

**PERFIL CLÍNICO E ASPECTOS DE IMAGEM DO
CÂNCER PRIMÁRIO DA MAMA EM PACIENTES COM
IDADE INFERIOR A 40 ANOS EM UM CENTRO DE
ONCOLOGIA**

DEÍSE SANTIAGO GIRÃO EUGÊNIO

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre
em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Rubens Chojniak

Co-Orientadora: Dr^a Maria do Socorro Maciel

São Paulo

2013

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Eugênio, Deíse Santiago Girão

Perfil clínico e aspectos de imagem do câncer primário da mama em pacientes com idade inferior a 40 anos em um centro de oncologia / Deíse Santiago Girão Eugênio. – São Paulo, 2013.
93p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:
Oncologia.

Orientador: Dr Rubens Chojniak

Descritores: 1. NEOPLASIA DA MAMA. 2. PACIENTES JOVENS.
3. MAMOGRAFIA. 4. ULTRASSONOGRAFIA MAMÁRIA. 5. IMAGEM
POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DAS MAMAS.

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, Girão e Eneide, pelo amor, carinho e exemplo de dedicação, que cultivaram em mim valores fundamentais como o do trabalho, me dando apoio ao longo de toda essa jornada, sempre acreditando que os sacrifícios valeriam à pena e que meus objetivos seriam alcançados.

Ao meu marido Thiago, pelo amor, compreensão e companheirismo durante toda a nossa história e pelo exemplo de força e entusiasmo que sempre tem me ajudado em todos os momentos da minha vida.

Aos meus irmãos Régio e Cristiano pelo carinho e exemplo de determinação e coragem.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Rubens Chojniak, que contribuiu para o meu crescimento profissional, através da oportunidade de poder participar do programa de pós-graduação. Obrigada pela sua importante orientação e pelo estímulo com suas ideias e críticas, além do exemplo e aprendizado durante todo a minha residência em Radiologia e Diagnóstico por Imagem no A.C.Camargo Cancer Center.

À Dra Elvira Ferreira Marques por todos os ensinamentos durante nosso tempo de convivência e pela oportunidade que me deu de aprender e me aperfeiçoar em Imaginologia da Mama no Departamento de Imagem do A.C.Camargo Cancer Center. Vivenciar a rotina desse setor, local pelo qual sempre tive um enorme carinho foi muito gratificante. Muito obrigada pela confiança e apoio em relação a mim e ao meu trabalho

À Dra Juliana Alves de Souza, amiga e companheira, sempre tão participativa e disposta a ajudar. Sou grata pelo grande incentivo à realização desse trabalho, pela sua amizade e por tudo que aprendi com você.

À Dra. Maria do Socorro Maciel pelo enriquecimento deste trabalho, com sua energia e experiência em relação à mastologia.

Às amigas Luciana Graziano e Gislaine Machado pela amizade tão sincera, apoio, carinho e grande ajuda, sempre.

A todos os professores, amigos e funcionários do Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem pela amizade e convivência harmoniosa durante todos esses anos.

Ao Departamento de Patologia, pela colaboração e esclarecimento de dúvidas.

A toda equipe da Biblioteca e funcionários da Pós-Graduação pela colaboração e prontidão no atendimento às minhas solicitações.

RESUMO

Eugênio DSG. **Perfil clínico e aspectos de imagem do câncer primário da mama em pacientes com idade inferior a 40 anos em um centro de oncologia.** São Paulo; 2013. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

INTRODUÇÃO: O câncer de mama é o segundo tipo de neoplasia mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres. É uma doença heterogênea no que diz respeito tanto a sua apresentação clínico-imagiológica quanto ao seu comportamento biológico. Os tumores malignos da mama são relativamente raros antes dos 40 anos, mas, acima desta idade sua incidência cresce progressivamente. Apesar, porém de ser uma condição relativamente incomum, estatísticas atuais apontam para o aumento da incidência desses tumores em mulheres jovens em alguns países. De acordo com dados da literatura, no grupo de mulheres abaixo de 40 anos, o câncer de mama pode apresentar comportamento mais agressivo e pior prognóstico. Os métodos de imagem são de fundamental importância no diagnóstico e acompanhamento das lesões mamárias, sendo a MMG, US e RMM os métodos mais utilizados. Em mulheres acima de 40 anos, a MMG representa o principal instrumento de rastreamento e detecção precoce das lesões mamárias não palpáveis. Entre as mulheres jovens, o diagnóstico dos tumores de mama é uma tarefa difícil em virtude da falta de programas de rastreamento nessa faixa etária, do padrão geralmente denso do parênquima mamário, possibilidade de rápido crescimento tumoral e diferentes formas de apresentação das lesões. Estabelecer estratégias diagnósticas, utilizando-se adequadamente as informações clínicas em associação com os métodos de imagem, pode evitar atrasos na detecção das lesões suspeitas nesse grupo de pacientes. Portanto, conhecer as formas de apresentação clínica e imagiológica do câncer primário da mama em mulheres jovens, em associação aos aspectos anatopatológicos desses

tumores, é um passo primordial para aprimorar a detecção das lesões mamárias nesse grupo de pacientes, podendo contribuir para maior acurácia diagnóstica, além de melhorias no prognóstico. **OBJETIVO:** O principal objetivo deste trabalho foi avaliar as formas de apresentação das lesões malignas primárias da mama nos diferentes métodos de imagem, incluindo aqueles exames convencionais, como MMG e US, além da RM, um método mais novo, que associa aspectos morfológicos e funcionais. Informações clínicas a respeito do grupo de pacientes estudadas - além dos aspectos anatomopatológicos e imunohistoquímicos dos tumores mamários encontrados nesse grupo de pacientes - também foram discutidas. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo retrospectivo, baseado na análise de prontuários médicos de mulheres que receberam diagnóstico histopatológico de câncer primário da mama em idade inferior a 40 anos e que foram submetidas a exames de imagem da mama no A.C.Camargo Cancer Center, no período de novembro de 2008 a agosto de 2012. **RESULTADOS:** A idade ao diagnóstico do câncer de mama variou de 24 a 39 anos. 60% das pacientes negaram história familiar positiva para câncer de mama /ovário e 9,0% apresentaram antecedentes positivos em parente de primeiro grau; 64% apresentou nódulo palpável. O tempo médio entre o aparecimento das queixas e o diagnóstico clínico da doença foi de 6 meses. O tamanho médio das lesões palpáveis ao exame físico foi de 44 mm e cerca de 52 % das pacientes apresentavam comprometimento linfonodal axilar ipsilateral ao exame clínico. O tipo histológico de tumor mais encontrado foi o CDI-SOE (73,8%). Componente *in situ* esteve associado a 64% das lesões invasivas sendo, a maioria com grau nuclear 3. Em relação aos padrões de imagem a presença de calcificações suspeitas foi o padrão mamográfico dominante, representando 45,6% dos achados, seguido pela lesões nodulares que representaram 44,7%. Na US a maioria das lesões foram classificadas com nódulos (94,8%), sendo 54% de forma irregular e cerca de 25 % de forma lobulada. Na RMM as lesões do tipo massa foram as mais encontradas (62,6%), seguidas da associação dos dois padrões (19,6%) e das lesões do tipo não massa (15,9%). **CONCLUSÕES:** Foram

descritos a apresentação clínica e os padrões de imagem dominantes encontrados nos exames de MMG, US e RMM de tumores primários da mama diagnosticados em um grupo de pacientes com idade abaixo de 40 anos, demonstrando a contribuição desses três métodos no diagnóstico das lesões mamárias, sendo apresentadas ainda as peculiaridades de cada um.

SUMMARY

Eugênio DSG. **[Profile and clinical aspects of image of primary breast cancer patients under the age of 40 years in a centre of oncology]**. São Paulo; 2013. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

INTRODUCTION: Breast cancer is the second most common type of cancer worldwide and the most common among women. It is a heterogeneous disease with regard to both their clinical, radiology and biological presentation. Malignant tumors of the breast are relatively rare before the age of 40, but above that age the incidence increases progressively. However, despite being a relatively uncommon condition, current statistics point to the increased incidence of these tumors in young women in some countries. According to literature data, in a group of women under 40, breast cancer may have more aggressive behavior and poorer prognosis. Imaging methods are essential in the diagnosis and monitoring of breast lesions, where Mammography, Ultrasound and Breast Magnetic Resonance Imaging are the most used methods. In women over 40 years mammography is the main tool for screening and early detection of non-palpable breast lesions. Among young women the diagnosis of breast lesions is a difficult task due to the lack of screening programs for this age group, the pattern usually dense of breast parenchyma, the possibility of rapid tumor growth and different ways of presenting injuries. Establish diagnostic strategies, using appropriate clinical information in association with imaging methods can avoid delays in the detection of suspicious lesions in this group of patients. Therefore, knowing the clinical and radiology presentation of primary breast cancer in young women, and pathologically aspects associated with these tumors is an essential step to improve the detection of breast lesions in this group of patients, and may contribute to greater diagnostic accuracy, and improvement in prognosis. **OBJECTIVE:** The main objective of this study was to evaluate the forms of presentation of primary malignant breast lesions

in different imaging methods, including conventional methods of examination as mammography and ultrasound, and MRI of a newer method that combines morphological and functional aspects. Clinical information about the patient group studied, in addition to pathological and immunohistochemical features of breast tumors found in this group of patients were also discussed. This is a retrospective study, based on analysis of medical records of women who received a histopathological diagnosis of primary breast cancer in the age of 40 years and who underwent breast imaging at A.C.Camargo Cancer Center in Sao Paulo - Brazil in the period November 2008 to August 2012. **RESULTS:** The age at diagnosis of breast cancer ranged from 24 to 39 years. 60% of patients denied a family history of breast cancer / ovarian cancer and 9.0% had positive history in first-degree relative. 64% had palpable nodule. The average time between the onset of complaints and the clinical diagnosis of the disease was 6 months. The average size of palpable mass on physical examination was 44 mm, and about 52% of patients had lymph node involvement at clinical examination. The most frequent histological type of injury was IDC (73.8%). Component in situ was associated with 64% of invasive lesions and, most with nuclear grade 3. In mammographic image of suspicious calcifications was dominant, representing 45.6% of the findings, followed by nodular lesions which represented 44.7%. In the ultrasound most of the lesions were classified as nodules (94.8%), 54% irregularly and about 25% of lobular shape. In Breast MRI type injuries mass prevailed (62.6%), followed by non-mass type lesions (15.9%). and the association of the two standards (19.6%). **CONCLUSIONS:** We describe the clinical presentation and the dominant image patterns found in examinations of MMG, US and Breast MRI of primary breast tumors diagnosed in a group of patients aged below 40 years, and confirmed the contribution of the three imaging methods in diagnosis breast lesions and presented the peculiarities of each one.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	MMG em incidências magnificadas em CC e MLO.....	38
Figura 2	MMG em incidências magnificadas em Perfil 90º e CC.....	39
Figura 3	MMG em incidências Perfil 90º e CC.....	42
Figura 4	US: área hipoecogênica de limites mal definidos com focos hiperecogênicos em permeio.....	43
Figura 5	MMG: Incidências MLO e CC: Nódulo de forma lobulada e contornos microlobulados no QSE da mama D associado à linfonodomegalias axilares.....	44
Figura 6	US: nódulo hipoecogênico irregular com halo ecogênico periférico, associado a pequenos nódulos satélites regulares sugerindo multifocalidade.....	45
Figura 7	RM de mamas em planos axial e sagital em sequência T1 pós contraste.....	49
Figura 8	MMG incidências MLO e CC, US e RM de mamas em plano axial pós contraste	50
Figura 9	MMG em incidências MLO e CC e ampliação.....	52
Figura 10	US: área hipoecogenica mal definida.....	53
Figura 11	RM de mamas em plano sagital e sequencia T2 evidenciando área segmentar com alto sinal e sequencia T1 pós gadolínio exibindo relace segmentar não massa.....	53

Figura 12 RM de mamas em plano axial nas sequencias T1 sem contraste e T1 pós contraste com saturação de gordura, evidenciando tênue área de distorção do parênquima com realce segmentar pós contraste..... 54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição por idade ao diagnóstico de câncer de mama.....	24
Tabela 2	Tamanho da lesão palpável e status linfonodal ao exame clínico.....	27
Tabela 3	Estadiamento clínico das lesões diagnosticadas em pacientes jovens.....	28
Tabela 4	Classificação histológica dos tumores diagnosticados em pacientes abaixo de 40 anos.....	29
Tabela 5	Achados anatomopatológicos.....	30
Tabela 6	Classificação em Imunofenótipos.....	31
Tabela 7	Associação do componente in situ em lesões invasivas, grau nuclear e comedonecrose.....	31
Tabela 8	Método de imagem inicialmente solicitado para estudo das mamas em pacientes jovens abaixo de 40 anos.....	32
Tabela 9	Descrição dos achados mamográficos.....	35
Tabela 10	Achados mamográficos e calcificações.....	36
Tabela 11	Representação dos achados associados encontrados no exame mamográfico.....	37
Tabela 12	Classificação, segundo BI-RADS®, das lesões mamárias evidenciadas no exame mamográfico, conforme relatórios originais.....	37

Tabela 13	Descrição dos achados ultrassonográficos.....	40
Tabela 14	Contorno, margem, ecotextura e orientação das lesões visualizadas no ultrassom.....	41
Tabela 15	Achados associado no ultrassom.....	45
Tabela 16	Classificação segundo BI-RADS® das lesões mamárias evidenciadas nos exames ultrassonográficos, conforme relatórios originais.....	46
Tabela 17	Aspectos de imagem das lesões encontradas na RM.....	48
Tabela 18	Correlação entre forma e margens das lesões tipo massa evidenciadas na RM de mamas.....	49
Tabela 19	Achados associados na RM de mamas	54
Tabela 20	Classificação,segundo BI-RADS®, das lesões mamárias evidenciadas na RM de mamas conforme relatórios originais..	55
Tabela 21	Correlação entre classificação BIRADS® e tipos de tumores na mamografia.....	56
Tabela 22	Correlação entre classificação BIRADS® e tipos de tumores na ultrassonografia.....	57
Tabela 23	Correlação entre classificação BIRADS® e tipos de tumores na Ressonância Magnética.....	57
Tabela 24	Correlação entre os imunofenótipos e forma dos nódulos encontrados na ultrassonografia.....	58
Tabela 25	Correlação entre os imunofenótipos e a presença ou não de calcificações na mamografia.....	58

Tabela 26	Correlação entre a presença de calcificações na mamografia e presença de componente <i>in situ</i>	59
Tabela 27	Realização de exames de imagem preventivos da mama em pacientes jovens.....	59
Tabela 28	Exames de imagem realizados para detecção precoce de câncer de mama em pacientes abaixo de 40 anos.....	60
Tabela 29	Correlação entre o estadiamento e realização de “exames de rotina” da mama em pacientes jovens.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACO	Anticoncepcional oral
ACR	American College of Radiology
BI-RADS®	Breast Imaging Report and Data System
CBR	Colégio Brasileiro de Radiologia
CC	Crânio caudal
CDI	Carcinoma ductal invasivo
CDIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
CDI-SOE	Carcinoma ductal invasivo sem outras especificações
CK14	Citoqueratina 14
CK5	Citoceratina 5
CLI	Carcinoma lobular invasivo
CLIS	Carcinoma lobular <i>in situ</i>
EGFR	Receptor tipo 1 do fator de crescimento epidérmico
Gd-DTPA	Gadolínio (gadopentato dimeglumine) DTPA
HER2	Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano
INCA	Instituto Nacional de Câncer
Ki-67	Proteína marcadora de proliferação celular
MLO	Médio lateral oblíqua
MMG	Mamografia
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
QTN	Quimioterapia neoajuvante
RCB	Carga residual de câncer
RE	Receptor de estrogênio
RM	Ressonância Magnética
RMM	Ressonância Magnética das Mamas
RPg	Receptor de progesterona
SBR	Graduação histológica de SBR
US	Ultrassonografia
VPP	Valor preditivo positivo

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Câncer de mama	1
1.1.1	Epidemiologia	1
1.1.2	Fatores de risco	2
1.1.3	Estratégias de detecção precoce	4
1.1.4	Diagnóstico por imagem das lesões mamárias	6
1.1.5	Estadiamento e fatores prognósticos	9
1.2	Peculiaridades do câncer de mama em pacientes jovens	10
2	OBJETIVOS	15
2.1	Objetivo primário	15
2.2	Objetivos secundários	15
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	16
3.1	Aspectos éticos	16
3.2	Desenho do estudo	16
3.3	Critérios de inclusão	16
3.4	Critérios de exclusão	17
3.5	Metodologia	17
3.6	Análise estatística.....	23
4	RESULTADOS.....	24
4.1	Apresentação da casuística.....	24
4.1.1	Dados pessoais e familiares.....	24
4.1.2	Apresentação clínica da doença.....	25
4.1.3	Estadiamento clínico.....	27
4.1.4	Resultados histopatológicos	28
4.2	Diagnóstico por imagem	32
4.3	Achados nos exames de imagem.....	33

4.3.1	Mamografia.....	33
4.3.2	Ultrassonografia	39
4.3.3	Ressonância magnética	46
4.4	Correlação entre os achados de imagem e fatores histológicos	56
4.5	Considerações sobre a realização de exames de imagem para detecção precoce do câncer de mama entre as pacientes jovens estudadas	59
4.6	Considerações sobre realização de exames de rastreamento das mamas nas pacientes de alto risco estudadas	61
5	DISCUSSÃO	63
6	CONCLUSÕES	83
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85

ANEXOS

- Anexo 1** Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP da Fundação Antônio Prudente
- Anexo 2** Ficha de Coleta de Dados

1 INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER DE MAMA

1.1.1 Epidemiologia

O câncer da mama é a neoplasia mais incidente entre as mulheres. Em 2008, representou 23% do total de casos de câncer no mundo, com aproximadamente 1,4 milhão de casos novos naquele ano, sendo considerada a quinta causa de morte por câncer em geral e a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres (WHO 2010).

No Brasil, segundo informações do Instituto Nacional de Câncer (INCA), a neoplasia maligna da mama também representa a primeira causa de morte, por câncer, entre as mulheres. Estimativas para o ano de 2012/2013 também apontam esta patologia como a mais incidente no sexo feminino (excluindo o câncer de pele não melanoma), em todas as regiões, exceto na região Norte, onde o tumor de colo uterino ocupa a primeira posição, sendo estimados 52 casos a cada 100 mil mulheres, aproximadamente 52.680 novos casos/ano (Ministério da Saúde 2011).

As taxas de mortalidade por câncer de mama no Brasil ainda são elevadas. Em 2002, o Ministério da Saúde mostrou um aumento da taxa de mortalidade padronizada por idade, por 100.000 mulheres, de 5,77 em 1979 para 9,74 em 2000.

Em relação à sobrevida média após cinco anos de doença, enquanto nos países desenvolvidos os valores chegam a 85%, no Brasil, são em torno de 60% (Ministério da Saúde 2011).

Num contexto mundial, observa-se, em alguns países desenvolvidos, um aumento da incidência do câncer de mama por meio da utilização da mamografia (MMG), considerada o método de escolha para rastreamento populacional, acompanhado de uma redução da mortalidade, como o que ocorreu nos Estados Unidos e Europa, onde as taxas de mortalidade reduziram cerca de 30 e 36 %, respectivamente, desde o início de rastreamento (JONSSON et al. 2007; LEE et al. 2010). Em países em desenvolvimento como o Brasil, no entanto, o aumento da incidência veio seguido do crescimento da mortalidade, o que pode representar um retardo no diagnóstico e início da terapêutica adequada (Ministério da Saúde 2011).

1.1.2 Fatores de risco

Sexo feminino e idade mais avançada continuam sendo os principais fatores de risco para o câncer de mama. A doença é encontrada principalmente em mulheres na pós-menopausa, visto que cerca de 75% dos casos são diagnosticados de mulheres a partir dos 50 anos (MINTZER et al. 2002), sendo menos comum em pacientes mais jovens (KOTHARI et al. 2002).

Outros fatores de risco relacionados ao câncer de mama são descritos na literatura, sendo a menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, uso de anticoncepcionais

orais, menopausa tardia, terapia de reposição hormonal, uso de álcool em excesso e obesidade (especialmente em pacientes pós-menopausa) os mais comuns (MCPHERSON et al. 2000).

Fatores pessoais e genéticos, como história pessoal de câncer, história familiar importante para câncer de mama e/ou ovário, em especial em parentes de primeiro grau, exposição anterior à radiação torácica, em particular durante a puberdade e, ainda, evidências de alterações genéticas específicas, como mutações nos genes BRCA1, BRCA2, P53 e PTEN são considerados fatores importantes para o aumento do risco de neoplasia da mama (MCPHERSON et al. 2000).

Revisão de 52 estudos demonstrou que mulheres com história familiar positiva para câncer de mama em parente de primeiro grau possuem pelo menos o dobro do risco de desenvolver tumores da mama se comparadas àquelas sem antecedentes familiares. O risco relativo encontrado foi maior, a depender do número de parentes afetados, correspondendo a cerca de 1.8, 2.93 e 3.90 vezes, para um, dois e três ou mais parentes de primeiro grau afetados ($p < 0,0001$) (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2001).

Outro fator de risco para câncer de mama refere-se à alta densidade do tecido mamário. O padrão de mama composto por mais de 75% de tecido fibroglandular foi considerado fator independente associado a um aumento do risco de até 6 vezes (BOYD et al. 1995; PINSKY e HELVIE 2010).

1.1.3 Estratégias de detecção precoce

A detecção precoce do câncer de mama, baseada em programas de rastreamento por MMG é relacionada à redução das taxa de mortalidade para este tipo de tumor (TABÁR et al. 2011). Segundo revisões sistemáticas do Instituto Cochrane, o impacto do rastreamento mamográfico na redução da mortalidade por câncer de mama variou de 15% de 20% (GØTZSCHE e NIELSEN 2011). Outros estudos demonstraram redução de mortalidade em torno de 20-35% em mulheres entre 50 e 69 anos, bem como menor percentual em mulheres entre 40 e 49 anos (ELMORE et al. 2005).

Em países como o Brasil, existem limitações práticas para a implementação de estratégias efetivas de prevenção do câncer de mama. Consoante orientações baseadas no Documento de Consenso para Controle do Câncer de Mama, de 2004, o MS recomenda o exame clínico anual e a MMG a cada 2 anos, para mulheres com idade entre 50 e 69 anos; exame clínico anual das mamas, para mulheres entre 40-49 anos, e nos casos alterados complementação com MMG e exame clínico das mamas para todas as mulheres que procuram os serviços de saúde, independentemente da faixa etária.

Para aquelas consideradas de alto risco para câncer de mama, representadas, segundo esse documento, por aquelas com história familiar de câncer da mama em parentes de primeiro grau antes dos 50 anos de idade; história familiar de câncer da mama bilateral ou câncer de ovário em parentes de primeiro grau em qualquer idade; história familiar de câncer da mama masculina; ou mulheres com diagnóstico histopatológico de lesão

mamária proliferativa com atipia ou neoplasia lobular *in situ*; são recomendados o exame clínico das mamas e a MMG, anualmente, a partir de 35 anos de idade.

Em países desenvolvidos, como nos Estados Unidos, outras estratégias para detecção precoce do câncer da mama são sugeridas. De acordo com a Sociedade Americana de Câncer recomenda-se MMG anual para todas as mulheres a partir dos 40 anos, exame clínico das mamas a cada 3 anos para as mulheres na faixa dos 20 e 30 anos, e para aquelas de alto risco, exame clínico a cada 6-12 meses e MMG, em adição a RMM anualmente, em geral a partir dos 30 anos.

Os critérios da Sociedade Americana de Câncer para classificação de pacientes de alto risco incluem aquelas com mutação genética conhecida nos genes BRCA1 ou BRCA2, ou as que possuem parente de primeiro grau (pais, irmãos ou filhos) com mutação BRCA1 ou BRCA2 e ainda não realizaram o próprio teste genético, ter risco de desenvolver câncer de mama durante a vida de 20% a 25% ou maior, de acordo com ferramentas para avaliação dos fatores de risco baseados em história familiar, ter sofrido radioterapia entre 10 e 30 anos, ter a síndrome Li-Fraumeni, síndrome de Cowden ou Síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba ou alguma destas síndromes em parentes de primeiro grau (American Cancer Society- ACS 2012).

Dessa forma, percebe-se que existem diferenças entre os países em torno das estratégias de rastreamento na população geral e também entre a

classificação de grupos de pacientes de alto risco, até mesmo na sua definição, não existindo consenso definitivo.

1.1.4 Diagnóstico por imagem das lesões mamárias

Mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética das Mamas são os métodos de imagem mais utilizados no diagnóstico e seguimento das lesões mamárias (CHALA e BARROS 2007). Outros métodos de imagem, como PET-CT, PEM (mamógrafo com emissão de pósitrons) e tomossíntese são métodos mais atuais que podem ser utilizados como alternativas para a avaliação das lesões mamárias, mas não são utilizadas como opções para rastreamento do câncer de mama (HAKIM et al. 2010; GREENE e GEORGE 2012).

A MMG continua sendo o método mais utilizado no rastreamento populacional. Atualmente o exame pode ser realizado tanto com a técnica convencional, quanto digital, e ambos têm papel satisfatório na detecção precoce do câncer de mama, como foi mostrado no estudo *Digital Mammographic Imaging Screening Trial* (DIMIST), no qual a acurácia da MMG digital e convencional foi similar para a população geral na detecção do câncer inicial. No mesmo estudo, porém, foi mostrado que, em mulheres abaixo de 50 anos, pacientes com mamas heterogênea ou extremamente densas, bem como em mulheres na pré e perimenopausa, a MMG digital apresentou comportamento superior na detecção de lesões (PISANO et al. 2005).

O grande valor da MMG é observado na detecção de

microcalcificações, distorções e assimetrias, porém é sabido que a sensibilidade do método se torna reduzida na avaliação de mamas densas. A sensibilidade da MMG de rastreamento é mais alta naquelas pacientes com mamas predominantemente adiposas, cerca de 87%, segundo CARNEY et al. 2003, e pode diminuir em até 25 % nas pacientes com mamas não adiposas.

A US mamária deve ser utilizada como um método complementar à MMG no diagnóstico das patologias mamárias, tendo grande importância na diferenciação entre lesões sólidas e císticas previamente visualizadas no exame mamográfico. Esta modalidade, apesar de ser equipamento e examinador dependente, demonstra bom custo-benefício e acurácia para diagnóstico de lesões mamárias (YANG e DEMPSEY 2007) e é utilizada como importante ferramenta na avaliação das mamas densas e em pacientes de alto risco. A utilização da US como método de rastreamento em associação com MMG foi estudada, sendo evidenciado aumento na detecção de lesões malignas menores de 10 mm naquelas pacientes submetidas aos dois exames em conjunto (BERG et al. 2008).

A RMM é um método diagnóstico com alta sensibilidade para a detecção precoce de lesões mamárias, e sua principal vantagem em relação a MMG e US é a capacidade de avaliar a vascularização das lesões após a injeção endovenosa do contraste paramagnético com gadolínio (Gd-DTPA). Representa atualmente um valioso instrumento no estudo das mamas, tendo como principais indicações a complementação dos métodos convencionais para o esclarecimento de dúvidas diagnósticas, melhor avaliação da

extensão da lesão maligna, pesquisa de lesões sincrônicas na mama contralateral e controle pós-tratamento quimioterápico neoadjuvante (CHALA e BARROS 2007). Além dessas aplicações, a RMM também é utilizada no rastreamento de lesões mamárias em pacientes de alto risco por sua elevada sensibilidade em detectar lesões ocultas aos métodos convencionais (MORRIS et al. 2007; MORROW et al. 2011).

As lesões diagnosticadas aos métodos de imagem devem ser classificadas segundo o léxico de recomendações para a padronização de laudos, conhecida pela sigla *Breast Imaging Reporting and Data System* (BIRADS), implementado pelo Colégio Americano de Radiologia (ACR) em 1992. Segundo a última edição do BIRADS (Colégio Brasileiro de Radiologia - CBR 2005), os resultados podem ser classificados em sete categorias.

- Categoria 0: indica exame inconclusivo, sendo necessário avaliação complementar por outro método de imagem,
- Categoria 1: indica achados negativos,
- Categoria 2: indica achados benignos,
- Categoria 3: indica achados provavelmente benignos (risco de câncer inferior a 2%),
- Categoria 4: indica achados suspeitos de malignidade (risco de malignidade entre 2 e 95 %),
- Categoria 5: indica achados provavelmente malignos (risco de câncer superior a 95%),
- Categoria 6: indica achados malignos, já confirmados histologicamente.

O objetivo desta sistematização é padronizar a nomenclatura dos laudos, de acordo com a probabilidade de malignidade, visando a reduzir o número de procedimentos desnecessários e evitar não conformidades na conduta clínica.

1.1.5 Estadiamento e fatores prognósticos

O estadiamento do Câncer de Mama é baseado na 7ª edição da classificação de tumores malignos, classificação TNM da União Internacional Contra o Câncer- UICC (EDGE et al. 2010), e é representado pelo tamanho do tumor, estado linfonodal e presença ou não de metástases a distância. Essas são as variáveis de maior impacto prognóstico na doença (FITZGIBBONS et al. 2000).

Outros fatores prognósticos rotineiramente estudados em câncer de mama, que podem interferir na conduta clínica, são tipo e grau histológico, comprometimento vascular, grau mitótico, expressão imunoistoquímica de receptores hormonais (estrogênio e progesterona) e supreexpressão de HER-2, além da avaliação do índice de proliferação celular (Ki-67) (CARVALHO 2007).

Por meio das informações imunoistoquímicas, como base na expressão de proteínas, pode-se ainda classificar os tumores da mama em 5 subgrupos principais, que remetem aos subtipos moleculares, e que, se utilizados em associação com os demais aspectos clínicos e anatomopatológicos do tumor, servem para melhor direcionar a opção terapêutica para a paciente. Esses subtipos são: luminal A, luminal B,

superexpressor de HER e triplo-negativo. Existem ainda marcadores imunoistoquímicos utilizados para diferenciar tumores que expressam proteínas de células basais (basal-símile), considerados de alta agressividade, identificados mediante a expressão de citoceratinas de alto peso molecular (CK5, CK14, CK17), positividade para p63 e EGFR (BADVE et al. 2011).

1.2 PECULIARIDADES DO CÂNCER DE MAMA EM PACIENTES JOVENS

Apesar de considerada uma condição incomum, dados atuais da literatura apontam para o aumento da incidência do carcinoma mamário em grupos etários jovens nas últimas décadas (SHANNON e SMITH 2003; BOUCHARDY et al. 2007). O aumento da incidência de câncer da mama em mulheres abaixo de 40 anos foi referido em estatísticas americanas e europeias. Nos Estados Unidos, de acordo com o banco de dados do Instituto Nacional de Câncer (National Cancer Institute-NCI-SEER 2006), de 1992 a 2004, houve aumento na variação percentual anual da incidência de câncer de mama entre as mulheres brancas jovens menores de 40 anos (BRINTON et al. 2008).

Na Europa, segundo dados do Registro de Câncer de Genebra, observou-se que, no período de 2002-2004, a incidência de câncer de mama em mulheres com idade entre 25-39 anos aumentou em 46,7% ao ano (BOUCHARDY et al. 2007). Outros estudos na Europa e Ásia também

mostraram a mesma tendência (EWERTZ e CARSTENSEN 1988; AGARWAL et al. 2007).

Segundo alguns trabalhos da literatura americana, a incidência de câncer de mama em mulheres antes dos 40 anos de idade está entre 5 e 7%. Cerca de 6,6%, são encontrados em mulheres abaixo de 40 anos, 2,4% naquelas de menos de 35 anos, sendo de 1% a taxa em menores de 30 anos. O risco médio individual de uma mulher desenvolver câncer de mama foi de 1 em 173 casos até a idade de 40 e cerca de 1 em 1500 até 30 anos. Se levados em consideração todos os cânceres diagnosticados em mulheres com até 40 anos, o tumor da mama representa mais de 40% dos cânceres nesta faixa etária. Em mulheres com até 30 anos, ele é responsável por até 20% dos cânceres e, em mulheres com até 20 anos, representa um pouco mais de 2% dos cânceres (ANDERS et al. 2009).

O aumento na incidência da neoplasia mamária na população geral é associado a maiores taxas de detecção da doença após o rastreamento mamográfico, no entanto, análises de dados específicas que justifiquem um aumento no grupo de mulheres mais jovens ainda não estão definidas e recebem menos atenção (BRINTON et al. 2008).

No Brasil, a falta de informação baseada em registros populacionais sobre o número de mulheres jovens acometidas por esta doença foi tema de estudos na cidade de Goiânia. Um deles teve como objetivo avaliar a tendência da incidência do câncer de mama entre mulheres jovens nessa cidade e de compará-lo com as incidências entre os outros grupos etários, entre os anos de 1988 e 2003. Foi demonstrado que houve aumento da

incidência de câncer entre mulheres jovens (< 40 anos) nesse período de 2.89/100.000 em 1988 para 6.37/100.000 em 2003, porém foi observado um aumento proporcional aos outros grupos, com uma média percentual anual de 5,22%, para os grupos etários de até 39 anos; 5,53% entre 40 e 59 anos e 4,54%, para grupos com 60 anos ou mais (FREITAS JUNIOR et al. 2010). Em outro estudo realizado na mesma cidade, o câncer de mama em mulheres abaixo de 40 anos representou 15 % dos tumores no período de 1989 - 2003 (MARTINS et al. 2009).

O aumento da incidência de tumores da mama em pacientes jovens pode estar relacionado a fatores comportamentais, como mudanças na dieta, exposição a hormônios exógenos e endógenos e atraso na idade da primeira gestação (FANCHER et al. 2011).

Um grande estudo de base populacional, avaliando cerca de 50.000 mulheres, demonstrou que a combinação de obesidade, sedentarismo e outros fatores relacionados a estilo de vida, como tabagismo e uso de álcool em excesso, já considerados fatores de risco em mulheres na pós-menopausa, também foram considerados fatores de risco em mulheres na pré-menopausa (SILVERA et al. 2006).

Forte história familiar positiva para câncer de mama é um importante fator de risco associado ao desenvolvimento de neoplasia da mama em mulheres jovens, pois pode estar relacionado à presença de uma síndrome familiar. Um estudo em mulheres com câncer de mama diagnosticado antes dos 30 anos encontrou mutações nos genes BRCA1, BRCA2 ou TP53 em metade das mulheres que apresentaram história familiar importante para

câncer de mama ou ovário e em menos de 10% naquelas sem história familiar (LALLOO et al. 2006).

Alguns estudos evidenciam, entretanto, que, entre as pacientes jovens que desenvolvem tumores de mama, muitas não apresentam história familiar importante, sendo esses tumores classificados como esporádicos (SAMPHAO et al. 2009).

No grupo de pacientes jovens, o atraso no diagnóstico do câncer de mama é um problema comum por vários fatores, como a falta de esclarecimento sobre a doença, o que pode levar à demora na procura de assistência médica, dificuldade no diagnóstico pela falta de programas de rastreamento nessa faixa etária, rápido crescimento tumoral e ainda ao padrão denso do parênquima mamário, que pode dificultar a identificação das lesões, tanto ao exame clínico quanto em alguns métodos de imagem. Dessa forma, a demora na confirmação diagnóstica e/ou decisão terapêutica nesse grupo em especial, permite o crescimento tumoral com potencial detrimento para as chances de cura.

As taxas de sobrevida após o diagnóstico de câncer de mama no grupo de pacientes jovens são piores, quando comparadas com mulheres mais velhas. Além disso, a idade mais jovem é considerada um preditor independente de pior prognóstico (ANDERS et al. 2009).

Além disso a ocorrência de câncer de mama em mulheres jovens é repleta de vários desafios, não só no que diz respeito ao diagnóstico e tratamento, mas também aos desafios relacionados às questões psicosociais, já que as modalidades terapêuticas implantadas para o

tratamento e controle da doença têm o potencial de afetar, significativamente, tanto a saúde fisiológica- incluindo fertilidade futura, menopausa prematura e mudanças no metabolismo ósseo - quanto a saúde psicológica (ANDERS et al. 2009).

Sendo assim, estabelecer estratégias diagnósticas para uma detecção mais precoce das lesões malignas nestas mulheres representa um desafio. Portanto, conhecer as formas de apresentação clínica e imaginológica do câncer de mama nesse grupo, buscando correlacioná-las com aspectos anatomopatológicos dos tumores, pode ser importante para se tentar aprimorar a detecção das lesões, evitando atrasos no diagnóstico e buscando melhor prognóstico.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Descrever o perfil clínico e as formas de apresentação aos métodos de imagem (MMG, US e ressonância magnética) de tumores primários da mama diagnosticados em um grupo de mulheres com idade abaixo de 40 anos, dentro de um centro oncológico de referência.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Avaliar aspectos anatomopatológicos e imunoistoquímicos das lesões estudadas.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do A.C.Camargo Cancer Center / Fundação Antônio Prudente, e recebeu aprovação em 16 de maio de 2011 (CEP-1555/11). (Anexo 1)

3.2 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo, baseado na análise de prontuários médicos e coleta de dados específicos de um grupo de pacientes que realizaram exames diagnósticos no Departamento de Imagem do A.C.Camargo Cancer Center entre novembro de 2008 e agosto de 2012, que apresentavam idade inferior a 40 anos ao diagnóstico de câncer de mama (Anexo 2).

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes jovens com carcinoma primário de mama e idade inferior a 40 anos que constavam no livro de registro do Departamento de Imagem, e que haviam realizado pelo menos um exame de MMG, US ou ressonância

magnética das mamas na instituição de pesquisa, durante a fase de diagnóstico inicial.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que já haviam sido submetidas a alguma modalidade de tratamento oncológico, quer seja quimioterapia neoadjuvante ou cirurgia, antes da realização dos exames de imagem que serviram de base para a coleta dos dados.

3.5 METODOLOGIA

Entre o período de novembro de 2008 e agosto de 2012, 370 mulheres que receberam o diagnóstico de câncer de mama em idade inferior a 40 anos foram submetidas a exames de imagem no Departamento de Imagem da Mama do A.C.Camargo Cancer Center, cujos nomes foram sendo arquivados em livro específico. Nesse banco, foram avaliadas mulheres que já haviam recebido o diagnóstico de neoplasia da mama em anos anteriores a 2008 e estavam realizando seguimento pós-terapêutico na instituição; essas não fizeram parte do estudo. Aquelas mulheres que receberam o diagnóstico no intervalo entre 2008 e 2012 e estavam realizando exames para confirmação diagnóstica ou estadiamento do câncer de mama durante a realização da pesquisa foram registradas e, conforme critérios de inclusão passaram a fazer parte do estudo. Dessa forma, foram

incluídas aquelas que estavam realizando exames diagnósticos ou de estadiamento no período indicado e que não tinham realizado qualquer modalidade terapêutica, quer seja QTN ou cirurgia, anteriormente à realização dos exames que serviram de base para a coleta dos dados, sendo que pelo menos um desses exames diagnósticos (MMG, US ou RMM) deveria ter sido realizado dentro da instituição de pesquisa, totalizando 120 pacientes.

Dados clínicos, radiológicos e anatomopatológicos das pacientes foram retrospectivamente coletados.

A ficha de coleta (Anexo 2) incluía itens referentes a dados demográficos, antecedentes pessoais patológicos, história familiar de câncer de mama/ovário, queixas mamárias e dados do exame físico das mamas, estadiamento clínico baseado nos critérios TNM, resultados anatomopatológicos e imuno-histoquímicos das lesões estudadas, além dos dados referentes às características e classificação das lesões nos exames de imagem coletados com base nos relatórios originais dos exames no momento da avaliação.

Os dados clínicos analisados foram :

- idade ao diagnóstico de cancer de mama;
- menarca;
- número de filhos e idade do primeiro parto;
- amamentação e tempo de amamentação;
- uso de anticoncepcional;
- tabagismo e uso de álcool;

- atividade física e IMC (índice de massa corporal);
- antecedentes pessoais oncológicos: passado de outros tumores ou associação com síndromes genéticas;
- antecedentes familiares: história familiar de câncer de mama/ovário;
- sintomas e achados no exame clínicos das mamas e estadiamento clínico.

Os dados coletados relacionados aos exames de imagem foram :

- realização de exames preventivos da mama;
- meio de diagnóstico e de biópsias das lesões mamárias;
- forma de apresentação das lesões na MMG, US e ressonância magnética das mamas e descrição de suas características conforme os critérios do ACR BI-RADS® e achados associados em cada um dos métodos.

Os dados coletados relacionados aos fatores patológicos foram:

- tipo de tumor;
- fatores relacionados ao comportamento biológico do tumor (grau nuclear, grau histológico, invasão vascular, linfática e perineural, receptores hormonais, índice mitótico, Ki - 67, inumofenótipo);
- associação da lesão invasiva com componente *in situ*;
- comprometimento linfonodal e invasão de estruturas adjacentes.

Em relação aos exames de imagem, entre as 120 pacientes estudadas, 112 realizaram o exame de MMG (93,3%), sendo que 70 pacientes (62.5%) o fizeram dentro da instituição, em aparelhos digitalizados, e 42 pacientes (37.5%) realizaram o exame de MMG em outras instituições. Todos as pacientes fizeram incidências padrão em crânio-caudal e médio-lateral oblíqua e vistas adicionais na mesma ocasião quando indicadas pelo radiologista.

A US foi realizada por 113 pacientes, sendo 59 exames (52.2%) realizados na instituição e 54 (47.8%) em outros centros diagnósticos. Os exames realizados dentro da instituição foram feitos em aparelhos de ultrassom de alta resolução (Philips HD11 e Philips lu22), com sondas lineares de frequência entre 7,5 e 12 MHz e, como rotina, eram realizados após a MMG, quando esta havia sido solicitada pelo médico assistente.

O exame de RMM foi realizado por 105 pacientes (87,5%), sendo 96 realizados (91.4%) na instituição e 9 (8.6%) em outros serviços. Os exames de RM efetuados dentro da instituição o foram em aparelhos de alto campo, 1,5 Tesla (GE e Siemens) com bobina dedicada para o estudo das mamas, sendo as imagens processados em *workstation* (GE, Phillips e Terrarecom).

As informações radiológicas colhidas seguiram o padrão adotado pelo Colégio Americano de Radiologia (ACR-BI-RADS®), sob tradução do Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR 2005), e foram coletadas conforme as descrições que constavam nos relatórios originais dos exames realizados. As categorias BI-RADS® utilizadas na classificação das lesões também foram coletadas com suporte nos relatórios originais, sendo utilizadas todas

as classes, incluindo os BI-RADS® 6, já que se tratava de um estudo retrospectivo com o objetivo de descrever os padrões de imagem identificados na análise inicial dos exames.

A confirmação para malignidade da maioria das lesões foi feita por meio de biopsia percutânea por agulha grossa (Core Biopsy) guiada por US (72,9%). Biopsia assistida a vácuo guiada por estereotaxia foi realizada em 16 casos (13,1%). Menor porcentagem de lesões foi biopsiada por outros métodos, incluindo biopsia assistida a vácuo guiada por US (n=3), PAAF guiada por US (n=3) e biopsia cirúrgica (n=3). Para as demais lesões, a informação foi desconhecida.

A coleta dos dados histopatológicos foi realizada na maioria dos casos com origem em informações pós-cirúrgicas, disponíveis para 113 pacientes (94,2%). Os resultados imunoistoquímicos geralmente constavam nos relatórios das biopsias, conforme protocolo seguido na instituição e, quando necessário, eram complementados por novas avaliações em material pós-cirúrgico. Em sete pacientes os resultados histopatológicos e imunoistoquímicos foram coletados apenas com base nos relatórios das biopsias (3 pacientes não foram submetidas à cirurgia na instituição e 4 pacientes não realizaram tratamento cirúrgico pela presença de doença metastática).

Dentre os procedimentos para ressecção do tumor primário realizados na instituição, 40 foram cirurgias conservadoras e 75 mastectomias, sendo duas bilaterais.

Pelo menos 47 pacientes (39,1%) foram submetidas à QTN e, dessas, 14 (11,6 %) apresentaram doença residual mínima (RCB-I), 18 (15 %) doença residual moderada (RCB-II) e 15 (12,5 %) doença residual extensa (RCB-III), como resultado histopatológico final e em 12 casos a informação foi desconhecida. Para essa classificação, foram utilizados os critérios baseados no sistema de classificação de carga residual de câncer (RCB) de mama após QTN (SYMMANS et al. 2007) segundo protocolo realizado na instituição, no qual se analisavam a dimensão do leito tumoral primário, a porcentagem de células neoplásicas viáveis residuais no leito tumoral, tanto no componente invasor quanto no componente *in situ* e o comprometimento linfonodal (OSORIO et al. 2012). As classes de RCB relacionam-se diretamente com o prognóstico e a sobrevida livre de doença.

Os tipos histológicos foram relatados de acordo com a classificação de tumores da OMS (TAVASSOLI e DEVILEE 2003) e o grau histológico final de Nottingham, de acordo com a modificação de ELSTON e ELLIS (1991) do sistema de graduação SBR (Scarff-Bloom-Richardson), que leva em conta a formação de túbulos, o pleomorfismo nuclear e o índice mitótico.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados obtidos foram armazenados em um banco para análise estatística.

A análise estatística foi descritiva, em que cada variável de interesse foi descrita por meio das principais medidas-resumo ou por meio de sua distribuição de frequências. Associações entre variáveis categóricas foram verificadas por meio do teste qui-quadrado. O nível de significância adotado foi o de 5% e os cálculos foram realizados com o auxílio do *software* estatístico livre R versão 2.15.2 (www.r-project.org).

4 RESULTADOS

4.1 APRESENTAÇÃO DA CASUÍSTICA

4.1.1 Dados pessoais e familiares

A idade ao diagnóstico da neoplasia primária da mama variou de 24 a 39 anos, com média de 34 anos e mediana semelhante. A distribuição por idade se apresentou conforme Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição por idade ao diagnóstico de câncer de mama.

Idade	n	(%)
24-30	27	22,1
30-35	52	43,3
35-39	41	34,2

Idade da primeira menstruação variou de 9 a 17 anos, com média e mediana de 12 anos. Nuliparidade foi evidenciada em 51 pacientes (42,5%); 69 pacientes (57,5%) tiveram filhos (mínimo de 1 e máximo de 3), com média de idade ao primeiro parto de 27 anos; 44 mulheres (63,7%) amamentaram, com tempo médio de amamentação de aproximadamente 13 meses. O uso anticoncepcional oral foi relatado por 88 pacientes, 73,3% da amostra, com tempo médio de uso de 8,7 anos e mediana de 9 anos e meio (intervalo de 2,0 meses a 20 anos).

A maioria das pacientes estudadas negou tabagismo (n=107; 89,2%) e consumo de álcool (n=113; 94,2%) e grande parte referiu não praticar

atividade física (n=92; 76,7%). Obesidade (IMC > 30 kg/m²) foi encontrada em 10 pacientes (9,1%).

Em relação aos antecedentes familiares para câncer de mama ou ovário, 73 pacientes (60,7%) negaram qualquer história familiar positiva; 11 (9,0%) apresentaram história familiar positiva para câncer de mama/ovário em parente de primeiro grau; 35 pacientes (29,5%) referiram história familiar positiva em parentes de não primeiro grau e apenas 1 paciente (0,8%) não soube relatar o histórico familiar por ter sido adotada.

Sobre os antecedentes pessoais 3 pacientes (2,5%) referiram passado oncológico positivo. Uma paciente teve diagnóstico anterior de retinoblastoma e melanoma, outra apresentava diagnóstico confirmado de Síndrome de Li-Fraumeni e 1 havia tratado linfoma na adolescência, tendo sido submetida à irradiação torácica durante o tratamento.

4.1.2 Apresentação clínica da doença

Noventa e duas pacientes (75,6%) procuraram atendimento médico após apresentarem sintomas mamários, sendo a presença de nódulo palpável a principal queixa referida, descrita por 78 pacientes (64%). Outros sintomas relatados de forma isolada representaram 11,6% dos casos, e incluíam dor, área endurecida na mama, percepção de nódulo axilar e descarga papilar. Em uma paciente, o relato de dor abdominal foi o sintoma principal e representava queixa dolorosa em sítio metastático da doença.

Das pacientes que apresentaram sintomas, o tempo médio entre o aparecimento das queixas e o diagnóstico clínico da doença foi de 6 meses,

com mediana de 3 meses, intervalo mínimo de 2 dias e máximo de 60 meses (5 anos).

Vinte e oito pacientes diziam-se assintomáticas ao diagnóstico, sendo a maioria das lesões diagnosticadas após a realização de exames para detecção precoce do câncer de mama, incluindo exame clínico, MMG, US e RMM.

Algumas delas haviam sido submetidas à avaliação clínica inicial na instituição de pesquisa, outras foram encaminhadas de outros centros e passavam por sua segunda avaliação.

No momento do exame clínico realizado na instituição de referência, 107 pacientes (89,2%) exibiam sinais da doença e em 19 pacientes (15,8%) o exame clínico das mamas foi negativo.

O achado mais relevante ao exame físico realizado pelo médico foi a presença de nódulo palpável isolado, encontrado em 63 pacientes (52,5%). Nódulo associado a outros comemorativos foi encontrado em 25 pacientes (20,8%), sendo retração papilar, espessamento cutâneo e edema as principais associações, o que em alguns casos sugeria a presença de lesões em estádios mais avançados. O achado isolado de área endurecida na mama foi caracterizado em 5 pacientes (4,2%). Em 8 pacientes (6,6%) não houve representação de um nódulo ou área endurecida palpável ao exame clínico, sendo caracterizados outros achados isolados, como retração papilar, espessamento cutâneo, descarga papilar sanguinolenta e ulceração no mamilo.

O tamanho médio das lesões palpáveis ao exame físico foi de 44 mm, variando de cerca de 10 a 200 mm.

Linfonodos palpáveis foram encontrados na cadeia axilar ipsilateral em 62 pacientes (51,6%) e em um caso também na fossa supraclavicular.

Tabela 2 - Tamanho da lesão palpável e *status* linfonodal ao exame clínico.

Tamanho à palpação	n	%
0-2 cm	22	22,9
2-5 cm	49	51,1
> 5 cm	25	26,0
Cadeias linfonodais comprometidas à palpação	n	%
Axila ipsilateral	62	51,7
Axila e fossa supraclavicular ipsilateral	1	0,8
Desconhecido	2	1,7

4.1.3 Estadiamento clínico

Em relação ao estadiamento clínico, houve um maior número de pacientes diagnosticadas em estádios não iniciais. Os estádios clínico II (n=49; 40,8%) e III (n=40;33,3%) foram os mais representativos. O estágio 0 (zero), caracterizado pelo Carcinoma *in situ*, foi encontrado em 4 pacientes (3,3%) e o estágio I, caracterizado por lesões de até 20 mm, foi encontrado em 17 pacientes (14%).

Tabela 3 - Estadiamento clínico das lesões diagnosticadas em pacientes jovens

Categoria	n	%
0	4	3,3
I	17	14,2
II	49	40,8
III	40	33,3
IV	8	6,7
Desconhecido	2	1,7

Tumores localmente avançados foram diagnosticados em 44 pacientes (39,3%). Doença metastática foi evidenciada em 8 casos (6,6%).

4.1.4 Resultados Histopatológicos

Entre as 120 pacientes estudadas duas exibiam lesões malignas sincrônicas na mama contralateral, sendo diagnosticados 122 tumores primários. Desses 112, eram tumores invasivos (95 %), sendo 4 carcinomas ductais com microinvasão, 5 CDIS puros e 1 caso de Doença de Paget do mamilo.

O tipo histológico mais encontrado foi o CDI-SOE, representando 90 lesões (73,8%). Outros tumores invasivos de tipos especiais corresponderam a 18% dos casos. A média de tamanho da lesão invasiva na avaliação histopatológica foi 31 mm.

Os tipos histológicos encontrados baseados na classificação da OMS 2003 constam na Tabela 4.

Tabela 4 - Classificação histológica dos tumores diagnosticados em pacientes abaixo de 40 anos.

Tipos Histológicos	N	%
Carcinoma ductal invasivo (SOE)	90	73,8
Carcinoma lobular invasivo	7	5,7
Carcinoma invasivo tipo misto (ductal+lobular)	1	0,8
Carcinoma medular	3	2,5
Carcinoma mucinoso	3	2,5
Carcinoma Apócrino	2	1,6
Carcinoma micro-papilar invasivo	2	1,6
Carcinoma metaplasico	1	0,8
Carcinoma tubulolobular	1	0,8
Carcinoma tubular	1	0,8
Carcinoma adenoide cístico	1	0,8
Carcinoma ductal <i>in situ</i> com microinvasao	4	3,3
Carcinoma ductal <i>in situ</i> (CDIS)	5	4,2
Doença de Paget	1	0,8

Além dos tipos histológicos, os outros achados histopatológicos e relacionados aos fatores prognósticos das lesões diagnosticadas foram avaliados e estão relacionados na Tabela 5.

Tabela 5 - Achados anatomopatológicos

Fatores anatomopatológicos		
Grau Nuclear	n	%
1	9	7,8
2	21	18,1
3	83	71,5
Graduação S.B.R modificado (Nottingham)	n	%
Grau I	16	13,8
Grau II	35	30,2
Grau III	59	50,9
Ki-67 > 10	88	72,1
Presença de invasão perineural	9	7,4
Presença de invasão linfática	29	23,8
Presença de invasão vascular	3	2,5
Presença de necrose	32	27,6
Comprometimento linfonodal	44	36,9
Multifocalidade	18	14,9
Multicentricidade	16	13,2
Invasão de estruturas adjacentes	n	%
Mamilo	9	7,5
Pele	1	0,8
Mamilo e pele	5	4,2
Pele, mamilo e musculatura peitoral	1	0,8

Tumores com grau histológico alto foram caracterizados em 59 lesões (50,9%). Invasão linfática foi positiva em 23,8% dos casos e comprometimento linfonodal em 37%. Multifocalidade e multicentricidade foram evidenciadas em 15% e 13% dos tumores, respectivamente. Houve invasão de estruturas adjacentes (pele, mamilo ou músculo peitoral) em 13,3% das amostras cirúrgicas disponíveis.

Em relação à classificação imunoistoquímica, o subtipo luminal B foi predominante, sendo encontrado em 52 casos (42,6%), seguido pelo padrão basaloide em 23 casos (18,6%), conforme Tabela 6.

Tabela 6 - Classificação em Imunofenótipos

Classificação	n	%
Luminal A	17	13,9
Luminal B	52	42,6
Superexpressor de HER2	11	9,0
Tripla Negativo (não-basalóide)	2	1,6
Basaloide (basal – like)	23	18,6

Presença de componente *in situ* esteve associado a 78 lesões invasivas (64% dos casos), sendo a associação com CDIS (62,3%) a mais encontrada, a maioria com grau nuclear 3 (71,8%) e associado a comedonecrose (59%). O tamanho médio da extensão do componente *in situ* associado foi de 42 mm.

Tabela 7 - Associação do componente *in situ* em lesões invasivas, grau nuclear e comedonecrose.

Componente <i>in situ</i> associado	n	%
Ausente	34	27,9
CDIS	75	61,5
CLIS	2	1,6
CDIS e CLIS	1	0,8
Grau do componente <i>in situ</i>	n	%
Grau 1	3	3,8
Grau 2	14	17,9
Grau 3	56	71,8
Comedonecrose	n	%
Ausente	29	37,2
CDIS com comedonecrose	45	57,7
CLIS com comedonecrose	1	1,3

4.2 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Em relação ao meio de diagnóstico por imagem inicialmente solicitado para avaliação das mamas no grupo de pacientes jovens estudadas, foi evidenciado o fato de que a US foi o exame complementar mais utilizado durante a investigação diagnóstica inicial das lesões mamárias, tanto no grupo de pacientes sintomáticas quanto no assintomático, sendo utilizado em 50% das pacientes no primeiro grupo e 39% no segundo.

US e MMG solicitadas na mesma ocasião foi a segunda opção mais utilizada para complementação diagnóstica no grupo de pacientes sintomáticas, correspondendo a 30% dos exames, e a realização de MMG isoladamente, a terceira opção diagnóstica neste grupo, representando 13%.

Tabela 8 - Método de imagem inicialmente solicitado para estudo das mamas em pacientes jovens abaixo de 40 anos

	Sintomáticas	Assintomáticas	Todas as pacientes
	(n=92)	(n= 28)	(n=120)
Exames	n (%)	n (%)	n (%)
MMG	12 (13)	9 (32)	21 (18)
US	47(51)	11 (39)	58(48)
US e MMG	28(30)	6 (21)	34 (28)
RM	0	1*(3,5)	1 (0,8)
US e RM	1(1,2)	0	1 (0,8)
MMG, US e RM	3(3,2)	0	3 (2,5)
Desconhecido	1(1,2)	1(3,5)	2 (1,7)
Total	92	28	120

*Obs: Exame realizado para avaliação de implantes mamários.

4.3 ACHADOS NOS EXAMES DE IMAGEM

4.3.1 Mamografia

a) Detecção

Entre as pacientes estudadas, 112 realizaram o exame mamográfico. A alteração maligna foi detectada à MMG em 104 pacientes e em 8 os achados foram negativos

Entre as pacientes que realizaram o exame, duas apresentaram tumor bilateral. Os tumores sincrônicos foram visualizados na MMG em uma das pacientes e na segunda apenas uma lesão foi visualizada. Dessa forma um total de 9 lesões malignas (7,9%) não mostraram expressão ao exame mamográfico.

b) Densidade do parênquima

Em relação à densidade do parênquima mamário, 65,2% (73 pacientes) apresentaram mamas heterogeneamente densas (n=43;38,4%) ou extremamente densas (n=30;26,8%) e apenas 3 (2,7%) tecido fibroglandular esparso. Nos outros 38 casos, a informação foi desconhecida. Mamas predominantemente gordurosas não foram evidenciadas entre os dados disponíveis.

c) Aspectos de imagem da mamografia

A presença de calcificações suspeitas (isoladas ou associadas a outros achados) foi o padrão mamográfico dominante, visualizado em 52 lesões, representando 45,6% dos achados. Calcificações associadas a nódulo representaram 21 casos (18,4%) e calcificações suspeitas,

visualizadas como única alteração, corresponderam a 18 casos (15,8%). A presença de calcificações em associação com assimetria e distorção também foi evidenciada e representou o achado dominante em 8 (7,0%) e 5 (4,4%) lesões, respectivamente.

Em relação à morfologia, foi evidenciado um predomínio de calcificações pleomórficas de alta densidade (n=21; 40,4%) e, quanto à distribuição, prevaleceram os grupamentos (n=25; 48,1%).

A lesão do tipo nódulo foi o segundo achado mais comum, representando 44,7% dos achados (n=51). Nódulo foi encontrado isoladamente em 27 casos (23,7%) e associado a outros comemorativos como calcificações e distorção, em 21(18,4%) e 3 (2,1%) casos, respectivamente.

Entre as lesões nodulares estudadas, aquelas com forma irregular (n=23; 44,2%) e margem espiculada (n=15; 29,4) foram as mais encontradas. Em relação à morfologia, 13 lesões nodulares (25,5%) demonstraram forma redonda, oval ou lobulada. Entre essas, se considerarmos apenas as lesões que se apresentaram como nódulos isolados, sem outras alterações associadas, um total de 6 (11,7%) não exibiam características francamente suspeitas, correspondendo a 2 nódulos de contornos lobulados, 3 nódulos ovóides e 1 nódulo redondo, 5 deles de margens parcialmente obscurecidas e 1 de forma circunscrita. A Tabela 9 especifica os achados de imagem caracterizados nas 114 lesões malignas caracterizadas na MMG.

Tabela 9 - Descrição dos achados mamográficos.

Achados mamográficos (n=114)	n	%
Nódulos isolados	27	23,7
Calcificações suspeitas isoladas	18	15,8
Assimetria focal	17	14,9
Distorção arquitetural	3	2,6
Assimetria global	1	0,9
Nódulo associado a calcificação	21	18,4
Nódulo associado a distorção arquitetural	3	2,1
Assimetria focal associada a calcificação	8	7,0
Distorção associada a calcificação	5	4,4
Achados negativos	9	7,9
Desconhecido	2	1,7
Morfologia das calcificações (n = 52)	n	%
Amorfa	7	13,5
Grosseiramente heterogênea	10	19,2
Pleomórficas finas	21	40,4
Lineares ramificadas	3	5,8
Distribuição calcificação (n=52)	n	%
Regional	3	5,8
Agrupada	25	48,1
Segmentar	14	26,9
Forma do nódulo (n = 51)	n	%
Redondo	1	2,0
Ovoide	4	7,8
Lobulado	8	15,7
Irregular	23	45,1
Margem do nódulo (n=51)	n	%
Circunscrita	4	7,8
Obscurecida	14	27,5
Microlobulada	4	7,8
Indistinta	4	7,8
Espiculada	15	29,4

A tabela abaixo mostra a relação entre os achados mamográficos e a presença de calcificações.

Tabela 10 - Achados mamográficos e calcificações

Achados	Calcificação			% em todos os casos
	não	sim	total	
Nódulo	30	21	51	49,5
Assimetria	17	7	24	23.3
Aumento difuso da densidade da mama	1	1	2	1.9
Calcificação isolada	0	18	18	17.5
Distorção	3	5	8	7.8
Total	51	52	103	100

A MMG foi realizada durante a avaliação de 17 das 18 lesões que apresentaram confirmação histopatológica de multifocalidade, e sua interpretação foi correta, ao sugerir três (17,6 %) tumores multifocais. Em relação às lesões multicêntricas, a MMG foi realizada durante a avaliação de 15 entre os 16 tumores multicêntricos confirmados no estudo anatomopatológico, e sua interpretação foi correta ao identificar 4 (22 %) tumores multicêntricos.

d) Achados associados no exame mamográfico

Outros achados, como comprometimento da pele (retração e espessamento), retração da papila e linfonodopatia, também foram caracterizados no estudo mamográfico e são representados na Tabela 11.

Tabela 11 - Representação dos achados associados encontrados no exame mamográfico

Achados associados	n	%
Ausentes	73	64
Retração mamilo	6	5,2
Retração da pele	6	5,2
Espessamento pele	9	7,9
Linfonopatia	9	7,9
Espessamento Trabecular	4	3,5

e) Classificação BI-RADS® na mamografia

Considerando-se a classificação BI-RADS®, das lesões evidenciadas na MMG, aquelas com características suspeitas e altamente suspeitas predominaram (categorias 4 e 5), correspondendo a 56,2% dos casos (64 pacientes).

A categoria 6 (confirmação histológica para malignidade) foi utilizada para classificar 20 lesões que já haviam sido biopsiadas após a realização da US, anteriormente à realização do exame mamográfico.

Tabela 12 - Classificação, segundo BI-RADS®, das lesões mamárias evidenciadas no exame mamográfico, conforme relatórios originais.

BI-RADS® MMG	n	(%)
Categoria 0	15	13,1
Categoria 1 e 2	8	7,0
Categoria 3	4	3,5
Categoria 4	41	34,0
Categoria 5	23	20,2
Categoria 6	20	17,5
Desconhecido	3	2,6

- **Relato de Casos relacionados aos achados mamográficos:**

Caso 1: Paciente 37 anos, com historia familiar positiva para câncer de mama em parente de 1º grau, não realizava rastreamento. Foi diagnosticada clinicamente em estágio IV, com diagnóstico histopatológico de CDI, após apresentar sintomas de dor abdominal pela presença de lesões hepáticas secundárias. Achados mamográficos: assimetria focal com distorção arquitetural e microcalcificações amorfas de baixa densidade no QSL da mama direita.

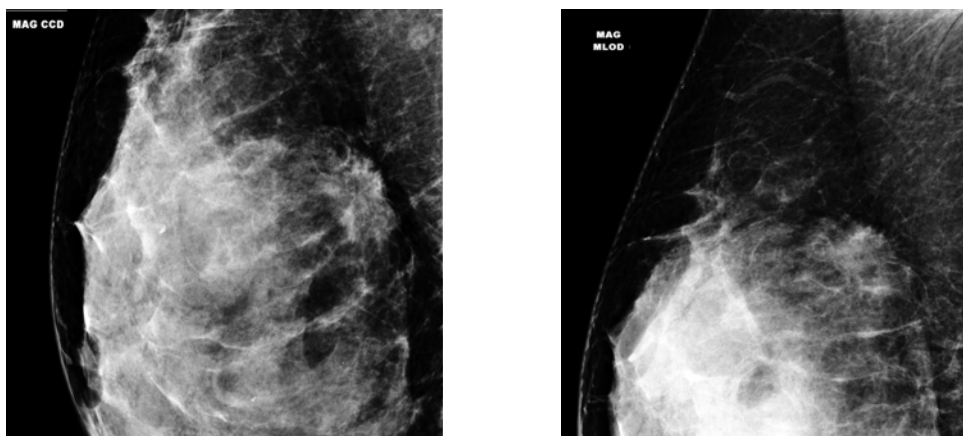


Figura 1 - MMG em incidências magnificadas em CC e MLO

Caso 2: Paciente 30 anos, sem historia familiar para câncer de mama. Referiu pequeno nódulo palpável na mama direita percebido há 2 meses. Exame mamográfico revelou grupamento de microcalcificações pleomórficas e lineares na mama direita. Tipo histológico da lesão diagnostica - CDI com 23 mm de extensão.

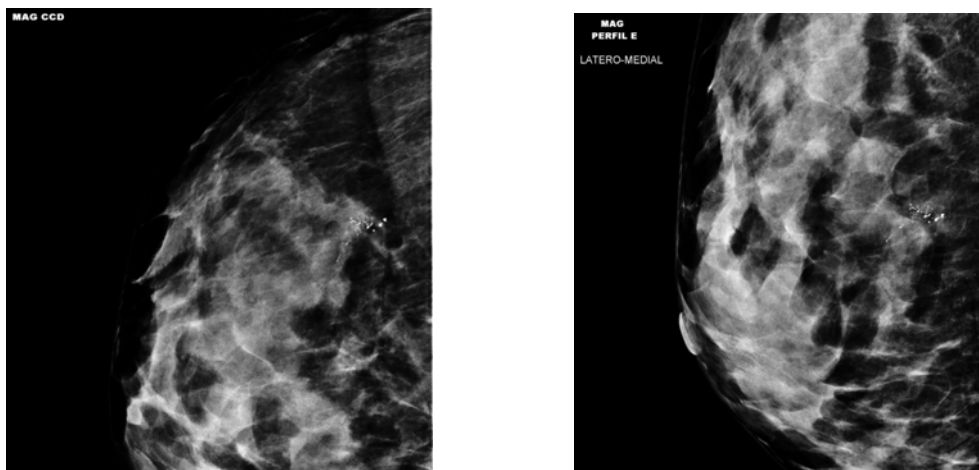


Figura 2 – MMG com incidências magnificadas em Perfil 90°e CC

4.3.2 Ultrassonografia

a) Detecção

A US foi realizada por 113 pacientes. Em 4 pacientes (3,3%), o exame ultrassonográfico foi negativo ou apresentou achados benignos e em 109 pacientes(96,5%) foi positivo, sendo evidenciada a lesão maligna. Entre as duas pacientes que apresentaram tumores bilaterais, em uma delas o ultrassom caracterizou as duas lesões, e na outra paciente apenas uma.

b) Aspectos de imagem ao ultrassom

A análise dos exames ultrassonográficos mostrou que a maioria das lesões foi classificada com nódulos (n= 109, 94,8%). Em alguns casos, os nódulos estiveram associados a outros achados, como distorção e/ou focos hiperecogênicos em permeio, os quais geralmente correspondiam à presença de microcalcificações no seu interior. Nódulos satélites foram

evidenciados em 20 casos (17,4%), o que poderia sugerir a presença multifocalidade ou multicentricidade.

Os padrões encontrados nos 113 exames ultrassonográficos realizados constam na Tabela 13.

Tabela13 - Descrição dos achados ultrassonográficos

Achados ultrassonográficos (n=115)	n	%
Nódulo isolado	86	74,8
Nódulo associado a focos hiperecogênicos	15	13,0
Nódulo associado a distorção arquitetural	4	3,5
Distorção arquitetural isolada	1	0,9
Distorção arquitetural com focos hiperecogênicos	1	0,9
Nódulo associado a distorção e focos hiperecogênicos	4	3,5
Achados Negativos	4	3,5

As características referentes a contorno, margem, ecotextura e orientação das lesões diagnosticadas ao ultrassom são encontradas na tabela a seguir.

Tabela 14 - Contorno, margem, ecotextura e orientação das lesões visualizadas no ultrassom.

Forma (n=109)	n	%
Redonda	2	1,8
Oval	9	8,2
Irregular	59	54,1
Lobulada	27	24,7
Margem (n=109)	n	%
Circunscrita	28	25,7
Indistinta	38	34,8
Angulada	3	2,7
Microlobulada	7	6,4
Espiculada	11	10
Orientação (n=115)	n	%
Paralela	29	25,2
Não –paralela	25	22,9
Ecogenicidade (n=115)	n	%
Hipoecogênico	86	74,8
Isoecogênico	1	0,9
Hiperecogênico	1	0,9
Sólido-cístico	11	9,6
Textura (n=115)	n	%
Homogêneo	5	4,3
Heterogêneo	54	46,9
Fenômeno acústico posterior (n=115)	n	%
Ausente	28	24,3
Reforço	7	6,1
Sombra	23	20

A US foi realizada durante a avaliação de 15 entre as 18 lesões que apresentaram confirmação histopatológica de multifocalidade e foi correta ao identificar nove tumores multifocais (60%). Em relação às 16 lesões multicêntricas confirmadas na patologia, a US foi realizada durante a avaliação de 15 lesões e foi correta ao sugerir 7 tumores multicêntricos (46 %).

- **Relato de casos relacionados aos achados mamográficos e ultrassonográficos:**

Caso 03: Paciente 32 anos, nulípara com antecedente oncológico de retinoblastoma e melanoma, sem historia familiar para cancer de mama. Sentiu nodulação palpável endurecida na mama esquerda, procurou atendimento médico 2 dias após sintomas. Não realizava rastreamento. Achados de exame: Figura 3: MMG - Magnificação em Perfil e CC: grupamento de microcalcificações pleomórficas de distribuição segmentar na mama esquerda. Figura 4: USG área nodular irregular mal definida com focos hiperecogênicos em permeio, correspondendo às microcalcificações visualizadas na MMG. Resultado histológico após mastectomia: CDI com 5 mm de extensão, GN3, SBR 2, RE+, RP+, HER 2 -, associado a CDIS extenso (40 mm) GN 3, com necrose central, 42 linfonodos axilares comprometidos.

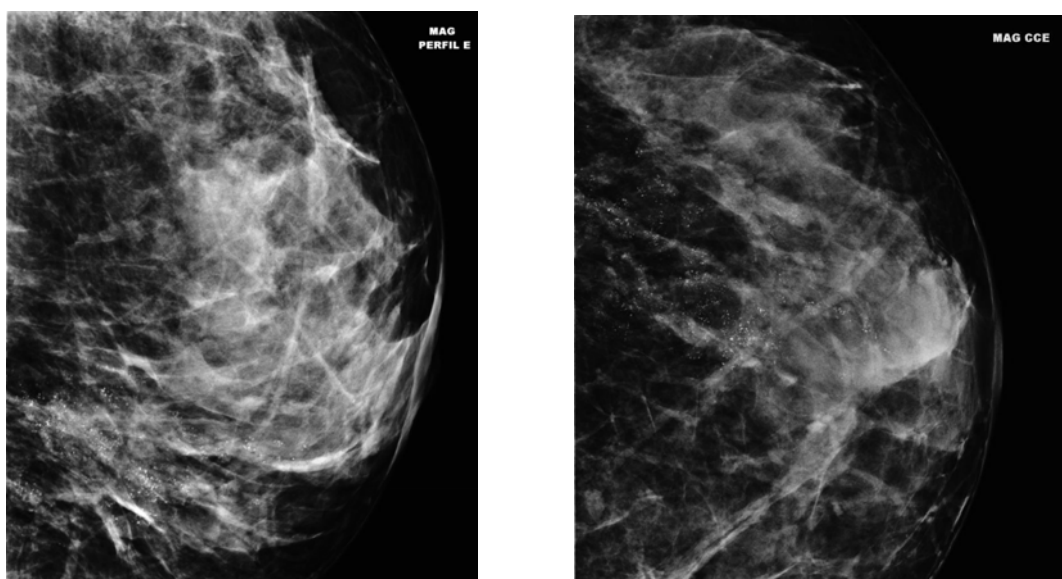


Figura 3 - MMG incidências Perfil 90 ° e CC

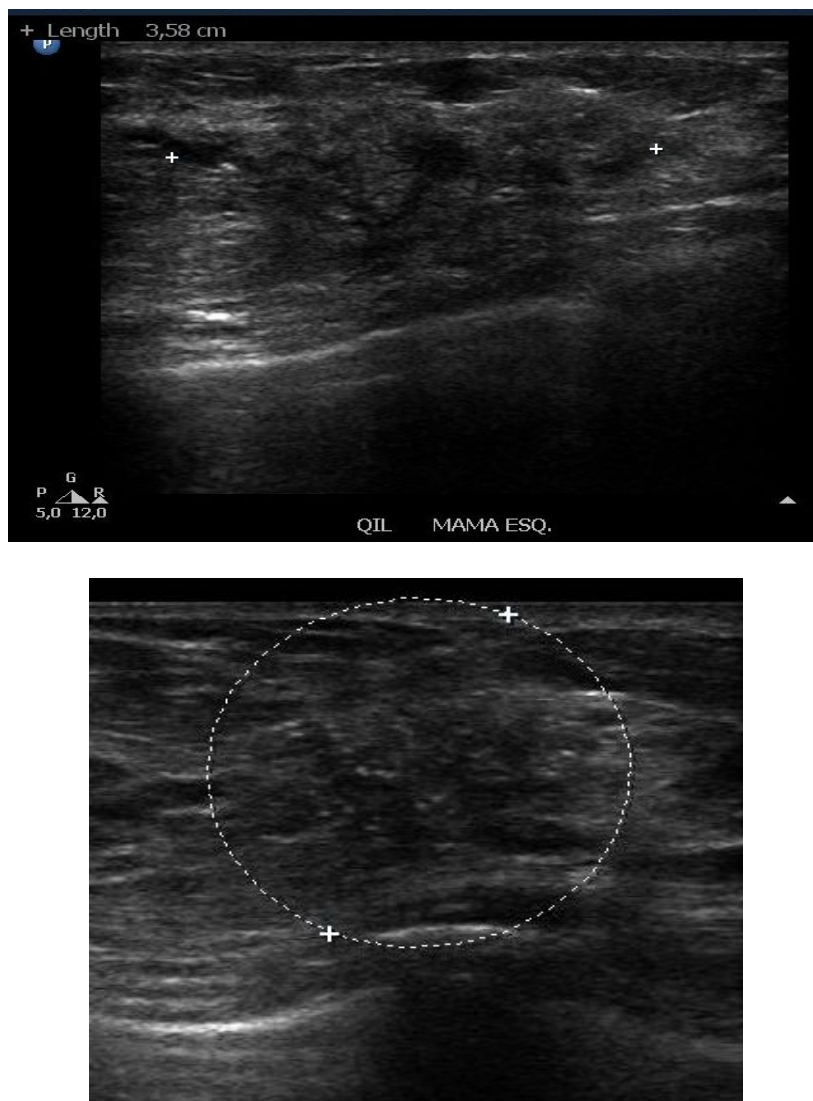


Figura 4 - US: área hipoeecogênica de limites mal definidos com focos hipereecogênicos em permeio.

Caso 04: Paciente 38 anos, nulípara com historia familiar positiva para câncer de mama em parente de 1º grau (mãe). Realizava rastreamento regular com exames de MMG e US, tendo realizado o último exame há 10 meses com resultados normais. Sentiu nodulação palpável na mama e procurou atendimento médico um mês após sintomas Tipo histológico

confirmado: CDI, GN 3, RE -, RP- HER2 -, imunofenótipo triplo negativo subtipo basaloide.

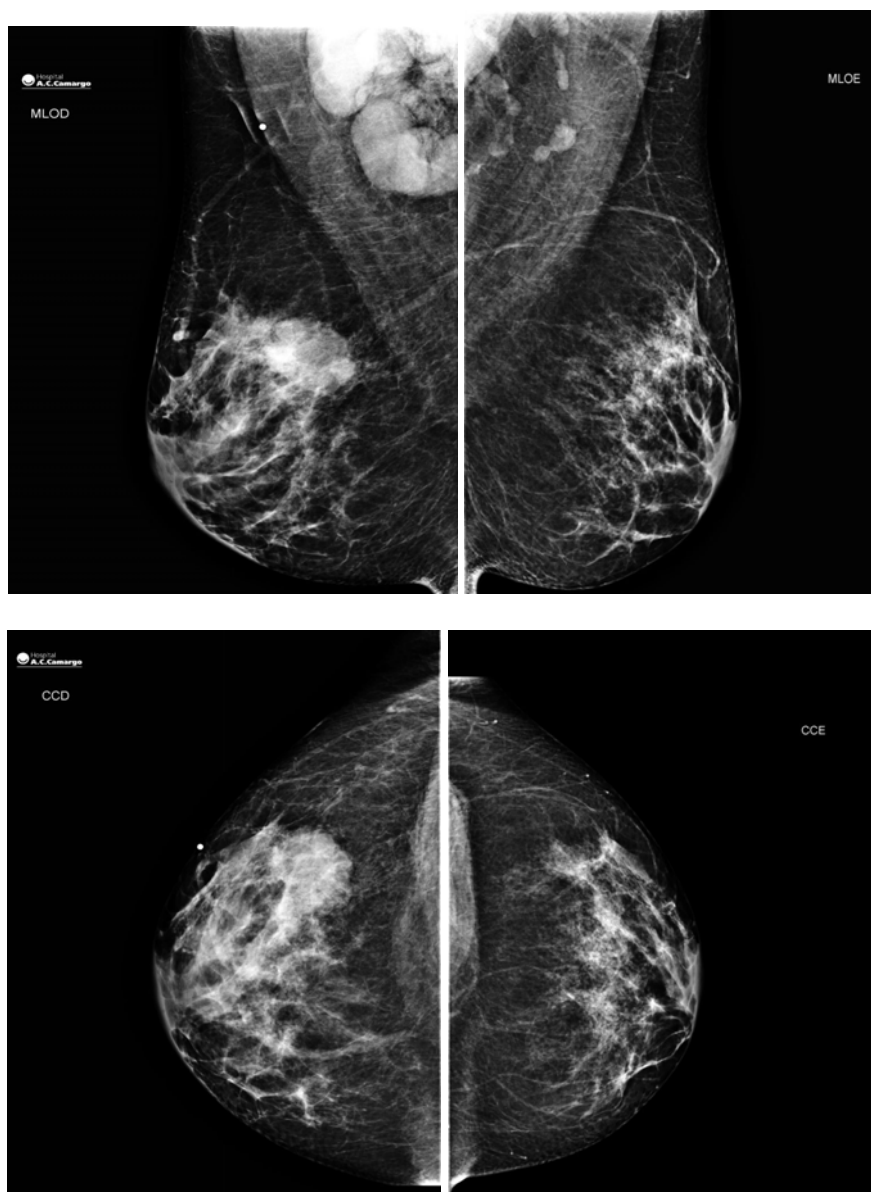


Figura 5 - MMG: Incidências MLO e CC: Nódulo de forma lobulada e contornos microlobulados no QSE da mama D associado a linfonodomegalias axilares.

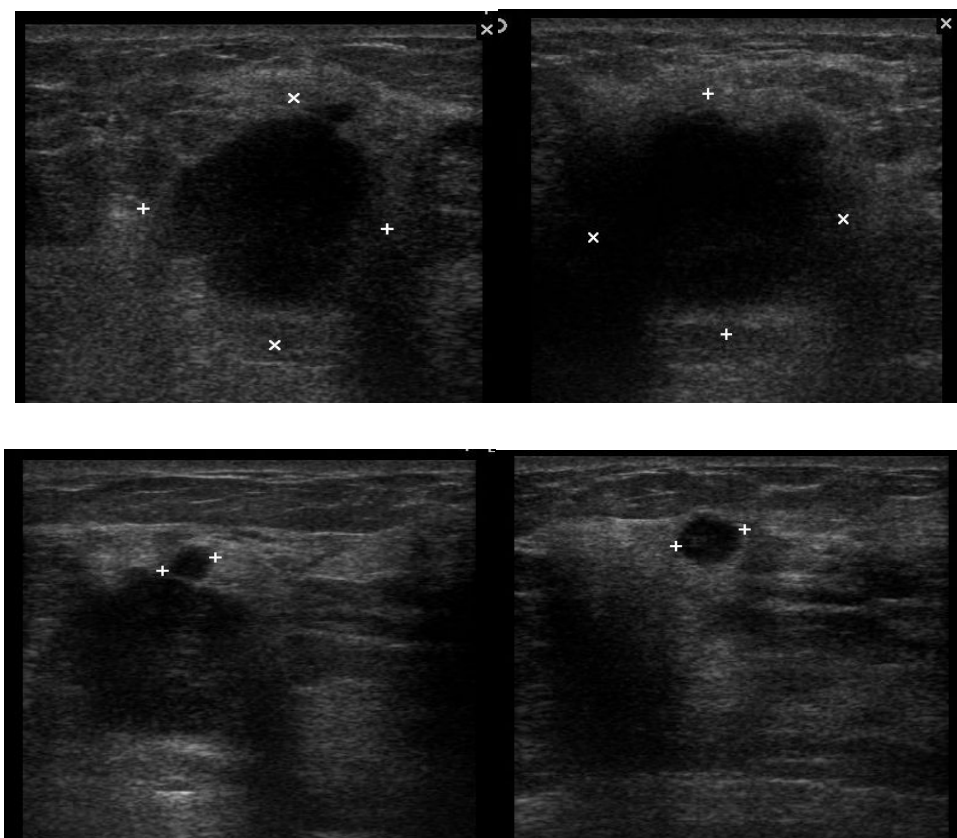


Figura 6 - US: nódulo hipoecogênico irregular com halo ecogênico periférico, associado a pequenos nódulos satélites regulares sugerindo multifocalidade.

c) Achados associados no ultrassom

Em relação aos achados associados encontrados ao ultrassom, o achado positivo mais comum a linfonodopatia (20%).

Tabela 15 - Achados associado no ultrassom

Achados associados (n=115)		
Ausentes	70	60,9
Edema	1	0,9
Linfonodopatia	23	20
Linfonodopatia e edema	1	0,9
Retração da pele, espessamento da pele e retração do mamilo	1	0,9
Espessamento da pele, edema e linfonodopatia	3	2,6

d) Classificação BI-RADS® ao ultrassom

Lesões de características suspeitas e altamente suspeitas representados pelas categorias 4 e 5 foram as mais encontradas na US e corresponderam a 63,1% das lesões. Em 13 pacientes (10,6%), foram visualizados achados ultrassonográficos positivos, mas com características que sugeriam lesões provavelmente benignas, classificadas como BIRADS 3. A categoria 6 foi utilizada em apenas uma paciente e representava lesão com diagnóstico histológico confirmado para malignidade após biópsia guiada por MMG.

Tabela 16 - Classificação segundo BI-RADS® das lesões mamárias evidenciadas nos exames ultrassonográficos, conforme relatórios originais.

BIRADS no exame ultrassonográfico (n=115)	n	%
Categoria 1	1	0,9
Categoria 2	3	2,6
Categoria 3	13	11,3
Categoria 4	63	54,8
Categoria 5	14	12,2
Categoria 6	1	0,9

4.3.3 Ressonância magnética

a) Detecção

O exame de RMM foi realizado por 105 pacientes, sendo positivo em 103 (98%). Em dois casos, os achados de exame foram negativos e correspondiam a grupamento de calcificações diagnosticadas apenas na MMG. Entre as pacientes que apresentaram tumores bilaterais, a ressonância caracterizou as duas lesões, nas duas pacientes.

b) Aspectos de imagem na ressonância magnética

Em relação às características morfológicas, as lesões do tipo massa foram as mais encontradas (n=67; 62,6%), seguidas pelas lesões do tipo não massa (n= 17;15,9%). Houve associação dos dois padrões em 19,6% dos casos (n= 21).

Nas lesões do tipo massa as de forma irregular (46,6%) e forma lobulada (43,2%) foram as predominantes. Em 8 casos (9,1%), as lesões do tipo massa apresentaram forma redonda ou oval. Em relação às margens, as lesões de margens irregulares (61,4%) e espiculadas (20,4%) foram as mais encontradas. Quanto ao padrão de captação interna, o realce heterogêneo (57,9%) prevaleceu. A curva cinética de realce mais encontrada foi a do tipo III, (39,8%) seguido pelo tipo II ou platô (23,8%).

Entre as lesões do tipo não massa, a distribuição ductal foi a morfologia mais encontrada (28,9%) e, quanto ao padrão interno de realce, o tipo heterogêneo foi o mais comum (52,6%), seguido pelo padrão homogêneo (18,4 %).

Tabela 17 - Aspectos de imagem das lesões encontradas na RM

Achados de RM (n=107)	n	%
Negativo	2	1,8
Realce tipo massa	67	62,6
Realce não massa	17	15,9
Presença dos dois padrões	21	19,6
Forma da lesão do tipo massa (n=88)	n	%
Redonda	3	3,4
Ovóide	5	5,7
Lobulada	38	43,2
Irregular	41	46,6
Margem da lesão do tipo massa (n=88)	n	%
Regular	8	9,1
Irregular	54	61,4
Espiculada	18	20,4
Padrão interno realce da lesão do tipo massa (n=88)	n	%
Homogêneo	11	12,5
Heterogêneo	51	57,9
Periférico	14	15,9
Heterogêneo e periférico	6	6,8
Heterogêneo, periférico e central	1	1,1
Curva de realce nas lesões tipo massa (total 60)	n	%
Ascendente (tipo I)	4	4,5
Platô (tipo II)	21	23,8
Wash out (tipo III)	35	39,8
Distribuição de realce tipo não massa (n=38)	n	%
Área focal	2	5,3
Realce linear	4	10,5
Realce ductal	11	28,9
Realce segmentar	5	13,1
Realce regional	5	13,1
Realce difuso	1	2,6
Realce focal e linear	1	2,6
Realce ductal e segmentar	5	13,1
Múltiplas áreas de realce	2	5,3
Padrão de Realce não massa (n=38)	n	%
Homogêneo	7	18,4
Heterogêneo	20	52,6
Agrupado	2	5,3
Pontilhado/puntiforme	1	2,6
Reticular/dendrítico	1	2,6

Tabela 18 - Correlação entre forma e margens das lesões tipo massa evidenciadas na Ressonância Magnética

Forma	Margem			total
	Regular	Irregular	Espiculada	
Redonda	1	1	1	3
Oval	0	3	2	5
Lobulada	7	25	2	34
Irregular	0	25	13	39
Total	8	54	18	80

- **Relato de casos relacionados aos achados na Ressonância Magnética**

Caso 05: Paciente 29 anos, sem antecedente familiar para câncer de mama, referiu nódulo palpável percebido há 5 meses. Exame de US revelou nódulo regular com áreas de degeneração cística (imagem não disponível). RM de mamas evidenciou massa com realce periférico e heterogêneo com áreas não captantes de contraste no interior, podendo corresponder a necrose, medindo cerca de 6,0 cm. Tipo de tumor: CDI GN 3, SBR 3, RE-, RP-, HER-

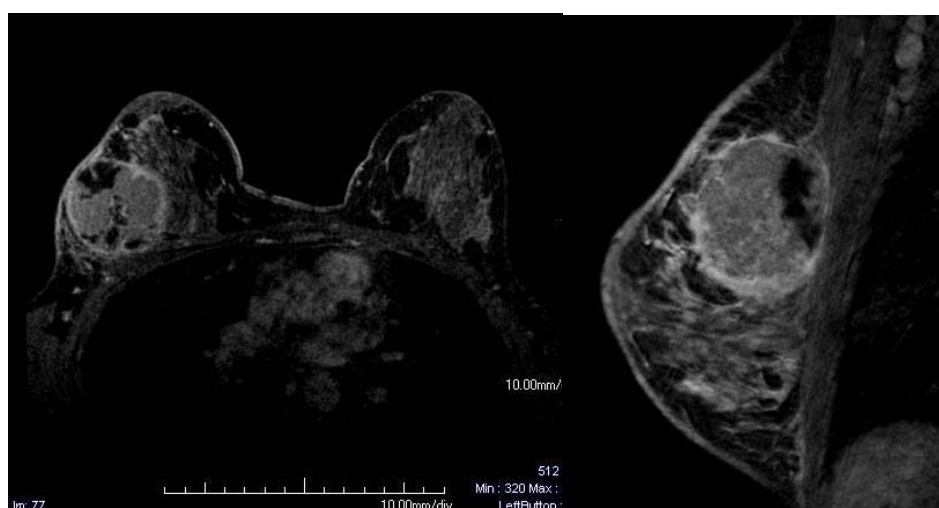


Figura 7 - RM de mamas em planos axial e sagital em sequência T1 pós contraste

Caso 06: Paciente 35 anos, secundigesta, primeiro parto aos 17 anos, negava uso de ACO. Historia familiar negativa para câncer de mama. Sentiu nódulo palpável que apresentou crescimento rápido, procurou atendimento medico em 2 meses, diagnosticada em estágio IIIc. Achados de exame: MMG: nódulo lobulado de limites definidos. US: nódulo lobulado, globoso de limites definidos e textura heterogênea. RM: realce tipo massa de forma lobulado e limites parcialmente definidos com captação heterogênea ao meio de contraste e hipocaptação central, podendo corresponder a necrose.

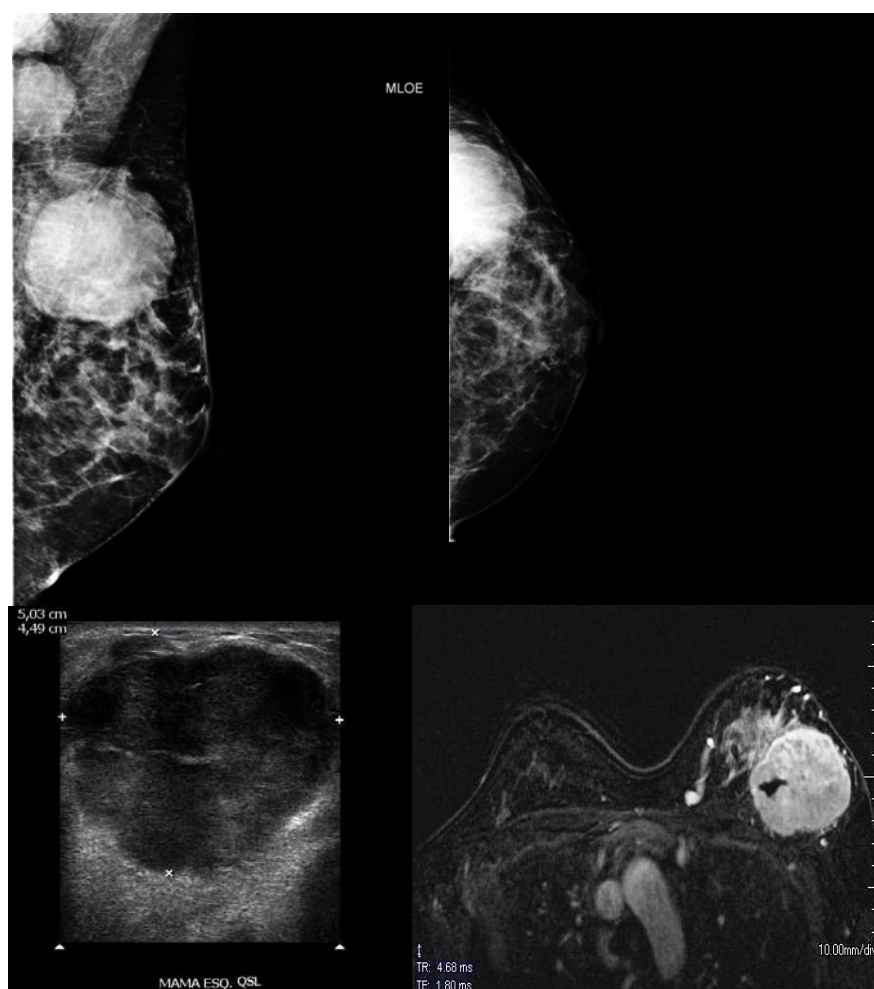


Figura 8 - MMG incidências MLO e CC, US e RM de mamas em plano axial pós gadolinio.

Caso 07: Paciente de 28 anos, nuligesta, menarca aos 12 anos, ACO por menos de 12 meses, história familiar negativa para câncer de mama. Referiu nódulo palpável há 3 meses. Nunca havia realizado exames de rastreamento. Achados de exame: MMG: mamas densas, área de distorção arquitetural na união dos quadrantes medias da mama esquerda com microcalcificações de permeio.

US revelou área hipoecogênica mal definida na mama esquerda. RMM confirmou presença de extensa área de realce não massa de padrão segmentar associado à nódulos parcialmente definidos. Tipo histológico: CDI, GN3, GH3, RE+, RP-, HER2 –

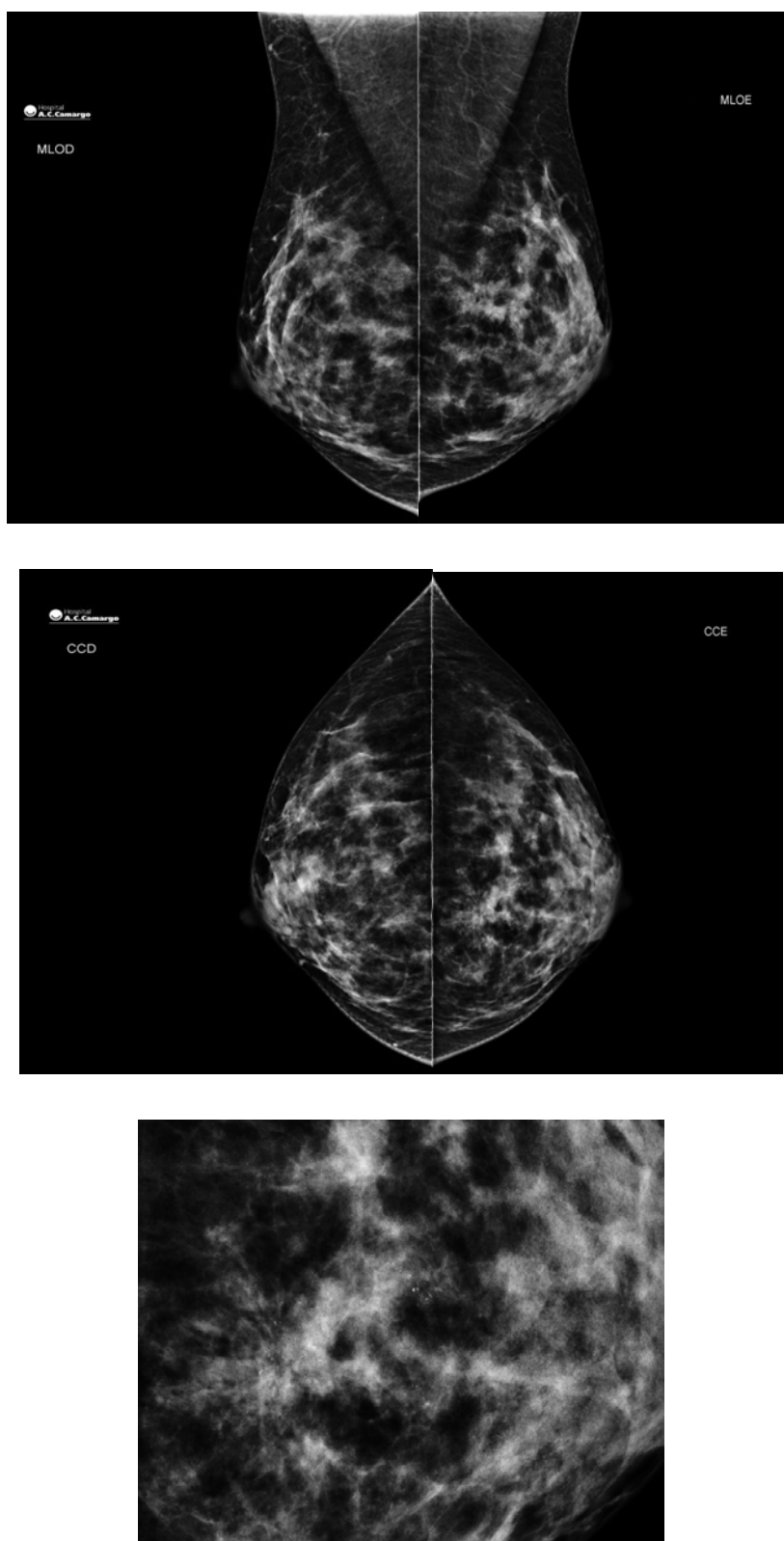


Figura 9 - MMG em incidências MLO e CC e ampliação



Figura 10 - US: área hipoeecogenica mal definida

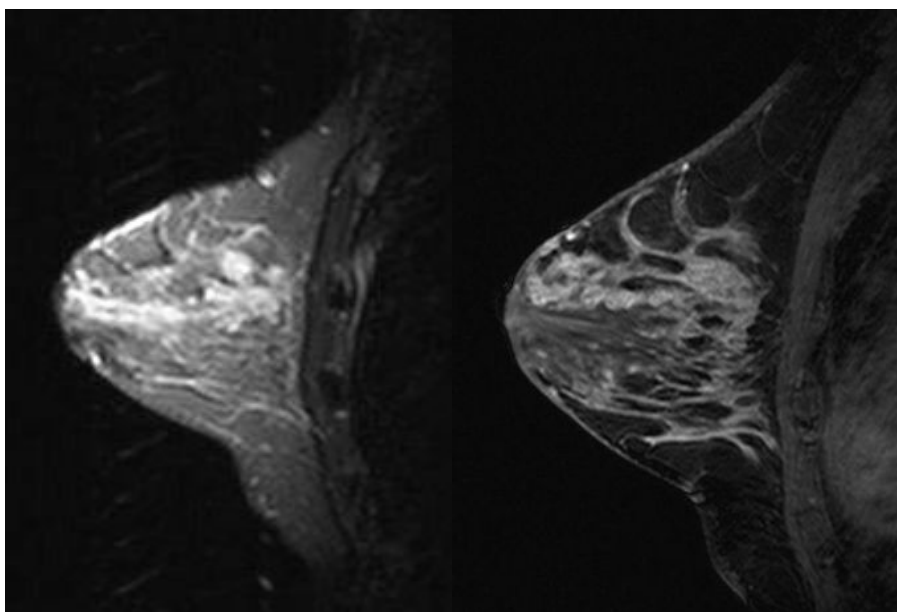


Figura 11 - RM de mamas em plano sagital, sequencia T2 evidenciando área segmentar com alto sinal e sequencia T1 pós gadolínio exibindo relace segmentar não massa.

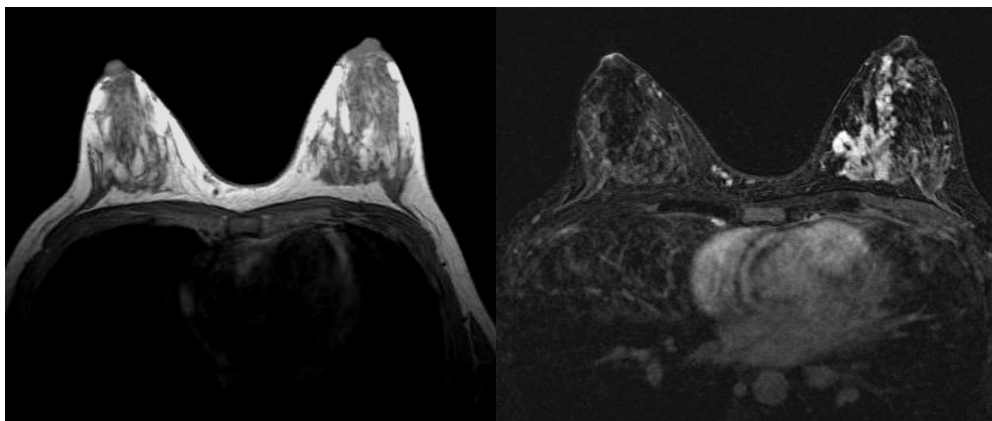


Figura 12 - RM de mamas em plano axial nas sequencias T1 sem contraste e T1 pós contraste com saturação de gordura, evidenciando tênue área de distorção do parênquima com realce segmentar pós contraste.

c) Achados associados na ressonância magnética

Entre os achados associados descritos na ressonância, a linfonodopatia foi o mais relevante, encontrada em 34,6% dos casos. Outros achados, como comprometimento da pele e envolvimento do complexoaréolo-papilar, também foram relevantes.

Tabela 19 - Achados associados na RM.

Achados Associados	n	%
Ausentes	52	48,6
Comprometimento da pele	16	14,9
Envolvimento do CAP	12	31,6
Comprometimento da musculatura peitoral ou parede torácica	6	15,8
Linfonodopatia	37	34,6

A RM foi realizada durante a avaliação de 15 entre as 18 lesões que apresentaram confirmação histopatológica de multifocalidade e sua interpretação foi correta ao sugerir 13 (86%) tumores multifocais. Em relação

às 16 lesões multicêntricas confirmadas na patologia, a RM foi realizada em todos os casos e sua avaliação foi correta ao sugerir 10 tumores multicêntricos (62 %).

d) Classificação BI-RADS® na ressonância magnética das mamas

Em relação à classificação BI-RADS®, em sua maioria as lesões foram consideradas como Categoria 6 (58%), correspondendo àquelas com a confirmação histológica para malignidade, já que grande parte dos exames de RMM foi solicitada para estadiamento de lesões malignas já diagnosticadas por outros métodos.

Os achados que representaram as categorias 4 e 5 (suspeitas e altamente suspeitas para malignidade) corresponderam a 30,8% dos casos (37 lesões).

Tabela 20 - Classificação,segundo BI-RADS®, das lesões mamárias evidenciadas na RMM conforme relatórios originais.

BIRADS- RM (n=107)	n	%
Categoria 2	2	1,9
Categoria 4	20	20,6
Categoria 5	17	15,9
Categoria 6	62	57,9
Desconhecido	4	3,7

4.4 CORRELAÇÕES ENTRE OS ACHADOS DE IMAGEM E FATORES HISTOLÓGICOS

Das 9 lesões não visualizadas na MMG, todas correspondiam a tumores invasivos. Todas as lesões *in situ* foram detectadas ao exame mamográfico e consideradas como achados suspeitos (categoria 4).

Dezenove tumores invasivos não mostravam características francamente suspeitas na MMG e foram classificados com categorias 0 e 3, segundo o BI-RADS®.

Tabela 21 - Correlação entre classificação BIRADS® e tipos de tumores na MMG.

BIRADS MMG	Tipo Histológico			
	CDI	CDIS	Outros tumores invasivos	total
0 e 3	13 (19)	0	6 (40)	19
1 e 2	7 (10)	0	1 (7)	8
4	26 (39)	9 (100)	6 (40)	41
5	21 (31)	0	2 (13)	23

Obs: Foram excluídas as lesões da categoria 6

No ultrassom, 13 lesões malignas invasivas foram classificadas com achados provavelmente benignos (categoria 3) e, dos 5 exames com achados negativos, 3 representavam carcinomas *in situ*.

Tabela 22 - Correlação entre classificação BIRADS® e tipos de tumores na US

Birads usg	Tipo Histológico			total
	CDI	CDIS	outros	
1+2	1 (1)	3 (60)	1 (6)	5
3	10 (14)	0	3 (18)	13
4	48 (66)	2 (40)	13 (76)	63
5	14 (19)	0	0	14

Obs : Foram excluídas as lesões da categoria 6

Na ressonância, todas as lesões invasivas foram caracterizadas como suspeitas e as duas lesões não visualizadas correspondiam a lesões *in situ*.

Tabela 23 - Correlação entre classificação BIRADS® e tipos de tumores na RM

Birads RM	Tipo Histológico			total
	CDI	CDIS	outros	
2	0	2 (50)	0	2
4	18 (56)	2 (50)	2 (40)	22
5	14 (44)	0	3 (60)	17

Obs: Foram excluídas as lesões da categoria 6

Ao estudar a correlação entre os imunofenótipos e a forma dos nódulos encontrados no ultrassom, observou-se que lesões de forma lobulada (44 %) foram mais comuns no subtipo triplo-negativo e que lesões irregulares foram mais comuns entre o grupo luminal B, no entanto sem significância estatística.

Tabela 24 - Correlação entre os imunofenótipos e forma dos nódulos encontrados na US

Forma na US	Imunofenótipo			
	Luminal A (n=14)	Luminal B (n=48)	HER 2 superexpresso (n=10)	Triplo- negativo (n=23)
Redonda ou oval	2(14,3)	2(4,2)	1(10)	5(21,8)
Lobulada	4(28,6)	8(16,6)	3(30)	11(47,8)
Irregular	8(57,1)	35(72,9)	6(60)	7(30,4)

Em relação à presença ou não de calcificações, observou-se que no subtipo HER2 superexpresso a presença de lesões com calcificações (70%) foi mais comum. Já o subtipo triplo-negativo foi aquele onde as lesões calcificadas foram menos comum (30%), no entanto sem significância estatística.

Tabela 25 - Correlação entre os imunofenótipos e a presença ou não de calcificações na MMG

Presença de calcificação	Imunofenótipo			
	Luminal A (n=13)	Luminal B (n=44)	HER 2 superexpresso (n=10)	Triplo- negativo (n=20)
Sim	6(46,1)	21(47,7)	7(70)	6(30)
Não	7(53,9)	23(52,3)	3(30)	14(70)

Em relação à presença de calcificações e associação com componente *in situ*, houve uma tendência de a presença de calcificações na MMG estar associada a maior número de tumores invasivos com componente *in situ* associado (55%), no entanto sem significância estatística.

Tabela 26 - Correlação entre a presença de calcificações na MMG e presença de componente *in situ*.

Calcificação	Componente in situ associado		total
	Não	sim	
Não	20 (59)	35 (45)	55
Sim	14 (41)	43 (55)	57

4.5 CONSIDERAÇÕES SOBRE A REALIZAÇÃO DE EXAMES DE IMAGEM PARA DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DE MAMA ENTRE AS PACIENTES JOVENS ESTUDADAS

Das 120 pacientes com idade abaixo de 40 anos estudadas, 57 (47,5%) referiram já ter realizado exame de imagem para detecção precoce do câncer de mama anteriormente ao diagnóstico do tumor maligno, quer seja US, MMG ou RM de mamas, realizadas para fins de rastreamento, mesmo que de forma não regular (Tabela 26).

Tabela 27 - Realização de exames de imagem preventivos da mama em pacientes jovens.

Exames de imagem da mama	n	(%)
Não realizou	55	45,8
Realizou	57	47,5
Desconhecido	8	6,7
Total	120	100

No grupo das 57 pacientes que realizaram “exames de rotina da mama” cerca de 60% (n= 34; 59,6%) negavam qualquer história familiar para câncer de mama, 17 (29,8%) tinham história familiar em parente de não

primeiro grau e apenas 8,7% tinham história familiar positiva para câncer de mama ou ovário em parente de 1º grau.

Das 120 mulheres estudadas, 89,1% não tinham critérios definitivos para iniciar rastreamento para câncer de mama antes dos 40 anos e, dessas, 47,5% (n=51) referiram já ter realizado exames de imagem da mama, ainda que de forma não regular.

Entre as 13 mulheres (10,8%) consideradas de alto risco para câncer de mama (n=13), o rastreamento regular estava sendo realizado por um pouco mais da metade das pacientes (n=7; 53,8%).

Num contexto geral, o ultrassom foi o método de imagem mais solicitado para a avaliação das mamas no grupo de pacientes jovens, usado como método único em 33,3 % dos casos.

Tabela 28 - Exames de imagem realizados para detecção precoce de câncer de mama em pacientes abaixo de 40 anos.

Exame de Imagem (n=57)	n	%
MMG	12	21
Ultrassom	19	33.3
MMG e Ultrassom	17	29,8
Ultrassom e Ressonância	1	1,7
Desconhecido	8	14

Ao se analisar o estadiamento clínico no que concerne à realização ou não de exames de imagem nesse grupo, percebe-se que, entre aquelas pacientes que realizavam “exames de rotina da mama”, 14 (24%) se beneficiaram do diagnóstico precoce (4 com estágio 0 e 10 em estágio I), enquanto no grupo que não realizava exames de imagem da mama, 6 (10%)

foram diagnosticadas em estágio I; no entanto, a associação dessas variáveis não apresentou significância estatística.

Tabela 29 - Correlação entre o estadiamento e realização de “exames de rotina” da mama em pacientes jovens.

Estadio	Realização de exame de rotina da mama em pacientes jovens		total
	Não	sim	
<i>in situ</i>	0	4 (7)	4
I	6 (11)	10 (18)	16
II	24 (44)	23 (40)	47
III	22 (40)	17 (30)	39
IV	3 (5)	3 (5)	6

$p = 0,23$

4.6 CONSIDERAÇÕES SOBRE REALIZAÇÃO DE EXAMES DE RASTREAMENTO MAMAS NAS PACIENTES DE ALTO RISCO ESTUDADAS

Das 120 pacientes estudadas, 13 (10,83%) apresentavam alto risco para câncer de mama. Dessas, 11 tinham história familiar positiva para câncer de mama ou ovário em parente de primeiro grau, uma tinha passado de irradiação torácica na adolescência para tratamento de linfoma e a última diagnóstico confirmado de mutação genética (Síndrome de Li-Fraumeni).

No grupo das treze pacientes que apresentavam alto risco para câncer, sete (53,8%) participavam de programas de rastreamento para detecção precoce do câncer de mama, e o tempo médio de realização do último exame, anteriormente ao diagnóstico da lesão maligna, havia sido de

4,4 meses. Das 7 pacientes que realizavam rastreamento, 4 (57%) foram diagnosticadas em fase sintomática da doença e 3 (42%) expressavam doença localmente avançada.

Entre as pacientes de alto risco, os exames de imagem mais realizados para prevenção do câncer de mama foram a associação de US e MMG. Somente uma paciente realizou ressonância magnética durante o rastreamento de alto risco.

5 DISCUSSÃO

Este estudo traz uma análise descritiva dos aspectos de imagem do câncer de mama diagnosticado em mulheres com idade inferior a 40 anos em pesquisa realizada dentro de um centro de referência nacional em ensino, diagnóstico e tratamento do câncer.

Algumas das limitações do presente estudo estão relacionadas com seu desenho clínico. Trata-se de estudo retrospectivo, baseado em investigação não padronizada, envolvendo informações recuperadas de prontuários médicos e de relatórios originais de exames de imagens por vezes realizados em outros centros diagnóstico. Assim, foi inevitável a não recuperação de alguns dados que poderiam ser relevantes nos resultados.

O diagnóstico da neoplasia maligna da mama em mulheres com idade abaixo de 40 anos é diferente e, por vezes, mais difícil do que o realizado em mulheres mais velhas, porque nesse grupo as lesões malignas são menos comuns, de mais difícil detecção e mais facilmente podem ser interpretadas como lesões benignas, que predominam nesta faixa etária.

Em relação aos aspectos clínicos, foi observado que as jovens pacientes diagnosticadas com câncer de mama tinham média de idade inferior a 35 anos, menarca em torno de 12 anos, 57 % referiram pelo menos uma gestação, tendo 63,7% amamentado em média 13 meses. Apenas 9,0 % tinham história familiar positiva para câncer de mama ou ovário em parente de 1º grau, e 3 pacientes referiram passado oncológico positivo. Em

contrapartida, o uso de ACO foi referido por mais de 70 % da amostra, com um tempo médio de uso de aproximadamente 9 anos.

Com exceção do uso de anticoncepcional, considerado como fator capaz de aumentar de 1.07 a 1.2 o risco relativo para câncer de mama (CLEMONS e GOSS 2001), e das pacientes consideradas de alto risco, os demais aspectos clínicos evidenciados nesse grupo, de uma forma geral, não chamam atenção para outros fatores de risco.

Entre as pacientes estudadas, 75,6 % apresentaram sintomas ao diagnóstico, sendo o mais comum a percepção de nódulo palpável, detectado pelo auto-exame, como também foi relatado em outros estudos (FOXCROFT et al. 2004; DI NUBILA et al. 2006; SAMPHAO et al. 2009). O tempo médio entre o aparecimento das queixas e o diagnóstico clínico da doença foi de 6 meses. Durante avaliação clínica realizada no serviço de referência 89,2 % apresentavam achados positivos ao exame físico, sendo evidenciadas lesões com tamanho médio à palpação de até 44 mm, associadas a linfonodos palpáveis em cerca de 50 % da amostra. Além disso, foi evidenciado o fato de que metade das pacientes com fatores de risco importantes não realizavam rastreamento antes do diagnóstico, enquanto outras, mesmo sem indicações formais para iniciar rastreamento referiram já ter realizado exames de imagem para prevenção do câncer de mama, ainda que de forma não regular. Essa realidade reflete as deficiências no cumprimento das recomendações de triagem para essa faixa etária.

Os aspectos relacionados à triagem clínica, aliados à complementação diagnóstica por meio dos exames de imagem, são os pontos-chave do diagnóstico das alterações mamárias. Dessa forma, tanto a MMG, quanto a US e, ainda, a RMM desempenharam importante papel na detecção e caracterização das lesões.

A abordagem sobre os aspectos de imagem das lesões malignas da mama diagnosticadas em pacientes jovens já foi referida na literatura, sendo geralmente descritos seus achados na MMG e US (MEYER et al. 1983; SHAW DE PAREDES et al. 1990; JEFFRIES e ADLER 1990; GILLES et al. 1995; ZADELIS e HOUSSAMI 2003, FOXCROFT et al. 2004; DI NUBILA et al. 2006). Não se tem, no entanto, conhecimento de estudos que discutiram, em pacientes jovens, além dos padrões encontrados nos dois métodos convencionais (MMG e US), aqueles evidenciados na RMM, um método relativamente mais novo, cujos critérios diagnósticos são baseados não apenas em aspectos morfológicos, como também em características funcionais.

O uso da MMG para o diagnóstico de lesões em mulheres abaixo de 40 anos continua controverso, visto que o padrão denso do parênquima mamário, notoriamente, pode obscurecer lesões, e o método, se usado de forma inadvertida, pode estar associado a risco de carcinogênese pela exposição à radiação. Dessa forma, para as mulheres abaixo de 40 anos, não classificadas como de alto risco, nenhuma organização médica recomenda o rastreamento mamográfico, pois, nesse grupo, a frequência de tumor é baixa (menor do que 1 caso/1.000 mulheres), a MMG apresenta

menor sensibilidade e o parênquima maior radiosensibilidade (HUMPHREY et al. 2002; CHALA et al. 2011; URBAN et al. 2012). Em pacientes de alto risco ou naquelas pacientes com alterações clínicas, no entanto, o uso da MMG é imprescindível.

Alguns estudos relacionaram a composição do parênquima mamário com as taxas de detecção de lesões malignas em mamas jovens. A frequência de mamas com parênquima predominantemente denso variou de 32 a 87,2 % e as taxas de detecção das lesões malignas na MMG de 50 a 90 % (MEYER et al. 1983; SHAW DE PAREDES et al. 1990; JEFFRIES e ADLER 1990; BASSET et al. 1991; GILLES et al. 1995; ZADELIS e HOUSSAMI 2003; FOXCROFT et al. 2004; DI NUBILA et al. 2006). Além de uma sensibilidade relativamente baixa, traduzida pela presença de resultados falso-negativos em alguns desses trabalhos, outro dado importante também evidenciado nesse grupo foi a detecção de 15 a 20 % de lesões malignas com aparência mamográfica benigna, caracterizadas geralmente por opacidades bem definidas (MEYER et al. 1983; JEFFRIES e ADLER 1990; GILLES et al. 1995; FOXCROFT et al. 2004).

No estudo atual, 112 pacientes realizaram o exame de MMG. Mamas heterogeneamente densas ou extremamente densas foram encontradas em 65,1% dos exames e a MMG demonstrou alteração em 92,1 % dos casos. Nove lesões malignas (7,9 %) não foram evidenciadas na MMG, 6 das quais em mamas com padrão denso confirmado.

É preciso ressaltar o fato de que, na maioria das pacientes, as lesões mamárias eram clinicamente palpáveis, mas isso não diminui a importância

do uso da MMG, que foi capaz de contribuir com informações essenciais neste grupo de pacientes, como na caracterização de calcificações, visualizadas no estudo atual em até 45,6 % dos exames. A presença de calcificações representou ainda achado isolado em cerca de 16 % dos casos.

Em relação à morfologia das calcificações evidenciadas, houve um predomínio dos tipos com morfologia e distribuição suspeitas, incluindo as pleomórficas (n=21; 40,4%), seguido por calcificações grosseiramente heterogêneas (19,2%), amorfas (13,5%) e lineares (5,8%), a maioria distribuída de forma agrupada (n=25; 48,1%), seguindo-se o padrão segmentar em 26,9 % e a distribuição regional em 5,8 %.

Esses dados estão de acordo com alguns outros estudos publicados na literatura, que também confirmaram a importância do uso da MMG no grupo de mulheres jovens, nos quais a presença de calcificações suspeitas foi evidenciada em cerca de 38, 42 e 57% dos exames (ZADELIS e HOUSSAMI 2003; FOXCROFT et al. 2004; DI NUBILA et al. 2006). Assim como no estudo atual, a presença de calcificações foi o achado dominante em dois deles (ZADELIS e HOUSSAMI 2003; FOXCROFT et al. 2004). Para DI NUBILA et al. (2006), a presença de calcificações foi o segundo achado mais comum, sendo a evidência de nódulo ou massa o achado mais representativo, correspondendo a 53,2 % dos casos.

Na mamografia o achado do tipo nódulo ou massa foi o segundo tipo de apresentação mais comum das lesões malignas encontradas no grupo estudado atualmente, representando 44,7% dos casos (51 lesões). O nódulo

foi encontrado isoladamente em 27 casos (23,7%) e associado a outros comemorativos, como calcificações e distorção, em 21(18,4%) e 3(2,1%) casos, respectivamente.

Nódulos com características suspeitas, como forma irregular (44,2%) e margem espiculadas (29,4 %) foram as apresentações mais comuns na MMG; no entanto, 13 (25,5%) dos 51 nódulos diagnosticados exibiram forma redonda, oval ou lobulada. Entre esses, seis nódulos (11,7%), foram caracterizados como lesões de aspecto provavelmente benigno e as outras 7 lesões (13,8 %), apesar de apresentarem morfologia benigna, passaram a ser consideradas suspeitas pela presença de calcificações associadas visualizadas na MMG. Outros padrões isolados encontrados no exame mamográfico, na pesquisa atual, foram representados por assimetria focal (14,9%), distorção arquitetural (2,6 %) e assimetria global (0,9%).

A alteração detectada nos achados mamográficos foi caracterizada como suspeita ou altamente suspeita em 56,2 % dos exames. Uma maior dificuldade de detecção de lesões mamográficas suspeitas em mamas jovens foi caracterizada por FOXCROFT et al. (2004), que comparando a proporção de lesões malignas que foram consideradas suspeitas na MMG entre um grupo de pacientes com idade maior que 40 anos (88,8 %) e outro menor de 40 anos (52,8 %), encontraram em uma proporção significativa maior número de lesões consideradas suspeitas no grupo maior de 40 anos ($p < 0,01$).

De uma forma geral, a MMG é a primeira técnica de imagem indicada para avaliar a maioria das alterações clínicas mamárias em mulheres acima

de 40 anos, mas o seu uso rotineiro como primeira modalidade de exame em pacientes mais jovens não representa um consenso. O estudo atual corrobora os dados da literatura e confirma a importância da realização da MMG nesse grupo de pacientes, já que esse método pode detectar especialmente a presença de calcificações suspeitas, que algumas vezes podem estar associadas a nódulos de morfologia benigna, os quais poderiam ter seu diagnóstico retardado se fossem diagnosticados por ultrassom, isoladamente. Além disso, lesões vistas somente pela MMG, como as microcalcificações, podem ainda representar o único achado suspeito, e, caso a MMG não fosse realizada, a lesão poderia não ser diagnosticada.

No estudo atual, foi evidenciado que a US foi o primeiro método de imagem mais solicitado na avaliação das mamas em pacientes abaixo de 40 anos, independente da presença ou não de queixas clínicas. A MMG, quando solicitada, geralmente era realizada após a avaliação inicial pelo ultrassom. Dessa forma, foi caracterizada uma inversão do que normalmente se faz na avaliação de pacientes acima de 40 anos, onde o ultrassom geralmente é utilizado como um método complementar à MMG. Nesse estudo, a sensibilidade do ultrassom em evidenciar alterações em mamas jovens foi apenas discretamente mais alta (96,5%) do que a da MMG (92,2%).

ZADELIS e HOUSSAMI (2003), relataram sensibilidade de 84% na detecção de lesões ao ultrassom, em comparação com 76% encontradas na MMG, enquanto DI NUBILA et al. (2006), também encontraram apenas uma

sensibilidade ligeiramente superior do ultrassom em relação à MMG (88,7% vs 84,9%).

A análise dos exames ultrassonográficos no estudo atual mostrou que a maioria dos achados foi classificada com lesões nodulares sólidas (n= 109, 94,8%). Os nódulos diagnosticados estiveram associados em alguns casos a outros achados, como presença de focos hiperecogênicos em permeio, sugerindo microcalcificações no seu interior (13%) e distorção arquitetural (3,5%). Outro achado interessante foi a presença de nódulos satélites, no mesmo quadrante ou em quadrantes diferentes, visualizados em 20 casos (17,4%), o que poderia sugerir presença de multifocalidade/multicentricidade. A associação entre os nódulos e os demais achados citados anteriormente aumentava o grau de suspeição relacionado às lesões inicialmente diagnosticadas, especialmente se estas não expressavam características morfológicas francamente suspeitas.

O ultrassom também mostrou um papel fundamental na detecção de seis pequenos nódulos com maior diâmetro entre 5 e 9 mm; 5 deles (83,3 %) considerados suspeitos por apresentarem forma irregular, os quais puderam ser mais bem caracterizados pelo estudo em aparelhos de alta resolução, realizados por profissionais experientes no estudo das mamas.

No concernente à classificação BI-RADS® ultrassonográfica no momento do diagnóstico, as lesões de características suspeitas e altamente suspeitas, representadas pelas categorias 4 (54,8%) e 5 (12,2 %), foram as mais encontradas. Em 13 pacientes (10,6%), os achados ultrassonográficos visualizados foram classificados como lesões provavelmente benignas

(categoria 3); no entanto, se considerarmos as características morfológicas das lesões apenas quanto à sua forma, um número maior de lesões poderia ter sido inicialmente classificado como lesões provavelmente benignas, já que nódulos redondos ou ovais representaram 10 % dos casos e aqueles com forma lobulada, 24,7 %. Em relação às margens, cerca de 25,7% das lesões apresentaram margens circunscritas. No grupo onde a orientação foi descrita, mais da metade (53,3 %) demonstrou maior eixo paralelo à pele e em relação à presença ou não de fenômeno acústico posterior, aqueles sem sombra ou reforço acústico foram os mais comuns. A presença dessas características sugestivas de benignidade poderia simular a apresentação imagiológica dos fibroadenomas, principal tipo de lesão sólida encontrada nessa faixa etária, podendo por vezes levar a atrasos no diagnóstico histológico. Dessa forma, percebe-se ainda mais a importância da associação entre os métodos, especialmente o uso da MMG que pode contribuir com informações essenciais para melhor caracterização das lesões vistas inicialmente pelo ultrassom.

Características por vezes sutis dos nódulos evidenciados na US devem ser valorizadas, para se evitar diagnósticos equivocados. A presença de angulações, por exemplo, por vezes pode ser confundida com macrolobulações (característica geralmente benigna). Já o padrão ecotextural pode, com frequência, facilitar a caracterização de lesões suspeitas. Lesões tipicamente benignas geralmente são representadas por nódulos com padrão ecotextural homogêneo, já os nódulos malignos podem mais facilmente se apresentar como lesões de textura heterogênea, assim

como foi representado no estudo atual, onde as lesões com ecotextura heterogênea representaram 47% dos casos.

Dessa forma, vê-se que, apesar de cerca de 10% dos cânceres diagnosticadas através da US terem sido classificadas como lesões de aspecto provavelmente benigno, um total relativamente maior de nódulos diagnosticados não apresentou aspectos francamente suspeitos e provavelmente foram esses classificados como lesões suspeitas (categoria 4) por serem palpáveis.

No estudo realizado por FOXCROFT et al. (2004), em 92,2 % dos casos, uma anormalidade estava presente ao ultrassom e na MMG em 72 %. Das anormalidades visualizadas no ultrassom, 74,5 % foram consideradas suspeitas, mas, em relação às características morfológicas, dados semelhantes aos atuais foram encontrados. Lesões de forma oval representaram 24 %, e redondas 12 % dos casos; em relação às margens, 23 % foram circunscritas e, quanto ao eixo, 66,7 % eram paralelas à pele. Entre as lesões encontradas por FOXFROCT et al. (2004), 6,6 % tinham a aparência ultrassonográfica típica de fibroadenoma.

No estudo atual, 17,2 % dos tumores foram diagnosticados em estágio inicial (3,3 % lesões *in situ* e 14,2 % em estágio I) e, para isso, o papel da MMG, especialmente na detecção de calcificações e do ultrassom, em particular, na detecção de lesões menores do que 10 mm, foi imprescindível. Dessa forma, vê-se que a US ainda representa o principal método adjunto da MMG e do exame físico na detecção e no diagnóstico das doenças mamárias (BASSET e KIM 2001) e continua muito utilizado na

prática clínica no Brasil. A limitação da US em detectar microcalcificações, no entanto, principal forma de apresentação dos carcinomas ductais *in situ*, é particularmente importante. Sua utilização como método inicial na avaliação de mamas jovens deve ser feita com cautela, principalmente se for utilizado naquelas pacientes com alterações palpáveis ou outros sintomas. Se realizada para fins de rastreamento em pacientes de alto risco, a US não deve ser utilizada como uma alternativa a MMG e sim como método complementar. A utilidade da US como método de rastreamento em pacientes assintomáticas, com MMG negativa, já foi confirmada na literatura, sendo demonstrado aumento em até 42% na detecção do câncer de mama em pacientes com mamas densas (KOLB et al. 2002).

O ultrassom pode ainda ter seu uso indicado como alternativa diagnóstica no rastreamento do câncer de mama em mulheres com alto risco, que não podem ter acesso à RMM, situação que muitas vezes pode ser evidenciada no nosso país, como foi visto no estudo atual, sendo evidenciado que a RMM foi subutilizada para fins de rastreamento nas pacientes de alto risco, apesar de seu uso estar indicado e ser amplamente defendido na literatura internacional (KUHL et al. 2005; MORRIS et al. 2011). Isso pode refletir o perfil da saúde no Brasil, onde exames como a RMM, considerados mais complexos e de alto custo, ainda não se encontram tão acessíveis para a população em geral.

Na pesquisa atual, o exame de RMM foi realizado por 105 entre as 120 pacientes estudadas, sendo positivo em 103 (98%). Os dois casos negativos correspondiam a grupamento de calcificações diagnosticadas

apenas na MMG. O exame de RMM foi realizado, na maioria dos casos, para estadiamento de lesões com diagnóstico histopatológico já confirmado para malignidade, tendo apenas uma paciente de alto risco realizado o exame para fins de rastreamento.

As lesões do tipo massa foram as mais encontradas (62,6%), no estudo por RMM, seguidas pelas lesões do tipo não massa (15,9%), e associação dos dois padrões, em 19,6% dos casos.

Apesar das lesões do tipo massa com forma irregular representarem a maioria dos achados, aquelas com forma lobulada também tiveram importante representação (43,2%). Lesões do tipo massa que exibiram forma redonda ou oval foram evidenciadas em 9,1% dos casos. Em relação às margens, mais de 80 % das lesões foram classificadas como irregulares (61,4%) e espiculadas (20,4%). No pertinente ao padrão de captação interna, o realce heterogêneo prevaleceu (57,9%). A curva cinética de realce mais encontrada foi a do tipo III ou *washout* (39,8%), que representa a forma com maior VPP para malignidade e, segundo KUHL et al. (1999) esteve presente em 87 % das lesões malignas. O tipo II ou platô foi caracterizado em 23,8% dos casos, e também representa para alguns autores um achado suspeito, relacionado a 64 % das lesões malignas (KUHL et al. 1999). Lesões com curva cinética do tipo I (ascendente), relacionadas a benignidade, segundo KUHL et al. (1999) em até 94 % dos casos, foram encontradas em apenas 4,5 % das lesões malignas no estudo atual.

Entre as lesões do tipo não massa, a morfologia mais encontrada foi a distribuição do tipo ductal (28,9%), seguida pelo tipo segmentar (13,1 %) e

da associação desses dois padrões (13,1%). Consoante LIBERMAN et al. (2003), o VPP para malignidade das lesões ductais foi 26%, representado principalmente pelo CDIS (20%) e CDI associado a CDIS (6%). No estudo atual, o padrão ductal representou principalmente o CDI, que esteve associado a componente ductal *in situ* em cerca de 80 % dos casos. O padrão de distribuição regional representou 13,1 % dos casos, e pode ser evidenciado em lesões extensas, geralmente maiores do que 50 mm, sendo 2 casos de CDIS puro e 3 casos de tumores com pequeno componente invasivo (até 5 mm) associados a componente *in situ* extenso.

Quanto ao padrão interno de realce das lesões não massa, o tipo heterogêneo foi o mais comum (52,6%). Apesar de o padrão homogêneo ser mais encontrado em lesões não massa benignas, no estudo atual, correspondeu a 18,4 % das lesões malignas e sua correlação anatomopatológica representou lesões invasivas em 87%, sendo em sua maioria associadas a componente *in situ* (87%). O padrão interno de realce homogêneo mostrou morfologia de distribuição ductal ou segmentar (apresentações mais suspeitas) em até 50 % dos casos. Apresentações como menor especificidade para malignidade, no entanto, como o realce não massa com padrão homogêneo e distribuição regional, evidenciado em 37,5 % dos casos, e o realce não massa com padrão homogêneo e distribuição focal, caracterizado 12,5 % dos casos, também foram importantes. Dessa forma, vale ressaltar que, apesar de um método com ótima sensibilidade diagnóstica a especificidade da RMM pode ser baixa. Assim, os achados de RMM não devem ser interpretados de modo isolado, pois é sempre

necessário realizar associações com dados clínicos e dos demais exames de imagem, como MMG e US, para se evitar interpretações equivocadas.

Entre os três métodos de imagem estudados, a RMM foi a que melhor representou a extensão da lesão na mama afetada, sendo um importante instrumento na detecção de lesões multifocais e multicêntricas, além de indicar maior número de achados associados, como linfonodomegalias, evidências de comprometimento da pele ou da parede torácica e envolvimento do complexo areolo-papilar, desempenhando um importante papel no estadiamento locorregional do câncer da mama e no seu planejamento terapêutico.

No que concerne à detecção de lesões multifocais e multicêntricas, no estudo atual, a MMG esteve correta ao sugerir 17,6 % dos tumores multifocais e 22 % dos tumores multicêntricos. A US sugeriu 60% das lesões confirmadas histologicamente como tumores multifocais e 46 % dos tumores multicêntricos. Já a RMM exibiu melhor desempenho e foi correta ao sugerir 86 % dos tumores multifocais e 62 % tumores multicêntricos confirmados histologicamente.

SARDANELLI et al. (2004), ao compararem a eficácia entre a MMG e a RMM em detectar lesões multifocais e multicentricas, num grupo de 99 pacientes candidatas à mastectomia, tendo como padrão-ouro a estudo anatomopatológico completo da mama excisada com cortes de 5 mm, evidenciaram que a RMM foi mais sensível (81%) em relação à MMG (60 %) na detecção de focos adicionais em mamas não gordurosas ($p < 0,001$). Em mamas gordurosas, os resultados não apontaram diferença estatística.

Dessa forma, foi sugerido o uso da RMM no planejamento terapêutico em pacientes com um padrão de mama não gordurosa(aquelas com tecido fibroglandular esparso, heterogêneamente densas ou extremamente densas), tipo mais encontrado em pacientes jovens. Isso reforça a importância do método no estudo desse grupo específico, especialmente naquelas pacientes jovens de alto risco. KUHL et al. (2010), no estudo EVA, mostraram que a sensibilidade para a detecção do câncer de mama, em pacientes de alto risco, foi de 33%, 37% e 92%, respectivamente, para MMG,US e RMM, com especificidade de 98% para cada um dos métodos.

Em relação aos tipos histológicos, 116 tumores apresentaram componente invasivo (95%). Foram diagnosticados 5 CDIS e um caso de Doença de Paget do mamilo. O tipo histológico mais encontrado foi o CDI-SOE, representando 73,8 %. Outros tumores invasivos de tipos especiais, incluídos o carcinoma lobular, tubular, mucinoso, medular, cribriforme, adenóide cístico, metaplásico, micropapilar, papilífero, tubulolobular e apócrino, que corresponderam a 18% dos casos. Não houve diferença significativa quanto à distribuição dos tipos histológicos invasivos no grupo mais jovem em relação ao encontrado na literatura em geral, onde o CDI-SOE geralmente representa 75 % dos casos e os tumores tipos especiais de 15 a 25 % (CARVALHO 2007).

Segundo a literatura, a apresentação anatomopatológica dos carcinomas mamários em mulheres jovens, comumente, está relacionada a pior prognóstico (EL SAGHIR et al. 2006; WEIGELT et al. 2008). Os tumores são mais frequentemente pouco diferenciados e podem apresentar maiores

taxas de embolização vascular e linfática (ANDERS et al. 2008). Isso também foi verificado no estudo atual, onde a maioria dos tumores exibiu grau nuclear alto e elevadas taxas proliferativas, associado a importante comprometimento linfonodal.

MARTINS et al. (2009) estudando o câncer de mama em mulheres em geral, a partir do Registro de Base Populacional da Cidade de Goiânia, no período de 1989-2003 evidenciaram que 20% dos tumores apresentavam comprometimento linfonodal e aproximadamente 10% dos casos eram diagnosticados com metástases à distância. No estudo atual 36,9 % da amostra apresentou comprometimento linfonodal confirmado histologicamente, 6,7 % metástases à distância e, em relação ao estadiamento locorregional quase 40 % dos tumores foram considerados localmente avançados.

Ao analisar os demais indicadores anatomopatológicos e imunoistoquímicos relacionados ao comportamento biológico do carcinoma mamário nas mulheres estudadas, observou-se que o fenótipo triplo-negativo foi evidenciado em 20,2 %, sendo 18,4 % do tipo basaloide. Segundo a literatura, o subtipo basaloide se apresenta, em geral, como lesões com contornos macroscópicos circunscritos, alto grau histológico, necrose extensa e alta atividade proliferativa, o que indica comportamento de maior agressividade (LIVASY et al. 2006).

No grupo de mulheres jovens, embora o tipo molecular luminal seja ainda o mais frequente, a fração dos tumores não hormônio-sensíveis, tanto o grupo HER2 quanto o triplo-negativo, é maior. Em estudo publicado no

Brasil, foi encontrado um percentual de 27,1 % do perfil triplo-negativo em pacientes com até 35 anos, e de 17,6 % em pacientes acima de 60 anos (BACCHI et al. 2009). Isso pode refletir nas formas de apresentação dessas lesões aos métodos de imagem, onde lesões malignas macroscopicamente lobuladas ou circunscritas por vezes podem parecer menos suspeitas nos exames de imagem convencionais com MMG e US, onde as características morfológicas são mais importantes. Por se tratarem, porém, de lesões com alta atividade metabólica e proliferativa, a utilização da RMM beneficia o estudo da imagem pela possibilidade de caracterizar outros achados capazes de aumentar o grau de suspeição da lesão, como o padrão de realce e o estudo cinético, já que o método pode analisar também critérios funcionais.

Em suma, é sabido que os benefícios da detecção precoce do câncer de mama são inúmeros e incluem redução da mortalidade e aumento das opções terapêuticas, proporcionando para as pacientes maior sobrevida livre de doença.

O diagnóstico precoce do câncer de mama em mulheres jovens, no entanto, permanece desafiante, e estratégias mais eficazes para a detecção da doença são cada vez mais necessárias, visto que o número de mulheres diagnosticadas com câncer de mama na pré-menopausa está aumentando em todo o mundo.

Dessa forma, dados clínicos associados à utilização sensata e por mãos experientes dos métodos de diagnóstico por imagem da mama podem melhorar as taxas de detecção dessas lesões, evitando-se atrasos no

diagnóstico.

No estudo atual foi evidenciado o fato de que a MMG pode fornecer informações essenciais no diagnóstico do câncer de mama em pacientes abaixo de 40 anos. Os recentes avanços técnicos relacionados à utilização da MMG com técnica digital (DR) ou digitalizada (CR) possibilitaram uma melhora considerável no padrão da imagem mamográfica, especialmente em mamas densas, levando a se realivar o seu valor no estudo daquelas mulheres mais jovens, especialmente nas sintomáticas.

No que diz respeito ao papel do ultrassom, vale salientar que o exame, apesar de muito utilizado na prática clínica, não é apropriado como método de rastreamento inicial, especialmente pela limitação do método em avaliar microcalcificações. Sua utilização como método inicial na avaliação das mamas em pacientes jovens deve ser feita com cautela, especialmente naquelas que apresentam alterações palpáveis ou outros sintomas, devendo-se sempre tentar correlacionar seus achados com a MMG, método que pode ensejar informações adicionais e mudanças na conduta. Caso a US seja realizada para fins de rastreamento em pacientes de alto risco, não deve ser efetuada como alternativa à MMG e sim como método complementar.

Em países como o Brasil, com recursos limitados e uma incidência importante de câncer de mama, a população em geral ainda encontra dificuldades no acesso a exames mais complexos, como a RMM. Dessa forma a MMG e a US representam as principais ferramentas diagnósticas no grupo de pacientes jovens e seu uso deve ser otimizado.

Apesar das limitações em relação ao custo, vale ressaltar que a RMM possui como vantagens, em relação aos demais exames, em particular em relação à MMG, a não exposição à radiação, diminuindo, portanto, o efeito carcinogênico, tendo ainda ótimo desempenho na caracterização de focos de malignidade não visualizados pela US ou MMG, por ser um método de alta sensibilidade, além disso pode demonstrar o comportamento funcional das lesões e proporcionar maior clareza na determinação da sua extensão possibilitando, assim, um tratamento mais direcionado. Por esses motivos, representa um método deveras útil na avaliação de mamas jovens, e, quando disponível, esta indicada, em conjunto com a MMG, no rastreamento das pacientes de alto risco.

Maior compreensão dos fatores que possam influenciar as tendências do câncer de mama entre mulheres mais jovens também pode beneficiar esse grupo. Fatores genéticos, como mutações no gene BRCA, e de estilo de vida podem contribuir para a ocorrência destas doenças malignas, mas estudos adicionais são necessários para melhor elucidar sua etiologia.

Dado que para mulheres de menos de 40 anos, não há recomendações para realização de exames de imagem da mama, exceto de forma individualizada, naquelas de alto risco ou sintomáticas, são necessários esforços adicionais para identificar abordagens preventivas primárias e secundárias relevantes, incluindo não só pesquisas avançadas que buscam a identificação de preditores de risco precoces e biomarcadores, mas também reforçando a prática de cuidados na área de saúde com medidas efetivas que alertem a população mais jovem sobre a

importância da doença, estimulando o quanto antes a procura a centros de saúde, caso apresentem alguma queixa mamária e, além disso, por que não reforçar o papel do auto-exame? Esta técnica, segundo estudos da literatura, não provou redução de mortalidade, mas, no contexto social do nosso país, pode contribuir na detecção de lesões mamárias e de alguma forma reduzir o número de lesões diagnosticadas em estádios tão avançados.

Os dados encontrados, sugerem que as pacientes jovens aqui estudadas não se beneficiaram de forma plena das aplicações dos métodos de imagem no diagnóstico das lesões mamárias, sendo claramente necessário a identificação e execução de estratégias mais eficazes de triagem, especialmente no âmbito clínico, capazes de trazer benefícios para esta população.

6 CONCLUSÕES

1. O perfil clínico das pacientes abaixo de 40 anos diagnosticadas com neoplasia primária da mama foi representado por mulheres com média de idade de 34 anos; 73% usuárias de ACO (media de 8,7 anos); 61 % com história familiar negativa para câncer de mama ou ovário. Em relação aos achados clínicos, 75% das pacientes referiram sintomas mamários ao diagnóstico (64% representados pela presença de nódulo palpável). O tempo médio entre o início da queixa e a confirmação da doença foi de 6 meses.
2. Em relação aos exames de imagem foi confirmada a contribuição dos três métodos de imagem no diagnóstico das lesões mamárias em pacientes jovens, sendo discutidas as peculiaridades de cada um.
3. Em 92 % dos exames mamográficos, foram detectados achados positivos. O padrão dominante foi a presença de microcalcificações isoladas ou associadas a outros achados como nódulos, distorção arquitetural ou assimetria.
4. A US representou o método mais utilizado na avaliação inicial das lesões mamárias em pacientes jovens e foi positivo na detecção das lesões malignas em 96,5 % dos casos. O padrão dominante foi a presença de nódulos irregulares. O ultrassom apresentou ainda importante papel na detecção de nódulos suspeitos de até 10 mm.
5. O exame de RMM foi utilizado especialmente como método

complementar no estadiamento de lesões com diagnóstico confirmado para malignidade, e mostrou importante papel na avaliação locorregional da doença. O exame foi positivo na detecção de 98 % dos tumores e o padrão dominante encontrado foi a presença de lesões do tipo massa com forma irregular, sendo a curva cinética do tipo III a mais encontrada.

6. Os aspectos anatomopatológicos e imunoistoquímicos das lesões estudadas confirmaram dados da literatura, sendo evidenciado maior número de lesões de comportamento biológico mais agressivo.

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[ACS] American Cancer Society. **Guidelines for the early detection of cancer.** Available from: <URL:<http://www.cancer.org/healthy/findcancerearly/cancerscreeningguidelines/american-cancer-society-guidelines-for-the-early-detection-of-cancer>> [2012 ago 30].

Agarwal G, Pradeep PV, Aggarwal V, Yip CH, Cheung PS. Spectrum of breast cancer in Asian women. **World J Surg** 2007; 31:1031-40.

Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. **J Clin Oncol** 2008; 26:3324-30.

Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. **Semin Oncol** 2009; 36:237-49.

Bacchi LM, Corpa M, Bacchi CE, Carvalho FM. Caracterização anatomopatológica e imunofenotípica de carcinomas de mama em mulheres jovens. **Rev Bras Mastol** 2009; 19:42-6.

Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ, et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. **Mod Pathol** 2011; 24:157-67.

Basset LW, Kim CH. Breast imaging: mammography and ultrasonography. **Magn Reson Imaging Clin N Am** 2001; 9:251-71.

Berg WA, Blume JD, Cormack JB, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. **JAMA** 2008; 299:2151-63.

Bouchardy C, Fioretta G, Verkoijen HM, et al. Recent increase of breast cancer incidence among women under the age of forty. **Br J Cancer** 2007; 96:1743-6.

Boyd NF, Byng JW, Jong RA, et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. **J Natl Cancer Inst** 1995; 87:670-5.

Brinton LA, Sherman ME, Carreon JD, Anderson WF. Recent trends in breast cancer among younger women in the United States. **J Natl Cancer Inst** 2008; 100:1643-8.

[CBR] Colégio Brasileiro de Radiologia. **ACR BI-RADS®: sistema de laudos e registro de dados de imagem da mama: atlas de diagnóstico por imagem da mama: MMG, ultra-sonografia, ressonância magnética.** São Paulo: CBR; 2005.

Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. **Ann Intern Med** 2003; 138:168-75.

Carvalho FM. Histopatologia. In: Barros ACSD, Buzaid AC, editores. **Câncer de mama: tratamento multidisciplinar.** São Paulo: Dendrix Edição e Design; 2007. p.3-25.

Chala LF, Barros N. Avaliação das mamas com métodos de imagem. **Radiol Bras** 2007; 40:4-6.

Chala LF, Shimizu C, Camargo P. Rastreamento mamográfico na população em geral. In: Frasson A, Millen EC, Novita G, et al., editores. **Doenças da mama: guia prático baseado em evidências**. São Paulo: Atheneu; 2011. p.51-7.

Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. **N Engl J Med** 2001; 344:276-85.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. **Lancet** 2001; 358:1389-99.

Di Nubila B, Cassano E, Urban LA, et al. Radiological features and pathological-biological correlations in 348 women with breast cancer under 35 years old. **Breast** 2006; 15:744-53.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. **AJCC cancer staging manual**. 7^a ed. New York: Springer-Verlag; 2010. Breast; p.347-76.

El Saghir NS, Seoud M, Khalil MK, et al. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. **BMC Cancer** 2006; 6:194.

Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. **JAMA** 2005; 293:1245-56.

Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. **Histopathology** 1991; 19:403-10.

Ewertz M, Carstensen B. Trends in breast cancer incidence and mortality in Denmark, 1943-1982. **Int J Cancer** 1988; 41:46-51.

Fancher TT, Palesty JA, Paszkowiak JJ, Kiran RP, Malkan AD, Dudrick SJ. Can breast self-examination continue to be touted justifiably as an optional practice? **Int J Surg Oncol** 2011; 2011:965464.

Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. **Arch Pathol Lab Med** 2000; 124:966-78.

Foundation for Statistical Computing. **R: A language and environment for statistical computing. Reference Index. The R Development Core Team. Version 2.11.1.** Vienna, Austria; 2010. Available from: <<http://www.lsw.uni-heidelberg.de/users/christlieb/teaching/UKStaSS10/R-refman.pdf>> [2013 jan 20].

Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. **Breast** 2004; 13:297-306.

Freitas Jr R, Freitas NM, Curado MP, et al. Incidence trend for breast cancer among young women in Goiânia, Brazil. **Sao Paulo Med J** 2010; 128:81-4.

Gilles R, Gallay X, Tardivon A, et al. Breast cancer in women 35 years old or younger: clinical and mammographic features. **Eur Radiol** 1995; 5:630-2.

Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. **Cochrane Database Syst Rev** 2011; (1):CD001877.

Greene LR, George RF. Radiologist views of positron emission mammography. **Radiol Technol** 2012; 84:18-30.

Hakim CM, Chough DM, Ganott MA, Sumkin JH, Zuley ML, Gur D. Digital breast tomosynthesis in the diagnostic environment: a subjective side-by-side review. **AJR Am J Roentgenol** 2010; 195:W172-6.

Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. **Ann Intern Med** 2002; 137(5 Part 1):347-60.

Jeffries DO, Adler DD. Mammographic detection of breast cancer in women under the age of 35. **Invest Radiol** 1990; 25:67-71.

Jonsson H, Bordás P, Wallin H, Nyström L, Lenner P. Service screening with mammography in Northern Sweden: effects on breast cancer mortality - an update. **J Med Screen** 2007; 14:87-93.

Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patients evaluations. **Radiology** 2002; 225:165-75.

Kothari AS, Beechey-Newman N, D'Arrigo C, et al. Breast carcinoma in women age 25 years or less. **Cancer** 2002; 94:606-14.

Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? **Radiology** 1999; 211:101-10.

Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. **J Clin Oncol** 2005; 23:8469-76.

Kuhl C, Weigel S, Schrading S, et al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. **J Clin Oncol** 2010; 28:1450-7.

Laloo F, Varley J, Moran A, et al. BRCA1, BRCA2 and TP53 mutations in very early-onset breast cancer with associated risks to relatives. **Eur J Cancer** 2006; 42:1143-50.

Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, et al. Breast câncer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. **J Am Coll Radiol** 2010; 7:18-27.

Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK. Ductal enhancement on MR imaging of the breast. **AJR Am J Roentgenol** 2003; 181:519-25.

Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. **Mod Pathol** 2006; 19:264-71.

Martins E, Freitas-Junior R, Curado MP, Freitas NMA, Oliveira JC, Silva CMB. Evolução temporal dos estádios do câncer de mama ao diagnóstico em um registro de base populacional no Brasil Central. **Rev Bras Ginecol Obstet** 2009; 31:219-23.

McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases: breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. **BMJ** 2000; 321:624-8.

Meyer JE, Kopans D, Oot R. Breast cancer visualised by mammography in patients under 35. **Radiology** 1983; 147:93-4.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa/2012 Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2011.

Mintzer D, Glassburn J, Mason BA, Sataloff D. Breast cancer in the very young patient: a multidisciplinary case presentation. **Oncologist** 2002; 7:547-54.

Morris EA. Diagnostic breast MR imaging: current status and future directions. **Radiol Clin North Am** 2007; 45:863-80, vii.

Morrow M, Waters J, Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. **Lancet** 2011; 378:1804-11.

[NCI] National Cancer Institute. **Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15 to 29 years of age: including SEER incidence and survival: 1975-2000**. Bethesda: NCI; 2006. (NIH Pub. nº. 06-5767).

Osorio CABT, Chaves Junior MA, Soares FA. Avaliação de resposta patológica em câncer de mama após quimioterapia neoadjuvante: padronização de protocolo adaptado. **J Bras Patol Med Lab** 2012; 48:447-53.

Pinsky RW, Helvie MA. Mammographic breast density: effect on imaging and breast cancer risk. **J Natl Compr Canc Netw** 2010; 8:1157-64; quiz 1165.

Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. **N Engl J Med** 2005; 353:1773-83.

Samphao S, Wheeler AJ, Rafferty E, et al. Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging. **Am J Surg** 2009; 198:538-43.

Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P, et al. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in Fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. **AJR Am J Roentgenol** 2004; 183:1149-57.

Silvera SA, Jain M, Howe GR, Miller AB, Rohan TE. Energy balance and breast cancer risk: a prospective cohort study. **Breast Cancer Res Treat** 2006; 97:97-106.

Shannon C, Smith IE. Breast cancer in adolescents and young women. **Eur J Cancer** 2003; 39:2632-42.

Shaw de Paredes E, Marsteller LP, Eden BV. Breast cancers in women 35 years of age and younger: mammographic findings. **Radiology** 1990; 177:117-9.

Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. **J Clin Oncol** 2007; 25:4414-22.

Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. **Radiology** 2011; 260:658-63.

Tavassoli FA, Devilee P. **Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs**. Lyon: IARC Press; 2003. (World Health Organization Classification of Tumours, 5).

Urban LABD, Schaefer MB, Duarte DL, et al. Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e

Obstetrícia para rastreamento do câncer de mama por métodos de imagem. **Radiol Bras** 2012; 45:334-9.

[WHO] World Health Organization. **The Globocan Project 2010**. Available from: <URL:<http://globocan.iarc.fr/>> [2012 dez 21].

Weigelt B, Horlings HM, Kreike B, et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. **J Pathol** 2008; 216:141-50.

Yang W, Dempsey PJ. Diagnostic breast ultrasound: current status and future directions. **Radiol Clin North Am** 2007; 45:845-61, vii.

Zadelis S, Houssami N. Mammographic features of breast cancer in young symptomatic women. **Australas Radiol** 2003; 47:404-8.

Anexo 1 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP da Fundação Antônio Prudente



**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 11 de Maio de 2011.

Ao
Dr. Rubens Chojniak

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1555/11
"Perfil clínico e aspectos de imagem do câncer primário da mama em pacientes jovens em um centro de oncologia".

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 26/04/2011, aprovaram a realização do estudo em referência, datado de 11 de abril de 2011 e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Declaração sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Orçamento Financeiro Detalhado;
- Declaração de Infraestrutura e instalações;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Imagem;
- Declaração de Ciência do Departamento de Mastologia.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 12 meses.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2 - Protocolo de coleta de dados: câncer de mama abaixo de 40 anos
no Departamento de Imagem - A.C.Camargo Cancer Center

Nome: _____

RGH.: _____ (rgh)

Data de nascimento: ____/____/____ (dtnasc)

Idade ao diagnóstico de câncer de mama: ____ anos (dtdiag)

Antecedentes pessoais:

Menarca: _____ (menarca)

Numero de filhos: _____ (numfilho)

Primeiro parto aos: _____ (idparto)

Amamentação: (0) não (1) sim (99) desconhecido (amamen)

Tempo amamentação _____ meses (tamamen)

Uso de anticoncepcional: (0) não (1) sim (99) desconhecido (pílula)

Quanto tempo? _____ (em anos) (tempopil)

Hormônio (HTR- para engravidar) (0) não (1)sim (99)(HTR)

Tabagista: (0) não (1) sim (99) desconhecido (tabaco)

Uso de álcool: (0) não (1) sim (99) desconhecido (álcool)

Atividade física: (0) não (1) sim (99) desconhecido (ativfis)

Peso: _____ (kg) Altura: _____ (mm) IMC _____ (imc)

Antecedentes pessoais oncológicos: (anteceonco)

(0) nega

(1) câncer de ovário prévio

(2) outros tumor prévio Qual (is) ? _____

(3) diagnostico de síndrome genética? Qual(is)? _____

(4) passado de irradiação torácica ? Quando? _____ Porque? _____

Antecedentes familiares: (historiafam)

(0) nega historia de Ca de mama/ovário na família.

(1) câncer de mama/ovário em parentes de 1º Grau

(2) câncer de mama/ovário em não parentes de 1º Grau lado materno

(4) câncer de mama/ovário em não parentes de 1º grau lado paterno

(5) câncer de mama/ovário em não parentes de 1 grau dos dois lados

(6) câncer de mama/ovário em não parentes de 1 grau em lado não especificado

Sintomas mamários referidos: (sintoma)

(0) não (assintomatica)

(1) nódulo.

(2) dor

(3) endurecimento/espessamento

(4) descarga papilar.

(5) inflamação

(6) nódulo axilar

(7) outros

Duração do sintoma: _____ em meses (temposint)

Achados ao exame clínico na mama: (exclínico)

- (0) não (assintomática)
(1) nódulo (2) retração papilar
(3) descarga papilar (4) esclerose (4) espessamento cutâneo
(5) edema (6) área endurecida (7) outros

Tamanho nódulo à palpação: _____ mm (**tamano nódulo**)

Status linfonodal no exame clínico ? (exame linf)

- (0) não (sem linfonodo palpável)
(1) axila ipsilateral (2) axila contralateral
(3) fossa supra-clavicular (4) fossa infra-clavicular

Estadiamento clínico: (estadioclinico) _____

- (0) 0 (1) Ia (2) Ib (3) IIa (4) IIb (5) IIIa (6) IIIb (7) IIIc (8) IV

Rastreamento: (rastrea) (0) não (1) sim

Exame de rastreamento: (1) mmg (2) usg (3) rm (99) desconhecido (extrastrea)

Último exame de rastreamento há: _____ meses (último ex)

Birads do rastreamento: (0) negativo (1 ou 2) (1) positivo (0, 3, 4, 5) (birads rastrea)

Meio de diagnóstico inicial da lesão suspeita: (meio diag)

(1) MMG (2) ultrassom (3) ressonância (4) outro método (tc de tórax e usg de abdome) (5) exame físico

MMG (mmg) (0) não (1) realizou fora (2) realizou no acc (3) repetiu no AC

Imagem de MMG no DCE: (mmg dce) (0) não (1) sim

BIRADS MMG (birads mmg)

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6

Densidade da parênquima mamário na MMG (densimmg).

- (1) predominantemente adiposo
(2) tecido fibroglandular esparso
(3) mamas heterogeneamente densas
(4) tecido mamário extremamente denso

Achados MMG (achado mmg)

- (0) não (MMG negativa - serve pra calcular a sensibilidade)
(1) nódulo
(2) calcificação suspeita
(3) assimetria focal
(4) assimetria global
(5) distorção
(6) assimetria global

Achados associados na MMG (assocmmg)

- (0) não (nenhum achado associado)
(1) retração mamilo
(2) retração da pele
(3) espessamento da pele
(4) espessamento trabecular (edema)
(5) adenopatia axilar.

Forma nódulo na MMG (formanodmmg)

- (0) Não é nódulo (1) redondo (2) ovoide (3) lobulado (4) irregular

Margem nódulo na MMG (margnodmmg)

- (0) não e nódulo
(1) circunscrita
(2) microlobulada
(3) obscurecida
(4) indistinta
(5) espiculada

Densidade do nódulo MMG (densnodmmg)

- (0) não e nódulo
(1) alta densidade
(2) isodenso
(3) baixa densidade sem gordura
(4) baixa densidade com gordura.

Tipo calcificação dominante na MMG (tipocalcmmg)

- (0) não e calcificação
(1) amorfa
(2) grosseiramente heterogênea
(3) pleomórficas finas
(4) lineares finas/lineares ramificadas

Distribuição calcificação MMG (distcalcmmg)

- (0) não e calcificação
(1) difusa
(2) regional
(3) agrupada
(4) segmentar
(5) linear

Tamanho MMG: _____ mm (**medidammg**)

Achado adicional na outra mama? (**adiciommg**)

- (0) não (1) sim

Qual: _____ (**qualmmg**)

Multifocalidade na MMG (multfommg) (0) não (1) sim

Multicentricidade na MMG (multicemmg) (0) não (1) sim

ULTRASSONOGRAFIA (usg) (0) não (1) realizou fora (2) realizou no acc (3) repetiu acc

Imagem ultrassom disponível DC: (usgDCE) (0) não (1) sim

BIRADS inicial US (biradsusg)

() 0 () 1() 2() 3() 4() 5 () 6

Ecotextura de fundo (ecotexturausg)

- (1) homogêneo gorduroso
- (2) homogêneo fibroglandular
- (3) heterogeneo
- (99) desconhecido

Achados dominante na US (achadousg)

- (0) negativa
- (1) nódulo único
- (2) distorção arquitetural
- (3) lesão dentro de ducto aumentado
- (4) lesão sólido-cística (cisto complexo)
- (5) focos hiperecogenicos associados

Achados associados na US (assocusg)

- (0) não (sem achados associados).
- (1) retração da pele
- (2) espessamento da pele
- (3) edema
- (4) retração do mamilo
- (5) adenopatia axilar

Forma nódulo no ultrassom (formanodusg)

- (0) Não é nódulo (1) redondo (2) ovoide (3) irregular (4) lobulado

Margem nódulo no ultrassom (margnodusg)

- (0) não e nódulo
- (1) circunscrita
- (2) indistinta
- (3) angulada
- (4) microlobulada
- (5) espiculada

Orientação nódulo ultrassom (orientusg)

- (0) não e nódulo (1) paralelo (2) não paralelo

Limites do nódulo no ultrassom (limiteusg)

- (0) não é nódulo (1) interface abrupta (2) halo ecogênico

Padrão de ecogenicidade da lesão dominante (ecognodusg)

- (0) não e nódulo
- (1) hipoecoico
- (2) isoecoico (=gordura)
- (3) hiperecoico (= parênquima)
- (4) complexo (solido-cistico)

Texturada alteração dominante no ultrassom (textusg)

(0) não tem alteração (1) homogêneo (2) heterogêneo

Fenômeno acústico posterior da lesão no ultrassom (fenoacusug)

(0) sem sombra ou reforço (1) com reforço (2) sombra acústica (3) padrão combinado

Tamanho usg: _____ (medidausg)

Achado adicional na outra mama ? (adicioug)

(0) não (1) sim Qual ? _____ (qualusg)

Multifocalidade na ultrassografia (multfousg) (0) não (1) sim

Multicentricidade na US (multiceusg) (0) não (1) sim

Ressonância de Mamas: (rm)

(0) não realizou (1) realizou fora (2) realizou no acc (3) repetiu no ACC

Imagem RM disponível DCE (banco de imagens): rmDCE (0) não (1) sim

BIRADS RM: (biradsrcrm)

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 99

Impregnação heterogênea e difusa do contraste? (impregrm) (0) não (1) sim

Achado positivo e morfologia na Ressonancia (morform)

(0) não (serve para avaliar a sensibilidade)

(1) massa

(2) não massa

(3) presença dos dois padrões

Forma massa/nódulo na ressonância: mformarm

(0) não é uma massa (1) redonda (2) ovoide (3) lobulado (4) irregular

Margem massa/nódulo na ressonância: mmargemrm

(0) não é uma massa (1) regular (2) irregular (3) espiculada

Tamanho do nódulo na RM: _____ mm (medidamrm)

Padrão interno de realce massa na RM: mrealcarm

(0) não é uma massa (1) homogêneo (2) heterogêneo (3) periférico

(4) septações internas não captantes (5) realce de septos internos (6) realce central

Curva de realce na RM: (curvarm)

(0) sem curva (1) I (2) II (3) III (99) desconhecido

Tipo de distribuicao do realce não massa (naomdistrm)

- (0) não é um realce não massa
- (1) área focal
- (2) realce linear
- (3) realce ductal
- (4) realce segmentar
- (5) realce regional
- (6) múltiplas regiões de realce
- (7) realce difuso

Padrão interno realce não massa: (naomrealcerm)

- (0) não é um realce não massa
- (1) homogêneo
- (2) heterogêneo
- (3) agrupado
- (4) pontilhado/puntiforme
- (5) reticular /dendritico

Tamanho do realce não massa : _____ mm (**medidanaomrm**)

Sinal em T1: (1) Hipossinal (2) isossinal (3) hipersinal (sinal t1)

Sinal em T2: (1) Hipossinal (2) isossinal (3) hipersinal (sinal t2)

Achados associados na RM: (assorm)

- (0) não tem achados associados
- (1) retração da papila
- (2) retracao da pele
- (3) espessamento cutâneo
- (4) invasao da pele
- (5) edema ao redor
- (6) invasao do músculo peitoral
- (7) invasao da parede torácica
- (8) linfonodopatia

Padrão dominante Rm: _____(dominarm)

ACHADOS ADICIONAIS NA RM: (0) não (1) sim Qual: _____ (adicionarm)

Realizou second look ? (0) não (1) sim (fez2look?)

Confirmou acahdo suspeito no second look? (0) não (1) sim (susp2look)

Multifocalidade na RM (multform) (0) não (1) sim

Multicentricidade na RM (multicerm) (0) não (1) sim

Metodo de biopsia: (metodobiop)

(1) Core por USG (2) Core por MMG (3) Mamotomia por MMG
(4) PAAF (5) Biopsia cirúrgica (6) Mamotomia por USG

Tipo de cirurgia:

(0) não fez cirurgia (1) ressecção segmentar (3) mastectomia

Resultado do anatomopatológico:

Tipo de tumorinvasivo (**tipotu**): segundo classificação WHO (Tavassoli)

(0) CDIS PURO
(1) CDI (SOE) (ductal invasivo)
(2) CLI (lobular invasivo)
(3) ductal+lobular invasivo
(4) Carcinoma tubular
(5) Carcinoma medular
(6) Carcinoma mucinoso
(7) Carcinoma apócrino
(8) Carcinoma micropapilar invasivo
(9) Carcinoma metaplasico
(10) CDIS com microinvasao
(11) carcinoma adenoide cístico
(12) Carcinomatubulolobular
(13) Doença de paget

Tamanho da lesão invasiva na patologia (**tamanhopato**) _____ mm

Grau nuclear (**gn**) (1) grau1 (2) grau 2(3) grau 3

Grau SBR (**gsbr**) (1) grau1 (2) grau 2(3) grau 3

Invasão perineural (**ip**) (0) não (1) sim Invasão linfática (**il**) (0) não (1) sim

Invasão vascular (**iv**) (0) não (1) sim

Índice mitótico (**imitose**) ____/10 campos

Necrose (**necro**) (0) não (ausente) (1) presente

Reação desmoplásica (**desmo**) (0) não (1) leve (2) moderada (3) intensa

Infiltrado inflamatório (**inflama**) (0) (1) leve (2) moderado (3) intenso

RE (**re**) (0) não (1) sim _____ RP (**rp**) (0) não (1) sim _____

Her 2 final (**her-2**) (0) não (1) sim

citoqueratina 5 (**cito 5**) (0) não (1) sim citoqueratina14 (**cito 14**) (0) não (1) sim

p53 (**p53**) (0) não (1) sim p63 (**p63**) (0) não (1) sim

EGFR (**egfr**) (0) não (1) sim e-caderina(**e-cad**) (0) não (1) sim

ki-67 (**ki-67**) _____ %

Imunofenótipo: (**imunofen**)

(1) luminal A (2) luminal B (3) her 2 positivo (4) triplo negativo (5) padrão basaloide

Componente in situ associado? (**assocdis**): (0) não (1) CDIS (2) CLIS

Grau nuclear do componente in situ associado (**graucdis**):

(0) não tem Ca in situ (1) grau1 (2) grau 2 (3) grau 3

Presença de comedonecrose: (**comedo/pleomorfismo**)

(0) não (1) CDIS com comedonecrose (2) CLIS com pleomorfismo (3) CLIS com comedonecrose.

Extensão do CDIS: _____ mm

Confirmação histopatológica de:

Multifocalidade (multifopato) (0) não (1) sim

Muticentricidade (multicepato) (0) não (1) sim

Linfonodo Comprometido (linfopato) (0) nao(1) sim

Quantidade de linfonodons na patologia (qntlinfopato) _____ numero

Invasão de estruturas adjacentes (estruadjpato)

(0) não (1) mamilo (2) pele (3) musculatura peitoral (4) outro

Resposta patológica à QT: (qtresposta)

(0) não realizou (1) ruim (2) parcial (3) completa

Metástases a distância ao estadiamento ? (meta)

(0) não (doença localizada) (1) sim