Breast cancer screening – benefits, controversies and future perspectives

Rastreio de cancro de mama – benefícios, controvérsias e perspetivas futuras

Ana Calhau[1], Sara Câmara[1], Filipe Bacelar[1], Tânia Freitas[1], Mónica Armas[2]
Hospital Dr. Nélio Mendonça, SESARAM EPERAM

Abstract

Breast cancer (BC) is the leading cause of cancer death in women. Mammography has been the gold-standard exam in population-based BC screening. Despite reducing BC mortality, there is no international consensus regarding its implementation and methodology, concerning the age of onset, frequency with which it should be performed, and its risk-benefit balance. We present a review of the literature that brings together the most recent evidence on BC screening: benefits in early detection and reduction of mortality, associated risks (overdiagnosis, false positives, false negatives) and future perspectives for changing from its current paradigm to a model based on individual risk.

Keywords: Breast cancer; Population-based screening; Mammography.

INTRODUÇÃO

Globalmente, o cancro de mama (CaM) é o segundo tipo de cancro mais frequentemente diagnosticado e a principal causa de morte por cancro no sexo feminino[1]. É, igualmente, a principal causa de morte em mulheres entre os 40-49 anos[2].

Em Portugal, o cancro de mama é o tipo de cancro mais diagnosticado no sexo feminino, com uma taxa de incidência de cerca 118/100000 habitantes e uma taxa de mortalidade de 18,2/100000 habitantes.[3,4]

Nos países desenvolvidos, os enormes avanços no diagnóstico e tratamento do CaM permitiram alcançar taxas de sobrevida aos 5 anos superiores a 80%[5].

A mamografia permanece a única ferramenta diagnóstica para o rastreio populacional generalizado, com demonstrada efetividade na redução de mortalidade, uma vez que a deteção precoce de CaM facilita o tratamento conservador, com diminuição dos custos associados e melhoria do prognóstico[6,7].

A mamografia de rastreio, realizada periodicamente a mulheres assintomáticas em faixas etárias pré-determinadas, inclui a aquisição de duas imagens de cada mama em incidências complementares, com leitura realizada por dois médicos radiologistas em dupla ocultação, método que comprovadamente aumenta a sensibilidade e especificidade da avaliação. A sua realização pressupõe, caso necessário, a acessibilidade a métodos completares de diagnóstico, com eventual encaminhamento hospitalar especializado[6].

A ampla difusão e implementação do rastreio mamográfico tem mobilizado a comunidade médico-científica, bem como decisores políticos e sociedade civil, em torno de um objetivo de saúde pública partilhado. De igual forma, contribuiu significativamente para a consciencialização da população feminina para o cancro de mama e para a organização de serviços especializados no tratamento desta patologia[7].

Contudo, apesar de múltiplos estudos afirmarem o benefício do rastreio mamográfico na deteção precoce e redução da mortalidade por CaM[8,9], este impacto não é consensual, com resultados díspares em outras análises[10].

O debate sobre o rastreio mamográfico acentuou-se em 2000, quando o grupo de investigadores dinamarqueses da Cochrane levantou questões sobre a qualidade metodológica dos estudos aleatorizados dos anos 80-90, em que se baseia a evidência que defende o rastreio[11].

1. Serviço de Ginecologia-Obstetrícia, Hospital Dr. Nélio Mendonça SESARAM, EPERAM.
2. Serviço de Radiologia, Hospital Dr. Nélio Mendonça, SESARAM EPERAM.

A questão do sobrediagnóstico, isto é, a deteção através do rastreio de tumores que, de outro modo, em teoria, não se tornariam clinicamente detetáveis e não poriam em risco a vida da mulher, veio reforçar a controvérsia.

Com o crescente conhecimento dos fatores de risco associados ao CaM, a investigação científica nesta área tem vindo a procurar formas de rever o atual paradigma do rastreio de cancro de mama, na perspetiva de implementar uma metodologia personalizada baseada no risco individual de desenvolver cancro[12].

Com esta revisão narrativa, pretendemos reunir a evidência mais atual sobre os benefícios e riscos associados ao rastreio de cancro de mama, assim como as controvérsias associadas à sua metodologia e implementação, fornecendo uma perspetiva do que poderá ser a evolução do rastreio para um modelo centrado na utente.

BENEFÍCIOS DO RASTREIO

Redução da Morbimortalidade por Cancro de Mama

Mesmo na era atual de tratamento sistémico extremamente eficaz, o estádio tumoral no momento do diagnóstico ainda tem um impacto significativo na sobrevivência geral. Por conseguinte, o diagnóstico precoce permanece crucial[6].

O objetivo primário de qualquer rastreio de cancro é reduzir a mortalidade através da deteção de lesões assintomáticas numa fase inicial, mais facilmente tratável, antecedendo a invasão ganglionar ou metastização à distância[7].

Ao antecipar o *timing* de diagnóstico, o rastreio confere melhoria do prognóstico ao permitir uma intervenção mais precoce[13], com tratamentos menos mutilantes e melhor resultado estético.

Entre a década de 60 e a década de 90, 8 grandes estudos aleatorizados controlados avaliaram a mortalidade por CaM associada ao rastreio, incluindo cerca de 600000 mulheres em estudo. Meta-análises destes estudos demonstram uma redução de cerca de 15-20% no risco relativo de mortalidade por CaM[10,14].

Desde então, têm surgido algumas preocupações na análise aprofundada destes estudos, no que se refere a aleatorização das amostras, contaminação dos dados e determinação da mortalidade por cancro de mama[14].

Alguns investigadores argumentam que os estudos aleatorizados previamente referidos não se aplicam à população que é, atualmente, submetida a rastreio de CaM, pelo fato de terem utilizado mamografias com menor resolução e com maior limiar para a deteção de carcinoma ductal *in situ* e por precederem os enormes avanços no tratamento dos últimos anos[14,15].

O grupo IARC *(International Agency for Research on Cancer)* analisou todos os estudos observacionais *cohort* e caso-controlo publicados entre 1989 e 2014, concluindo que, nas mulheres entre os 50-69 anos convidadas para rastreio, ocorreu uma redução de 23% no risco de morte por CaM e que, nas mulheres que, tendo sido convidadas, efetivamente realizaram rastreio mamográfico, ocorreu uma redução superior a 40%[9].

Estudos observacionais europeus, baseados no rastreio organizado implementado, verificaram reduções na mortalidade de cerca de 38% nas mulheres que, recebendo a chamada para rastreio, o realizaram[16].

Contrariamente ao esperado, os dados epidemiológicos cumulativos têm demonstrado que, nas populações em que o rastreio mamográfico foi amplamente implementado, o declínio na incidência de cancros avançados foi modesto[7]. Na Holanda, apesar de uma elevada participação no rastreio organizado (aproximadamente 80% da população feminina entre os 50 e 75 anos) durante um período de 23 anos, a incidência de CaM estádio II-IV variou entre 168/100000 em 1989 e 166/100000 em 2012[17].

De salientar que, as reduções na mortalidade por CaM parecem ser semelhantes em áreas com introdução precoce e elevada penetrância do rastreio e em áreas com implementação tardia e penetrância baixa do mesmo[7].

Relativamente à influência no tratamento, Gotzsche *et al.* reportaram numa revisão sistemática da *Cochrane* em que analisaram apenas a evidência dos estudos aleatorizados, que o rastreio mamográfico resultou num aumento estatisticamente significativo das cirurgias mamárias nos grupos de intervenção *versus* grupos de controlo.[10]

RISCOS DO RASTREIO

Falsos Positivos

Um falso positivo define-se como a necessidade de investigação adicional após uma mamografia alterada, em que a avaliação subsequente determina que o achado inicial não é cancro. A maioria dos casos será resolvido com novos exames de imagem não-invasivos, no entanto, uma percentagem das utentes rastreadas necessitará de biópsia[1].

Atualmente, considera-se que a especificidade da mamografia ronda os 90%[18,19]. Alguns estudos consideram que o risco cumulativo de um falso positivo após

mamografia varia entre os 20% e os 60%[10]. Esta variabilidade resulta de fatores como o uso de terapêutica hormonal, densidade mamária, falta de mamografias prévias para comparação, intervalos longos entre rondas e diferenças na experiência e método de trabalho dos radiologistas leitores[1].

O grupo IARC considera que o risco cumulativo de um falso positivo é cerca de 20% para mulheres entre os 50-69 anos que realizaram 10 exames em 20 anos, com uma taxa de necessidade de biópsia por resultado falso-positivo menor que 1% por ronda[8].

Entre as mulheres submetidas a biópsia mamária neste contexto, a taxa esperada de achados malignos está entre 30-50%[1].

Um resultado falso positivo leva, invariavelmente, a um período de ansiedade considerável até esclarecimento do resultado.

Brodersen et al. concluíram que o impacto psicológico de um falso positivo é equiparável, nos primeiros 6 meses, ao impacto de um diagnóstico de CaM, podendo levar até 3 anos de consequências psicológicas e reduzir a adesão a rastreio subsequente em até 37% dos casos[20].

Falsos negativos

Cerca de 20% dos casos de cancro de mama não são detetados pela mamografia, acabando por manifestar-se clinicamente através de massa palpável ou secreção mamilar suspeita. Os falsos negativos são mais comuns em alguns tipos de cancro de mama, como os carcinomas lobulares e em utentes com elevada densidade mamária[1].

Um falso resultado negativo no rastreio mamográfico provoca uma falsa sensação de tranquilidade, levando a utente a protelar a procura de ajuda após o início de sintomas, o que pode levar a atrasos diagnósticos.

As mulheres que experienciam diagnóstico de cancro de mama no intervalo entre chamadas para rastreio têm menor confiança no rastreio mamográfico[8].

Alguns autores sugerem a associação da tomossíntese mamária (TM) à mamografia de rastreio como estratégia para elevar a sensibilidade do rastreio organizado[21,22]. Num estudo prospetivo de 2013, a sua combinação resultou em aumentos estatisticamente significativos da taxa de deteção de cancro (cerca de 27%) e de cancro invasivo (cerca de 40%) em comparação com a mamografia isolada[21].

Sobrediagnóstico

O sobrediagnóstico refere-se à existência de tumores que, se não fossem detetados no rastreio, não se tornariam clinicamente detetáveis e não comprometeriam a vida da mulher. Em teoria, a intervenção terapêutica nestes tumores indolentes não teria benefício clínico ou impacto na sobrevida.

A mamografia de rastreio identifica, tendencialmente, tumores de crescimento lento e biologicamente menos agressivos, o que potencia uma maior sobrevivência das mulheres com tumores detetados em rastreio[10]. Alguns autores defendem que, para tumores no mesmo estádio, a sobrevivência é maior em cancros detetados em rastreio que em cancros detetados clinicamente[23].

O sobrediagnóstico pode ser estimado em estudos aleatorizados de rastreio, comparando a incidência de CaM em mulheres rastreadas *versus* não rastreadas (diagnosticadas clinicamente), em que o período de seguimento seja suficientemente longo após o fim da intervenção, o que permitiria que todos os tumores se tornassem clinicamente aparentes em ambos os braços do estudo[13,24].

Embora exista consenso no conceito de sobrediagnóstico, existe uma larga divergência na forma de o calcular, com inúmeras análises a estimarem que cerca de 20 a 50% de cancros detetados no rastreio poderão corresponder a sobrediagnóstico, com base na idade, esperança de vida e tipo de tumor, sobretudo no que se refere a carcinomas *in situ*[10,13,25,26].

O sobrediagnóstico tem como consequência o sobretratamento de mulheres diagnosticadas, com as toxicidades e sequelas associadas, prejuízo da qualidade de vida e da saúde mental da doente.

À luz do conhecimento atual, ainda não é possível distinguir quais as neoplasias que, permanecendo sem tratamento, não levariam a morte da doente, não sendo possível dizer se um tumor detetado em rastreio se trata ou não de um caso de sobrediagnóstico.

O caso particular do carcinoma ductal *in situ,* maioritariamente diagnosticado aquando do rastreio, não é sinónimo de sobrediagnóstico, uma vez que, em cerca de 10% dos casos, a excisão local destes tumores está associada ao desenvolvimento subsequente de cancros de mama invasivos nos 10 anos seguintes[13].

METODOLOGIA DE RASTREIO

Limites de idade do rastreio

Nos países desenvolvidos, aproximadamente 75% dos cancros de mama são diagnosticados em mulheres pós-

QUADRO I. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS E NACIONAIS PARA RASTREIO ORGANIZADO DE CANCRO DE MAMA

Recomendações Internacionais e Nacionais para Rastreio Cancro de Mama					
	40-44 anos	45-49 anos	50-69 anos	70-75 anos	Ref
OMS	Rastreio se condições económico/científicas para implementação	Rastreio se condições económico/científicas para implementação	Mamografia bienal	Rastreio se condições económico/científicas para implementação	23
Recomendações Americanas					
	40-44 anos	45-49 anos	50-69 anos	70-75 anos	
American Cancer Society	Não recomendado	Mamografia anual (até aos 54 anos)	Mamografia bienal (a partir dos 55 anos)	Limite superior de idade estabelecida de acordo com esperança de vida e estado de saúde	26
USPSTF	Decisão individualizada	Decisão individualizada	Mamografia bienal	Não recomendado acima dos 75 anos	27
NCCN	Mamografia anual	Mamografia anual	Mamografia anual	Limite superior estabelecido quando esperança de vida <10 anos	28
Recomendações Europeias					
	40-44 anos	45-49 anos	50-69 anos	70-75 anos	
ECIBC	Rastreio não recomendado	Mamografia bienal ou trienal	Mamografia bienal	Mamografia trienal	29-31
EUSOBI	Rastreio anual se condições económico/ /científicas para implementação	Rastreio anual se condições económico/ /científicas para implementação	Mamografia bienal	Rastreio bienal se condições económico/ /científicas para implementação	4
Recomendações Nacionais					
	40-44 anos	45-49 anos	50-69 anos	70-75 anos	
DGS	Rastreio não recomendado	Rastreio não recomendado	Mamografia bienal ou trienal	Mamografia bienal ou trienal	32
RAM	Rastreio não recomendado	Mamografia bienal	Mamografia bienal	Rastreio não recomendado	

OMS – Organização Mundial de Saúde; USPSTF – *United States Preventive Services Task Force;* NCCN – *National Comprehensive Cancer Network;* ECIBC – *European Commission Initiative on Breast Cancer;* EUSOBI – *European Society of Breast Imaging;* DGS – Direção Geral de Saúde; RAM – Região Autónoma da Madeira.

-menopáusicas e 5-7% são diagnosticados em mulheres com idade inferior a 40 anos[27].

O rastreio mamográfico em idades mais jovens é um desafio radiológico, uma vez que a composição mamária é tipicamente mais densa, com redução da sensibilidade da mamografia[28].

Levanta questões de custo-benefício, tendo em conta que a incidência é menor em mulheres mais jovens do que em mulheres com idade superior a 50 anos, logo, o potencial benefício absoluto do rastreio na faixa etária 40-49 é menor[8].

De salientar que os tumores diagnosticados nesta faixa etária geralmente apresentam uma progressão mais rápida, com maior probabilidade de serem recetor de estrogénios negativos e terem um grau histológico mais desfavorável, com pior prognóstico.

O *Uk Age Trial* reportou que a mamografia anual com início aos 40 anos se associou à redução significativa da mortalidade por CaM, nos primeiros 10 anos de seguimento, recomendando assim a redução do limite inferior de idade do rastreio dos 50 para os 40 anos[29].

Em contraste, Miller *et al.,* no seu estudo prospetivo com um follow-up de 25 anos, concluiu que a mamografia anual, em mulheres entre os 40 e os 59 anos, não reduziu a mortalidade por CaM, além do seguimento clínico usual, quando terapêuticas adjuvantes estão amplamente disponíveis[24].

O risco de falsos positivos também parece aumentar com o começo precoce do rastreio e com frequência anual[30,31]. Esta evidência foi fulcral para, em 2009, a *US Preventive Services Task Force* ter optado por reverter a sua recomendação prévia de rastreio mamográfico com início aos 40 anos, passando a recomendar rastreio a partir dos 50 anos e de 2 em 2 anos, em sintonia com a maioria dos países europeus mas em contraste com as recomendações de outras organizações norte-americanas[14].

Relativamente à faixa etária entre os 70 e os 75 anos, ainda existe atualmente uma escassez de evidência clínica. Os dados disponíveis parecem indicar benefício comparável à faixa etária 50-69 anos, no entanto, o sobrediagnóstico e sobretratamento parecem ser bastante elevados nestas idades[32].

Frequência de rastreio

Não existe consenso internacional, nem evidência robusta que permita consubstanciar a frequência ideal de realização de rastreio. No entanto, a maioria dos países europeus optou pela sua realização de dois em dois anos no grupo dos 50-69 anos.

Quando a faixa etária 40-49 anos é convidada para rastreio, o intervalo anual parece ser geralmente adotado, tendo em consideração a potencial maior velocidade de crescimento dos tumores e menor sensibilidade da mamografia nesta faixa etária[6].

Exame de rastreio

A mamografia permanece o exame *gold-standard* do rastreio de CaM e a mamografia digital deve ser privilegiada[6].

No entanto, esta técnica tem limitações conhecidas, com possível sobreposição de tecido mamário denso, o que pode ocultar tumores ou levantar suspeição sobre estruturas normais. Esta dificuldade reduz a sensibilidade da mamografia e aumenta a taxa de falsos positivos do rastreio[33].

A TM, ao utilizar uma série de projeções de raios X de baixa dose, posteriormente reunidas numa reconstrução 3D da mama, permite reduzir a sobreposição de tecido mamário denso radiopaco.

Skaane et al. defendem que a combinação de leitura da mamografia 2D e TM melhora significativamente a taxa de deteção CaM no rastreio mamográfico, tendo obtido diferenças estatisticamente significativas na taxa de falsos positivos (8,5% com técnica 2D+3D *vs* 10,3% com técnica 2D) e na deteção de cancro (9,4 *vs* 7,1/1000 exames), com 27 diagnósticos adicionais de cancro invasivo com a técnica 2D+3D[21].

A Sociedade Europeia de Imagiologia Mamária (EUSOBI), considera que a TM poderá tornar-se no exame *gold-standard* de rastreio de CaM num futuro próximo[6].

A EUSOBI desencoraja a ecografia como ferramenta primária de rastreio em mulheres assintomáticas com risco médio de CaM, podendo ter um papel complementar em mamas com elevada densidade[6].

Para mulheres com elevado risco de CaM, como portadoras de mutações genéticas (*BRCA1* ou *BRCA2*), ou mulheres com *lifetime risk* superior a 5% (estimado através de ferramentas de cálculo do risco individual), a vigilância deve ser personalizada, estando recomendada a disponibilização de ressonância magnética como exame de rastreio[6,7].

PERSPETIVAS FUTURAS

No modelo atual de Rastreio Organizado, a idade é o fator chave na definição da população-alvo, em que uma única metodologia é aplicada a todas as mulheres convidadas para rastreio, segundo uma abordagem *"one size fits all",* que não tem em consideração a heterogeneidade dos subtipos de CaM e o risco variável da população[41].

As últimas três décadas de implementação do rastreio mamográfico trouxeram um aumento na incidência de cancros detetados em estádios precoces, com aumento da deteção de doença *in situ,* sem se verificar uma diminuição proporcional na incidência de doença avançada[27].

Esta realidade veio questionar a metodologia atual, levando à busca de um novo modelo, centrado na utente, que possibilite uma melhor estimativa do risco individual (através da combinação do estudo genético da utente com dados pessoais e familiares) e um melhor equilíbrio do risco-benefício associado ao rastreio.

A abordagem personalizada poderá significar que algumas utentes iniciariam o rastreio em idade mais precoce, teriam frequências de rastreio diferentes ou seriam avaliadas com exames adicionais, como ressonância magnética. Face à determinação de alto risco de CaM, seria igualmente possível disponibilizar tratamento profilático[27].

O estudo *Wisdom* (Estados Unidos da América) compara uma abordagem personalizada baseada no risco individual com a metodologia de rastreio de CaM anual tradicional, em mulheres entre os 40 e os 74 anos. Tem como *endpoint* primário a não inferioridade desta abordagem personalizada relativamente ao número de deteções de cancros em estádios avançados. Contempla a participação de 100000 mulheres e está atualmente a decorrer[19].

O estudo *MyPebs,* a realizar-se na Bélgica, França, Israel, Itália e Reino Unido, procura comprovar a não inferioridade da estratégia personalizada de rastreio, na deteção de cancros em estádio 2 ou mais avançado, comparativamente com o rastreio populacional estabelecido em cada país. Prevê a participação de 85000 mulheres entre os 40 e os 70 anos. Encontra-se atualmente suspenso devido à pandemia COVID-19[42].

Em ambos os estudos, as participantes do braço de intervenção são divididas em quatro grupos, de acordo com a sua avaliação individual do risco de CaM a 5 anos (calculado através das ferramentas *Mammorisk*™ e *Tyrer-Cuzick*™ *risk score*).

No estudo *MyPebs,* o grupo de baixo risco contempla mamografia de 4 em 4 anos, o de risco intermédio define rastreio mamográfico a cada 2 anos, o grupo de risco elevado contempla mamografia anual e, finalmente, o grupo de risco muito elevado prevê rastreio com mamografia e ressonância magnética anuais. No estudo *Wisdom,* o grupo de baixo risco iniciará o rastreio mamográfico de 2 em 2 anos aos 50 anos. Os restantes grupos iniciam rastreio aos 40 anos, com o grupo de risco intermédio a realizar mamografia de 2 em 2 anos, o grupo de risco elevado mamografia anual e o de risco muito elevado rastreio com mamografia e ressonância magnética anuais[19,42,43].

A implementação de um programa de rastreio personalizado nestes moldes trará novos desafios no que se refere a consentimento informado, recolha e proteção de dados pessoais, questões éticas e legais relacionadas com a realização de testes genéticos, assim como a escolha de ferramentas de avaliação de risco validadas e uniformizadas, determinação dos grupos de risco e *cut-offs* utilizados[44].

CONCLUSÃO

Apesar da enorme evolução tecnológica e científica dos últimos anos na abordagem ao diagnóstico e tratamento de CaM, o rastreio populacional organizado permanece um tópico controverso, não existindo consenso internacional sobre a melhor forma para a sua implementação.

O futuro passará pelo estudo e implementação de modelos centrados na doente, de acordo com as suas características clínicas e genéticas, permitindo definir recomendações individualizadas para quando começar, em que idade suspender e com que frequência realizar o rastreio, de acordo com o risco individual determinado.

Assim, a evolução para um modelo centrado na utente poderá colmatar as limitações do rastreio atual, permitindo uma melhor estratificação de risco e um melhor equilíbrio do risco-benefício associado ao rastreio de cancro de mama que, idealmente, levaria ao aumento da deteção precoce de CaM e redução do risco de mortalidade, assim como redução das taxas de falsos positivos e sobrediagnóstico.

DECLARAÇÃO DE INTERESSES

Os autores não têm conflitos de interesses a declarar

CONTRIBUIÇÃO INDIVIDUAL DE CADA AUTOR

Ana Calhau – Conceção e estruturação do trabalho, recolha de dados e pesquisa bibliográfica, seleção dos dados e evidência científica, composição do artigo.

Sara Câmara – Conceção e estruturação do artigo, revisão crítica do artigo

Filipe Bacelar – Conceção e estruturação do artigo, revisão crítica do artigo

Tânia Freitas – Conceção e estruturação do artigo, revisão crítica do artigo

Mónica Armas – Recolha de dados e pesquisa bibliográfica, revisão crítica do artigo

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seely JM, Alhassan T. Screening for breast cancer in 2018—what should we be doing today? Curr Oncol. 2018;25(June): S115-24.

2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

3. Direção Geral de Saúde. Programa nacional para as doenças oncológicas 2017. Direção Geral da Saúde [Internet]. 2017;1-24. Available from: https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-serie-884762-pdf.aspx?v=%3D%3DDwAAAB%2BLCAAAAAAABAArySzItzVUy81MsTU1MDAFAHzFEfkPAAAA

4. Direção-Geral da Saúde. Portugal: Doenças Oncológicas em Números - 2015: Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. Lisboa [Internet]. 2016;5-65. Available from: https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-doencas-oncologicas-em-numeros-2015-pdf.aspx

5. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: Analy-

sis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). Lancet [Internet]. 2015;385(9972):977-1010. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9

6. Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C, et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, G. Eur Radiol. 2017;27(7):2737-43.

7. Autier P, Boniol M. ScienceDirect Mammography screening : A major issue in medicine*. Eur J Cancer [Internet]. 2018;90:34-62. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.11.002

8. Powered E. IARC HANDBOOKS Breast Cancer Screening. Vol. 15. 2017.

9. Secretan BL, Ph D, Scoccianti C, Ph D, Loomis D, Ph D. Special Report Breast-Cancer Screening – Viewpoint of the IARC Working Group. 2015;2353-8.

10. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(6).

11. Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? Lancet. 2000;355(9198):129-34.

12. Rainey L, van der Waal D, Jervaeus A, Wengström Y, Evans DG, Donnelly LS, et al. Are we ready for the challenge of implementing risk-based breast cancer screening and primary prevention? Breast. 2018;39:24-32.

13. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: An independent review. Br J Cancer [Internet]. 2013;108(11):2205-40. http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.177

14. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. JAMA - J Am Med Assoc. 2014;311(13):1327-35.

15. Gilbert Welch H, Passow HJ. Quantifying the benefits and harms of screening mammography. JAMA Intern Med. 2014;174(3):448-53.

16. Broeders M, Moss S, Nystrom L, Njor S, Jonsson H, Paap E, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: A review of observational studies. J Med Screen. 2012;19(SUPPL. 1):14-25.

17. Autier P, Boniol M, Koechlin A, Pizot C, Boniol M. Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in the Netherlands: population based study. BMJ. 2017;359:j5224.

18. Rosenberg K. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. J Nurse Midwifery. 1998;43(5):394-5.

19. Esserman LJ. The WISDOM Study: breaking the deadlock in the breast cancer screening debate. npj Breast Cancer. 2017;3(1).

20. Brodersen J, Siersma VD. Long-term psychosocial consequences of false-positive screening mammography. Ann Fam Med. 2013;11(2):106-15.

21. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, et al. Prospective trial comparing full-field digital mammography (FFDM) versus combined FFDM and tomosynthesis in a population-based screening programme using independent double reading with arbitration. Eur Radiol. 2013;23(8):2061-71.

22. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, Caumo F, Pellegrini M, Brunelli S, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): A prospective comparison study. Lancet Oncol [Internet]. 2013;14(7):583-9. http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70134-7

23. Moody-Ayers SY, Wells CK, Feinstein AR. "Benign" tumors and "early detection" in mammography-screened patients of a natural cohort with breast cancer. Arch Intern Med. 2000;160(8):1109-15.

24. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: Randomised screening trial. BMJ [Internet]. 2014;348(February):1-10. http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.g366

25. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: Systematic review of incidence trends. BMJ. 2009;339(7714):206-9.

26. Bleyer A, Welch HG. Effect of Three Decades of Screening Mammography on Breast-Cancer Incidence. N Engl J Med. 2012;367(21):1998-2005.

27. Pashayan N, Antoniou AC, Ivanus U, Esserman LJ, Easton DF, French D, et al. Personalized early detection and prevention of breast cancer: ENVISION consensus statement. Nat Rev Clin Oncol [Internet]. 2020;17(11):687-705. http://dx.doi.org/10.1038/s41571-020-0388-9

28. Checka CM, Chun JE, Schnabel FR, Lee J, Toth H. The relationship of mammographic density and age: Implications for breast cancer screening. Am J Roentgenol. 2012;198(3):292-5.

29. Duffy SW, Vulkan D, Cuckle H, Parmar D, Sheikh S, Smith RA, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): final results of a randomised, controlled trial. Lancet Oncol [Internet]. 2020;21(9):1165-72. http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30398-3

30. Rosenberg K. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. J Nurse Midwifery. 1998;43(5):394-5.

31. Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, Berry DA, De Koning HJ, Draisma G, et al. Effects of mammography screening under different screening schedules: Model estimates of potential benefits and harms. Ann Intern Med. 2009;151(10):738-47.

32. Position WHO, On P. 789241 548397.

33. Houssami N. Digital breast tomosynthesis (3D-mammography) screening: Data and implications for population screening. Expert Rev Med Devices. 2015;12(4):377-9.

34. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YCT, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 Guideline update from the American cancer society. JAMA - J Am Med Assoc. 2015;314(15):1599-614.

35. Siu AL. Screening for breast cancer: U.S. Preventive services task force recommendation statement. Ann Intern Med. 2016;164(4):279-96.

36. Jørgensen KJ, Paludan-Müller AS. Breast Cancer Screening and Diagnosis. Ann Intern Med. 2020;172(12):838-9.

37. Commission E, Fermi VE, Varese I-I. European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC). Screening ages and frequencies 40-44. (39). https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/screening-ages-and-frequencies

38. Commission E, Fermi VE, Varese I-I. European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC). Screening ages and frequencies - 45-49. (39). https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-

breast-cancer-guidelines/screening-ages-and-frequencies

39. Commission E, Fermi VE, Varese I-I. European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC). Screening ages and frequencies 50-69. (39). https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/screening-ages-and-frequencies

40. Direcção Geral da Saúde. Abordagem Imagiológica da Mama Feminina. Norma Da Direção – Geral Da Saúde [Internet]. 2013;9. http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i018596.pdf

41. Pashayan N, Morris S, Gilbert FJ, Pharoah PDP. Cost-effectiveness and Benefit-to-Harm Ratio of Risk-Stratified Screening for Breast Cancer A Life-Table Model. JAMA Oncol. 2018;4(11):1504-10.

42. Doubovetzky J, Bour C. 76 Use of screening research to boost overdiagnosis: the MyPeBS trial. In 2019.

43. Shieh Y, Eklund M, Madlensky L, Sawyer SD, Thompson CK, Stover Fiscalini A, et al. Breast Cancer Screening in the Precision Medicine Era: Risk-Based Screening in a Population-Based Trial. J Natl Cancer Inst. 2017;109(5):1-8.

44. Burton H, Chowdhury S, Dent T, Hall A, Pashayan N, Pharoah P. commentary Public health implications from COGS and potential for risk stratification and screening. Nat Publ Gr [Internet]. 2013;45(4):349-51. http://dx.doi.org/10.1038/ng.2582.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA
Ana Calhau
E-mail: anaisabelcalhau@gmail.com

RECEBIDO EM: 06/02/2021
ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 18/09/2021