND	ND	ND
70	ND	-	ND	ND	ND	ND
71	ND	-	ND	ND	ND	ND
72	ND	-	ND	ND	Óbito relacionado ao tumor	ND
73	Não	-	ND	Sim	Óbito relacionado ao tumor	41
74	ND	-	ND	ND	ND	ND
75	ND	ND	ND	ND	ND	ND
76	ND	-	ND	ND	ND	ND
77	Não	-	ND	ND	ND	ND
78	ND	ND	ND	ND	ND	ND
79	ND	ND	ND	ND	ND	ND
80	Sim	Não	ND	Sim	Vivo com metástase à distância	21
81	ND	ND	ND	ND	ND	ND
82	ND	-	ND	ND	Óbito relacionado ao tumor	ND
83	Não	-	ND	Sim	Vivo sem tumor	66
84	ND	ND	ND	ND	ND	ND
85	ND	ND	ND	ND	ND	ND
86	Sim	-	ND	Sim	Vivo com recorrência local	71
87	ND	ND	ND	ND	ND	ND

88	ND	ND	ND	ND	ND	ND
89	ND	-	ND	ND	ND	ND
90	ND	ND	ND	ND	ND	ND
91	Não	Não	ND	Sim	Óbito relacionado ao tumor	73
92	ND	-	ND	ND	ND	ND
93	ND	-	ND	ND	ND	ND
94	ND	-	24	Sim	Óbito relacionado ao tumor	64
95	ND	-	ND	ND	ND	ND
96	ND	-	ND	ND	ND	ND
97	ND	-	ND	ND	ND	ND
98	ND	ND	ND	ND	ND	ND
99	ND	Sim	ND	Sim	Vivo sem tumor	82
100	ND	ND	ND	ND	ND	ND
101	ND	ND	ND	ND	ND	ND
102	ND	ND	ND	ND	ND	ND
103	ND	-	ND	ND	ND	ND
104	ND	-	ND	ND	ND	ND
105	Sim	-	ND	Não	ND	ND
106	ND	-	ND	ND	ND	ND
107	ND	ND	ND	ND	ND	ND
108	ND	-	ND	ND	ND	ND
109	ND	-	ND	ND	ND	ND

110	ND	-	ND	ND	ND	ND
111	ND	-	ND	ND	ND	ND
112	ND	-	25	Não	Óbito relacionado ao tumor	25
113	ND	-	ND	ND	ND	ND
114	ND	-	ND	ND	ND	ND
115	ND	-	ND	ND	ND	ND
116	ND	ND	ND	ND	ND	ND
117	ND	-	ND	Não	Vivo sem tumor	92
118	Não	-	60	Sim	Vivo com metástase à distância	124
119	ND	-	ND	ND	ND	ND
120	ND	-	ND	ND	ND	ND
121	Sim	-	13	Sim	Óbito relacionado ao tumor	28
122	ND	-	ND	ND	ND	ND
123	ND	-	ND	ND	ND	ND
124	ND	-	ND	ND	ND	ND
125	ND	-	ND	ND	ND	ND
126	ND	-	ND	ND	ND	ND
127	Sim	-	36	Não	Vivo sem tumor	65
128	ND	-	ND	ND	ND	ND
129	Não	-	ND	Sim	Óbito relacionado ao tumor	ND
130	ND	ND	ND	ND	ND	ND
131	ND	ND	ND	ND	ND	ND

132	ND	ND	ND	ND	ND	ND
133	ND	-	ND	ND	ND	ND
134	ND	ND	ND	ND	ND	ND
135	ND	-	ND	ND	ND	ND
136	ND	-	ND	ND	ND	ND
137	ND	Não	18	Sim	Óbito relacionado ao tumor	ND
138	ND	-	ND	ND	ND	ND
139	ND	ND	ND	ND	ND	ND
140	ND	-	ND	Não	Vivo sem tumor	21
141	ND	-	ND	ND	Vivo sem tumor	ND
142	ND	-	ND	ND	ND	ND
143	ND	ND	ND	ND	ND	ND
144	ND	ND	ND	ND	ND	ND
145	ND	-	ND	ND	ND	ND
146	ND	ND	ND	ND	ND	ND
147	ND	-	ND	Sim	Óbito relacionado ao tumor	ND
148	ND	ND	ND	ND	ND	ND
149	Sim	Sim	Sem remissão	Sim	Óbito relacionado ao tumor	10

ND (Não disponível); N (Negativo); P (Positivo); ACTH (Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Taxol e Herceptin); AC (Doxorrubicina e Ciclofosfamida); FEC (fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida); TAC (Taxol, Doxorrubicina e Ciclofosfamida); FAC (Fluorouracil, Doxorrubicina e Ciclofosfamida); CMF (Ciclofosfamida, Metotrexato and Fluorouracil).

Apêndice 3 – Artigo Publicado (Breast Cancer in Very Young Woman).

ARTICLE IN PRESS

The Breast xxx (2015) 1–7

ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

The Breast

journal homepage: www.elsevier.com/brst

Original article

Breast cancer in very young women: Clinicopathological study of 149 patients ≤25 years old

Rafael de Deus Moura ^{a, b}, Filomena M. Carvalho ^b, Carlos E. Bacchi ^{a, b, *}

^a Bacchi Lab/Consultoria em Patologia, Botucatu, SP, Brazil
^b Department of Pathology of Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:
 Received 12 October 2014
 Received in revised form 9 February 2015
 Accepted 8 April 2015
 Available online xxx

Keywords:
 Breast cancer
 Very young
 Immunohistochemistry

ABSTRACT

Background: Breast cancer in young women has different clinical and pathologic features and a more aggressive biological behavior when compared to breast cancers in older women. However, information is limited to the group of very young women (≤25 years).

Objectives: The aim of the present study was to investigate the pathological characteristics of breast cancer in 149 Brazilian women who were ≤25 years old at the time of breast cancer diagnosis.

Materials and methods: Tumor samples diagnosed between 2003 and 2009 were analyzed from the archives of the Bacchi Laboratory.

Results: In our series of 149 Brazilian women ≤25 years, 8.7% presented with in situ disease only. Of 136 invasive carcinomas, 91.9% were of the ductal type and 45.6% were of histological grade III. Overall, estrogen receptor (ER) was positive in 59.6% cases, and HER2 overexpression was detected in 32.8%. We also found a low prevalence of Luminal A cases and a high prevalence of Triple Negative cases. Statistical analysis showed that HER2 and basal-like groups had a lower overall survival expectation. Follow-up data showed high frequencies of regional lymph node metastasis, distant metastasis, and tumor-related deaths.

Conclusion: The present study represents the largest series of breast cancer arising in women ≤25 years and establishes the main clinical, pathological, immunohistochemical and follow-up features of this population.

© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Breast cancer is the most frequent cancer in women worldwide and is second in incidence only to skin cancer. Incidence rates are higher in more developed regions of the world in comparison with developing regions, and they vary from 27 per 100,000 women in Middle Africa to 96 per 100,000 women in Western Europe [1]. In the United States of America (USA), the incidence rate of breast cancer decreased between 1999 and 2005 (by 2% per year) and has remained stable from 2005 to 2009 [2]. In contrast, the incidence of metastatic breast cancer in women younger than age 40 has been increasing in the USA. The increase in metastatic disease in young women was shown to be independent of race and ethnicity but was more pronounced in non-Hispanic white and African-American

patients and in women with estrogen receptor (ER)-positive tumors. Importantly, no trend for decelerating was observed [3]. In Geneva, Switzerland, breast cancer incidence in women <40 years old doubled between 1995 and 2004. Of note, the mean annual increase was much higher in the last three years of the study [4]. Similar trend was also observed Spain [5] and Netherland [6].

Approximately 15% of women diagnosed with breast cancer are in the reproductive age group and, according to the latest National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database, in the USA, 1.8% of all breast cancers occur in women younger than 35 years of age [2,7]. Breast cancer is the leading cause of cancer death for women between 20 and 39 years old in the USA [2]. At a young age, breast cancers have a more aggressive biological behavior and have been correlated with larger tumor sizes, less hormone positive tumors, higher grade tumors, more frequent metastases to lymph nodes and inferior survival when compared to breast cancers in older women [8–10]. The observed difference in prognosis may be related to differences in the biology of breast cancer in younger patients [11]. In the group of young

* Corresponding author. Rua Leônidas Cardoso 739, Botucatu, SP 18602-010, Brazil. Tel.: +55 14 31125900; fax: +55 14 31125920.
 E-mail address: bacchi@comsat.com.br (C.E. Bacchi).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2015.04.002>
 0960-9776/© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

ARTICLE IN PRESS

2

R. de Deus Moura et al. / The Breast xxx (2015) 1–7

patients (≤ 35 years), the risk of death rises by 5% for every 1-year reduction in age, highlighting the importance of studying breast cancer at an even younger age.

Studies of breast cancer occurring in very young women (≤ 25 years) are scarce, making it difficult to estimate incidence rates [12]. Data from the SEER database collected between 2006 and 2010 indicate that the age-adjusted incidence rate of breast cancer in white females is 0.2 in 15–19 year olds and 1.6 per 100,000 persons per year for 20–24 year olds. With respect to the proportion of breast cancer cases in very young patients when compared to the entire population of breast cancer patients, in Japan and England only 0.09% of breast cancers diagnosed corresponds to women < 25 years old [14,15].

Although there are a considerable number of studies regarding breast cancer in women ≤ 35 years old, information is limited in younger women (≤ 25 years). The aim of the present study was to investigate the pathological characteristics of breast cancer in 149 Brazilian women who were ≤ 25 years old at the time of breast cancer diagnosis.

Materials and methods

Study patients

Between 2003 and 2012, 149 tumor samples from patients 25 years and younger with the diagnosis of breast cancer were analyzed from the archives of the Consultoria em Patologia, a large anatomic pathology reference laboratory located in the city of Botucatu, State of São Paulo, Brazil. This laboratory evaluates more than 6000 cases of breast cancer per year, usually received for the study of prognostic and predictive markers. All samples were reviewed and classified according to histological type, histological grading, and the presence of an *in situ* carcinoma component. These cases originated from the following geographic regions of Brazil: Southeast (72 cases; 48.3%), South (31 cases; 20.8%), Northeast (25 cases; 16.8%), North (13 cases; 8.7%) and Central-West (8 cases; 5.4%). Follow-up and treatment data were obtained by sending questionnaires to patients' physicians and from the original pathology reports. Survival data were obtained for 46 cases, with a median follow-up of 39 months (range 6–131). The final diagnosis in all cases was reached through the analysis of whole histological sections from the original paraffin block stained with hematoxylin-eosin and through the interpretation of immunostaining of the tissue microarray sections and/or immunohistochemistry analysis performed on histological sections of the native paraffin block. This study was approved by the Scientific Committee of the Department of Pathology of Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo and by the Ethical Committee for Research Projects of the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq; protocol number: 236/11). Because the study was retrospective, informed patient consent was waived; however, all forms of patient identification were protected.

Tissue microarray (TMA) blocks and immunohistochemistry analysis

Tissue microarray of 66 cases was constructed as described elsewhere [16]. Histological sections from the TMA or the original blocks were stained for ER, progesterone receptor (PR), HER2, Ki-67 antigen, epidermal growth factor receptor (EGFR) and cytokeratin 5/6 (CK5/6). The sources and dilutions of these antibodies and epitope retrieval methods are listed in Table 1. Bound antibodies were detected using Envision™ mouse or rabbit (Dako, Carpinteria, CA, USA) secondary antibodies after a 45 min incubation at room temperature. Positive immunohistochemistry staining for the nuclear localization of ER, PR and Ki-67, cytoplasmic localization of CK5/6 and membrane-associated staining of EGFR were assessed. For HER2 assessment, samples were considered positive if they scored 3+ according to the guidelines of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the College of American Pathologists (CAP). For cases with a 2+ score for HER2, each sample was further assayed using fluorescence *in situ* hybridization (FISH) and were only considered positive if the ratio of HER2 signal to CEP17 was ≥ 2.0 [17]. Approximation of the molecular classification of samples using the panel of antibodies mentioned above was performed according to modified 12th St Gallen subtype classification [18], described in Table 2.

Statistical methods

Association between variables was tested with chi-square statistics calculated using the maximum likelihood ratio. Molecular class and mean tumor size were compared using an ANOVA table. Bonferroni's method was applied to identify which classes differed from others. Lifespan tables were performed to apply methods to obtain survival curves. Survival curves were estimated by the Kaplan–Meier method, using a Breslow test to analyze the significant differences between the groups' curves. The significance level used in this study was 5% and all p-values were calculated and presented in the text.

Results

Clinical and pathological features

From a total of 39,210 breast cancer cases diagnosed at our Institution between 2003 and 2012, 149 patients age 25 years or younger were selected, corresponding to 0.4% of all breast cancers. Among patients in this age group, the median age was 24 years (range 7–25). The median age of all breast cancer cases from the total number of cases during the same period of time was 54 years. It must be emphasized, however, that this high proportion of breast cancer in very young patients may be related to a selection bias, as this laboratory is a reference center for pathology services, general second opinions and immunohistochemical studies to private, public and academic institutions from all Brazilian geographic

Table 1
Details of immunohistochemical analyses.

Primary antibody to	Clone/Source	Dilution	Epitope retrieval method
Estrogen receptor (ER)	R: SP1/Thermo Scientific	1:500	Pressure cooker, 9 min
Progesterone receptor (PR)	M: PgR36/Thermo Scientific	1:1000	Pressure cooker, 9 min
HER2	R: SP3/Thermo Scientific	1:100	Microwave oven, 15 min
Ki-67 antigen	M: MIB1/Dako	1:600	Pressure cooker, 8 min
Epidermal growth factor receptor (EGFR)	M: 31G7/Zymed	1:200	0.1% Pronase, RT, 15 min
Basal cytokeratin 5/6 (CK5/6)	M: D5/16B4/Dako	1:100	Microwave oven, 15 min

Pressure cooker: citrate buffer (pH 6) (Tender Cooker, Nordic Wave, USA). Microwave: citrate buffer (pH 6), 15 min (Electrolux, 900 W); R: rabbit monoclonal antibody; M: mouse monoclonal antibody; RT: room temperature; Thermo Scientific: Fremont, CA, USA; Dako, Carpinteria, CA, USA; Zymed: San Francisco, CA, USA.

Please cite this article in press as: de Deus Moura R, et al., Breast cancer in very young women: Clinicopathological study of 149 patients ≤ 25 years old, The Breast (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2015.04.002>

ARTICLE IN PRESS

R. de Deus Moura et al. / The Breast xxx (2015) 1–7

3

Table 2

Criteria used for the approximation of molecular classification according to the immunohistochemistry panel.

Molecular subtype	Immunohistochemical profile			
	ER and/or PR	HER2	Ki-67	CK5/6 and/or EGFR
Luminal A	+	–	<14%	+/-
Luminal B/HER2-	+	–	>14%	+/-
HER2	–	+	Any	+/-
Luminal B/HER2+	+	+	Any	+/-
Basal-like	–	–	Any	+
Triple negative	–	–	Any	–

Abbreviations: ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor; CK, cytokeratin; EGFR, epidermal growth factor receptor. Modified from 12th St Gallen subtype classification [18].

regions. On the other hand, the sample of patients in this study is very representative of the Brazilian population and included cases from the federal district plus 23 of the 26 Brazilian States and from 58 different cities.

Table 3 shows the main clinicopathological features of breast cancer in this cohort. Pregnancy history was obtained for 20 patients. Nine patients developed breast cancer after pregnancy and

Table 3

Clinicopathological characteristics of breast cancer in very young women (<25 years).

Variable	N (%)
Pregnancy history (N = 20)	
Pregnancy before cancer diagnosis	9 (45.0)
Negative history for pregnancy	11 (55.0)
Family history of breast cancer (N = 18)	
Breast cancer in mother or sister	2 (11.1)
Breast cancer in other family members	2 (11.1)
Negative	14 (77.8)
Histological subtypes (N = 149)	
In situ ductal carcinoma ^a	11 (7.4)
In situ lobular carcinoma ^b	2 (1.3)
Invasive ductal carcinoma	125 (83.9)
Invasive carcinoma with medullary features	4 (2.7)
Other invasive carcinoma subtypes ^c	7 (4.7)
Nottingham histologic grade (N = 136)	
Grade I	15 (11.0)
Grade II	59 (43.4)
Grade III	62 (45.6)
Tumor size (N = 68)	
<2 cm	21 (30.9)
>2 cm and <5 cm	30 (44.1)
>5 cm	17 (25.0)
Molecular classification (N = 96)	
Luminal A	8 (8.3)
Luminal B/HER2-	32 (33.3)
HER2	11 (11.5)
Luminal B/HER2+	19 (19.8)
Basal-like	11 (11.5)
Triple negative	15 (15.6)
Estrogen receptor (N = 104)	
Positive	62 (59.6)
Negative	42 (40.4)
HER2 (N = 131) ^d	
Positive	43 (32.8)
Negative	88 (67.2)
Surgical treatment ^e (N = 45)	
Total mastectomy	30 (66.7)
BCT	12 (26.7)
No surgical procedure	3 (6.7)
Chemotherapy (N = 46)	
Yes	43 (93.5)
No	3 (6.5)
Neoadjuvant therapy (N = 31)	
Yes	16 (51.6)
No (only adjuvant therapy)	15 (48.4)

Table 3 (continued)

Variable	N (%)
Chemotherapy regimens (N = 38)	
Taxane-plus-anthracycline-based	21 (55.3)
Anthracycline-based	5 (13.2)
Taxane-based	4 (10.5)
CMF-based	2 (5.3)
Other	6 (15.8)
Anti-HER2 therapy (N = 15)	
Yes	11 (73.3)
No	4 (26.7)
Radiotherapy (N = 44)	
Yes	37 (84.1)
No	7 (15.9)
Lymph nodes status (N = 60)	
No metastasis	23 (38.3)
Presence of metastasis	37 (61.7)
Distant metastasis (N = 41)	
Absent	21 (51.2)
Present	20 (48.8)
Bones	10 (24.4)
Brain	7 (17.1)
Liver	7 (17.1)
Lung	4 (9.8)
Other ^f	3 (7.3)
Follow-up data (N = 46)	
Alive without tumor	23 (50.0)
Alive with local recurrence	2 (4.3)
Alive with distant metastasis	5 (10.9)
Tumor-related death	16 (34.7)

^a Absence of infiltrating carcinoma.^b Other invasive carcinoma types include apocrine, in situ ductal carcinoma with microinvasion, lobular, metaplastic, mucinous, mixed mucinous and lobular and secretory (one case for each of these types).^c By immunohistochemistry or FISH.^d Total Mastectomy: removal of all breast tissue, generally including the nipple and areola; BCT (breast conserving therapy): includes "partial mastectomies", "lumpectomies", and "quadrantectomies".^e Other includes non-regional lymph nodes (2 cases) and ignored.

11 patients had no history of pregnancy. All nine patients developed breast cancer after pregnancy. The following number of pregnancies were present as follows: one patient, 3 times, four patients, 2 times, two patients, 1 time, and in 2 cases we were unable to obtain the number of pregnancies. No woman was pregnant at the time of cancer diagnosis. We were able to obtain information about family history in 18 patients. Only two patients had a first-degree relative with breast cancer. Other two patients had other family members with breast cancer history (cousin and great-aunt).

The distribution of cases with in situ and invasive components was as follows: 8.7% (13/149) presented with in situ disease only (11 ductal in situ carcinomas (DCIS) and 2 lobular in situ carcinomas (LCIS)) and 91.3% (136/149) were invasive carcinomas. One hundred and twenty five of all invasive carcinomas were of the ductal type [91.9% (125/136) of all invasive carcinomas]. Sixty-two cases [45.6% (62/136) of all invasive carcinomas] were of histological grade III (Nottingham histologic score). Tumor size information was available in 68 invasive carcinomas and exhibited a median tumor size of 2.7 cm (range 0.3–11.0 cm).

Immunohistochemical findings and molecular subtypes

Approximation of molecular classification was completed in 96 infiltrating carcinomas with the following results: Luminal A: 8.3% (8/96), Luminal B/HER2-: 33.3% (32/96), HER2: 11.5% (11/96), Luminal B/HER2+: 19.8% (19/96), Basal-like: 11.5% (11/96) and Triple Negative: 15.6% (15/96). Overall, ER was positive in 59.6% (62/104) of cases, and HER2 overexpression (score 3+ and/or FISH ratio ≥ 2.0) was observed in 32.8% (43/131) of cases.

ARTICLE IN PRESS

4

R. de Deus Moura et al. / The Breast xxx (2015) 1–7

Treatment and follow-up

Data about surgical procedure was available in 45 cases of invasive carcinomas. Total mastectomy was the most common surgical procedure performed (66.7%; 30/45). Information about the patients receiving or not chemotherapy was collected from 46 patients. Forty-three of these patients received chemotherapy (93.5%; 43/46). The most common chemotherapy regimens included taxane-plus-anthracycline-based (55.3%; 21/38), anthracycline-based (13.2%; 5/38) [such as FAC (Fluorouracil, doxorubicin/adriamycin, cyclophosphamide; 3 patients), FEC (fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide; 1 patient) and 4AC (doxorubicin/adriamycin and cyclophosphamide; 1 patient)], taxane-based (10.5%; 4/38) and CMF-based [cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (5.3%; 2/38)] chemotherapy regimens. Neoadjuvant therapy data was obtained in 31 patients. In these patients, neoadjuvant therapy was administered to 51.6% (16/31). In HER2-positive tumors, anti-HER2 therapy information was available in 15 cases, being performed in 73.3% of those cases (11/15). Thirty-seven patients received radiotherapy (84.1%; 37/44 women with available data).

Follow-up information revealed that 37 patients developed axillary lymph node metastases (61.7%; 37/60 invasive carcinomas) and 20 (48.8%; 20/41 invasive carcinomas) developed distant metastatic disease. The most common metastatic sites were bones (24.4%; 10/41), brain (17.1%; 7/41), liver (17.5%; 7/41) and lung (9.8%; 4/41). Sixteen patients suffered tumor-related death (34.7%; 16/46), with a median follow-up of 39 months (range 6–131 months).

Tumor size was significantly larger for tumors associated with the molecular classification groups HER2 and Triple Negative ($p < 0.001$; Table 4). There was also a significant association between molecular classification and Nottingham histologic grade ($p < 0.001$; Table 5). However, we were not able to demonstrate significant association between molecular classification and axillary lymph node metastasis, distant metastasis and/or disease-related deaths. On the other hand, overall survival time differed significantly between groups. Statistical analysis using Breslow test to analyze the significant differences between the groups showed that HER2 and Basal-like group curves had an overall survival expectation of <24 months (Breslow = 22.16, $p < 0.001$; Table 6 and Fig. 1).

Discussion

Few studies in the literature have evaluated breast cancer in very young women (≤ 25 years) and the number of cases in those scarce studies was too low to draw definitive conclusions about pathological and immunohistochemical findings [12,19–22]. Because it seems that age plays a role in the biological behavior of breast cancer, we decided to study the pathological and immunohistochemical characteristics in a relatively large number of very young patients (≤ 25 years old) with breast cancer.

In relation to the pathological characteristics of the tumors found in very young patients, in our study, the median size of the tumors was 2.7 cm (range 0.3–11 cm), and 69.1% of tumors were larger than 2 cm; these results are similar to those obtained in other studies of the same age group [12,19–21,24]. In other studies involving women less than 35 years of age with breast cancer, the frequency of patients with tumors measuring > 2.0 cm varies between 47.9% and 84.3% [9,25–28]. In South Korea, Ahn et al. found that 65.9% (940/1427) of patients < 35 years old had tumors > 2.0 cm in comparison to 60.1% (5021/8359) of patients 35–50 years old with similar tumor sizes [29]. An important reason for the development of larger tumors in young patients is the lack of screening programs in that population. However, early detection may reduce tumor size at diagnosis, which could lead to a reduction in mortality in young women [30]. The Brazilian National Cancer Institute/Health Ministry recommends that clinical exams should only be performed in women older than 40 years and that mammography should be performed in women older than 50 years. Even for women that belong to high-risk groups for breast cancer, the recommendation is to begin screening in women ≥ 35 years old [31].

With respect to histological type and grade, we found that the vast majority of our cases were invasive ductal carcinomas [91.9% (125/136)] with the most prevalent histological grade being grade III [45.6% (62/136)]. Only one invasive carcinoma was of the lobular type (0.7%; 1/136). Our data are different when compared to the data obtained for the general population with breast cancer, that reveal a prevalence of invasive ductal carcinoma type in 56–80% of cases [32–34]. This higher frequency of the ductal type and lower frequency of the lobular type in young women has also been observed in other studies [16,28,35]. It has been shown previously that an association exists between young age and high histological grade [26–28,35,36]. Cancellato et al., studying patients < 35 years, found that very young women (< 25 years) have significantly higher prevalence of histological grade 3 tumors (81.8%) compared to patients 25–29 years (66.7%) and 30–34 years (56.5%) [22]. A genetic basis may account for the prevalence of high-grade tumors in young women. Germline mutations in *BRCA1* and *TP53* are associated with early-onset breast cancer and lead to an increased frequency of high-grade tumors [37].

In our study, 8.7% of patients presented with noninvasive-only carcinomas (11 DCIS and 2 LCIS). Similar results were obtained by Rosen et al. (8% of tumors: 10 DCIS and 2 LCIS) [38] and Kothari et al. (13%) [20]. In contrast, in the USA 64,640 new cases of in situ carcinomas (21.8% of all female breast cancers) are expected to have been diagnosed in 2013 [2]. In situ carcinoma is not frequently diagnosed in young women and, in the USA only 3% of the DCIS are diagnosed in patients younger than 40 years old [39]. This difference is related to mammographic screening and biopsy of suspicious lesions, which does not cover most of the young patients [40].

Estrogen receptor was expressed in 59.6% (62/104) of our cases. ER positivity is observed in lower frequency in the very young

Table 4
Relationship between tumor size and molecular groups.

Molecular classification	N	Average	Standard deviation	CI 95%		Minimum	Maximum
				LL	SL		
Luminal A	5	2.38	2.01	–0.11	4.87	0.8	5.80
Luminal B/HER2-	11	2.05	0.70	1.59	2.52	0.7	3.00
HER2	5	7.34	2.49	4.25	10.42	4.00	10.00
Luminal B/HER2+	11	2.45	1.35	1.54	3.35	0.9	5.20
Basal-like	5	2.78	1.71	0.65	4.91	0.3	5.00
Triple Negative	9	4.91	2.73	2.82	7.01	1.40	10.00
Total	46	3.40	2.45	2.67	4.12	0.3	10

Bonferroni method indicated significant differences between the average tumor sizes of the HER2 and Triple Negative groups and the other groups ($F = 8.006$, $p < 0.001$).

Please cite this article in press as: de Deus Moura R, et al., Breast cancer in very young women: Clinicopathological study of 149 patients ≤ 25 years old, The Breast (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2015.04.002>

ARTICLE IN PRESS

R. de Deus Moura et al. / The Breast xxx (2015) 1–7

5

Table 5
Relationship between histological grade and molecular groups.

Molecular classification		Nottingham histologic grade			Total
		I	II	III	
Luminal A	n	5	3	0	8
	%	62.5%	37.5%	0%	100%
Luminal B/HER2-	n	6	17	9	32
	%	18.8%	53.1%	28.1%	100%
HER2	n	1	7	3	11
	%	9.1%	63.6%	27.3%	100%
Luminal B/HER2+	n	1	8	10	19
	%	5.3%	42.1%	52.6%	100%
Basal-like	n	0	1	10	11
	%	0%	9.1%	90.9%	100%
Triple negative	n	0	4	11	15
	%	0%	26.7%	73.3%	100%
Total	N	13	40	43	96

A significant association was observed between molecular classification and Nottingham histologic grade ($\chi^2 = 40.496$, $p < 0.001$). The bold values indicates higher number of each grade in each group.

Table 6
Overall survival according to molecular groups.

Molecular classification	Overall survival time (months)	CI 95%
Luminal A	Not estimable	–
Luminal B/HER2-	99	[71–127]
HER2	20	[18–22]
Luminal B/HER2+	78	[71–84]
Basal-like	22	[16–28]
Triple Negative	Not estimable	–

Overall survival time differed significantly between groups (note disjunction confidence interval for groups HER2 and Basal-like). Overall survival time could not be estimated for luminal A and triple negative groups because >50% of patients remained alive during the follow-up period.

women when compared to older women [61.5% in ≤ 25 y versus 68% in 46–55 y versus 75% in 56–65 y] [20]. We found a very high frequency of HER2 overexpression in invasive carcinomas (32.8%; 43/131). Most of studies demonstrates lower frequencies of HER2 overexpression in older women when compared to younger patients [16,28,29,36,37,41,42]. Cancellato et al. found that HER2 overexpression is higher in younger patients than in older patients (21%

in <35 years versus 14.5% in >35 years) [28]. However, when the same authors compared 3 subgroups of young women (<25 years, 25–29 years and 30–34 years), they could not find significant differences in HER2 overexpression. One possible reason is the small number of patients <25 years (only 22 women) [22]. These data suggest that the HER2 gene may play an important role in a high number of cases of breast cancer in very young patients.

Cancellato et al. investigated the prognosis of young patients (below 35 years) in comparison with older premenopausal patients (aged 35–50) using an immunohistochemical classification [28]. Less tumors identified as Luminal A were found in the group of patients <35 years old (9.2% versus 21.2%) and more Triple Negative tumors (16.2% versus 7.5%) were found in this group when compared to older patients. In comparison, our results show a similar prevalence of Luminal A cases (8.3%; 8/96), but a higher proportion of cases negative for ER, PR and HER2 (triple negative): 27.1% (26/96). Collins et al. found a larger proportion of Luminal A cases (29.8%) in patients ≤ 30 years but a similar proportion of Triple Negative cases (23.4%) [43]. Our group has also previously reported a higher prevalence of Luminal A cases [22.5% (48/213)] and of Triple Negative cases [34.7% (74/213)] in young women ≤ 35 years old [16]. In the present series, we also demonstrated that both the HER2 and Basal-like molecular classification groups had a worse course than the Luminal A group, with an overall survival expectation of <24 months (see Kaplan Meier survival curves; Fig. 1). Similar findings were previously described by other studies involving all age groups [44,45].

Breast conserving therapy (BCT) for breast cancer in young women is still controversial. On the one hand, no increased risk of death is observed among women who receive BCT when compared to women who underwent radical mastectomy regardless of age at diagnosis [46]. When surgical techniques are optimal and free margin status is obtained, it appears that young age at the time of diagnosis does not need to be a contraindication for BCT [47]. On the other hand, it appears that women ≤ 35 year old undergoing BCT are at higher risk of local recurrence than older women [48–50]. In the 13th St Gallen International Breast Cancer Conference, it was recommended that in young women (<35 years), breast conservation should be executed with caution because it can increase the risk of relapse [51]. In the present study, the most

Fig. 1. Overall survival of patients according to molecular groups.

Please cite this article in press as: de Deus Moura R, et al., Breast cancer in very young women: Clinicopathological study of 149 patients ≤ 25 years old, The Breast (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2015.04.002>

ARTICLE IN PRESS

6

R. de Deus Moura et al. / The Breast xxx (2015) 1–7

common initial surgical procedure was total mastectomy (66.7%; 30/45), followed by BCT (26.7%; 12/45). Three cases (6.7%; 3/45) were unresectable. Han et al. performed a study including 351 women <30 years old with breast cancer and found similar results with 64.1% (221/345) of women <30 years old undergoing total mastectomy [52]. Interestingly, they demonstrated that the proportion of patients who underwent breast conservation surgery was greater in the youngest age group than in patients >30 years old.

In our study, 34.7% of patients with available follow-up suffered from tumor-related death (16/46), with a median follow-up of 39 months (range 6–131 months). In Brazil, National Cancer Institute (INCA) estimates 5-years survival in patients with breast cancer of 80% [53]. In a series with 346 patients <35 years with breast cancer, Livi et al. found similar results, with 62% alive after 6.8 years of median follow-up [25]. They also showed that patients <30 years had a worse prognosis.

Conclusion

In our large cohort of very young women with breast cancer, we found that 0.4% of all breast cancer cases occurred in patients who are ≤25 years. According to the results obtained, breast cancer in very young women exhibits large size, high histological grade, low prevalence of *in situ* carcinoma component only and low frequency of lobular carcinoma subtype. Immunohistochemical findings showed a high prevalence of cases with HER2 overexpression and triple-negative cases, a high frequency of positive lymph nodes and distant metastases and close correlation with worse prognosis in patients who belong to the HER2 and basal-like groups.

Conflict of interest statement

None declared.

References

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France [cited 2013 03/27/2014]; Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
- [2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11–30.
- [3] Johnson RH, Chien FL, Bleyer A. Incidence of breast cancer with distant involvement among women in the United States, 1976 to 2009. *J Am Med Assoc* 2013;308(8):800–5.
- [4] Bouchardy C, Finetta G, Verkoijen HM, Vlastos G, Schaefer P, Delaloye JF, et al. Recent increase of breast cancer incidence among women under the age of forty. *Br J Cancer* 2007;96(11):1743–6.
- [5] Pollán M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, Arguñales M, Mariño C, Gálcera J, et al. Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980–2004. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(22):1584–91.
- [6] Aben KK, van Gaal C, van Gils NA, van der Graaf WT, Zierhuis GA. Cancer in adolescents and young adults (15–29 years): a population-based study in the Netherlands 1989–2009. *Acta Oncol* 2012;51(7):922–33.
- [7] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SE, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2010. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2012 [updated June, 2013; cited 2013 07/14/2013]; Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/.
- [8] Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Hum Reprod Update* 2009;15(3):323–39.
- [9] El Saghir NS, Seoud M, Khalil MK, Charafeddine M, Salem ZK, Gera FB, et al. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. *BMC Cancer* 2006;6:194.
- [10] Bleyer A, Barr R, Hayes-Lattin B, Thomas D, Ellis C, Anderson R. The distinctive biology of cancer in adolescents and young adults. *Nat Rev Cancer* 2008;8(4):288–98.
- [11] Azim Jr HA, Michiels S, Bedard PL, Singhal SK, Criscitiello C, Ignatiadis M, et al. Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling. *Clin Cancer Res* 2012;18(5):1341–51.
- [12] Simmons PS, Jayasinghe YI, Wold LE, Melton 3rd LJ. Breast carcinoma in young women. *Obstet Gynecol* 2011;118(3):329–36.
- [13] Kataoka A, Tokunaga E, Matsuda N, Shien T, Kawabata K, Miyashita M. Clinicopathological features of young patients (<35 years of age) with breast cancer in a Japanese Breast Cancer Society supported study. *Breast Cancer* 2011;21(6):643–50.
- [14] Cancer Registration Statistics, England. The office for national statistics. Newport: Crown Copyright 2013; 2011.
- [15] Bacchi LM, Corpa M, Santos PP, Bacchi CE, Carvalho FM. Estrogen receptor-positive breast carcinomas in younger women are different from those of older women: a pathological and immunohistochemical study. *Breast* 2010;19(2):137–41.
- [16] Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3997–4013.
- [17] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer. 2011. *Ann Oncol* 2011;22(8):1736–47.
- [18] Aceto GM, Solano AR, Neuman MI, Veschi S, Morgano A, Malatesta S, et al. High-risk human papilloma virus infection, tumor pathophenotypes, and BRCA1/2 and TP53 status in juvenile breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122(3):671–83.
- [19] Kothari AS, Beechey-Newman N, D'Arrigo C, Hanby AM, Ryder K, Hamed H, et al. Breast carcinoma in women age 25 years or less. *Cancer* 2002;94(3):606–14.
- [20] Pailloche N, Lacourtoisie SA, Fondrinier E, Côté L, Morand C, Bourcier J, et al. Infiltrating breast cancer in women younger than 25 years: 13 cases. *Presse Med* 2006;35(11 Pt 1):1618–24.
- [21] Cancelli G, Maisonneuve P, Marzà M, Montagna E, Rotmensz N, Viale G, et al. Pathological features and survival outcomes of very young patients with early breast cancer: how much is “very young”? *Breast* 2013;22(6):1046–51.
- [22] Alipour S, Omranipour R, Jahanzad I, Bagheri K. Very young breast cancer in a referral center in Tehran, Iran: review of 55 cases aged 25 or less throughout 33 years. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(11):6529–32.
- [23] Livi L, Meattini I, Saleva C, Borghesi S, Sottoli V, Petricci A, et al. The impact of young age on breast cancer outcome. *Eur J Surg Oncol* 2010;36(7):639–45.
- [24] Paluch-Shimon S, Wolf I, Sadetzki S, Gluck I, Oberman B, Papa MZ, et al. Association between very young age and adverse characteristics of breast cancer at presentation amongst Israeli women. *Am J Clin Oncol* 2011;34(3):219–22.
- [25] Feetholm H, Laker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One* 2009;4(11):e7695.
- [26] Cancelli G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, et al. Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21(10):1974–81.
- [27] Ahn SH, Son BH, Kim SW, Kim SL, Jeong J, Ko SS, et al. Poor outcome of hormone receptor-positive breast cancer at very young age is due to tamoxifen resistance: nationwide survival data in Korea—a report from the Korean Breast Cancer Society. *J Clin Oncol* 2007;25(17):2360–8.
- [28] Narod SA. Age of diagnosis, tumor size, and survival after breast cancer: implications for mammographic screening. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128(1):259–66.
- [29] Controle do Câncer de Mama – Documento de Consenso. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2004.
- [30] Rakha EA, Patti TC, Abd El-Rehim DM, Paish C, Green AR, Powe DC, et al. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol* 2006;208(4):495–506.
- [31] Louwman MW, Vrienen M, van Beek MW, Nethuis-Puylaert MC, van der Sangen MJ, Roumen RM, et al. Uncommon breast tumors in perspective: incidence, treatment and survival in the Netherlands. *Int J Cancer* 2007;121(1):127–35.
- [32] Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? *Mol Oncol* 2010;4(3):192–208.
- [33] Rapiti E, Fioretti G, Verkoijen HM, Vlastos G, Schaefer P, Sappino AP, et al. Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001. *Eur J Cancer* 2005;41(10):1446–52.
- [34] Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol* 2002;13(2):273–9.
- [35] Carraro DM, Koike-Folgueira MA, Garcia Tiebho BC, Ribeiro Oliveira EH, Vitorino Krepischki AC, de Carvalho AF, et al. Comprehensive analysis of BRCA1, BRCA2 and TP53 germline mutation and tumor characterization: a portrait of early-onset breast cancer in Brazil. *PLoS One* 2013;8(3):e57581.
- [36] Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ. Breast carcinoma in women 35 years of age or younger. *Ann Surg* 1984;199(2):133–42.
- [37] Vandenbussche CJ, Elwood H, Cimino-Mathews A, Bittar Z, Illei PH, Warzecha HN. Clinicopathologic features of ductal carcinoma *in situ* in young women with an emphasis on molecular subtype. *Hum Pathol* 2013;44(11):2487–93.
- [38] Li CL, Daling JR, Malone KE. Age-specific incidence rates of *in situ* breast carcinomas by histologic type, 1980 to 2001. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(4):1008–11.

Please cite this article in press as: de Deus Moura R, et al., Breast cancer in very young women: Clinicopathological study of 149 patients ≤25 years old, *The Breast* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2015.04.002>

ARTICLE IN PRESS

R. de Deus Moura et al. / The Breast xxx (2015) 1–7

7

- [41] Bacchi LM, Corpa M, Bacchi CE, Carvalho JM. Pathological and molecular characterization of breast carcinomas of young women. *Rev Bras Mastol* 2009;19(2):42–6.
- [42] Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ. Breast carcinomas occurring in young women (< 35 years) are different. *Br J Cancer* 1996;74(11):1796–800.
- [43] Collins LC, Marotti JD, Gelber S, Cole K, Ruddy K, Kerezakoglou S, et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(3):1061–6.
- [44] Garcia Hernandez A, Gimenez N, Fraile M, Gonzalez S, Chaherra C, Torras M, et al. Survival and clinicopathological characteristics of breast cancer patient according to different tumour subtypes as determined by hormone receptor and Her2 immunohistochemistry: a single institution survey spanning 1998 to 2010. *Breast* 2012;21(3):366–73.
- [45] O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, Perou CM, Carey LA, Foulkes WD, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res* 2010;16(24):6100–10.
- [46] Kronman N, Holteveg H, Wohlfahrt J, Jensen MB, Mouridsen HT, Blichert-Toft M, et al. Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. *Cancer* 2004;100(4):688–93.
- [47] Zhou P, Recht A. Young age and outcome for women with early-stage invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004;101(6):1264–74.
- [48] Kim SH, Simkovich-Heerd A, Tran KM, Maclean B, Borgen PI. Women 35 years of age or younger have higher locoregional relapse rates after undergoing breast conservation therapy. *J Am Coll Surg* 1998;187(1):1–8.
- [49] Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1688–97.
- [50] Arriagada R, Le MG, Guinebreteire JM, Dunant A, Rochard F, Turz T. Late local recurrences in a randomised trial comparing conservative treatment with total mastectomy in early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2003;14(11):1617–22.
- [51] Cungiano G, Criscitiello C, Andre F, Colleoni M, Di Leo A. Highlights from the 13th St Gallen International Breast Cancer Conference 2013. Access to innovation for patients with breast cancer: how to speed it up? *Eur J Cancer* 2013;7:299.
- [52] Han W, Kang SY. Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119(1):193–200.
- [53] Estimativa 2014-Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/Ministério da Saúde; 2011.

Anexo

Anexo 1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. **APROVAÇÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **10/08/2011**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **236/11** intitulado: **“CÂNCER DE MAMA EM PACIENTES MUITO JOVENS (≤25 ANOS): CARACTERÍSTICAS ANATOMO-CLÍNICAS, FATORES PROGNÓSTICOS E PREDITIVOS”** apresentado pelo Departamento de Patologia.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Carlos E. Bacchi

Pesquisador (a) Executante: Rafael de Deus Moura

CEP-FMUSP, 16 de Agosto de 2011.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa