

MANUAL DE DIRETRIZES

TEMA:

Rastreamento do câncer de mama

**O rastreamento mamográfico
deve começar aos 40 anos?**

René Aloisio da Costa Vieira

Página 4

**A tomossintese deve substituir
a mamografia digital no rastrea-
mento para o câncer de mama?**

Vera L. N. Aguillar

Página 11

**Linfonodos axilares suspeitos em
pacientes sem lesão mamária - a
biópsia excisional é melhor que a
percutânea ?**

Simone Elias

Página 19

MEMBROS DA DIRETORIA (2020-2022)

Presidente:

Guilherme Novita Garcia

Vice-Presidente:

Eduardo Pessoa

Membros:

Adriana Yoshimura - 1º secretária

Joaquim Araújo Neto - 2º secretário

André Mattar - 1º tesoureiro

Fábio Bagnoli - 2º tesoureiro

Marcelo Madeira - Diretor científico

MEMBROS DO CONSELHO CIENTÍFICO (2020-2022)

Adriana Akemi Yoshimura

Ailton Joioso

Alfredo Barros

André Mattar

Carlos Alberto Ruiz

Carlos Elias Fristachi

Celso Taniguchi

Cesar Cabello dos Santos

Daniel Tiezzi

Edson Mantovani Barbosa

Eduardo Carvalho Pessoa

Evandro Fallaci

Fabiana Makdissi

Fábio Bagnoli

Fabício Brenelli

Felipe Andrade

Fernando Schuh

Gil Facina

Grasiela Benini

Guilherme Novita

Gustavo de Souza

Idam de Oliveira Jr.

Ivo Carelli

João Auler Paloschi

João Bosco Borges

Joaquim Teodoro

José Francisco Rinaldi

José Luiz Esteves

José Ricardo Paciência

José Roberto Filassi

Julio Cesar Narciso Gomes

Jurandyr Moreira Andrade

Juvenal Mottola Jr.

Luiz Antonio Brondi

Luiz Henrique Gebrim

Marcelo Antonini

Odair Ferraro

Paulo Pirozzi

Renato Torresan

Vicente Tarricone Junior

RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Adriana Akemi Yoshimura

Mastologista; Diretora da SBM- Regional SP; Doutoranda pela Faculdade de Medicina USP/SP

Preparamos a discussão sobre o rastreamento do câncer de mama com o objetivo de trazer temas atuais e que muitas vezes geram dúvidas, discussão e controvérsias na assistência às nossas pacientes, seja no Sistema Único de Saúde (público) ou no sistema suplementar de saúde.

Vivemos num país em desenvolvimento, de grande extensão territorial, que possui grande heterogeneidade econômica e social e que é traduzida pelas diferenças em relação ao acesso à realização da mamografia com método de rastreamento do câncer de mama e na qualidade ofertada destes exames nos diversos municípios do nosso país.

A importância da incorporação de novas tecnologias no rastreamento do câncer de mama, como a tomossíntese, traz a oportunidade de aumentarmos o número de diagnósticos e diminuir as reconvocações de pacientes para complemento diagnóstico, discussão conduzida por Dra Vera Aguillar.

Dr. Eduardo Fleury demonstra as vantagens e desvantagens da associação da tomossíntese e do ultrassom de mamas à mamografia no rastreamento do câncer de mama em mulheres com mamas densas.

Neste cenário tão diverso, em um país que se discute dificuldade de acesso à mamografia para o rastreamento, temos observado que gradativamente as pacientes têm tido maior acesso aos exames que possibilitam a identificação de mutações genéticas hereditárias que aumentam o risco câncer de mama, graças à redução do custo destes exames ao longo dos anos.

Isto tem proporcionado maior diagnóstico de mulheres portadoras de mutações genéticas hereditárias que possuem maior risco de desenvolver câncer de mama e em idade mais jovem do que a população geral. Estas mulheres necessitam de um planejamento terapêutico e uma estratégia de rastreamento diferenciada. Dra Daniela Giannotti discute a importância e traz atualizações do rastreamento desta população com a ressonância magnética das mamas.

Também é notado o aumento da incidência do câncer de mama em mulheres jovens ao longo das décadas. Isto traz a importância de discutirmos e atualizarmos os dados referentes ao rastreamento do câncer de mama em mulheres entre 40 e 50 anos. Dr Rene Vieira discute o "overdiagnosis", a taxa de falso positivo, o custo deste rastreamento versus o benefício do diagnóstico precoce, de mais anos de vida ganhos após tratamento com o diagnóstico por rastreamento nesta faixa etária.

E finalmente, num cenário recente de elevada incidência de linfonodomegalias axilares sem lesão mamária suspeita de câncer da mama, dra. Simone Elias discute o papel da biópsia por agulha grossa como método diagnóstico e as estratégias para a sua realização em substituição à biópsia excisional.

Esperamos que aproveitem a discussão com os especialistas!

O RASTREAMENTO MAMOGRÁFICO DEVE COMEÇAR AOS 40 ANOS?

René Aloisio da Costa Vieira

Mastologista, Cirurgião Oncológico. MD, PhD. Orientador Permanente do Programa de Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Botucatu/SP - UNESP e do Programa de Pós-Graduação em Oncologia do Hospital de Câncer de Barretos/SP. Mastologista do Hospital de Câncer de Muriaé/MG.

O conceito de rastreamento mamográfico envolve a prevenção secundária do câncer, realizada em mulheres, aparentemente sem doença, com o objetivo de diagnóstico de tumores identificáveis na mamografia e em fase assintomática. O rastreamento parte do pressuposto da evolução do câncer de mama, visando o diagnóstico de doenças invasoras mínimas, porém associa-se à detecção de tumores não invasivos. Para tal, a mamografia deve ser realizada de maneira regular, visando o diagnóstico de lesão de tumores mamários, preferencialmente os de latência longa, não indolentes, onde o diagnóstico, teoricamente, permitirá a mudança da história natural do câncer. Assim temos: (1) o rastreamento organizado, onde a mamografia é realizada a uma população específica, em uma faixa etária; (2) o rastreamento oportunístico, realizado em uma população específica através de campanhas; (3) rastreamento mamográfico, isto é, a realização de mamografia, em mulheres assintomáticas de uma determinada faixa etária. Os resultados que validam o rastreamento mamográfico foram extraídos de estudos realizados sob a forma de rastreamento organizado.

Estudos que avaliaram o rastreamento organizado compararam populações submetidas à mamografia de maneira regular, em assintomáticas, em relação a mulheres, na mesma faixa etária, que não realizaram. Há indicadores intermediários como resultados em relação a 1.000 exames, 1.000 exames por 10 anos, ou a cada 100.000 mulheres. De uma maneira geral, ao se realizar 1.000 exames, 100 mulheres são convocadas para novos exames (magnificação, compressão ou ultrassonografia mamária), e nestas 20-25% serão submetidas à biópsia mamária. Observaremos lesões benignas, em menor proporção malignas, porém os tumores diagnosticados supostamente se associarão a uma melhor sobrevida. Daí surge o conceito de hiperdiagnóstico (overdiagnosis), havendo variações na sua definição e na frequência. Os resultados principais são expressos em diminuição da mortalidade específica por câncer de mama. Assim, o grupo de mulheres que realiza a mamografia teria uma melhor sobrevida em relação ao grupo que não realizou a mamografia de rastreio. A Diretriz Europeia de rastreamento é uma referência na avaliação de indicadores de qualidade.

A redução da mortalidade associada ao câncer de mama é decorrente de duas situações, o diagnóstico precoce, decorrente da mamografia, associado às melhorias no tratamento. Melhoras observadas nos países desenvolvidos são decorrentes da associação destas duas condições, e na ausência de ambas condições os resultados são piores, ou observa-se uma elevação da mortalidade.

Os estudos que avaliam os resultados associados ao rastreamento procuram avaliar os resultados de sobrevida em função da faixa etária, sendo os melhores resultados observados na faixa etária 50-69 anos, ou 50-74 anos. Resultados inferiores, mas favoráveis, são observados na faixa etária 40-49 anos, sendo considerados como fatores que influenciam estes resultados uma maior taxa de exames diagnósticos, a maior densidade mamária, uma menor taxa de

incidência do câncer de mama, e uma maior frequência de subtipos moleculares adversos. A relação entre os subtipos moleculares altera-se em função da faixa etária.

Ao se comparar grupos de mulheres rastreadas e não rastreadas, a literatura também apresenta o risco grupal de óbito pelo câncer de mama. A diferença entre as curvas (rastreadas e não rastreadas) ocorre alguns anos após o diagnóstico (geralmente a partir dos 4 anos), fato que limita a idade máxima para realização da mamografia de rastreamento, a qual é considerada aos 69-74 anos, ou em uma idade superior, se a mulher apresenta boas condições físicas, com perspectiva de vida de 7 a 10 anos.

A última revisão da Cochrane sobre rastreamento mamográfico foi realizada em 2013. Esta avaliou mulheres na faixa etária 40-69 ou 40-74 anos, evidenciando aos 13 anos de seguimento, um aumento da sobrevida no grupo rastreado, na ordem de 10%, ao se avaliar os estudos com ótima randomização, porém de maneira não significativa; de 25% nos estudos de randomização subótima, e 19% ao se agrupar todos os estudos, sendo ambas de maneira significativa. Nesta revisão, ao se avaliar a faixa etária 40-49 anos, os efeitos aos 13 anos de seguimento foram menores, e na ordem de 13% ao se avaliar os estudos com ótima randomização, porém de maneira não significativa; de 20% nos estudos de randomização subótima, e 16% ao se agrupar todos os estudos, sendo ambas de maneira significativa.

Epidemiologistas, geralmente, têm uma visão negativa frente ao rastreamento, considerando indicadores como mamografia falso positiva, necessidade de biópsia aberta e o número de casos com diagnóstico de câncer, sendo o último dividido em diagnóstico curado pelo tratamento (e não pelo rastreamento), diagnóstico de carcinoma in situ, e a vida salva pelo rastreamento mamográfico. Assim, avaliando 1.000 mulheres realizando mamografia em um seguimento de 10 anos, consideram que a taxa de vidas salvas pelo rastreamento mamográfico seria de 2 vidas na faixa 40-49 anos, 4 vidas na faixa 50-59 anos e 6 vidas na faixa 60-69 anos. Devido a estas discussões, apresento na tabela 1 duas visões diferentes em relação ao rastreamento mamográfico, onde mastologistas, radiologistas, oncologistas defendem o rastreamento, considerando vários pontos positivos, e os epidemiologistas e gestores de saúde, geralmente vislumbram pontos negativos (Tabela 1). Baseado nestes fatores as agências nacionais têm sugerido que as mulheres devem ter conhecimento dos prós e contras relacionados ao rastreamento mamográfico, apesar da complexidade do tema.

	Positivo	Negativo
Mortalidade	Redução global de 19% em todos os estudos	Redução não significativa em estudos randomizados
	16% na faixa etária 40-49 anos	-
Hiperdiagnóstico	1 a 10%	Até 55%
Estadio Clínico	Diminuição no estadiamento, influenciando resultados positivos no tratamento e sequelas	Ausência de aumento nos casos metastáticos
Investimento	Modesto	Aceitável para países desenvolvidos
Tumor de intervalo	-	até 30%
Subtipo molecular	RE positivo	RE negativo
	-	Tumores indolentes

Tabela 1. Prós e contras ao rastreamento mamográfico 2,3,6,11,13-15

Na literatura, observa-se diferença entre as faixas etárias sugeridas para o rastreamento mamográfico. A idade de início pode ser aos 40, 45 ou 50 anos, com término aos 69, 74 ou expectativa de vida mínima de 10 anos (Tabela 2). Embora o Ministério da Saúde do Brasil recomende o início aos 50 anos, a Sociedade Brasileira de Mastologia, a FEBRASGO e o Colégio Brasileiro de Radiologia, sugerem o início aos 40 anos, com realização anual.

Agência/ Sociedade	Início	Intervalo	Fim
MS Brasil	50 anos	bienal	69 anos
SBM, CBR, FEBRASGO	40 anos	anual	74 ou + (7 anos)
ACR	40 anos	anual	Expectativa 7 anos
NCCN	40 anos	anual	Expectativa 10 anos
ACS (até 2015)	40 anos	anual	-
ACS (atual)	45 (considerar 40-44 anos)	40-54 anual > 54 anos bienal	Expectativa 10 anos
ESMO; EUSOMA	50 (considerar entre 40-49 anos)	Anual ou bienal para 50-69 anos	69 (considerar 70-74 anos)
Reino Unido	50 anos	trienal	70 anos

Tabela 2. Faixa etária proposta para o rastreamento mamográfico

MS= Ministério da Saúde; SBM= Sociedade Brasileira de Mastologia; CBR= Colégio Brasileiro de Radiologia; FEBRASGO= Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; ACR= American College of Radiology; ACS= American Cancer Society; ESMO= European Society for Medical Oncology; EUSOMA= European Society of Breast Cancer Specialist; NCCN= National Comprehensive Cancer Network.

Avaliando exclusivamente a faixa etária 40-49 anos, devemos pontuar dois estudos, a revisão de Cochrane e o “UK age RCT” (Estudo clínico randomizado do Reino Unido). O “UK age RCT” avaliou o impacto do rastreamento mamográfico na população de 40-49 anos, e em um seguimento de 10 anos, observando uma significativa redução de mortalidade de 25% durante a fase de intervenção.

De uma maneira geral, na faixa 40-49 anos, observa-se que as mamas são mais densas, há uma maior taxa de mamografias falso positivas, uma menor percentagem de tumores receptor de estrogênio positivo, e uma menor redução da mortalidade, em relação às outras faixas etárias. Alguns estudos evidenciam também resultados semelhantes aos observados na faixa 50-59 anos, ou resultados semelhantes apenas na faixa 45-49 anos. Apesar de múltiplos fatores limitarem o rastreamento mamográfico no Brasil, cabe destacar dois estudos que avaliaram as características das pacientes nesta faixa etária. O primeiro, dentro de um contexto de rastreamento organizado, observando que a incidência da faixa etária 45-49 anos foi semelhante à da faixa 50-59 anos. O segundo, avaliando as características dos casos diagnosticados nesta faixa etária, observando que no grupo de paciente com tumores diagnosticadas por rastreio, o estágio clínico foi menos avançado, fato que refletiu em maior taxa de cirurgia conservadora da mama e da axila (pesquisa de linfonodo sentinela).

Em resumo, na faixa etária 40-49 anos observamos elementos prós e contras o rastreamento, sendo os fatores favoráveis de menor magnitude em relação à faixa etária 50-69 anos, porém há elementos consistentes para justificar a realização do rastreamento mamográfico nesta faixa etária.

Maiores discussões sobre o tema podem ser observadas no livro “Rastreamento e Detecção precoce do Câncer” e na literatura a seguir.

O RASTREAMENTO MAMOGRÁFICO DEVE COMEÇAR AOS 40 ANOS?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM.

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 95,2% SIM | 4,8% NÃO

Bibliografia:

- Vieira RAC, Mauad EC. Rastreamento do câncer. In: Vieira RAC, Mauad EC, Fregnani JHTG, eds. Rastreamento e Detecção Precoce do Câncer. Vol 1. 1a ed. São Paulo: Lemar-Goj; 2018:27-36.
- Fletcher SW, Elmore JG. Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med.* Apr 24 2003;348(17):1672-1680.
- Loberg M, Lousdal ML, Bretthauer M, Kalager M. Benefits and harms of mammography screening. *Breast Cancer Res.* May 1 2015;17:63.
- Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Eaton A, Ernster V. Positive predictive value of screening mammography by age and family history of breast cancer. *JAMA.* Nov 24 1993;270(20):2444-2450.
- Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen.* 2012;19 Suppl 1:42-56.
- Yaffe MJ, Pritchard KI. Overdiagnosing overdiagnosis. *Oncologist.* Feb 2014;19(2):103-106.
- Oliveira-Junior I, Vieira RAC. Rastreamento para o câncer de mama. In: Vieira RAC, Mauad EC, Fregnani JHTG, eds. Rastreamento e detecção precoce do câncer. Vol 1. São Paulo: Lemar-Goj; 2018:113-122.
- Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol.* Apr 2008;19(4):614-622.
- Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* Oct 27 2005;353(17):1784-1792.
- Vieira RA, Uemura G, Zucca-Matthes G, Costa AM, Micheli RA, Oliveira CZ. Evaluating Breast Cancer Health System Between Countries: The Use of USA/SEER and Brazilian Women as a Cohort Sample. *Breast J.* May-Jun 2015;21(3):322-323.
- Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* Jun 4 2013(6):CD001877.
- Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* Apr 28 2014;106(5).
- Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA.* Oct 20 2015;314(15):1615-1634.
- Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med.* Nov 22 2012;367(21):1998-2005.
- da Costa Vieira RA, Biller G, Uemura G, Ruiz CA, Curado MP. Breast cancer screening in developing countries. *Clinics (Sao Paulo).* Apr 2017;72(4):244-253.
- Lima CCA. Avaliação dos possíveis benefícios do rastreamento do câncer de mama em mulheres entre 40 a 49 anos em Ipatinga, Minas Gerais. São Paulo, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares; 2022.
- Vieira RAC, Mattos JSC. Recomendações para o rastreamento e detecção precoce do câncer. In: Vieira RAC, Mauad EC, Fregnan iJHTG, eds. Vol 1. São Paulo: Lemar-Goj; 2018:60-65.
- Duffy SW, Vulkan D, Cuckle H, 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.* Sep 2020;21(9):1165-1172.
- Vieira RAC, Formenton A, Bertolini SR. Breast cancer screening in Brazil. Barriers related to the health system. *Rev Assoc Med Bras (1992).* May 2017;63(5):466-474.
- De Castro Mattos JS, Mauad EC, Syrjanen K, et al. The impact of breast cancer screening among younger women in the Barretos Region, Brazil. *Anticancer Res.* Jun 2013;33(6):2651-2655.

O RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA EM PACIENTES DE ALTO RISCO DEVE SER FEITO COM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA?

Daniela Giannotti

Médica radiologista e coordenadora do grupo de radiologia mamária do Hospital Sírio-Libanês.

São consideradas de alto risco as mulheres que, quando comparadas com a população em geral, têm um risco significativamente maior de desenvolver câncer de mama ao longo da vida.

O ideal seria a identificação precoce destas mulheres, e a oferta de um rastreamento diferenciado, possibilitando o diagnóstico em estágio precoce, aumentando a possibilidade de cura e reduzindo o câncer de intervalo.

Nesse subgrupo, que comprovadamente se beneficia de ações dirigidas tanto no sentido de profilaxia como de rastreamento precoce ao oferecido para a população no geral, estão as pacientes com diagnóstico de mutação genética familiar, sendo as mais frequentes as mutações patogênicas nos genes BRCA 1 e BRCA 2, que tem risco estimado, ao longo da vida, de ter câncer de mama de 50%-85% e 45%, respectivamente.

Outras mutações menos frequentes como TP53 e CHEK2 (síndrome de Li-Fraumeni), PTEN (síndromes de Cowden e Bannayan-Riley-Ruvalcaba), CDH1 (carcinoma gástrico hereditário), STK11 (Peutz-Jeghers syndrome), PALB2 (interage com BRCA2), e em genes ATM (ataxia telangiectásica), também estão associadas a maior risco de câncer de mama, sendo também recomendado um planejamento diferenciado de rastreamento, cujo objetivo é o diagnóstico em estágio precoce e aumento da chance de cura.

O câncer nas pacientes portadoras de mutação genética patogênica costuma se manifestar em idade mais precoce (antes dos 40 anos de idade) quando a prevalência de mamas densas é alta, limitando a sensibilidade do exame de mamografia, mesmo se agregarmos a tomossíntese.

Uma forma de aumentarmos a sensibilidade do rastreamento nessa população é agregarmos outros métodos de imagem, como, por exemplo, os mais disponíveis no nosso meio, a ultrassonografia, ou a ressonância magnética.

O uso da ressonância magnética para a avaliação das mamas teve início em meados dos anos noventa e logo foi observado que era um método com alta sensibilidade para identificação de carcinomas. Frente a este potencial e ao pequeno benefício do rastreamento mamográfico nas pacientes de alto risco, diversos pesquisadores passaram a investigar o papel da ressonância magnética como ferramenta de rastreamento. Em 2006, C. Lehman escreveu artigo de revisão reunindo os oito maiores ensaios realizados em diferentes centros e que tiveram como objetivo investigar o uso da ressonância magnética no rastreamento. O que se observou em todos os estudos foi a significativa maior sensibilidade da ressonância no rastreamento (71-100%) quando comparada à mamografia (13-40%) e também à ultrassonografia (13-40%), esta incluída em apenas três dos estudos.

Diversos estudos subsequentes demonstraram esta mesma capacidade da resso-

nância: acrescentar à informação morfológica, que é o objetivo primordial dos métodos de imagem, uma informação funcional (no caso o contraste endovenoso), e que diz respeito à biologia tumoral. Isto aumentou, em muito, a capacidade e a qualidade diagnóstica.

Em 2016, J. S. Sung e cols publicaram estudo que teve como objetivo a comparação das características histológicas dos carcinomas identificados no rastreamento de pacientes de alto risco realizado com mamografia e com ressonância magnética. O que se observou foi que a ressonância magnética tem capacidade de identificar doenças com maior agressividade biológica - carcinomas invasores e carcinomas in situ de alto grau - e na mamografia foram identificados predominantemente os carcinomas in situ. Outra pergunta a ser respondida era se o rastreamento com ressonância teria o mesmo desempenho na população de pacientes com histórico familiar sugestivo de câncer hereditário, sabido que esta é uma população mais heterogênea do ponto de vista de categorização de risco e onde os dados utilizados são menos objetivos.

Os estudos que olharam para esse objetivo utilizaram diferentes modelos estatísticos de estimativa de risco (Gail, BRCAPRO, Claus model, Tyrer-Cuzick, BSCS, BOA-DI-CEA) e que são baseados essencialmente no histórico familiar, e todos eles com acurácia considerada moderada na discriminação individual do risco.

O EVA TRIAL foi um estudo prospectivo multi-institucional que coletou dados de 2002 a 2005, e foi publicado em 2010, incluiu mulheres consideradas de alto risco em função do histórico familiar, e utilizou como ferramenta de estratificação o BRCAPRO, e teve como objetivo avaliar as diferentes estratégias de rastreamento. Também nesta população o que se viu foi a superioridade da ressonância magnética em relação à mamografia e à ultrassonografia.

A ressonância isoladamente diagnosticou 14,9/1000 mulheres rastreadas, enquanto o desempenho da mamografia foi de 5,4/1000 e o da ultrassonografia 6,0/1000. A combinação de mamografia com ultrassom teve desempenho de 7,7/1000 e a combinação de mamografia com ressonância magnética de 16,0/1000.

Com base nesses dados e também de outros estudos que demonstraram desempenho semelhante, a maioria das sociedades passou a recomendar a inclusão da ressonância magnética das mamas, quando disponível, como método de imagem para o rastreamento das pacientes categorizadas como alto risco: ou por diagnóstico de mutação genética hereditária, ou por uso de modelos estatísticos (risco vitalício superior a 20%), ou por ter recebido irradiação torácica antes dos 30 anos.

Em 2020, foi publicado o primeiro estudo que olhou para o desfecho sobrevida das pacientes de alto risco rastreadas com ressonância e mamografia versus as rastreadas com mamografia, demonstrando ganho de sobrevida no grupo rastreado com ressonância. No grupo rastreado com ressonância, também não foi identificado câncer de intervalo.

Formas de redução de custo e aumento da disponibilidade têm que ser consideradas e talvez a mais praticável no momento seja o protocolo abreviado, cuja proposta essencial é redução do tempo da paciente no aparelho de ressonância e redução no volume de imagens geradas, com conseqüente redução no tempo de leitura do exame. Originalmente essa proposta foi publicada em 2014. Christiane K. Kuhl propôs avaliar o desempenho, com a intenção de rastreamento, de um protocolo de ressonância magnética das mamas onde se realizasse apenas uma seqüência pré-contraste e uma única seqüência pós-contraste, e que a análise fosse feita por meio de uma única imagem pós-processada (MIP) ou do MIP e as imagens de subtração (pós-processamento da série com contraste, subtraída da série pré-contraste).

Com esse protocolo curto, o tempo de aquisição das imagens passou de 17 minutos para 3 minutos e o tempo médio de leitura dos exames de 2,8 a 28 segundos. A comparação entre a análise do protocolo completo (imagem de localização, série ponderada em T1, série ponderada em T2, e série dinâmica composta por uma série pré-contraste e mais cinco séries pós-contraste) versus a análise do protocolo curto (imagem de localização e série dinâmica composta por uma série pré-contraste e uma

séria pós-contraste) foi equivalente em termos de acurácia. Outra observação muito importante foi o altíssimo valor preditivo negativo do protocolo curto: 99,8%.

A partir desta proposta, outras diferentes propostas de abreviação de protocolo foram feitas e testadas, demonstrando a viabilidade da aplicação, apesar de ainda serem consideradas objetos de estudo por alguns.

Hoje, o American College of Radiology (ACR) entende como protocolo rápido um exame com tempo de duração máxima de 10 minutos e que inclua uma sequência ponderada em T2 e uma série dinâmica (com tempo máximo de 2 minutos por série) composta por uma série pré-contraste e duas séries pós-contraste.

Novos estudos têm demonstrado o benefício do rastreamento com ressonância magnética de população com risco intermediário, especialmente nas portadoras de mamas densas, cuja sensibilidade mamográfica é inferior. Contudo, as ferramentas de estratificação de risco ainda não incluem a densidade mamária e também têm pesos variáveis, ou não incluem as lesões consideradas precursoras. Desta forma as evidências para recomendação de rastreamento com ressonância em pacientes nessas condições ainda são consideradas fracas.

Concluindo: sim! O rastreamento do câncer de mama em pacientes de alto risco deve ser feito com ressonância magnética.

O RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA EM PACIENTES DE ALTO RISCO DEVE SER FEITO COM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA?

OPINIÃO DA REVISORA: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 785% SIM | 15% NÃO

Bibliografia:

- Lehman CD. Role of MRI in screening women at high risk for breast cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2006;24(5):964-70.
- Sung JS, Stamler S, Brooks J, Kaplan J, Huang T, Dershaw DD, et al. Breast cancers detected at screening mr imaging and mammography in patients at high risk: Method of detection reflects tumor histopathologic results. *Radiology*. 2016;280(3):716-22.
- Kuhl C, Weigel S, Schrading S, Arand B, Bieling H, König R, et al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: The EVA trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1450-7.
- Bae MS, Sung JS, Bernard-Davila B, Sutton EJ, Comstock CE, Morris EA. Survival outcomes of screening with breast MRI in women at elevated risk of breast cancer. *J Breast Imaging*. 2020;2(1):29-35.
- Kuhl CK, Schrading S, Stobel K, Schild HH, Hilgers RD, Bieling HB. Abbreviated breast Magnetic Resonance Imaging (MRI): First postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection - A novel approach to breast cancer screening with MRI. *J Clin Oncol*. 2014;32(22):2304-10.

A TOMOSSINTESE DEVE SUBSTITUIR A MAMOGRAFIA DIGITAL NO RASTREAMENTO PARA O CÂNCER DE MAMA?

Vera L. N. Aguillar

*Radiologista do Grupo de Imaginologia da Mama do Grupo Fleury e
Clínica DELA Diagnósticos*

Embora a mamografia digital (MD ou mamografia 2D) seja considerada a modalidade de escolha no rastreio para o câncer de mama, a sobreposição tecidual - que é a principal causa de resultados falsos positivos no rastreamento - continua sendo a grande limitação do método.

A tomossíntese mamária (TM) ou mamografia 3D é uma nova técnica mamográfica que permite a representação tridimensional do tecido mamário a partir de múltiplas exposições com baixa dose de radiação, obtidas em diferentes ângulos do tubo de RX e reconstruídas em imagens com cerca de 1 mm de espessura. A maior vantagem da TM é reduzir a sobreposição tecidual, o que permite detectar e caracterizar melhor as lesões, gerando dois benefícios: redução das reconvocações desnecessárias por somação de densidades (resultados falsos positivos) e aumento da taxa de detecção de câncer. Dito de outra maneira a tomossíntese é uma mamografia melhor porque aumenta a sensibilidade e especificidade do exame e apresenta enorme potencial para substituir a mamografia digital no rastreamento para o câncer de mama.

Revisão da literatura

A maioria dos trabalhos sobre tomossíntese é baseada em duas metodologias: estudos prospectivos pareados, principalmente europeus, nos quais todas as participantes realizam a mamografia digital e a tomo, com interpretação independente dos exames; nesses casos a mulher é o seu próprio controle. Os estudos prospectivos pareados mais importantes foram o OBST (Oslo Tomosynthesis Screening Trial), como parte do programa de rastreamento nacional da Noruega e que incluiu 12.631 mulheres com idade de 50-69 anos e rastreamento bienal. A tomossíntese aumentou a taxa de detecção de câncer em 1,9 por 1.000 exames de rastreio (aumento relativo de 27%) e reduziu a taxa de reconvocação em 15%. No STORM (Screening with Tomosynthesis OR standard Mammography), realizado na Itália, com 7.292 mulheres e idade de 48 a 71 anos, o aumento da taxa de detecção de câncer com a tomossíntese foi de 2,7 ca por 1.000 (aumento relativo de 34%), com redução de 17% na taxa de reconvocação. Finalmente, o MBTST (Malmo Breast Tomosynthesis Screening Trial), realizado na Suécia, com 7.500 mulheres, idade de 40-74 anos e rastreamento de 18/18 meses até 55 anos e bienal após os 55 anos, diferiu dos anteriores por usar apenas uma incidência na tomossíntese (a oblíqua mediolateral) e 2 incidências habituais na MD. A taxa de incremento na detecção de câncer com a tomo foi de 2,6 ca/1.000 rastreios (aumento relativo de 43%). Neste trabalho, foi observado aumento no número das reconvocações, provavelmente por ter sido utilizada apenas uma incidência na Tomo.

A outra metodologia usada nos trabalhos de tomossíntese foram os estudos retrospectivos (não pareados), principalmente americanos, nos quais a tomossíntese combinada à MD é comparada com a mamografia de diferente coorte ou época (comparação histórica). Dentre esses trabalhos destacamos a análise retrospectiva multicêntrica (13 instituições, 139 radiologistas), realizada por Friedewald e colaboradores com 173.663 mulheres que realizaram tomossíntese combinada com MD. A taxa de aumento na detecção de câncer com a adição da tomossíntese foi de 1,2 por 1.000 rastreios (aumento relativo de 29%), com redução de 15% nas reconvocações.

Em uma das metanálises publicadas que incluiu 17 estudos europeus e americanos e comparou o desempenho da TOMO + MD vs MD sozinha no rastreamento para o câncer de mama, mostrou que a taxa de incremento na detecção de câncer foi de 1,6 Ca por 1.000 rastreios, sendo maior na Europa (+ 2,4/1.000), onde o rastreamento é bienal e menor nos Estados Unidos (+1,1 /1.000), onde o rastreamento é anual. A redução da taxa de reconvocações falso positivas foi de 2,2%, sendo maior nos Estados Unidos, onde a taxa de reconvocação usualmente é usualmente mais alta que na Europa.

Estudo	Taxa de detecção de câncer		Incremento /1000	Aumento relativo de câncer	Taxa de Reconvocação
	TM+ MD	MD sozinha			
Skaane (Oslo) prospectivo pareado	8/1000	6,1/1000	+ 1,9	+ 27%	- 15%
Ciatto (Itália) prospectivo pareado	8,1/1000	5,3/1000	+ 2,7	+ 34%	- 17%
Lang (Suécia) prospectivo pareado	8,9/1000	6,3/1000	+ 2,6	+ 43%	aumentoU
Friedewald (USA) retrospectivo	5,4/1000	4,2/1000	+ 1,2	+ 29%	- 15%
Marinovich metanálise			+ 1,8		- 2,2%

Tabela 1

Todos os trabalhos acima apresentados foram baseados em dados obtidos a partir de uma única rodada de rastreamento com a tomossíntese (rodada prevalente). Mais recentemente, surgiram publicações que analisaram o desempenho da modalidade nos anos subsequentes (rodadas incidentes). O trabalho de Conant e colaboradores é uma análise retrospectiva que avalia a performance da tomossíntese em 5 anos de rastreamento consecutivo (9/2011 a 9/2016) e compara com um ano de rastreamento com MD, em uma população de 29.310 mulheres, que realizaram 67.350 exames. Até hoje é o maior estudo em termos de informações coletadas nas rodadas subsequentes de rastreamento com tomossíntese. A taxa de reconvocação foi significativamente menor com a tomossíntese ao longo dos 5 anos (8,0% vs 10,4%), enquanto que a taxa de detecção de câncer, embora tenha se mantido maior com a tomossíntese em todas as rodadas subsequentes (6,0/1000 vs 5,1/1000), não apresentou diferença estatisticamente significativa. Na análise estratificada, com ajustes para idade, raça e densidade mamária, a taxa de reconvocação, a taxa de recomendação de biópsia e o VPP1 foram todos melhores para a TM do que para a mamografia sozinha.

Nos últimos 2 anos, foram publicados estudos randomizados comparando TM vs MD. Talvez o mais importante seja o TOSYMA (Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography for the detection of invasive breast cancer), que é um estudo prospectivo controlado randomizado multicêntrico (17 unidades de rastreamento), com mais de um fabricante do aparelho, realizado em uma população do programa nacional de rastreamento na Alemanha. Incluiu 99.689 mulheres dos 50-69 anos, randomizadas para TOMO + mamografia 2D sintetizada (n= 49.804) versus MD sozinha (n= 49.830). Os desfechos primários foram a taxa de detecção de câncer invasivo no rastreamento nos

dois grupos e a taxa de carcinoma invasivo de intervalo, que será avaliada após 2 anos (TOSYMA-2). Os dados iniciais foram publicados em maio de 2022 e mostraram que a taxa de detecção de câncer invasivo foi significativamente maior nas mulheres rastreadas com TOMO + MS em relação a aquelas rastreadas apenas com MD: 7,1 ca /1.000 exames vs 4,8 ca/1000 exames, com incremento de 2,3 Ca/1000 (aumento relativo de 48 %). Além disso, foi observado aumento na taxa de cânceres invasivos com tamanho até 2,0 cm (tumores T1) no grupo da Tomo: 5,1 vs 3,0/1000, com incremento de 2,2/1000 rastreios.

Existem questionamentos sobre os resultados a longo prazo da tomossíntese no rastreamento, principalmente no tocante à redução da taxa de mortalidade. Como em nenhum trabalho sobre tomossíntese, a redução de mortalidade foi desfecho primário, o impacto da tomossíntese a longo prazo tem sido avaliado pela taxa de carcinoma de intervalo (CI). A literatura atual, que inclui trabalhos americanos e europeus não mostra redução da taxa de CI pela tomossíntese, como demonstrado na metanálise realizada por Houssami e colaboradores, que incluiu 5 estudos prospectivos não randomizados, que não apresentaram diferença significativa na taxa de carcinoma de intervalo.

Finalmente, as limitações da tomossíntese incluem custo, aumento do tempo de interpretação e dose maior de radiação. O exame com tomossíntese inclui sempre a mamografia 2D (método COMBO) por ser esta necessária para avaliação de calcificações agrupadas, visão panorâmica das mamas e comparação com exames anteriores. O aumento da dose de radiação acarretado com esta combinação foi, inicialmente, motivo de rejeição ao uso da tomo no rastreamento. Para resolver esse impasse foi criada a mamografia 2D sintetizada (MS), a partir dos cortes da tomossíntese, que evita a aquisição da mamografia 2D convencional e reduz em cerca de 40% a dose do exame combinado. A metanálise realizada por Alabousi e colaboradores incluiu 42 estudos até 04/2020 que compararam MS vs MD no rastreamento com tomossíntese e concluiu que a MS + tomo e a MD + tomo são equivalentes no rastreamento, embora a mamografia sintetizada tenha menor resolução que a MD.

Discussão

A tomossíntese ou mamografia 3 D é uma nova modalidade mamográfica que permite a reconstrução volumétrica da mama a partir da aquisição de múltiplas imagens mamográficas de baixa dose de radiação. Seu maior benefício é reduzir a sobreposição tecidual dentro da mama, o que permite aumentar a detecção de câncer invasivo e reduzir o número de reconvocações desnecessárias geradas por artefatos de superposição tecidual e o método vem substituindo a MD no rastreamento para o câncer de mama em vários centros mundiais. Existem evidências científicas suficientes na literatura sobre os benefícios da tomossíntese no rastreamento, incluindo estudos prospectivos pareados, estudos retrospectivos não pareados, metanálises e estudos randomizados. Todos mostram que a tomossíntese é superior à MD, embora a magnitude dos seus benefícios dependa do cenário do rastreamento. O aumento na taxa de detecção de câncer é maior nos países onde o rastreamento é bienal (como na Europa), enquanto que a redução na taxa de reconvocação é mais acentuada onde ela costuma ser mais alta (como nos Estados Unidos, onde se faz leitura única dos exames).

Também já temos estudos mostrando que os benefícios da tomossíntese se mantêm em rodadas além da prevalente (rodadas incidentes) e que os tumores detectados só por tomossíntese são pequenos (menores em relação aqueles detectados na MD), e, em geral, de baixo grau histológico e com linfonodos negativos. E, finalmente, a publicação de um importante estudo randomizado e multicêntrico (TOSYMA), que demonstrou aumento absoluto na detecção de carcinomas invasivos T1 com a tomossíntese.

A despeito de todos esses dados coletados em diferentes países sobre a superioridade da tomossíntese versus a MD no rastreamento, questionam-se resultados a longo prazo da modalidade e qual seria seu impacto na redução da mortalidade. Entretanto, a redução de mortalidade não foi desfecho primário em nenhum dos trabalhos publica-

dos até hoje sobre tomossíntese no rastreamento porque levaria décadas para avaliar esta resposta e o método se tornaria obsoleto ao final deste hipotético estudo. Os estatísticos sugerem “surrogate markers”, como taxa de carcinoma de intervalo: reduzindo a taxa de CI, deve reduzir a mortalidade. A literatura atual não mostra redução da taxa de carcinoma de intervalo com a tomossíntese, mas devemos lembrar que o CI é um evento raro e todos os trabalhos publicados apresentaram amostragem pequena. Ademais, os tumores de intervalo costumam ser agressivos, com crescimento rápido e provavelmente serão melhor diagnosticados no rastreamento com ressonância magnética.

A dose maior da tomossíntese foi resolvida com o advento da mamografia 2D sintetizada, que, embora com menor resolução da mamografia 2D standard, foi considerada equivalente no rastreamento quando adicionada à tomossíntese.

Em resumo, tomossíntese é uma mamografia que aumenta a detecção de carcinomas invasivos pequenos, de estágio menor (principalmente T1), com linfonodos negativos, e, ao mesmo tempo, reduz os resultados falsos positivos na rodada prevalente e turnos subsequentes. Portanto, a tomossíntese tem impacto positivo no rastreamento mamográfico porque deve reduzir a incidência de carcinomas avançados e, potencialmente, apresentar efeitos positivos na redução da mortalidade.

A TOMOSSÍNTESE DEVE SUBSTITUIR A MAMOGRAFIA DIGITAL NO RASTREAMENTO PARA O CÂNCER DE MAMA?

OPINIÃO DA REVISORA: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 71,4% SIM | 28,6% NÃO

Bibliografia:

- Skaane P, Bandos AI, Gullien R et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population based screening program. *Radiology* 2013;267(1):47-56
- Ciatto S, Houssami N, Bernardi D et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol* 2013;583-589
- Zackrisson S, Lang K, Rosso A, et al. One view breast tomosynthesis versus two view mammography in the Malmo Breast T:1493-1503. *Tommosynthesis Screening Trial (MBTST): a prospective, population-based diagnostic accuracy study. Lancet Oncol* 2018;19
- Friedewald S, Rafferty E, Rose S et al. Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis in Combination with Digital Mammography. *JAMA* 2014;311(24):2499-2507
- Marinovich M, Hunter K, Macaskill P, Houssami N. Breast cancer using Tomosynthesis or Mammography: A meta-analysis of cancer detection and recall rate. *J Natl Cancer Institute* 2018;110 (9): 942
- Conant E, Zuckerman S, McDonald E et al. Five Consecutive Years of Screening with Digital Breast Tomosynthesis: Outcomes by Screening Year and Round. *Radiology* 2020;295:285-293
- Heindel W, Weigel S, GerB J, et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Oncology* 2022; vol 23: may

O RASTREAMENTO DE PACIENTES COM MAMA DENSA DEVE SER DIFERENCIADO?

Eduardo de Faria Castro Fleury

Professor de Diagnóstico por Imagem Centro Universitário São Camilo; Coordenador do serviço de Diagnóstico Mamário IBCC; Membro Titular Colégio Brasileiro de Radiologia; Diploma Europeu em Diagnóstico Mamário; Doutorado e Pós Doutorado pela Santa Casa de São Paulo.

O câncer de mama configura uma das principais causas de morte por câncer em mulheres no Brasil, concorrendo com o câncer ginecológico em algumas faixas etárias. Infelizmente, não há como evitar a manifestação da doença atualmente, no entanto a prevenção e o diagnóstico precoce são fundamentais para minimizar os efeitos do câncer na paciente.

O exame mamográfico é o método mais eficiente para rastrear o câncer de mama. Métodos complementares como ultrassonografia e ressonância magnética podem auxiliar em casos específicos, como alto risco pessoal e em mamas densas.

As mamas densas são consideradas um desafio diagnóstico para os radiologistas, pelo fato de poderem obscurecer eventuais lesões e retardar o diagnóstico de uma lesão maligna. Na reunião científica “Rastreamento do Câncer de Mama” foram abordadas as principais estratégias, vantagens, e limitações dos métodos de rastreamento para estes padrões de mamas.

Os programas de rastreamento

Os programas de rastreamento podem ser organizados ou individualizados. Os programas organizados têm abrangência populacional onde devem oferecer de forma igualitária o exame para todas as pacientes que preencham os critérios de elegibilidade. Para isto, deve-se considerar que a doença seja um problema de saúde pública, que a história natural seja bem conhecida, com estágio pré-clínico bem definido. Os benefícios do diagnóstico precoce devem ser maiores que a manifestação natural da doença, além dos métodos diagnósticos serem disponíveis, aceitáveis e confiáveis. Por fim, o custo deve ser razoável e compatível com o orçamento destinado. Vale ressaltar que o rastreamento é contínuo e sistemático. Já nos programas individualizados, o indivíduo não depende do Estado para realizar. Nestes casos, o médico assistente e o paciente devem decidir de forma individualizada qual a melhor estratégia para o rastreamento. A figura 1 aponta algumas características dos rastreamentos.

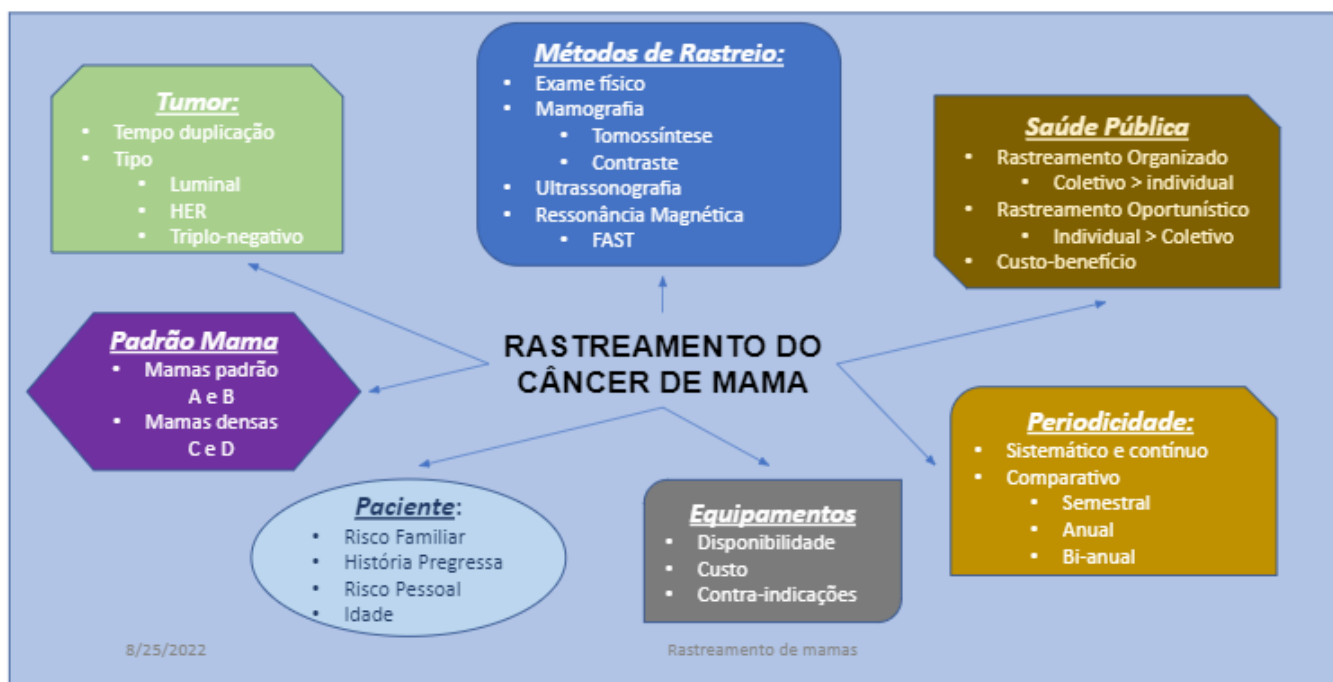
No caso das mamas, é aceito que o rastreamento mamográfico reduz a mortalidade em cerca de 30-40% pelo câncer de mama, e que o valor economizado nestes tratamentos é suficiente para patrocinar o programa de rastreio a nível populacional.

Conceitos de mamas densas

A eficiência dos programas de rastreamento está diretamente relacionada à densidade mamária. Segundo a última edição do léxico BI-RADS, as mamas podem ser classificadas em 4 padrões de densidade, onde os padrões A e B representam mamas lipossustituídas, e os padrões C e D representam mamas densas. Nas mamas densas, a sensibilidade da mamografia

para detectar nódulos é reduzida, e a associação com métodos complementares pode melhorar a acurácia diagnóstica de lesões obscurecidas pelo parênquima. Nestes casos, mamografia com tomossíntese, ultrassonografia e ressonância magnética são alternativas para o complemento do rastreio.

Contexto do rastreamento



Relação entre idade, densidade mamária e prevalência do câncer de mama

Com o passar do tempo, a densidade mamária é modificada devido à lipossustituição fisiológica do parênquima. Até os 50 anos, há prevalência populacional do padrão denso nas mamas, enquanto nas pacientes acima dos 60 anos, há prevalência dos padrões lipossustituídos.

Já em relação ao câncer de mama, a maior prevalência do câncer é em pacientes acima de 60 anos. Em estudo populacional de pacientes chinesas promovido pelo grupo de Yu Ji (2021) foi observado que a intersecção entre a redução da densidade mamária e o aparecimento do câncer de mama se deu entre as pacientes com 55 a 59 anos.

Já em estudo populacional publicado no Nigerian Journal of Surgery, os autores encontraram prevalência de câncer de mama com perfis imuno-histoquímicos triplo negativos e HER2 positivos em pacientes abaixo de 50 anos, e com perfis do tipo luminal A e luminal B predominando em pacientes acima de 60 anos.

Pelo tempo de duplicação celular e limitações quanto à qualidade de imagem, os programas de rastreamento por imagem são mais eficientes nos cânceres de padrão luminal.

Tomossíntese

A tomossíntese é um método complementar à mamografia convencional. A tomossíntese é uma evolução natural da mamografia. Os estudos demonstram que a associação da tomossíntese com a mamografia permite o diagnóstico adicional de 1 a 2 cânceres para cada 1.000

mulheres rastreadas. Os cânceres diagnosticados geralmente se manifestam por distorções arquiteturais e correspondem a carcinomas luminais.

Vantagens: redução de reconvocações em relação à mamografia convencional.

Desvantagens: disponibilidade, limitações quanto ao posicionamento mamográfico, armazenamento, tempo de leitura e tempo de aquisição maiores, e custo elevado.

Ultrassonografia

O complemento ultrassonográfico no rastreamento de mamas densas permite o diagnóstico complementar de 0.4 a 22.4 cânceres para cada 1.000 mulheres rastreadas. O rastreamento ultrassonográfico de mamas densas como complemento à mamografia é recomendado pela EUSOBI (European Society of Breast Imaging), pela CACA (Chinese Anti-Cancer Association) e pela Japanese Breast Cancer Society.

A ultrassonografia automatizada é promissora para o rastreamento do câncer de mama, pois torna o método reprodutível e disponível para comparação com a mamografia.

Vantagens: disponibilidade e custo, diferente física de aquisição de imagem em relação à mamografia, não utiliza radiação ionizante, e por fim permite a detecção de cânceres triplo-negativos caracterizados como pequenos nódulos.

Desvantagens: dificuldade na reprodutibilidade dos resultados, é um método operador dependente, e a presença de resultados falso-positivos. Os resultados falso-positivos são indesejados pela necessidade de estudos complementares como biópsias e cirurgias em lesões benignas como achados incidentais em pacientes assintomáticas.

Ressonância Magnética

A Ressonância Magnética é o método mais sensível e acurado para a detecção de câncer de mama. Os estudos apontam que a ressonância magnética detecta cerca de 16.5 cânceres para cada 1.000 mulheres rastreadas. Os estudos ainda apontam que o rastreio por ressonância magnética reduz a incidência de cânceres de intervalo pela metade. No entanto, o alto custo e a utilização do meio de contraste são fatores limitantes para a adoção do método como estratégia de rastreamento populacional. O uso contínuo do agente de contraste endovenoso, o Gadolínio, está relacionado com o desenvolvimento de uma complicação conhecida como Fibrose Nefrogênica Sistêmica.

Vantagens: a ressonância magnética permite avaliação morfológica e funcional das lesões em imagens multiplanares, com resultados reprodutíveis. A ressonância magnética, assim como a ultrassonografia, permite o diagnóstico complementar de carcinomas triplo-negativos.

Desvantagens: tem aceitação apenas de 59% das pacientes convidadas para o complemento, sua disponibilidade é reduzida em um país continental com desigualdades sócio-econômicas, e apresenta tempo de estudo e custo elevados quando comparada com os demais métodos. Assim como o ultrassom, pode apresentar resultados falso-positivos. Há ainda a possibilidade de resultados falso-negativos especialmente em mamas com padrão de realce de fundo do parênquima dos tipos moderado e acentuado.

Conclusão:

O rastreamento de pacientes com mama densa deve ser diferenciado?

Sim, as pacientes com mamas densas se beneficiam do estudo complementar com ultrassonografia nas pacientes elegíveis para os programas de rastreamento populacional, especialmente nas idades acima de 50 anos onde há maior prevalência do câncer de mamas.

O RASTREAMENTO DE PACIENTES COM MAMA DENSA DEVE SER DIFERENCIADO?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM.

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 88,4% SIM | 11,6% NÃO

Bibliografia:

- Caitlin Maloney, Shirlene Paul, Jordan Lieberenz, Mia Alyce Levy, Lisa Stempel, Rosalinda Alvarado. Breast density changes over time: Frequency, patterns, and practice implications. *Journal of Clinical Oncology* 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) e18772-e18772. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e18772
- Ji Y, Li B, Zhao R, Zhang Y, Liu J, Lu H. The relationship between breast density, age, and mammographic lesion type among Chinese breast cancer patients from a large clinical dataset. *BMC Med Imaging*. 2021;21(1):43. Published 2021 Mar 8. doi:10.1186/s12880-021-00565-9
- Hendrick RE, Monticciolo DL, Biggs KW, Malak SF. Age distributions of breast cancer diagnosis and mortality by race and ethnicity in US women. *Cancer*. 2021;127(23):4384-4392. doi:10.1002/cncr.33846
- Chand P, Garg A, Singla V, Rani N. Evaluation of Immunohistochemical Profile of Breast Cancer for Prognostics and Therapeutic Use. *Niger J Surg*. 2018;24(2):100-106. doi:10.4103/njs.NJS_2_18
- Conant EF, Zuckerman SP, McDonald ES, et al. Five Consecutive Years of Screening with Digital Breast Tomosynthesis: Outcomes by Screening Year and Round. *Radiology*. 2020;295(2):285-293. doi:10.1148/radiol.2020191751
- Yang L, Wang S, Zhang L, et al. Performance of ultrasonography screening for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):499. Published 2020 Jun 1. doi:10.1186/s12885-020-06992-1
- Bakker MF, de Lange SV, Pijnappel RM, et al. Supplemental MRI Screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2091-2102. doi:10.1056/NEJMoa1903986

LINFONODOS AXILARES SUSPEITOS EM PACIENTES SEM LESÃO MAMÁRIA - A BIÓPSIA EXCISIONAL É MELHOR QUE A PERCUTÂNEA ?

Simone Elias

Mastologista e pós-doutorada em Radiologia Clínica. Professora Orientadora do Programa de Pós Graduação do Departamento de Ginecologia da EPM/Unifesp

Lais Helena Dumbra Toloni dos Santos

Mastologista. Preceptora voluntária e mestranda da disciplina de Mastologia do Departamento de Ginecologia da EPM/Unifesp

Natalia M Cordeiro

Mastologista. Preceptora e mestranda da disciplina de Mastologia do Departamento de Ginecologia da EPM/Unifesp.

Beatriz Daou Verenhitch

Mastologista. Mestre em Ciências pelo departamento de Ginecologia da UNIFESP. Preceptora do Ambulatório de Mastologia da Pontifícia Universidade Católica, campus Londrina. Doutoranda pela Universidade Federal de São Paulo.

Neste texto vamos discutir sobre quando e como abordar linfonodopatias na ausência de câncer de mama.

A linfonodopatia pode ser um achado no exame clínico das axilas, um achado ecográfico ou um achado mamográfico. Linfonodos axilares são habitualmente identificados na incidência mediolateral oblíqua em mamografias de rastreamento, assim o achado de linfonodopatia é mais frequente neste exame.

Linfonodos axilares típicos são estruturas pequenas e ovais, com centro translúcido devido à gordura hilar. Os linfonodos anormais têm alta densidade, ausência de gordura no hilo e forma arredondada, irregular ou indefinida.

A linfonodopatia pode ser decorrente de causas benignas e malignas. A causa maligna mais comum é a metástase do câncer da mama - geralmente um tumor na mama é identificado na mamografia. O carcinoma oculto da mama que se manifesta por uma metástase axilar é raro e representa menos de 1% dos cânceres primários da mama no momento do diagnóstico.

No entanto, a linfonodopatia também pode ser decorrente de outras metástases, tais como linfomas, melanoma, câncer de estômago, ovário, pulmão e melanoma.

Causas benignas de linfonodopatia axilar com mamografia negativa incluem processos inflamatórios sistêmicos (sarcoidose, histiocitose), doenças infecciosas (tuberculose, HIV, sífilis secundária), doenças do colágeno (lúpus), causas inflamatórias locais (abscessos da axila, mama e membro superior homolateral, como síndrome da arranhadura do

gato) e ainda outras causas (implantes de silicone, tatuagens).

O quadro 1 orienta qual categoria BI-RADS® deve ser colocada no relatório de acordo com a linfonodopatia identificada na mamografia, associada a dados clínicos da paciente.

LINFO NODO PATIA UNILAT ERAL	Categoria BI-RADS® 4	Categoria BI-RADS® 2
	carcinoma oculto da mama, linfoma, melanoma metastático, câncer de ovário, outras metástases	Causas inflamatórias: inflamação da mama, axila, braço, mão doença da arranhadura do gato pós-vacinal
LINFO NODO PATIA BILATE RAL	Categoria BI-RADS® 1	Categoria BI-RADS® 1
	Causas infecciosas (HIV, sífilis secundária) Causas inflamatórias (sarcoidose, LES)	SE linfoma conhecido (colocar nota sobre a etiologia da adenopatia) SE ACHADO NOVO sem outra causa aparente, colocar nota sugerindo pesquisa para linfoma

Quadro 1 - BI-RADS e LINFONODOPATIAS (com mamografia NEGATIVA)

A ecografia da região axilar é o melhor método de imagem utilizado para avaliar um linfonodo anormal detectado em uma mamografia negativa. Na ecografia o linfonodo normal apresenta um córtex hipoecogênico fino e hilo ecogênico. Alguns sinais que sugerem malignidade são o espessamento focal do córtex, a endentação do hilo e particularmente a obliteração do mesmo. Entretanto, para um diagnóstico preciso muitas vezes é necessária uma punção ou biópsia sob orientação ultrassonográfica. Diferentes critérios de imagem devem ser utilizados para avaliar a indicação de uma biópsia. Alguns destes critérios estão enumerados no quadro 2.

TAMANHO	aumento de diâmetro (em avaliação evolutiva)	
FORMATO	arredondamento	
ECOGENICIDADE	córtex muito hipoecóico	
ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS	espessamento cortical	uniforme x excêntrico
	compressão hilar	uniforme x excêntrico
	indentação hilar	"mordida" convexa
	deslocamento hilar	
	obliteração hilar	
	perda da cápsula externa ecogênica e margens angulares	

Quadro 2 - ACHADOS ECOGRÁFICOS EM LINFONODOS ATÍPICOS

Existem classificações que auxiliam na avaliação do grau de suspeição, mas nenhuma com acurácia suficiente para evitar um procedimento invasivo desnecessário. Essas classificações baseiam-se na presença ou ausência de metástase de câncer de mama, a principal causa da linfonodopatia axilar.

Assim, o grande desafio no diagnóstico ultrassonográfico destes linfonodos atípicos (nos quais se observam córtex e hilo em variadas formas) está em avaliar quais podem cor-

responder a:

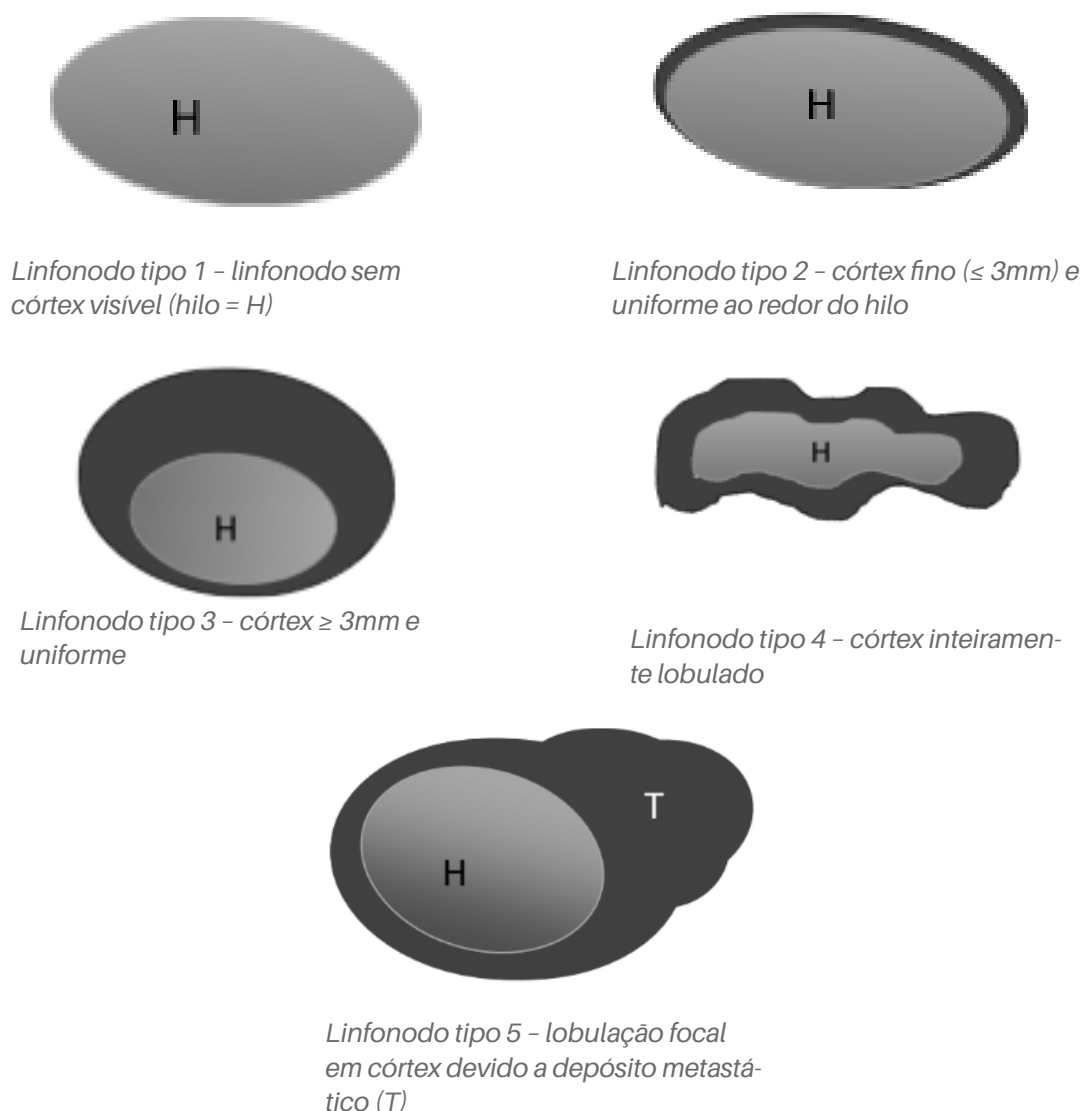
- estágios iniciais de doença metastática da mama (casos estes responsáveis pela maior proporção de falsos negativos)
- metástases de outros sítios primários
- linfonodos reacionais.

Com o objetivo de estimar a suspeição baseada na imagem, muitos autores elaboraram classificações envolvendo a espessura do córtex.

Cho e col. categorizaram as imagens em 5 graus: sendo o grau 1, linfonodos com córtex $\leq 1,5\text{mm}$; grau 2 $> 1,5$ e $\leq 2,5\text{mm}$; grau 3, $> 2,5\text{mm}$ e $\leq 3,5\text{mm}$; grau 4, $> 3,5\text{mm}$ e hilo intacto e grau 5, $> 3,5\text{mm}$ e ausência de hilo. Concluíram que esta classificação é eficaz na pesquisa de metástase, sendo que a espessura do córtex acima de 2,5 mm indica estudo citológico ou histológico.

Bedi e col. formularam uma classificação semelhante, dividindo as imagens em 6 tipos: tipo 1, sem córtex visível; tipo 2, córtex $\leq 3\text{mm}$; tipo 3, córtex $> 3\text{mm}$; tipo 4, córtex inteiramente lobulado; tipo 5, com lobulação focal e tipo 6, completamente hipoeocogênico, sem hilo. Consideraram suspeitos e com indicação de biópsia os linfonodos tipos 5 e 6, as alterações reacionais foram frequentes no tipo 3, enquanto o tipo 4 foi denominado provavelmente benigno pois englobou a maior parte dos resultados falso negativos.

Figura 1 - Linfonodos segundo a classificação ecográfica de Bedi et al (2008)



Mainiero e col. usaram 3mm como ponto de corte para espessura cortical, além da presença ou não de lobulação e ausência de hilo. Já **Deurloo e colaboradores** usaram medida acima 2,3mm como fator preditor de metástase.

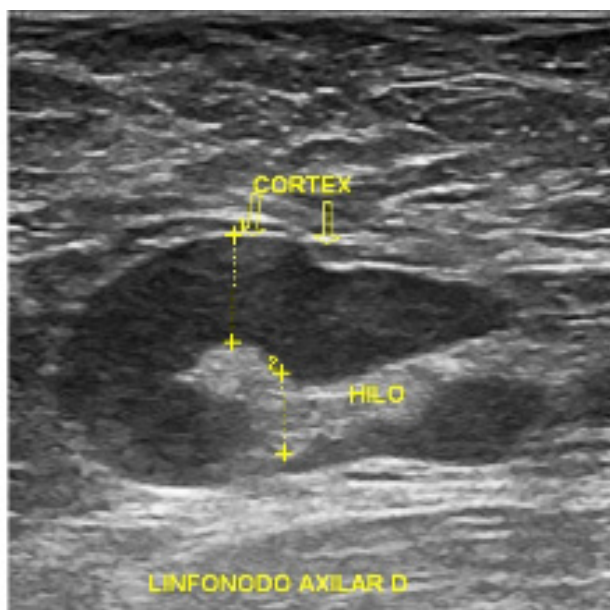


Figura 2 - Ecografia de linfonodo com cortical espessada focalmente e relação córtex/hilo > 1 (linfonodo suspeito)

Nota-se que a espessura cortical usada como ponto de corte para predição de doença metastática varia bastante na literatura, assim como a sensibilidade e especificidade do exame em função do valor escolhido. Frente a este fato, alguns autores optam por utilizar como critério de suspeição a relação córtex/hilo maior do que 1, ao invés do valor absoluto do córtex

Moore e col. observaram que a combinação de linfonodos alterados e normais em um mesmo exame seria um critério importante; em seu estudo linfonodos com espessamento cortical não associados a linfonodos normais corresponderam aos casos falso-positivos.

A vascularização do linfonodo estudada ao Doppler segue basicamente dois padrões, o central, com sinal vascular único hilar ou sinais dispersos distribuídos no centro do linfonodo, e o periférico, no qual se observa sinal linear seguindo a periferia do mesmo. A vascularização periférica é mais frequente em linfonodos metastáticos, enquanto o padrão central é mais encontrado na ausência de malignidade. Os índices de resistência, pulsatilidade e velocidade no pico sistólico não diferem em linfonodos malignos ou benignos quando os mesmos são axilares, entretanto a relevância destes dados já foi comprovada em estudos de linfonodos cervicais. A importância do uso do Doppler como critério diagnóstico se dá quando associado a outras características morfológicas e não como critério isolado.

Uma vez identificado o linfonodo atípico e optado por realizar um procedimento invasivo, pode-se dispor da punção com agulha fina (PAAF) ou da biópsia com agulha grossa (BAG ou "core biopsy").

A agulha deve ser direcionada para a cortical do linfonodo, uma vez que os vasos linfáticos aferentes (que drenam a linfa da mama) entram pela cortical e é nesta estrutura anatômica do órgão que existe o depósito de células metastáticas. No hilo encontram-se o linfático eferente, uma arteríola e uma vênula, devendo este ser evitado para minimizar acidente de punção.

Balasubramanian et al realizaram uma metanálise da acurácia diagnóstica da PAAF e da BAG guiadas por ultrassonografia no diagnóstico da metástase axilar do câncer da mama. De 162 estudos, apenas 6 foram incluídos, com um total de 1.353 mulheres. Concluíram que BAG foi superior (sensibilidade 88% versus 74%), ambos (PAAF e BAG) apresentaram alta especificidade (100%

- negativo em mulheres sem metástase axilar), sendo que a taxa de complicações foi maior para BAG (7,1% versus 1,3%) e foi necessário repetir o procedimento com maior frequência na PAAF (4,0 versus 0,5 %). Concluíram que a BAG foi superior PAAF para estadiamento axilar em mulheres com câncer de mama

Dialani et al utilizam o critério de presença ou ausência de diagnóstico estabelecido de câncer na paciente para considerar um linfonodo mais ou menos suspeito, além de critérios morfológicos.

Assim, linfonodos axilares ou intramamários com cortical maior ou ≥ 3 mm em uma paciente com câncer de mama concomitante já é indicativo de investigação, ao passo que na paciente sem câncer de mama concomitante, o limite para biópsia é uma cortical ≥ 5 mm ou perda de hilo gorduroso. Nesta casuística, o linfoma foi responsável por 40% das malignidades entre as biópsias realizadas das adenopatias.

Outra metanálise, realizada por **Pyo e colaboradores** avaliou a precisão diagnóstica da PAAF e da BAG dos linfonodos em mulheres com câncer de mama. Esses procedimentos foram avaliados em um total de 4.864 mulheres de 67 estudos. Concluíram que a PAAF e a BAG guiadas por US são ferramentas diagnósticas úteis nas avaliações pré-operatórias de linfonodos axilares suspeitos em pacientes com câncer de mama e que a precisão diagnóstica dos métodos de PAAF (por esfregaço ou cell-block) são semelhantes e a acurácia diagnóstica da BAG é maior do que a PAAF.

O estudo mais direcionado para a avaliação de linfonodopatia axilar que excluiu mulheres com câncer de mama recém-diagnosticado foi o de **Fujioka et al**. A casuística incluiu 3.600 mulheres examinadas por US sendo que 152 foram diagnosticadas com adenopatia e submetidas a PAAF ou BAG. Destas 152, 97 apresentavam câncer de mama recém-diagnosticado ($n=90$), ou recorrência em linfonodo axilar dentro do primeiro ano do diagnóstico do câncer da mama ($n=7$). Ao final, 55 pacientes (sendo 47 mulheres e 8 homens) foram incluídos. Neste estudo 34 pacientes (61,8%) foram diagnosticados com malignidade no linfonodo biopsiado, sendo 22 (40%) PAAF e 33 (60%) BAG. As características ultrassonográficas mais relacionadas à presença de malignidade no linfonodo foram cortical espessada, diâmetros maiores no eixo curto e longo e ausência de hilo ($p < 0,05$). O desempenho diagnóstico de PAAF e BAG foi excelente. Para PAAF a sensibilidade, especificidade e precisão foi respectivamente de 0,909, 0,900 e 0,917 e para BAG foi de 0,958, 1,000 e 0,970. Concluem que PAAF e BAG guiados por US desempenham um papel importante no diagnóstico e manejo de pacientes com linfadenopatia axilar.

Pode-se concluir então que o estudo dos linfonodos atípicos (com câncer de mama concomitante ou não) pode ser realizado com PAAF ou BAG.

No entanto, convém ressaltar que o material de biópsias de linfonodos de mulheres com adenopatia e sem câncer de mama concomitante, deverá ser encaminhado para citologia ou histologia no intuito de avaliar câncer metastático e citometria de fluxo para pesquisa de linfoma, já que essa é a maior causa de malignidade em linfonodopatias na ausência de câncer de mama.

LINFONODOS AXILARES SUSPEITOS EM PACIENTES SEM LESÃO MAMÁRIA - A BIÓPSIA EXCISIONAL É MELHOR QUE A PERCUTÂNEA ?

Não.

LINFONODOS AXILARES SUSPEITOS EM PACIENTES SEM LESÃO MAMÁRIA - A BIÓPSIA EXCISIONAL É MELHOR QUE A PERCUTÂNEA ?

OPINIÃO DA REVISORA: NÃO.
Votação dos painelistas: **100% NÃO**
Opinião Sócios SBM-SP: **81% SIM | 19% NÃO**

Bibliografia:

- Balasubramanian L, Fleming CA, Corrigan MA, Redmond HP, Kerin MJ, Lowery AJ. Meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration and core needle biopsy in diagnosing axillary lymph node metastasis. *Breast Cancer Research* 2017; 19(Suppl 1) PB.4
- Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, Bassett RL Jr, Hunt KK. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR* 2008;191(3):646-52.
- Chen MY, Gillanders WE. Staging of the Axilla in Breast Cancer and the Evolving Role of Axillary Ultrasound. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2021;13:311-323://doi.org/10.2147/BCTT.S273039
- Cho N, Moon WK, Han W, Park IA, Cho J, Noh DY. Preoperative sonographic classification of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: node-to-node correlation with surgical histology and sentinel node biopsy results. *AJR* 2009; 193:1731-1737.
- Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, Muller SH, Kröger R, Peterse JL, Rutgers EJ, Valdés Olmos R, Schultze Kool LJ. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer*. 2003;39(8):1068-73.
- Dialani V, Westra C, Venkataraman S, Fein-Zachary V, Brook A, Mehta T. Indications for biopsy of imaging-detected intramammary and axillary lymph nodes in the absence of concurrent breast cancer. *Breast J*. 2018;00:1-7.
- Fujioka, T.; Mori, M.; Kubota, K.; Yamaga, E.; Yashima, Y.; Oda, G.; Nakagawa, T.; Onishi, I.; Ishiba, T.; Tateishi, U. Clinical Usefulness of Ultrasound Guided Fine Needle Aspiration and Core Needle Biopsy for Patients with Axillary Lymphadenopathy. *Medicina* 2021, 57, 722.
- Mainiero MB, Cinelli CM, Koelliker SL, Graves TA, Chung MA. Axillary ultrasound and fine-needle aspiration in the pre-operative evaluation of the breast cancer patient: an algorithm based on tumor size and lymph node appearance. *AJR* 2010;195(5):1261-7.
- Moore A, Hester M, Nam MW, Brill YM, McGrath P, Wright H, Weisinger K, Romond E, Samayoa LM. Distinct lymph nodal sonographic characteristics in breast cancer patients at high risk for axillary metastases correlate with the final axillary stage. *Br J Radiol*. 2008;81(968):630-6.
- Pyo JS, Jung J, Lee SG, Kim NY, Kang DW. Diagnostic Accuracy of Fine-Needle Aspiration Cytology and Core-Needle Biopsy in the Assessment of the Axillary Lymph Nodes in Breast Cancer - A Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(9):717. Published 2020 Sep 18. doi:10.3390/diagnostics10090717
- Süreyya Burcu Görkem, Avice M. O'Connell. Abnormal axillary lymph nodes on negative mammograms: causes other than breast cancer. *Diagn Interv Radiol* 2012; 18:473-479.