

Câncer de intervalo em rastreamento mamográfico

Interval cancer in breast cancer screening program

Anapaula Hidemi Uema Watanabe¹, René Aloisio da Costa Vieira²,
Sílvia Maria Prioli de Souza Sabino^{1,3}, Angelo Gustavo Zucca Matthes²

Descritores

Neoplasias da mama
Programas de rastreamento
Diagnóstico tardio
Mamografia

Keywords

Breast neoplasms
Mass screening
Delayed diagnosis
Mammography

RESUMO

O tumor de intervalo constitui uma entidade cada vez mais presente no cotidiano, devido à realização regular do exame de mamografia. Por definição, corresponde a tumores de mama diagnosticados em um programa de rastreamento mamográfico organizado, onde a periodicidade, a faixa etária e a população alvo encontram-se pré-estabelecidas. Em sua definição, observa-se a necessidade de mamografia prévia, onde a paciente encontrava-se assintomática. Representa até 30% dos tumores encontrados dentro de um programa de rastreamento organizado. Podem ser classificados em tumores de intervalo verdadeiros, achados com sinais mínimos, e tumores provenientes de exames falsos-negativos, os quais podem ser decorrentes de falha relacionada à qualidade do exame de mamografia ou falha relacionada ao observador. Seu conhecimento é de fundamental importância na prática clínica, visto que parte destes tumores podem ser evitados através de padrões elevados de controle de qualidade. Encontra-se pouco discutido na literatura nacional, visto a limitada experiência em múltiplos ciclos de rastreamento mamográfico, fato que justifica a discussão e o relato das diferentes modalidades de tumor de intervalo.

ABSTRACT

Interval breast cancer has an increasing incidence in our lives because of regular mammography exam. By definition, it corresponds to breast tumors diagnosed in an organized mammographic screening program, where the frequency, age and target population were previously established. Its definition shows the importance of a previous negative mammography, performed on asymptomatic women. It represents about 30% of the tumors found in an organized breast cancer-screening program. The interval cancer may be classified as a true interval tumor, false negative or occult/minimal signs. False negative findings are mainly related to loss of quality in mammography or missinterpretation by the observers. Their knowledge is fundamental in clinical practice, because part of these tumors can be avoided by adopting high standards programs of quality control. It is rarely discussed in Brazilian literature, due to limited experience in multiple rounds of mammographic breast cancer screening, which justifies the discussion and report of different types of interval tumors.

Trabalho realizado no Hospital de Câncer de Barretos. Fundação Pio XII – Barretos (SP), Brasil.

¹Radiologista do Departamento de Prevenção. Divisão de Radiologia Mamária. Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.

²Departamento de Mastologia e Reconstrução Mamária. Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.

³Núcleo de Aperfeiçoamento em Mamografia. Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: René Aloisio da Costa Vieira – Rua Antenor Duarte Villela, 1.331 – CEP14784-400 – Barretos (SP), Brasil –

E-mail: posgrad@hcancerbarretos.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 12/11/2013. Aceito em: 28/11/2013

Introdução

Na medida em que o rastreamento mamográfico organizado é oferecido a uma população de maneira regular, e esta adere ao programa, mantendo uma regularidade pré-estabelecida, surge o conceito de tumor de intervalo. Define-se tumor de intervalo como o câncer de mama diagnosticado no intervalo entre os exames de mamografia, em mulheres assintomáticas, onde a mamografia inicial mostrou-se normal^{1,2}. Assim o risco de diagnóstico do câncer de intervalo aumenta com a elevação do espaço entre os exames de mamografia, sendo 0,55; 1,13 e 1,22 em cada 1.000 exames negativos, nos períodos <12 meses, 12 a 24 meses e 24 a 36 meses, respectivamente³.

O tumor de intervalo pode ser definido como verdadeiro, sinais mínimos e falso-negativo. No intervalo verdadeiro, a anormalidade apenas pode ser detectada no estudo atual. Nos sinais mínimos, avaliando-se exames pregressos, observam-se pequenas anormalidades que não foram valorizadas em função de seu aspecto incomparável; e no falso-negativo, observa-se a presença do achado, porém o achado inicial negativo foi decorrente de erro no exame de mamografia, ou pouca valorização de um achado pelo radiologista².

Devido ao número reduzido de locais que realizam o exame de mamografia regularmente em uma população específica no Brasil, não há publicações nacionais relacionadas ao tumor de intervalo. No Hospital de Câncer de Barretos, a experiência com rastreamento mamográfico populacional iniciou-se em 2003, e, apesar da ausência de dados referentes à frequência do tumor de intervalo, procurou-se selecionar diferentes casos que demonstrem os aspectos que configuram o tumor de intervalo, visto sua importância, e crescente presença.

Relato de caso

Caso 1: Verdadeiro tumor de intervalo

51 anos, sem história familiar, última mamografia realizada em 12/07/2010 (BI-RADS[□] 2) (Figura 1A), apresentando queixa de nódulo mamário há 4 meses, de crescimento rápido. Ao exame físico, tumor de mama de 7,8 cm associado a “*peau d’orange*” e linfonodo axilar. Mamografia em 15/02/2012 evidenciou a presença de nodulação no quadrante infero-externo e região retropapilar da mama esquerda (BI-RADS[□] 0) (Figura 1B). Biópsia core mostrou a presença de um carcinoma ductal invasivo, Grau III Nottingham, Grau III nuclear; Imunohistoquímica mostrou tumor RE+, RP-, HER2 3/3+, Ki67 70%, Luminal B2. O *Dual in situ hybridization* (DISH) mostrou razão HER2/Ch17 de 7,478; compatível com amplificação do gene HER2. Estádio clínico T4bN1M0, EC IIIb. Realizou quimioterapia neoadjuvante (antraciclina, taxotere, trastuzumab), seguido de mastectomia com linfadenectomia

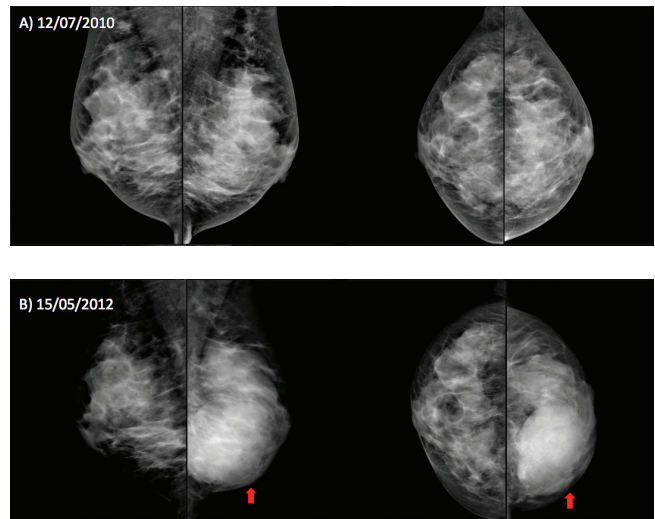


Figura 1. (A) Mamografia inicial em paciente assintomática; (B) Mamografia realizada após 20 meses, na presença de sintomas mamários

axilar, observando-se resposta patológica parcial (RCB classe II). Posteriormente recebeu radioterapia (plastão mamário) e hormonioterapia. Atualmente, aos 11 meses de seguimento, encontra-se com metástase cerebral.

Caso 2: Sinais mínimos

58 anos, sem história familiar, última mamografia realizada em 10/02/2011 (BI-RADS[□] 2) (Figura 2A). Assintomática, realizou exame de mamografia de controle, observando-se nódulo de contorno irregular e bordos pouco definidos em mama direita (BI-RADS[□] 4) (Figura 2B). Ultrassonografia mostrou nódulo ovalado, de margens imprecisas de 0,9 cm no raio das 8h da mama direita. Biópsia core mostrou carcinoma ductal invasivo, grau II Nottingham, grau nuclear III. Imunohistoquímica mostrou RE+, RP+, HER2-, Ki67 40%, Luminal B1. Submetida à quadrantectomia e pesquisa de linfonodo sentinela. Tumor de 1,5 cm, N0/1, estágio clínico T1N0M0, EC I. Realizou radioterapia adjuvante (plastão mamário), encontrando-se em hormonioterapia, sem evidência de doença aos 12 meses após o início do tratamento.

Caso 3: Exame falso-negativo. Subvalorização de achados radiológicos

54 anos, sem história familiar, mamografia de rastreamento em 28/08/2008 (BI-RADS[□] 0) (Figura 3A), realizada com compressão localizada devido à assimetria no quadrante súpero-externo à esquerda, com atenuação do achado, complementado com ultrassonografia mamária, a qual não visualizou alteração mamária, sendo categorizada como BI-RADS[□] 3, que se manteve estável aos 6 e 12 meses. No seguimento, manteve-se assintomática, porém aos 23 meses, foi observado o aparecimento de espiculação local (BI-RADS[□] 0) (Figura 3B), que se manteve com a compressão localizada (BI-RADS[□] 4). A ultrassonografia mamária mostrou o aparecimento de nódulo

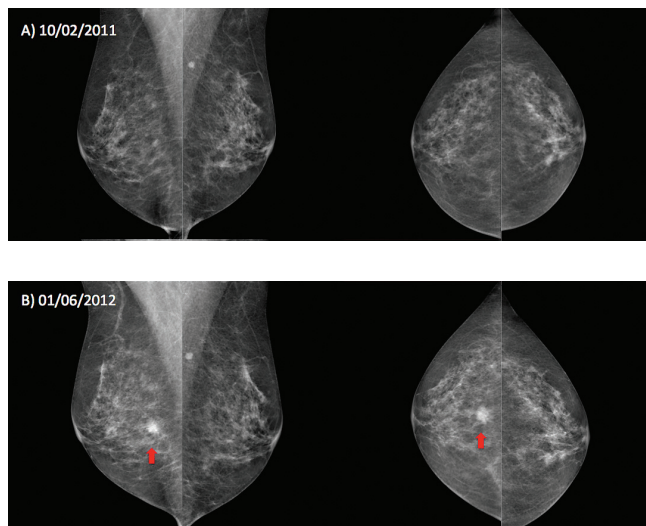


Figura 2. Mamografia em mulher assintomática. (A) Inicial; (B) controle aos 16 meses

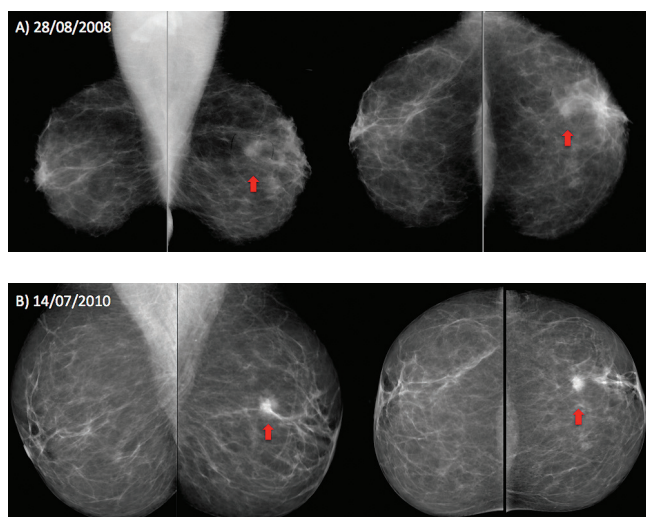


Figura 3. Mamografia em mulher assintomática. (A) Inicial; (B) controle aos 23 meses

hipoecóico, ovalado, com eixo perpendicular à pele e limites pouco precisos, com sombra acústica posterior (BI-RADS[®] 4). Biópsia core relevou a presença de um carcinoma ductal com áreas de carcinoma lobular, grau Nottingham 1, grau nuclear 1. Imunohistoquímica mostrou RE+, RP+, HER2-, Ki67 30%, Luminal B1. Submetida à quadrantectomia, com pesquisa de linfonodo sentinela, seguido de linfadenectomia axilar à esquerda, onde se observou um tumor de 1,5 cm, axila 1/16 linfonodos, estágio clínico T1N1M0, EC IIa. A mesma foi submetida à quimioterapia (antraciclina, ciclofosfamida e taxotere) e radioterapia (plastão mamário) adjuvantes, encontrando-se atualmente em hormonioterapia adjuvante, sem evidência de doença, aos 29 meses após o início do tratamento.

Caso 4: Mamografia de rastreamento com omissão de queixa clínica

52 anos, sem história familiar, com queixa de sensação de “mama inchada” há 2 meses. Realizou mamografia de rastreamento, não informando frente ao sintoma clínico. Laudo mamográfico: BI-RADS[®] 2 (Figura 4A). Procurou, então, um médico, observando-se a presença de consistência um pouco mais endurecida na mama esquerda, sem formação de nódulo, achado este considerado inespecífico (Figura 4B). Ultrassonografia mamária mostrou a presença de área heterogênea, de limites pouco definidos, associada a desarranjo arquitetural, com sombra posterior de 3,3 cm no raio de 11h da mama esquerda (BI-RADS[®] 4) (Figura 4C). Ressonância nuclear evidenciou captação difusa em mama esquerda (BI-RADS[®] 4) (Figura 4D e E). Biópsia core evidenciou a presença de um carcinoma ductal “*in situ*”, associado a um carcinoma ductal invasivo. Imunohistoquímica mostrou RE+, RP+, HER2. Submetida a mastectomia simples, com pesquisa de linfonodo sentinela, onde observou-se a presença de um carcinoma ductal “*in situ*” de 11,7 cm, contendo duas áreas de carcinoma invasor de 2,0 e 1,0 cm, em uma distância de 2,0 cm entre estes, Luminal B1 e Luminal A, respectivamente, axila N0/2, constituindo um tumor T1N0M0, EC I. Submetida à quimioterapia adjuvante (antraciclina), encontra-se atualmente aos 54 meses de seguimento, sem evidência de doença e em uso de tamoxifeno adjuvante.

Discussão

O exame de mamografia constitui o principal exame relacionado à detecção precoce do câncer de mama, porém 10 a 30% dos tumores não são visualizados ao exame de mamografia, sendo de fundamental importância a elevação da acurácia no exame mamográfico e a diminuição das taxas de falso-negativos. Na interpretação radiológica diagnóstica, faz-se importante a associação de outros exames de imagem, avaliação dos dados clínicos, atenção ao posicionamento adequado e alto desempenho técnico, a comparação com exames de imagem pregressos, visando o aprimoramento dos achados radiológicos. As principais causas dos tumores não avaliados são o parênquima denso, pobre posicionamento, técnica incorreta, falha na interpretação de achados, interpretação incorreta pelo radiologista e/ou cirurgia, achados atípicos de malignidade, tumores de crescimento lento, sendo sugerido que a dupla leitura e o uso de avaliação assistida por computador auxiliem na elevação da taxa de detecção⁴. Nos Estados Unidos, o atraso no diagnóstico representa 92% dos processos relacionados ao diagnóstico radiológico, sendo os principais fatores observados, os erros no exame de mamografia e a ausência da realização do exame triplíce (exame clínico, mamografia e ultrassonografia mamária)⁵.

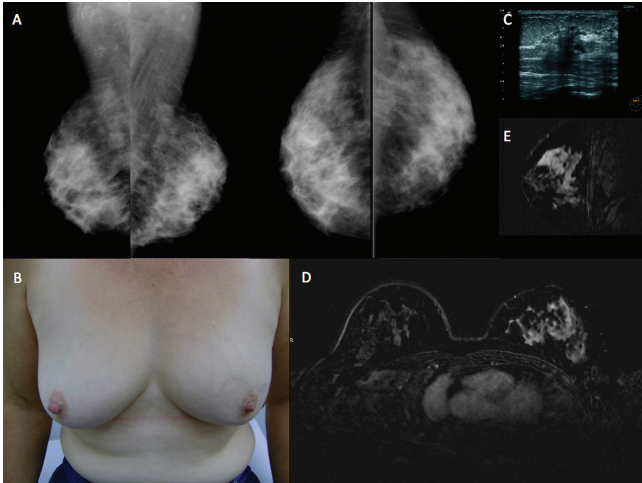


Figura 4. Diferentes achados clínico-radiológicos. (A) Mamografia inicial; (B) exame clínico ao diagnóstico; (C) ultrassonografia mamária; (D) ressonância nuclear mamária, plano transverso; (E) ressonância magnética da mama esquerda, plano sagital

Na medida em que o rastreamento mamográfico tornou-se uma realidade na Europa, iniciou-se a discussão sobre tumores inicialmente não identificados pela mamografia e os tumores de intervalo, sendo, em média, 30% dos tumores diagnosticados dentro de um programa de rastreamento organizado². Sua incidência diminui com a elevação da qualidade do exame de mamografia⁶. Há variação entre as diferentes classificações, sendo que os tumores falso-negativos variam em torno de 25 a 40% dos tumores (variação de 11 a 60%), os tumores verdadeiros variam de 18 a 63%, e os tumores ocultos ou de achados mínimos variam de 8 a 12%^{1,7}. Na classificação é importante a avaliação do controle de qualidade em programas de rastreamento mamográfico¹. As principais razões para erro de interpretação constituem a aparência com o tecido normal, calcificações de aparência benigna, a presença de poucas calcificações e achados mínimos. No que se refere a erros de detecção, temos achados presentes em apenas uma incidência, calcificações negligenciadas, achados múltiplos, achados na borda do tecido glandular, distração na identificação de lesões, mama densa, achados obscurecido por vasos ou tecido adjacente, achados na borda da imagem e tumores grandes⁸. As falhas no posicionamento elevam em 2,57 o risco dos tumores de intervalo⁹, fato que justifica a aplicação de programas de qualidade em mamografia². Como medidas, para diminuir sua incidência, sugere-se a leitura dupla^{1,2} ou o uso de leitura assistida por computador¹⁰.

No primeiro caso, temos um tumor de intervalo verdadeiro, associado a um tumor de biologia tumoral desfavorável (HER2+), fato observado pela evolução apresentada pela paciente. No segundo caso, a presença de sinais mínimos de assimetria, geralmente, não é valorizada, se não houver

a disponibilidade do exame anterior para comparação, principalmente ao se avaliar um grande número de pacientes simultaneamente, onde o objetivo principal constitui a separação das mamografias de baixo em relação às de alto risco de câncer, visto que constituem um rastreamento mamográfico, onde a taxa de reconvocação deve ser inferior a 7%² e não um exame diagnóstico situação onde a taxa de reconvocação é mais elevada, chegando à fase inicial do programa de rastreamento a 15%. A convocação de pacientes em níveis aceitáveis auxilia na efetividade do programa, porém nem todos os tumores serão diagnosticados, sendo de fundamental importância a educação das mulheres frente à regularidade do autoexame e da necessidade de realização regular do exame de mamografia.

Atualmente, muitas pacientes, chegam ao serviço Terciário de Oncologia com mamografias diagnósticas, de péssima qualidade, realizadas em padrões pouco aceitáveis. Parte destas mulheres trazem o exame anterior, observando-se a presença de alterações pouco valorizadas pelo radiologista e/ou pelo médico que a atendeu, fato este que leva ao atraso no diagnóstico e eleva o tempo até o início do tratamento⁴. Da mesma forma, no caso 3, a atenuação da assimetria mamária à compressão, associada à ausência de achado radiológico em ultrassonografia mamária, determinou uma subvalorização do achado radiológico, levando a um atraso no diagnóstico, porém, tal fato encontra-se previsto dentro do contexto do BI-RADS³.

A informação sobre a presença ou não de sintomas mamários, como a palpação de nódulos mamários, eritema, edema ou descarga papilar sanguinolenta, ou em água de rocha, é fundamental na avaliação de tumores de intervalo. Devido à dificuldade, em nosso meio, da realização de exames de mamografia, muitas das mulheres evitam descrever os sintomas mamários, visto que a presença de sintoma denota uma avaliação médica, havendo demora na realização desta.

O estabelecimento de estratégias populacionais, facilitando o acesso ao exame de mamografia, diminui as barreiras relacionadas à realização do exame de mamografia, porém não diminui as dificuldades no acesso à consulta por um profissional, havendo muitas vezes demora no atendimento. A organização de um fluxo de atendimento, independente da necessidade de consulta clínica, através da simples identificação dos achados anormais (BI-RADS 4³ e 5) por parte da equipe de radiologia, diminui o atraso diagnóstico. Neste sentido, a informação da presença de sintomas clínicos, ao realizar o exame de mamografia, auxilia em muito o radiologista em sua avaliação. O principal problema constitui a associação de queixas pouco específicas como é observado no quarto caso, onde a paciente não descreveu queixa na realização do exame de mamografia, a qual mostrou BI-RADS³ 2, e devido ao desconforto gerado pela “sensação de mama inchada”, procurou um profissional, observando-se a presença de uma lesão através de

ultrassonografia mamária. Tal lesão não configura um tumor de intervalo, porém foi incluído nesta publicação, visto a necessidade de separação de pacientes sintomáticas das assintomáticas na avaliação de programas de rastreamento.

Nos casos de tumores de intervalo ora apresentados (casos 1 a 3), observa-se uma evolução extremamente desfavorável no primeiro caso, sendo que nos segundo e terceiro caso, o tempo de seguimento ainda é insuficiente para maiores discussões. O prognóstico das pacientes com tumor de intervalo ainda é motivo de discussão, sendo inicialmente considerado de mal prognóstico, visto elevada velocidade de duplicação tumoral e aparecimento do tumor em curto período de tempo¹¹, tendo uma maior proporção de mulheres sintomáticas e estágio clínico mais elevado¹², porém outros estudos sugerem um prognóstico semelhante^{1,13}, estudos estes realizados em locais onde o rastreamento mamográfico é uma realidade, sendo os dados controversos.

Conclusão

O conceito de câncer de intervalo encontra-se atrelado ao conceito de rastreamento mamográfico, isto é, à realização regular de exames de mamografia. O exame mamográfico, realizado de maneira oportunística, por vezes associado ao exame clínico ambulatorial, em nível de consultório, possibilita o diagnóstico triplice. Em nível populacional, com a elevação da experiência em rastreamento mamográfico, o tumor de intervalo tornar-se-á cada vez mais presente. A mamografia constitui o melhor exame de escolha no diagnóstico precoce do câncer de mama, porém apresenta limites em termos de sensibilidade, e o tumor de intervalo representa até 30% dos casos novos, fato este que se deve discutir com as pacientes. O conhecimento das diferentes formas de tumor de intervalo, ora apresentados, e a intensificação de processos de controle de qualidade, devem visar o aprimoramento diagnóstico e a redução dos verdadeiros exames falso-negativos.

Referências

1. Houssami N, Irwig L, Ciatto S. Radiological surveillance of interval breast cancers in screening programmes. *Lancet Oncol*. 2006;7(3):259-65.
2. Perry N, Broeders M, Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, *et al*. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition. European Commission. 2006.
3. Bennett RL, Sellars SJ, Moss SM. Interval cancers in the NHS breast cancer screening programme in England, Wales and Northern Ireland. *Br J Cancer*. 2011;104(4):571-7.
4. Majid AS, de Paredes ES, Doherty RD, Sharma NR, Salvador X. Missed breast carcinoma: pitfalls and pearls. *Radiographics*. 2003;23(4):881-95.
5. Purushothaman HN, Wilson R, Michell MJ. Medico-legal issues in breast imaging. *Clin Radiol*. 2012;67(7):638-42.
6. Feig SA. Image quality of screening mammography: effect on clinical outcome. *Am J Roentgenol*. 2002;178(4):805-7.
7. Ikeda DM, Andersson I, Wattsgard C, Janzon L, Linell F. Interval carcinomas in the Malmö Mammographic Screening Trial: radiographic appearance and prognostic considerations. *Am J Roentgenol*. 1992;159(2):287-94.
8. Ikeda DM, Birdwell RL, O'Shaughnessy KF, Brenner RJ, Sickles EA. Analysis of 172 subtle findings on prior normal mammograms in women with breast cancer detected at follow-up screening. *Radiology*. 2003;226(2):494-503.
9. Taplin SH, Rutter CM, Finder C, Mandelson MT, Houn F, White E. Screening mammography: clinical image quality and the risk of interval breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(4):797-803.
10. Ciatto S, Rosselli Del Turco M, Burke P, Visioli C, Paci E, Zappa M. Comparison of standard and double reading and computer-aided detection (CAD) of interval cancers at prior negative screening mammograms: blind review. *Br J Cancer*. 2003;89(9):1645-9.
11. Tabár L, Faberberg G, Day NE, Holmberg L. What is the optimum interval between mammographic screening examinations? An analysis based on the latest results of the Swedish two-county breast cancer screening trial. *Br J Cancer*. 1987;55(5):547-51.
12. DeGroote R, Rush BF Jr, Milazzo J, Warden MJ, Rocko JM. Interval breast cancer: a more aggressive subset of breast neoplasias. *Surgery*. 1983; 94(4):543-7.
13. Kalager M, Tamimi RM, Bretthauer M, Adami HO. Prognosis in women with interval cancer: population based observational cohort study. *BMJ*. 2012;345:e7536.