

# Revista Brasileira de **Mastologia**

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Volume 23, Número 2, Abr-Jun 2013

## **ARTIGO DE REVISÃO**

- 31**    **Qualidade do exame de mamografia em rastreamento mamográfico**
- 36**    **Controle de qualidade do cirurgião para o rastreamento mamográfico**
- 42**    **Anatomia Patológica e Citologia no rastreamento  
e diagnóstico das alterações mamárias**
- 48**    **Breast Units: unidades de diagnóstico e tratamento do câncer de mama**
- 52**    **Câncer de mama hereditário e rastreamento em população de alto risco**



# Oncoplastia 2014

Jornada da Sociedade  
Brasileira de Mastologia

DA RECONSTRUÇÃO À REPARAÇÃO - EVENTO DOS CIRURGIÕES DA MAMA

**III Curso de Oncoplastia Mamária**

23 a 25 de Maio de 2014  
Centro de Convenções Shopping Frei Caneca  
São Paulo - SP

**INTERNACIONAIS**  
Prof. Eduardo Gonzalez (ARG)  
Prof. Mario Rietjens (ITA)  
Prof. Richard Rainsbury (ENG)

#### Comissão Organizadora

Carlos Alberto Ruiz  
Cícero A. Urban  
Fábio Bagnoli  
Fabrício P. Brenelli  
José Francisco Rinaldi  
Ruffo de Freitas Jr.  
Sérgio Mendes  
Vilmar Marques Oliveira

#### Comissão Científica Onco Cirúrgica

Antonio Luis Frasson  
Carlos Alberto Ruiz  
Cícero A. Urban  
Fábio Bagnoli  
Fabrício P. Brenelli  
Guilherme Novita  
José Francisco Rinaldi  
Regis R. Paulinelli  
Ruffo de Freitas Jr.  
Sérgio Mendes  
Vilmar Marques Oliveira

#### Comissão Científica Onco Clínica

Antonio Carlos Buzaid  
Marcelo Cruz

CIRURGIAS AO VIVO  
INTERATIVA COM A  
PLATÉIA REALIZADO  
PELOS PROFESSORES  
INTERNACIONAIS

PARTICIPAÇÃO  
PRESENCIAL LIMITADA  
EM CENTRO CIRÚRGICO

#### Realização



#### Apoio



#### Planejamento e Produção



#### TABELA DE PREÇOS

	Até 15/01	De 16/01 a 15/02/14	De 16/02/14 a 10/05/14	Após dia 10/05 apenas no local
Sócios	300,00	450,00	600,00	750,00
Não Sócios	450,00	600,00	750,00	900,00
Residentes	200,00	300,00	450,00	600,00
Estudante de Graduação	100,00	150,00	150,00	150,00

Sócios e Temados quites com a sociedade - inscrição+presença em centro cirúrgico - valor R\$ 3.000,00

Os médicos que prestarem prova para o TEMA 2014 pagarão este evento com o valor de RESIDENTE.

#### Informações e inscrições

Telefones: (21) 2262-7306 / (21) 2220-7111 (Tatianee Gisele)  
E-mail: secretaria@sbmastologia.com.br



# Revista Brasileira de Mastologia

Volume 23, Número 2, Abr-Jun 2013

---

## Editora

Marianne Pinotti

---

## Editores Associados

Jurandyr Moreira de Andrade

---

## Editores Técnicos

Luciana Jansen de Oliveira Figueiredo

Edna Therezinha Rother

---

## Corpo Editorial Nacional

Afonso Celso Pinto Nazário

Afrânio Coelho de Oliveira

Anastácio Berretini Júnior

Ângela Flávia Logullo

Ângelo Gustavo Zucca Matthes

Antônio Carlos Buzaid

Antônio Figueira Filho

Antonio Luiz Frasson

Benedito Borges da Silva

Carlos Gilberto Crippa

Carlos Henrique Menke

Carlos Marino Cabral Calvano Filho

César Cabello dos Santos

Cícero Urban

Dalton Ivan Steinmacher

Daniel Guimarães Tiezzi

Diógenes Luiz Baségio

Eduardo Blanco Cardoso

Eduardo Martella

Ézio Novais Dias

Fatima Aparecida Bottcher Luíz

Fernando Cotait Maluf

Flávio Spinola de Castro

Flora Firgerman

Francisco Cyro R. Campos Prado Filho

Franklin Fernandes Pimentel

Gil Facina

Henrique Moraes Salvador Silva

Hiram Silveira Lucas

Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva

Ivo Carelli Filho

José Antônio Ribeiro Filho

José Ricardo Paciência Rodrigues

Juarez Antônio de Sousa

Lincon Jo Mori

Linei Urban

Luiz Carlos Teixeira

Luiz Fernando Guimarães Filho

Luiz Henrique Gebrim

Marcelo Madeira

Marcelo Gennari Boratto

Marcos Desidério Ricci

Maria do Carmo Assunção

Mário Gáspare Giordano

Maurício Augusto S. Magalhães Costa

Mychely Fernandes Rêgo

Paulo Hoff

Rafaela Cecílio Sahium

Rene Aloísio da Costa Viera

Roberto Alfonso Arcuri

Roberto Filassi

Rodrigo Gonçalves

Rubens Murilo de Athayde Prudêncio

Ruffo de Freitas Júnior

Sônia Luisa de Almeida Freitas

Suzan Goldman

Verenice Pereira Ventura Prudêncio

Victor Celso Nogueira Fonseca Filho

---

## Corpo Editorial Internacional

Barry C. Lembersky

Benjamin O. Anderson

Daniele Montrucoli

Edgardo Tisiano Luis Bernardello

Fernando Schmitt

Gail Lebovic

Juan Luis Uriburu

Julio Ibarra

Paolo Veronesi

Pietro Caldarella

Virgilio Sacchini

## Ex-presidentes

Alberto L. M. Coutinho (1959-61)  
Jorge de Marsillac (1962-63)  
Eduardo Santos Machado (1964-65)  
Carlos Zanotta (1966-67)  
Alberto L. M. Coutinho (1968-69)  
Adayr Eiras de Araújo (1970-71)  
João Luiz de Campos Soares (1972-73)  
Jorge de Marsillac (1974-75)  
Alberto L. M. Coutinho (1976-77)  
João Sampaio Góes Júnior (1978-82)  
Hiram Silveira Lucas (1982-86)  
José Antonio Ribeiro Filho (1986-89)  
Antonio Figueira Filho (1989-92)  
Marconi Luna (1992-95)  
Henrique M. Salvador Silva (1995-98)  
Alfredo Carlos S. D. Barros (1998-2001)  
Ezio Novais Dias (2001-04)  
Diógenes L. Basegio (2005-07)  
Carlos Ricardo Chagas (2008-10)



**Sociedade Brasileira  
de Mastologia**

## Sociedade Brasileira de Mastologia

Praça Floriano, 55, sala 801, Centro – 20031-050 – Rio de Janeiro (RJ)  
Tels.: (21) 2262-7306 (21) 220-7111 Fax: (21) 2524-6227  
E-mail: secretaria@sbmastologia.com.br

## EXPEDIENTE

**Revista Brasileira de Mastologia**, ISSN 0104-8058, é uma publicação trimestral da Sociedade Brasileira de Mastologia. A responsabilidade por conceitos emitidos nos artigos é exclusiva de seus autores.

Permitida à reprodução total ou parcial dos artigos, desde que mencionada a fonte.

A **Revista Brasileira de Mastologia** é indexada na base de dados LILACS.

**Fundador:** Antônio Figueira Filho

**Tiragem:** 2.000 exemplares

**Secretaria - endereço para correspondência:** Rua Mato Grosso, 306, Cj. 1611, Higienópolis – São Paulo (SP) – CEP 01239-040

**Assinaturas nacionais e internacionais e publicidade:** Sociedade Brasileira de Mastologia - Telefone: (21) 2220-7711

## Diretoria Nacional da Sociedade Brasileira de Mastologia

Triênio 2011-2013

**Fundador:** Alberto L. M. Coutinho  
Presidente: Carlos Alberto Ruiz (SP)  
Vice-Presidente Nacional: José Luiz Pedrini (RS)  
Vice-Presidente Sul: Vinicius M. Budel (PR)  
Vice-Presidente Sudeste: Gabriel de Almeida da Silva Jr. (MG)  
Vice-Presidente Centro-Oeste: Rodrigo Pepe Costa (DF)  
Vice-Presidente Nordeste: Maurício de Aquino Resende (SE)  
Vice-Presidente Norte: Ewaldo Luzio Fôro de Oliveira (PA)  
Secretário Geral: Eduardo Camargo Millen (RJ)  
Secretário Adjunto: Augusto Tufi Hassan (BA)  
Tesoureiro Geral: Mônica Vieira M. Travassos Jourdan (RJ)  
Tesoureiro Adjunto: Ivo Carelli Filho (SP)  
Diretor da Escola Brasileira de Mastologia: Ruffo de Freitas Jr. (GO)  
Editor da Revista Brasileira de Mastologia: Marianne Pinotti (SP)  
Assessoria Especial: Guilherme Novita Garcia (SP)  
Luciana Naira de Brito Lima (RN)  
Paulo Roberto Pirozzi (SP)  
Rafael Henrique Szymanski Machado (RJ)  
Roberto Kepler da Cunha Amaral (BA)

PRODUÇÃO EDITORIAL



Uma empresa do Grupo ZP

Rua Bela Cintra, 178, Cerqueira César  
São Paulo/SP - CEP 01415-000  
Tel.: 55 11 2978-6686  
www.zepellini.com.br

# SUMÁRIO

## ARTIGO DE REVISÃO

- 31** Qualidade do exame de mamografia em rastreamento mamográfico  
*Quality of mammography in a breast cancer screening*  
*Sílvia Maria Prioli de Souza Sabino, Anapaula Hidemi Uema Watanabe, René Aloísio da Costa Vieira*
- 36** Controle de qualidade do cirurgião para o rastreamento mamográfico  
*Breast cancer screening quality control for the surgeon*  
*René Aloísio da Costa Vieira, Juvenal Motola Jr., Rosemar Macedo Souza Rabal, Ruffo de Freitas Jr.*
- 42** Anatomia Patológica e Citologia no rastreamento e diagnóstico das alterações mamárias  
*The Pathology and Cytology in the screening and diagnosis of breast alterations*  
*Filomena Marino Carvalho, Lígia Maria Kerr*
- 48** Breast Units: unidades de diagnóstico e tratamento do câncer de mama  
*Breast Units: units for diagnosis and breast cancer treatment*  
*René Aloísio da Costa Vieira, Ângelo Gustavo Zucca Matthes, Gilberto Uemura*
- 52** Câncer de mama hereditário e rastreamento em população de alto risco  
*Hereditary breast cancer and screening in high-risk population*  
*Rodrigo Augusto Depieri Michelli, Danilo Vilela Viana, Alice Cristina Coelho Brandão, Edenir Inêz Palmero*



# Qualidade do exame de mamografia em rastreamento mamográfico

## *Quality of mammography in a breast cancer screening*

Silvia Maria Prioli de Souza Sabino<sup>1,2</sup>, Anapaula Hidemi Uema Watanabe<sup>1</sup>, René Aloisio da Costa Vieira<sup>3</sup>

### Descritores

Neoplasias da mama  
Programas de rastreamento  
Mamografia  
Diagnóstico  
Controle de qualidade

### Keywords

Breast neoplasms  
Mass screening  
Mammography  
Diagnosis  
Quality control

### RESUMO

A qualidade do exame de mamografia constitui um dos principais pilares de um programa de rastreamento organizado. Nesse contexto, três aspectos são de fundamental importância: o posicionamento mamográfico adequado, o controle de qualidade no rastreamento mamográfico e possíveis falhas ou erros diagnósticos que possam determinar atraso diagnóstico, com redução dos benefícios oferecidos pelo rastreamento mamográfico. No que se refere ao posicionamento mamográfico, deve-se considerar a qualidade da imagem e os cuidados especiais a serem utilizados na incidência craniocaudal e mediolateral oblíqua. A elevada *performance* radiológica influencia diretamente os resultados relacionados ao rastreamento. A União Europeia adotou vários critérios de controle de qualidade, fato que se deve considerar e usar no desenvolvimento de um programa de rastreamento populacional. Da mesma forma, a taxa de tumores de intervalo falso-negativo deve ser a mínima possível. As pacientes devem ser separadas diante da presença ou ausência de sintomas clínicos, e as pacientes com elevado risco devem ser avaliadas de maneira individualizada. A utilização de programas de qualidade radiológicos, auditorias internas e externas somente aprimoram os resultados e o atendimento da saúde da mulher.

### ABSTRACT

*High quality of mammography is one of the main pillars in an organized screening program. Three aspects are of fundamental importance: the mammography positioning, adequate quality control in mammography screening and diagnostic of potential failures or errors that may delay diagnosis and determine a reduction of the benefits offered by mammographic breast cancer screening. For high mammography quality, we must take into account the adequate breast positioning, the image quality and perform different protocols in craniocaudal and mediolateral oblique incidence. The high radiologic performance directly influences the results of breast screening. The European Union has adopted several quality control criteria, a fact that we must consider and use when developing a screening program. Likewise, the rate of tumors false negative interval should be as small as possible. Patients should be separated according to the presence or absence of clinical symptoms, and high-risk patients should be evaluated through an individual basis. The use of radiological quality programs, internal and external audit just enhance the results of the program and the assistance to women.*

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

<sup>1</sup>Radiologista; Departamento de Prevenção/Divisão de Radiologia Mamária do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII – Barretos (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Núcleo de Aperfeiçoamento em Mamografia do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII – Barretos (SP), Brasil.

<sup>3</sup>Departamento de Mastologia e Reconstrução Mamária do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII – Barretos (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: René Aloisio da Costa Vieira – Rua Antenor Duarte Villela, 1331 – CEP 14784-400 – 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

## Qualidade do exame de mamografia em rastreamento mamográfico

O câncer de mama é considerado um dos maiores problemas da área de saúde pública<sup>1,2</sup>, e os custos sociais e econômicos justificam a inclusão desse tema em pesquisas e entre as preocupações dos gestores dos sistemas de saúde. Atualmente, o câncer de mama é a principal neoplasia e a principal causa de morte, por câncer, no sexo feminino no mundo<sup>3</sup>.

A extensão inicial da doença é o principal preditor da sobrevivência das mulheres acometidas pela doença<sup>4</sup>. Segundo a Organização Mundial da Saúde, o diagnóstico precoce e o tratamento efetivo poderiam evitar 1/3 dos casos de morte por câncer. O rastreamento mamográfico é a principal ferramenta para detecção precoce e para identificação de lesões pré-malignas e do câncer nos seus estágios iniciais<sup>5</sup>.

A mamografia, método mais efetivo de diagnóstico precoce do câncer de mama, é o único exame radiológico em que é possível identificar, de modo sistemático, o tumor de mama em estágio inicial, passível de cura<sup>6</sup>; porém, 10 a 30% das lesões não são identificadas ao exame de mamografia, fato que justifica a necessidade de elevados padrões de qualidade no exame mamográfico<sup>7</sup>.

Ao discutir o controle de qualidade da mamografia no rastreamento mamográfico, deve-se avaliar três aspectos principais: o posicionamento mamográfico e o exame radiológico adequado, o controle de qualidade utilizado no rastreamento mamográfico populacional europeu e os tumores de intervalo.

## Qualidade no exame mamográfico

A qualidade do exame mamográfico está diretamente relacionada com a probabilidade de detecção de uma alteração — um exame sem o adequado rigor de qualidade pode apresentar um valor preditivo positivo de 66%. Um perfil mais criterioso em relação ao padrão de qualidade pode incrementar a acurácia diagnóstica para 85 a 90% dos casos em mulheres com mais de 50 anos de idade, possibilitando a detecção do tumor até 2 anos antes de ocorrer acometimento ganglionar<sup>8,9</sup>.

A alta qualidade das imagens mamográficas mostra-se, então, essencial para o sucesso no diagnóstico do câncer de mama<sup>10,11</sup>, com a premissa de que critérios técnicos e clínicos afetam a acuidade da mamografia<sup>9,12</sup>. O controle de qualidade técnico é frequentemente realizado no Brasil e inclui a avaliação dos mamógrafos e processadoras por meio de testes periódicos bem estabelecidos<sup>11</sup>. Os controles de qualidade clínicos envolvem revisão dos filmes produzidos considerando-se posicionamento mamográfico, compressão, exposição, artefatos e definição de imagem<sup>9,11,12</sup>. Ambos os controles são objetos do Programa Nacional de Qualidade em

Mamografia, instituído pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria nº 531/2012.

Os itens de qualidade clínica revistos a seguir devem ser de conhecimento pleno dos responsáveis pela qualidade dos serviços e exaustivamente recomendados à equipe técnica:

### Identificação nos filmes

- A identificação do exame legível e não sobreposta às estruturas anatômicas;
- A identificação do serviço de diagnóstico por imagem;
- O nome do paciente;
- A data do exame;
- A abreviatura da incidência radiográfica;
- A lateralidade da mama.

### Documentação do exame

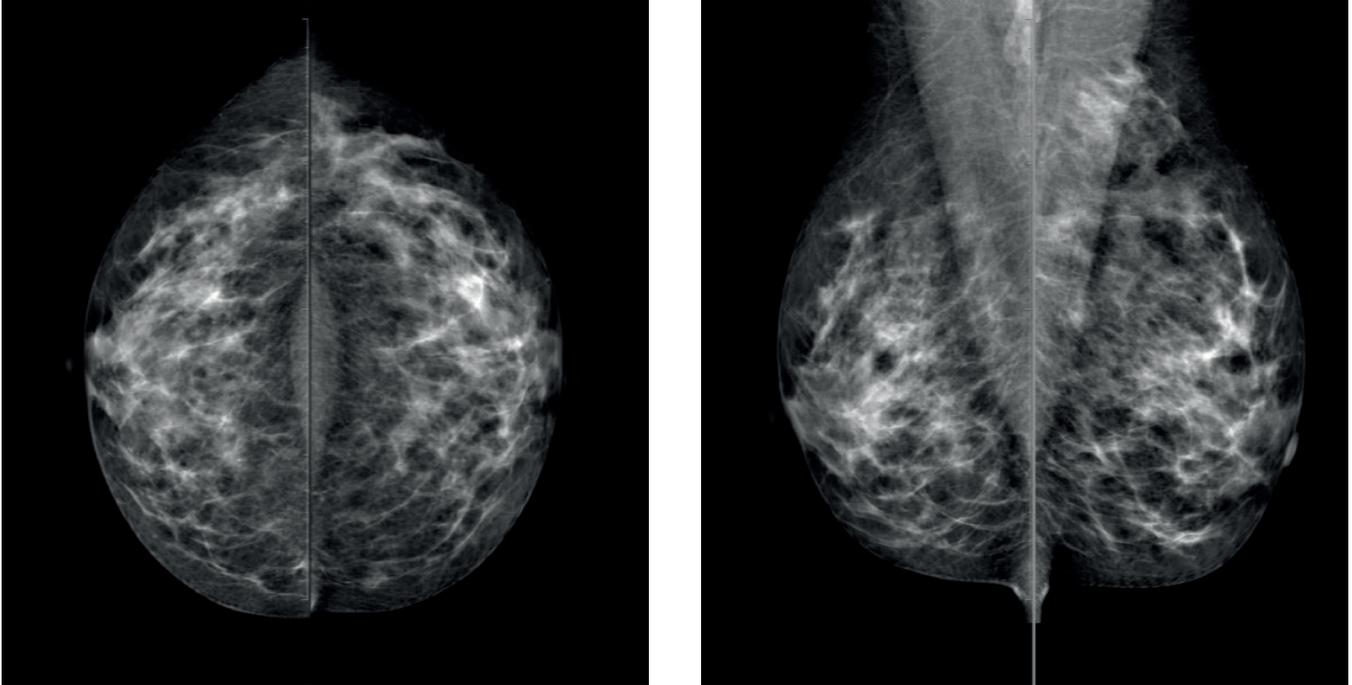
O exame deve ser composto por, no mínimo, duas incidências básicas de cada mama: a craniocaudal e a mediolateral oblíqua, sendo observado o seguinte:

- se as imagens forem analógicas, devem ser feitas em filmes separados;
- se as imagens forem digitais, devem ser impressas em filme específico sem redução de suas dimensões, ou gravadas em meio magnético;
- nas mulheres com implantes mamários devem ser realizadas as duas incidências básicas e duas incidências com a manobra de deslocamento posterior da prótese (manobra de Eklund), salvo quando impossível a manobra, caso em que fica recomendada a realização de incidências em perfis complementares bilaterais.

### Qualidade da imagem

- A mama deve ser adequadamente comprimida com o objetivo de reduzir os efeitos de imagem causados pela sobreposição dos tecidos mamários e minimizar a dose de radiação no tecido.
- Os contornos das estruturas normais e patológicas da mama devem apresentar-se na imagem radiográfica com perda mínima de definição e sem borramento.
- O ruído presente na imagem deve ser imperceptível, a fim de não dificultar a visualização das estruturas normais da mama, evitando achados radiológicos inexistentes que simulam lesões.
- A imagem radiográfica deve estar livre de artefatos de qualquer origem, inclusive dobra de tecido cutâneo.
- Nas imagens digitais, deve haver visualização da linha da pele, dos ligamentos de Cooper e das estruturas vasculares nas áreas de parênquima e tecido adiposo, devendo haver contraste suficiente, ausência de ruído perceptível e de saturação dos tons de cinza.

Além disso, deve-se ter cuidados especiais em relação às incidências mamográficas, sendo os itens de posicionamento descritos na Figura 1.



**Figura 1.** Adequada demonstração dos itens de qualidade relacionados a posicionamento da incidência crâniocaudal e mediolateral oblíqua

Assim, na incidência crâniocaudal, devem ser observados os seguintes critérios:

- As mamas devem estar simétricas, havendo boa visibilidade dos quadrantes mediais e laterais, sem favorecer um quadrante em detrimento do outro.
- O músculo peitoral deve ser visto em cerca de 30% (trinta por cento) dos exames.
- A gordura retromamária deve ser vista em todos os exames, demonstrando que a parte glandular posterior da mama foi radiografada.
- As estruturas vasculares devem ser vistas em regiões de parênquima denso.
- A papila deve estar paralela ao filme e posicionada no raio de 12 (doze) horas.

Na incidência mediolateral oblíqua, devem ser observados os seguintes requisitos:

- As mamas devem estar simétricas.
- O músculo peitoral maior deve ser visto, no mínimo, até a altura da papila, com borda anterior convexa.
- O sulco inframamário deve ser visto na borda inferior da imagem.
- A gordura retromamária deve ser vista em todos os exames, demonstrando que a parte glandular posterior da mama foi radiografada.
- A papila deve estar paralela ao filme.
- As estruturas vasculares devem ser vistas em regiões de parênquima denso.
- A mama não deve estar pêndula.

### Controle de qualidade em rastreamento mamográfico organizado

Nos Estados Unidos, apesar da elevada adesão ao exame de mamografia, ela é influenciada pelo perfil econômico da mulher em decorrência da ausência de rastreamento mamográfico organizado<sup>13</sup>. Na Europa, apesar da diferença entre os países, o rastreamento mamográfico constitui o modelo-padrão, fato que vem sendo discutido desde 1985 nos países da União Europeia. No ano de 1993, foi criada a primeira edição do *European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening (EGQAMS)*, sendo a última e quarta edição a do ano de 2006, organizada pela *European Breast Cancer Network (ECBN)*. Esse manual constitui um guia de boas práticas e metas relacionadas ao rastreamento mamográfico. Nesta revisão, procura-se colocar alguns pontos descritos nesse manual, considerados importantes, a serem incorporados em programas de rastreamento organizados a serem implementados no Brasil<sup>14,15</sup>.

No *EGQAMS*, a função do radiologista é fundamental no contexto do rastreamento mamográfico<sup>14,15</sup>. Seguem algumas de suas atribuições:

- A *performance* radiológica constitui um dos principais pilares para se atingir um elevado padrão de qualidade no rastreamento mamográfico, visando à qualidade e agilidade no diagnóstico. Para tal finalidade, a utilização de indicadores de qualidade e mecanismos de auditoria interna e externa são de fundamental importância.
- Cabe ao radiologista a responsabilidade de adequar e viabilizar mecanismos associados a um elevado padrão de imagem,

auxiliando no aprimoramento de processo relacionado a esse desfecho, recusando a aceitação de mamografias com padrão não adequado de qualidade e sugerindo a repetição do exame. Nesse aspecto, o monitoramento de processos internos em uma Unidade Radiológica Mamária é de fundamental importância, visto a necessidade de treinamento pessoal e reciclagem, visando parâmetros de qualidade dentro de padrões considerados aceitáveis.

- O treinamento específico em rastreamento com leitura de 5.000 mamografias/ano, em programas centralizados, reavaliação dos achados, reuniões multidisciplinares, além da avaliação de indicadores de desempenho, são a base para um bom programa de rastreamento.

Há 39 parâmetros de avaliação do rastreamento no *EGQAMS*, alguns dos quais, identificados abaixo, são diretamente relacionados ao radiologista<sup>14,15</sup>; porém, apesar do elevado número de indicadores, no Brasil, cada serviço deve avaliar o que é passível de ser reproduzido dentro de sua realidade, sendo importante não somente a avaliação pontual dos indicadores mas também sua variação em função do tempo. Os indicadores descritos abaixo, representam pontos factíveis de serem utilizados como parâmetros de qualidade no Brasil. São eles:

1. Taxa de repetição do exame por problemas técnicos (<3%).
2. Taxa de reconvocação no primeiro (rastreamento de prevalência) rastreamento inicial (<7%).
3. Taxa de reconvocação nos próximos ciclos (rastreamento de incidência) de rastreamento (<5%).
4. Taxa de exame de imagem adicional no rastreamento (<5%).
5. Proporção de biópsias benignas em relação às malignas ( $\leq 1:2$ ).
6. Taxa de tumores de intervalo em relação ao rastreamento de incidência (<30%).
7. Taxa de tumores invasivos  $\leq 10$  mm ( $\geq 25\%$ ).
8. Taxa de tumores invasivos (90%).
9. Taxa de tumores com axila negativa (>70%).
10. Sensibilidade da biópsia *core* (>80%);
11. Proporção de procedimentos em lesão não palpável com resultado insuficiente (<20%).
12. Proporção de fio colocado a 1 cm das lesões não palpáveis (90%).
13. Tempo (dias úteis) ideal para resultado do exame de mamografia (5 dias).

14. Proporção de resultados do exame de mamografia de rastreamento até 15 dias úteis (90%).

15. Proporção de resultados do exame de mamografia de mulheres sintomáticas até 5 dias úteis (90%).

Atualmente, a *European Society of Breast Cancer Specialists* (EUSOMA) apresenta critérios de qualidade para uma Unidade de Mama, a qual deve tratar pelo menos 150 casos novos/ano. A forma de atendimento deve ser protocolada, e todos os procedimentos devem estar associados a termo de consentimento livre e esclarecido. Noventa por cento dos casos devem ser discutidos; os dados relacionados ao rastreamento, diagnóstico e tratamento devem ser tabulados, devendo submeter-se a processos de auditoria interna anuais. Nessa Unidade, deve-se ter pelo menos 2 cirurgiões e 2 radiologistas em tempo integral. Cada radiologista deve avaliar pelo menos 1.000 mamografias/ano, tendo treinamento prévio em 5.000 mamografias. Outros critérios podem ser avaliados no *site* da EUSOMA, porém 10 pontos são mandatórios para certificação, todos eles relacionados às características dos tumores ao diagnóstico, bem como ao percentual de pacientes submetidos a tratamento adequado<sup>16</sup>.

## Tumores de intervalo

Outra maneira de avaliar a qualidade radiológica no contexto de um programa de rastreamento constitui a avaliação dos tumores de intervalo. Definem-se tumores de intervalo os tumores de mama diagnosticados após um episódio de rastreamento negativo e antes do próximo exame de rastreamento, podendo ser tumores invasivos ou *in situ*. Tumores diagnosticados nas reconvoções não são classificados como tumores de intervalo, são chamados como diagnosticados pelo rastreamento, porém com diagnóstico tardio. A Tabela 1 faz distinção aos diferentes tipos de tumor de intervalo. Diante dos critérios de qualidade da EUSOMA, considera-se que a taxa de tumores de intervalo devem ser inferiores a 30% em 12 meses e 50% aos 24 meses<sup>14,15</sup>.

Não são observados na mamografia 10 a 30% dos tumores de mama, e as possíveis causas são parênquima denso, que diminui a visualização da lesão, posicionamento inadequado, erro de percepção, erro de interpretação a um achado suspeito, lesões de crescimento lento e lesões ou alterações de característica

**Tabela 1.** Diferentes interpretações relacionadas aos tumores de intervalo<sup>16</sup>

Classificação	Subtipos	Filme de rastreamento	Mamografia diagnóstica
Verdadeiro	–	Negativo	Positiva
Oculto	–	Negativo	Negativo
Sinais mínimos	–	Sinais mínimos	Sinais mínimos ou positivo
Falso negativo	Erro de leitura	Positivo	Positivo
	Erro técnico	Negativo por razões técnicas	Positivo
Não classificável	–	Qualquer	Não avaliável

atípica. No conhecimento dessas características, cabe ao radiologista fazer a comparação com os exames progressivos, utilizar a ultrassonografia na suspeita de nódulo palpável, prezando pelo adequado posicionamento e adequação técnica dos exames de mamografia, fato que justifica a necessidade de elevados padrões de qualidade no exame mamográfico<sup>17</sup>. Nos Estados Unidos, tumores falso-negativos encontram-se relacionados a processos médicos, e as principais justificativas constituem o diagnóstico tardio, principalmente no que se refere a microcalcificações, pouco valorizadas pelo radiologista. Erros no exame de mamografia, ausência de complementação de exame tríplice (exame clínico, mamografia, ultrassonografia mamária) e pobre exame clínico são as principais causas de falha no diagnóstico, principalmente em mulheres sintomáticas<sup>18</sup>.

## Pacientes de alto risco

As pacientes de alto risco devem ser identificadas na história clínica, sendo de fundamental importância na anamnese a avaliação da história familiar. Nesse contexto, os principais modelos de risco constituem os modelos de Gail<sup>19</sup>, Tyrer-Cuzik<sup>20</sup> e de Claus<sup>21</sup>. O cálculo de Gail<sup>19</sup> e Claus<sup>21</sup> podem ser avaliados *on-line*, e o modelo de Tyrer-Cuzik pode ser baixado da Internet<sup>20</sup>. Pacientes com risco de desenvolvimento de câncer de mama superior a 20%, ou pacientes com comprovada mutação genética, devem ser avaliadas de maneira diferenciada, sendo importante a adição da ressonância magnética nos exames de rastreamento<sup>22</sup>, visto que esta se encontra relacionada à elevação da sensibilidade em população de alto risco<sup>23</sup>. O controle de qualidade na ressonância magnética de mama não se enquadra nas políticas de rastreamento mamográfico organizado.

## Conclusão

O elevado padrão de qualidade radiológica deve ser realizado pelo adequado posicionamento mamográfico e a utilização de metas de controle de qualidade radiológica, sendo estes os pilares do sucesso de um programa de rastreamento mamográfico.

## Referências

- Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin.* 2001;51(1):15-36.
- Mettlin C. Global breast cancer mortality statistics. *CA Cancer J Clin.* 1999;49(3):138-44.
- Globocan 2008. International Agency for Research on Cancer (IARC). World Health Organization [Internet]. 2010 [cited 2013 Jul 07]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>
- Rosenberg J, Chia YL, Plevritis S. The effect of age, race, tumor size, tumor grade, and disease stage on invasive ductal breast cancer survival in the U.S. SEER database. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;89(1):47-54.
- World Health Organization [Internet]. 2010 [cited 2013 Jul 07]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/#>
- Farria DM, Basset LW, Kimme-Smith C, DeBruhl N. Mammography quality assurance from A to Z. *Radiographics* 1994;14(2):371-85.
- Mahid AS, Paredes ES, Doherty RD, Sharma NR, Salvador X. Missed breast carcinoma: pitfalls and pearls. *Radiographics.* 2003;23(4):881-95.
- 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 Roengenol* 2002;178(4):797-803.
- Newman J. Quality control and artifacts in mammography. *Radiol Technol* 1998;70(1):61-76.
- Li Y, Poulos A, McLean D, Rickard M. A review of methods of clinical image quality evaluation in mammography. *Eur J Radiol* 2010;74(3):122-31.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer [Internet]. 2008 [cited 2008 nov 24]. Available from: [http://www.inca.gov.br/releases/press\\_release\\_view.asp?ID=1970](http://www.inca.gov.br/releases/press_release_view.asp?ID=1970)
- Hendrick RE, Botsco M, Plott CM. Quality control of mammography. *Radiol Clin of North Am.* 1995;33(6):1041-57.
- De Santis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(6):409-18.
- Perry N, Broeders M, 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.* 2008;19(4):614-22.
- Perry N, Broeders M, Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition – summary document. *Ann Oncol.* 2008;19(4):614-22.
- European Society of Breast Cancer Specialists [Internet]. 2005 [cited 2013 jul 07] Available from: <http://www.eusoma.org/Engx/BreastUnits/AccreditationProcess.aspx?cont=ap>
- Majid AS, Paredes ES, Doherty RD, Sharma NR, Salvador X. Missed breast carcinoma: pitfalls and pearls. *Radiographics.* 2003;23(4):881-95.
- Purushothaman HN, Wilson R, Michell MJ. Medico-legal issues in breast imaging. *Clin Radiol.* 2012; 67(7):638-42.
- National Cancer Institute. Breast cancer risk assessment tool [Internet]. 2013 [cited 2013 Jul 7]. Available from: <http://www.cancer.gov/bcrisktool/>
- IBIS breast cancer risk evaluation tool [Internet]. 2013 [cited 2013 Jun 20]. Available from: <http://www.ems-trials.org/riskevaluator/>
- Radiology Ltd Claus Mode lCalculator [Internet]. 2013 [cited 2013 Jul 7]. Available from: <http://young-ridge-2035.herokuapp.com>
- Smith RA, Brooks D, Cokkinides V, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2013: a review of current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(2):88-105.
- Kriege M, Brekelmans CTM, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic pre disposition. *N Engl J Med.* 2004;351(5):427-37.

# Controle de qualidade do cirurgião para o rastreamento mamográfico

## *Breast cancer screening quality control for the surgeon*

René Aloisio da Costa Vieira<sup>1,2</sup>, Juvenal Motola Jr.<sup>1,3</sup>, Rosemar Macedo Souza Rahal<sup>1,4</sup>, Ruffo de Freitas Jr.<sup>4</sup>

### Descritores

Neoplasias da mama  
Cirurgia  
Programas de rastreamento  
Controle de qualidade

### Keywords

Breast neoplasms  
Surgery  
Mass screening  
Quality control

### RESUMO

O rastreamento mamográfico determinou uma nova era no diagnóstico do câncer de mama, elevando o número de lesões não palpáveis, fato que contribuiu para a diminuição do tamanho e estadiamento do câncer de mama. Da mesma forma, o tratamento cirúrgico modificou-se com o aparecimento da cirurgia conservadora, a pesquisa do linfonodo sentinela e a oncoplastia. A terapia neoadjuvante proporcionou uma elevação nas taxas de cirurgia conservadora. O diagnóstico e o tratamento do câncer de mama tornaram-se complexos e multidisciplinares. O cirurgião tem importante papel na avaliação diagnóstica, estadiamento clínico, tratamento cirúrgico e organização do tratamento da mulher. Atualmente, vive-se uma época de padronização de condutas, visando a padrões mínimos de qualidade; assim, a Sociedade Americana dos Cirurgiões criou o *National Accreditation Program of Breast Centers* e a *European Society of Breast Cancer Specialists* criou o *European Breast Cancer Network*. Apresentam-se os principais aspectos e parâmetros relacionados aos padrões mínimos de qualidade a serem realizados pelos cirurgiões por esses programas.

### ABSTRACT

*The mammographic screening led us to a new era in the diagnosis of breast cancer, increasing the number of non-palpable tumors, a fact related to the decrease of the size and breast cancer staging. Likewise surgical treatment has changed with the emergence of conservative surgery, the sentinel lymph node and oncoplastic procedures. The neoadjuvant therapy resulted in a high rate of conservative surgery. The diagnosis and treatment of breast cancer have become complex and multidisciplinary. The surgeon has an important role related to the diagnostic evaluation, clinical staging, surgical treatment and organization of the women treatment. We are living in a new era with the application of guidelines aiming quality control patterns. The American Society of Surgeons created the National Accreditation Program of Breast Centers and the European Society of Breast Cancer Specialists created the European Breast Cancer Network. We discuss the main aspects and parameters used in these programs related to quality control that must be performed by the surgeon.*

Trabalho realizado junto ao Grupo de Estratégias de rastreamento. Sociedade Brasileira de Mastologia 2012-2014.

<sup>1</sup>Grupo Estratégias de rastreamento. Sociedade Brasileira de Mastologia 2012-2014 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup>Hospital de Câncer de Barretos, Fundação Pio XII – Barretos (SP), Brasil.

<sup>3</sup>Centro de Referência da Saúde da Mulher, Hospital Pérola Byington – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup>Hospital Araújo Jorge, Associação de Combate ao câncer de Goiás – Cidade (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: René Aloisio da Costa Vieira – Rua Antenor Duarte Villela, 1331 – CEP 14784-400 – Barretos (SP), Brasil –

Email: posgrad@hcancerbarretos.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

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

## Controle de qualidade do cirurgião para o rastreamento mamográfico

O diagnóstico e o tratamento do câncer de mama transformaram-se radicalmente nos últimos 30 anos, com elevação do número de tumores precoces, aparecimento do tratamento conservador e adição do tratamento adjuvante.

A primeira evidência favorável do rastreamento mamográfico decorre do trabalho iniciado em 1963 no *Health Insurance Plan* (HIP), o qual demonstrou uma redução de 30% da mortalidade por câncer de mama<sup>1,2</sup> — fato este que proporcionou a difusão da mamografia no diagnóstico precoce. De acordo com a polêmica publicação de autor dinamarquês, considera-se que esse benefício é da ordem de 15%<sup>3</sup>.

Na década de 1970, observou-se o aparecimento do uso do tamoxifeno, um antiestrogênio não esteroide, e, atualmente, seu uso encontra-se consagrado no tratamento do câncer de mama<sup>4</sup> nas pacientes em que tumores expressavam o receptor de estrogênio, sendo que está relacionado a uma diminuição das recidivas locais na ordem de 39%, e de 31% na taxa de mortalidade<sup>5-7</sup>. O benefício do tamoxifeno é independente de idade, envolvimento linfonodal, estado da menopausa e uso de quimioterapia<sup>5</sup>.

Nessa mesma década, o benefício da quimioterapia adjuvante com ciclofosfamida, metotrexate e fluoruracil (CMF) foi provado<sup>8</sup> e se manteve presente com o aparecimento de outras drogas, como os antracíclicos e taxanos, na década de 1990. A adição do CMF e dos antracíclicos mostrou uma redução na taxa de mortalidade por câncer de mama na ordem de 17%, sendo que esse benefício diminuiu com a idade<sup>5</sup>. Posteriores estudos avaliaram o uso dos taxanos aos antracíclicos, e demonstraram uma redução na taxa de mortalidade na ordem de 13%<sup>9</sup>. Dessa forma: (1) a poliquimioterapia reduz a taxa de mortalidade absoluta de pacientes menores de 50 anos em 12% na presença de doença metastática linfonodal e 6% em sua ausência. Nas mulheres na faixa dos 50 aos 69 anos, essas taxas são de 6 e 2% respectivamente. (2) Os esquemas com quimioterápicos antracíclicos resultam em uma sobrevida absoluta de 3% em relação aos esquemas não antracíclicos. (3) Há diversas publicações demonstrando que o uso do taxano-paclitaxel pode melhorar a sobrevida em relação aos antracíclicos. (4) Para pacientes com doença metastática, a quimioterapia melhora a qualidade de vida<sup>7</sup>. O mesmo benefício ocorreu com o aparecimento de drogas de terapia alvo, como o Trastuzumabe, inicialmente utilizado na doença metastática, com resultados favoráveis<sup>10</sup>, sendo atualmente utilizado na adjuvância. A terapia neoadjuvante, em relação à adjuvante, não determina alteração na progressão da doença, metástase à distância e morte, porém permite identificar um subgrupo de pacientes que apresentam a resposta patológica completa, além de aumentar as taxas de tratamento conservador da mama<sup>10-12</sup>.

No que se refere ao tratamento cirúrgico, na década de 1980 dois grandes estudos, realizados por Veronesi e Fisher, demonstraram a segurança do tratamento conservador do câncer de mama, desde que associados à radioterapia mamária<sup>13,14</sup>, permitindo a

realização segura do tratamento conservador, sem mudança no prognóstico das pacientes, fato este que se mantém ao longo de 20 anos de seguimento<sup>15,16</sup>. Outra importante mudança ocorreu na última década, quando pacientes com axilas clinicamente negativas puderam ser submetidas à dissecação axilar seletiva com a utilização da técnica do linfonodo sentinela<sup>17</sup>. Tais técnicas, apesar de seguras e difundidas, não produzem impacto na sobrevida, mas tem evidentes benefícios na qualidade de vida, sendo sua utilização baseada no estágio clínico no diagnóstico.

Em resumo, o tratamento do câncer de mama tornou-se complexo e multidisciplinar, porém o impacto de medidas isoladas é de difícil avaliação, mas o rastreamento mamográfico e a associação de terapêuticas adjuvantes eleva a sobrevida populacional<sup>18</sup>.

O acesso ao tratamento e as diferentes modalidades diagnósticas e terapêuticas também se encontram relacionadas ao custo, bem como ao suporte financeiro governamental, observando-se que em países onde esse recurso financeiro é limitado, a maioria das pacientes são tratadas fora de protocolos<sup>19</sup>. No Brasil, grande parte do tratamento oncológico é custeado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em sua rede de atenção oncológica. Novas drogas são adicionadas ao tratamento oncológico após comprovação efetiva de sua eficácia ou efetividade, com incorporação gradual do arsenal terapêutico. Há elevação gradual no número de mamografias realizadas anualmente, porém o rastreamento mamográfico organizado populacional não é uma realidade. Dessa forma, apesar dos esforços, há um limitado número de pacientes com diagnóstico em fases precoces e observa-se uma elevação na mortalidade pelo câncer de mama<sup>20</sup>.

## Diagnóstico das lesões não palpáveis

Com a difusão dos exames de mamografia, associado ao aprimoramento de sua qualidade, vivenciou-se uma nova era no diagnóstico do câncer de mama, de tal forma que se avançou no caminho do diagnóstico de lesões não palpáveis. No ano de 1992, observou-se a primeira versão do sistema *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS<sup>®</sup>), que, atualmente, encontra-se na quarta versão. Esse sistema procurou normatizar laudos mamográficos, além de mostrar-se preditor da probabilidade do diagnóstico do câncer de mama<sup>21</sup>.

O diagnóstico das lesões não palpáveis adicionou à prática clínica a elevação do número de procedimentos diagnósticos invasivos, como as punções por agulha fina e as biópsias por agulha grossa, diminuindo, conseqüentemente, o número de casos diagnosticados por biópsia cirúrgica. Da mesma forma, passou-se, cada vez mais, a solicitar os exames de diagnóstico. Houve necessidade de controle de qualidade frente a amostragem do material biopsiado, marcação pré-cirúrgica e transoperatória das lesões não palpáveis (Figura 1). Esse fato permitiu a elevação do número de tumores não palpáveis e diminuição do tamanho destes, e, conseqüentemente, em seu estadiamento, fato observado em locais onde a mamografia é realizada de forma rotineira<sup>22,23</sup>.

## Curvas de Tendência

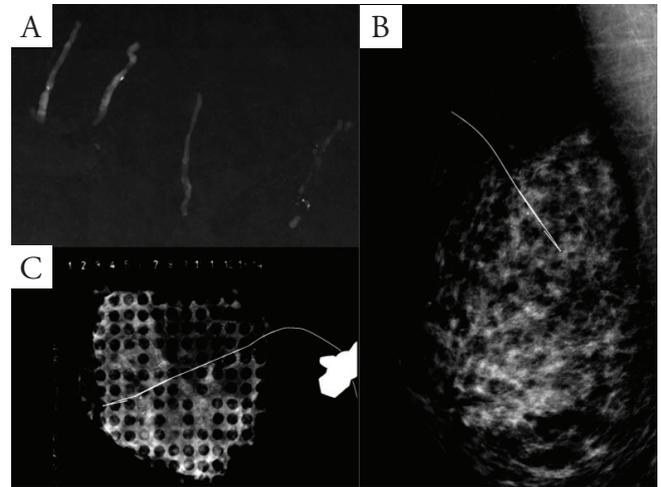
Nos Estados Unidos da América (EUA), a mortalidade por câncer de mama apresentou uma elevação de 0,4% no período de 1975 a 1990, com diminuição de 2,2% ao ano no período de 1990 a 2007. Nas mulheres acima dos 50 anos, esse fato foi atribuído às melhorias no diagnóstico precoce e no tratamento. Há disparidades étnicas, regionais e socioeconômicas. Em 2008, 51,4 e 72,8% das mulheres de baixa renda e renda mais elevada, respectivamente, haviam realizado o exame de mamografia nos últimos dois anos<sup>24</sup>. Na Europa, no período de 1989 a 2006, observou-se um declínio médio de 19% na mortalidade, sendo de 45% na Islândia e 17% na Romênia<sup>25</sup>.

Ao se analisar a sobrevida do câncer de mama dos EUA em relação à Europa, utilizando-se dados do SEER e do EUROCORE, no período de 1990 a 1992, observou-se que os tumores T1N0M0 representaram 41% dos tumores no SEER e 29% no EUROCORE, sendo a sobrevida aos 5 anos de 89 e 79%, respectivamente. Tal diferença foi atribuída principalmente às diferenças no estágio clínico<sup>26</sup>.

No Brasil, observou-se uma elevação na taxa de mortalidade do câncer de mama<sup>27</sup>, da mesma forma, no período de 1980 a 2006, observou-se uma elevação na mortalidade tanto nas capitais como no interior, apresentando elevação marginal nas capitais e superior no interior, fato atribuído à melhor taxa de adesão aos exames de mamografia nas capitais<sup>28</sup>.

Frente ao estágio clínico no diagnóstico, observou-se, em Goiânia, no período de 1989 a 2003, que a taxa do carcinoma *in situ* passou de 0 para 9,8%, ao passo que a doença avançada diminuiu de 25,38 para 6,37%<sup>29</sup>. Em publicação realizada pelo Hospital Terciário Oncológico, com atendimento preferencial SUS, no período de 1985 a 2009, a taxa de pacientes portadoras de câncer de mama estágio clínico 0+I passou de 7,6 para 26,7%<sup>30</sup>.

Ao se avaliar a casuística frente ao estadiamento clínico, é de fundamental importância a avaliação dos casos diagnosticados precocemente (0+I), sendo esse parâmetro utilizado para o controle de qualidade. Nesse sentido, a proporção de tumores em estágio igual ou superior a IIa deve ser inferior a 30%<sup>31,32</sup>. Avaliando publicações do SEER, observa-se que, em 1985, 1990 e 1995, essa taxa foi de 42,5, 51,0 e 56,2%, respectivamente<sup>33</sup>, sendo superior nas pacientes de maior renda (51,2 x 55,9%)<sup>34</sup>. Porém, avaliando-se e comparando-se, na mesma época, a população americana em relação à população brasileira, observou-se que a taxa de tumores em estágio precoce (0+I), foi respectivamente de 58,5 e 15,8%<sup>35</sup>. Ao se observar as diferentes populações, no mesmo período (1998–2001), frente ao estágio clínico e sobrevida, observaram-se, na população americana, tumores com menor estágio além de maior sobrevida global superior, porém, ao se comparar a sobrevida global por estágio clínico, esta se mostrou semelhante, fato que nos faz refletir que um dos principais problemas está relacionado ao estágio clínico tardio quando do diagnóstico<sup>36</sup>.



**Figura 1.** Controle radiológico, biópsia core e ressecção de microcalcificações marmárias. (A) Biópsia core com identificação das microcalcificações, (B) agulhamento pré-cirúrgico; (C) controle radiológico transoperatório, com marcação da área contendo microcalcificações

## Papel do cirurgião frente ao controle de qualidade

Atualmente, vive-se a fase do aprimoramento dos exames de imagem, elevação do número de biópsia de lesões não palpáveis, elevação do número de pacientes submetidas a tratamento conservador, bem como com a utilização das técnicas de oncoplastia na prática diária. O cirurgião ocupa importante papel no controle locorregional da doença, porém o tratamento conservador mamário e/ou axilar tem se elevado a cada dia. Cabe a esse profissional a avaliação diagnóstica, o estadiamento a terapêutica inicial no câncer de mama e o direcionamento da paciente, visando à terapêutica adjuvante. Da mesma forma, o tratamento do câncer de mama tornou-se multidisciplinar, com a adição de terapêuticas adjuvantes com a respectiva elevação nas taxas de cura.

As modalidades de diagnóstico e tratamento encontram-se plenamente difundidas, e passa-se à fase de aprimoramento de resultados, baseada em programas de educação continuada, discussão multidisciplinar, programas de controle de qualidade e auditorias internas e externas. Nesse sentido, a Sociedade Americana dos Cirurgiões criou o *National Accreditation Program of Breast Centers* (NAPBC)<sup>37,38</sup>, e os europeus, por meio da *European Breast Cancer Network* (ECBN)<sup>31,32</sup>, criaram um manual de controle de qualidade em rastreamento e diagnóstico, tendo, em ambos, a intenção de aprimoramento de programas de controle de qualidade no tratamento do câncer de mama. Procura-se, então, colocar os principais pontos apresentados em ambos os programas, no que se refere aos aspectos relacionados ao cirurgião no NAPBC e no ECBN. A apresentação dos principais pontos dispostos nesses programas encontra-se abaixo, visando a uma reflexão dos processos relacionados ao diagnóstico e tratamento multidisciplinar, nos quais o cirurgião constitui uma peça fundamental.

### **National Accreditation Program of Breast Centers<sup>37,38</sup>**

- Os exames de mamografia, ultrassonografia e as biópsias por estereotaxia devem ocorrer em locais e por profissionais com certificação documentada.
- As biópsias por agulha guiadas pela palpação ou por exames de imagem devem ser utilizadas no diagnóstico inicial, evitando-se a biópsia aberta.
- O estadiamento deve seguir a orientação do manual do TNM, sendo as avaliações do serviço anuais.
- Uma proporção de pelo menos 50% das pacientes diagnosticadas em estágio 0, I e II, deve ser submetida a tratamento conservador mamário, sendo as avaliações do serviço anuais.
- A pesquisa do linfonodo sentinela é recomendada em pacientes com estágio precoce (clínicamente I e II), sendo as avaliações do serviço anuais.
- 90% dos casos de câncer devem ter os elementos validados pelo Colégio Americano de Patologia. Todos os tumores invasivos diagnosticados devem ser submetidos ao exame de imunohistoquímica, avaliando os receptores de estrogênio, progesterona e o Her2.
- As pacientes a serem submetidas à mastectomia devem ser encaminhadas para avaliação frente à reconstrução. Os cirurgiões reconstrutores devem ter certificação.
- Após o diagnóstico, as pacientes devem ser conduzidas por uma equipe multidisciplinar.
- A quimioterapia deve ser considerada ou administrada até T1c, II ou III, quando o receptor de estrogênio for negativo. O tamoxifeno ou o inibidor da aromatase devem ser considerados até um ano do diagnóstico em pacientes com o estágio T1c, II ou III e receptor de estrogênio positivo. Os oncologistas clínicos devem ter certificação e os serviços devem ter programas de qualidade.
- A radioterapia deve ser administrada até um ano em pacientes submetidas a tratamento conservador. Os radioterapeutas devem ter certificação e os serviços devem ser acreditados.
- O seguimento das pacientes deve envolver história, exame clínico, avaliação do linfedema, associado a exames de imagem caso a paciente tenha sintomas. Todo serviço deve ter uma estratégia de seguimento.
- O paciente, a família e a comunidade devem ser educados frente à saúde da mama.
- Em centros grandes, deve haver uma enfermeira com conhecimento ou experiência em doenças da mama.
- A reabilitação deve fazer parte do tratamento.
- A história familiar deve ser avaliada. O risco de câncer, aconselhamento genético e teste genético devem ser oferecidos ou mencionados.

### **European Guidelines for Quality Assurance<sup>31,32</sup>**

- O cirurgião deve fazer parte de uma equipe multidisciplinar e de programas de auditoria.
- 70% do diagnóstico dos tumores deve ocorrer por citologia ou biópsia core.
- 90% do diagnóstico de malignidade devem ocorrer por um procedimento de marcação, o qual pode ser por fio, carvão ou radioguiado.
- O diagnóstico deve ser triplice, baseado na clínica, mamografia bilateral em duas projeções, ultrassonografia mamária e biópsia por agulha.
- A remoção da lesão deve visar a margem livre e controle radiológico da peça. A margem deve ser documentada por um patologista. Na avaliação patológica, deve-se avaliar o tamanho, o grau, a histologia, as características biológicas, além de avaliação linfonodal.
- A ressecção de lesões benignas não deve exceder 30 gramas.
- A paciente deve ter garantia de tratamento oncológico.
- A cirurgia conservadora deve ocorrer em 70 a 80% das lesões pequenas, detectadas pelo rastreamento. Deve-se considerar bons aspectos cosméticos, sendo a cirurgia avaliada em relação ao volume mama/tumor.
- Bom resultado cosmético deve ser observado em 80% das mulheres em 3 anos.
- Na cirurgia do câncer de mama, faz-se necessário considerar as margens livres, sendo o padrão ideal de 1 cm.
- A taxa de ressecção incompleta do tumor no primeiro tratamento cirúrgico deve ser menor de 10%.
- Na técnica do linfonodo sentinela, a associação do azul patente e do Tecnécio eleva a taxa de diagnóstico.
- Na cirurgia conservadora, a adição da radioterapia deve ser considerada.
- As pacientes não elegíveis para tratamento conservador e com preferência à mastectomia devem ser submetidas a esse procedimento. O tratamento prioritário visa ao controle locorregional, sendo que a reconstrução deve ser considerada.
- Em pacientes mastectomizadas e com alto risco de recorrência, deve-se adicionar a radioterapia adjuvante. O risco de recorrência deve ser menor de 10% em 10 anos. São pacientes de risco as que possuem tumores maiores de 5 cm, invasão vascular, pele ou músculo peitoral envolvidos, margens menores de 1 mm, envolvimento linfonodal extenso ( $\geq 4$  linfonodos comprometidos).
- Nas pacientes com doença microinvasiva (2 mm) e carcinoma tubular (<1 cm), a pesquisa do linfonodo sentinela pode ser omitida.
- As pacientes com linfonodos aumentados, suspeitos a ultrassonografia mamária podem ser submetidas à punção por agulha fina, previamente ao tratamento cirúrgico.
- O número mínimo de linfonodos avaliados é dez.

- Na presença de doença axilar metastática, as pacientes devem ser submetidas à linfadenectomia ou radioterapia ou tratamento combinado.
- A presença de quatro ou mais linfonodos axilares comprometidos, linfonodos apicais ou extravasamento linfonodal são indicações de radioterapia.
- O tratamento sistêmico deve ser considerado em função dos fatores prognósticos.
- 95% das pacientes submetidas a tratamento conservador devem ser avaliadas por um radioterapeuta. A radioterapia deve ser de fótons, sendo necessários simulação e planejamento, na qual a distribuição da dose deve ser homogênea com dose de 95 a 110% da calculada. Esta deve evitar coração, pulmão e mama contralateral. A indicação deve ser calculada pela taxa de recorrência, a qual deve ser entre 1 e 2% ao ano (<15% em 10 anos).
- Não há valor na quimioterapia neoadjuvante em pacientes que serão submetidas a tratamento conservador. Nas pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante, a mamografia deve ser realizada previamente à cirurgia conservadora.
- Tumores localmente avançados são tumores maiores de 5 cm, EC III, envolvimento da pele, axila fixa, doença infraclavicular e carcinoma inflamatório. Nessas pacientes, com indicação cirúrgica, a radioterapia do plastrão, parede torácica e linfonodos regionais deve ser considerada.
- Os pacientes devem ser seguidos. Deve-se proceder a avaliação radiológica anual das mamas.
- O carcinoma ductal *in situ* deve representar 15% dos casos do rastreamento. Devem-se procurar margens livres e, no caso de doença extensa, a mastectomia deve ser considerada. A radioterapia reduz em 40% o risco de recidiva no tratamento conservador. O seguimento deve ser realizado com mamografia anual.

## Conclusão

O contexto do câncer de mama modificou-se radicalmente nos últimos anos, com o aprimoramento do diagnóstico de lesões não palpáveis, diminuição do estadiamento dos casos diagnosticados, fato que determinou, em países desenvolvidos, a diminuição da mortalidade pelo câncer de mama. Nesses países, a adoção da multidisciplinaridade, de critérios para diagnóstico e tratamento dos tumores e de programas de controle de qualidade são uma constante na prática clínica. O cirurgião ocupa importante papel em todo esse processo, justificando a discussão sobre controle de qualidade para o cirurgião, apresentado nesta revisão.

## Referências

1. Verbeek AL, Hendriks JH, Halland R, Mravunac M, Sturmans F, Day NE. Reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography First results of Nijmegen Project, 1975-1981. *Lancet*. 1984;1(8388):1222-4.
2. Shapiro S, Strax P, Venet L. Periodic breast cancer screening in reducing mortality from breast cancer. *Jama*. 1971;215:1777-83.
3. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;7(4):CD001988.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer – overview of the randomized trials. *Lancet*. 1998;351:1451-7.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005;365:1687-717.
6. Muss HB, Biganzoli L, Sargent DJ, Aapro M. Adjuvant therapy in the elderly: making the right decision. *J Clin Oncol*. 2007;25(14):1970-5.
7. Bergh J, Jonsson P, Glimelius B, Nygren P. Systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. *Acta Oncologica*. 2001; 40(2/3):253-81.
8. Bonadonna G. Present status of CMF adjuvant therapy in operable breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1977;2(3-4):237-40.
9. Bria E, Nistico C, Cuppone F, Carlini P, Ciccarese M, Milella M, et al. Benefit of taxanes of adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15500 patients. *Cancer*. 2006;106(11):2337-44.
10. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HERs-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol*. 1999;17:2639-48.
11. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):188-94.
12. Micog JS, Van der Hage JA, Van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg*. 2007;94(10):1189-200.
13. Veronesi U, Sacozi D, Del Vecchio M, Banfi S, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancer of the breast. *N Eng J Med*. 1981;305:6-11.
14. Fisher B, Bauer M, Margolese, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Eng J Med*. 1985; 312(11):665-73.
15. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Eng J Med*. 2002;347(16):1233-41.
16. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up with radical mastectomy for early breast cancer. *N Eng J Med*. 2002;347:1227-32.
17. Giuliano AE, Kirgman DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994;220:391-8.

18. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Eng J Med*. 2005;353:1784-92.
19. Agarwal G, Ramakant P. Breast Cancer Care in India: The current scenario and the challenges for the future. *Breast Care*. 2008;3:21-27.
20. Lee B, Liedke PER, Barrios CH, Simon SD, Finkelstein DM, Goss PE. Breast cancer in Brazil: present status and future goals. *Lancet Oncol*. 2012;43:95-102.
21. BI-RADS<sup>®</sup>. Sistema de laudos e registro de dados de imagem da mama. Atlas de diagnóstico por imagem da mama. Colégio Brasileiro de Radiologia. 1 ed Brasileira. 2003.
22. Dujim LE, Groenewould JH, Roumen RM, de Koning HJ, Plaisier ML, Fracheboud J. A decade of breast cancer screening in The Netherlands: trends in the preoperative diagnosis of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(1):113-9.
23. Guth AA, Shanker BA, Roses DF, Axeirod D, Singh B, Toth H, et al. A decade of change: an institutional experience with breast surgery in 1995 and 2005. *Breast Cancer*. 2008;1:51-5.
24. De Santis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast cancer statistics 2011. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:409-18.
25. Autier P, Boniol M, La Vecchia C, Vatten L, Gavin A, Hery C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*. 2010;341:c3620.
26. Sant M, Allemani C, Berrino F, Coleman MP, Aareleid T, Chaplain G, et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. A population-based study. *Cancer*. 2004;100(4):715-22.
27. Felipe DFP, Ferreira JMO, Lima RJC, Oliveira JPP, Reis RS, Santos MO. Evolução temporal da mortalidade do câncer no Brasil – 1975 a 2005. [Internet]. 2013 [cited 2013 April 22]. Available from: <http://www1.inca.gov.br/vigilancia/docs/Epi%202008/Evolucao%20Temporal%20da%20Mortalidade%20por%20Cancer%20no%20Brasil.1979%20a%202005.pdf>
28. Silva GA, Gamarral CJ, Girianelli VR, Valent JG. Cancer mortality trends in Brazilian state capitals and other municipalities between 1980 and 2006. *Rev Saúde Pública*. 2011;45(6):1-9.
29. Nunes RD, Marisn E, Freitas-Junior R, Curado MP, Freitas NMA, Oliveira JC. Descriptive study of breast cancer cases in Goiânia between 1989 and 2003. *Rev Col Bras Cir*. 2011;38(4):212-16.
30. Faria TD, Vieira RAC, Matthes AGZ, Andrade DAP, Vazquez VL, Costa AM, et al. Registro Hospitalar de Câncer: Perfil epidemiológico de 9.712 pacientes portadoras de câncer de mama em 24 anos. *Rev Bras Mastol*. 2011;21(S1):99.
31. Perry N, Broeders M, 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*. 2008;19:614-22.
32. Perry N, Breders M, Wol C, Tornberg S, von Karsa L, Puthaar E. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth Edition. Lyon: European Breast Cancer Network, 2005.
33. Bland KI, Menck HR, Scott-Conner ECH, Morrow M, Winchester DJ, Winchester DP. The National cancer data base 10-year survey of breast carcinoma treatment at Hospitals in the United States. *Cancer*. 1998;83(6):1262-73.
34. McGinnis LS, Menck HR, Eyre HJ, Bland KI, Scott-Conner ECH, Morrow M, et al. National Cancer Data Base Survey of breast cancer management for patients from low income zip codes. *Cancer*. 2000;88(4):933-45.
35. Mattos JSC. Impacto do rastreamento mamográfico de mulheres de 40 a 49 anos na região de Barretos – SP [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina; 2011.
36. Vieira RAC. Sobrevida de pacientes portadoras de Câncer de mama. Estudo comparativo entre pacientes de Hospital Oncológico no Brasil e População Americana [pós-doutorado]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Medicina de Botucatu; 2012.
37. National Accreditation Program for Breast Centers. [Internet]. 2013 [cited 2013 April 20]. Available from: <http://www.napbc-breast.org/>
38. Winchester DP. The National Accreditation Program for Breast Centers: a multidisciplinary approach to improve the quality of care for patients with diseases of the breast. *The Breast J*. 2008;14(5):409-11.

# Anatomia Patológica e Citologia no rastreamento e diagnóstico das alterações mamárias

*The Pathology and Cytology in the screening and diagnosis of breast alterations*

Filomena Marino Carvalho<sup>1</sup>, Lígia Maria Kerr<sup>2</sup>

## Descritores

Patologia  
Classificação  
Carcinoma  
Diagnóstico  
Biópsia percutânea  
Biópsia por agulha fina

## Keywords

Pathology  
Classification  
Carcinoma  
Diagnosis  
Biopsy, Percutaneous  
Biopsy, Fine-needle

## RESUMO

Os autores discutiram o papel do patologista no rastreamento e diagnóstico do câncer de mama. Foram apresentados os métodos propedêuticos frente às alterações identificadas pelos métodos de imagem, suas principais indicações e as classificações citológica e histológica, além de critérios de re-biópsia, assim como os de necessidade de ampliação cirúrgica de lesões benignas frente ao risco de subestimação. Foram fornecidas as informações básicas que devem constar nos laudos de carcinoma invasivo, incluindo o perfil imunoistoquímico prognóstico e preditivo. Finalmente, os autores analisaram o papel do exame imunoistoquímico como auxiliar no diagnóstico histológico de várias condições mamárias duvidosas, como proliferações epiteliais intraductais, suspeita de invasão e definição de tipo histológico e sítio primário em metástases.

## ABSTRACT

*The authors discussed the pathologist's role in screening and diagnosis of breast cancer. Propaedeutic methods for the image alterations, their main indications, and cytological and histological classifications were presented, and also the criteria for re-biopsy, as well as the need for surgical excision of benign lesions due to the risk of underestimation. There were provided the basic information to be included in the pathological report of invasive carcinoma, including predictive and prognostic immunohistochemical profile. Finally, the authors analyzed the role of the immunohistochemistry as auxiliary in the histologic diagnosis of several doubtful conditions, such as epithelial intraductal proliferations, suspiciousness of invasion, and definition of histologic type and primary site of metastasis.*

Trabalho realizado no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>1</sup>Professora Associada do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da USP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Patologia do Hospital do Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Filomena Marino Carvalho – Avenida Dr. Arnaldo, 455, sala 1149 – CEP 01246-903 – São Paulo (SP)

E-mail: filomena@usp.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

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

## Introdução

O papel do patologista na equipe responsável pelas estratégias de rastreamento e diagnóstico do câncer de mama se dá através dos métodos citológico, histológico, imunoistoquímico e molecular. As indicações do método adequado dependem do tipo de alteração evidenciada pelos métodos de imagem. Cabe ao patologista utilizar a classificação cito e histológica adequada, atual e conhecida da equipe, auxiliar na correlação anatomoradiológica identificando os casos para re-biópsia ou para biópsia cirúrgica, e fornecer as informações necessárias para o adequado manejo clínico (seguimento, definição de categorias de risco, e os fatores prognósticos e preditivos nos casos de câncer).

## Procedimentos diagnósticos e principais indicações

Os procedimentos mais utilizados no contexto do rastreamento são: a Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF), as biópsias percutâneas com pistola automática (*core biopsy*) ou assistida a vácuo (mamotomia) e a biópsia cirúrgica, incisional ou excisional. Nenhum método deve ser interpretado isoladamente, mas sim, associado ao quadro clínico e imaginológico. O patologista deve receber a informação do tipo de alteração que motivou a biópsia.

A PAAF encontra sua principal indicação em nódulos, de preferência aqueles com quadro clínico-imaginológico bem definidos como benigno ou maligno, citando exemplos, temos o fibroadenoma e as metástases linfonodais em mulheres com carcinoma de mama. Em pacientes sem diagnóstico, mas com quadro imaginológico de carcinoma, o ideal é que a amostra seja colhida em meio líquido para a realização de emblocado em parafina do material, permitindo melhor acurácia no exame quanto a definição de invasão e perfil imunoistoquímico prognóstico e preditivo. A PAAF não deve ser o método de escolha, salvo em raras exceções, para microcalcificações ou distorções arquiteturais.

A biópsia percutânea com pistola automática é o método de escolha para nódulos e pode ser útil nos casos de distorções arquiteturais ou alterações de densidade, embora com menor acurácia. O volume de tecido na amostra depende do calibre da agulha e do número de disparos, fatores que influenciam na acurácia. A biópsia percutânea assistida a vácuo difere da biópsia com pistola automática pelo maior volume de tecido na amostra e por permitir que os fragmentos retirados sejam contíguos, mais confortáveis para o patologista e compatíveis com estimativa do volume de lesão retirado na biópsia. A mamotomia é indicada em qualquer tipo de alteração imaginológica, sobretudo aquelas com dimensão de até 10,0 mm. Alterações mamárias maiores, mais extensas na mama, devem

ser investigadas por biópsia cirúrgica ou mesmo por biópsia com pistola automática com múltiplos disparos ao longo da lesão. A mamotomia é o método de eleição para as microcalcificações agrupadas.

## Classificação dos espécimens citológicos e histológicos provenientes de biópsias percutâneas

O diagnóstico do material proveniente das biópsias percutâneas deve contemplar a correlação com a imagem radiológica. A consistência entre os achados histológicos e a imagem, assim como eventual necessidade de re-biópsia ou de ampliação cirúrgica, devem ficar claros no relatório, seja do patologista, seja do radiologista. Uma das formas de se obter esta informação é a utilização das categorias diagnósticas determinadas pelo *National Health Service Breast Screening Programme* (NHSBSP) do Reino Unido<sup>1</sup> (Tabela 1).

A categorização do NHSBSP não deve ser obrigatória, mas representa uma ferramenta útil e prática em programas de rastreamento, na medida em que orienta mais objetivamente a conduta subsequente ao diagnóstico. Deve ficar claro que esta classificação não substitui o diagnóstico cito/histológico da alteração, mas ela o complementa.

As categorias C1 e B1 correspondem às amostras com material insuficiente ou tecido mamário normal. No caso de amostra com tecido glandular e/ou estromal mamário benigno deve ser considerada a possibilidade de hamartoma ou lipoma. Caso a biópsia não justifique a imagem, a propedêutica deve continuar. A re-biópsia é uma decisão que deve ser tomada após discussão do radiologista com o patologista frente aos diagnósticos C1 ou B1. Pode ser tentada nos casos em que houve falha no procedimento inicial. Entretanto, se o método inicialmente utilizado foi limitado para obtenção do material, pode ser tentado outro método para investigação. Por exemplo, se foi realizada a PAAF, pode ser tentada uma biópsia com amostra histológica.

**Tabela 1.** Categorias diagnósticas dos espécimes citológicos e histológicos de biópsias percutâneas, segundo *National Health Service Breast Screening Programme*

Categoria citológica	Categoria histológica
C1 – Insatisfatório	B1 – Insatisfatório/tecido normal
C2 – Benigno	B2 – Benigno
C3 – Atipia, provavelmente benigno	B3 – Benigno, potencial incerto de malignidade
C4 – Suspeito para malignidade	B4 – Suspeito para malignidade
C5 – Maligno	B5 – Maligno

As categorias C2 e B2 refletem alteração benigna e compatível com a imagem. Estão aqui várias alterações, como fibroadenoma, alterações fibrocísticas, ectasia ductal, linfonodo intramamário, abscessos e esteatonecrose.

Em estudo retrospectivo com avaliação de 121.742 biópsias realizadas no período de 8 anos, 50.691 receberam diagnóstico B2 e 9.599, B1. As taxas de subestimação nesses grupos foram de somente 0,5%<sup>2</sup>.

A categoria C3 corresponde à citologia com atipias, mas provavelmente benignas. Já a categoria C4 apresenta atipias com maior probabilidade de malignidade.

A categoria histológica B3 corresponde ao grupo de alterações benignas associadas ao risco de subestimação, e para as quais deve ser discutida a necessidade de ampliação cirúrgica. São estas as alterações:

- Atipias epiteliais: atipia epitelial plana, hiperplasia ductal atípica, neoplasia intraepitelial lobular;
- Lesões fibroepiteliais nodulares com estroma hiper celular;
- Lesões papilíferas;
- Cicatriz radiada/lesões esclerosantes complexas;
- Lesões com células fusiformes;
- Mucocele;
- Lesões vasculares.

As taxas de subestimação estão baseadas em alguns estudos retrospectivos com alterações detectadas em rastreamento mamográfico<sup>3</sup> (Tabela 2). Essas taxas variam muito, pois dependem de vários fatores, como o tipo de lesão histológica e sua extensão na amostra, o tamanho da imagem, tipo de biópsia (pistola ou a vácuo), número de fragmentos e tamanho da agulha. Recentemente tem se demonstrado redução no valor preditivo positivo de lesões B3, provavelmente devido ao aumento no diagnóstico imagiológico de algumas alterações benignas<sup>4</sup>. Possíveis exceções para a ampliação cirúrgica podem ser consideradas dentro do contexto clínico-imagiológico. Atualmente, tem se discutido a necessidade de cirurgia nesses casos, já que cerca de 70 a 90% delas se mostram desnecessárias, onerando os sistemas de saúde<sup>5</sup>.

Em estudo retrospectivo com coleta de dados e revisão dos preparados histológicos de 322 pacientes com diagnóstico por biópsia percutânea de hiperplasia ductal atípica, atipia epitelial plana, hiperplasia lobular atípica ou carcinoma lobular *in situ* submetidas à biópsia cirúrgica no Instituto Gustave Roussy, os autores criaram um nomograma para previsão do risco de subestimação dessas atipias. Esse modelo identificou a idade da paciente (OR 2,6; IC95% 1,19–3,92), tamanho da lesão >15,0 mm (OR 2,56; IC95% 1,03–6,34) e desaparecimento da imagem após biópsia (OR 0,44; IC95% 0,17–1,15), como as variáveis mais significativas quanto à presença de carcinoma ductal “*in situ*” ou invasivo na peça cirúrgica<sup>5</sup>. O modelo de previsão para risco de câncer acima de 20% se associa à sensibilidade de 78%, especificidade de

66%, valor preditivo positivo de 36% e valor preditivo negativo de 90%<sup>5</sup>.

A categoria B4 é caracterizada por tecido provavelmente maligno, mas que por má condição técnica do material, ou volume muito reduzido na amostra, não permite conclusão diagnóstica com segurança.

As categorias C5 e B5 contém amostras francamente malignas. Na citologia não é possível identificar se a neoplasia é “*in situ*” ou invasiva, a menos que se tenha material colhido em meio líquido e embocado em parafina. Em biópsias de categoria B5, devem ser fornecidos todos os informes morfológicos prognósticos e o perfil imunoistoquímico prognóstico e preditivo, já que a acurácia na determinação dos receptores hormonais, bem como da expressão do oncogene *Human Epidermal Growth Factor Receptor-type 2* (HER2) é alta nas biópsias percutâneas<sup>6</sup>.

As informações anatomopatológicas que devem ser incluídas nos casos de carcinoma invasivo são:

- Tipo histológico segundo classificação atual da Organização Mundial da Saúde (OMS);
- Presença e extensão do componente *in situ*;
- Grau histológico;
- Tamanho estimado da neoplasia (casos de mamotomia);
- Comprometimento vascular;
- Receptor de estrogênio;
- Receptor de progesterona;
- HER2;
- Ki-67.

Devemos ressaltar que a realização da biópsia percutânea nos casos de carcinoma melhora a qualidade da cirurgia oncológica, sobretudo quanto à segurança de margens cirúrgicas, número de procedimentos, e avaliação axilar<sup>7</sup>. Um aspecto importante a ser discutido é a necessidade da biópsia do linfonodo sentinela em casos com diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* na biópsia. Em estudo que avaliou

**Tabela 2.** Lesões mamárias benignas da categoria B3 do *National Health Service Breast Screening Programme* e taxas aproximadas de subestimação

Lesão	Taxas aproximadas de subestimação
Hiperplasia ductal atípica	4–54%
Atipia epitelial plana	0–20%
Neoplasia intraepitelial lobular	0–38%
Lesões papilíferas	18–38% (com atipia) 0–13% (sem atipia)
Cicatriz radiada	39% (com atipia) 9% (sem atipia)
Lesão fibroepitelial	2%

205 casos nessas condições, foram encontrados 37 (18%) carcinomas na peça cirúrgica<sup>8</sup>. Os autores deste estudo identificaram na análise univariada os seguintes fatores de risco: lesão palpável, massa ao ultrassom, massa/alteração arquitetural/densidade à mamografia, BIRADS 5, lesão maior ou igual a 50 mm, e pelo menos 50% dos ductos da amostra histológica comprometidos.

Na análise multivariada somente a presença de lesão palpável teve um valor independente. A presença de lesão palpável associada a pelo menos três das demais variáveis se associou ao risco de invasão de 56%. Com esse risco foi possível restringir 9,8% (20/205) das indicações de biópsia do linfonodo<sup>8</sup>.

### Cuidados técnicos com os espécimens cito/histológicos

Os espécimens enviados ao patologista devem sempre vir acompanhados de requisição com todos os informes clínicos e imagiológicos. As informações que devem ser incluídas no pedido são:

- Data do procedimento;
- Tempo de isquemia fria (da retirada do espécime até a imersão no fixador);
- Tipo de fixador e horário em que o material foi fixado;
- Tipo de procedimento;
- No caso de biópsia com pistola automática, informar o número de fragmentos obtidos;
- Método de imagem utilizado para orientação da biópsia;
- Lateralidade da mama;
- Número de lesões;
- Localização da lesão na mama, de preferência segundo horas do relógio;
- Distância da lesão da papila mamária;
- Tamanho da(s) lesão(ões);
- Características imagiológicas da lesão.

Os casos com microcalcificações devem ter os espécimes radiografados e a imagem enviada ao patologista para que este possa relacioná-la aos achados histológicos. Os fragmentos que contêm as microcalcificações devem ser enviados em separado para que o patologista possa fazer um estudo mais minucioso. Recomendamos que esses fragmentos sejam examinados sempre em cortes histológicos em três níveis.

### Correlação anatomo-radiológica

A avaliação histológica deve permitir o diagnóstico e a sua correlação com a imagem. As principais associações entre imagens e quadro histológico podem ser observadas na Tabela 3.

**Tabela 3.** Principais achados histológicos em diferentes imagens

Imagem	Achados histológicos compatíveis
Nódulo circunscrito	Lesões fibroepiteliais nodulares (fibroadenoma, tumor <i>phyllodes</i> , lesões papilíferas intraductais ou intracísticas) Hamartoma Cisto apócrino Hiperplasia pseudo-angiomatosa do estroma Linfonodo intramamário Sarcomas Linfoma Metástase Alguns carcinomas (medular, coloide, metaplásico) Carcinomas invasivos, maioria Cicatriz fibrosa
Nódulo espiculado	Lesões papilíferas, incluindo cicatriz radiada Mastites Lobulite linfocitária esclerosante Fibromatose Tumor de células granulares Adenose esclerosante
Lesão sólido-cística	Agregado de microcistos apócrinos Lesões papilíferas intracísticas ou intraductais Carcinomas de alto grau com necrose Tumor <i>phyllodes</i> e sarcomas
Microcalcificações	Hiperplasias atípicas (ductal, colunar e apócrina) Neoplasia intraepitelial lobular com microcalcificações Adenoses (microcística e esclerosante) Carcinoma ductal <i>in situ</i>
Assimetrias	Mastites Esteatonecrose Mucocele Carcinomas Fibroadenoma hialinizado Cistos apócrinos Mucocele
Distorções	Involução irregular da mama com tecido mamário normal Adenoses Alterações fibrocísticas Mastites Carcinoma lobular infiltrativo Cicatriz radiada/lesão papilífera esclerosante Cicatriz fibrosa Carcinoma lobular infiltrativo Mastites Mucocele
Realces	Carcinomas, invasivos e <i>in situ</i> Lesões papilíferas Mastites Hiperplasia pseudoangiomatosa do estroma

Em algumas situações, entretanto, existe dificuldade na correlação histo-radiológica, tais como, em hamartomas, hiperplasia epitelial sem atipias, fibroesclerose, neoplasia intraepitelial lobular. A definição desses casos depende de discussão da equipe e deve considerar a inclusão de novas imagens, seja pelo mesmo método, seja agregando informações de outros.

## Exame imunoistoquímico

O exame imunoistoquímico complementa o exame histológico convencional, não somente fornecendo informações prognósticas e preditivas nos casos de câncer, como visto acima, mas também na definição diagnóstica.

No diagnóstico, as indicações mais comuns são: definição de atipia e classificação das lesões proliferativas intraductais, tipagem histológica de carcinomas *in situ*, diagnóstico de invasão em carcinomas *in situ*, determinação de sítio primário em neoplasias pouco diferenciadas na mama ou neoplasias que se manifestam em linfonodos regionais, ou ainda em neoplasias em outros locais em pacientes com história prévia de câncer de mama.

Embora muitas das alterações mamárias tenham seu diagnóstico suficientemente acurado em exames histológicos convencionais, somente com cortes corados pela hematoxilina-eosina, algumas vezes surgem situações de difícil decisão em que a complementação com o exame imunoistoquímico se impõe<sup>9</sup>.

Lesões epiteliais proliferativas intraductais frequentemente se associam a dificuldades na sua caracterização como hiperplasia ductal usual ou neoplasia intraepitelial ductal (hiperplasia atípica/carcinoma ductal *in situ*). Nestas situações utilizamos a pesquisa simultânea de marcadores luminiais, como o receptor de estrogênio e citoqueratinas 8 ou 18, com marcadores basais, como as citoqueratinas 5 e 14. As lesões hiperplásicas tem padrão misto de marcação, enquanto que as proliferações clonais mostram perda das citoqueratinas basais a favor do padrão luminal, desde focal (hiperplasia atípica) até difusa (carcinoma ductal *in situ*).

Frente aos carcinomas *in situ* sólidos de baixo grau, para definição do tipo, deve se agregar a pesquisa da molécula de adesão e-caderina, ausente nas neoplasias lobulares. Ainda nos carcinomas ductais *in situ*, podemos agregar a pesquisa da citoqueratina basal 5, pois sua expressão em casos de neoplasia intraductal inquestionável se associa ao baixo risco de invasão<sup>10</sup>. A definição de invasão estromal, sobretudo em casos de carcinomas *in situ* que envolvem lesões esclerosantes, é geralmente muito difícil. Nesses casos, utilizamos a pesquisa de marcadores de células mioepiteliais, presentes ao redor dos espetos envolvidos por neoplasia *in situ*, mas ausentes nas áreas de invasão. Entre esses marcadores temos a calponina, proteína

p63, CD10 e actina de músculo liso. Esses mesmos marcadores são úteis na caracterização e classificação das lesões papilíferas complexas, já que eles tendem a desaparecer nas áreas de carcinoma.

A pesquisa de carcinoma mamário em linfonodos ou outros locais de metástase pode ser implementada por marcadores imunoistoquímicos. Os carcinomas mamários têm geralmente expressão de citoqueratina 7 e são negativos para citoqueratina 20. Este perfil é o mesmo dos carcinomas ginecológicos, mas é diferente das neoplasias colorretais que são CK20-positivas. Os carcinomas mamários podem expressar receptores de estrogênio e de androgênio, além das proteínas *Gross Cystic Disease Fluid Protein-15* (GCDFP-15) e da mamoglobina.

Carcinomas serosos tuboovarianos expressam WT-1 e PAX-8, enquanto que as neoplasias mamárias podem raramente expressar WT-1, mas são negativas para PAX-8. Melanomas expressam proteína S-100, eventualmente positivas em carcinomas mamários, mas mostram outras moléculas como o HMB-45 e Melan-A. Carcinomas primários do pulmão expressam TTF-1, ausente na mama. O importante é sempre combinar vários marcadores na identificação do perfil da neoplasia de interesse.

A utilização do perfil prognóstico e preditivo dos carcinomas de mama é obrigatória e inclui a pesquisa dos receptores de estrogênio e progesterona, do HER-2, e do marcador de atividade proliferativa Ki-67. Estes resultados podem ser associados ao perfil molecular genético. Os critérios para classificação, embora não homogêneos, diferem muito pouco da realidade e são muito úteis nas decisões terapêuticas. A recomendação de Saint Gallen é a mais utilizada<sup>11</sup> (Tabela 4).

Devemos fazer ressalva aos casos com baixa expressão de receptores hormonais (1–10%), visto que 88% dos tumores deste grupo apresentam perfil genético basal-símile ou HER2-enriquecido<sup>12</sup>. Outra ressalva deve ser feita em relação aos carcinomas com perfil imunoistoquímico de tipo luminal A, mas com baixa expressão de receptor de progesterona, já que eles correspondem ao perfil luminal B, independentemente da fração de Ki-67<sup>13</sup>.

**Tabela 4.** Classificação molecular baseada no perfil imunoistoquímico<sup>11</sup>

Subtipo	RE/RP	HER2	Ki-67
Luminal A	Positivo	Negativo	<14%
Luminal B, HER2-negativo	Positivo	Negativo	≥14% ou RP <20%
Luminal B, HER2-positivo	Positivo	Positivo	Qualquer
HER2, enriquecido	Negativo	Positivo	Qualquer
Triplo-negativo	Negativo	Negativo	Qualquer

## Referências

1. Ellis IO, Humphreys S, Michell M, Pinder SE, Wells CA, Zakhour HD, et al. Best Practice No 179. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *J Clin Pathol.* 2004;57(9):897-902.
2. Rakha EA, Lee AH, Reed J, Murphy A, El-Sayed M, Burrell H, et al. Screen-detected malignant breast lesions diagnosed following benign (B2) or normal (B1) needle core biopsy diagnoses. *Eur J Cancer.* 2010;46(10):1835-40.
3. Rakha EA, Lee AH, Jenkins JA, Murphy AE, Hamilton LJ, Ellis IO. Characterization and outcome of breast needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. *Int J Cancer.* 2011;129(6):1417-24.
4. Rakha EA, Ho BC, Naik V, Sen S, Hamilton LJ, Hodi Z, et al. Outcome of breast lesions diagnosed as lesion of uncertain malignant potential (B3) or suspicious of malignancy (B4) on needle core biopsy, including detailed review of epithelial atypia. *Histopathology.* 2011;58(4):626-32.
5. Uzan C, Mazouni C, Ferchiou M, Ciolovan L, Balleyguier C, Mathieu MC, et al. A Model to Predict the Risk of Upgrade to Malignancy at Surgery in Atypical Breast Lesions Discovered on Percutaneous Biopsy Specimens. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(9):2850-7.
6. Chen X, Yuan Y, Gu Z, Shen K. Accuracy of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status between core needle and open excision biopsy in breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134(3):957-67.
7. James TA, Mace JL, Virnig BA, Geller BM. Preoperative needle biopsy improves the quality of breast cancer surgery. *J Am Coll Surg.* 2012;215(4):562-8.
8. Schulz S, Sinn P, Golatta M, Rauch G, Junkermann H, Schuetz F, et al. Prediction of underestimated invasiveness in patients with ductal carcinoma in situ of the breast on percutaneous biopsy as rationale for recommending concurrent sentinel lymph node biopsy. *Breast.* 2013;22(4):537-42.
9. Lee AH. Use of immunohistochemistry in the diagnosis of problematic breast lesions. *J Clin Pathol.* 2013;66(6):471-7.
10. Aguiar FN, Mendes HN, Cirqueira CS, Bacchi CE, Carvalho FM. Basal cytokeratin as a potential marker of low risk of invasion in ductal carcinoma in situ. *Clinics (São Paulo).* 2013;68(5):638-43.
11. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-23.
12. Deyarmin B, Kane JL, Valente AL, van Laar R, Gallagher C, Shriver CD, et al. Effect of ASCO/CAP guidelines for determining ER status on molecular subtype. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(1):87-93.
13. Prat A, Cheang MC, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(2):203-9.

# Breast Units: unidades de diagnóstico e tratamento do câncer de mama

*Breast Units: units for diagnosis and breast cancer treatment*

René Aloísio da Costa Vieira<sup>1</sup>, Ângelo Gustavo Zucca Matthes<sup>1</sup>, Gilberto Uemura<sup>2</sup>

## Descritores

Neoplasias da mama  
Mamografia  
Diagnóstico  
Tratamento  
Controle de qualidade

## Keywords

Breast neoplasms  
Mammography  
Diagnosis  
Treatment  
Quality control

## RESUMO

O conceito do mundo globalizado encontra-se por toda a parte. Na mastologia, a ideia de formação de rede de atendimento, associada a padrões tecnológicos e de alta qualidade, vem se solidificando. A Sociedade Europeia de Mastologia, em 1998, iniciou o processo de cadastramento de unidades mamárias, chamadas *Breast Units*, visando determinar parâmetros mínimos para as unidades de diagnóstico e tratamento do câncer de mama, com critérios de qualidade mínimos, passíveis de certificação, e programas de qualidade. Atualmente, são 137 membros completos, 26 certificados, distribuídos em 44 países, sendo a maioria na Europa. No Brasil, são seis centros, sendo apenas quatro plenos, não havendo nenhum centro com certificado, visto a ausência de rastreamento mamográfico organizado no padrão de qualidade europeu. Da mesma forma, visando a formação e aprimoramento de programas de atendimento mínimo, o Colégio Americano dos Cirurgiões iniciou, em 2005, a criação do *National Accreditation Program of Breast Centers*, sendo atualmente 28 programas padrão, com recertificação a cada 3 anos, em 365 centros, associados a programas de controle de qualidade regulamentados pelas especialidades envolvidas. No Brasil, existem 74 centros cadastrados na Sociedade Brasileira de Mastologia, porém não há certificações regulares. A formação de rede de unidades mamárias, escalonadas em função de sua complexidade tecnológica com programas de controle de qualidade, certificação e recertificação são metas que se devem considerar, nas quais a grande beneficiada será a mulher.

## ABSTRACT

*The concept of a globalized world is everywhere. In mastology the idea of organizing network services, with high technological and quality protocol is coming true. The European Society of Mastology, in 1998, began the process of registration of Breast Units, aiming to determine minimum parameters related to high level for diagnosis and treatment of breast cancer, with minimum quality criteria, susceptible to certification, and quality programs. There are currently 137 full members, 26 certified, distributed in 44 countries, mostly in Europe. In Brazil there are six centers, with only four full members, but no center has the EUSOMA certificate, since the absence of organized mammography screening according to the European quality standard. Likewise, aiming the formation and refinement of programs of minimum attendance, the American College of Surgeons, in 2005, initiated the organization of the National Accreditation Program of Breast Centers. Nowadays there are 28 standard programs with re-certification process every three years. The 365 centers have minimum parameters of quality and they also use programs related to the different medial specialties involved. In Brazil, there are 74 centers registered on the Brazilian Society of Mastology, but there are no regular certifications. The network organization of Breast Units, evaluated according to the technological organization, associated with quality control programs, grouped by certification and re-certification process are the goals to be considered in which the great beneficiary will be the woman.*

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

<sup>1</sup>Departamento de Mastologia e Reconstrução Mamária, Hospital de Câncer de Barretos, Fundação Pio XII – Barretos (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Ginecologia, Obstetria e Mastologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) – Botucatu (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: René Aloísio da Costa Vieira – Rua Antenor Duarte Villela, 1331 – CEP 14784-400 – 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

Atualmente, vive-se em um mundo globalizado, onde, a cada dia, a medicina sofre inovações tecnológicas que gradativamente são adicionadas à prática clínica. No contexto da mastologia, houve diminuição do tamanho dos tumores diagnosticados, do tamanho das cirurgias e das sequelas do tratamento, elevando o arsenal terapêutico medicamentoso, o número de cirurgias oncológicas e o conhecimento da biologia tumoral, vislumbrando-se uma época da medicina personalizada. Porém, à nível populacional, observa-se uma dualidade, visto que, nos países desenvolvidos, a elevação da incidência tem se associado à diminuição de mortalidade<sup>1</sup>, fato contrário ao observado em países em desenvolvimento<sup>1,2</sup>. Considera-se que as principais causas responsáveis pela diminuição da mortalidade, nos países desenvolvidos, devam-se aos avanços no arsenal terapêutico e à aplicação da estratégia de rastreamento mamográfico<sup>3</sup>.

No mundo, há desigualdades tecnológicas, econômicas e de acesso à população feminina frente ao diagnóstico e tratamento do câncer de mama. Devido a essas disparidades econômicas entre os países, a Organização Mundial da Saúde (WHO), realizou a *Global Summit Consensus Conference*, com o objetivo de discutir o diagnóstico precoce e o tratamento do câncer em países com recursos limitados. Do documento de consenso, sugeriu-se a centralização de centros de tratamento do câncer, organizados pelo governo, e em áreas geográficas específicas, permitindo uma estrutura básica para diagnóstico e tratamento cirúrgico, radioterapia, quimioterapia e controle da dor. Foram propostos três níveis de atendimento em mastologia (baixo, médio e alto), níveis estes relacionados à disponibilidade e capacidade de diagnóstico e tratamento do câncer<sup>4</sup>.

Posteriormente, o *Breast Health Global Initiative* (BHGI) procurou categorizar as discrepâncias entre os níveis de rastreamento e tratamento do câncer de mama em quatro níveis, distribuídos como básico, limitado, aumentado e máximo. O nível básico é formado por serviços isolados e as ações de diagnóstico precoce enfocam o autoexame da mama. No nível limitado, têm-se serviços de imagem visando ao diagnóstico, à radioterapia e aos serviços de suporte. No nível aumentado, observam-se programas de rastreamento oportunístico, seguimento de pacientes com câncer, reabilitação, registros populacionais e centros de referência de tratamento do câncer. No nível máximo, há programas de rastreamento populacional, o tratamento é individualizado, existe registro nacional dos casos de câncer, serviços de câncer não centralizados e serviços regionais<sup>5</sup>. Da mesma forma, há uma hierarquização frente à forma de diagnóstico, à patologia, aos exames radiológicos complementares disponíveis, à cirurgia, à radioterapia e ao tratamento sistêmico<sup>6</sup>. Nesse sentido, o Brasil se encontra no nível aumentado, apresentando quesitos presentes no nível máximo, porém não há um programa de rastreamento populacional organizado nacionalmente.

Ao se avaliar a disponibilidade tecnológica de acesso e tratamento do câncer de mama, nasceu o conceito das *Breast Units*, isto é, Unidades de Mama, caracterizadas por serviços com infraestrutura adequada para diagnóstico e tratamento do câncer de mama em todos os seus aspectos. Da mesma forma, iniciou-se a discussão frente à qualidade dos centros, bem como sua certificação, havendo diferenças quanto ao modelo americano e europeu. Tal fato faz questionar sobre o aprimoramento da rede nacional de Unidades Mamárias, baseadas em programas contínuos de controle de qualidade. Apresentam-se, a seguir, os principais aspectos dos dois programas.

## Breast Unit – European Society of Mastology

No ano de 1998, realizou-se a primeira conferência europeia sobre o câncer de mama, com a intenção de estabelecer elevado controle de qualidade nos especialistas e serviços relacionados ao diagnóstico e tratamento do câncer de mama na Europa e no mundo. A *European Society of Mastology* (EUSOMA) e a *European School of Oncology* (ESO) procuraram criar uma rede de Unidades Mamárias (*Breast Units*), visando determinar parâmetros para as unidades de diagnóstico e tratamento do câncer de mama, com critérios de controle de qualidade a serem alcançados, constituindo a primeira rede de centros clínicos dedicados exclusivamente ao diagnóstico e tratamento do câncer de mama. Assim foi criado o *SenoNetwork*, com o objetivo de fomentar a ideia que, no mundo, todas as mulheres devem ter acesso a unidades dedicadas à mama, sendo estas bem equipadas, com programas de qualidade, e essa rede foi posteriormente denominada *Breast Centres Network*<sup>7</sup>.

Atualmente, uma instituição que trate de pacientes com câncer de mama pode fazer parte da rede em três categorias, isto é, pode ser afiliada (*affiliate member*), membro completo (*full member*) ou, além de membro efetivo, possuir um certificado de controle de qualidade pela EUSOMA (*Breast Unit Certification*). A formação de rede, a gradação e a adoção de critérios para qualidade de serviços procuram uniformizar e determinar metas de qualidade entre os serviços. Para fazer parte da rede como membro afiliado, o serviço deve tratar pelo menos 150 casos novos de câncer de mama por ano, ter 1 cirurgião que ocupe mais de 50% de suas atividades nos casos, além de 1 radiologista e 1 patologista que ocupem pelo menos 30% de suas atividades nos casos. Para ser um membro efetivo, a Unidade Mamária deve ter equipe multidisciplinar para tratamento do câncer de mama, isto é, radiologia, cirurgia, reconstrução mamária, patologia, oncologia clínica, radioterapia, medicina nuclear, reabilitação, aconselhamento genético, psico-oncologia, enfermeiras dedicadas à área de mastologia, serviço de cuidados paliativos e banco de dados. Para se conseguir a certificação, os critérios são mais rígidos<sup>7,8</sup>, o centro deve fazer parte de programa de rastreamento organizado, e os níveis de controle de qualidade devem estar

de acordo com o *guideline* europeu de rastreamento (*European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*)<sup>9</sup>, apresentando um sistema informatizado de dados, reuniões multidisciplinares e discussão de 90% dos casos, utilização de consentimento informado em todos os procedimentos, cirurgia oncológica, controle de qualidade radiológica, imunohistoquímica, planejamento radioterápico em 3D, geneticista, 10% dos casos em protocolos clínicos, entre outros critérios adotados<sup>7</sup>. Atualmente, são mais de 188 membros afiliados no mundo, 137 membros completos, 26 certificados, distribuídos em 44 países, sendo que a maioria dos centros encontra-se na Europa. Não há centros americanos, e, na América Latina, 5 países fazem parte, com um total de 13 centros, sendo 6 centros no Brasil, onde apenas 4 são completos. A participação como centro é aberta, e o cadastramento, em função das características do serviço, é realizado na EUSOMA<sup>7</sup>.

Além da certificação das *Breast Units*, os centros de rastreamento organizado são divididos em Unidades de diagnóstico por imagem em mama, Unidades loco-regional de rastreamento mamográfico (atendimento à população elegível de 20.000 mulheres) e Centro de referência de rastreamento mamográfico (centro de formação de profissionais em rastreamento mamográfico). Nesse contexto, todos os profissionais dos centros devem ter formação mínima<sup>10</sup>, o centro deve realizar rastreamento mamográfico<sup>9</sup>, realizando pelo menos mais de uma rodada em rastreamento, nas quais níveis de adesão populacional e controle de qualidade são mandatórios.

O processo de certificação é uma meta a ser alcançada, de tal forma que, dos 26 membros com certificação pela EUSOMA, 17 encontram-se na Alemanha. Há uma diversidade frente ao processo de certificação nos países europeus, tanto que, na Áustria, Espanha e Alemanha, há processos de certificação privados; e na Áustria, Irlanda e Alemanha, o processo de certificação é anual<sup>10,11</sup>.

### Breast Unit – Estados Unidos

No ano de 2005, surgiu, nos Estados Unidos, o *National Accreditation Program of Breast Centers* (NAPBC)<sup>12,13</sup>, organizado pelo Colégio Americano dos Cirurgiões, devido à necessidade de identificar, desenvolver e reconhecer os Centros de Mama dos Estados Unidos. O programa de acreditação é uma entidade não governamental, sem fins lucrativos, constituindo-se de um consórcio de profissionais e organizações dedicadas à melhoria da qualidade e ao monitoramento de pacientes com câncer de mama.

Atualmente, ele já tem definido 28 programas padrão e 17 componentes de programas, com o objetivo de fornecer um atendimento eficiente e contemporâneo a pacientes diagnosticadas com doenças da mama. Os componentes são: imagem, biópsia por agulha, patologia, conferências multidisciplinares,

navegação do paciente, avaliação genética, cuidados cirúrgicos, avaliação plástica, enfermagem, oncologista clínico, radioterapeuta, banco de dados, pesquisa, educação interdisciplinar, suporte e reabilitação, programas de qualidade, melhorias de qualidade, pacientes de alto risco e sobrevida. Até dezembro de 2011, existiam 365 centros distribuídos pelos Estados Unidos.

O objetivo da acreditação visa a uma avaliação multidisciplinar desde o diagnóstico até o tratamento. A entrada dos centros é voluntária, porém necessitam manter alto padrão de cuidados clínicos com recertificação a cada três anos. Os centros acreditados constituem-se altamente qualificados, pois os serviços e equipamentos encontram-se dentro de padrões atualizados de tratamento com equipamentos de última geração, equipe multidisciplinar, informação sobre estudos clínicos em andamento, acesso a programas de diagnóstico precoce, educação em câncer e serviços de suporte. O centro acreditado tem o reconhecimento de se constituir em um centro integrado de tratamento multidisciplinar de abordagem de cuidados da mama, sob a ótica de um serviço de alta qualidade nacional.

Fazem-se necessárias reuniões regulares multidisciplinares, estratégias de estadiamento seguindo a classificação de tumores malignos (TNM) e adesão ao tratamento seguindo as recomendações das sociedades de especialidade afins (Oncologia Clínica, Radioterapia, *National Comprehensive Cancer Network – NCCN*). Da mesma forma, avaliação anatomopatológica, avaliação cirúrgica (linfonodo sentinela, tratamento conservador), disponibilidade de equipamentos radiológicos de última geração (mamografia, ressonância nuclear magnética, tomografia e PET), controle de qualidade sobre as biópsias, tratamento sob a base de protocolos (Oncologia Clínica e Radioterapia), enfermeira, suporte e reabilitação, aconselhamento genético, educação das pacientes, cirurgia reconstrutora, avaliação e manejo de doenças benignas, participação em ensaios clínicos, além de mensuradores de qualidade, frente a estrutura, processos e resultados.

Na acreditação e reacreditação, mensuram-se seis pontos principais: 1) taxa de tratamento conservador para mulheres no estágio clínico 0, I ou II; 2) biópsia por agulha ou core, realizada anteriormente ao tratamento cirúrgico; 3) radioterapia administrada até 365 dias do diagnóstico, em paciente submetida a tratamento conservador; 4) radioterapia administrada até 1 ano em paciente submetida à mastectomia com 4 ou mais linfonodos comprometidos; 5) quimioterapia realizada até 120 dias do diagnóstico em pacientes com idade menor de 70 anos, estágio T1c, II ou III, receptor hormonal negativo; 6) uso do tamoxifeno ou inibidor de aromatase administrado até 1 ano, em pacientes com receptor hormonal positivo, estágio T1c, II ou III.

### No Brasil

No Estatuto da Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), artigos 44 a 46, observam-se as regras para o credenciamento de

centros em Mastologia no Brasil. Para ser um serviço credenciado pela SBM, faz-se necessário realizar atividades relacionadas ao diagnóstico e tratamento em mastologia, proporcionando anualmente um curso completo de mastologia a seus estagiários e apresentando pelo menos um trabalho científico no Congresso Brasileiro de Mastologia, devendo seu chefe ser um titular da SBM<sup>14</sup>. No período de 12 de abril 1990 a 03 de dezembro 2010, foram credenciados 74 centros no Brasil e 1 na Itália<sup>15</sup>. A ideia de formação desses centros encontra-se mais vinculada à formação profissional do que ao conceito de *Breast Unit*. Os serviços credenciados tinham o foco na formação do mastologista, sendo criados, na sua maioria anteriormente ao início dos programas de mastologia autorizados pelo Ministério da Educação e Cultura (MEC).

A NAPBC é limitada aos Estados Unidos e a *Breast Centres Network* apresenta centros distribuídos nos 5 continentes, apesar de possuir 84,6% de suas unidades na Europa. No Brasil, o primeiro centro foi credenciado em 2007, sendo que, até a presente data, apenas seis serviços se credenciaram, quatro são plenos e nenhum destes é certificado pela EUSOMA. Um dos critérios para credenciamento constitui a certificação plena como Centro de Rastreamento Mamográfico Organizado, certificação baseada no *guideline* europeu de qualidade em rastreamento e diagnóstico<sup>10</sup>. Neste, além dos critérios de controle de qualidade, o centro deve ter todos os seus dados inseridos em um banco de dados, presentes na segunda rodada de rastreamento em uma população finita, o que ainda não acontece no país. A ausência de programas de rastreamento organizado com diversas rodadas em rastreamento, a ausência de dados informatizados seguindo o padrão europeu e os níveis de controle de qualidade rígidos dificultam a certificação. No Brasil, o rastreamento oportunístico se mescla com o diagnóstico, no qual muitas mulheres sintomáticas utilizam a oportunidade da oferta da mamografia em um contexto de rastreamento, onde sintomáticas e assintomáticas são colocadas em um mesmo local.

Há a necessidade de aprimoramento dessa rede, visando a critérios de avaliação, hierarquização de serviços, programas de qualidade, certificação e recertificação regulares, com vistas ao aprimoramento da saúde da mulher.

## Conclusão

Devem-se observar os modelos americano e europeu, visto que prezam pelo atendimento contemporâneo e multidisciplinar, associados a programas de controle de qualidade, auditorias regulares, sinergismo de processos e participação de protocolos de pesquisa multicêntricos. A graduação dos centros leva a uma concorrência saudável, uma vez que a melhor beneficiada desse processo

é exclusivamente a mulher. A formação de rede de Unidades Mamárias, escalonadas em função de sua complexidade e programas de controle de qualidade, certificação e recertificação de serviços, além da participação de redes internacionais são passos que se devem galgar e considerar para um futuro próximo.

## Referências

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward R, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
2. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *NEJM*. 2005;353(17):1784-92.
3. Lee BL, Liedke PER, Barrios CH, Simon SD, Finkelstein DM, Goss PE. Breast cancer in Brazil: present status and future goals. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):e95-e102.
4. Anderson BO, Brauan S, Carlson RW, Gralow JR, Lagios MD, Lehman C, et al. Overview of breast health care guidelines for countries with limited resources. *Breast J*. 2003;9(Suppl 2):S42-50.
5. Anderson BO, Yip CH, Ramsey SD, Bengoa R, Braun S, Fitch M, et al. Breast cancer in limited-resource countries: Health care systems and public policy. *Breast J*. 2006;12(Suppl 1):S54-69.
6. Anderson BO, Shyyan R, Eniu A, Smith RA, Yip CH, Bese NS, et al. Breast cancer in limited-resource countries: an overview of the breast health global initiative 2005 guidelines. *Breast J*. 2006;12(Suppl 1):S3-15.
7. Breast Centres Network. [Internet]. 2013 [cited 2013 April 20]. Available from: <http://www.breastcentresnetwork.org>
8. Del Turco MR, Ponti A, Bick U, Biganzoli K, Cserni G, Cutuli B, et al. Quality indicators in breast cancer care. *Eur J Cancer*. 2010;46(13):2344-56.
9. Perry N, Broeders M, 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*. 2008;19(4):614-22.
10. Cataliotti L, Wolf C, Holland R, Marotti K, Perry N, Redmond K, et al. Guidelines on the standards for the training of specialized health professional dealing with breast cancer. *Eur J Cancer*. 2007;43:660-75.
11. Taran FA, Eggemann H. Breast Units in Europe – Certification in 9 European countries 9 years after the European Society of Mastology position paper. *Breast Care*. 2009;4(4):219-22.
12. National Accreditation Program for Breast Centers. [Internet]. 2013 [cited 2013 April 20]. Available from: <http://www.napbc-breast.org/>
13. Winchester DP. The National Accreditation Program for Breast Centers: a multidisciplinary approach to improve the quality of care for patients with diseases of the breast. *The Breast J*. 2008;14(5):409-11.
14. Sociedade Brasileira de Mastologia. [Internet]. 2013 [cited 2013 April 20]. Available from: <http://www.sbmastologia.com.br/estatutos.php#capitulo11>
15. Sociedade Brasileira de Mastologia. [Internet]. 2013 [cited 2013 April 20]. Available from: <http://www.sbmastologia.com.br/servicos-credenciados.php>

# Câncer de mama hereditário e rastreamento em população de alto risco

## *Hereditary breast cancer and screening in high-risk population*

Rodrigo Augusto Depieri Michelli<sup>1,2</sup>, Danilo Vilela Viana<sup>1</sup>, Alice Cristina Coelho Brandão<sup>3</sup>, Edenir Inêz Palmero<sup>1</sup>

### Descritores

Neoplasias da mama  
Genética

### RESUMO

Estima-se que para o câncer de mama, assim como para grande parte dos tumores malignos conhecidos, 5 a 10% sejam de caráter hereditário. A história de câncer em familiares de primeiro grau e a presença de alguns fatores específicos de risco, como câncer de mama bilateral, história familiar de câncer de mama e ovário, e câncer de mama em indivíduo do sexo masculino, são indicadores importantes de risco de câncer de mama hereditário. Os avanços em técnicas de biologia molecular nas últimas décadas resultaram na identificação de genes que, quando alterados, aumentam significativamente o risco de desenvolver câncer de mama, de ovário e outros tumores. Destacam-se os genes supressores tumorais *BRCA1* e *BRCA2*, além de outros genes de predisposição ao câncer de mama identificados, que são igualmente importantes no risco da doença, embora correspondam a uma parcela menor dos casos hereditários. A possibilidade de identificar pacientes e familiares com elevado risco de desenvolvimento de câncer torna possível o emprego de uma abordagem preventiva e de detecção precoce do câncer. Além disso, a identificação de um indivíduo não portador de uma alteração genética em uma família de risco permite a tranquilização dele e elimina gastos/complicações com intervenções preventivas desnecessárias. Famílias de alto risco de desenvolvimento de câncer hereditário apresentam alta prevalência de câncer de mama, além de neoplasia com instalação precoce e com maior agressividade. Dessa forma, o rastreamento nesses casos deve ser diferente, objetivando alcançar a redução da morbidade e mortalidade associadas ao câncer nessa população.

### Keywords

Breast neoplasms  
Genetics

### ABSTRACT

*It is estimated that for breast cancer, as well as for the great majority of malignant tumors, 5 to 10% are due to an inherited predisposition. Family history of cancer in first degree relatives and the presence of some specific risk factors, such as bilateral breast cancer, family history of breast and ovarian cancer, and breast cancer in a male person, are important indicators of risk for hereditary breast cancer. Advances in molecular biology in recent decades have resulted in the identification of genes that, when altered, increase significantly the risk of developing breast cancer, ovarian cancer and other tumors, for example, the tumor suppressor genes *BRCA1* and *BRCA2*, as well as other genes predisposing to breast cancer identified, which are equally important in the risk for the disease, although a smaller portion of match cases hereditary. The ability to identify patients and relatives with high risk for developing cancer makes possible the use of a preventive approach and an*

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

<sup>1</sup>Departamento de Oncogenética do Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Mastologia e Reconstrução Mamária do Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.

<sup>3</sup>Clinica Radiológica Luiz Felipe Mattoso e IRM Ressonância Magnética – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Rodrigo Augusto Depieri Michelli – Rua Antenor Duarte Villela, 1.331 – CEP: 14784-400 – Barretos (SP), Brasil –

E-mail: ambulatoriomulher@hcancerbarretos.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

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

*early detection of cancer. In addition, the identification of a non-carrier individual in a family of high risk allows him to reassures the modification individual and eliminates expenses/complications with unnecessary preventive interventions. The typical profile of a patient with higher risk is high prevalence of breast cancer, earlier ages at cancer diagnosis and the worst prognosis and evolution of the tumor. In this way, follow up for these patients must be different in order to achieve the reduction of morbidity and mortality associated with cancer in this population.*

## Introdução

O câncer constitui um problema sério de saúde pública tanto para os países desenvolvidos quanto para as nações em desenvolvimento. É responsável por mais de 12% de todas as causas de óbito no mundo: mais de sete milhões de pessoas morrem anualmente da doença. Como a expectativa de vida no planeta tem melhorado gradativamente, a incidência de câncer, estimada em cerca de 12 milhões de casos em 2008, deverá superar a marca de 15 milhões em 2020<sup>1</sup>. No Brasil, as estimativas para o ano de 2012 apontam para a ocorrência de mais de 500 mil novos casos de câncer<sup>2</sup>.

O câncer de mama representa a principal causa de mortalidade por câncer entre as mulheres brasileiras. Conforme o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o número de novos casos de câncer de mama esperados em 2012 é de 52.680. Na região Sudeste do Brasil, ocorre maior incidência entre as mulheres com um risco estimado de 69 casos novos por 100 mil habitantes<sup>2</sup>.

Estima-se que para o câncer de mama, assim como para grande parte dos tumores malignos conhecidos, 5 a 10% sejam de caráter hereditário<sup>3,4</sup>, representando, conforme estimativas brasileiras do ano de 2012, a ocorrência de aproximadamente 5 mil novos casos de câncer de mama hereditários por ano<sup>2</sup>.

A história familiar de câncer em familiares de primeiro grau e a presença de alguns fatores específicos de risco, como câncer de mama bilateral, história familiar de câncer de mama e ovário, e câncer de mama em indivíduo do sexo masculino, são indicadores importantes de risco do câncer de mama hereditário<sup>5,6</sup>.

Relatos iniciais de uma predisposição hereditária ao câncer de mama em decorrência de vários casos da neoplasia em uma família datam de 1866, quando Broca descreveu uma família na qual dez mulheres haviam sido diagnosticadas com câncer de mama em quatro gerações<sup>7</sup>. Cady descreveu uma família na qual três irmãs apresentavam diagnóstico de câncer de mama bilateral<sup>8</sup>. Anderson propôs que mulheres com história familiar de primeiro grau de câncer de mama (irmã e mãe) apresentavam um Risco Cumulativo Vital (RCV) de desenvolver câncer de mama 47 a 51 vezes maior que o risco da população em geral<sup>9</sup>. O mesmo autor relatou que nessas mulheres o câncer geralmente se desenvolvia antes da menopausa, era bilateral e parecia estar associado à função ovariana. Centenas de estudos posteriores confirmaram os achados iniciais de uma

predisposição aumentada ao câncer de mama com base em achados da história familiar<sup>10-12</sup>.

Os avanços em técnicas de biologia molecular nas últimas décadas resultaram na identificação de genes que, quando alterados, aumentam significativamente o risco de desenvolver câncer de mama, de ovário e outros tumores, dentre os quais se destacam os genes supressores tumorais *BRCA1* e *BRCA2*<sup>13,14</sup>. Outros genes de predisposição ao câncer de mama foram identificados e são igualmente importantes no risco da doença embora correspondam a uma parcela menor dos casos hereditários. Alguns exemplos desses genes são: *TP53*<sup>15</sup>, *CHEK2*<sup>16,17</sup>, *ATM*<sup>8</sup>, *PTEN*<sup>19,20</sup>, *STK11*<sup>21</sup>, e mais recentemente, o *TWIST1*<sup>22</sup>.

A frequência de mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* na população em geral varia de 1 em 140 a 1 em 300<sup>23</sup>. Portadores de mutação germinativa em *BRCA1* têm um risco cumulativo vital de desenvolver câncer de mama de 40 a 65% e um risco de câncer de ovário que pode chegar até 40% aos 80 anos de idade<sup>23-25</sup>. O risco cumulativo vital de câncer de mama em portadores de mutações no gene *BRCA2* também é de cerca de 40 a 65% até os 80 anos de idade, enquanto o risco de câncer de ovário é de 15 a 30%<sup>23-27</sup>. Homens com mutações germinativas em *BRCA2* têm um risco significativamente maior que o da população de desenvolver câncer de mama, cerca de 6% até os 70 anos de idade, o que representa um aumento de 80-100 vezes o risco para a população em geral<sup>27</sup>.

## Identificação das pacientes de alto risco

A possibilidade de identificar pacientes e familiares com elevado risco de desenvolvimento de câncer torna possível o emprego de uma abordagem preventiva e de detecção precoce do câncer. Além disso, a identificação de um indivíduo não portador de uma alteração genética em uma família de risco permite a tranquilização dele e elimina gastos/complicações com intervenções preventivas desnecessárias.

O perfil da paciente de alto risco é de alta prevalência de câncer de mama, além de neoplasia com instalação precoce e maior agressividade. Dessa forma, o rastreamento para essas pacientes deve ser diferente.

Alguns grupos definiram critérios que permitem a classificação de pacientes em categorias de risco. Os critérios para alto

risco são: presença de câncer de ovário, parentes de primeiro grau ou parentes de primeiro e segundo graus afetados por câncer, dentre outros fatores. Como consenso, todos incluem mutação genética dos genes *BRCA1* e *BRCA2* na própria paciente ou em parente de primeiro grau. As principais definições diante do risco são descritas pela Sociedade Americana de Cancerologia, pela Sociedade Alemã de Câncer Familiar de Mama e Ovário e pelo Grupo de Estudo de Modena<sup>28</sup> e encontram-se descritas a seguir:

### 1. Sociedade Americana de Cancerologia

- Risco de desenvolvimento de câncer de mama de 20 a 25%:
  - Mutação genética do *BRCA1* ou *BRCA2*.
  - Parente de primeiro grau de paciente com mutação *BRCA1* ou *BRCA2*.
  - Radioterapia torácica entre 10 e 30 anos.
  - Síndromes Li-Fraumeni, Cowden e Banna-yan-Riley-Ruvalcaba.
- Risco de desenvolvimento de câncer de mama de 15 a 20%:
  - Carcinoma lobular *in situ* ou hiperplasia lobular atípica
  - Hiperplasia ductal atípica
  - História pessoal de câncer de mama, inclusive carcinoma ductal *in situ*

### 2. Sociedade Alemã de Câncer Familiar de Mama e Ovário

- Alto risco:
  - História pessoal de câncer de mama e ovário.
  - Duas parentes com câncer de mama com instalação precoce (<50 anos).
  - Três parentes de primeiro ou segundo grau com câncer.
- Risco moderado:
  - Duas mulheres com câncer de mama e/ou de ovário antes dos 50 anos.
  - Uma mulher com câncer de mama antes dos 35 anos e/ou de ovário antes dos 40 anos.
  - Um homem com câncer de mama.
  - Uma mulher com câncer de mama bilateral.

### 3. Grupo de Estudo de Modena

- Alto risco:
  - Pelo menos 3 parentes com câncer de mama ou câncer de ovário em duas gerações diferentes.
  - Um caso de câncer de mama ou ovário em parente de primeiro grau.
  - Um caso de câncer de mama diagnosticado com menos de 40 anos ou câncer de mama bilateral.
  - Câncer de mama na paciente, independentemente da história familiar, com apresentação antes dos 35 anos, ou câncer de mama e ovário.
- Risco intermediário
  - Câncer de mama masculina, independentemente da história familiar.

- Risco levemente aumentado
  - Câncer de mama ou ovário, sem os outros critérios descritos anteriormente.

No estudo de Modena, também foi avaliado o risco de desenvolver câncer de mama durante a vida, sendo observada uma incidência de 50–80% nas pacientes portadoras de mutação genética conhecida, 30–50% nas pacientes de alto risco, 18–30% nas com risco intermediário e 6–18% nas com risco levemente aumentado.

Além disso, há várias formas de calcular o risco de desenvolvimento individual de câncer de mama. Os métodos mais conhecidos são o modelo de Gail, o de Claus e o cálculo do risco de *Breast Cancer Risk Assessment* (BCRA). A maioria leva em consideração a idade, a idade da menarca, o resultado de biópsias anteriores, a idade do primeiro filho e a história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau (Gail) ou de primeiro e segundo graus (Claus).

Os indivíduos considerados de alto risco devem ser encaminhados para o aconselhamento genético (AG), no qual a hipótese diagnóstica pode ser confirmada e informações sobre a doença, sua forma de herança, estratégias de redução de risco e as chances de recorrência para outros familiares devem ser transmitidas e discutidas<sup>29,30</sup>. De fundamental importância durante o AG é a obtenção da história familiar envolvendo pelo menos três gerações (a história deve ser detalhada e incluir informações sobre todos os familiares, afetados com câncer ou não, grau de parentesco para com o caso-índice, tipo de tumor e idade ao diagnóstico). Com os dados obtidos, se constrói um heredograma, cuja análise poderá ser elucidativa de um padrão hereditário típico de um gene supressor de tumor, geralmente um padrão de herança autossômico dominante, com penetrância variável<sup>31</sup>.

Além da análise do heredograma, características moleculares e morfológicas do tumor podem auxiliar na identificação de pacientes com maior probabilidade de ter uma mutação em algum gene de predisposição. Por exemplo, no caso dos genes *BRCA1/2*, alguns desses tumores têm, com maior frequência, negatividade para receptores de estrogênio, progesterona e HER-2, e maior positividade para p53 quando comparados a tumores de pacientes não portadores de mutações germinativas em *BRCA1/2*<sup>32</sup>.

### Diagnóstico Laboratorial

O teste genético (pesquisa de mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*) geralmente é indicado quando uma família preenche os critérios de American Society of Clinical Oncology (ASCO) e/ou quando a probabilidade de mutação em um gene *BRCA* está acima de um determinado limiar percentual. Na América do Norte e Reino Unido, o limiar para indicação do teste genético adotado na maioria dos centros é de 10 e 20%, respectivamente.

Os critérios da ASCO para diagnóstico clínico de pacientes com Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário (HBOC) são:

1. três ou mais casos de câncer de mama e um caso de câncer de ovário em qualquer idade;
2. mais de três casos de câncer de mama  $\leq 50$  anos; ou
3. par de irmãs (ou mãe e filha) com um dos seguintes critérios ( $\leq 50$  anos):
  - 3.1. dois casos de câncer de mama;
  - 3.2. dois casos de câncer de ovário;
  - 3.3. um caso de câncer de mama e um caso de câncer de ovário.

As Diretrizes 2013 do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para indicação do teste genético em pacientes com suspeita de HBOC são:

1. Indivíduo de uma família com mutação deletéria detectada em *BRCA1* ou *BRCA2*.
2. História pessoal de câncer de mama e um ou mais dos seguintes critérios:
  - diagnóstico antes dos 45 anos;
  - dois tumores primários de mama quando o primeiro câncer foi diagnosticado antes dos 50 anos;
  - diagnóstico em qualquer idade, com 1 ou mais parentes com câncer de mama diagnosticado antes dos 50 anos, e/ou câncer de ovário em qualquer idade;
  - diagnóstico antes dos 60 anos com câncer de mama triplo negativo;
  - diagnóstico com menos de 50 anos com história familiar limitada;
  - familiar do sexo masculino com câncer de mama;
  - diagnóstico em qualquer idade com 2 parentes com câncer de pâncreas ou câncer de próstata agressivo;
  - ascendência étnica associada a uma alta frequência de mutações deletérias (ex.: Ashkenazi).
3. História pessoal de câncer de ovário.
4. História pessoal de câncer de mama masculino.
5. História pessoal de câncer de pâncreas e câncer de próstata agressivo em qualquer idade com 2 ou mais parentes com câncer de mama e/ou ovário ou câncer de pâncreas e câncer de próstata agressivo em qualquer idade.

O teste genético deve ser oferecido como confirmação do diagnóstico clínico, porém o paciente deve estar bem informado a respeito de suas limitações, bem como dos seus possíveis resultados.

Caso haja a detecção da mutação, esta poderá ser rastreada em seus familiares, possibilitando a identificação de portadores assintomáticos. No entanto, caso a mutação não seja detectada pelos métodos utilizados, o paciente deve estar ciente de que outros fatores não identificados podem ocasionar a síndrome e que, mesmo sem o diagnóstico molecular, a família deverá continuar o rastreamento clínico<sup>33</sup>.

No caso de HBOC, por exemplo, além da possibilidade de um resultado positivo ou negativo para o teste genético, há um terceiro resultado possível, que é a detecção de uma variante de significado incerto. Essas variantes têm significado indefinido em razão da inexistência de estudos aprofundados e conclusivos acerca de seu impacto na função da proteína, ou seja, na sua presença, não se pode concluir se é uma mutação deletéria ou se é uma variante de sequência sem significado clínico. Em torno de 30 a 40% das alterações depositadas até o presente momento no banco de dados BIC (*Breast Cancer Information Core database*) são consideradas variantes de significado desconhecido. Diante de um resultado como esse e na impossibilidade de realização de ensaios funcionais, a primeira estratégia a ser utilizada deve ser o teste do maior número possível de indivíduos da família em questão, para determinar se a variante cossegrega com o câncer na família e, dessa forma, tentar classificar a alteração como uma mutação deletéria, um polimorfismo ou uma variante sem significado clínico<sup>34</sup>.

Em relação ao teste molecular preditivo, existe uma série de limitações que devem ser levadas em consideração:

- Possibilidade de não detecção da mutação pelos métodos em uso.
- Mutações cujo impacto funcional no gene alterado é desconhecido.
- Um resultado negativo só será informativo se uma dada mutação já tiver sido identificada na família.
- Um resultado positivo indica predisposição e não certeza para o desenvolvimento de um tumor.
- Os alelos mutantes geralmente apresentam penetrância incompleta, isto é, nem todos os portadores de um certo alelo apresentam determinado fenótipo. No caso das síndromes de predisposição hereditária ao câncer, a penetrância em geral se correlaciona com a idade do indivíduo em questão, sendo que o fenótipo se expressa com frequência crescente ao longo da vida. A penetrância de um dado gene pode ser alterada pela exposição a carcinógenos ambientais, fatores hormonais, reprodutivos e ação de genes modificadores.
- Podem existir genes relacionados à doença que ainda não foram identificados, o que se evidencia pelo número considerável de famílias com múltiplos critérios clínicos para uma síndrome de predisposição nas quais não são encontradas mutações germinativas em genes reconhecidamente causadores do fenótipo.

Outra questão importante refere-se à complexidade da realização do exame. O padrão-ouro para a realização do teste genético inclui a amplificação de todos os éxons e sequências flanqueadoras e o sequenciamento direto e bidirecional de todas essas regiões. No caso dos genes *BRCA1/2*, trata-se de genes muito grandes com milhares de mutações diferentes descritas e que causam anormalidades nas proteínas codificadas,

envolvidas principalmente no reparo de danos ocasionados ao DNA. É um procedimento complexo, laborioso e caro, geralmente considerado factível apenas se for realizado em famílias de risco moderado a alto, porque, depois de detectada a mutação, pode-se testar outros familiares em risco somente para a mutação detectada no indivíduo testado originalmente, levando a uma diminuição da complexidade e do custo desses exames para o restante da família.

## Rastreamento do câncer de mama em pacientes de alto risco

Esse grupo de pacientes deve iniciar o rastreamento do câncer de mama precocemente. Há uma forte correlação entre o diagnóstico precoce e a mortalidade. Um dos motivos do rastreamento precoce é o perfil biológico do câncer de mama nessas pacientes. O crescimento é rápido, equivalendo ao dobro do câncer não hereditário, e a lesão é mais agressiva, havendo maior possibilidade de tumor triplo negativo, chegando a 43–60% quando o rastreamento é realizado apenas com mamografia (MG)<sup>35</sup>. Apesar das variações na literatura, a Sociedade Europeia de Radiologia sugere o início do rastreamento com imagem nessas pacientes aos 30 anos ou, então, 5 anos antes da instalação da neoplasia familiar, caso tenha ocorrido em idade mais jovem.

Vários estudos publicados na literatura comparam a sensibilidade e a especificidade da MG, ultrassonografia e ressonância magnética (RM). Os mais importantes foram os estudos holandeses MRISC, inglês MARIBS e italiano HIBCRIT. Todos evidenciaram uma diferença muito grande entre a RM e os demais métodos, com uma sensibilidade variando de 77 a 100% e especificidade de 81 a 99%<sup>36</sup>. A especificidade da MG parece semelhante à da RM, porém a sensibilidade modifica-se de 25% na MG para 100% na RM, justificando o uso da RM para mulheres de alto risco<sup>37</sup>.

## Rastreamento e Ressonância Magnética

Nas pacientes com aumento do risco de vida em torno de 15–20% em decorrência do câncer de mama, o uso da RM ainda não foi definido. Essas são pacientes que apresentaram biópsia prévia com lesão de comportamento biológico intermediário, como a cicatriz radial, carcinoma lobular *in situ* ou a hiperplasia ductal atípica.

O uso da RM como método de rastreamento foi definido pela *American Cancer Society* para pacientes que apresentam um aumento do risco cumulativo vital de 20 a 25% em decorrência do câncer de mama. Esse grupo corresponde às pacientes com mutação genética comprovada e história familiar de primeiro grau com mutação genética nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, e às que foram submetidas à radioterapia torácica dos 10 aos 30 anos

ou há 8 anos. O uso da RM nesse grupo é justificado pela capacidade de detecção de pequenas lesões (>0,1 cm), com alta sensibilidade e valor preditivo negativo para a neoplasia invasora, sendo um método de imagem não influenciado pela densidade mamária e sem utilização da radiação ionizante.

A adição da RM intercalada com a MG no rastreamento nas pacientes de alto risco aumenta a detecção de câncer de intervalo. A adição da RM à MG eleva em 15% a taxa de tumores de intervalo, sendo a maioria no primeiro rastreamento<sup>35</sup>. A adição da RM à metodologia convencional (exame clínico, MG e ultrassonografia mamária) também eleva a taxa de tumores de intervalo, associado a elevação na taxa de tumores precoces (13,8 *versus* 7,2%)<sup>38</sup>. Nesse aspecto, a combinação de RM e MG permite detecção de neoplasia na fase inicial e representaria um aumento de 75 para 90% na sobrevida em 5 anos, sendo 98% para estágio I e mudança similar na sobrevida (pacientes mutadas *versus* não mutadas)<sup>38,39</sup>.

## Como realizar o rastreamento com ressonância

O uso da RM como método de rastreamento nas pacientes de alto risco já está definido. Entretanto, ainda existem dúvidas com relação a como e quando realizá-lo. Atualmente, o que se preconiza é a avaliação da RM magnética aliada à MG. Alguns defendem a realização em momentos separados com intervalo de seis meses a fim de aumentar a capacidade de identificar o câncer de intervalo. Outra sugestão é a realização da ultrassonografia após a RM para facilitar a identificação de lesões com estudo direcionado. A RM e MG se complementam, sendo a melhor combinação e estratégia atual mais eficaz para redução do risco nas pacientes com mutação *BRCA*.

Nas pacientes de alto risco, o rastreamento com a RM e MG iniciado aos 25 anos pode ter resultado similar à mastectomia profilática<sup>40</sup>, porém há dúvidas quanto ao momento de se suspender o rastreamento com RM, pois, com a idade, a densidade mamária reduz e há uma melhoria na sensibilidade da MG, e a sensibilidade da RM é maior do que a MG independentemente da idade da paciente.

## Características específicas da imagem

O câncer de mama familiar apresenta características próprias por conta do seu perfil biológico, como alta taxa de câncer de intervalo com tumores de grande tamanho associado à doença metastática axilar. Essas características definem um perfil na patologia diferente, que também se expressa nos estudos de imagem, diferindo do câncer esporádico. Por conta do seu perfil específico, tanto na patologia quanto na imagem há maior prevalência de lesão de margem circunscrita. Dessa forma, essa apresentação morfológica atípica faz com que o

câncer possa ser confundido com patologia benigna na MG e na ultrassonografia. Essa apresentação morfológica atípica pode ser justificada pela maior prevalência da neoplasia medular (medular atípico) e maior probabilidade de tumor de alto grau, com crescimento rápido e não associado à reação desmoplásica proeminente, correspondendo à apresentação de 6% dos tumores invasivos na MG e 22% na ultrassonografia. Além disso, há menor incidência de microcalcificações nas pacientes com mutação no gene *BRCA1*, promovendo uma redução da sensibilidade da MG.

Como a RM fornece além das informações morfológicas informações da angiogênese da lesão, ela tem grande utilidade nessas pacientes. Podem ser identificadas características suspeitas nas lesões de morfologia benigna, como a “curva *washout*”, o padrão de impregnação heterogêneo periférico e a intensa impregnação na fase precoce. Diferente do câncer invasor esporádico, que se apresenta como nódulo em 95% dos casos e apenas 5% com impregnação anômala, nas pacientes de alto risco, 20% da neoplasia invasora tem essa forma de apresentação. Outra característica é a localização tumoral posterior, especialmente pré-peitoral. Embora a RM tenha melhorado muito a especificidade e o valor preditivo positivo, a adição do método gera o diagnóstico de lesões adicionais, ou seja, lesões diagnosticadas exclusivamente nesse método. Por conta do risco de falso positivo, é necessária a biópsia após a identificação da lesão suspeita ou altamente suspeita<sup>40</sup>.

Em razão da pouca disponibilidade e do alto custo de uma biópsia guiada pela RM, o ideal é fazer uma revisão da MG e da ultrassonografia anteriores como tentativa de identificar retrospectivamente a lesão. Caso a lesão não tenha expressão nos exames anteriores, uma nova ultrassonografia, direcionada para o achado da RM, deve ser considerada. Entretanto, caso a lesão com indicação de avaliação histopatológica seja identificada exclusivamente na RM, esta deverá ser submetida a procedimento invasivo orientado por RM, marcação pré-cirúrgica ou biópsia percutânea.

## Tratamento Profilático

As orientações específicas para as portadoras de mutação do gene *BRCA* dependem basicamente da realização de tratamento oncológico até o momento, da idade da mulher e do desejo em manter a fertilidade e de amamentar. Após a identificação de indivíduos com alto risco, além do rastreamento rigoroso, as mudanças nos hábitos de vida e tratamentos profiláticos devem ser sugeridos na tentativa de diminuição do risco de câncer, principalmente nos indivíduos em que a mutação genética for comprovada. Os tratamentos profiláticos oferecidos incluem:

1. Tratamento medicamentoso com vigilância aumentada. O tamoxifeno que atua como um modulador de receptor seletivo do estrógeno bloqueia a atuação do estrógeno no

organismo e diminui o risco de mulheres com mutações no gene *BRCA* desenvolverem câncer de mama de 40 a 50%. Sua utilização deve ser criteriosa em razão dos efeitos colaterais da medicação, como: espessamento endometrial, aumento do risco de câncer endometrial, trombose venosa profunda, menopausa precoce e outros.

2. Mastectomia profilática bilateral, que consiste na retirada do tecido glandular da mama. A redução do risco de câncer de mama em mulheres com mutações no *BRCA* é de aproximadamente 90%. A reconstrução mamária feita com próteses de silicone ou retalhos miocutâneos pode ser realizada imediatamente.
3. Uso de contraceptivo oral, que pode reduzir em 60% o risco de câncer de ovário tanto em mulheres com mutações no *BRCA* como também na população em geral.
4. Ooforectomia profilática bilateral, que reduz o risco de câncer de ovário em 96% em mulheres com mutação no *BRCA*. Geralmente, é recomendada após os 40 anos de idade ou após a prole constituída. Se esse procedimento for realizado na pré-menopausa, reduz o risco de câncer de mama em aproximadamente 50%.

## Conclusão

Há diversos modelos matemáticos para se avaliar o risco do câncer de mama. Há diversas classificações de risco, e as indicações de teste genético devem ser conhecidas. Tal fato é importante na avaliação, na indicação de exames complementares e no seguimento de mulheres de alto risco. Nas mulheres com risco de câncer de mama superior a 20% ao longo da vida, a RM deve ser utilizada. Tais mulheres devem ser educadas e avaliadas sob uma ótica diferenciada, e ser apresentadas às diversas opções de seguimento e, se necessário, às metodologias de redução de risco do câncer de mama.

## Referências

1. Union for International Cancer Control (UICC). 2013 [cited 2013 Jul 08]. Available from: <http://www.uicc.org>
2. Instituto Nacional do Cancer (INCA). 2009 [cited 2013 Jul 08]. Available from: <http://www.inca.gov.br>
3. INCA. Rede Nacional de Câncer Familiar – Manual Operacional. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde - Instituto Nacional do Câncer; 2009.
4. Lynch HT, Snyder C, Lynch J. Hereditary breast cancer: practical pursuit for clinical translation. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(6):1723-31.
5. Easton DF. Familial risks of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2002;4(5):179-81.
6. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer WD, Simpson JF. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2002;361(9352):125-9.

7. Broca PP. *Traite des Tumeurs*. Paris: Asselin; 1866. 80 p.
8. Cady B. Familial bilateral cancer of the breast. *Ann Surg*. 1970;172(2):264-72.
9. Anderson DE. Genetic predisposition to breast cancer. *Recent Results Cancer Res*. 1976;(57):10-20.
10. Hauser AR, Lerner IJ, King RA. Familial male breast cancer. *Am J Med Genet*. 1992;44(6):839-40.
11. Ottman R, Pike MC, King MC, Henderson BE. Practical guide for estimating risk for familial breast cancer. *Lancet*. 1983;2(8349):556-8.
12. Petrakis NL. Genetic factors in the etiology of breast cancer. *Cancer*. 1977;39(6 Suppl):2709-15.
13. Miki Y, Swenson J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harsman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266(5182):66-71.
14. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2 to chromosome 13q12-13. *Science*. 1994;265(5181):2088-90.
15. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr, Nelson CE, Kim DH, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*. 1990;250(4985):1233-8.
16. Bell DW, Varley JM, Szydio TE, Kang DH, Wahrer DC, Shannon KE, et al. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science*. 1999;286(5449):2528-31.
17. Meijers-Heijboer H, Wijnen J, Vasen H, Wasielewski M, Wagner A, Hollestelle A, et al. The CHEK2 1100delC mutation identifies families with a hereditary breast and colorectal cancer phenotype. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5):1308-14.
18. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science*. 1995;268(5218):1749-53.
19. Eng C. Cowden syndrome. *J Genet Counsel*. 1997;6:181-91.
20. Lynch ED, Ostermeyer EA, Lee MK, Arena JF, Ji H, Dann J, et al. Inherited mutations in PTEN that are associated with breast cancer, cowden disease, and juvenile polyposis. *Am J Hum Genet*. 1997;61(6):1254-60.
21. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, Offerhaus GJ, Gittelsohn AM, Booker SV, et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med*. 1987;316(24):1511-4.
22. Sahlin P, Windh P, Lauritzen C, Emanuelsson M, Grönberg H, Stenman G. Women with Saethre-Chotzen syndrome are at increased risk of breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007;46(7):656-60.
23. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Fan I, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(23):1694-706.
24. Cass I, Baldwin RL, Varkey T, Moslehi R, Narod SA, Karlan BY. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer*. 2003;97(9):2187-95.
25. Antoniou AC, Pharoah PD, Easton DF, Evans DG. BRCA1 and BRCA2 cancer risks. *J Clin Oncol*. 2006;24(20):3312-3.
26. Belogianni I, Apeessos A, Mihalatos M, Razi E, Labropoulos S, Petounis A, et al. Characterization of a novel large deletion and single point mutations in the BRCA1 gene in a Greek cohort of families with suspected hereditary breast cancer. *BMC Cancer*. 2004;4:61.
27. Karhu R, Laurila E, Kallioniemi A, Syrjäkoski K. Large genomic BRCA2 rearrangements and male breast cancer. *Cancer Detect Prev*. 2006;30(6):530-4.
28. Cortesi L, Turchetti D, Marchi I, Fracca A, Canossi B, Rachele B, et al. Breast cancer screening in women at increased risk according to different family histories: an update of the Modena Study Group experience. *BMC Cancer*. 2006;6:210.
29. Rocha JCC, Vargas FR, Ashton-Prolla P. *Cancer familiar* [Internet]. 2001 [cited 10 Jul 2013]. Available from: [http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto\\_diretrizes/027.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/027.pdf)
30. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. 6th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.400.
31. delGiglio A, Bendit I, Barros A. Cânceres associados a alterações nos genes BRCA1 e BRCA2. In: Louro ID, Llerena Jr JC, Melo MSV, Ashton-Prolla P, Schwartzmann G, Conforti-Froes N (eds). *Genética Molecular do Câncer*. São Paulo: MSG Produção Editorial; 2000. p.133-40.
32. Lakhani SR, Van de Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PO, McGuffog L, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol*. 2002;20(9):2310-8.
33. Hemminki K, Eng C. Clinical genetic counselling for familial cancers requires reliable data on familial cancer risks and general action plans. *J Med Genet*. 2004;41(11):801-7.
34. Gene Reviews [Internet]. 2013 [cited 10 Jul 2013]. Available from: <http://www.genetests.org>
35. Le-Petross HT, Whitman GJ, Atchley DP, Yuan Y, Gutierrez-Barrera A, Hortobagyi GN, et al. Effectiveness of alternating mammography and magnetic resonance imaging for screening women with deleterious BRCA mutations at high risk of breast cancer. *Cancer*. 2011;117(17):3900-7.
36. American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(2):75-89.
37. Kuhl CK, Schradin S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8469-76.
38. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med*. 2008;148(9):671-9.
39. Burness ML, Olopade OI. Is screening with magnetic resonance imaging in BRCA mutation carriers a safe and effective alternative to prophylactic mastectomy? *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1652-4.
40. Riedl CC, Pohlhold L, Flöry D, Weber M, Kroiss R, Wagner T, et al. Magnetic resonance imaging of the breast improves detection of invasive cancer, preinvasive cancer and premalignant lesions during surveillance of women at high risk for breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(20):6144-52.

# INSTRUÇÕES AOS AUTORES

## Instruções aos autores

A Revista Brasileira de Mastologia (Rev Bras Mastologia) – ISSN 0140-8058 é o órgão de publicação científica da Sociedade Brasileira de Mastologia e se propõe a divulgar artigos que contribuam para o aperfeiçoamento e o desenvolvimento da prática, da pesquisa e do ensino da Mastologia e de especialidades afins. Todos os manuscritos, após aprovação pelos Editores serão avaliados por dois ou três revisores qualificados (peer review), sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos que não apresentarem mérito, que contenham erros significativos de metodologia, ou que não se enquadrem na política editorial da revista serão rejeitados não cabendo recurso. Os comentários dos revisores serão devolvidos aos autores para modificações no texto ou justificativa de sua conservação. Somente após aprovações finais dos revisores e editores, os manuscritos serão encaminhados para publicação. O manuscrito aceito para publicação passará a ser propriedade da Revista e não poderá ser editado, total ou parcialmente, por qualquer outro meio de divulgação, sem a prévia autorização por escrito emitida pelo Editor Chefe.

Todas as pesquisas, tanto as clínicas, como as experimentais, devem ter sido executadas de acordo com a *Declaração de Helsinque* V (1996). Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS 196/96).

A Revista não aceitará material editorial com objetivos comerciais.

Os artigos publicados na Revista Brasileira de Mastologia seguem os requisitos uniformes proposto pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas, atualizado em outubro de 2008 e disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org>

## Apresentação e submissão dos manuscritos

Os artigos podem ser escritos em português, espanhol ou inglês.

A Revista Brasileira de Mastologia recebe para publicação as seguintes categorias de manuscritos: Artigo Original, Artigo de Revisão, Artigo de Atualização, Relatos de Caso, Cartas e Editoriais.

**Artigo Original:** descreve pesquisa experimental ou investigação clínica - prospectiva ou retrospectiva, randomizada ou duplo cego. Devem ter de 2.000 a 4.000 palavras, excluindo ilustrações (tabelas, figuras [máximo de 5]) e referências [máximo de 30]. Manuscritos contendo resultados de pesquisa clínica ou experimental original terão prioridade para publicação. Todos manuscritos devem apresentar: Título em português/inglês, Resumo estruturado, Palavras-chave, Abstract, Keywords, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências.

**Artigo de Revisão:** Avaliação crítica sistematizada da literatura sobre determinado assunto, de modo a conter uma análise comparativa dos trabalhos na área, que discuta os limites e alcances metodológicos, permitindo indicar perspectivas de continuidade de estudos naquela linha de pesquisa e devendo conter conclusões. Devem ser descritos os procedimentos adotados para a revisão, bem como as estratégias de busca, seleção e avaliação dos artigos, esclarecendo a delimitação e limites do tema. Sua extensão máxima deve ser de 4.000 palavras e o número máximo de referências bibliográficas de 40. A seleção dos temas é baseada em planejamento estabelecido pelo Editor Chefe e Editores Associados. Os artigos desta categoria são habitualmente encomendados pelos editores a autores com experiência comprovada na área. Contribuições espontâneas poderão ser aceitas. O número de autores das revisões poderá variar entre um e três, dependendo do tipo de texto e da metodologia empregada. Deve apresentar Título, Resumo/Abstract (sem necessidade de estruturação), Descritores/Keywords, Texto (com ou sem subtítulos) e Referências. As instruções gerais para figuras, tabelas e referências são as mesmas dos artigos originais.

**Artigo de Atualização:** Revisões do estado-da-arte sobre determinado tema, escrito por especialista a convite dos Editores. Deve ter: Resumo, Palavras-chave, Título em Inglês, Abstract, Keywords e Referências

**Relato de Caso:** São manuscritos relatando casos clínicos inéditos, de grande interesse e bem documentados, do ponto de vista clínico e laboratorial. Devem observar a estrutura: Introdução, Relato do caso (com descrição do paciente, resultados de exames clínicos, seguimento, diagnóstico), Discussão (com dados de semelhança na literatura) e Conclusão. Devem apresentar: Resumo (não estruturado), Palavras-chave, Título em Inglês, Abstract (não estruturado) e Keywords e no máximo 20 Referências

**Cartas ao Editor:** têm por objetivo comentar ou discutir trabalhos publicados na revista ou relatar pesquisas originais em andamento. Serão publicadas a critério dos Editores, com a respectiva réplica quando pertinente. Não devem ultrapassar 600 palavras e 5 referências

**Editorial:** escritos a convite, apresentando comentários de trabalhos relevantes da própria revista, pesquisas importantes publicadas ou comunicações dos editores de interesse para a especialidade.

## Preparo do Manuscrito:

A) Folha de rosto:

- Título do artigo, em português e inglês, contendo entre 10 e 12 palavras, sem considerar artigos e preposições. O Título deve ser motivador e deve dar idéia dos objetivos e do conteúdo do trabalho;
- nome completo de cada autor, sem abreviaturas;
- indicação do grau acadêmico e afiliação institucional de cada autor, separadamente. Se houver mais de uma afiliação institucional, indicar apenas a mais relevante;

- indicação da Instituição onde o trabalho foi realizado;
- nome, endereço, fax e e-mail do autor correspondente;
- fontes de auxílio à pesquisa, se houver;
- declaração de inexistência de conflitos de interesse.

B) Segunda folha

**Resumo e Descritores:** Resumo, em português e inglês, com no máximo 250 palavras. Para os artigos originais, deverá ser estruturado (Objetivo, Métodos, Resultados, Conclusões), ressaltando os dados mais significativos do trabalho. Para Relatos de Caso, Revisões ou Atualizações e Nota Prévia, o resumo não deverá ser estruturado. Abaixo do resumo, especificar no mínimo cinco e no máximo dez descritores (Keywords) que definam o assunto do trabalho. Os descritores deverão ser baseados no DECS – Descritores em Ciências da Saúde – disponível no endereço eletrônico <http://www.decs.bvs.br>

C) Texto

Deverá obedecer rigorosamente a estrutura para cada categoria de manuscrito.

Em todas as categorias de manuscrito, a citação dos autores no texto deverá ser numérica e seqüencial, utilizando algarismos arábicos entre parênteses e sobrescritos.

As normas a serem seguidas foram baseadas no formato proposto pelo *International Committee of Medical Journal Editors* e publicado no artigo *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals* disponível também para consulta no endereço eletrônico <http://www.icmje.org/>.

## Apresentação do texto

Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word<sup>®</sup>.

Não dar destaque a trechos do texto: não sublinhar e não usar negrito. Não usar maiúsculas nos nomes próprios (a não ser a primeira letra) no texto ou nas Referências Bibliográficas. Quando usar siglas ou abreviaturas, descrevê-las por extenso na primeira vez em que forem mencionadas no texto.

## Resumo

O Resumo deverá conter as informações relevantes, permitindo ao leitor ter uma idéia geral do trabalho. Todos os artigos submetidos deverão ter resumo em português ou espanhol e em inglês (*abstract*), entre 150 e 250 palavras. Para os Artigos Originais, os resumos devem ser estruturados incluindo objetivos, métodos, resultados e conclusões. Para as demais categorias, o formato dos resumos pode ser o narrativo, mas preferencialmente com as mesmas informações. Não devem conter citações e abreviaturas. Destacar no mínimo três e no máximo seis termos de indexação, extraídos do vocabulário "Descritores em Ciências da Saúde" (DeCS – [www.bireme.br](http://www.bireme.br)), quando acompanharem os resumos em português ou espanhol, e do *Medical Subject Headings* - MeSH (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>), quando acompanharem o "Abstract". Se não forem encontrados descritores disponíveis para cobrirem a temática do manuscrito, poderão ser indicados termos ou expressões de uso conhecido.

## Introdução

Nessa seção, mostre a situação atual dos conhecimentos sobre o tópico em estudo, divergências e lacunas que possam eventualmente justificar o desenvolvimento do trabalho, mas sem revisão extensa da literatura. Para Relatos de Casos, apresentar um resumo dos casos já publicados, epidemiologia da condição relatada e uma justificativa para a apresentação como caso isolado. Expor claramente os objetivos do trabalho.

## Métodos

Iniciar esta seção indicando o planejamento do trabalho: se prospectivo ou retrospectivo; ensaio clínico ou experimental; se a distribuição dos casos foi aleatória ou não, etc. Descrever os critérios para seleção das pacientes ou grupo experimental, inclusive dos controles. Identifique os equipamentos e reagentes empregados. Se a metodologia aplicada já tiver sido empregada anteriormente, dê as referências, além da descrição resumida do método. Descreva também os métodos estatísticos empregados e as comparações para as quais cada teste foi empregado. Nos Relatos de Casos, as seções Material e Métodos e Resultados são substituídas pela descrição do caso, mantendo-se as demais.

## Resultados

Deve se limitar a descrever os resultados encontrados sem incluir interpretações e comparações. Apresentar os resultados em seqüência lógica, com texto, tabelas e figuras.

## Discussão

Deve explorar adequada e objetivamente os resultados, discutidos à luz de outras observações já registradas na literatura, realçando as informações novas e originais obtidas na investigação. Ressaltar a adequação dos métodos empregados na investigação. Compare e relacione as observações com as de outros autores, comentando e explicando as diferenças que ocorrerem. Explique as implicações dos achados, suas limitações e faça as recomendações decorrentes. A Discussão

deve culminar com as conclusões, indicando caminhos para novas pesquisas ou implicações para a prática profissional. Para Relatos de Casos, basear a Discussão em ampla e atualizada revisão da literatura.

## Agradecimentos

Devem ser incluídas colaborações de pessoas, instituições ou agradecimento por apoio financeiro, auxílios técnicos, que mereçam reconhecimento, mas não justifica a inclusão como autor.

## Referências

As referências devem ser listadas ao final do artigo, numeradas consecutivamente, seguindo a ordem em que foram mencionadas a primeira vez no texto, baseadas no estilo Vancouver (consultar: "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Medical Publication" ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html))). Todos os autores e trabalhos citados no texto devem constar dessa seção e vice-versa. Artigos aceitos para publicação podem ser citados acompanhados da expressão: aceito e aguardando publicação, ou "in press" indicando-se o periódico, volume e ano.

Para todas as referências, citar todos os autores até seis. Quando em número maior, citar os seis primeiros autores seguidos da expressão et al. Exemplos:

### Artigos de Periódicos ou Revistas:

Del Giglio A, Pinhal MA. Perfilarmento genético no câncer de mama: uma breve revisão para o mastologista. Rev Bras Mastologia. 2005;15(1):45-50.

### Livros:

Montoro AF. Mastologia. São Paulo: Sarvier, 1984.

### Capítulos de Livro:

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 22nd ed. New York: McGraw-Hill; 2005. Chapter 39, Multifetal gestation. p. 911-43.

### Com autoria:

Von Hoff DD, Hanauke AR. Preclinical and early clinical development of new anticancer agents. In: Kufe DW, Bast RC Jr, Hait WN, Hong WK, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al. editors. Holland-Frei cancer medicine. 7th ed. Hamilton (ON): BC Decker Inc.; 2006. p. 600-16.

### Dissertações e Teses:

Steinmacher DI. Avaliação da biópsia percutânea por agulha grossa com propulsor automático na propedêutica de lesões palpáveis e não palpáveis da mama [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina; 2005.

### Publicações eletrônicas

Henrique MA, Cosiski MHR. Mammographic density as risk factor for breast cancer. Rev Bras Ginecol Obstet [Internet]. 2007[cited 2008 Feb 27]; 29(10):493-6.

**Tabelas e Figuras:** A apresentação desse material deve ser em preto e branco, em folhas separadas, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. No verso de cada figura e tabela deve estar anotado o nome do manuscrito e dos autores. Todas as tabelas e figuras também devem ser enviadas em arquivo digital, as primeiras preferencialmente em arquivos

Microsoft Word® e as demais em arquivos Microsoft Excel®, Tiff ou JPG. As grandezas, unidades e símbolos utilizadas nas tabelas devem obedecer a nomenclatura nacional. Fotografias de cirurgia e de biópsias onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais, serão consideradas para impressão colorida, sendo o custo adicional de responsabilidade dos autores.

**Legendas:** Imprimir as legendas usando espaço duplo, acompanhando as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto.

**Abreviaturas e Siglas:** Devem ser precedidas do nome completo quando citada pela primeira vez no texto. Nas tabelas, figuras devem ser conter seu significado abaixo da tabela.

Se as ilustrações já tiverem sido publicadas, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor ou editor, constando a fonte de referência onde foi publicada.

O texto digitado no programa "Word for Windows, com espaço duplo, com letras de tamanho que facilite a leitura (recomendamos as de nº 14). Deve ser submetido eletronicamente por meio do endereço: [revistabrasileirademastologia@gmail.com](mailto:revistabrasileirademastologia@gmail.com)

A Revista Brasileira de Mastologia reserva o direito de não aceitar para avaliação os artigos que não preencham os critérios acima formulados.

## Submissão do manuscrito

O manuscrito enviado deverá ser acompanhado de carta assinada por todos os autores, autorizando sua publicação, declarando que o mesmo é inédito e que não foi, ou está sendo submetido à publicação em outro periódico.

Todas as pessoas designadas como autores devem responder pela autoria do manuscrito e ter participado suficientemente do trabalho para assumir responsabilidade pública pelo seu conteúdo. O crédito de autoria deve ser baseado apenas por contribuições substanciais durante: (1) concepção, planejamento, execução, análise e interpretação dos resultados, (2) redação ou revisão do manuscrito de forma intelectualmente importante e, (3) aprovação final da versão a ser publicada. Os Editores podem solicitar justificativa para a inclusão de autores durante o processo de revisão, especialmente se o total de autores exceder seis.

### Deverão ser enviados ainda:

- Declaração de Conflito de Interesses, quanto pertinente, A Declaração de Conflito de Interesses, segundo Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1595/2000, veda que em artigo científico seja feita promoção ou propaganda de quaisquer produtos ou equipamentos comerciais.
- Certificado de Aprovação do Trabalho pela Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição em que o mesmo foi realizado.
- Informações sobre eventuais fontes de financiamento da pesquisa.
- Artigo que trata de pesquisa clínica com seres humanos deve incluir a declaração de que os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre Informado. Os trabalhos deverão ser submetidos por meio do endereço eletrônico: [revistabrasileirademastologia@gmail.com](mailto:revistabrasileirademastologia@gmail.com)



# EU AMO MEUS PEITOS

Essas mulheres não têm vergonha de se prevenir contra o câncer de mama.

Procure o mastologista e faça a mamografia. Esse é um direito da mulher a partir dos 40 anos.

**Cuidar da saúde é questão de cidadania.**



Sociedade Brasileira de Mastologia

“*Eu, solenemente, juro consagrar minha vida a serviço da humanidade*”

Trecho do Juramento de Hipocrates - Versão Genebra 1548

FAÇA PARTE DA  
MAIOR REDE DE  
CONHECIMENTO  
TÉCNICO E DE GESTÃO  
DE PROJETOS QUE  
DESENVOLVEM A  
HUMANIDADE



INSTITUTO  
**FILANTROPIA**

INFORMAÇÕES E AFILIAÇÃO:  
[www.institutofilantropia.org.br](http://www.institutofilantropia.org.br)



O **A.C. Camargo Cancer Center**, em parceria com o **Istituto Nazionale dei Tumori** (Milão, Itália), apresenta o curso de Imersão em Oncologia Brasil-Itália 2014. Esta é uma excelente oportunidade para você se atualizar na área de **Oncologia Translacional e sua aplicação prática**.

No dia 15 de março discutiremos o Câncer de Mama. O palestrante internacional convidado é o **Dr. Pietro Panizza, Diretor do Departamento de Imagem do Istituto Nazionale dei Tumori**.

## REALIZAREMOS:

- Aulas práticas em laboratório
- Cirurgias demonstradas por filmes
- Discussões de artigos clínicos em pequenos grupos X discussões clínicas

**Participação de palestrantes do Istituto Nazionale dei Tumori em todos os módulos.**

**LOCAL**

### A.C. CAMARGO CANCER CENTER

R. Prof. Antônio Prudente, 211  
Liberdade – São Paulo – SP

Para mais informações, acesse [www.accamargo.org.br/eventos](http://www.accamargo.org.br/eventos) ou envie um e-mail para: [eventos@accamargo.org.br](mailto:eventos@accamargo.org.br)

Outras informações: (11) 2189-5078/5213



**TROQUE  
EXPERIÊNCIAS  
COM  
ESPECIALISTAS  
INTERNACIONAIS**

  
CONFIRA O  
CALENDÁRIO  
2 0 1 4

**22/2**  
CÂNCER  
COLORRETAL

**15/3**  
CÂNCER  
DE MAMA

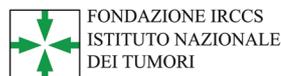
**26/4**  
CÂNCER DO  
TGI ALTO

**24/5**  
CÂNCER  
UROLÓGICO,  
RIM E PRÓSTATA

**30/8**  
MELANOMA

**20/9**  
CÂNCER  
GINECOLÓGICO

**29/11**  
CÂNCER  
DE CABEÇA E  
PESCOÇO



Dr. Filippo de Braud  
Direttore della Divisione di Oncologia Medica I



Dr. Marcello Ferretti Fanelli  
Diretor do Departamento  
de Oncologia Clínica  
CRM - SP 83777

Dr. Jarbas J. Salto Jr.  
Responsável Técnico  
CRM - SP 62963

Siga-nos nas mídias sociais:



Prepare-se para a II Bienal Internacional de Oncologia (dias 6, 7 e 8 de novembro).  
Acesse [www.accamargo.org.br/eventos](http://www.accamargo.org.br/eventos) e saiba mais.

## Perfis Personalizados do Câncer de Mama - Symphony



A biologia do câncer de mama é única para cada mulher. Não existem dois tipos iguais de câncer de mama, o que por vezes pode representar um desafio para o seu médico determinar as melhores opções de tratamento para você. Tradicionalmente, os médicos têm contado com fatores clínicos, como idade, tamanho do tumor, grau do tumor, envolvimento de linfonodos e status do receptor hormonal para tomar decisões de tratamento. Levando em consideração essas informações, os testes da Agendia olham para as características genéticas específicas (RNA) de seu tumor e fornece informações adicionais para ajudar você e o seu médico a identificar melhor um curso específico de tratamento. O personalizado conjunto de testes Symphony fornece ao seu médico informações críticas da biologia do seu tumor - simplesmente, Symphony fornece resultados tão únicos como você.

### Se o teste for...

### É importante saber a informação do resultado do teste, porque...



Se você quer saber a chance do câncer recorrer: MammaPrint® classifica o tumor em baixo risco ou alto risco de recorrência. Para os pacientes de baixo risco, há uma chance de, aproximadamente 10% que o câncer vá se repetir nos próximos dez anos e menos de 1% de benefício da quimioterapia.<sup>1</sup> Pacientes de baixo risco podem esperar que esse risco seja reduzido aproximadamente 50% com a terapia hormonal adjuvante, sem quimioterapia.<sup>2</sup> Por outro lado, para os pacientes de alto risco, há uma chance de, aproximadamente 29% de recorrência do câncer em 10 anos. Pacientes de alto risco podem esperar que o risco seja significativamente reduzido com quimioterapia adjuvante.<sup>2</sup> Se você tem um alto risco de recorrência, então muito provavelmente o seu médico irá recomendar a quimioterapia.<sup>2</sup>

1) FDA Etiqueta – USFDA. Disponível em <http://www.accessdata.fda.gov>. 2) Buyse M, Loi S, van 't Veer LJ, et. al, J Natl Cancer Inst 2006;. 98 (17) :1183-1192



Se você quer saber se a terapia hormonal funcionará para você: TargetPrint® determina o status receptor do seu tumor. Os três receptores são estrogênio (ER + ou -), progesterona (PR + ou -) e HER 2. Os resultados do teste indicam se certos tratamentos serão eficazes - tratamentos tais como: bloqueadores do receptor de estrogênio ou um tipo de terapia com Herceptin, com ou sem quimioterapia.<sup>3</sup>

3) Roepman et al, Clin Cancer Res 2009; 15(22): 7003-7011



Se você quer saber quais terapias ou combinações de terapias funcionarão para você: Blueprint™ classifica o tumor em subtipos moleculares. Tumores com subtipos diferentes respondem de forma diferente a diferentes tipos de tratamentos e combinações de terapia. Os resultados do teste informam ao seu médico quais tratamentos são susceptíveis de serem eficazes - somente a terapia hormonal, combinado hormonal e quimioterapia, combinado hormonal, quimioterapia e terapia do tipo Herceptin ou outras combinações de terapias do tipo Herceptin, ou apenas quimioterapia.<sup>4</sup> Estas opções são confusas, o Blueprint™ fornece informações personalizadas para o seu médico para tratá-lo da forma mais eficaz para o câncer.

4) Krijgsman et al, Breast Cancer Res Treat, DOI 10.1007/s10549-011-1683-z



Se você quer saber quais as opções de tratamento se o tratamento convencional não tem sido eficaz para você: TheraPrint® determina quais formas de terapia alternativas poderiam proporcionar um tratamento eficaz. Talvez você seja candidata a um dos novos medicamentos que estão sob experiência clínica, nos quais você poderia receber se os formulários da terapia revelarem-se ineficaz. TheraPrint® irá fornecer “insights” para o seu médico que ajudando-o a determinar as melhores opções de tratamento.



***O perfil personalizado de câncer de mama, Symphony, fornece ao seu médico a informação genômica mais abrangente disponível no mercado para ajudá-lo a escolher as melhores opções de tratamento para você!***

 **Distribuidor Exclusivo**  
Fone: (12) 3904-2399 Site: [www.suprimed.net](http://www.suprimed.net)