

**RASTREAMENTO PARA CÂNCER DE MAMA POR RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA EM UM CENTRO ONCOLÓGICO: INDICAÇÕES E
RESULTADOS**

KARINA ZOGHBI

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção do Título de Mestre em Ciências
Área de concentração: Oncologia**

Orientador: Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt

São Paulo

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

C85r Zoghbi, Karina

Rastreamento para câncer de mama por ressonância magnética em um centro oncológico: indicações e resultados / Karina Zoghbi - São Paulo, 2023. 33p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente

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

Orientador: Almir Galvão Vieira Bitencourt

Descritores: 1. Programas de Rastreamento/Mass Screening. 2. Neoplasias da Mama/diagnóstico por imagem/Breast Neoplasms/diagnostic imaging. 3. Imagem de ressonância magnética/métodos/Magnetic Resonance Imaging/methods. 4. Detecção Precoce do Câncer/métodos/Early Detection of Cancer/methods. 5. Mamografia/Mammographia

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

Nome: Karina Zoghbi

Título: Rastreamento para câncer de mama por ressonância magnética em um centro oncológico: indicações e resultados

Aprovado em: / /

Banca Examinadora

Orientador: Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dra Maria Isabel Achatz

Instituição: Hospital Sírio-Libanês

Membro da banca: Maria Nirvana da Cruz Formiga

Instituição: A.C.Camargo Cancer Center

Membro da banca: Dra Paula Camargo Moraes

Instituição: Médica Radiologista e Coordenadora de Ensino Mamário do CDB

DEDICATÓRIA

Aos meus pais sempre disseram que tudo que conquistei até hoje foi com muita garra e ao meu marido que estão sempre ao meu lado, me incentivando e apoiando o meu crescimento pessoal e profissional. Ao professor Dr Almir Bitencourt que me auxiliou na germinação das ideias e durante todo o processo de desenvolvimento deste presente projeto.

Dedico este projeto de pesquisa ao Dr Chiang Jeng (in memoriam), meu incentivador desde o início.

Dedico este trabalho a Deus. Sem ele nada seria possível.

AGRADECIMENTOS

Nesses anos de mestrado, de estudo, esforço e empenho, gostaria de agradecer a algumas pessoas que me acompanharam e foram fundamentais para a realização deste sonho. Primeiramente, agradeço aos meus pais Keila e Salomão pelo apoio, me estimulando nos momentos mais difíceis. Minha gratidão especial ao Prof. Dr. Almir, meu orientador, obrigada por sua dedicação e principalmente, obrigada por sempre ter acreditado e depositado sua confiança em mim ao longo de todos esses anos de trabalho. Sem sua orientação, apoio, confiança e amizade, não somente neste trabalho, mas em todo o caminho percorrido até aqui, nada disso seria possível.

Meu marido Taurino e a Belinha que me apoiam toda vez que digo que vou iniciar um novo estudo e estão comigo em todos os momentos.

Por fim, o agradecimento mais importante: agradeço a Deus e a Nossa Senhora, por estarem sempre comigo, me guiando, iluminando cada passo meu e me abençoando. Obrigada por me darem a fé e a força necessária para lutar e enfrentar todos os obstáculos, sem nunca desistir.

RESUMO

Zoghbi K. **Rastreamento para câncer de mama por ressonância magnética em um centro oncológico: indicações e resultados.** [Dissertação] São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2023.

A Ressonância Magnética (RM) é o método mais indicado para rastreamento em pacientes de alto risco para desenvolvimento de câncer de mama. Estudos demonstram a maior sensibilidade do rastreamento por RM quando comparada aos outros métodos, o que pode resultar em benefício de sobrevivência dessas pacientes. O objetivo deste trabalho foi avaliar as indicações e resultados do rastreamento de câncer de mama por RM em um centro oncológico no Brasil. **Este** é um estudo observacional, aprovado pelo Comitê de Ética Pesquisa, realizado através da análise retrospectiva de pacientes submetidos a RM das mamas para rastreamento de câncer de mama no período de janeiro a dezembro de 2020 através do prontuário eletrônico disponíveis em um centro oncológico. Foram incluídas 597 pacientes com idade média de 48,8 anos, variando de 19 a 82 anos. As principais indicações para rastreamento foram história pessoal de câncer de mama prévio em 59,83% (354), história familiar de câncer de mama em 17,1% (102) e mutação genética confirmada em 11,2% (67). O resultado da RM foi benigno (BIRADS 1/2) em 71,2% (425), provavelmente benigno (BIRADS 3) em 24,0% (143) e suspeito (BIRADS 4/5) em 4,9% (29). Foram identificados 11 tumores malignos na RM, sendo todos carcinomas invasivos, com diâmetro variando de 3 a 30 mm ($50\% < 10$ mm), dos quais apenas 3 foram caracterizados na mamografia realizada na mesma data da RM. A taxa de detecção de câncer na RM foi de 18,4/1000 exames e o valor preditivo positivo para as lesões suspeitas (VPP2) foi de 37,9%. Durante o acompanhamento de 1 ano após a RM, cinco outros pacientes foram diagnosticadas com malignidade, sendo três com carcinoma ductal *in situ* (CDIS) identificados através de calcificações na mamografia e dois com carcinomas invasivos diagnosticados 10 meses após a RM. Em conclusão, a principal indicação para rastreamento por RM na nossa população foi história pessoal de câncer de mama. Os resultados do rastreamento demonstraram que a RM constitui um método com alta acurácia para detecção precoce de neoplasias nessa população.

Descritores: Programas de Rastreamento. Neoplasias da Mama/diagnóstico por imagem. Imagem de ressonância magnética/métodos. Detecção Precoce do Câncer/métodos. Mamografia

ABSTRACT

Zoghbi K. [MRI breast cancer screening in an oncological center: indications and results]. [Dissertação] São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2023.

Magnetic resonance imaging (MRI) is the most suitable method for screening patients at high risk for developing breast cancer. Studies demonstrate the greater sensitivity of MRI screening when compared to other methods, which may result in a survival benefit for these patients. The objective of this study was to evaluate the indications and results of breast cancer screening by MRI in a cancer center in Brazil. This is an observational study, approved by the Research Ethics Committee, carried out through the retrospective analysis of patients undergoing breast MRI for breast cancer screening from January to December 2020 through electronic medical records available at a cancer center. We included 597 patients with a mean age of 48.8 years, ranging from 19 to 82 years. The main indications for screening were personal history of breast cancer in 59.83% (354), family history of breast cancer in 17.1%(102) and confirmed genetic mutation in 11.2% (67). The MRI result was benign (BIRADS 1/2) in 71.2 % (425), probably benign (BIRADS 3) in 24.0% (143) and suspicious (BIRADS 4/5) in 4.9% (29). Eleven malignant tumors were identified on MRI, all of which were invasive carcinomas, with a diameter ranging from 3 to 30 mm (50% < 10 mm), of which only 3 were characterized in the mammography performed on the same date as the MRI. The cancer detection rate on MRI was 18.4/1000 exams and the positive predictive value for suspicious lesions (PPV2) was 37.9%. During the 1-year follow-up after MRI, five other patients were diagnosed with malignancy, three with ductal carcinoma in situ (DCIS) identified through calcifications on mammography and two with invasive carcinomas diagnosed 10 months after MRI. In conclusion, the main indication for MRI screening in our population was a personal history of breast cancer. The screening results showed that MRI is a highly accurate method for early detection of neoplasms in this population

Keywords: Screening Programs. Breast Neoplasms/diagnostic imaging. Magnetic Resonance Imaging/methods. Early Detection of Cancer/methods. Mammography.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1	Fluxograma dos exames realizados	16
Figura 2	Principais indicações de RM da mama.....	17
Tabela 1	Estratificação do risco para desenvolvimento de câncer de mama, estimado pelo modelo de Tyrer-Cuzick v8, de acordo com a indicação para RM de rastreamento	18
Tabela 2	Resultados das RM de mama de acordo com a indicação para o exame (rastreamento ou seguimento).....	19
Tabela 3	Principais achados descritos na RM das mamas, de acordo com a categoria BIRADS	19
Tabela 4	Tipo de investigação dos achados descritos na RM, de acordo com a categoria BIRADS	19
Tabela 5	Resultado da investigação dos achados descritos na RM, de acordo com a categoria BIRADS	20
Tabela 6	Descrição dos pacientes que foram detectados com tumores malignos na RM das mamas	20
Tabela 7	Descrição dos pacientes que foram detectados com tumores malignos em exame de acompanhamento.....	21

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR	American College of Radiology
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting and Data System
BRCA 1	Breast Cancer gene 1
BRCA 2	Breast Cancer gene 2
CA	Câncer
CBR	colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem
CDI	Carcinoma ductal invasivo
CDIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
CLIS	Carcinoma Lobular <i>in situ</i>
CMI	Carcinoma mucinoso invasivo
EUSOBI	Sociedade Europeia de Imagem da Mama
FEBRASGO	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
Gd-DTPA	Gadolínio (Gd-DTPA)
HDA	Hiperplasia ductal atípica
MG	Mamografia
QT	Quimioterapia
RM	Ressonância magnética
RT	Radioterapia
SBM	Sociedade Brasileira de Mastologia
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TRH	Terapia de reposição hormonal
US	Ultrassonografia
VPP1	Valor Preditivo Positivo 1
VPP2	Valor Preditivo Positivo 2
VPP3	Valor Preditivo Positivo 3

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Incidência do Câncer de Mama	1
1.2	Fatores de Risco	1
1.3	Políticas de Rastreamento.....	1
1.4	Métodos de Diagnósticos por Imagens	2
1.4.1	Mamografia	2
1.4.2	Ultrassonografia	3
1.4.3	Ressonância Magnética (RM)	3
1.5	Justificativa	6
2	OBJETIVOS	7
2.1	Objetivo Principal	7
2.2	Objetivos Secundários	7
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	8
3.1	Desenho do Estudo	8
3.2	Aspectos Éticos.....	8
3.3	População	8
3.4	Critérios de Inclusão	8
3.5	Critérios de Exclusão	9
3.6	Metodologia	9
3.7	Aquisição das Imagens	10
3.8	Variáveis do estudo	11
3.9	Análises estatística	14
4	RESULTADOS	16
4.1	Caracterização da Casuística	16
4.2	Indicações da RM	17
4.3	Avaliação do Risco para Desenvolvimento de Câncer de Mama.....	17

4.4	Resultados do Rastreamento	18
4.5	Acompanhamento.....	21
5	DISCUSSÃO.....	22
5.1	Indicações para Rastreamento por RM	22
5.2	Resultados da Auditoria do Rastreamento por RM.....	25
5.3	Limitações do Estudo e Perspectivas Futuras.....	27
6	CONCLUSÕES.....	29
7	REFERÊNCIAS.....	30

1 INTRODUÇÃO

1.1 INCIDÊNCIA DO CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama representa em torno de 25% de todos os cânceres que afetam o sexo feminino, sendo um dos grandes desafios no cenário atual de envelhecimento populacional. É o câncer com maior mortalidade e que mais acomete as mulheres no país, tornando-se um grande problema de saúde pública (Ministério da Saúde 2019, 2022).

A taxa de incidência de câncer de mama é alta, em cerca de 62,9 casos por 100 mil habitantes. Sabe-se que a mortalidade de câncer de mama no Brasil é mais baixa que países desenvolvidos como EUA, Canadá e Austrália. Ocorrem média a uma taxa de 13 por 100 mil (Ministério da Saúde 2019).

1.2 FATORES DE RISCO

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama são: idade avançada, características reprodutivas, história familiar e pessoal, hábitos de vida e influências ambientais, menarca precoce (aos 11 anos ou menos), menopausa tardia (aos 55 anos ou mais), primeira gestação após os 30 anos e a nuliparidade (da Silva e Riul 2011).

1.3 POLÍTICAS DE RASTREAMENTO

A mortalidade por câncer de mama está principalmente relacionada ao diagnóstico e tratamento tardio. O objetivo do rastreamento é diagnosticar o câncer o mais precocemente possível, em seus estágios iniciais, quando o tratamento é mais eficaz. O Brasil vem conseguindo aumentar o percentual de casos diagnosticados nos estágios *in situ* (grau 0) e I de 17,3% para 27,6%, ao longo de 2000 e 2015. Porém essa proporção continua muito baixa na região Norte (12,7%), em contraste com as regiões Sul (29,2%) e Sudeste (30,8%), desta forma demonstrando as diferenças inter-regionais (Ministério da Saúde 2019).

O Ministério da Saúde em 2019, recomendava a mamografia de rotina em mulheres sem sintomas ou sinais de doença em suas mamas (rastreamento), seja feita na faixa etária entre 50 e 69 anos, uma vez a cada dois anos. Atualmente, o diagnóstico, o tratamento local e o tratamento sistêmico para o câncer de mama estão cada vez mais sendo aprimorados devido a um melhor conhecimento da história natural da doença e das características moleculares dos tumores.

O Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR), Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) e Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) em 2020, recomendam realizar de maneira sistemática o rastreamento de câncer de mama a partir dos 40 anos em mulheres assintomáticas, essa recomendação estão de acordo com as principais sociedades médicas do mundo, iniciando a partir dos 40 anos ou 50 anos (dependendo do país), com uma periodicidade anual ou bienal (também variando em alguns países). No Brasil, as sociedades médicas recomendam o rastreamento mamográfico anual para as mulheres entre 40 a 75 anos. A ultrassonografia e a ressonância magnética são utilizadas para o rastreamento complementar, sempre após a mamografia, devendo ser reservadas para alguns grupos específicos de mulheres, como as de alto risco ou com mamas densas.

1.4 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

1.4.1 Mamografia

A mamografia é o método de escolha para rastreamento do câncer de mama. As principais vantagens são a detecção precoce de lesões malignas, sua alta disponibilidade nos grandes centros e seu baixo custo. Por outro lado, as principais desvantagens são o desconforto durante o exame, por conta da necessidade de compressão das mamas, e a sensibilidade reduzida em algumas situações (Maulaz et al. 2019). Sabemos que a sensibilidade do rastreamento mamográfico tem-se mostrado variável, provavelmente devido aos diferentes modelos de aparelhos disponíveis no mercado, pacientes com mamas densas, técnica usada e tempo de intervalo entre os exames de rastreamento. Sabe-se que a mama densa diminui a sensibilidade e a especificidade com que a mamografia de rastreamento é capaz de diagnosticar o câncer de mama, sendo muitas vezes necessário realizar outros métodos de imagem complementares à mamografia (Freer 2015).

O câncer de mama continua a representar uma das principais causas de morte por câncer em mulheres. O rastreamento mamográfico tem se mostrado útil na redução da mortalidade por câncer de mama; entretanto, as limitações do rastreamento mamográfico, principalmente em mulheres com mamas densas ou com alto risco para desenvolvimento do câncer, demonstram que devemos cada vez mais repensar a mamografia como único método de rastreamento (Kuhl et al. 2017).

1.4.2 Ultrassonografia (US)

A US das mamas é o principal método de diagnóstico complementar da mamografia. Consegue distinguir entre cistos e lesões sólidas, algo difícil de detectar na mamografia, e também auxilia a caracterizar melhor o risco de malignidade dos nódulos sólidos. A US é ainda o método de escolha para guiar biópsias percutâneas de lesões suspeitas por ser mais acessível, rápido, barato e tolerável, em relação às biópsias guiadas por mamografia (Hooley et al. 2013).

A US vem ganhando espaço nas últimas décadas no rastreamento do câncer de mama como complemento da mamografia, sendo recomendado para triagem adjuvante em mulheres com risco alto, que não podem se submeter à ressonância da mama (RM). O rastreamento com US associada à mamografia aumenta a taxa de detecção de câncer, quando comparado ao rastreamento apenas com mamografia, especialmente em mulheres com as mamas densas. No entanto, o rastreamento US apresenta um maior número de resultados falso-positivos, gerando um maior número de exames e procedimentos desnecessários, o que promove maior ansiedade nas pacientes e aumenta o custo do rastreamento (Brem et al. 2015).

1.4.3 Ressonância Magnética (RM)

Um outro método de diagnóstico por imagem é a RM das mamas. A RM ainda não está amplamente disponível para rastreamento do câncer de mama, sendo reservada para mulheres que apresentam um risco alto para desenvolver câncer de mama durante a vida, como portadoras comprovadas de mutações que aumentam a suscetibilidade ao câncer de mama ou mulheres com histórico pessoal e/ou familiar importante para câncer de mama (Kuhl 2019).

A RM é um dos métodos de imagens mais versáteis e complexos da medicina clínica contemporânea. Nas últimas décadas muitas técnicas diferentes foram aplicadas e desenvolvidas, ocasionando em imagens estruturais tridimensionais de todas as partes do corpo em alta resolução espacial e contraste, oferecendo também informações funcionais e quantitativa sobre as características do tecido como celularidade, microarquitetura, fluxo e perfusão em macrovascular como em microvasos (Gu et al. 2017).

A RM atualmente é o método mais sensível para o diagnóstico de câncer de mama, estudos demonstram que o perfil biológico de câncer detectados por este método são clinicamente superiores, ou seja, são mais agressivos; isso deve-se em melhor avaliar os tecidos do tumor como sua vascularização e densidade. Sabe-se também que este método aumenta a detecção de cânceres de intervalo (Mann et al. 2019).

As principais indicações para RM das mamas, conforme o Colégio Brasileiro de Radiologia e o ACR são (Monticciolo et al. 2018; CBR 2020):

- Rastreamento em pacientes com alto risco:
 - Mulheres com mutação dos genes BRCA1 ou BRCA2, ou com parentes de 1º grau com mutação provada, devem realizar rastreamento anual com RM a partir dos 25 anos de idade;
 - Mulheres com risco $\geq 20\%$ ao longo da vida, calculado por um dos modelos matemáticos baseados na história familiar, devem realizar rastreamento anual com RM iniciando 10 anos antes da idade do diagnóstico do parente mais jovem (não antes dos 25 anos);
 - Mulheres com história de irradiação no tórax entre os 10 e 30 anos de idade devem realizar rastreamento anual com RM a partir do 8º ano após o tratamento radioterápico (não antes dos 25 anos);
 - Mulheres com diagnóstico de síndromes genéticas que aumentam o risco de câncer de mama (como Li-Fraumeni, Cowden e outras) ou parentes de 1º grau acometidos devem realizar rastreamento anual com RM a partir do diagnóstico (não antes dos 25 anos);
 - Mulheres com história pessoal de hiperplasia lobular atípica, carcinoma lobular *in situ*, hiperplasia ductal atípica, carcinoma ductal *in situ* e carcinoma invasor de mama devem realizar rastreamento anual com RM a partir do diagnóstico

- Situações não conclusivas nos exames convencionais: quando exame clínico, mamografia e/ou ultrassonografia não conseguem esclarecer o problema.
- Pesquisa de carcinoma oculto: situação em que a primeira manifestação do câncer de mama é a alteração do linfonodo axilar.
- Planejamento terapêutico: após o diagnóstico de malignidade na biópsia, para planejamento cirúrgico, em especial nas lesões candidatas a cirurgia conservadora.
- Avaliação de resposta à quimioterapia neoadjuvante: nos tumores localmente avançados, realizada antes e após a quimioterapia neoadjuvante, com a finalidade de medir o tumor e avaliar a redução, respectivamente.
- Suspeita de recidiva: em pacientes já tratadas de câncer de mama, quando exame físico, mamografia e/ ou US mostram lesão que pode representar recidiva.
- Complicações de implantes mamários (deslocamento, ruptura ou coleção nos implantes mamários).

Estudos demonstram que o rastreamento com RM das mamas apresenta uma sensibilidade superior quando comparada aos métodos convencionais (mamografia e US). (Scheel et al. 2015). Por exemplo, o estudo da Kuhl (2019) comprovou que para a detecção precoce do câncer de mama a RM de mama com contraste supera a mamografia e US em mulheres com risco aumentado (>20%) e intermediário (15-20%) de desenvolver câncer de mama. O uso complementar com mamografia pode aumentar a detecção de câncer em relação à RM de mama sozinha, contudo a US não aumenta significativamente a sensibilidade e diminui a especificidade, devendo ser evitada. (Kuhl 2019).

A RM atualmente é o método mais sensível para detecção e orientação do câncer de mama, sendo indicado para rastreamento de mulheres de alto risco, contudo é um exame caro e com menor disponibilidade em relação à mamografia. Protocolos abreviados podem aliviar esses problemas, mas o uso de agentes de contraste intravenosos ainda é obrigatório (Lam e Lee 2021).

Embora a mamografia seja o padrão de cuidados para triagem de toda a população conhecido por diminuir a mortalidade, questões de sobre diagnóstico e tratamento excessivo persistem. A RM das mamas é uma modalidade de imagem otimizada para capturar tumores biologicamente mais agressivos, que podem estar ocultos à mamografia, o que justifica a crescente expansão do papel da RM no rastreamento do câncer de mama em pacientes com

alto risco. Além disso, há evidências crescentes de que imagens de RM também superam mamografia e US em mulheres com risco moderado e até com risco habitual, sugerindo ampliação das indicações de triagem por RM nas diretrizes (Gao et al. 2021).

1.5 JUSTIFICATIVA

O câncer de mama é um grupo heterogêneo de doenças, e os métodos de diagnóstico devem oferecer um perfil de sensibilidade que garanta a o rastreamento de cânceres. No entanto, o rastreamento mamográfico é tendencioso para a detecção de carcinoma ductal *in situ* e cânceres de crescimento lento, falhando em diagnosticar cânceres biologicamente agressivos (Kuhl 2019).

Isso explica as taxas persistentemente altas de câncer de intervalo elevando a taxas de mortalidade por câncer de mama. A RM com contraste endovenoso, tem um perfil de sensibilidade que atende às necessidades clínicas.

Vê-se necessário cada vez mais a importância de informações sobre riscos e periodicidade de exames de rotina sejam amplamente divulgadas para toda a sociedade. Destacando-se os três pilares principais estratégicos de controle da doença: prevenção primária, diagnóstico precoce e exames de rotina (Ministério da Saúde 2019).

Nesse cenário, o planejamento de estratégias de controle do câncer de mama por meio da detecção precoce é de suma importância. Sabe-se quanto mais precocemente um tumor invasivo é detectado e o tratamento iniciado, há uma maior probabilidade de cura. Dessa forma, várias ações vêm sendo implementadas para diagnosticar o câncer nos estágios iniciais. Entretanto, em razão da individualização e da extrema heterogeneidade tumoral associada à presença de fatores de risco conhecidos e não conhecidos, o câncer de mama é considerado uma doença de comportamento dinâmico, em constante transformação (Ministério da Saúde 2019).

Apesar das referências internacionais, existem poucos dados nacionais sobre o rastreamento com RM das mamas. Este trabalho tem como objetivo avaliar o uso da RM para rastreamento do câncer de mama em um centro oncológico de referência, incluindo suas indicações e resultados na prática clínica.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Avaliar as indicações para rastreamento de câncer de mama por RM em um centro oncológico.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Calcular o risco de desenvolvimento de câncer de mama em pacientes submetidas a rastreamento por RM.
- Avaliar os resultados do rastreamento por RM em pacientes com diferentes fatores de risco para desenvolvimento de câncer de mama.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional, com coleta retrospectiva, unicêntrico, desenvolvido no Departamento de Imagem do A.C.Camargo Cancer Center.

3.2 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa-CEP do A.C.Camargo Cancer Center / Fundação Antônio Prudente (**número do Parecer: 4.757.036**). Foi dispensado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por se tratar de um estudo retrospectivo, de caráter observacional, sem nenhum impacto na conduta do paciente. Além disso, muitos pacientes não se encontram em seguimento na instituição, o que dificultaria a obtenção dos termos. Os pesquisadores preservaram a privacidade dos participantes da pesquisa nos dados coletados. As informações coletadas foram utilizadas única e exclusivamente para esta pesquisa e somente foram divulgadas de forma anônima, não sendo utilizadas iniciais ou quaisquer outras informações que possam identificar o participante da pesquisa.

3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes submetidos a RM das mamas para rastreamento de câncer de mama no período em 2020.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes que realizaram RM de mamas para rastreamento ou acompanhamento de neoplasia de mama.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com alterações no exame físico ou exames de imagem convencionais prévios à indicação da RM (Birads 0, 3, 4, 5 ou 6).
- Pacientes sem dados clínicos disponíveis ou com acompanhamento inferior a 1 ano na instituição.

3.6 METODOLOGIA

As pacientes foram selecionadas pela análise retrospectiva de dados e imagens do sistema de prontuário eletrônico e de armazenamento de imagens (PACS) disponíveis do A.C.Camargo Cancer Center. Foram avaliados dados do prontuário eletrônico para identificação dos fatores de risco para câncer de mama nos pacientes submetidos a rastreamento por RM e acompanhamento após o exame. Sendo depois analisados os laudos e imagens dos exames e as lesões de mama suspeitas foram classificadas de acordo com os critérios do léxico BI-RADS (Sickles e D'Orsi 2013) por pelo menos dois radiologistas com experiência em imaginologia mamária.

Para os pacientes sem história pessoal de câncer de mama, foi realizado o cálculo do risco de desenvolver câncer de mama utilizando o modelo Tyrer-Cuzick versão 8 (disponível no site: <https://ibis.ikonopedia.com>) (Tyrer et al. 2004). Este modelo leva em consideração fatores de risco não hereditários (p.ex. idade, peso, história menstrual e reprodutiva), história familiar, presença de mutações para BRCA, resultados de biópsias prévias e a densidade mamária. Os resultados são classificados de acordo com a estimativa de risco de desenvolver câncer de mama durante a vida em risco baixo (< 15%), intermediário (15-20%) ou alto (> 20%) (Saslow et al. 2007).

Para os pacientes com tumores malignos identificados no rastreamento, foram considerados dados histológicos e imuno-histoquímicos obtidos a partir dos relatórios do Departamento de Anatomia Patológica da instituição, considerando tanto os dados das biópsias percutâneas, como da peça cirúrgica. Os seguintes parâmetros morfológicos e imuno-histoquímicos foram observados: tipo histológico, receptores hormonais para estrógeno e progesterona, e expressão de Her-2 e Ki-67. De acordo com o perfil imuno-histoquímico, os

carcinomas mamários foram classificados em quatro subtipos moleculares: luminal A (receptor positivo para estrógeno e/ou progesterona, com baixa expressão dos marcadores de proliferação celular), luminal B (receptor positivo para estrógeno/ou progesterona, com Her-2 super expresso ou alta expressão dos marcadores de proliferação celular); Her-2 (receptores hormonais negativos e Her-2 super expresso); e triplo negativo (receptores hormonais e Her-2 negativos).

3.7 AQUISIÇÃO DAS IMAGENS

As imagens da RM foram adquiridas com paciente em decúbito ventral em aparelho de 1,5T usando bobina dedicada para mama. As imagens foram realizadas antes e após a utilização de meio de contraste endovenoso, iniciando-se com um “scout view” que permite localizar a distribuição espacial do tecido mamário e a partir do qual foram planejadas as demais sequências. Foram realizadas as seguintes sequências:

- a) pré-contraste, gradiente-eco em T1, tridimensional (3D), no plano axial, com parâmetros 4.3/1.4; flip angle, 12°; field of view, 320 × 320; matriz, 307 × 512; signal average, 1; cortes de 2,5 mm de espessura;
- b) pré-contraste, T2/STIR (TR/TE, 4,500/97; matriz, 384 × 512), no plano sagital, de ambas as mamas, com cortes de 4 mm de espessura;
- c) pré-contraste, sequência em difusão, ASSET echo-planar imaging (EPI) no plano axial, (4,000/94; matriz, 192 × 192; signal average, 3; espessura de corte, 3 mm; distance factor, 20%). A sensibilização dos gradientes de difusão é aplicada em duas direções ortogonais com os valores de b 0 e 750 s/mm² difusão.
- d) Exame dinâmico: cinco sequências em gradiente-eco em T1, 3D, no plano axial, com supressão de gordura sem intervalo de tempo entre elas. O contraste utilizado é o Gadolínio (Gd-DTPA), na dose de 0,1mmol/kg de peso, com velocidade infusão de 3 ml/segundo, seguido de injeção “em bolo” de 20 ml de solução salina. A primeira imagem é obtida antes da injeção do contraste, a segunda após 20 segundos da injeção do contraste, e as demais em sequência nos minutos seguintes. A partir das imagens dinâmicas são obtidas imagens pós-processamento realizadas após o fim do exame, subtraindo-se a imagem antes do contraste das imagens após o contraste para

aumentar a visualização das estruturas que realçam, entre as quais as áreas de realce a serem analisadas;

- e) pós contraste, gradiente-eco em T1, 3D, no plano sagital, de ambas as mamas, com cortes de 1 mm de espessura e saturação de gordura.

3.8 VARIÁVEIS DO ESTUDO

VARIÁVEL	TIPO	UNIDADE OU CATEGORIAS
Indicação da RM		
Indicação da RM	Categórica	1) CA mama prévio (Seguimento) 2) Alto risco – história familiar 3) Alto risco – mutação 4) Alto risco – RT prévia 5) Alto risco – mamas densas 6) Alto risco – não especificado 7) Sem fatores de risco conhecidos
Exames Anteriores		
Mamografia Prévia	Categórica	1) Sim, na mesma data 2) Sim, < 12 meses 3) Sim, > 12 meses 4) Não disponível
Densidade da mama (MG prévia)	Categórica	1) Mamas predominante adiposas 2) Mamas com densidades fibroglandulares esparsas 3) Mamas heterogeneamente densas 4) Mamas extremamente densas
Categoria BIRADS - MG	Categórica	1) Birads 0 2) Birads 1 3) Birads 2 4) Birads 3 5) Birads 4 6) Birads 5 7) Sem BIRADS
Ultrassonografia Prévia	Categórica	1) Sim, na mesma data 2) Sim, < 12 meses 3) Sim, > 12 meses 4) Não disponível
Categoria BIRADS - US	Categórica	1) Birads 0 2) Birads 1 3) Birads 2 4) Birads 3 5) Birads 4 6) Birads 5 7) Sem BIRADS

Fatores de risco		
Idade	Contínua	anos
Peso	Contínua	Kg
Altura	Contínua	metros
Idade da menarca	Contínua	anos
Gestação prévia	Categórica	0) Não informado 1) Não 2) Sim
Menopausa	Categórica	0) Não informado 1) Pré-menopausa 2) Perimenopausa 3) Menopausa
Terapia de reposição hormonal (TRH)	Categórica	1) Não informado 2) Não se aplica (pré-menopausa) 3) Em uso atual 4) Parou há menos de 5 anos 5) Parou há 5 ou mais anos 6) Nunca usou
Gene BRCA: A mulher tem uma mutação no gene BRCA1 ou BRCA2	Categórica	1) Desconhecido 2) Testado (normal) 3) BRCA 1 4) BRCA 2
Paciente teve neoplasia de ovário	Categórica	1) Sim 2) Não
Herança de Ashkenazi	Categórica	1) Sim 2) Não
História familiar de CA de mama	Categórica	1) Sim. Parentesco, idade e mutação BRCA ____ 2) Não.
História familiar de CA de ovário		1) Sim. Parentesco, idade e mutação BRCA ____ 2) Não.
Biópsia Prévia	Categórica	0) Não ou resultado benigno 1) Sim, resultado desconhecido 2) Sim, resultado maligno (CA prévio) 3) Sim, atipia HDA 4) Sim, atipia CLIS 5) Sim atipia outra
Tyrer-Cuzick v8	Contínua	%
Outras mutações conhecidas	Categórica	0) Não 1) P53 2) PALB2 3) CHECK2 4) ATM 5) Outras_____
História de RT prévia	Categórica	0) Não 1) Sim, RT manto para linfoma 2) Sim, outra RT torácica

Resultado da RM		
Categoria BIRADS - RM	Categórica	0) Birads 0 1) Birads 1 2) Birads 2 3) Birads 3 4) Birads 4 5) Birads 5 6) Sem BIRADS
Achado da RM (Birads 0, 3, 4 ou 5)	Categórica	1) Nódulo 2) Realce não nodular 3) Linfonodo não habitual 4) Outro
Achado da RM – Tamanho	Contínua	mm (maior eixo)
Investigação (se achado na RM)		
Realizada investigação?	Categórica	1) Não 2) Sim, exames adicionais/controle 3) Sim, biópsia
Resultado investigação	Categórica	1) Não investigado 2) Achado benigno 3) Achado maligno
Se tumor maligno identificado		
Tipo histológico	Categórica	1) CDIS 2) CDI - Tipo não especial (NST) 3) CMI invasivo - Tipos Especiais Outros tumores (não CMI)
Subtipo molecular	Categórica	1) Luminal A 2) Luminal B 3) Her-2 4) Triplo-negativo
Tamanho do tumor (patologia)	Contínua	Maior eixo em milímetros (mm)
Estadiamento T (ao diagnóstico)	Categórica Ordinal	1) T1 2) T2 3) T3 4) T4
Estadiamento N (ao diagnóstico)	Categórica Ordinal	1) N0 2) N1 3) N2 4) N3
Estadiamento M (ao diagnóstico)	Categórica Ordinal	1) M0 2) M1
Estádio Clínico (ao diagnóstico)	Categórica Ordinal	1) I 2) II 3) III 4) IV
Fez QT neoadjuvante?	Categórica	1) Sim 2) Não
Tipo de Cirurgia	Categórica	1) Conservadora 2) Mastectomia

Acompanhamento		
Acompanhamento	Categórica	1) Sem acompanhamento 2) Acompanhamento < 1 ano 3) Acompanhamento ≥ 1 ano
Resultado acompanhamento	Categórica	1) Sem acompanhamento 2) Acompanhamento sem novos tumores malignos 3) Tumor maligno identificado em < 1 ano 4) Tumor maligno identificado em > 1 ano
Novo rastreamento com RM?	Categórica	1) Não 2) Sim, ≤ 1 ano 3) Sim, > 1 ano

3.9 ANÁLISES ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram armazenados em um banco de dados para análise estatística através do programa SPSS versão 20.0. Na análise descritiva as variáveis foram apresentadas por meio de frequências absoluta e relativa (variáveis qualitativas) ou por meio das principais medidas resumo (variáveis quantitativas), como média, desvio padrão, mediana, valor mínimo e valor máximo. Para análise estatística foi utilizado o teste t de *Student* (ou não paramétrico de Mann-Whitney, conforme indicação) para comparação de variáveis quantitativas entre dois grupos. Em caso de três ou mais grupos será utilizado o teste de Análise de Variância (ANOVA) ou o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Para estudo das variáveis qualitativas foi utilizadas tabelas 2 x 2 e 2 x 3, com avaliação da significância estatística pelo Teste do qui-quadrado de Pearson com correção de Yates ou Teste Exato de Fisher, quando indicado. Foram considerados estatisticamente significantes os resultados que tiverem probabilidade de erro tipo I menor ou igual a 5% ($p \leq 0,05$).

Para avaliação dos resultados do rastreamento, a população foi dividida em dois grupos: rastreamento (sem história pessoal de câncer de mama) ou seguimento (com câncer de mama prévio). Foram calculadas as seguintes variáveis, conforme recomendado pelo léxico BI-RADS (Sickles e D'Orsi 2013):

- ✓ Taxa de interpretação anormal (%): número de exames número de exames anormais no rastreamento (BI-RADS categorias 0, 3, 4 ou 5) dividido pelo total de exames de rastreamento.
- ✓ Taxa de reconvocação (%): número de exames número de exames anormais no rastreamento (BI-RADS categorias 0, 4 ou 5) dividido pelo total de exames de rastreamento.

- ✓ Taxa de detecção de câncer (/1000 exames): número de carcinomas mamários identificados nos exames de rastreamento para cada 1000 exames realizados - Resultado esperado: 20-30/1000.
- ✓ Valor Preditivo Positivo 1 (VPP1) – exames anormais no rastreamento (%): número de carcinomas mamários identificados nos exames de rastreamento dividido pelo número de exames anormais no rastreamento (BI-RADS categorias 0, 3, 4 ou 5).
- ✓ Valor Preditivo Positivo 2 (VPP2) – biópsia recomendada (%): número de carcinomas mamários identificados nos exames de rastreamento dividido pelo número de exames com indicação de biópsia (BI-RADS categorias 4 ou 5) - Resultado esperado: 15%.
- ✓ Valor Preditivo Positivo 3 (VPP3) – biópsia realizada (%): número de carcinomas mamários identificados nos exames de rastreamento dividido pelo número de pacientes que efetivamente realizaram biópsia - Resultado esperado: 20-50%.
- ✓ Porcentagem de cânceres “mínimos” (%): número de carcinomas mamários invasivos com tamanho < 1 cm ou carcinomas ductais *in situ* (CDIS) de qualquer tamanho identificados nos exames de rastreamento dividido pelo número total de carcinomas mamários identificados na população de estudo dentro de 1 ano. - Resultado esperado: > 50%.
- ✓ Porcentagem de carcinomas invasivos com axila negativa (%): número de carcinomas mamários invasivos sem metástase axilar identificados nos exames de rastreamento dividido pelo número total de carcinomas mamários invasivos identificados na população de estudo dentro de 1 ano. - Resultado esperado: > 80%.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA

No período de 01/2020 e 12/2020 foram realizados 2.227 ressonâncias de mamas no Departamento de Imagem do A.C.Camargo Cancer Center, sendo inicialmente selecionados 624 exames indicados para rastreamento (28% do total). Dentre eles, 27 foram excluídos devidos dados incompletos, cadastros duplicados, exames em pacientes com BIRADS 6, sendo incluídos no trabalho 597 pacientes (Figura 1). A média de idade das pacientes incluídas foi de 48,8 anos (desvio-padrão: 11,1 anos), variando de 19 a 82 anos.

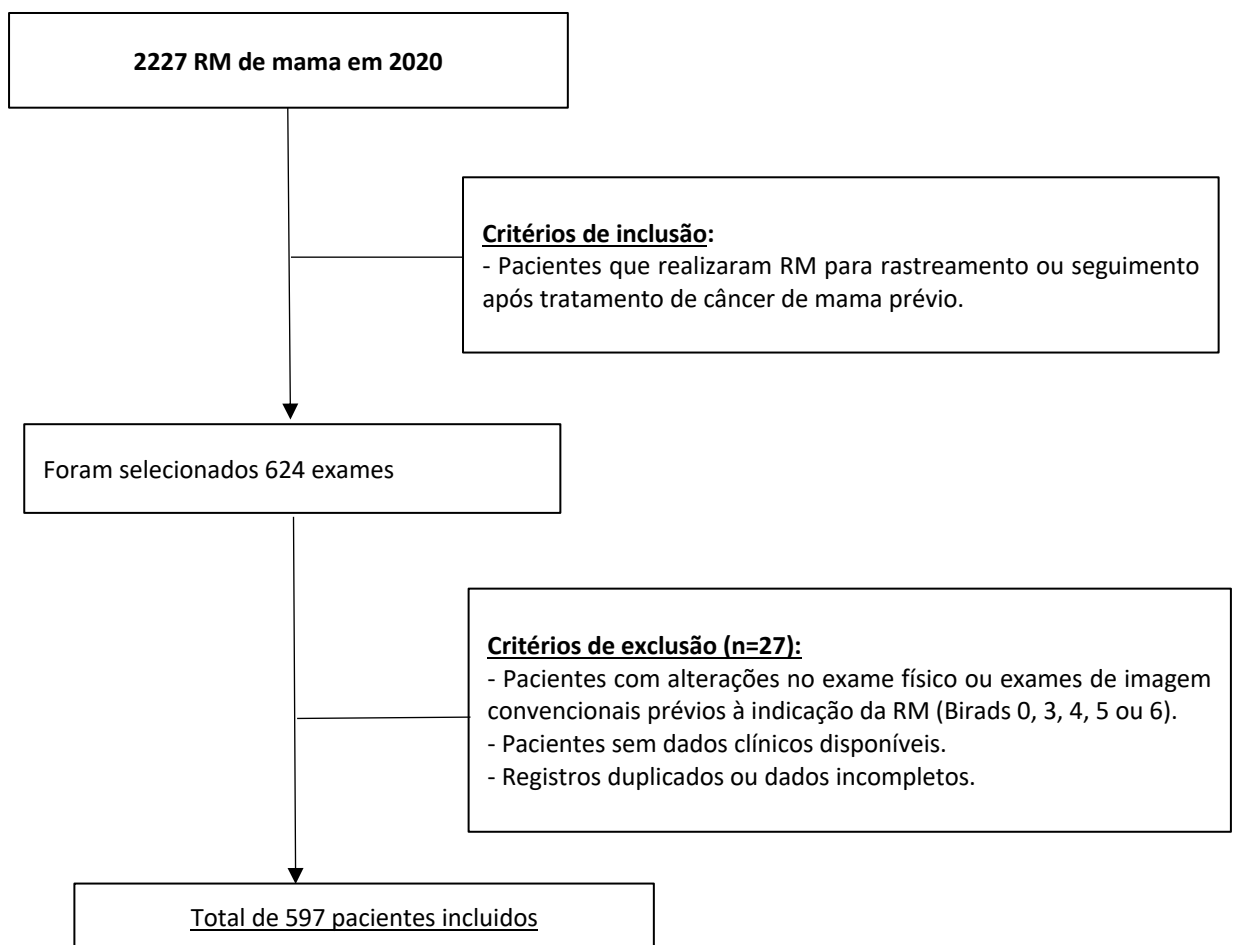


Figura 1 - Fluxograma dos exames realizados

4.2 INDICAÇÕES DA RM

As principais indicações para RM foram: câncer de mama prévio 59,3% (354 pacientes); história familiar 17,1 % (102 pacientes); alguma mutação conhecida em 11,2% (67 pacientes); mama densa em 2,3% (14 pacientes); e história de radioterapia prévia 0,7% (4 pacientes). Em cerca de 9,4% (56 pacientes), a indicação do exame não foi especificada (Figura 2).

Dentre os pacientes que realizaram RM de rastreamento por mutação conhecida, as principais mutações patogênicas que foram encontradas nos genes foram *BRCA1* (17 pacientes), *BRCA2* (16 pacientes), *TP53* (25 pacientes), *CHECK2* (4 pacientes), e outras mutações (5 pacientes), incluindo *PALB2*, *CDH1*, *MLH1* (Lynch) e *RET*.

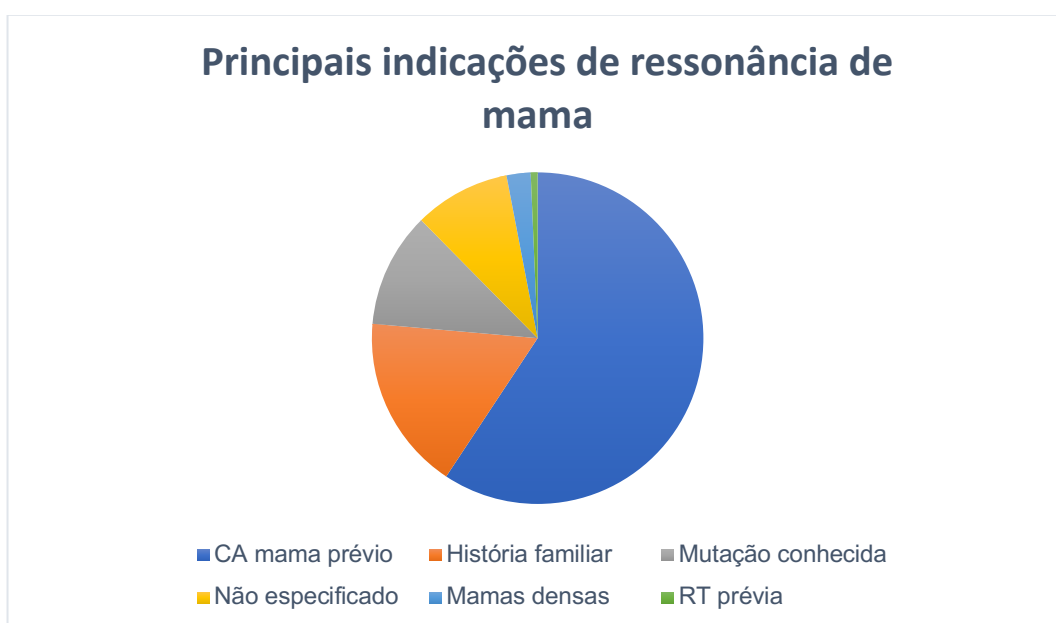


Figura 2 - Principais indicações de RM da mama

4.3 AVALIAÇÃO DO RISCO PARA DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER DE MAMA

Utilizando o modelo Tyrer-Cuzick (versão 8) para avaliação de risco de câncer de mama nos 243 pacientes sem história pessoal de câncer de mama prévio, observamos que 46,5% (113 pacientes) apresentaram risco habitual (<15%), 16,5% (40 pacientes) risco intermediário (15-20%) e 37% (90 pacientes) risco alto (> 20%). A Tabela 1 descreve a estratificação do risco para cada indicação de rastreamento por RM descrita no estudo.

Tabela 1 - Estratificação do risco para desenvolvimento de câncer de mama, estimado pelo modelo de Tyrer-Cuzick v8, de acordo com a indicação para RM de rastreamento.

Indicação de rastreamento por RM	Risco para câncer de mama (Tyrer-Cuzick v8)			Total
	<15	15-20%	>20 %	
História familiar	33 (32,4%)	24 (23,5%)	45 (44,1%)	102
Mutação conhecida	21 (31,3%)	11 (16,4%)	35 (52,2%)	67
Mamas densas	9 (64,3%)	2 (14,3%)	3 (21,4%)	14
Radioterapia prévia	3 (75,0%)	0 (0,0%)	1 (25,0%)	4
Alto risco não especificado	47 (83,9%)	3 (5,3%)	6 (10,7%)	56
Total	113 (46,5%)	40 (16,5%)	90 (37,0%)	243

4.4 RESULTADOS DO RASTREAMENTO

Os resultados das RM de mama para rastreamento foram classificados em BIRADS 1 em 0,5% (3 casos), BIRADS 2 70,7% (422 casos), BIRADS 3 em 24,0% (143 casos), BIRADS 4 em 4,2% (25 casos) e BIRADS 5 em 0,7% (4 casos). Deste modo, a taxa de interpretação anormal foi de 28,8% (172/597) e a taxa de reconvocação foi de 4,9% (29/597).

Os resultados do rastreamento estão descritos na Tabela 2 para toda a população e de acordo com a indicação (Rastreamento x Seguimento). Pacientes com exame indicado para rastreamento apresentaram maior taxa de interpretação anormal em relação aos pacientes em seguimento (40,3% x 20,9%; $p < 0,001$). No entanto não houve diferença significativa na taxa de reconvocação (6,6% x 3,7%; $p = 0,104$).

A Tabela 3 descreve os principais achados descritos nas RM da mama nas categorias de BIRADS 3, BIRADS 4 e BIRADS 5. As tabelas 4 e 5 descrevem respectivamente como foi realizada a investigação dos achados descritos na RM e os resultados desta investigação, de acordo com a categoria BIRADS. Foram identificados 11 tumores malignos na RM das mamas na nossa amostra (Tabela 6).

Deste modo, a taxa de detecção de câncer na nossa amostra total foi de 18,4/1.000 exames (11/597), sendo 16,9/1.000 exames (6/354) nos pacientes em seguimento e 20,5/1.000 exames (5/243) nos pacientes em rastreamento. O VVP1 (valor preditivo dos exames anormais no rastreamento) foi de 6,4% (11/172) na população total, sendo 8,1%

(6/74) para os pacientes em seguimento e 5,1% (5/98) para os pacientes em rastreamento. O VPP2 (biópsia recomendada) e VPP3 (biópsia realizada) foi de 37,9% (11/29) na população total, sendo 46,2% (6/13) para os pacientes em seguimento e 31,3% (5/16) para os pacientes em rastreamento. A porcentagem de cânceres “mínimos” (<1 cm) foi de 54,5% (6/11) e a porcentagem de carcinomas invasivos com axila negativa foi de 90,9% (10/11).

Tabela 2 - Resultados das RM de mama de acordo com a indicação para o exame (rastreamento ou seguimento).

Indicação	BIRADS 1/2	BIRADS 3	BIRADS 4/5	Total
Seguimento	280 (79,1%)	51 (17,2%)	13 (3,7%)	354
Rastreamento	145 (59,7%)	82 (33,7%)	16 (6,6%)	243
Total	425 (71,2%)	143 (24,0%)	29 (4,9%)	597

Tabela 3 - Principais achados descritos na RM das mamas, de acordo com a categoria BIRADS.

	Nódulo	Realce não nodular	Linfonodo Não habitual	Outro	Total
BIRADS 3	54 (37,8%)	86 (60,1%)	2 (1,4%)	1 (0,7%)	143
BIRADS 4	12 (48,0%)	11 (44,0%)	1 (4,0%)	1 (4,0%)	25
BIRADS 5	4 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4
Total	70 (40,7%)	97 (56,4%)	3 (1,7%)	2 (1,2%)	172

Tabela 4 - Tipo de investigação dos achados descritos na RM, de acordo com a categoria BIRADS.

	Realizada investigação			Total
	Não	Sim, exames adicionais	Sim, biópsia	
BIRADS 3	45 (31,7%)	84 (59,2%)	13 (9,2%)	142
BIRADS 4	0 (0,0%)	3 (12,0%)	22 (88,0%)	25
BIRADS 5	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (100%)	4
Total	45 (26,3%)	87 (50,9%)	39 (22,8%)	171

Tabela 5 - Resultado da investigação dos achados descritos na RM, de acordo com a categoria BIRADS.

	Resultado da Investigação		Total
	Benigno	Maligno	
BIRADS 3	142 (100%)	0 (0,0%)	142
BIRADS 4	17 (68%)	8 (32,0%)	25
BIRADS 5	1 (25,0%)	3 (75,0%)	4
Total	160 (93,6%)	11 (6,4%)	171

Tabela 6 - Descrição dos pacientes que foram detectados com tumores malignos na RM das mamas.

Idade	Indicação	BIRADS	Tipo Histológico	Subtipo	Tamanho (mm)	Estadiamento
51	Rastreamento – mutação BRCA 2	4	CLI	luminal B	3,0	T1N0
42	Rastreamento - história familiar	4	CA mucinoso	Her2	5,0	T1N0
77	Rastreamento – mutação P53	4	CDI	Her2	8,0	T1N0
56	CA mama prévio + P53	4	CDI	luminal B	6,0	T1N0
45	CA mama prévio + P53	4	CDI	luminal B Her2	4,0	T1N0
59	CA mama prévio	4	CDI	triplo negativo	15,0	T1N0
37	CA mama prévio	4	CDI	luminal B	17,0	T1N0
32	CA mama prévio	4	CDIS	-	13,0	Tis
39	Rastreamento - RT previa	5	CDI	luminal B	30,0	T2N1
75	Rastreamento - sem fatores de risco conhecidos	5	CDI	luminal B	13,0	T1N0
51	CA mama prévio	5	CDI	triplo negativo	15,0	T1N0

CA = câncer; CDI = carcinoma ductal invasivo; CLI = carcinoma lobular invasivo; CDIS = carcinoma ductal *in situ*.

4.5 ACOMPANHAMENTO

Foi realizado acompanhamento em cerca de 77,7% (464 casos). Destes, foram identificados tumores malignos em 5 casos até 1 ano após a data da RM avaliada, incluindo três casos de CDIS identificados apenas através de microcalcificações na mamografia (1 na mesma data da RM, e os outros dois após 4 e 6 meses da RM), um caso de CDI identificado na ultrassonografia 10 meses após a RM, e um caso de CDI identificado na mamografia, ultrassonografia e RM realizados 10 meses após a RM inicial.

Tabela 7 - Descrição dos pacientes que foram detectados com tumores malignos em exame de acompanhamento.

Idade	Indicação	Diagnóstico	Tipo Histológico	Subtipo	Tamanho (mm)	Estadiamento
40	Rastreamento – mutação BRCA1	Mg/US/RM	CDI	Triplo negativo	16,0	T1N0
58	CA mama prévio TC 15-20%	US	CDI	Luminal B	16,0	T1N0
37	Rastreamento – mutação BRCA2	MG	CDIS	-	21,0	Tis
46	Rastreamento - história familiar TC 15-20%	MG	CDIS	-	4,0	Tis
43	Rastreamento – mutação CHECK2	MG	CDIS	-	20,0	Tis

5 DISCUSSÃO

5.1 INDICAÇÕES PARA RASTREAMENTO POR RM

Os resultados do presente estudo demonstraram que a principal indicação para rastreamento por RM na nossa população foi história pessoal de câncer de mama, seguida por história familiar e presença de mutação conhecida, sendo as mutações mais frequentes na nossa população foram *Tp53*, *BRCA1* e *BRCA 2*. Das pacientes sem história pessoal prévia de câncer de mama, apenas 37% apresentaram alto risco (>20%) para desenvolvimento de câncer de mama durante a vida, de acordo com o modelo de Tyrer-Cuzick.

Mulheres com histórico pessoal de câncer de mama tem risco de recorrência ou de um segundo câncer de mama, após 10 anos do diagnóstico de 0,5%-1% ao ano. Embora a terapia hormonal e/ou quimioterapia reduzam esse risco, as mulheres com câncer prévio de receptor de estrogênio em estágio inicial ainda têm um risco aumentado de desenvolver câncer no futuro (Monticciolo et al. 2018).

A idade ao diagnóstico de câncer é importante; a análise de risco indicou que todas as mulheres diagnosticadas antes dos 50 anos e que receberam terapia de conservação da mama tiveram um risco de 20% ou mais de desenvolver um novo câncer de mama ao longo da vida (Monticciolo et al. 2018). Deste modo, conforme as últimas recomendações do ACR de 2018, aconselha-se seguimento anual em RM das mamas para mulheres com histórico pessoal de câncer de mama.

A ACR recomenda ainda que pacientes com alto risco (risco > 20% de desenvolver câncer de mama ao longo da vida) devem realizar rastreamento mais precoce, de preferência com RM. Existem alguns modelos estatísticos que são utilizados para prever o risco de desenvolver câncer sendo relevantes para a política de saúde e na tomada de decisão clínica. Kurian et al. (2021) compararam estes modelos e demonstraram que o modelo IBIS/Tyrer-Cuzick apresenta a melhor acurácia na prática médica. No entanto, este modelo não contempla pacientes com história pessoal de câncer de mama.

Neste estudo, utilizamos o modelo Tyrer-Cuzick (versão 8) para avaliação de risco de câncer de mama nos 243 pacientes sem história pessoal de câncer de mama prévio.

Observamos que apenas cerca de 1/3 dos pacientes apresentava risco alto ($> 20\%$) de acordo com o modelo, sendo quase metade da amostra composta por pacientes de baixo risco ($<15\%$). Em um grande percentual de casos na nossa casuística, não foram identificados os fatores de risco considerados para indicação da RM e, apenas cerca de 10% destes casos apresentaram alto risco pelo modelo Tyrer-Cuzick. Estes dados refletem a necessidade de melhor utilização dessas ferramentas de cálculo de risco em nosso meio para indicação mais adequada da RM para rastreamento.

Algumas pacientes apresentam risco aumentados em desenvolver câncer de mama como: mulheres com mutações genéticas, história de radiação ou aquelas com risco estimado ao longo da vida maior que 20%, devem a realizar a RM de mama para rastreamento como adjuvante da mamografia. Atualmente existem ferramentas para estratificação de risco, dentre os principais modelos destacamos o modelo Claus que prediz o benefício do rastreamento por RM, levando em consideração a idade da mulher e o histórico familiar. Modelos alternativos como o Tyrer-Cuzick (TC), o *Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimar Algorithm* (BOADICEA) e o Gail tentam ser mais abrangentes incluindo histórico familiar quanto os fatores de risco não familiares. Devido às diferenças entre os dados incluídos nesses modelos, pode haver variabilidade no cálculo matemático do risco, o que pode afetar as recomendações de triagem (Sevdalis et al. 2021).

Em conclusão o estudo de Sevdalis et al. (2021), demonstrou que o modelo TC é uma ferramenta de estratificação de risco usada para orientar as recomendações de rastreamento do câncer de mama, enquanto o modelo Gail tem sido utilizado principalmente para orientar o manejo da quimioprevenção em mulheres com risco para o desenvolvimento de câncer de mama. Neste estudo o modelo TC não se mostrou superior ao modelo Gail ao prever o benefício do rastreamento com RM de mama. Além disso, o atual ponto de corte de 20% que classifica uma mulher como de alto risco para o desenvolvimento futuro de câncer de mama, baseado em cálculos derivados do modelo Claus, não foi estatisticamente significativo entre as calculadoras Gail ou TC LR e um diagnóstico de câncer de mama.

Esses achados sugerem que devemos usar o ponto de corte de 20% para alto risco com cautela ao fazer recomendações de RM, mostrando que na prática a indicação de RM não necessariamente está associada a um cálculo de risco bem feito.

Em nossa amostra, as principais mutações identificadas foram *TP53*, *BRCA1* e *BRCA2*, o que está de acordo com as mutações mais observadas na população brasileira. O estudo de

Guindalini et al. (2022) foi a maior coorte de pacientes brasileiros com câncer de mama submetidos a painel multigênico, sendo identificado que as mutações *BRCA1/2* foram responsáveis por quase 50% de todas as variantes germinativas, e o gene *TP53* foi o terceiro gene mais frequentemente mutado. Conformes a atuais recomendações do ACR, pacientes com risco aumentado baseado na genética (*BRCA1* e *BRCA2*) deve-se realizar RM de rastreamento anualmente a partir dos 25 a 30 anos.

Outras mutações menos frequentemente observadas na nossa população incluíram *CHEK2*, *PALB2*, *CDH1*, *MLH1* (Lynch) e *RET*. Comparado às mutações nos genes *BRCA1/2*, há menos evidências relacionadas ao benefício do rastreamento com RM nas pacientes com estas mutações menos frequentes. No entanto, Lowry et al. (2022) sugerem que a triagem anual por RM a partir de 30 a 35 anos seguida de RM anual e mamografia aos 40 anos reduz a mortalidade por câncer de mama em mais de 50% para mulheres com variantes patogênicas *ATM*, *CHEK2* e *PALB2*.

Alguns pacientes no nosso estudo tiveram indicação de realizar rastreamento por RM por apresentar mamas densas. Sabe-se que a densidade mamária é um fator de risco independente para o desenvolvimento do câncer de mama reduzindo a sensibilidade da mamografia para rastreamento. Consequentemente, estas pacientes enfrentam um risco aumentado de diagnóstico tardio de câncer de mama. Estudos recentes que relatam sobre RM de mama com contraste como método de triagem em mulheres com mamas extremamente densas permitem uma redução na mortalidade destas pacientes (Mann et al. 2022). Atualmente a Sociedade Europeia de Imagem da Mama (EUSOBI) recomenda que as mulheres devem ser informadas sobre sua densidade mamária, sugerindo que mulheres de 50 a 70 anos com seios extremamente densos, devem realizar RM de mama a cada 2 a 4 anos (Mann et al. 2022).

Os cânceres secundários induzidos por radiação são uma complicação rara da radioterapia e geralmente ocorrem na área tratada ou próximo a ela. Mulheres com menos de 30 anos de idade tratadas com RT torácica têm um risco aumentado de desenvolver câncer de mama ao longo da vida em comparação com a população em geral. O rastreamento anual com mamografia e RM é recomendado para as pacientes tratadas com irradiação torácica com dose igual ou superior a 10 Gy, começando 8 anos após a RT, desde que este início seja após 25 anos (Monticciolo et al. 2018).

5.2 RESULTADOS DA AUDITORIA DO RASTREAMENTO POR RM

A auditoria de resultados médicos é essencial para avaliar interpretações individuais e em nível de instalação atuação (Lam e Lee 2021). O uso rigoroso da terminologia e avaliações do *American College of Radiology* (ACR) e *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) torna-se fundamental para permitir a captura e codificação precisas de dados (Sickles e D’Orsi 2013). Os dados da RM de mama devem ser capturados e relatados de forma semelhante à mamografia. Os resultados do rastreamento no nosso levantamento estiveram de acordo com os valores preconizados pelo BIRADS e na literatura, confirmando que a RM constitui um método com alta acurácia para detecção precoce de neoplasias malignas nesta população.

Sedora Román et al. (2018) realizaram um estudo retrospectivo com o objetivo de realizar uma auditoria nas ressonâncias magnéticas com base na mamografia no período de 01/01/2011 a 31/12/13. As ressonâncias magnéticas também foram divididas por indicações de triagem e diagnóstico para avaliar as diferenças nos benchmarks de desempenho de RM para pacientes com recomendação de biópsia.

No estudo de Sedora Román et al. (2018) a taxas de interpretação anormais para a triagem e populações diagnósticas em 2011, 2012 e 2013, variaram de 8% a 17% para triagem de RM e até a 22% para uma combinação de populações de triagem e diagnóstico. Os valores preditivos positivos foram consistentemente maiores para o grupo de diagnóstico em comparação com o grupo de triagem. Esses resultados podem ser atribuídos a um número maior de ressonâncias magnéticas totais de mama realizadas em 2012 em comparação com 2011 e 2013.

Em comparação com o nosso estudo o estudo de Rolan apresenta uma taxa de detecção em pacientes em seguimento e VPP1 é maior.

Em nossa amostra observamos cerca de 24% das RM classificadas com BIRADS 3 (143 pacientes), desses pacientes cerca de 17,2 % (51 pacientes) estavam em seguimento oncológico e cerca de 33,2 % (82 pacientes) eram de rastreamento. Desses pacientes 37,8% (54 pacientes) apresentaram nódulo, 60,1% (86 pacientes) realce não nodular e 1,4% (2 pacientes) apresentaram linfonodo não habitual e 0,7% (1 paciente) por outros fatores.

A maioria dos BIRADS 3 cerca de 59,2 % (84 pacientes) realizaram investigação com exames adicionais, cerca de 9,2% (13 pacientes) foram submetidos a biopsia e cerca de 31,7

% (45 pacientes) não foi realizado investigação adicional. Como resultado da investigação 100% desses pacientes (142 pacientes) apresentaram resultados benignos.

Esse número alto de RM classificados com BIRDS 3 pode-se ser justificado pelo serviço ser referência em oncologia pelo número de pacientes em seguimento oncológico ou seguimento de pacientes de alto risco. Observando tendência dos médicos radiologistas em valorizarem mais determinados achados.

Esses dados são similares com o estudo de Niell et al. (2014) que relata que a alta porcentagem de BI-RADS 3, sendo consistente na literatura publicada que demonstra que a frequência de avaliações BI-RADS 3 diminui com exames de RM de mama prevalentes, avanços na qualidade e interpretação da imagem e experiência do radiologista.

Foram identificados cerca de 11 pacientes com câncer no rastreamento pela RM, a idade das pacientes variava entre 32-75 anos. As indicações de RNM foram 6 pacientes com história prévia de câncer de mama, 2 pacientes com história de mutação, 1 paciente com história familiar, 1 paciente com radioterapia previa e 1 paciente sem fator de risco. O tipo histológico foram: 9 pacientes com CDI, 1 paciente com CLI e 1 paciente com carcinoma mucinoso. O tamanho dos tumores de 3-30 mm, sendo 9 apresentavam estadiamento de T1N0, 1 Tis e 1 T2N1.

Podemos observar que as neoplasias identificadas no rastreamento são pequenas e em estágios iniciais. Desta forma conforme é reconhecido na literatura o rastreamento do câncer de mama é uma ferramenta reconhecida para detecção precoce da doença em mulheres assintomáticas, melhorando a eficácia do tratamento e reduzindo a taxa de mortalidade. Um ensaio sueco recente de Duffy et al. (2020) “A mamografia reduz as taxas de câncer de mama avançado e fatal”, com uma população de mais de meio milhão de mulheres, demonstrou uma redução de 41% no risco de morrer de câncer de mama em 10 anos e redução de 25% na taxa de câncer de mama avançado, em mulheres participantes versus aquelas não participantes do rastreamento.

Realizou-se acompanhamento de 77,7% (464 pacientes). Sendo identificados 5 pacientes com tumores malignos até 1 ano após a data da RM avaliada, sendo três casos de CDIS identificados apenas através de microcalcificações na mamografia (1 na mesma data da RM, e os outros dois após 4 e 6 meses da RM), um caso de CDI identificado na ultrassonografia 10 meses após a RM, e um caso de CDI identificado na mamografia, ultrassonografia e RM realizados 10 meses após a RM inicial.

Chiarelli et al. (2020) demonstrou que a não realização de mamografia nesses pacientes podem potencialmente diminuir a detecção de carcinoma ductal *in situ* (CDIS); no entanto, a sensibilidade da RM de mama para o CDIS de alto grau é excelente.

Conforme Saccarelli et al. (2021) a eficácia do rastreamento com mamografia em mulheres de alto risco tem sido questionada, tem-se preocupado o risco de câncer de mama induzido por radiação, especialmente em mulheres jovens e em portadoras de *BRCA1* e *BRCA2* (*BRCA1/2*) estudo de Chiarelli et al. (2020) descobriram que o benefício de associar a mamografia à RM foi pequena entre os portadores de mutação com idade entre 30 e 39 anos, particularmente para portadores de *BRCA1/2*, esses achados podem ser atribuído à alta densidade mamária e reduzindo a sensibilidade da mamografia nessa faixa etária

5.3 LIMITAÇÕES DO ESTUDO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Nosso estudo teve algumas limitações, por ser um estudo retrospectivo alguns pacientes apresentavam dados de prontuários incompletos; falta de indicação para o rastreamento por RM; não ter acompanhamento padronizado de todos os casos, pacientes que perderam o seguimento no serviço.

Atualmente observamos a tendência de rastreamento mais personalizados, devendo definir melhor estratégia de rastreamento baseado nas características individuais dos pacientes, e de avaliação de risco para desenvolvimento de câncer de mama. Avanços recentes na RM de mama, especialmente protocolos abreviados reduzir o custo e abrange mais mulheres

Conforme os principais guidelines a RM esta recomendada para as pacientes de alto risco, utilizado diferentes modelos para definirem risco, contudo em muitos casos os mesmos não são fidedignos e apresentam falhas, desta forma, devemos obter melhores ferramentas para definir de forma mais precisa em otimizar esse risco, como testes genéticos ou mesmo a inteligência artificial para predizer os riscos futuros em desenvolver câncer de mama.

Cerca de 59,3 % da nossa amostra correspondia em pacientes com história de neoplasia prévia e o modelo do Tyrer Cuzick não inclui pacientes com histórico de câncer de mama prévio, o que limitou em calcular o risco desta paciente em desenvolver câncer novo ou recorrência locorregional.

A RM de mama possui alta sensibilidade para detecção do câncer de mama entre as modalidades clínicas atuais e é um exame indispensável prática de imagem. Para gerenciar o custo de triagem associado, direta e indiretamente, os protocolos abreviados são considerados mais benéficos.

O estudo de Al Ewaidat e Ayasrah (2022) comparou a RM abreviada com o protocolo completo concluindo que sequências rápidas podem reduzir o custo e o tempo de interpretação, mantendo precisão do diagnóstico desta forma sendo uma excelente alternativa de rastreamento em mulheres com médio risco.

6 CONCLUSÕES

- As principais indicações para rastreamento por RM na nossa amostra foram: história pessoal de câncer de mama, seguida por história familiar e presença de mutação conhecida, sendo as mutações mais frequentes na nossa população foram *Tp53*, *BRCA1* e *BRCA 2*.
- A maioria dos pacientes sem história pessoal de câncer de mama submetidos a RM de rastreamento na nossa amostra (46,5%) apresentou risco habitual (<15%) e apenas 37% apresentaram alto risco (>20%) para desenvolvimento de câncer de mama durante a vida, de acordo com o modelo de Tyrer-Cuzick.
- Os resultados do rastreamento estiveram de acordo com os valores preconizados na literatura, demonstrando uma taxa de detecção de câncer na nossa amostra de 18,4/1.000 exames, VVP1 (valor preditivo dos exames anormais no rastreamento) de 6,4%, VPP3 (biópsia realizada) foi de 37,9%, porcentagem de cânceres “mínimos” (<1 cm) de 54,5% e porcentagem de carcinomas invasivos com axila negativa de 90,9%.

7 REFERÊNCIAS

Al Ewaidat H, Ayasrah M. A Concise review on the utilization of abbreviated protocol breast MRI over full diagnostic protocol in breast cancer detection. *Int J Biomed Imaging*. 2022 Apr 28;2022:8705531.

Brem RF, Lenihan MJ, Lieberman J, Torrente J. Screening breast ultrasound: past, present, and future. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Feb;204(2):234-40.

Chiarelli AM, Blackmore KM, Muradali D, Done SJ, Majpruz V, Weerasinghe A, et al. Performance measures of magnetic resonance imaging plus mammography in the high risk ontario breast screening program. *J Natl Cancer Inst*. 2020 Feb 1;112(2):136-144.

Conselho Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Nota de esclarecimento do CBR, SBM e FEBRASGO sobre publicações falsas a respeito da mamografia. Sao Paulo, 08 de junho de 2020. Disponível em: https://cbr.org.br/wp-content/uploads/2021/09/Nota-de-esclarecimento-do-CBR-SBM-e-FEBRASGO-sobre-publicacoes-falsas-a-respeito-da-mamografia_SETEMBRO2021.pdf. [2022 dez 12]

da Silva PA, Riul SS. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce [Breast cancer: risk factors and early detection]. *Rev Bras Enferm*. 2011 Nov-Dec;64(6):1016-21.

Duffy SW, Tabár L, Yen AM, Dean PB, Smith RA, Jonsson H, et al. Mammography screening reduces rates of advanced and fatal breast cancers: Results in 549,091 women. *Cancer*. 2020 Jul 1;126(13):2971-2979.

Freer PE. Mammographic breast density: impact on breast cancer risk and implications for screening. *Radiographics*. 2015 Mar-Apr;35(2):302-15.

Gao Y, Reig B, Heacock L, Bennett DL, Heller SL, Moy L. Magnetic resonance imaging in screening of breast cancer. *Radiol Clin North Am*. 2021 Jan;59(1):85-98.

Gu YL, Pan SM, Ren J, Yang ZX, Jiang GQ. Role of magnetic resonance imaging in detection of pathologic complete remission in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2017 Jul;17(4):245-255.

Guindalini RSC, Viana DV, Kitajima JPFW, Rocha VM, López RVM, Zheng Y, et al. Detection of germline variants in Brazilian breast cancer patients using multigene panel testing. *Sci Rep*. 2022 Mar 9;12(1):4190.

Hooley RJ, Scoutt LM, Philpotts LE. Breast ultrasonography: state of the art. *Radiology*. 2013 Sep;268(3):642-59.

Kuhl CK, Strobel K, Bieling H, Leutner C, Schild HH, Schrading S. Supplemental breast MR imaging screening of women with average risk of breast cancer. *Radiology*. 2017 May;283(2):361-370.

Kuhl CK. Abbreviated Magnetic resonance imaging (MRI) for breast cancer screening: rationale, concept, and transfer to clinical practice. *Annu Rev Med*. 2019 Jan 27;70:501-519.

Kurian AW, Hughes E, Simmons T, Bernhisel R, Probst B, Meek S, et al. Performance of the IBIS/Tyrer-Cuzick model of breast cancer risk by race and ethnicity in the Women's Health Initiative. *Cancer*. 2021 Oct 15;127(20):3742-3750.

Lam DL, Lee JM. Breast magnetic resonance imaging audit: pitfalls, challenges, and future considerations. *Radiol Clin North Am*. 2021 Jan;59(1):57-65.

Lowry KP, Geuzinge HA, Stout NK, Alagoz O, Hampton J, Kerlikowske K, et al. Breast cancer screening strategies for women with ATM, CHEK2, and PALB2 pathogenic variants: a comparative modeling analysis. *JAMA Oncol*. 2022 Apr 1;8(4):587-596.

Mann RM, Kuhl CK, Moy L. Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening. *J Magn Reson Imaging*. 2019 Aug;50(2):377-390.

Mann RM, Athanasiou A, Baltzer PAT, Camps-Herrero J, Clauser P, et al. Breast cancer screening in women with extremely dense breasts recommendations of the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). *Eur Radiol.* 2022; 32:4036–4045.

Maulaz CM, Valentini BB, Silva AMM, Papaléo RM. Estudo comparativo do desempenho de imagens por ressonância magnética, mamografia e ecografia na avaliação de lesões mamárias benignas e malignas. *Rev Bras Física Médica*, 2019; 12(2):23-29.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. Rio de Janeiro: 2019. Disponível em: <https://bitly.com/tIVLPUt>. [2022 12 06]

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Câncer de mama no Brasil: mortalidade está abaixo da média mundial. Última modificação: 23/08/2022. Disponível em: <https://bitly.com/tfjyKwa>. [2019 07 10].

Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Niell B, Monsees B, Sickles EA. Breast cancer screening in women at higher-than-average risk: recommendations from the ACR. *J Am Coll Radiol.* 2018 Mar;15(3 Pt A):408-414.

Niell BL, Gavenonis SC, Motazed T, Chubiz JC, Halpern EP, Rafferty EA, et al. Auditing a breast MRI practice: performance measures for screening and diagnostic breast MRI. *J Am Coll Radiol.* 2014 Sep;11(9):883-9.

Saccarelli CR, Bitencourt AGV, Morris EA. Is it the era for personalized screening? *Radiol Clin North Am.* 2021 Jan;59(1):129-138.

Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* 2007 Mar-Apr;57(2):75-89.

Scheel JR, Lee JM, Sprague BL, Lee CI, Lehman CD. Screening ultrasound as an adjunct to mammography in women with mammographically dense breasts. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jan;212(1):9-17.

Sedora Román NI, Mehta TS, Sharpe RE, Slanetz PJ, Venkataraman S, Fein-Zachary V, et al. Proposed biopsy performance benchmarks for MRI based on an audit of a large academic center. *Breast J*. 2018 May;24(3):319-324.

Sevdalis A, Deng X, Bandyopadhyay D, McGuire KP. The value of Tyrer-Cuzick versus gail risk modeling in predicting benefit from screening MRI in breast cancer. *Eur J Breast Health*. 2021 Dec 30;18(1):79-84.

Sickles EA, D'Orsi CJ. ACR BIRADS Follow- up and outcome monitoring. In: ACR BIRADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. 5th ed. Reston (VA), American College of Radiology; 2013.

Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med*. 2004 Apr 15;23(7):1111-30.