



EXPRESSÃO DE UM FENÓTIPO TUMORAL MAIS AGRESSIVO NO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES JOVENS E SUAS IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS

Resumo: O câncer de mama em mulheres jovens, geralmente definido como aquele diagnosticado em pacientes com menos de 40 anos, representa uma entidade clínica distinta, caracterizada por comportamento biológico mais agressivo e piores desfechos prognósticos. Embora corresponda a uma menor proporção dos casos totais, esse subgrupo apresenta maior prevalência de subtipos moleculares desfavoráveis, elevada atividade proliferativa e maior frequência de mutações germinativas, especialmente nos genes BRCA1 e BRCA2. Além disso, fatores relacionados ao diagnóstico, como a ausência de rastreamento sistemático e a maior densidade mamária, contribuem para a detecção em estágios mais avançados da doença. Do ponto de vista fisiopatológico, a maior agressividade tumoral está associada à instabilidade genômica, ativação de vias oncogênicas e maior presença de células com características de autorrenovação, favorecendo progressão e resistência terapêutica. Nesse contexto, o câncer de mama em mulheres jovens demanda abordagens diagnósticas e terapêuticas específicas, baseadas em características moleculares e clínicas. Assim, o presente estudo teve como objetivo revisar a literatura acerca da expressão de um fenótipo tumoral mais agressivo nessa população e suas implicações prognósticas, destacando a necessidade de estratégias direcionadas para melhoria dos desfechos clínicos.

Palavras-Chave: Câncer de Mama; Mulheres Jovens; Prognóstico; Fenótipo Tumoral; Subtipos Moleculares.

Vichorya Maria Carvalho
Zarns

Gabriela Matias Rocha

Universidade de Gurupi (UnirG)

Ana Júlia Costa de Araújo

Universidade de Gurupi UNIRG

Vitória Fernandes da Silva

Faculdade Zarns - Itumbiara, GO

Marina Ferreira Bessa

Unievangélica

Bruna Letícia Esteves de Almeida
Machado

Faculdade Zarns de Itumbiara

Evelyn Daiane de Andrade Leite

Centro Universitário das Américas (

FAM)

Thalis Lima Lucio

Unievangélica

Ágata Santos Lima

Faculdade Zarns de Itumbiara

Regiane Paleari da Costa

Zarns



EXPRESSION OF A MORE AGGRESSIVE TUMOR PHENOTYPE IN BREAST CANCER IN YOUNG WOMEN AND ITS PROGNOSTIC IMPLICATIONS.

Abstract: Breast cancer in young women, generally defined as that diagnosed in patients under 40 years of age, represents a distinct clinical entity characterized by more aggressive biological behavior and poorer prognostic outcomes. Although it corresponds to a smaller proportion of total cases, this subgroup presents a higher prevalence of unfavorable molecular subtypes, high proliferative activity, and a higher frequency of germline mutations, especially in the BRCA1 and BRCA2 genes. Furthermore, diagnostic factors, such as the absence of systematic screening and higher breast density, contribute to detection at more advanced stages of the disease. From a pathophysiological point of view, greater tumor aggressiveness is associated with genomic instability, activation of oncogenic pathways, and a greater presence of cells with self-renewal characteristics, favoring progression and therapeutic resistance. In this context, breast cancer in young women demands specific diagnostic and therapeutic approaches based on molecular and clinical characteristics. Thus, the present study aimed to review the literature on the expression of a more aggressive tumor phenotype in this population and its prognostic implications, highlighting the need for targeted strategies to improve clinical outcomes.

Keywords: Breast Cancer; Young Women; Prognosis; Tumor Phenotype; Molecular Subtypes

INTRODUÇÃO

O câncer de mama permanece como a neoplasia maligna mais incidente entre as mulheres em escala global, configurando-se como um dos principais desafios contemporâneos em saúde pública, não apenas pela sua elevada incidência, mas também pelo impacto significativo na mortalidade, na qualidade de vida e nos sistemas de saúde. Estimativas internacionais indicam que essa neoplasia ocupa posição de destaque entre as causas de morte por câncer na população feminina, com distribuição heterogênea entre diferentes regiões do mundo, refletindo desigualdades no acesso ao rastreamento, diagnóstico precoce e tratamento adequado (World Health Organization, 2021; International Agency for Research on Cancer, 2020). No Brasil, esse cenário se mantém, sendo o câncer de mama a principal neoplasia maligna em mulheres, com tendência de aumento na incidência e persistência de diagnóstico em estágios avançados em parcelas relevantes da população, especialmente em contextos de maior vulnerabilidade social (Instituto Nacional de Câncer, 2023).

Embora classicamente associado ao envelhecimento, o câncer de mama também acomete mulheres jovens, usualmente definidas como aquelas com idade inferior a 40 anos, constituindo um subgrupo que, embora menos prevalente, apresenta relevância clínica



desproporcional em função de seu comportamento mais agressivo e de seus impactos individuais e sociais. Diferentemente do que poderia ser interpretado como uma simples antecipação cronológica da doença, evidências acumuladas indicam que o câncer de mama em mulheres jovens apresenta características biológicas, moleculares e clínicas próprias, configurando uma entidade com identidade distinta dentro do espectro da doença (PARTRIDGE *et al.*, 2016; AZIM JR.; PARTRIDGE, 2014). Nesse grupo, observa-se maior frequência de tumores de alto grau histológico, maior atividade proliferativa e maior prevalência de subtipos moleculares associados a pior prognóstico, como os tumores triplo-negativos e HER2-positivos, além de uma participação mais expressiva de fatores genéticos hereditários, notadamente mutações em genes de alta penetrância, como BRCA1 e BRCA2, que contribuem para o desenvolvimento precoce e para a maior agressividade tumoral (CAREY *et al.*, 2006; FREDHOLM *et al.*, 2009; MAVADDAT *et al.*, 2013).

Paralelamente aos determinantes biológicos, fatores relacionados ao diagnóstico exercem papel central na evolução clínica dessas pacientes, uma vez que a ausência de estratégias sistemáticas de rastreamento voltadas para mulheres jovens, aliada à maior densidade mamária, que compromete a sensibilidade dos métodos de imagem, e à menor suspeição clínica inicial, contribui para o reconhecimento tardio da doença (ASSI *et al.*, 2013; Instituto Nacional de Câncer, 2023). Como consequência, há maior probabilidade de diagnóstico em estágios mais avançados, frequentemente já com comprometimento linfonodal ou doença localmente avançada, o que impacta de maneira direta e significativa nos desfechos clínicos, incluindo maiores taxas de recorrência e menor sobrevida global quando comparadas a mulheres diagnosticadas em faixas etárias mais elevadas (AZIM JR. *et al.*, 2012; PARTRIDGE *et al.*, 2016).

Dessa forma, a expressão de um fenótipo tumoral mais agressivo no câncer de mama em mulheres jovens deve ser compreendida como um fenômeno multifatorial, resultante da interação entre predisposição genética, características biológicas intrínsecas do tumor e limitações estruturais no diagnóstico precoce, o que culmina em um perfil clínico distintivo e prognosticamente mais desfavorável. A compreensão aprofundada desses elementos torna-se fundamental não apenas para a estratificação de risco e individualização terapêutica, mas também para o desenvolvimento de estratégias que visem reduzir as disparidades no cuidado e



melhorar os desfechos nessa população. Nesse contexto, o presente capítulo propõe-se a analisar, à luz da literatura científica, os principais determinantes da agressividade tumoral no câncer de mama em mulheres jovens, bem como suas implicações prognósticas e os desafios contemporâneos no manejo clínico dessa condição.

METODOLOGIA

O presente capítulo consiste em uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo-analítico, conduzida com o objetivo de sintetizar e discutir criticamente as evidências científicas disponíveis acerca da expressão de um fenótipo tumoral mais agressivo no câncer de mama em mulheres jovens e suas implicações prognósticas. A escolha pelo delineamento narrativo justifica-se pela necessidade de integração ampla e interpretativa de diferentes dimensões do tema, incluindo aspectos biológicos, clínicos e epidemiológicos, permitindo uma abordagem contextualizada e aprofundada da temática.

A busca bibliográfica foi realizada de forma sistematizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO e Google Scholar, abrangendo estudos publicados no período de 2013 a 2025, a fim de contemplar evidências contemporâneas e atualizadas. Foram utilizados descritores controlados e não controlados nos idiomas inglês e português, incluindo “breast cancer”, “young women”, “aggressive phenotype”, “prognosis”, “molecular subtypes” e “câncer de mama”, combinados por operadores booleanos (AND, OR), de modo a ampliar a sensibilidade e a especificidade da busca.

Foram incluídos estudos originais, revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes de sociedades científicas que abordassem especificamente o câncer de mama em mulheres jovens, com ênfase em características biológicas, perfil molecular, comportamento clínico e desfechos prognósticos. Adicionalmente, documentos institucionais e relatórios epidemiológicos de organismos internacionais e nacionais, como a World Health Organization e o Instituto Nacional de Câncer, foram consultados para contextualização dos dados epidemiológicos e discussão das implicações em saúde pública. Foram excluídos estudos com baixa relevância temática, publicações duplicadas, artigos com delineamento metodológico pouco robusto ou que não apresentassem relação direta com o objetivo proposto.



A seleção dos estudos foi realizada em etapas, iniciando-se pela leitura dos títulos e resumos para identificação de potencial elegibilidade, seguida da análise integral dos textos selecionados. Posteriormente, procedeu-se à extração e organização das informações relevantes, priorizando-se evidências com maior consistência metodológica e relevância clínica. Os dados foram então analisados de forma qualitativa, com ênfase na integração crítica dos achados, na identificação de padrões recorrentes e na discussão das lacunas existentes na literatura.

Ressalta-se que, por se tratar de uma revisão narrativa, não foi realizada avaliação formal de qualidade metodológica por meio de instrumentos padronizados, tampouco síntese quantitativa dos dados, como metanálise. Ainda assim, buscou-se garantir rigor científico por meio da seleção criteriosa das fontes, da utilização de literatura atualizada e da análise crítica dos estudos incluídos, assegurando consistência, relevância e confiabilidade às discussões ao longo do capítulo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O câncer de mama constitui a neoplasia maligna mais incidente entre mulheres em todo o mundo, com estimativas recentes indicando mais de 2,3 milhões de novos casos anuais, o que corresponde a aproximadamente um quarto de todos os cânceres femininos (International Agency for Research on Cancer, 2020). Apesar de sua maior incidência em mulheres acima dos 50 anos, cerca de 5% a 7% dos casos ocorrem em mulheres jovens, geralmente definidas como aquelas com menos de 40 anos, configurando um subgrupo numericamente menor, porém de elevada relevância clínica e epidemiológica devido ao seu comportamento mais agressivo e ao impacto significativo em anos potenciais de vida perdidos (PARTRIDGE *et al.*, 2016; ASSI *et al.*, 2013).

A distribuição global do câncer de mama em mulheres jovens apresenta variações importantes entre diferentes regiões, refletindo tanto fatores biológicos quanto determinantes socioeconômicos e estruturais. Em países de alta renda, observa-se maior incidência absoluta da doença, atribuída, em parte, ao envelhecimento populacional e à maior cobertura de



programas de rastreamento. Em contrapartida, em países de baixa e média renda, embora a incidência relativa em mulheres jovens possa ser semelhante ou até superior, o diagnóstico tende a ocorrer em estágios mais avançados, resultando em maiores taxas de mortalidade (World Health Organization, 2021). Esse cenário evidencia uma disparidade significativa entre incidência e desfechos, sugerindo que fatores relacionados ao acesso ao sistema de saúde desempenham papel determinante na evolução da doença.

No contexto brasileiro, o câncer de mama também ocupa posição de destaque, sendo a neoplasia mais incidente na população feminina, com estimativas superiores a 70 mil novos casos anuais (Instituto Nacional de Câncer, 2023). Embora a maioria dos casos ocorra em mulheres acima dos 50 anos, observa-se uma proporção relevante de diagnósticos em mulheres jovens, frequentemente associados a maior gravidade clínica no momento da detecção. Estudos nacionais apontam que pacientes nessa faixa etária apresentam maior probabilidade de diagnóstico em estágios III e IV, além de maior frequência de subtipos moleculares agressivos, o que contribui para piores desfechos quando comparadas a mulheres mais velhas (SILVA *et al.*, 2021).

Além da distribuição etária, a epidemiologia do câncer de mama em mulheres jovens é fortemente influenciada por fatores genéticos e hereditários. Estima-se que a proporção de casos atribuíveis a mutações germinativas, especialmente nos genes BRCA1 e BRCA2, seja significativamente maior nesse grupo quando comparado à população geral, podendo alcançar até 10% a 15% dos casos em mulheres jovens (MAVADDAT *et al.*, 2013). Essa maior carga genética não apenas contribui para o desenvolvimento precoce da doença, mas também está associada a tumores com características biológicas mais agressivas, reforçando a relação entre idade jovem e pior prognóstico.

Outro aspecto relevante refere-se às tendências temporais da doença. Embora a mortalidade por câncer de mama tenha apresentado redução em diversos países nas últimas décadas, em grande parte devido à melhoria no rastreamento e nas estratégias terapêuticas, essa redução não tem ocorrido de forma homogênea entre todas as faixas etárias. Em mulheres jovens, os avanços têm sido mais discretos, sugerindo que os benefícios das estratégias atuais de controle da doença são menos pronunciados nesse grupo, possivelmente em razão de



limitações no rastreamento e da biologia tumoral mais agressiva (AZIM JR.; PARTRIDGE, 2014).

A maior agressividade observada no câncer de mama em mulheres jovens não pode ser compreendida apenas como consequência de diagnóstico tardio ou fatores externos, mas sim como reflexo de uma biologia tumoral intrinsecamente distinta, caracterizada por alterações moleculares, genômicas e microambientais que favorecem maior potencial proliferativo, invasividade e resistência terapêutica. Evidências recentes indicam que a idade jovem, por si só, constitui um fator associado a um perfil tumoral mais agressivo, com maior frequência de tumores de alto grau, elevada atividade mitótica e maior índice proliferativo, frequentemente mensurado por marcadores como Ki-67 (SVANOE *et al.*, 2024). Tal perfil sugere que a biologia tumoral nesse grupo não apenas difere quantitativamente, mas qualitativamente, refletindo padrões específicos de ativação de vias oncogênicas.

Do ponto de vista molecular, observa-se uma predominância de subtipos biologicamente mais agressivos, notadamente os tumores triplo-negativos e HER2-positivos, os quais apresentam menor dependência hormonal e maior ativação de vias de sinalização associadas à proliferação celular e sobrevivência tumoral. Estudos demonstram que tumores em mulheres jovens apresentam maior proporção de negatividade para receptores hormonais e maior expressão de HER2 e EGFR, o que contribui para maior instabilidade genômica e comportamento clínico mais agressivo. Além disso, a menor sensibilidade a terapias endócrinas observada nesse grupo pode estar relacionada a mecanismos de resistência intrínseca, incluindo alterações na via do receptor de estrogênio e ativação compensatória de vias de crescimento celular.

Outro aspecto relevante na compreensão da agressividade tumoral em mulheres jovens refere-se à maior prevalência de características associadas ao fenótipo basal-like, frequentemente relacionado ao câncer de mama triplo-negativo. Esse subtipo apresenta elevada expressão de genes envolvidos em proliferação, reparo de DNA e transição epitélio-mesenquimal, favorecendo maior capacidade invasiva e maior propensão à disseminação metastática precoce. Adicionalmente, estudos recentes sugerem que tumores em mulheres jovens apresentam maior presença de células-tronco tumorais, um subgrupo celular com alta



capacidade de autorrenovação e resistência a tratamentos sistêmicos, o que pode explicar, em parte, as maiores taxas de recorrência e progressão da doença (SVANOE *et al.*, 2024)

No âmbito genético, a maior frequência de mutações germinativas em genes de predisposição ao câncer, especialmente BRCA1 e BRCA2, desempenha papel central na fisiopatologia da doença em mulheres jovens. Essas mutações estão associadas a defeitos nos mecanismos de reparo do DNA por recombinação homóloga, resultando em maior instabilidade genômica e acúmulo de alterações mutacionais que favorecem a carcinogênese e a progressão tumoral. Tumores associados a mutações em BRCA1, em particular, apresentam forte associação com o fenótipo triplo-negativo, reforçando o vínculo entre predisposição genética e agressividade biológica (HUMLEVIK *et al.*, 2025).

Por fim, a integração desses múltiplos mecanismos, incluindo maior instabilidade genômica, predominância de subtipos moleculares agressivos, presença de células-tronco tumorais e alterações no microambiente tumoral, contribui para a constituição de um fenótipo tumoral biologicamente mais agressivo no câncer de mama em mulheres jovens. Esse perfil não apenas explica os piores desfechos clínicos observados nesse grupo, mas também evidencia a necessidade de abordagens terapêuticas mais individualizadas e baseadas em características moleculares específicas, reforçando o papel da medicina de precisão no manejo dessa população.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de mama em mulheres jovens configura-se como uma condição clínica de elevada complexidade, cuja relevância ultrapassa sua menor incidência relativa e se sustenta na expressão de um fenótipo tumoral biologicamente mais agressivo, associado a desfechos prognósticos menos favoráveis. Ao longo deste capítulo, evidenciou-se que essa agressividade resulta de uma interação multifatorial entre características intrínsecas do tumor, predisposição genética e limitações no diagnóstico precoce. A maior prevalência de subtipos moleculares desfavoráveis, a elevada atividade proliferativa e a instabilidade genômica, frequentemente associadas a mutações em genes de alta penetrância, como BRCA1 e BRCA2, contribuem para



a constituição de um perfil tumoral mais invasivo, com maior risco de recorrência e progressão da doença.

Sob a perspectiva epidemiológica e clínica, observa-se que, embora mulheres jovens representem uma menor proporção dos casos totais, o impacto da doença nesse grupo é desproporcional, refletindo-se em maior número de anos potenciais de vida perdidos, maior carga psicossocial e maior probabilidade de diagnóstico em estágios avançados. A ausência de estratégias de rastreamento direcionadas a essa população, aliada a fatores como maior densidade mamária e menor suspeição clínica inicial, contribui para atrasos diagnósticos e, conseqüentemente, para piores desfechos (World Health Organization, 2021; Instituto Nacional de Câncer, 2023). Esse cenário evidencia não apenas limitações estruturais nos sistemas de saúde, mas também a necessidade de revisão das estratégias de detecção e acompanhamento nesse grupo específico.

Diante desse contexto, torna-se imprescindível reconhecer o câncer de mama em mulheres jovens como uma entidade clínica distinta, que demanda abordagens diagnósticas e terapêuticas individualizadas, orientadas por características moleculares e biológicas específicas. O avanço da medicina de precisão, aliado ao desenvolvimento de terapias-alvo e à ampliação do acesso ao diagnóstico precoce, representa um caminho promissor para a melhoria dos desfechos nessa população. Paralelamente, o fortalecimento de políticas públicas e o incentivo à produção científica direcionada são fundamentais para reduzir desigualdades no cuidado e aprofundar a compreensão dos mecanismos envolvidos, contribuindo para uma abordagem mais eficaz e equitativa dessa condição.

REFERÊNCIAS

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Breast cancer**. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Acesso em: 7 abr. 2026.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Global Cancer Observatory: Cancer Today**. Lyon: IARC, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>. Acesso em: 7 abr. 2026.



INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br>. Acesso em: 7 abr. 2026.

PARTRIDGE, Ann H. et al. Breast cancer in young women: biology, prognosis, and treatment. *Breast Cancer Research*, London, v. 18, n. 1, p. 1–8, 2016.

AZIM JR., Hatem A.; PARTRIDGE, Ann H. Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Research*, London, v. 16, n. 4, p. 427, 2014.

CAREY, Lisa A. et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*, Chicago, v. 295, n. 21, p. 2492–2502, 2006.

FREDHOLM, Hanna et al. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS ONE*, San Francisco, v. 4, n. 11, e7695, 2009.

MAVADDAT, Nasim et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, Oxford, v. 105, n. 11, p. 812–822, 2013.

ASSI, Houssam A. et al. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *Journal of Thoracic Disease*, Hong Kong, v. 5, supl. 1, p. S2–S8, 2013.

SILVA, Gulnar Azevedo e et al. Mortalidade por câncer de mama no Brasil: tendências e projeções. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 55, 2021.