



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

Tese de Doutorado

Câncer de mama: Avaliação da concordância imaginológica e estudo anatomopatológico após quimioterapia neoadjuvante

Silvana Pinheiro de Oliveira

2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISILOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

Câncer de mama: Avaliação da concordância imaginológica e estudo anatomopatológico após quimioterapia neoadjuvante

SILVANA PINHEIRO DE OLIVEIRA

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho

FORTALEZA

2005

Silvana Pinheiro de Oliveira

Câncer de mama: Avaliação da concordância imaginológica e estudo anatomopatológico após quimioterapia neoadjuvante

Tese aprovada com louvor em 11 de novembro de 2005

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho (Orientador)
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Jacir Luiz Balen
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Euderson Kang Tourinho
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof^a. Dra. Vilma de Lima
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof^a. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes
Universidade Federal do Ceará - UFC

DEDICATÓRIA

*Dedico esta dissertação a Deus e a vida,
com tudo de bom que ela me deu: o
amor, o amado, nossos filhos, os amigos
e a vontade de sonhar e realizar...*

AGRADECIMENTOS

A Deus.

Ao Meu grande amigo amado e amante, Edson, por seu eterno apoio, estando sempre ao meu lado contra tudo e contra todos, fazendo com que eu pudesse realizar todos os meus sonhos, e aqui chegar. Palavras, não cabem o que tenho a dizer, pois nem mesmo o céu e o infinito é tão grande quanto o meu amor por você.

Aos Meus tesouros, meus filhos, razão maior do meu viver, pois sem eles, chegar aqui não teria sentido.

Dr. Manoel Odorico de Moraes, meu orientador, e acima de tudo meu amigo, que muito contribuiu na construção do saber científico, estimulando em mim a paixão pela Pesquisa, através de seus ensinamentos, com muita paciência e carinho, e mais uma vez participando e dividindo comigo a realização de um sonho.

A Luciana Galvão, minha grande e insubstituível amiga pelo seu carinho e jeito de ser, sempre meiga e tranqüila, contrapondo as minhas inquietudes e me fazendo acreditar que tudo eu podia. A minha eterna gratidão e amizade.

A todas voluntárias, amigas, que ganhei e que participaram desse estudo.

Geraldo Barros de Oliveira Jr., meu cunhado, amigo e colega de trabalho, que muito me ensinou e contribuiu no aprimoramento deste trabalho.

Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes, pela amizade e apoio mostrando-se sempre disponível para atender meus pedidos de ajuda, colaborando com meu crescimento científico através do seu vasto conhecimento.

Dr. Victor Hugo de Alencar, amigo que ganhei, nesta jornada, sempre prestativo contribuindo com seu vasto conhecimento em especial na oncologia clínica.

Ao Departamento de Patologia do ICC, em especial ao Dr. Valdeci Ferreira e Dra. Adriana Costa, meu agradecimento a todos vocês por terem colaborado na minha pesquisa científica com tanta presteza.

Dra. Regia Patrocínio e Dra. Luciana Rocha, pela atenção e colaboração neste trabalho nas análises anatomopatológicas sem as quais não seria possível a conclusão deste trabalho.

Aos amigos Marco Antonio Nasser Aguiar e Elvis Lopes, o meu muito obrigada por me acolherem no **Serviço de Mastologia do HGF**, aonde pude acumular conhecimentos, orientado pelos mestres.

A todos que fazem o **Serviço de Mastologia do ICC**, em especial atenção ao chefe do serviço, um grande amigo, **Dr. Fernando Melo**.

A Linda (Hermelinda), por sua amizade e paciência nas correções e críticas deste trabalho.

A Prof^a Vilma de Lima e ao Dr. Fernando Frota Bezerra, pelas horas dedicadas às orientações e correções deste trabalho e de sua apresentação.

A Fabrine do ICC, a equipe da Unidade de Farmacologia Clínica, e a toda equipe da UNIMAGEM especialmente a Fabíola (Vânia), Weslery, Edilene, Val (Valdirene), Hertônia, Perpétua e Milzinha, pela colaboração e presteza.

Aos meus amigos e colegas de trabalho, meu agradecimento a todos vocês pelo apoio e por participarem com tanto carinho deste projeto, fazendo do trabalho diário um ambiente mais ameno e alegre.

A Scientific, GE equipamentos médicos e Mallinkrot por terem colaborado participando durante todo o desenvolvimento da pesquisa.

ΕΠÍΓΡΑΦΕ

“Amai para serdes amados.
O amor é de essência divina,
Alimentar essa chama do coração
É procurar o sentido de todas as dores
Que afligem nossos irmãos, para levar-lhes alívio “.

(Pe.Germano)

RESUMO

RESUMO:

Câncer de mama: avaliação da concordância imaginológica e estudo anatomopatológico após quimioterapia neoadjuvante.

Silvana Pinheiro de Oliveira. Orientador: Manoel Odorico de Moraes Filho. Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, 11 de novembro de 2005.

O câncer de mama (CM) é um problema de saúde pública mundial. Uma em cada oito mulheres terá câncer de mama, tornando-se assim a neoplasia mais freqüente entre as mulheres. O câncer de mama está ligado à identidade feminina no tocante a sua potência orgástica e a sua sensualidade. Elaborar estratégias cirúrgicas confiáveis pouco agressivas e menos multilantes tem sido busca de respostas a muitas pesquisas. **Objetivo:** O presente estudo visou avaliar a concordância do volume tumoral entre a avaliação anatomopatológica e os métodos de diagnóstico por imagem dedicados a mama: Mamografia (MX), Ultra-som (US) e Ressonância magnética (RMM), em mulheres com câncer de mama localmente avançado, submetidas à quimioterapia neoadjuvante. **Pacientes e Métodos:** Foram analisadas 95 mulheres portadoras de neoplasia mamária oriundas dos ambulatórios da Maternidade Escola Assis Chateaubriant (MEAC), Centro Regional e Integrado de Oncologia (CRIO) e Instituto do Câncer do Ceará (ICC), no período de março de 2003 a março de 2005. Estas pacientes foram divididas em dois grupos. Grupo Tratamento (GT) com n=46 e Grupo Controle (GC) com n=49. Realizou-se análise não paramétrica correlacionando as variáveis estudadas com o padrão ouro, ou seja, a anatomia patológica. Os resultados mostraram concordância na análise volumétrica dos métodos imaginológicos e o padrão-ouro no GT nos seguintes percentuais: RMM: 0,70; US: 0,63 e MX: 0,42. Quando comparado ao grupo controle os valores encontrados foram RMM: 0,72; US: 0,70 e MX: 0,41. **Conclusão:** A RMM deteve os maiores valores de concordância volumétrica em percentuais semelhantes nos dois grupos (GT e GC) e a MX, método de imagem mais difundido, ofereceu os menores índices de concordância imaginológica quando comparado com a avaliação anatomopatológica. A US apresentou valores de concordância volumétrica satisfatória quando, comparada a RMM, devendo ressaltar que se trata de método operador dependente.

Palavras chaves: câncer de mama, quimioterapia neoadjuvante, mamografia, ultrasonografia, ressonância magnética e anatomopatológico.

ABSTRACT

Cancer of he/she suckles: evaluation of the agreement imaginological and I study anatomopatológico after chemotherapy neoadjuvante. Silvana Pinheiro de Oliveira. Supervisor: Manoel Odorico de Moraes Filho. Thesis of Doctorate. Program of Masters degree in Pharmacology. Department of Physiology and Pharmacology of the Faculty of Medicine. Federal University of Ceará, November 11 2005.

The cancer of breast (CB) it is a problem of world public health. One in each eight women will have cancer of breast, becoming like this the most frequent neoplasia among the women. CB it is tied up the feminine identity concerning its potency of orgasm and her sensuality. To elaborate surgical strategic reliable not very aggressive and less mutilate has been search of answers to many researches. **Objective:** The present study was to evaluate the agreement of the volume of tumor to the evaluation anatomopathological and the diagnosis methods for image dedicated to he/she suckles her: Mammography (MX), Ultra-sound (US) and magnetic Resonance (RMM), in women with cancer of breast locally advanced, submitted to the neoadjuvante chemotherapy. **Patient and Methods:** 95 women carriers of mammary neoplasia originating from of the national health clinics of the Maternity Escola Assis Chateaubriant (MEAC), Center Regional and Integrated of Oncology (CRIO) and Institute of Cancer of Ceará (ICC) were analyzed at the period of 2003 March to 2005 March. These patient ones were divided in two groups. Treatment Group (TG) with n=46 and Control Group (CG) with n=49. Non parametric analysis correlating the variables was compared with the standard gold, the anatomopathological analysis. **Results:** The data showed agreement in it analyzes at volumétrica of the imaginológicos methods and the pattern-gold in TG in the following percentages: RMM: 0.70; US: 0.63 and MX: 0.42, when compared to the control group, where were found values of RMM: 0.72; US: 0.70 and MX: 0.41. **Conclusion:** RMM stopped the largest values of agreement volumétrica in percentile similar in the two groups (GT and GC) and MX, spread image method, offered the smallest indexes of agreement imaginológica when compared with the evaluation anatomopathological. US presented values of agreement satisfactory volumétrica when, compared RMM, should stand out that is method dependent operator.

Key words: cancer of breast, neoadjuvante chemotherapy, mammography, ultra-sound, magnetic resonance and anatomopathological

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	– Papiro de Edwin	xxiii
FIGURA 2	– Anatomia Mamária	13
FIGURA 3	– Microscopia da Árvore Ductal	13
FIGURA 4	– Frequência dos Distúrbios Mamários	15
FIGURA 5	– Incidência dos tipos de Câncer no Brasil	20
FIGURA 6	– CM Localmente Avançado	20
FIGURA 7	– Preferência da localização dos tumores mamários	25
FIGURA 8	– CDIS e CLIS	26/27
FIGURA 9	– Multicentricidade e Multifocalidade do CM na MX	31
FIGURA 10	– Metástase para cadeia Linfática	33
FIGURA 11	– CM – Avaliação Anatomopatológica	51
FIGURA 12	– Mamógrafo	70
FIGURA 13	– Incidências Mamográficas	70
FIGURA 14	– Microcalcificações Mamárias	71
FIGURA 15	– Esterotaxia Mamária	71
FIGURA 16	– MX – Nódulos Benignos e Malignos	82
FIGURA 17	– Ultra-som	90
FIGURA 18	– US nódulos benignos e malignos	98
FIGURA 19	– Doppler Mamário	102
FIGURA 20	– RMM – Bobinas	105
FIGURA 21	– RMM – Características do gráfico sinal x tempo	106
FIGURA 22	– RMM – Dinâmica e Mapa Colorido	107/108
FIGURA 23	– RMM – Posição da Paciente	110
FIGURA 24	– Status da Neoplasia Mamária no GC	150
FIGURA 25	– Distribuição da Faixa etária dos grupos (GT – GC)	151
FIGURA 26	– Distribuição Regional Tumoral	152
FIGURA 27	– Dimensões dos nódulos mamários	154
FIGURA 28	– Distribuição dos achados benignos	156
FIGURA 29	– RMM – Comportamento dos NB na fase contrastada	156
FIGURA 30	– Distribuição dos achados benignos na RMM	157
FIGURA 31	– RMM – Dinâmica e Mapa Colorido dos NB	158
FIGURA 32	– Concordância MX / AP – GT+ GC Bidimensional	161
FIGURA 33	– Concordância US / AP – GT + GC Bidimensional	162
FIGURA 34	– Concordância RMM / AP – GT + GC Bidimensional	163
FIGURA 35	– Concordância MX / AP – GT Tridimensional	164
FIGURA 36	– Concordância MX / AP – GT Bidimensional	165
FIGURA 37	– Concordância MX / AP – GC Tridimensional	166

FIGURA 38	– Concordância MX / AP – GC Bidimensional	167
FIGURA 39	– Concordância US / AP – GT Tridimensional	168
FIGURA 40	– Concordância US / AP – GT Bidimensional	169
FIGURA 41	– Concordância US / AP – GC Tridimensional	170
FIGURA 42	– Concordância US / AP – GC Bidimensional	171
FIGURA 43	– Concordância RMM / AP – GT Tridimensional	172
FIGURA 44	– Concordância RMM / AP – GT Bidimensional	173
FIGURA 45	– Concordância RMM / AP – GC Tridimensional	174
FIGURA 46	– Concordância RMM / AP – GC Bidimensional I	175
FIGURA 47	– Valores maximizados e subestimados pelos métodos imagiológicos em relação ao AP	179
FIGURA 48	– Presença da resposta Tumoral nos exames imagiológicos	180
FIGURA 49	– Presença da resposta Tumoral após QT-NEO	181

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1 – Sensibilidade Idade x Tamanho Tumoral	225
Quadro 2 – Classificação Tumoral por Estágios	225
Quadro 3 – Variáveis do exame mamográfico	75
Quadro 4 – Distribuição do diagnóstico pré-clínico na mama	80
Quadro 5 – Sinais e características das lesões mamárias ao US	93
Quadro 6 – Principais características do CM ao US	97
Quadro 7 – Critérios de benignidade e malignidade nos nódulos mamários	97
Quadro 8 – Referências Literárias da RMM	119
Quadro 9 – Parâmetros de diferenciação entre benignos e malignos na RMM	124
Quadro 10 - Relação esquema terapêutico e número de pacientes	182
Quadro 11 – Estudo Milão III	226
Tabela 1 – Protocolo de QT	65
Tabela 2 – BI-RADS na RMM	115
Tabela 3 – Critérios Morfológicos e Dinâmicos na RMM	120
Tabela 4 – Características das microcalcificações	226

LISTA DE SIMBOLOS E SIGLAS

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

ACR: COLÉGIO AMERICANO DE RADIOLOGIA

AJCC: AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER

AP: ANATOMOPATOLOGICO

BI-RADS: BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM

CBR: COLEGIO BRASILEIRO DE RADIOLOGIA

CDIS: CARCINOMA DUCTAL IN SITU

CDIS-SOE: CARCINOMA DUCTAL IN SITU SEM OUTRA ESPECIFICAÇÃO

CDI: CARCINOMA DUCTAL INVASOR

CL: CARCINOMA LOBULAR

CLIS: CARCINOMA LOBULAR IN SITU

CM: CÂNCER DE MAMA

CORE: CORE BIOPSI

CRIO: CENTRO REGIONAL INTEGRADO DE ONCOLOGIA

FAC: 5-FU +ADRIAMICINA + CICLOFOSFAMINA

GC: GRUPO CONTROLE

GT: GRUPO TRATAMENTO

Gy: GRAY

HGF: HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA

ICC: INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ

INCA: INSTITUTO NACIONAL DO CANCER

MEAC: MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIANT

MR: MASTECTOMIA RADICAL

MRM: MASTECTOMIA RADICAL MODIFICADA

MS: MINISTÉRIO DA SAÚDE

MX/ MMG: MAMOGRAFIA
NB: NODULO BENIGNO
NM: NODULO MALIGNO
OMS: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAUDE
PAAF: PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA
QT: QUIMIOTERAPIA
QT-NEO: QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE
QUARD: QUADRANTECTOMIA
QUART: QUADRANTECTOMIA + RADIOTERAPIA
RA: RETROAREOLAR
RC: RESPOSTA COMPLETA
RE: RECEPTOR ESTROGÊNICO
RP: RECEPTOR PROGESTAGÊNICO
RP: RESPOSTA PARCIAL
RMM: RESONÂNCIA MAGNETICA DE MAMA
RX: RAIOS-X
SR: SEM RESPOSTA
SUS: SISTEMA UNIFICADO DE SAUDE
TART: TUMORECTOMIA + RADIOTERAPIA
UICC: UNION INTERNACIONALE CONTRE LE CANCER
US: ULTRA-SONOGRAFIA



Figura 1 - Papiro de *Edwin Smith*

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	iv
AGRADECIMENTOS	vi
EPÍGRAFE	ix
RESUMO	xi
ABSTRACT	xiii
LISTA DE FIGURAS	xv
LISTA DE TABELAS e QUADROS	xviii
LISTA DE SIMBOLOS E SIGLAS	xx
SUMÁRIO	xxiv
1. INTRODUÇÃO	2
2. REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1. O CÂNCER DE MAMA	12
2.1.1. ANATOMIA E HISTOLOGIA FUNCIONAL DA MAMA	12
2.1.2. EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA	18
2.1.3 ETIOLOGIA E PATOGENIA DO CÂNCER DE MAMA	21
2.1.4. FATORES GENETICOS	22
2.1.5.INFLUÊNCIAS HORMONAIAS	24
2.1.6.FATORES AMBIENTAIS	24
2.1.7.CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES DE MAMA	25
2.1.8.MULTICENTRICIDADE E MULTIFOCALIDADE	31
2.1.9.CARACTERISTICAS DO TUMORES DE MAMA	32
2.1.10.EVOLUÇÃO CLÍNICA	33
2.1.11FATORES PREDITIVOS DO CÂNCER DE MAMA	34
2.1.12. DOENÇA LOCALMENTE AVANÇADA	39
2.1.13. ESTADIAMENTO DOS TUMORES DE MAMA	39
2.1.14.REGRAS PARA CLASSIFICAÇÃO	42
2.1.15. SIMBOLOS ADICIONAIS	42
2.1.16.FATOR C	43
2.1.17.CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA	44
2.1.18.CLASSIFICAÇÃO PATOLÓGICA	45
2.1.19.METODOLOGIA DAS DEFINIÇÕES	50
2.1.20.AVALIAÇÃO ANATOMOPATOLOGICA DAS NEOPLASIAS MAMÁRIAS	50
2.1.21.PROCESSAMENTO MACROSCÓPICO	50
2.1.22.CRITÉRIOS PARA AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA	52
2.2.PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS	53
2.3. QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA	55
2.3.1.CONCEITOS DE QUIMIOTERAPIA	55

2.3.2. CLASSIFICAÇÃO DOS QUIMIOTERÁPICOS	58
2.3.3. QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE	60
2.3.4. HORMONIOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA	62
2.3.5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO PARA QT-NEOADJUVANTE	63
2.3.6. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA	64
2.3.7. RESISTÊNCIA À QUIMIOTERAPIA	66
2.3.8. INTENSIDADE DA DOSE	66
2.4. RADIOTERAPIA DO CÂNCER DE MAMA	66
2.5. EXAMES COMPLEMENTARES NO CÂNCER DE MAMA	67
2.6. MAMOGRAFIA	68
2.6.1 CLASSIFICAÇÃO DO BI-RADS	76
2.6.2 ACURÁCIA, SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE.	78
2.6.3 DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DE MAMA	79
2.6.4. MICROCALCIFICAÇÕES	80
2.6.5. NÓDULOS MAMÁRIOS	81
2.6.6. DIFICULDADES TÉCNICAS NA REALIZAÇÃO DO EXAME DE MAMA EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA	83
2.6.7. ALTERAÇÕES PÓS-TERAPÊUTICAS DO CÂNCER DE MAMA	83
2.6.8. RECORRÊNCIAS DO CÂNCER DE MAMA	86
2.6.9. MICROCALCIFICAÇÕES COMO EVIDÊNCIA DE RECORRÊNCIA	87
2.6.10. DENSIDADE ASSIMÉTRICA FOCAL CRESCENTE COMO EVIDÊNCIA DE RECORRÊNCIA	88
2.7. ULTRA-SONOGRAFIA	89
2.7.1. CLASSIFICAÇÃO DO BI-RADS	94
2.7.2. ACURÁCIA, SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE.	95
2.7.3 DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DE MAMA	97
2.7.4 DIFICULDADES TÉCNICAS	100
2.7.5 ALTERAÇÕES PÓS-TERAPÊUTICAS DO CÂNCER DE MAMA	100
2.7.6 RECORRÊNCIAS DO CÂNCER DE MAMA	101
2.7.7. COLOR DOPPLER	101
2.8. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE MAMA	104
2.8.1. CLASSIFICAÇÃO DO BI-RADS	114
2.8.2. ACURÁCIA, SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE.	117
2.8.3 DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DE MAMA	121
2.8.4 DIFICULDADES TÉCNICAS	122
2.8.5 ALTERAÇÕES PÓS-TERAPÊUTICAS DO CÂNCER DE MAMA	125
2.8.6. RECORRÊNCIAS DO CÂNCER DE MAMA	127
2.9. A IMAGEM EM SÍNTESE	128

2.10. ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA E OBJETIVOS	129
3.RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA	132
4.OBJETIVOS	133
4.1.OBJETIVOS GERAIS	134
4.2.OBJETIVOS ESPECIFICOS	135
5.PACIENTES E MÉTODOS	136
5.1 PACIENTES	137
5.2.DELINEAMENTO DO ESTUDO	138
5.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO PARA O ESTUDO	139
5.2.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	139
5.2.3.CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	139
5.2.4. ASPECTOS ÉTICOS	139
5.3. MÉTODOS E INSTRUMENTOS	141
5.4. PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA	144
6. RESULTADOS	148
6.1 DESCRIÇÃO	149
6.1.1.FAIXA ETÁRIA	150
6.1.2.DISTRIBUIÇÃO REGIONAL TUMORAL	151
6.1.3. TAMANHO DOS NÓDULOS	153
6.1.4. TAMANHO DOS NÓDULOS X IDADE	155
6.1.5. NÓDULOS BENIGNOS	155
6.1.6. DESISTÊNCIA DAS PACIENTES	159
6.2 CONCORDÂNCIA IMAGINOLÓGICA E ANATOMOPATOLÓGICA	160
6.3 RESPOSTA TUMORAL	176
6.3.1. RESPOSTA IMAGINOLOGICA X ANATOMOPATOLOGICA	177
6.4 ESQUEMA QT NEO	182
6.5 PICO DE SINAL DA RMM	183
6.5.1.PICO DE SINAL NOS NÓDULOS BENIGNOS	183
6.5.2.PICO DE SINAL NOS NÓDULOS MALIGNOS	184
6.6 MORFOLOGIA DOS NÓDULOS MAMÁRIOS AOS US	185
6.7 ASPECTO MORFOLOGICO DOS NÓDULOS MAMÁRIOS A MAMOGRAFIA	185
6.8 PLANEJAMENTO CIRÚRGICO	186
7. DISCUSSÃO	187
8. CONCLUSÃO	214
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	217
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	219
11. ANEXOS	230

ANEXO I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	231
ANEXO II – ANALISE BIDIMENSIONAL do GT	232
ANEXO III – ANALISE TRIDIMENSIONAL do GT	233
ANEXO IV – ANALISE BIDIMENSIONAL do GC	234
ANEXO V – ANALISE TRIDIMENSIONAL do GC	234
ANEXO VI – ANALISE BIDIMENSIONAL– GT e GC	235
ANEXO VII – QUADROS E TABELAS	236
ANEXO VIII - RELAÇÃO DAS PACIENTES DO GT	238
ANEXO IX - RELAÇÃO DAS PACIENTES DO GC	241

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Em qualquer doença da mama, a feminilidade é vivida com medo e rejeição. A mulher teme perder sua potência orgástica e sua capacidade sensual, sendo objeto de deslocamento de todas as fantasias auto-destrutivas, masoquistas e de auto-desvalorização. Com a mastectomia, a corporalidade sofre dano irreparável. As regressões são francamente desestruturantes e alcançam com facilidade níveis psicóticos. Há uma perda da feminilidade e uma desesperança da sexualidade que transcende o conceito de feminino ou masculino (SONTAG, 1994; SANGUINETTI, 1997).

A mama, além de sua função ligada à maternidade e à sexualidade, como órgão de contato e atração, é também um símbolo extremamente narcíseo. Durante a vida da mulher, a mama sempre esteve culturalmente associada, ao símbolo de identidade corporal feminina e ao sentimento de auto-estima e valor próprio. Assim, uma mutilação neste órgão produzirá alterações significativas a nível mental e comportamental que, segundo a revisão da literatura, levarão invariavelmente a um sentimento de castração e a um abalo da imagem corporal (SONTAG, 1994; SANGUINETTI, 1997).

A relação de fatores psicossociais com o câncer pode ser vista como causa-efeito da doença, isto é, pode ter fatores comportamentais e psicológicos ou sintomas como variáveis dependentes da função do câncer e do seu tratamento. Tais fatores tornam-se alvo de intervenção para melhorar os sintomas angustiantes dos efeitos colaterais (dor, ansiedade, náuseas, humilhação), restaurando, deste modo, a qualidade de vida psicossocial da paciente. Por outro lado, os fatores comportamental e psicológico podem ser considerados como variáveis

independentes ou como contribuintes, de alguma maneira, com o processo da doença (SONTAG, 1994; SANGUINETTI, 1997).

A preocupação da paciente com câncer de mama (CM), não é somente com a sobrevivência. Muitas vezes, o impacto emocional da amputação da mama sobrepõe-se ao impacto do diagnóstico. A expectativa da mutilação desencadeia, nestas pacientes, reações emocionais tão intensas que poderão ser comparadas às fantasias da morte. Segundo SONTAG (1994), a primeira reação da mulher diante do diagnóstico de câncer e da iminência da perda da mama é "uma tentativa irrefletida de salvação desse órgão adoecido, mais do que a conservação da própria vida". Para ele, aos poucos é que o instinto de vida vai dando lugar a uma aceitação. Este fato tem sido exaustivamente explicado e relacionado ao valor do significado psicológico e corporal da mama para a mulher. O câncer de mama (CM) é um problema de saúde pública mundial. Aproximadamente uma em cada oito mulheres terá câncer da mama, tornando-a assim a neoplasia mais freqüente neste grupo (MS, 2004).

Observa-se que a porcentagem entre taxas de incidência e mortalidade tem variado em uma faixa constante de 20 a 25% no CM, e que não tem mudado nas últimas duas décadas, apesar de atualmente ter-se obtido melhoria no diagnóstico precoce e das formas de tratamento cirúrgico, radioterápico e quimioterápico, podendo segundo Pisani (1993), representar tal fato, uma falha no tratamento (KRAFT, 2001).

Ainda que sejam conhecidos alguns fatores de risco associados, não há medidas preventivas efetivas. Desta forma, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado são os recursos disponíveis para o controle desta doença (ROBBINS,

2000). É unânime a veracidade da tese de que o diagnóstico precoce é a maior arma contra o câncer de mama, determinando assim que a detecção pré-clínica possibilite um maior índice de cura no CM (PIERQUIM, 1991; SHETERN, 1992; BASEGIO, 1999; VERONESI, 2002), pois segundo FISCHER (1995): "todo câncer de mama que se manifesta clinicamente é uma doença sistêmica". Baseado nesta tese foi que em 1991, almejou o governo brasileiro realizar um programa de rastreamento das patologias mamárias no Brasil, porém após um cadastramento realizado pelo Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), observou-se haver apenas 585 mamógrafos, e que então não seria possível a realização do "screening mamário" em 14 milhões de brasileiras enquadradas nos critérios de rastreamento e exame de base (INCA-MS 2002; CBR-RADIOL. BRAS, 2002).

Exame mamográfico de base refere-se ao primeiro exame radiológico realizado em pacientes sem risco de câncer de mama, realizado entre 35 e 40 anos (STOLL, 1992; ACR, 2003; GOLHIRSCH *et al.*, 2004; BOYD *et al.*, 2004).

O parâmetro fundamental exigido do rastreamento é que a mortalidade por câncer de mama na população abrangida seja diminuída em pelo menos 25% (MS/ INCA -2002), pois segundo a OMS (2003) o carcinoma ductal invasivo (CDI), é o tumor mais freqüente da mama, e a sua prevalência é em torno de 50-75% de todos os carcinomas invasivos da mama.

O intenso dinamismo do envelhecimento da população e o aumento da sobrevida dos pacientes de câncer nos últimos anos aumentaram o interesse pela produção dos dados de prevalência. (BASSET, 1997; BASEGIO, 1999; VERONESI, 2002). Mastologistas clínicos afirmavam em um passado recente que o primeiro meio semiológico de diagnóstico da mama era a clínica, o segundo e o milésimo

também. É sabida, pois que a sensibilidade da palpação é diretamente proporcional ao tamanho tumoral e inversamente proporcional a idade da paciente (BASSET, 1997; BASEGIO, 1999; MENKE, 2000; VERONESI, 2002; PAULINELLI *et al.*, 2004) (Quadro-1). Hoje, este paradigma em parte foi derrubado pelo advento da mamografia, além da ultra-sonografia e da ressonância magnética que são destaques na evolução instrumental do diagnóstico por imagem, constituindo hoje, armas poderosas no planejamento clínico-cirúrgico e no controle *in vivo* tumoral na resposta à quimioterapia neoadjuvante (BASSET, 1997; BASEGIO, 1999; MENKE, 2000; VERONESI, 2002; PAULINELLI *et al.*, 2004).

A mamografia (MX) de alta resolução vem conseguindo nos países mais atuantes um progresso significativo através do rastreamento em mulheres sadias após 35 anos, contribuindo então na caracterização das lesões pré-clínicas, ou seja, *in situ*, na mama oferecendo neste caso acentuado aumento na sobrevida ou mesmo cura completa do carcinoma mamário (STOLL, 1992; ACR, 2003; GOLHIRSCH *et al.*, 2004; BOYD *et al.*, 2004).

Deve-se, contudo salientar o índice crescente de lesões em mamas jovens, e que nos é sabido ser a mamografia em mamas densas, limitada no diagnóstico tumoral, e também que somente 25 a 30% dos tumores exibem microcalcificações (BLAND, 1991; CARDENOSA, 1997; KOPANS, 2001; BIEDERMANN *et al.*, 2004). Desta forma é lícito afirmar a necessidade de associarem-se outros métodos imaginológicos que complementem a mamografia, com a maior sensibilidade possível nestes exames de rastreio.

A ultra-sonografia (US), compõe o arsenal imaginológico como exame imprescindível aliado a mamografia, em pacientes com mamas densas e como

estudo complementar na vigência de imagem nodular na MX (SOHN, 2000; MARUSSI, 2001; MADIA, 2002).

A ressonância magnética mamária (RMM), em análise contrastada, tem demonstrado altas taxas de sensibilidade na detecção de lesões tumorais (WANGENHEIM, 1996; ÁLVARES, 2003; DELORNE *et al.*, 2004; NAKAYAMA *et al.*, 2004) e veio como mais um aliado no arsenal terapêutico a partir desta última década tanto para a obtenção do diagnóstico precoce como para o planejamento clínico-cirúrgico. Avanços são uma constante nesta nova tecnologia que muito ainda tem a crescer.

Recentemente, alguns estudos têm sugerido que a ressonância magnética das mamas (RMM) pode ser útil, apesar do seu alto custo, no diagnóstico e acompanhamento do câncer de mama (KIM, 2002). Esses achados vêm criando dúvidas entre os oncologistas no que diz respeito à escolha do melhor tipo de exame para diagnóstico e acompanhamento desse tipo de neoplasia, pois desde a sua implantação a RMM vem sendo alvo de atenção e aceitação crescente, colocando-se em choque com a MX e US (KIM, 2002; KEMP, 2003). O estudo citológico e o histológico são como a mamografia e a ecografia, também meios de diagnóstico de primeira linha, auxiliar da clínica mamária. (HUWER, 1996; MS, 2002; VERONESI, 2002; JACOBS, 2003; DERSHAW *et al.*, 2004).

A determinação da extensão da neoplasia mamária e de sua tendência à progressão tumoral é obtida através da classificação por estádios, a fim de que se possa instalar um adequado tratamento. Este processo requer uma análise objetiva dos dados clínicos e histopatológico (YEATMAN, 1993). A classificação atualmente utilizada é a proposta pela *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) e pelo

American Joint Committee on Cancer (AJCC) em 1988, atualizada em 2002, sendo referida como classificação TNM, onde T é a dimensão do tumor primário, N a presença ou ausência de metástases para linfonodos regionais e M a presença ou ausência de metástases à distância. A classificação pós-cirúrgica é designada pTNM, onde a graduação histopatológica (G) pode ser inserida (MS, 2002).

A classificação tem como objetivo auxiliar o planejamento terapêutico, oferecer subsídios para o prognóstico, permitir avaliação dos resultados do tratamento, proporcionar intercâmbio de informações entre diferentes centros, e fornecer elementos para a continuidade das pesquisas clínicas ligadas ao câncer mamário (TELLES, 1997).

O tratamento do câncer geralmente inclui a aplicação de mais de um dos métodos terapêuticos. A combinação desses métodos visa obter índices maiores de cura, com perdas anatômicas menores e maior preservação da estética e da função dos órgãos comprometidos, e menor toxicidade (O'REILLY, 1992; RASBRIEDGE, 1994; SCHNALL, 2001; KEMP, 2003).

A quimioterapia neoadjuvante (QT-NEO), ou primária, é o tratamento que antecede a cirurgia a fim de melhorar suas condições por um *down stage*, promovendo assim um crescente de cirurgias conservadoras, principalmente em tumores localmente avançados (estádio III). Trabalhos relatam ser possível a realização de uma terapia conservadora em 90% das pacientes candidatas à mastectomia por tumores maiores que 3cm (VERONESI, 2002). Além disso, essas pacientes provavelmente terão o mesmo benefício de diminuição das taxas de recorrência e óbito que as pacientes do estágio I e II tratadas com quimioterapia adjuvante (VAN DEVELDE, 1993; SCHNALL, 2001; SLANETZ, 2002; VERONESI,

2002; SCHWARTZ *et al.*, 2004; BOLAND *et al.*, 2004; BONARDI *et al.*, 2004; FERNANDEZ-MORALES *et al.*, 2004).

Em relação ao carcinoma inflamatório, considerado uma doença letal, o uso da QT-NEO, proporciona uma redução tumoral maior que 50%, em torno de 60 a 80% dos casos, dados semelhantes aos obtidos com carcinoma não inflamatório, e uma sobrevida em cinco anos de 30 a 50%, o que mudou a história natural desta doença (WEIL, 1991; KRAFT, 2001; WARREN *et al.*, 2004; TAI *et al.*, 2004).

A radioterapia é um meio terapêutico preconizado na maioria das pacientes, na forma adjuvante. Há um consenso do tempo ótimo para o início da irradiação, entre a 5ª e 8ª semana após a cirurgia. É necessário estabelecer-se a cicatrização da ferida cirúrgica, como a revascularização do leito tumoral, fator indispensável para sua eficácia (MENKE, 2000; VERONESI, 2002).

A radioterapia intra-operatória (ELIOT) objetiva esterilizar, com menor dose e em dose única, as células malignas da área operada, baseado no fato que 85% dos tumores recorrem próximo ao leito do tumor primário (VERONESI, 2002). A radioterapia tem importante papel na terapêutica do câncer de mama, não só para melhorar o controle locorregional, mas também a sobrevida absoluta.

A terapêutica combinada não inclui, necessariamente, a cirurgia. Pode-se combinar quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante e radioterapia (BASEGIO, 1999).

A radioterapia e a quimioterapia podem ser utilizadas antes ou depois do tratamento cirúrgico, respectivamente com o objetivo de reduzir o volume tumoral e, conseqüentemente, oferecer melhores condições de ressecção (terapia neoadjuvante), ou com o objetivo de complementar o tratamento cirúrgico, controlando a

doença microscópica (terapia adjuvante) (VAN DE VELDE, 1993; SCHWARTZ, 2004).

Sendo o câncer de mama uma doença sistêmica que afeta todo o organismo, os cuidados com a recidiva local é que denotam a base para o seu controle (BASSET, 1997; BASEGIO, 1999; VERONESI, 2002; KEMP, 2003; VERKOOIJEN et al. 2004).

A localização do segundo foco da doença é importante para o prognóstico. Aproximadamente dois terços das recidivas não são locorregionais. (VERONESI, 2002).

Entende-se por recidiva locorregional o reaparecimento do tumor maligno da mama, na pele, no tecido celular subcutâneo, na parede torácica e/ou nas cadeias de drenagens linfáticas regionais esvaziadas de forma incompleta, correspondente a mama tratada (CARMON *et al.*, 2004; CONTRACTOR *et al.*, 2004.; GRANAI *et al.*, 2004; KINOSHITA *et al.*, 2004). Os implantes secundários a distância, preferencialmente localizam-se em: fígado, ossos, cérebro e pulmão (FERREIRA, 2002; VERONESI, 2002). Em geral, a incidência de recorrência local depois da cirurgia conservadora com radioterapia adjuvante situa-se em torno de 10%; a recorrência local depois da mastectomia ocorre em 5 a 8% das pacientes segundo o Estudo de Milão I.

A recorrência da doença na mama, tanto na cirurgia parcial como na mastectomia total, é mais comum nas pacientes com nódulos axilares positivos (PIERQUIN, 1991; GREENAL, 1994; VERONESI, 2002; MERTENS, 2004). A

maioria das recidivas é precoce antes dos primeiros cinco anos, embora ocorram casos tardios (18% aos 15 anos).

Recidiva é sinônimo de angústia e dor, porque representa o sinal de uma doença inexorável que vai causar a morte (SANGUINETTI, 1997).

Frente a todos os estudos multicêntricos, a comunidade científica levanta os seguintes questionamentos:

- É possível identificar as pacientes que desenvolverão recidiva?
- Quais os tratamentos possíveis para estas pacientes?
- É possível estabelecer um prognóstico desta situação?

As recidivas são algumas vezes confundidas com área de fibrose localizada, causada pela radioterapia. Quando se localizam próximas à zona de ressecção, são em muitas vezes difíceis de serem detectadas precocemente na mama irradiada, tanto pelo Ultra-som como pela Mamografia (SIECKLES, 1992). Vem então a Ressonância Magnética Mamária (RMM), mostrando-se com excelentes índices de sensibilidade nas áreas irradiadas ou manipuladas cirurgicamente na pesquisa de recidiva tumoral assim como no planejamento cirúrgico com altos índices de precisão na detecção de multifocalidade e multicentricidade tumoral até então pouco relatados nos métodos de diagnóstico por imagem, assim como na detecção de “tumor oculto”, com metástases ganglionares positivas, avaliação dos tumores posteriores e seu envolvimento com a musculatura adjacente, etc. É lícito realizar métodos de diagnóstico por imagem combinados em dois ou três, na tentativa de haver preservação total ou parcial da mama, conciliando

o máximo de eficácia com o máximo de benefícios estéticos sem, contudo expor a paciente a riscos (RADIOL.,1999; KOBRUNER,1999; WESTBROOK, 2000; ÁLVARES, 2003).

Nossa experiência, apesar de pequena, quando comparada a grandes centros, demonstra a alta sensibilidade da RMM, na pesquisa de “câncer oculto”, maior sensibilidade na resposta ao tratamento quimioterápico, e um melhor planejamento cirúrgico nas neoplasias mamárias, assim como método de excelência na avaliação das próteses mamárias.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. O CÂNCER DE MAMA

2.1.1. ANATOMIA E HISTOLOGIA FUNCIONAL DA MAMA

As mamas são órgãos pares, situadas na parede anterior do tórax, sobre a musculatura grande peitoral. A glândula mamária em repouso é constituída de 6 a 10 sistemas ductais principais, cada um deles subdivididos em lóbulos, que são as unidades funcionais da mama. Cada sistema ductal drena através de um ducto excretor principal separado, denominado seio lactífero. As ramificações sucessivas dos grandes ductos distais dão origem aos ductos terminais. Antes da puberdade, o complexo sistema de ductos ramificados termina em fundo cego; entretanto, no início da menarca, ocorre proliferação distal, dando origem a lóbulos, que consistem em um agrupamento de dúctulos ou ácinos revestidos por epitélio. Cada ducto terminal e seus dúctulos compõem a unidade ducto-lobular terminal da árvore ductal (Figuras 2 e 3).



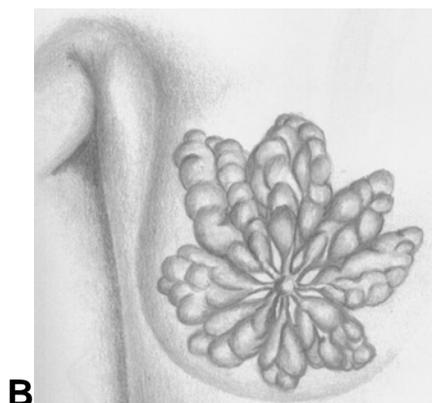


Figura 2 - Anatomia da glândula mamária. **A**- Perfil e **B**- Frontal.

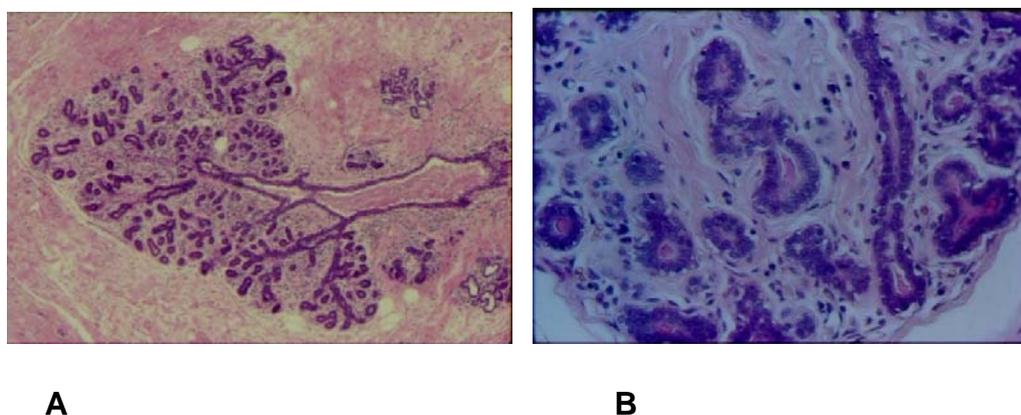


Figura 3 - Microscopia da árvore ductal mamária. **A**- Menor aumento e **B**- Maior aumento

O mamilo e a aréola são recobertos por epitélio escamoso estratificado. A maior parte do estroma da mama consiste em tecido fibroconjuntivo denso misturado com tecido adiposo (estroma interlobular), contendo fibras elásticas que sustentam os grandes ductos. Os lóbulos estão contidos num delicado estroma mixomatoso frouxo, específico da mama e hormonalmente responsivo, que contém alguns linfócitos espalhados (estroma intralobular) (BARTH, 1991; ROBBINS, 2002).

Somente com o início da gravidez é que a mama assume a sua maturação morfológica e atividade funcional completa (ROBBINS, 2002). Após a

cessação da lactação, os lóbulos regridem e sofrem atrofia, havendo uma redução no tamanho total da mama (BASSET, 1997; BASEGIO, 1999).

Depois da terceira década, os ductos e lóbulos atrofiam-se com maior redução do estroma intra e interlobular. O estroma interlobular radiodenso (predomínio de tecido fibroconjuntivo) da mama de mulheres jovens é progressivamente substituído por tecido adiposo radiotransparente. A maioria das neoplasias mamárias não contém tecido adiposo e, na mamografia, elas aparecem como massas de maior densidade contrastando com o estroma circundante. Por conseguinte, a mamografia é menos sensível em mulheres jovens, abaixo dos 35 anos, nas quais essas massas podem ser obscurecidas por estroma denso circundante (ROCHA, 2004; PAULINELLI, 2004; CHALA, 2004; LOUVENE, 2004).

Na mulher, a estrutura mamária mais complexa, o maior volume mamário, e a extrema sensibilidade às influências endócrinas predisõem este órgão a diversas condições patológicas (BASSET, 1997; BASEGIO, 1999; MENKE, 2000; VERONESI, 2002).

As doenças da mama manifestam-se, em sua maioria, como massas palpáveis, lesões inflamatórias, secreção do mamilo ou anormalidades mamográficas. Embora a maioria dessas doenças seja felizmente benigna, e que o percentual de maior expressão das consultas médicas, 60%, é devido à dor mamária, o câncer de mama constitui a primeira causa de morte por câncer na mulher (MS, 2004; MIRANDA, 2004; GODINHO, 2004). Em um estudo da frequência dos diversos distúrbios mamários a partir da análise de uma série de pacientes com queixas mamárias que foram examinadas num ambulatório de cirurgia, foram

obtidos os resultados expressos na fig-4 (BASEGIO, 1999). Com relação a este estudo, três aspectos merecem destaque:

- Uma porção significativa de mulheres sem doença mamária identificável apresenta uma irregularidade suficiente da mama para causar preocupação, exigindo avaliação clínica e/ou cirúrgica.

- Alterações fibrocísticas constituem o principal problema mamário.

- O câncer é, infelizmente, muito freqüente (10%), merecendo cuidados de uma equipe multidisciplinar.

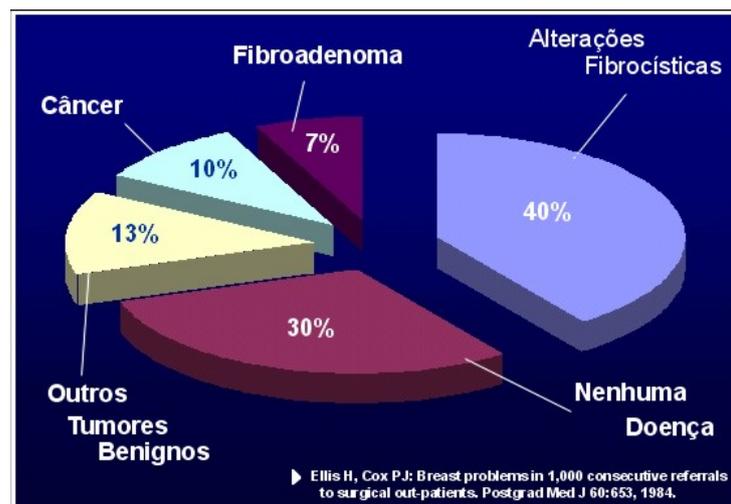


Figura 4 - Frequência dos distúrbios mamários nos ambulatórios de Mastologia

O tratamento conservador do câncer da mama teve seus ensaios terapêuticos na década de 30 pelo ginecologista alemão *Hirsch*, através da ressecção simples associado à radioterapia. Idéia esta que foi bastante combatida. Até que em 1981, em Milão num estudo randomizado (Estudo de Milão II) observou-

se haver equivalência terapêutica entre a mastectomia de Halsted e quadrantectomia de Veronesi, seguida de radioterapia (QUART) (VERONESI, 2002).

Após o diagnóstico e a remoção de um câncer de mama, todo tecido mamário remanescente se encontra sob risco aumentado de desenvolvimento de um novo tumor. Estima-se que este risco seja da ordem de 0,5 a 1% para cada ano seqüencial, tanto para a mama contralateral, como para a mama previamente acometida (BASEGIO, 1999; VERONESI, 2002).

Vislumbrando a detecção cada vez maior de lesões não palpáveis, surgiu também a necessidade de métodos que permitissem puncionar ou mesmo marcar estas lesões para uma retirada cirúrgica com precisão. A localização estereotáxica pela ultra-sonografia e principalmente pelo exame mamográfico e a mamotomia são os métodos mais utilizados, uma vez que a avaliação pela RMM ainda é um método caro e pouco acessível à população (FLICKINGER, 1992; DARDIANI, 2004; GIBBS, 2004).

Existem alterações da mama que conferem um risco aumentado de carcinoma. O aumento do risco de carcinoma está associado a: (1) hiperplasia epitelial moderada a pronunciada, com ou sem atipia; (2) adenose esclerosante; e (3) micropapilomas ductais. Essas lesões são freqüentemente acompanhadas das alterações fibrocísticas (ROBBINS, 2002; VERONESI, 2002).

Segundo ROBBINS (2002), a única maneira garantida de evitar câncer é não ter nascido, pois viver significa correr risco!

Na ausência de doença mamária proliferativa, as alterações fibrocísticas não aumentam o risco de desenvolvimento de câncer. Todavia, essas alterações

podem chamar a atenção clínica, pois imitam carcinoma ao produzir massas palpáveis, densidades ou calcificações na mamografia ou secreção do mamilo (MENKE, 2000).

A partir da instalação do tumor primário de mama, possivelmente existentes entre cinco a dez anos antes do seu diagnóstico e sabendo-se que o câncer da mama é uma doença sistêmica, células cancerosas viáveis desprendem-se do tumor em crescimento e antes que o tumor primitivo seja clinicamente detectável, uma porcentagem substancial já terá metástases estabelecidas por vários anos estendendo-se progressivamente em todas as direções ocorrendo a sua propagação às estruturas vizinhas e à distância, (CHAGAS, 1997; ROBBINS, 2000) mesmo que não sejam detectadas pelos exames imaginológicos e/ou físico. É sabido que quando um tumor sólido é identificado clinicamente ele já completou a maior parte do seu ciclo vital, isto constitui então um dos principais empecilhos no tratamento do câncer (ROBBINS, 2000). "Quanto tempo leva uma massa para ser clinicamente identificável?" É possível calcular prontamente que a célula transformada original terá de sofrer pelo menos 30 duplicações populacionais para produzir 10^9 células (pesando aproximadamente 1g), que é a menor massa identificável clinicamente. Em contraste, são necessários apenas mais 10 ciclos duplicação para produzir um tumor que contenha 10^{12} células (pesando aproximadamente 1 kg), que costuma ser o tamanho máximo compatível com a vida (ROBBINS, 2002).

A possível progressão da neoplasia mamária dá-se início com a hiperplasia epitelial "ductal" mamária, que é definida por PAGE & ANDERSON (1987) como o aumento do número de células presentes acima da membrana basal,

relativo ao normal (número normal: duas células, uma célula epitelial voltada para o lúmen e uma mioepitelial em contato com a membrana basal). Assim, três ou mais células preenchendo "um espaço revestido por células epiteliais" é definido como hiperplasia. Não engloba, portanto, o aumento do número de unidades dútulo-lobulares terminais ou ácinos, que é definido como adenose.

Os dois tipos de estroma da mama, o intralobular e o interlobular dão origem a tipos distintos de neoplasias. O estroma intralobular específico da mama é o progenitor dos tumores bifásicos específicos da mama, o fibroadenoma e o tumor phyllodes. O estroma especializado pode elaborar fatores de crescimento para as células epiteliais, resultando em proliferação associada do componente epitelial não-neoplásico desses tumores. O estroma interlobular constitui fonte dos mesmos tipos de tumores encontrados no tecido conjuntivo em outras partes do corpo (ex. lipomas, angiosarcomas) (ROBBINS, 2002).

2.1.2. EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA

Calcula-se que no Brasil, o câncer de mama é o que mais causa mortes entre as mulheres seguido do câncer de pele não-melanoma (Figura 5). Observou-se um relevante aumento da mortalidade, correspondendo a uma variação percentual de 69% dos números de óbitos e de casos novos. Em 2000, foram registradas 8.390 mortes decorrentes deste tipo de câncer. Dos 402.190 novos casos de câncer diagnosticados em 2003, o câncer de mama foi o segundo mais incidente entre as populações femininas, sendo responsável por 41.610 novos casos e 9.335 óbitos. No ano de 2004, ocorreu um total de 45.000 casos novos, sendo que 55% (cerca de 25.000) estão enquadrados na faixa etária de 65-84 anos; na década

de 70 (25 anos antes), em cerca de 16.000 casos novos, menos de 40% (cerca de 6.000 casos) eram constituídos por mulheres idosas na faixa de 65-84 anos (MS/INCA-2005). O MS prevê para o ano de 2005, 49.470 novos casos de CM, ou seja, em cada 100 mil mulheres, 53 terão câncer de mama.

O câncer de mama feminina é raramente encontrado antes dos 25 anos de idade, exceto em certos casos familiares. A seguir, a incidência aumenta com a idade de um em 232, na quarta década, até um em 29 na sétima década, concentrando-se na faixa entre 45 e 50 anos (BASSET, 1997; JMOR, 2002; VERONESI, 2002).

Mesmo com o aumento crescente na incidência do câncer de mama e o acometimento de faixas etárias mais jovens, destacando haver uma faixa de concentração entre 45 e 50 anos, seu índice de cura não tem se alterado nos últimos anos no Brasil, aonde se observa a maior incidência de tumores localmente avançados, pois cerca de 60% dos CM estão nos estágios III e IV (MS, 2005) (Figura 6).

Tipos de câncer mais incidentes, estimados para 2005, na população brasileira.

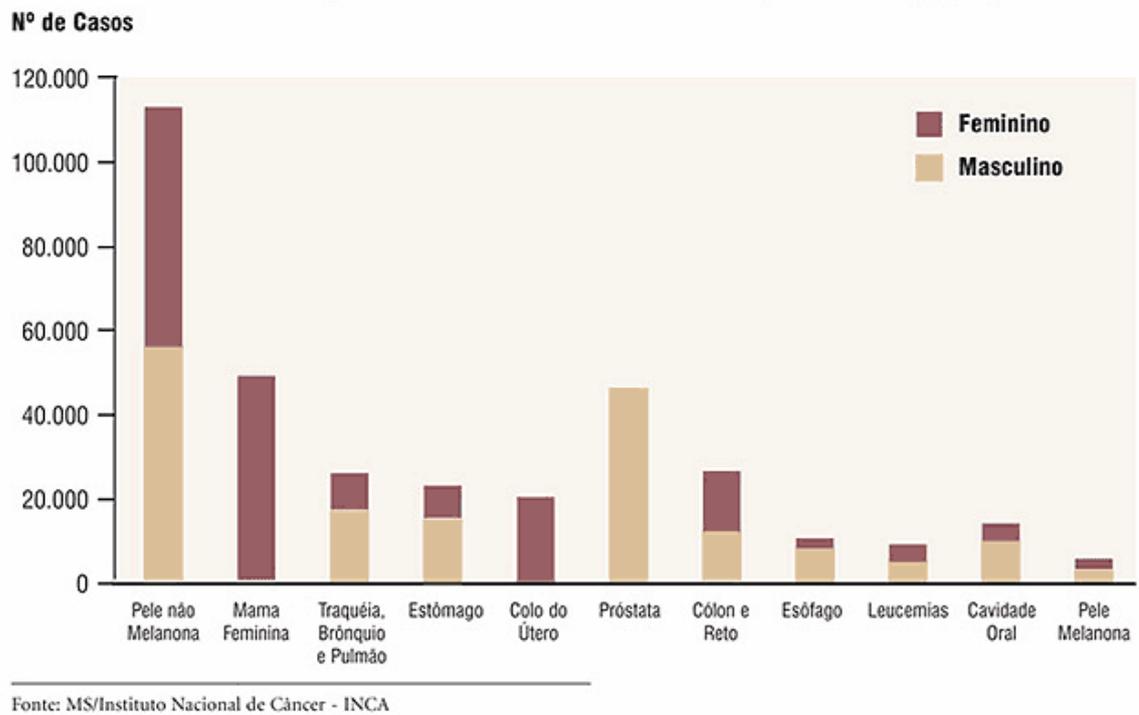


Figura 5 - Epidemiologia dos cânceres no Brasil



Figura 6 - CM localmente avançado

A sobrevida após cinco anos em países como o nosso, em desenvolvimento alcança a taxa de 56%, em contrapartida com 61% da taxa mundial uma vez que os CM estão na sua maioria nos estádios I e II, e observou-se também que o estadiamento tumoral entre nós variava entre E-III e E-IV nos anos de 2000 e 2001, pois somente 17% a 54% da população tem acesso ao mamógrafo pelo SUS, e 37% a 76% da classe mais favorecida as clínicas particulares (MS/ INCA -2005).

2.1.3. ETIOLOGIA E PATOGENIA DO CÂNCER DE MAMA

A história natural do câncer de mama demonstra uma fase clínica mais longa que a da maioria dos outros tumores, com padrão de crescimento e disseminação mais heterogênea. Da mesma forma, parece que sua fase pré-clínica (período compreendido entre o aparecimento da primeira célula maligna, a transformação de um câncer *in situ*, invasivo, por conseguinte a formação de metástases e o aparecimento de um tumor com tamanho ou características adequadas ao diagnóstico clínico) também é longa na maioria dos casos. Depois do surgimento da primeira célula maligna, a velocidade de crescimento do tumor fica na dependência do tempo de duplicação de suas células. Cada célula cresce até um determinado ponto, realiza uma divisão binária, ocorrendo a duplicação do seu material genético (ciclo celular) (CHAGAS, 1997; ROBBINS, 2000).

As células cancerígenas, por definição, proliferam de forma oposta às normais e são capazes de invadir e colonizar os tecidos circunjacentes. A célula sofre uma mutação inicial no material genético, sendo necessárias diversas mutações adicionais, para que se desenvolva uma neoplasia. A aceleração deste

processo resulta da ação de agentes mutagênicos (iniciadores tumorais), como por certos agentes não mutagênicos (promotores tumorais) que afetam a expressão do gene, estimula a proliferação celular, e altera o equilíbrio entre as células mutantes e não mutantes. Sendo assim, vários fatores contribuem para o desenvolvimento de um determinado câncer, e visto que alguns desses fatores podem ser removidos do meio ambiente, uma proporção de cânceres pode ser a princípio, prevenida (ALBERTS, 1994).

Em relação ao câncer de mama, o período crítico de oncogênese, parece corresponder ao intervalo entre a menarca e a primeira gestação a termo, pois o lóbulo mamário, nessa fase, encontra-se em amplo processo de divisão celular até o final da adolescência. Quando a proliferação é intensa, a célula fica mais susceptível a agentes carcinogênicos, podendo resultar em mutações e transformações malignas. O desenvolvimento tumoral é lento, expressando-se com maior frequência a partir dos 35 anos, sendo cada vez mais freqüente com o progredir da idade (BARROS, 1994; ROBBINS, 2000).

Os dados epidemiológicos experimentais indicam a existência de três grupos de influências importantes no câncer de mama: (1) fatores genéticos, (2) influências hormonais e (3) fatores ambientais.

2.1.4. FATORES GENÉTICOS

As neoplasias malignas da mama possuem uma velocidade de crescimento relativamente lenta, o que aumenta o seu "lead time". O TD (tempo de duplicação - ciclo celular G0, G1, S, G2, M) desses tumores é, em média, de 120

dias (23 a 209). São necessárias 20 duplicações para que um tumor chegue a 1 ou 2mm de diâmetro, e 30 duplicações - 8 anos (2 a 17) - para alcançar 10mm (uma população de um bilhão de células), quando passa a ser detectado clinicamente (LEWIS, *et al.*, 2004).

Oncogenes estão em "*loci*" cromossômiais muito especiais que, por alteração positiva (ativação dos protooncogenes) ou negativas (deleção de fragmentos cromossômiais inibidores da proliferação celular) dão início ao processo de malignização (LEWIS *et al.*, 2004).

A inativação (deleção, mutação) de genes de supressão (que inibem o aparecimento de células malignas) pode deflagrar a carcinogênese quando atinge os dois alelos. Mutações do p53 foram encontradas em até 50% dos carcinomas invasores (METCALF, 2004).

As pesquisas sobre a interação dos fatores transformadores de crescimento e os oncogenes destacam-se, na atualidade, como capítulos importantes para a compreensão da carcinogênese. Como diria Sun Tzu, na Arte da Guerra: "Conhecer o inimigo é o primeiro passo para vencê-lo".

Conforme assinalado, mutações na linhagem germinativa em BRCA1, BRCA2, p53, são genes que atuam provavelmente na supressão, e são responsáveis pela maioria dos casos de câncer familiar de herança autossômica (PAIK *et al.*, 2004; METCALF, 2004; MS, 2004).

2.1.5. INFLUÊNCIAS HORMONAIS

O excesso de estrogênio endógeno ou, mais precisamente, o desequilíbrio hormonal desempenha, sem dúvida alguma, um papel importante. Muitos dos fatores de risco mencionados - duração prolongada da vida reprodutiva, nuliparidade e idade avançada ao ter o primeiro filho - implicam um aumento da exposição aos picos de estrogênio durante o ciclo menstrual. Há também indícios quanto ao modo de ação dos estrogênios. O epitélio mamário normal possui receptores de estrogênio e de progesterona. Esses receptores são identificados em alguns cânceres de mama (BONADONNA, 1990; VERONESI, 2002; WEISS *et al.*, 2004).

Quase todos os fatores e/ou indicadores de risco conhecidos do carcinoma de mama agem através de mecanismos hormonais ou são eles causados por fatores hormonais, ou por sua atividade modificada (MS/INCA-2002; METCALFE, 2004; LEWIS *et al.*, 2004).

2.1.6. FATORES AMBIENTAIS

O risco de câncer de mama em imigrantes nos Estados Unidos aumenta no decorrer de várias gerações, sugerindo que grande parte do risco aumentado é atribuível a fatores passíveis de serem modificados. Os estudos sugerem que o consumo moderado a maciço de álcool está associado a um risco aumentado de câncer de mama (BONADONNA, 1990; VERONESI, 2002).

2.1.7. CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES DE MAMA

Curiosamente, o carcinoma é mais comum na mama esquerda do que na mama direita, numa proporção de 110:100. Os cânceres são bilaterais ou seqüenciais na mesma mama em 4% ou mais dos casos. Entre os carcinomas de mama pequenos o suficiente para identificar sua área de origem, cerca de 50% surge no QSE, 11% no QIE, 15% no QSI, 6% no QII e cerca de 17% na região central ou sub areolar. O local de origem tumoral esta relacionada com o padrão de metástase nodal (EASTON, 1990; BASEGIO, 1990; BASSET, 1997; VERONESI, 2002) (Figura 7).

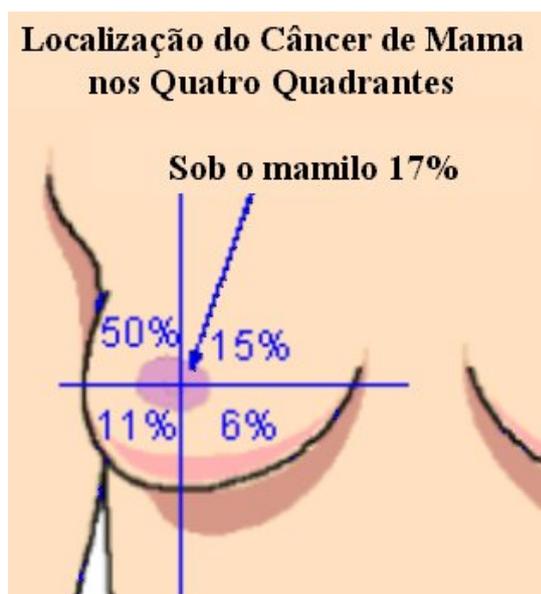


Figura 7 - Preferência de distribuição dos tumores mamários

- Os carcinomas são divididos em:

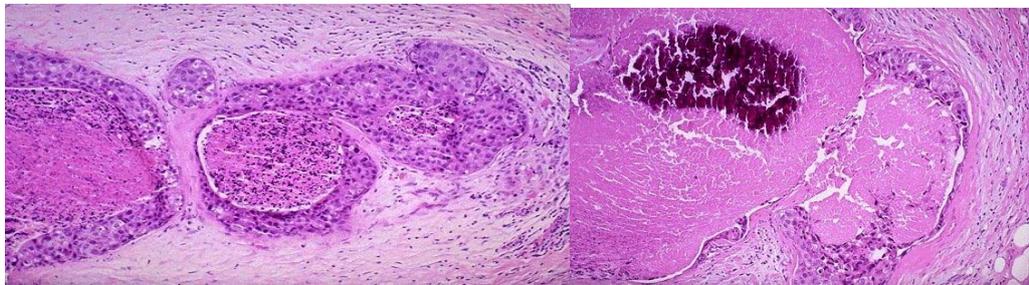
Carcinoma não-infiltrante ou *In Situ*: 15 a 30% dos cânceres totais

Carcinoma infiltrante ou invasor: 70 a 85% dos cânceres totais

(EASTON, 1990; BASEGIO, 1990; BASSET, 1997; VERONESI, 2002).

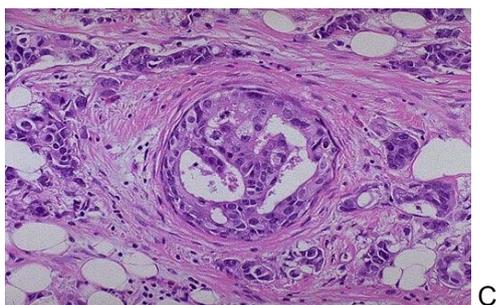
CARCINOMAS *IN SITU*

CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*: Carcinoma ductal (CDIS) se origina predominantemente na unidade ducto-lobular terminal, mas também envolve ductos extra-lobulares. Se comparado com o carcinoma lobular *in situ* (CLIS), o CDIS tem geralmente maior variabilidade histológica e citológica e freqüentemente alguma evidência de diferenciação arquitetural (Figura 8 A, B, C e D).

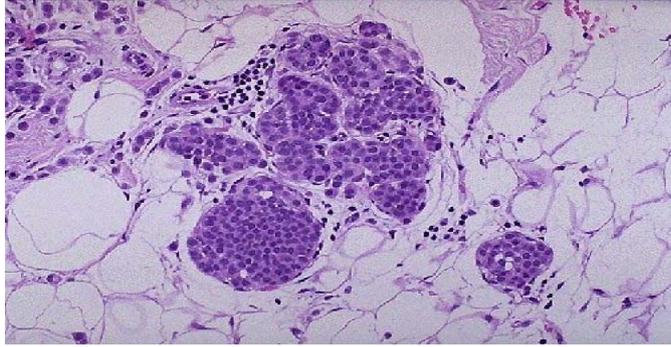


A - CDIS Comedo

B - CDIS Comedo + Micros



C - CDIS-Cribiforme



D – CLIS

Figura 8 - A- CDIS Comedo, **B-** CDIS Comedo com Microcalcificações,
C- CDIS Padrão Cribiforme e **D-** CLIS

O CLIS se caracteriza pelo preenchimento de mais de 50% das unidades lobulares observando-se um padrão celular homogêneo e que distende e distorce os ácinos. Há grande regularidade citológica e de disposição celular. As células têm núcleos redondos, às vezes ovalados, sem hipercromasia. O citoplasma é claro, por vezes contendo vacúolos citoplasmáticos "células em anel de sinete" que se coram pelo PAS e *alcian-blue* (ROSEN, 2001; ROBBINS, 2002) (Figura 8-D).

CDIS são neoplasias que não invadiram a membrana basal, ou seja, sem poder de metastização. Essas neoplasias representam 50% dos achados das MX, que se expressam pelas microcalcificações.

O CDIS é dividido em cinco subtipos arquiteturais: comedocarcinoma, sólido, cribiforme, papilar e micropapilar. Esses padrões podem coexistir em um mesmo processo (ROSEN, 2001).

CDIS não-comedo - Nos CDIS tipo não-comedo observa-se à presença de calcificações associadas com secreções intraluminais. No CDIS cribriforme, os espaços intraepiteliais estão uniformemente distribuídos e exibem forma regular. Tipicamente, o CDIS papilar carece da camada de células mioepiteliais normal. O CDIS micropapilar é reconhecido pela presença de protruções luminais sem eixo fibrovascular, formando padrões intraductais complexos (ROBBINS, 2002).

CARCINOMA LOBULAR *IN SITU*: O carcinoma lobular *in situ* (CLIS) é um achado incidental em biópsias efetuada por outros motivos, visto que só raramente está associada a calcificações e nunca forma uma massa. O CLIS é bilateral em 50 a 70% das mulheres quando ambas as mamas são examinadas, em comparação com 10 a 20% no caso de CDIS. Todavia, a maioria das lesões detectadas de modo incidental não evolui para uma doença clinicamente reconhecível. Em pacientes observadas por mais de 20 anos, verifica-se o desenvolvimento de carcinoma invasivo em 25 a 35% dos casos (ROBBINS, 2002).

CARCINOMAS INFILTRANTE

CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE SEM OUTRA ESPECIFICAÇÃO (SOE): O carcinoma ductal infiltrante SOE inclui a maioria dos carcinomas (70 a 80%) que não podem ser classificados em qualquer outro subtipo. A maioria desses cânceres exibe aumento pronunciado no estroma de tecidos fibrosos densos, dando ao tumor uma consistência dura (carcinoma cirroso). Esses crescimentos ocorrem na forma de nódulos bem delimitados, de consistência pétreia, com diâmetro médio de um a dois cm, que raramente ultrapassam quatro a cinco cm. À palpação, pode revelar uma aderência infiltrativa às estruturas adjacentes, com fixação à parede torácica subjacente, enrugamento da pele e retração do mamilo. Ao exame histológico, o tumor consiste em células malignas dispostas em cordões, ninhos celulares sólidos, túbulos, massas anastomosantes e misturas de todas essas formas invadindo o estroma. Com frequência, a invasão dos linfáticos e espaços perineurais é facilmente evidente (ROSEN, 1991; ROBBINS, 2002).

CARCINOMA LOBULAR INVASIVO OU INFILTRANTE: Apesar de constituírem apenas 5 a 10% dos carcinomas de mama, os carcinomas lobulares infiltrante possuem interesse particular pelas seguintes razões:

- 1- Tendem a ser bilateral em aproximadamente 20%.
- 2- Tendem a ser multicêntricos na mesma mama.
- 3- Com frequência, possuem padrão difusamente invasivo, que pode dificultar a detecção dos tumores primários e das metástases através de exame físico ou estudos radiológicos.

4- Metastatizam-se mais freqüentemente para o líquido cefalorraquidiano, superfícies serosas, ovário e útero e para a medula óssea em comparação com outros subtipos.

Em geral, os carcinomas lobulares infiltrantes bem diferenciados clássicos expressam receptores hormonais, estão associados a CLIS em mais de 90% dos casos e apresentam prognóstico mais satisfatório que os carcinomas ductais SOE (ROSEN, 2001; ROBBINS, 2002).

CARCINOMA MEDULAR: O carcinoma medular é responsável por 1 a 5% de todos os carcinomas mamários e ocorre em mulheres mais jovens do que a média. Representam 13% dos cânceres em mulheres com mutações do gene BRCA1. O tamanho típico do carcinoma medular é de dois a três cm. O tumor possui consistência mole e carnosa e é bem circunscrito formando massa tumoral bem delimitada (ROSEN, 2001; ROBBINS, 2002).

CARCINOMA COLÓIDE (MUCINOSO): Essa variante incomum (1 a 6 % de todos os carcinomas) tende a ocorrer em mulheres de idade mais avançada e cresce lentamente no decorrer de muitos anos. O tumor é extremamente mole, em geral, bem circunscrito e pode imitar lesões benignas ao exame físico e na mamografia, observam-se metástases para linfonodos em menos de 20% das pacientes (ROSEN, 2001; ROBBINS, 2002).

CARCINOMA TUBULAR: Compreendem cerca de 10% dos carcinomas com menos de 1 cm de tamanho. Em geral, os carcinomas tubulares são detectados como massas espiculadas (irregulares) na mamografia. As mulheres tendem a ser mais jovem do que a média e, em geral, desenvolvem o carcinoma no final da quarta

década de vida. Os tumores são multifocais no interior da mama em 10 a 56% dos casos ou bilaterais em 9 a 38 (ROSEN, 2001; ROBBINS, 2002).

Mais de 95% de todos os carcinomas tubulares exibem receptores hormonais. Todos são bem diferenciados.

2.1.8. MULTICENTRICIDADE E MULTIFOCALIDADE

Entende-se por multifocalidade, extensão de implantes secundários do tumor primário, dentro de um mesmo segmento ou quadrante mamário dentro de um raio de 2 cm (MENKE, 2000; VERONESI, 2002).

A multicentricidade refere-se a um foco adicional de carcinoma invasivo ou não, fora do quadrante ou segmento num raio acima de 2 cm do tumor primário e é evidenciado entre 21 e 75% de todos os tumores mamários, salientando ainda que no total 45% a bilateralidade dos carcinomas multicêntricos (ROSEN, 1975; MENKE, 2000; VERONESI, 2002) (Figura 9).

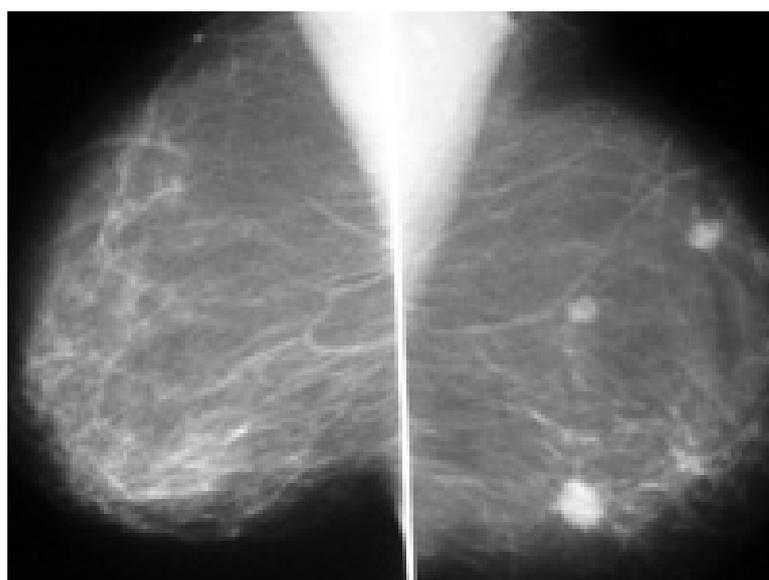


Figura 9 - Multicentricidade / Multifocalidade do CM na MX

Há uma incidência em torno de 25% de crescimento multifocal dentro do mesmo quadrante, nos carcinomas T1 e em torno de 40% nos carcinomas T2 (ROSEN, 2001).

Carcinomas multifocais também podem ser multicêntricos em 50% dos casos (ROSEN, 2001).

Há estudos relatando que o CDIS é multicêntrico em 35% dos casos e que o CLIS é multicêntrico em 70 a 80% dos casos tendo bilateralidade em 20 a 70%. Trinta por cento das pacientes com CLIS deverão torna-se infiltrativos. O câncer invasivo que se desenvolve é geralmente ductal, não-lobular. O risco é aplicado a ambas as mamas (VERONESI, 2002).

2.1.9. CARACTERÍSTICAS DOS TUMORES DE MAMA

Se não tratados, os cânceres da mama, sendo lesões focais, estendem-se progressivamente em todas as direções. No decorrer do tempo, podem tornar-se aderentes a fáscia profunda da parede torácica, assumindo uma posição fixa. A extensão para a pele pode levar à retração e depressões, uma importante característica do crescimento maligno. A disseminação do tumor ocorre pelas vias linfo-hematogênicas. As duas direções preferidas de drenagem são os linfonodos axilares e os linfonodos ao longo da artéria mamária interna. De um modo geral, cerca de 1/3 de todas as pacientes apresentam metástases para linfonodos por ocasião do diagnóstico inicial (Figura10). As metástases à distância, via corrente sanguínea, podem afetar praticamente qualquer órgão, sendo os locais favoritos de disseminação os pulmões, os ossos, o fígado, as supra-renais, o cérebro e as

meninges (BONADONNA, 1993; BONADONNA, 1994; BASSET, 1997; HAYWARD, 1997; VERONESI, 2002; FISCHER, 2003).

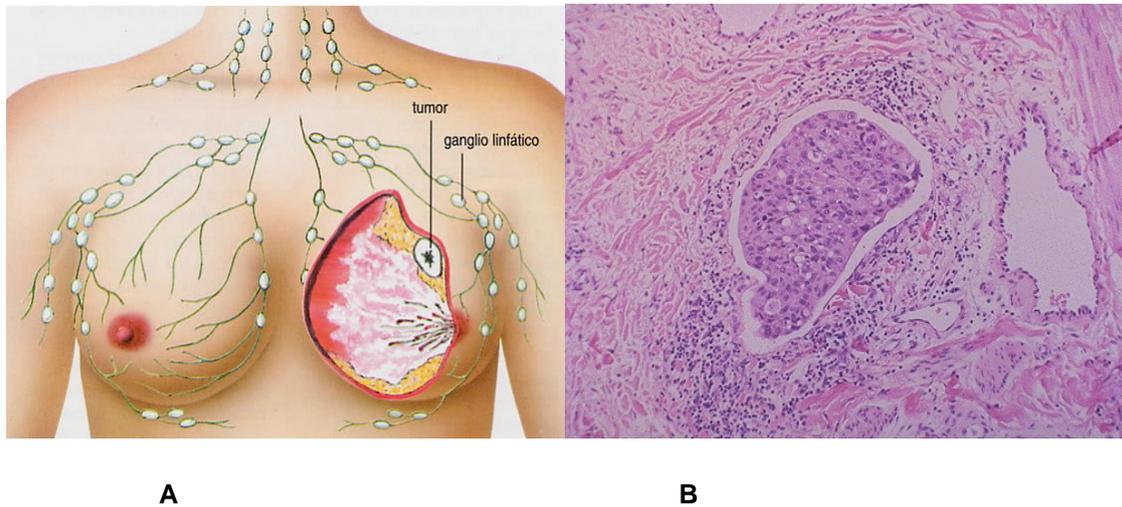


Figura 10 - Drenagem e metástases para a cadeia linfática.

10A: Sistema de drenagem **10B:** LN metastizado

2.1.10. EVOLUÇÃO CLÍNICA

Em geral, o câncer de mama é, descoberto pela paciente ou pelo seu médico como massa indolor e solitária na mama, lembrando que para que este nódulo fosse palpável ele deverá ter mais de 1 cm e possivelmente sofreu pelo menos 30 duplicações populacionais para produzir 10^9 células (pesando aproximadamente 1 g). Uma vez instalado, possivelmente existentes entre cinco a dez anos antes do seu diagnóstico, observa-se que uma porcentagem substancial deles, já terá metástases estabelecidas por vários anos estendendo-se progressivamente em todas as direções, uma vez que o câncer da mama é uma

doença sistêmica. Um tumor em crescimento tende a ser enriquecido por clones que “derrotam as dificuldades”. É sabido que quando um tumor sólido é identificado clinicamente ele já completou a maior parte do seu ciclo vital, e é constituído de subpopulações heterogêneas em vários atributos fenotípicos constituindo assim o seu caráter invasivo, de responsividade hormonal, de quimio e de radioresistência, crescendo em ritmo errático, constituindo deste modo um dos principais empecilhos no tratamento do câncer (ROBBINS, 2000; VERKOOIJEN *et al.*, 2004; TAI *et al.*, 2004).

Em virtude de sermos atualmente um país aonde a terceira idade vem prevalecendo, e que houve um aumento da sobrevida dos pacientes de câncer nos últimos anos, passou somente agora a calcular-se a prevalência de CM regionais no Brasil e na Itália. A estimativa mais atualizada indica que, de modo abrangente, os casos prevalentes na Itália foram cerca de 130.000 em 1970 e foram de aproximadamente 400.000 no início de 2000 (VERONESI, 2002).

Quanto mais idosa a paciente com lesão mamária isolada, maior a probabilidade de câncer (VERONESI, 2002; PAULINELLI *et al.*, 2004).

2.1.11. FATORES PREDITIVOS DO CÂNCER DE MAMA

São características clínicas, patológicas e biológicas usadas para estimar possibilidade de resposta a um tipo particular de terapêutica adjuvante.

FATORES PROGNÓSTICOS

O sucesso do tratamento do câncer de mama dependerá principalmente do tamanho tumoral e do comprometimento axilar, ou seja, são características dos fatores de prognóstico. Por exemplo, o carcinoma *in situ*, apresenta índice de cura próximo a 100%, tumores E-I, ou seja, menor que 2 cm, e sem comprometimento axilar. Já os tumores E-IIIB, são tumores localmente avançados, tem taxa de sobrevida global em torno de 60% em 5 anos (BONADONNA, 1993; VERONESI, 2002; FISCHER, 2003; CONTRACTOR *et al.*, 2004; CARMON *et al.*, 2004; BONARDI *et al.* 2004).

METÁSTASE PARA LINFONODOS

O estado dos linfonodos axilares constitui o fator mais importante para o prognóstico da doença. Na ausência de comprometimento, a taxa de sobrevida livre de doença de 10 anos aproxima-se de 70 a 80%, porém declina para 35 a 40% com um a três linfonodos positivos e para 10 a 15% na presença de mais de 10 linfonodos positivos (VERONESI, 2002; FISCHER, 2003; CARMON *et al.*, 2004; CONTRACTOR *et al.*, 2004).

TAMANHO TUMORAL

Mais de 98% das mulheres com tumores de menos de 1cm sobrevivem durante cinco anos e mais de 96% das mulheres com tumores de menos de 2cm de tamanho, sem linfonodos positivos, sobrevivem por um mesmo período de tempo. Entretanto, de forma incomum os tumores muito pequenos são capazes de dar metástases á distância (BONADONNA, 1994; BASSET, 1997; BASEGIO, 1999; VERONESI, 2002).

SUBTIPOS HISTOLÓGICOS

A sobrevida de 30 anos em mulheres com tipos especiais de carcinomas invasivos (tubulares, colóides, medulares, lobulares e papilares) são de mais 60%, em comparação com menos de 20% para mulheres com cânceres sem tipo especial "carcinomas ductais" (VERONESI, 2002).

GRAU TUMORAL

O sistema de graduação mais comumente utilizado atualmente (sistema de graduação de Bloom e Richardson modificado por Elston e Ellis) combina o grau nuclear, a formação de túbulos e a taxa mitótica. Mais de 80% das mulheres com tumores de grau I sobrevivem 16 anos, enquanto menos de 60% das mulheres com tumores de grau II e grau III sobrevivem durante o mesmo período de tempo.

RECEPTORES HORMONAIIS

Verifica-se a presença de receptores de estrogênio em 50 a 85% dos tumores. Os maiores índices de resposta são encontrados em pacientes cujos tumores possuem receptores de estrogênio e de progesterona (VERONESI, 2002).

INVASÃO LINFOVASCULAR

A presença de células tumorais em linfáticos e da derme está fortemente associada ao aparecimento clínico de carcinoma inflamatório e indica um prognóstico muito sombrio, com taxa de sobrevida de três anos de apenas 3 a 10% (VERONESI, 2002).

TAXA DE PROLIFERAÇÃO

Os tumores com elevada taxa de proliferação possuem prognóstico mais sombrio.

CONTEÚDO DE DNA

Os tumores aneuplóides são aqueles com índices de DNA anormais, que possuem prognóstico ligeiramente mais grave.

EXPRESSÃO GÊNICA:

As alterações na expressão de c-erb-B2, p53, c-myc, ras, p21 e INT2 e NM23 estão associadas a um prognóstico mais sombrio e são comumente encontradas em cânceres com outros fatores de prognóstico sombrio (VERONESI, 2002).

ANGIOGÊNESE

A maioria dos estudos demonstrou a existência de uma correlação entre a densidade vascular e o desenvolvimento subsequente de metástases.

PROTEASES

As proteases do estroma podem estar envolvidas na invasão tumoral ao degradar a matriz extracelular. Assim, o maior conteúdo de proteases sugere um prognóstico mais sombrio (VERONESI, 2002).

2.1.12. DOENÇA LOCALMENTE AVANÇADA

Os tumores que invadem a pele e o músculo esquelético estão freqüentemente associados à doença concomitante ou a doença distante subsequente. Com os progressos na detecção precoce do câncer de mama, esses casos tendem a diminuir, porém ainda não é a nossa realidade, pois de todos os CM, os tumores localmente avançados preenchem o escore percentual de 60 a 80% (MENKE, 2000; VERONESI, 2002).

2.1.13. ESTADIAMENTO DOS TUMORES DE MAMA

O sistema TNM para a classificação dos tumores malignos foi desenvolvido por Pierre Denoix, na França, entre 1943 e 1952, determinando as seguintes terminologias:

T - Refere-se ao tamanho do tumor. Descreve o aumento progressivo do tamanho do tumor e/ou a sua infiltração em órgãos contíguos.

N - Refere-se aos linfonodos regionais. Descreve a presença ou ausência de acometimento secundário.

M - Refere-se à presença ou ausência de Metástase à distância

A União Internacional Contra o Câncer (UICC), baseado no sistema TNM expôs os seguintes prognósticos de sobrevida em 10 anos.

Estádio Clínico 0: taxa próxima de 100%

Estádio Clínico I, com tumores menores que 1 cm: taxa de sobrevida esperada é de 95%.

Estádio Clínico I, porém com tumores maiores do que 1 cm, a taxa cai para 75%.

Estádio Clínico II, taxa de sobrevida de 45%.

Estádio Clínico III, taxa de sobrevida de 20%.

Estádio Clínico IV, taxa de sobrevida praticamente igual a zero.

O ponto de importância capital, após ser firmado o diagnóstico de câncer de mama, é proceder ao estadiamento do tumor. Em 2002, o “American Joint Committee on Cancer” publicou sua sexta edição. Vários critérios foram alterados a partir de janeiro de 2003, quando este estadiamento começou a vigorar. São eles:

1) Valorização das micro-metástases nos linfonodos (tamanho /atividade celular).

2) Sequenciamento dos exames de pesquisa no linfonodo sentinela: lâmina corada por hematoxilina-eosina (considerado exame indispensável). Caso seja negativa, realizar avaliação imunohistoquímica; por fim, persistindo a negatividade no processo de evidenciar malignidade no referido linfonodo, deverão ser aplicadas técnicas moleculares como a transferase reversa (RT) e reação de cadeia de polimerase (PCR).

Outras alterações feitas no sistema TNM, também após exame histopatológico, foram:

3) Maior número de estádios de acordo com o número de linfonodos axilares positivos. Assim metástases em 1 a 3 linfonodos é considerada: pN 1. Comprometimento de 4 a 9 linfonodos: pN 2 e invasão em 10 ou mais linfonodos: pN 3.

4) Linfonodos infraclaviculares positivos passam a ser: N3.

5) Linfonodo metastático na cadeia mamária interna, se forem evidenciados pela pesquisa do linfonodo sentinela, mas negativos no exame clínico ou em pesquisa por outros meios de imagem, é considerado pN 1. A invasão de linfonodos mamários internos detectados pelo exame clínico ou por imagens com axila negativa, é considerada p N2. (Aqui também são incluídos os casos de linfonodos axilares metastáticos em número de 4 a 9, conforme citamos acima).

6) Presença de linfonodos supraclaviculares positivos retorna ser considerado N3 e NÃO mais M0, como anteriormente.

Em resumo, o estadiamento objetiva uma adequada classificação com a finalidade de:

1. Ajudar ao clínico a planejar o tratamento.
2. Dar alguma indicação do prognóstico.
3. Avaliar o resultado do tratamento.
4. Facilitar a troca de informações entre os centros de tratamentos.
5. Contribuir para uma investigação contínua sobre o câncer humano.

2.1.14. REGRAS PARA CLASSIFICAÇÃO

- O estadiamento dos tumores da mama somente se aplica às neoplasias epiteliais malignas primárias (CARCINOMAS) (AJCC,2003).
- Os Sarcomas da mama devem ser estadiados como os sarcomas de partes moles.
- Deverá sempre haver confirmação histológica.
- O local da lesão deve ser mencionado, porém não é considerado para a classificação.
- No caso de tumores primários simultâneos múltiplos na mesma mama, o estadiamento deverá ser feito usando-se o maior T.
- Tumores mamários bilaterais devem ser classificados independentemente.
- A classificação pT é a medida do tamanho do componente infiltrante do tumor.
- O linfonodo de Rotter é axilar (Nível II).

2.1.15. SÍMBOLOS ADICIONAIS

a • prefixo que determina que a classificação fora feita através de autópsia.

m • sufixo, entre parênteses, usado para indicar tumores primários múltiplos de um mesmo local anatômico.

y • prefixo que antecede a classificação clínica ou patológica (ycTNM ou ypTNM) para casos em que o estadiamento seja feito na vigência ou após uma terapia multimodal. Esta categoria não considera o status antes do tratamento.

r • prefixo usado para tumor recorrente, quando classificado após intervalo livre de doença.

2.1.16. FATOR C (fator de certeza)

Reflete a validade da classificação de acordo com os métodos diagnósticos utilizados. Seu uso é opcional.

Graus de certeza podem ser aplicados ao TNM, p.ex. T3C2 N2C1 MOC2.

C1 • Diagnóstico obtido através de exames clínico e radiológico convencionais.

C2 • Diagnóstico obtido por métodos especiais de diagnóstico (CT, US, RM, endoscopia, etc).

C3 • Diagnóstico obtido através de exploração cirúrgica, incluindo biópsia e citologia.

C4 • Diagnóstico da extensão da doença obtido através de cirurgia e exame histopatológico do espécime.

C5 • Diagnóstico através de autópsia.

Classificação R • Tumor residual

Rx • Tumor residual não pode ser avaliado

RO • Ausência de tumor residual

RI • Tumor residual microscópico

R2 • Tumor residual macroscópico

2.1.17.CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

A sexta edição do estadiamento dos tumores mamários (UICC-2002) obedece a seguinte classificação TNM clínica (cTNM):

cT- Tumor primário

T1 - Tumor primário não pode ser avaliado

T0- Não há evidência de tumor primário

Tis-Carcinoma "*in situ*"

Carcinoma ductal "*in situ*"

Carcinoma lobular "*in situ*"

Doença de Paget da papila s/ tumor associado

T1-Tumor menor ou igual a 2 cm.

T1mic - Carcinoma microinvasor

T1a - Tumor maior que 0,1 cm e menor ou igual a 0,5 cm

T1b - Tumor maior que 0,5 e menor ou igual a 1 cm

T1c - Tumor maior que 1 cm e menor ou igual a 2 cm

T2 - Tumor maior que 2 cm e menor ou igual a 5 cm.

T3 - Tumor maior que 5 cm.

T4 - Tumor de qualquer tamanho com extensão para:

T4a - Parede torácica

T4b - Edema ou ulceração da pele

T4c - 4a+4b

T4d - Carcinoma inflamatório

OBS: Parede torácica inclui arcos costais, músculos intercostais e músculo serratio anterior, mas não o músculo peitoral. Doença de Paget associada com tumor é classificada de acordo com o tamanho do tumor.

cN • Linfonodos regionais

Nx • Linfonodos regionais não podem ser avaliados.

N0 • Ausência de metástases para linfonodos regionais.

N1 • Metástase para linfonodos axilares ipsilaterais móveis.

N2

N2a • Metástase para linfonodos axilares coalescentes ou aderidos a estruturas adjacentes.

N2b • Metástase clinicamente aparente na mama interna na ausência de metástase axilar,

N3

N3a Metástase para linfonodo infraclavicular.

N3b Metástase para linfonodos da mama interna e axilar.

N3c Metástase para linfonodo supraclavicular.

cM Metástases a distância

MX Metástase à distância não pode ser avaliada

M0 Ausência de metástase à distância

M1 Presença de metástase à distância

2.1.18. CLASSIFICAÇÃO PATOLÓGICA

A sexta edição do estadiamento dos tumores mamários (UICC-2002) obedece a seguinte classificação patológica para o TNM (pTNM):

pT - Tumor primário

pTx - Tumor primário não pode ser avaliado

pT0 - Não há evidência de tumor primário

pTis - Carcinoma "*in situ*"

Carcinoma ductal "*in situ*"

Carcinoma lobular "*in situ*"

Doença de Paget do mamilo s/ tumor associado*

pT1 - Tumor menor ou igual a 2 cm

pT1 mic - Carcinoma microinvasor

pT1 a - Tumor maior que 0.1 cm e menor ou igual a 0,5 cm

pT1 b - Tumor maior que 0,5 e menor ou igual a 1 cm

pT1 c - Tumor u maior que 1 cm e menor ou igual a 2 cm

pT2 - Tumor maior que 2 cm e menor ou igual a 5 cm

pT3 - Tumor maior que 5 cm

pT4 - Tumor de qualquer tamanho com extensão para

pT4a - Parede torácica

pT4b - Edema ou ulceração da pele

pT4c - 4a+4b

pT4d - Carcinoma inflamatório

OBS: Doença de Paget associada com tumor é classificada de acordo com o tamanho da lesão.

pN - Linfonodos regionais

pNx - Linfonodos regionais não podem ser avaliados

pN0 - Ausência de metástases para linfonodos regionais

pN0- (i-/+)**

pN0 - (MOL -/+)**

pN1

pN1mi - Micrometástases (maior que 0,2 mm e menor ou igual a 2 mm) em axila ou Cmi.

pN1a - 1 a 3 linfonodos axilares ipsilaterais comprometidos incluindo pelo menos uma metástase maior que 2 mm.

pN1b - linfonodos da mama interna com metástase microscópica identificada em linfonodo sentinela mas não clinicamente aparente.

pN1c - 1 a 3 linfonodos axilares comprometidos incluindo pelo menos uma metástase maior que 2 mm e linfonodos da mama interna com metástases microscópicas em linfonodo sentinela mas não clinicamente aparente.

pN2

pN2a - 4 a 9 linfonodos axilares comprometidos incluindo pelo menos uma metástase maior que 2 mm.

pN2b - linfonodos da mama interna clinicamente aparentes na ausência de comprometimento axilar.

pN3a - 10 ou mais linfonodos axilares comprometidos incluindo pelo menos uma metástase maior que 2 mm.

ou

- Linfonodo infraclavicular ipsilateral comprometido.

pN3b- Linfonodos da mama interna clinicamente comprometidos na presença de comprometimento de linfonodos axilares ou

- Mais de 3 linfonodos axilares comprometidos e linfonodos da mama interna com metástase microscópica identificada em linfonodo sentinela mas não clinicamente aparente.

pN3c - linfonodo supra-clavicular ipsilateral comprometido.

Obs: Casos em que a metástase linfonodal consiste de apenas células tumorais isoladas ou formando agrupamentos menores que 0,2 mm, que, em sua maioria, são detectados pela imuno-histoquímica (i) ou por tecnologia molecular (MOL). São classificados como pNO, pois tipicamente não mostram evidência de atividade metastática

pM - Metástases à distância

pMX - Metástase à distância não pode ser avaliada

pMO - Ausência de metástase à distância

pM1 - Presença de metástase à distância

2.1.19. METODOLOGIA DAS DEFINIÇÕES

T clínico: Pouco segura e imprecisa, realizada através tumorímetro ou de uma régua, é freqüentemente superestimada. Não permite avaliar as lesões impalpáveis (UICC-2002).

T patológico: Considerado padrão ouro. Medição a fresco evita redução da fixação, em torno de 10%, e às vezes não é bem identificável a olho nu. A medição feita após a inclusão e coloração é certamente mais exata para lesões de morfologia irregular, podendo variar significativamente segundo a angulação do plano de corte, sendo de suma importância à associação com dados radiológicos, tridimensionais, com preconização uniforme pré-estabelecida pela patologia (UICC-2002).

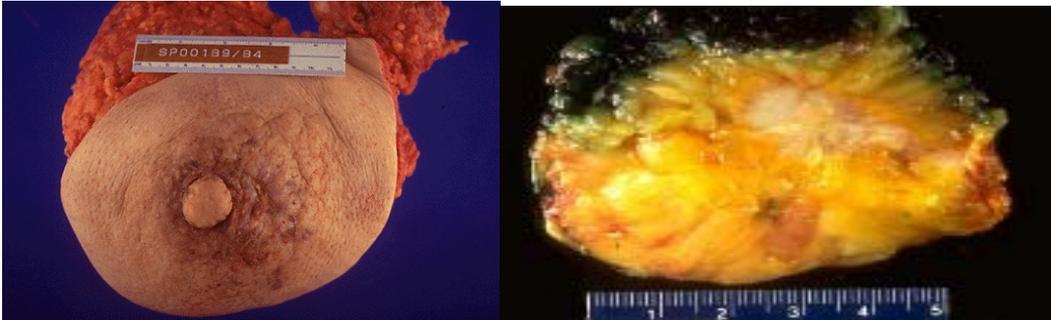
2.1.20. AVALIAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA DAS NEOPLASIAS MAMÁRIAS

2.1.21. PROCESSAMENTO MACROSCÓPICO

De acordo com o método de obtenção (*core biopsy*, biopsias incisionais, biopsias excisionais, ressecção de ductos principais, quadrantectomia ou mastectomia) da peça para análise, o processamento das mesmas se dá sob as mesmas rotinas padronizadas pelos laboratórios preconizados pela sociedade brasileira de patologia (SBP-2002). O nódulo tumoral deve ser descrito

macroscopicamente com relação ao seu tamanho, consistência, cor e limites (Figura 11).

A



B

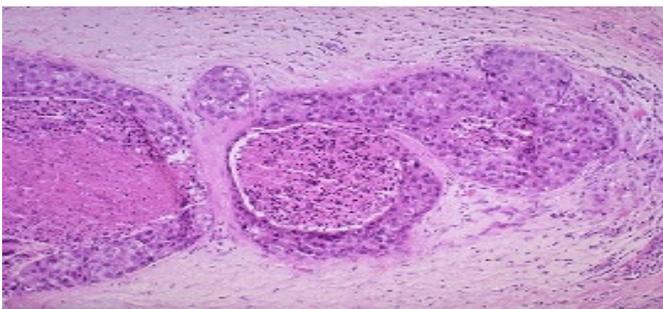


Figura 11 - Câncer de mama - Avaliação anatomopatológica. **A**- Macroscopia, **B**- Microscopia

Relatar sempre nos laudos se a retirada axilar foi em monobloco ou se foi separadamente.

O estudo anatomopatológico dos linfonodos axilares é de supra importância para a avaliação do prognóstico e determinar a necessidade de tratamento sistêmico adjuvante (VERONESI, 2002).

Quando necessário incluir receptores hormonais, microscopia eletrônica, citometria de fluxo e outros.

2.1.22. CRITÉRIOS PARA AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA

Na análise microscópica o patologista tece avaliações sobre o grau histológico do carcinoma invasivo nos seguintes escores: grau nuclear, grau mitótico, podendo-se obter o total de 3 a 9 pontos ,e no final pelo grau de Bloom & Richardson.

O grau final de diferenciação do tumor é dividido em três categorias (SBP, 2002):

- Grau 1: 3 a 5 pontos - carcinoma bem diferenciado

- Grau 2: 6 e 7 pontos - carcinoma moderadamente diferenciado

- Grau 3: 8 e 9 pontos - carcinoma pouco diferenciado

Critérios para avaliação de invasão vascular por células neoplásicas

Invasão vascular só deve ser avaliada no tecido mamário circundando o tumor e não dentro do tumor.

Êmbolos neoplásicos devem ser encontrados no interior de espaços com revestimento completo por células endoteliais.

Agrupamentos de células tumorais que se separam do estroma por artefato por colabamento retêm, mais freqüentemente, o exato contorno do estroma vizinho.

Achados anatomopatológicos após a quimioterapia primária são conhecidos e reproduzem um quadro bem heterogêneo tanto no macro como na microscopia (KRAFT, 2001).

2.2. PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

Os primeiros registros de câncer de mama são relatados em sete papiros do Egito antigo datado do Séc. XXV a.C. onde um deles chamado papiro de Edwin Smith (Fig.1), relata a realização de uma mastectomia, e os demais relatam tratamentos também para o CM à base de ervas e mel.

Em meados do século XVIII, Petit (1640-1750), o primeiro diretor da Academia Francesa de Cirurgia, propôs o que deveria ser chamado de primeira mastectomia radical da atualidade, porém não se tinha muita idéia da importância do diagnóstico precoce do CM, e foi então que seu colega Henri François Le Dran, sugeriu que o CM era uma doença localizada e subsequentemente se espalhava para a circulação linfática. Conceito este que estabeleceu a idéia de que um tratamento local adequado e mais precoce poderia levar a cura do CM (SANGUINETTI, 1977; DONEGAN, 1995).

A possibilidade de cura em pacientes acometidos pelo câncer de mama fez com que a partir de 1894 o conceito de Hasteld (1894) ficasse por muito tempo impregnado nas mentes médicas, fazendo com que qualquer foco cancerígeno fosse tratado com a mastectomia radical, sendo lícito afirmar que não havia na época meios de diagnóstico na pesquisa de metástase à distância, até que novas correntes e novas linhas de pesquisa surgiram em direção diametralmente oposta dizendo que

a técnica de Haslsted não era suficientemente radical, mas sim excessivamente mutilante.

O tratamento conservador do câncer da mama teve seus ensaios terapêuticos na década de 30 pelo ginecologista alemão Hirsch, através da ressecção simples associado à radioterapia. Idéia esta que foi bastante combatida. Defendia Richard Handley (1954), ser necessário à retirada dos linfonodos, uma vez que um percentual considerável das pacientes tinha metástase linfonodal, e que a mastectomia radical clássica não compreendia os linfonodos da cadeia mamária interna. Haagensen (1968), aperfeiçoou a técnica de Haslsted utilizando um enxerto cutâneo para corrigir o defeito da extensa área cirúrgica.

Nos anos 60 observou-se um notável progresso no tratamento conservador, que até então era um a técnica usada por poucos, utilizando-se uma cirurgia conservadora seguida de radioterapia, porém com resultados pouco estimulantes, uma vez que a cirurgia não incluía a retirada dos linfonodos axilares, mesmo que positivos e a dose da radioterapia era muito baixa (30Gy). Dai o Instituto de Milão em 1981 propôs um estudo randomizado entre a mastectomia de Haslsted e um tratamento conservador constituído de quadrantectomia associado a dissecação axilar total, seguida de radioterapia agressiva (50Gy + 10Gy de reforço) (QUART-Estudo de Milão I). Os resultados deste estudo foram publicados no New England Journal of Medicine em 1981, e no New York Times, provocando um intenso borbulhar na medicina. Os conservadores defendiam a multicentricidade do carcinoma de mama e o risco oncogênico das radiações, argumentos que o tempo consagrou como favorável a atitude dos “progressistas” (VERONESI, 2002).

A partir daí, novos estudos, dentre eles Estudo de Milão II e III, surgiram conciliando a conservação da mama com taxas de baixa recidivas locais pelos usos pré-operatórios de quimioterápicos ou de radioterapia, a fim de reduzir tumores volumosos (VERONESI, 2002).

2.3. QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA

O tratamento sistêmico do câncer de mama vem sendo alvo de uma evolução crescente e, aparentemente inesgotável no arsenal contemporâneo. Estudos demonstram que nos últimos 25 anos, foram realizados aproximadamente 400 estudos clínicos, alguns multicêntricos, envolvendo cerca de 220 mil pacientes.

O crescente conhecimento na área da biologia celular, da imunologia e da reação tumor-hospedeiro e o aparecimento de novas drogas, têm possibilitado avanços nos estudos dedicados ao tratamento sistêmico do câncer de mama.

2.3.1. CONCEITOS DE QUIMIOTERAPIA

Na Inglaterra em 1915 a teoria de Percival Pott, que se baseava na hipótese de ser o câncer induzido por agentes químicos, confirmou-se, pelos os achados nos limpadores de chaminé da Inglaterra.

A quimioterapia antineoplásica ou quimioterapia antilblástica é a denominação da quimioterapia aplicada ao câncer. O primeiro quimioterápico antineoplásico foi desenvolvido a partir do gás de mostarda, usado nas duas guerras

mundiais como arma química. Após exposição de soldados a este agente, observou-se que eles desenvolveram hipoplasia medular e linfóide (WEIL, 1991), o que levou ao seu uso no tratamento dos linfomas malignos. Atualmente, quimioterápicos mais ativos e menos tóxicos encontram-se disponíveis para uso na prática clínica (BONADONNA, 1990; BASEGIO, 1999; KRAFT, 2001; VERONESI, 2002; GORDON, 2004).

O tratamento do câncer através de medicamentos iniciou-se em 1941, por Huggins e Hodges, com a descoberta de que os estrogênios aliviavam o câncer da próstata. Os avanços verificados nas últimas décadas, na área da quimioterapia antineoplásica, têm facilitado consideravelmente a aplicação de outros tipos de tratamento de câncer e permitido maior número de curas (MORTON, 1985).

Deu-se no início nos anos 50, as pesquisas de drogas anticancerígenas pelo Instituto Nacional do Câncer dos EUA após o fumo ter sido apontado como potente agente cancerígeno.

A década de 70 demonstra intensa riqueza de eventos aonde se destacam a descoberta do primeiro oncogene e 45 drogas quimioterápicas mostraram-se eficazes contra os tumores.

Findando o século XX, observou-se um melhor entendimento do câncer pelo projeto genoma, mas investigações sobre etiologia ainda se encontram em fase de interrogações e dúvidas e os estudos seguramente levarão tempo para oferecer respostas satisfatórias, a evolução maior tem ocorrido nos métodos de diagnóstico precoce, já que a prevenção propriamente dita não parece estar tão próxima (MS, 2004).

VERONESI em recentes publicações (2004) relata que um percentual notável de pacientes com CM tem recidiva sistêmica e morre devido ao aparecimento de metástases, estabelecendo assim a necessidade do tratamento sistêmico do câncer de mama, que vem em crescente evolução. O conhecimento da biologia celular, da imunologia e da relação tumor-hospedeiro são os maiores responsáveis pelo fenômeno.

Um medicamento antineoplásico ideal deverá destruir as células cancerosas sem lesar, contudo as células normais. No entanto, este tipo de medicamento ainda não existe. Por exemplo, drogas que destroem células tumorais podem ser combinadas com drogas que estimulam o sistema imune do organismo contra o câncer (modificador da resposta biológica) (BONADONNA, 1990; SCHWARTZ, 2004).

Mono-quimioterapia mostrou-se ineficaz em induzir respostas completas ou parciais significativas, na maioria dos tumores. A poliquimioterapia é de eficácia comprovada e tem como objetivos atingir populações celulares em diferentes fases do ciclo celular, utilizar a ação sinérgica das drogas, diminuir o desenvolvimento de resistência às drogas e promover maior resposta por dose administrada. A quimioterapia pode ser utilizada em combinação com a cirurgia e a radioterapia (BASEGIO, 1999), pois terapêutica combinada não inclui necessariamente a cirurgia.

De acordo com as suas finalidades, a quimioterapia é classificada em:

Curativa – quando se tem por objetivo conseguir o controle completo do tumor, como nos casos de doença de Hodgkin, leucemias agudas, carcinomas dos testículos, coriocarcinoma gestacional e outros tumores.

Adjuvante - quando se segue à cirurgia curativa.

Neoadjuvante - quando visa obter redução parcial do tumor, *down stage*, por resposta *in vivo*, oferecendo uma melhor conduta cirúrgica (BONADONNA, 1994).

Quimioterapia Paliativa – Usada com a finalidade de melhorar a qualidade de vida e/ou da sobrevivência do paciente (BASEGIO, 1999).

2.3.2. CLASSIFICAÇÃO DOS QUIMIOTERÁPICOS

Os quimioterápicos segundo BASEGIO (1999), podem ser categorizados em 6 tipos principais de acordo com sua estrutura molecular e mecanismo de ação: Agentes alquilantes, Derivados da Platina, Antimetabólicos, Alcalóides, Antibióticos, Antineoplásicos e Miscelânea (BASEGIO, 1999).

Ainda é uma controvérsia a estratégia terapêutica neoadjuvante e de *follow-up* em todos os centros. Não existe padronização entre os serviços de oncologia clínica. Os quimioterápicos tanto podem ser aplicados em três ciclos na neoadjuvância com mais três ciclos na adjuvância, como também pode haver a opção de se fazer quatro ou seis ciclos na neoadjuvância, conforme a resposta (*down stage*) tumoral a fim de oferecer uma opção terapêutica de menor trauma

psíquico ressaltando o da alopecia, e o de melhor estratégia cirúrgica (KRAFT, 2001).

A associação da quimioterapia neoadjuvante com a terapia locorregional resulta em alto percentual de controle local, diminuindo significativamente a possibilidade de recidiva a este nível (REGO, 2001; VERONESI, 2002; SCHWARTZ, 2004).

A importância da manutenção da quimioterapia após o tratamento locorregional é demonstrada num estudo randomizado realizado em Milão por De Lena. Uma outra questão diz respeito à melhor forma de terapia locorregional como parte do tratamento combinado. Alguns estudos compararam a mastectomia e radioterapia após a quimioterapia de indução. Os resultados são semelhantes, mostrando que os dois métodos têm a mesma eficácia. No entanto, mesmo dentro de um esquema de tratamento multimodal, ambos os grupos, radioterapia e cirurgia, apresentaram altas taxas de recidivas locais: cerca de 45% em cinco anos. A associação dos dois diminui esta taxa para cerca de 10% e, portanto, é considerada a melhor opção. Ainda não está estabelecida a melhor ordem: cirurgia-radioterapia ou radioterapia-cirurgia (BONADONNA, 1994; BASEGIO, 1999; VERONESI, 2002; SCHWARTZ, 2004).

A despeito dos inquestionáveis progressos, o índice de alteração da mortalidade pelo câncer da mama, entre 1992 e 2000, foi extremamente baixo, já que chegou a redução de apenas 2,4%. Por outro lado, avaliações científicas da alta respeitabilidade quanto à avaliação de resultados em geral com o tratamento químico, concluídas em dezembro de 2001, evidenciaram que o câncer da mama está entre as doenças malignas que tem alto índice de respostas completas, mas

com baixos índices de cura. Está claro então que o caminho da cura desta doença, não parece estar na quimioterapia antineoplásica; como também já se sabia há tempos, não está na radioterapia. (BASEGIO, 1999; VERONESI, 2002; SCHWARTZ, 2004).

2.3.3. QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

A quimioterapia primária ou neoadjuvante foi introduzida a partir de 1974 e a partir daí utilizadas por muitos grupos de trabalhos em um enorme número de pacientes portadoras de câncer de mama operável. As razões clínicas e biológicas para o uso de quimioterapia pré-cirúrgica incluem determinar as mudanças características do tumor como, por exemplo, a velocidade de proliferação tumoral, objetivando a redução tumoral (*down stage*) a fim de favorecer a cirurgia, podendo haver mudanças de conduta, alterando o planejamento de mastectomia radical para uma quadrantectomia. A literatura cita que pacientes que utilizaram a QT neoadjuvante obtiveram um maior intervalo livre da doença (BASEGIO, 1999; MENKE, 2000; KRAFT, 2001; VERONESI, 2002; GORDON, 2004; SCHWARTZ, 2004; GULLO *et al.* 2004; GONÇALVES *et al.* 2004; VERKOOIJEN *et al.* 2004) e também relata resposta Parcial do tumor em 70-90%, e regressão completa, sem tumor palpável em 17-51% dos casos, e que progressão tumoral é vista em torno de 3% dos casos (KRAFT, 2001). Também se observou não haver correlação entre regressão do tumor primitivo e características intrínsecas do tumor e tipo de tratamento realizado.

A invasão e metástases constituem marcos biológicos dos tumores malignos, representando as principais causas de morbidade e mortalidade relacionadas com o câncer. (BONADONNA, 1994; MENKE, 2000).

Um outro objetivo da quimioterapia neoadjuvante é o da erradicação das micrometástases associado á remissão tumoral, haja vista que aproximadamente 60 a 80% das pacientes com câncer de mama apresentam-se com doença localmente avançada (VERONESI, 2002; MS-INCA-2003).

O *status* clínico dos linfonodos axilares antes e após o tratamento é um fator preditivo importante da resposta neoadjuvante (VERONESI, 2002).

Tumores com diâmetros imaginológicos iguais ou superiores a 5 cm, tratados com terapia neoadjuvante tem cirurgia conservadora em 60% dos casos. Este percentual vai para 85% para os tumores com diâmetro inicial inferior a 5 cm (VERONESI, 2002).

Estudo randomizado para comparar a resposta entre a quimioterapia adjuvante e neoadjuvante em 800 pacientes pertencentes ao protocolo National Surgical Adjuvante Breast and Bowel Project (NSABP) demonstrou em resultados julgados prematuros, que no regime neoadjuvante além de uma alta taxa de preservação da mama, obteve uma maior sobrevida livre de doença (VERONESI, 2002).

Trata-se de área de estudo extremamente excitante pelos avanços rápidos (alguns até surpreendentes) com os quais nos confrontamos nos tempos atuais. Inúmeros esquemas nascem de múltiplas pesquisas clínicas que são desenvolvidos por diversas instituições no mundo.

Destaca-se na terapia antineoplásica como o esquema que obtém os melhores níveis de resposta, o esquema triplice FAC, ou seja, 5-Fluorouracil + Adriamicina + Ciclofosfamida (KRAFT, 2001).

Surgiram os Taxanes e entre estes foi reconhecido o Docetaxel[®] (Taxotere[®]), considerado hoje a droga isolada mais ativa na patologia maligna da mama. Outros agentes foram sintetizados demonstrando ação efetiva, destacando-se a Capecitabine (Xeloda[®]), por sua peculiaridade de ser administrada por via oral (KRAFT, 2001).

A despeito destes inquestionáveis progressos, o índice de alteração da mortalidade pelo câncer da mama, entre 1992 e 2000, foi extremamente baixo, já que chegou a redução de apenas 2,4%. Por outro lado, avaliações científicas da alta respeitabilidade quanto à avaliação de resultados em geral com o tratamento químico, concluídas em dezembro de 2001, evidenciaram que o câncer da mama está entre as doenças malignas que tem alto índice de respostas completas, mas com baixos índices de cura. Está claro então que o caminho da cura desta doença, não parece estar na quimioterapia antineoplásica; como também já se sabia há tempos, não está na radioterapia (KRAFT, 2001; VERONESI, 2002).

2.3.4. HORMONIOTERAPIA PARA O CÂNCER DE MAMA

Desde 1896 quando Sir George Beatson, observou que em algumas mulheres em período de menopausa, a realização de ooforectomia fazia regredir tumores malignos da mama, muitos estudos têm procurado estabelecer a relação

entre os estrógenos e o crescimento das células mamárias malignas (SCHWARTZ *et al.*, 2004).

O mais conhecido entre os receptores é, sem dúvida o Tamoxifeno[®], empregado no tratamento adjuvante de mulheres no período pré-menstrual, sendo considerado até mesmo como importante agente de quimioprevenção, já que permanece sua indicação durante 5 anos, nas pacientes receptores positivas (RE/RP +) já tratadas de câncer, onde se procura “proteger” a mama contralateral, ou em casos de diagnóstico da forma classificada como “Ca *in situ*” (JMOR, 2002; SCHWARTZ *et al.*, 2004; GOLDBIRTSCH, 2004; ALTON *et al.*, 2004).

2.3.5. CRITERIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO PARA QT NEOADJUVANTE

INCLUSÃO:

- Consentimento da paciente em aceitar a QT neoadjuvante, como primeiro tratamento.

- Idade inferior a 70 anos.

- Ausência de contra-indicações clínicas para drogas selecionadas (Cardiopatias graves, diabetes de difícil controle clínico, distúrbios de coagulação, etc.).

- Ausências de infecções.

- Apresentem bom estado geral.

- Pertencam ao estadiamento clínico T2 ou T3. (BONADONNA, 1990; BASEGIO, 1999; SCHWARTZ, 2004).

EXCLUSÃO:

- Comprometimento do estado geral.
- Neoplasias associadas
- Inadequação de facilidades na monitorização do tratamento.
- Ausência de uma melhora significativa na sobrevida e / ou qualidade de vida da paciente.
- Paciente com estágio clínico IV (BONADONNA, 1990; BASEGIO, 1999; KRAFT, 2001).

2.3.6. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA

As vias de administração existentes para QT são: a Oral, Intravenosa, Intra-arterial, Subcutânea, Intratecal, Intraperitoneal e a Intravesical. A escolha da via adequada irá propiciar uma maior concentração do medicamento diretamente no sítio tumoral.

Tumores do Sistema Nervoso Central devem ser combatidos através de infusões no canal espinhal para que alcance as meninges (BASEGIO, 1999).

Tabela 1 - Protocolo de Quimioterapia (VERONESI, 2002)

Esquema	Intervalo	Droga	Dosagem em mg
CMF	21/21 dias-EV	Ciclofosfamida	600
		Metotrexato	40
		5-fluorouracil	600
FAC	21/21 dias-EV	5-fluorouracil	500
		Adriamicina	50
		Ciclofosfamida	500
AC	21/21 dias-EV	Adriamicina	60
	4 a 6 ciclos	Ciclofosfamida	600
A-CMF	21/21 dias-EV	Adriamicina	50
		CMF posterior	
MV	EV	Mitomicina C	10
		Vinblastina	6
Paclitaxel	21/21 dias-EV	Paclitaxel	175

2.3.7. RESISTÊNCIA Á QUIMIOTERAPIA

A resistência aos medicamentos constitui a principal causa de fracasso na quimioterapia do câncer; o tumor devido a sua heterogeneidade de clones populacionais, passa a “driblar” o medicamento administrado e volta a crescer (GARDIN, 1994; BASEGIO, 1999; GORDON, 2003; EULER *et al.*, 2004; GULLO *et al.*, 2004; BONARDI *et al.*, 2004).

2.3.8. INTENSIDADE DA DOSE

A resposta à quimioterapia é afetada pela biologia do crescimento tumoral. Em geral, melhores respostas são conseguidas quando a quimioterapia é realizada em doses completas e dentro do menor intervalo de tempo possível (BELENBAGO, 1992; KRAFT, 2001).

2.4. RADIOTERAPIA DO CÂNCER DE MAMA

Quatro anos após a descoberta da radioatividade em 1895, por William Roentgen, Emil Grubbe, relatou em Boston o primeiro caso de radiações em oncologia, pois tratara uma paciente portadora de um CM inoperável, submetidas aos raios, que expressou rápida e significativas melhora clínica com involução tumoral associada.

A radioterapia vem então desde o começo do século sendo usado no CM como terapia neo ou adjuvante.

William Hasteld universalizou por quase 7 décadas, que o CM era uma doença localizada e que a radicalidade do tratamento locorregional era fator determinante da sobrevida paciente com CM.

A partir da década de 50, houve um grande desenvolvimento no emprego das irradiações no tratamento do CM em áreas rotineiramente não abordadas pela cirurgia, como os linfonodos supraclaviculares e da cadeia da mama interna, passando assim a ter adjuvância terapêutica da radioterapia. O advento da radioterapia externa, através dos aceleradores lineares e da telecobaltoterapia, possibilitaram a administração de altas doses com uma menor morbidade onde são administradas frações diárias por cinco a seis semanas (DIAS, 1994).

Na 39th ASCO, realizada em Chicago-junho de 2003, Veronesi apresentou o projeto ELIOT, “ELEtron Intra Operative Terapy”, desenvolvido pelo Instituto Europeu de Oncologia (Milão), que consiste na radioterapia intra-operatória, aonde a parede torácica é protegida por uma placa de chumbo, com garantia de proteção da pele, em uma dose total de 21Gy, equivalente biológico de 50Gy, aplicados em doses fracionada.

2.5. EXAMES COMPLEMENTARES NO CÂNCER DE MAMA

Os exames complementares por imagem na mama são de suma importância, destacando-se como principal motivo o diagnóstico precoce do câncer de mama. Pois é sabido que o diagnóstico precoce favorece a sobrevida das pacientes como também resultados cosméticos mais satisfatórios. Dos exames complementares destaca-se a mamografia que tanto pode ser analógica como

digital. Comumente está aliada a ultra-sonografia de alta resolução, e mais recentemente conta-se com a ressonância magnética mamária. Outros exames complementares também são citados, porém, são de baixa aplicabilidade. São eles: o Doppler colorido, a cintilografia mamária, A *Positron Emission Tomography* (PET) e a termografia mamária.

2.6. MAMOGRAFIA (MMG/ MX):

A descoberta do Rx, Em 1895, por Röntgen, marcou o primeiro e importante passo para a evolução do diagnóstico por imagem.

Em 1913, quando o patologista alemão Salomon iniciou estudos com radiografia de peças cirúrgicas de mamas, passando pelos ensaios radiológicos de Romagnoli, na Itália, em 1931, chamou-se a atenção para o diagnóstico precoce do CM. Como técnica aplicada na clínica, a mamografia nasceu na década de 1960 com Egan e, sobretudo com Gros, que construiu o primeiro aparelho próprio no início dos anos 1960 em Estrasburgo.

Strax (1973) realizou no Estado de Nova York, o primeiro *screening* mamográfico em mulheres assintomáticas e evidenciou que mais de um terço dos carcinomas de mama detectados teria permanecido oculto sem a mamografia, mesmo sendo ainda de baixa sensibilidade. No que diz respeito à sua eficiência para diagnóstico, os resultados deste *screening* e o surgimento da mamografia moderna levaram tanto a American Cancer Society como o National Cancer Institute a iniciarem em 1973 um estudo com 280.000 mulheres assintomáticas (EGAN, 1980).

Os riscos concernentes a radiação de cada exame mamográfico é calculada em menos de 5mGy, ou seja, o risco de carcinogênese induzido pelo exame mamográfico é desprezível (TABAR, 1995; KOPANS, 2000).

Uma vez que o diagnóstico dos tumores na fase inicial requer técnica e metodologia exatas, desenvolveu-se um trajeto intenso no sentido da otimização. A diminuição nas doses de radiação e o aprimoramento dos aparelhos e filmes levaram à maior segurança e acuracidade do método, colocando a mamografia como a mais importante arma propedêutica em mastologia (KAISER, 1993; TABAR, 1995; KOBRUNNER, 1999; KOPANS, 2000).

As vantagens obtidas com a antecipação do diagnóstico, isto é, a redução da mortalidade por neoplasia mamária, e a melhor qualidade de vida por meio da intervenção de uma cirúrgica conservadora, são todas atribuídas até o momento a mamografia (EGAN, 1980; MS, 2002; VERONESI, 2002).

Lesões não palpáveis da mama são o terceiro motivo da consulta mastológica da atualidade e que o índice de positividade para carcinomas é em torno de 30% (MENKE, 2000; MIRANDA, 2004).

A mamografia é rotineiramente bilateral e constituída de quatro clichês. De duas incidências médio-lateral oblíqua (OML), e de duas crânio-caudal (CC), serão usadas na rotina (Figuras 12 e 13). Podem ser incluídas complementações, tais como: compressão seletiva nas densificações assimétricas ou esboços de nódulos, e magnificação das microcalcificações (Figura 14) (TABAR, 1995; KOPANS, 2000; ROCHA, 2004).

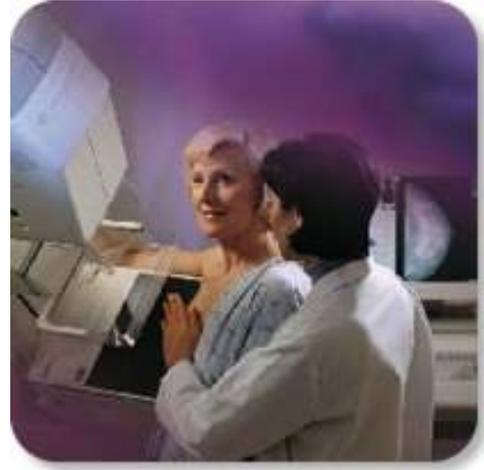
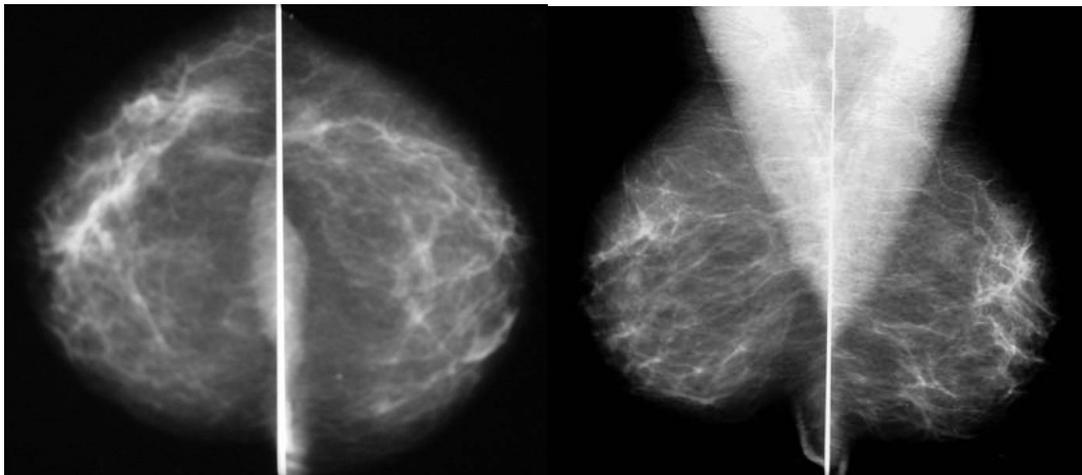


Figura 12 - Mamógrafo



A

B

Figura 13 - Incidências mamográficas. A- Crânio Caudal (CC); B- Obliqua Médio-Lateral (OML)

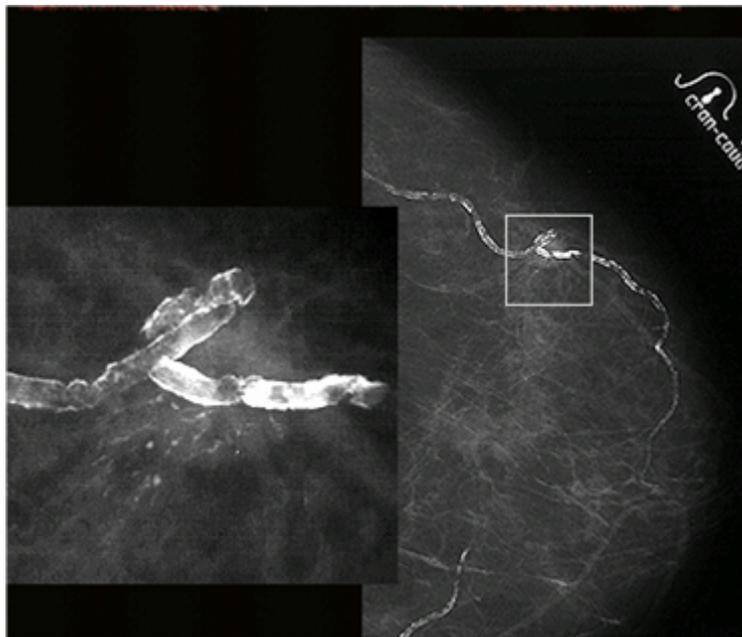


Figura 14 - Microcalcificações. Mamografia com magnificação de micros

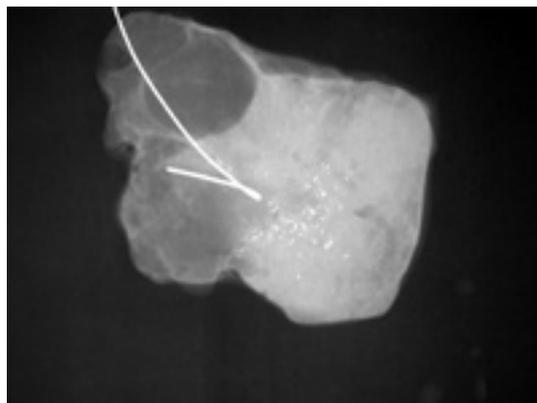
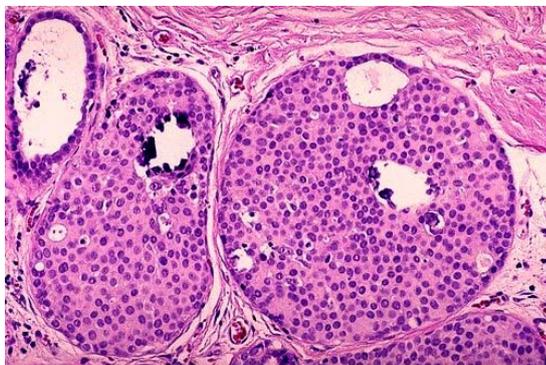


Figura 15 – A- Estereotaxia de microcalcificações mamárias



15 – B- Ap Microcalcificações mamárias (CDIS + MICROS)

A evolução tecnológica da mamografia e sua contribuição para o diagnóstico continuam durante os anos. A radioestereotaxia possibilita a localização por meio de agulhas de lesões milimétricas, impalpáveis, promovendo estudo citológico ou histológico do material retirado (Figuras 15-A e 15-B); a relação entre benignidade e malignidade da biópsia cirúrgica passou de 10:1 a 1: 2, com uma notável redução dos custos (BASEGIO, 1999).

O objetivo final da propedêutica invasiva é o esclarecimento histológico de um achado clínico (nódulo palpável) e/ou radiológico (BI-RADS 4 ou 5) (ACR, 2003).

As principais indicações da MX podem ser assim enumeradas (considerando a faixa etária):

- pacientes com sintomatologia mamária;
- pré-operatório de cirurgias da mama;
- controle pós-operatório do câncer de mama;
- investigação de rotina para diagnóstico pré-clínico e
- punção ou marcação de lesões não-palpáveis.

A qualidade de um exame mamográfico considerando suas variáveis é citado por Anderson (Quadro-3) salientando que somente uma análise criteriosa permitirá resultados confiáveis. Atualmente o CBR designa “Selo de Qualidade” para serviços que exercem os critérios na excelência. O avanço tecnológico tem proporcionado a radiologia, excelentes ganhos, sobretudo no que concerne a mamografia. Associado ao molibdênio a trilha de ródio, tem permitido imagens de

boa qualidade em mamas jovens e densas, com reduzida dose de radiação. A seleção do filtro de molibdênio, ródio ou alumínio, pode ser feito tanto no modo automático ou manual e são adaptados de acordo com cada tipo de mama. Além disto, a mamografia de alta resolução conta com tubos de raios X com focos de 0,3 mm e 0,1 mm, este último para ampliação de imagens suspeitas e duvidosas (magnificação). Esta magnificação pode variar de 1,2 a 1,9 vezes o tamanho da lesão inicial, extremamente útil nas microcalcificações. A compressão localizada também se apresenta como método complementar ao exame mamográfico, já que oferece maiores detalhes da região comprimida (TABAR, 1995; KOBRUNNER, 1999; KOPANS, 2000).

Tanto a magnificação quanto a compressão localizada possibilitam maiores detalhes das características e margens das lesões e define, de forma mais clara, o tipo de microcalcificações (TABAR, 1995).

Mamografia Digital é realizada com o mesmo processo radiográfico, sendo que após a exposição, a imagem formada é lida por um computador, produzindo uma imagem digital estática. A principal vantagem da mamografia digital está na possibilidade da duplicação da imagem mostrada no receptor. Isto permite que a imagem seja capturada eletronicamente e, então, manipulada, analisada e exibida quando e onde for necessário. Outra vantagem seria a possibilidade do arquivamento de dados evitando um possível extravio de exames, a serem utilizados em estudos comparativos (SICKLES, 1992; SHTER, 1992; VERONESI, 2001; SICKLES 2003; SICKLES 2004).

Deve-se salientar que a mamografia mesmo sendo a principal técnica para o diagnóstico do carcinoma de mama, não está isenta de erros, assim como

qualquer método de diagnóstico por imagem. Sua taxa de falso-positivo é em torno de 5%, e de falso-negativo é em torno de 15 a 20%. Na atividade diagnóstica em pacientes sintomáticas o erro em excesso tem pouco significado prático; porém nas pacientes assintomáticas, a taxa de resultados falso-positivos é um parâmetro de enorme importância, uma vez que leva à realização de muitos procedimentos cirúrgicos desnecessários. Felizmente, a introdução na prática diagnóstica da ultrasonografia mamária e da punção com agulha fina (PAAF) e por agulha grossa (*core biopsy*) fez com que essas taxas diminuíssem (KOPANS, 2000).

Os achados falso-negativos são devidos a três itens:

1 - técnica ou metodologia imprecisas,

2 - erro de interpretação do achado e,

3 - pela não detecção do tumor por tornar-se obscurecido em meio ao parênquima circunvizinho.

O problema do erro no diagnóstico em mastologia não pode ser subvalorizado, mas, pelo contrário, deve ser enfatizado corretamente com as pacientes que por vezes depositam nesta técnica uma confiança incondicional (KOPANS, 2000).

Os erros técnico-metodológicos tendem a se reduzir com a aplicação de programas de controle de qualidade, assim como quando estão associados a métodos complementares (ecografia, punção com agulha e RMM) pode chegar a quase anular as consequências negativas dos achados mamográficos de difícil interpretação (VERONESI, 2002).

Quadro – 3 Variáveis para uma Boa Qualidade Mamográfica segundo Anderson

Técnica	Mamógrafo Processadora Filme Chassi
Exame	Posicionamento Incidências Paciente Relação gordura/tec.Fibroglandular Morfologia da lesão
Observador	Conhecimento Experiência

2.6.1. CLASSIFICAÇÃO DO BI-RADS

Ao fim dos laudos mamográficos, o CBR preconiza que o imaginologista utilize a classificação de BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) ditada pelo American College Of Radiology (ACR) classificando os achados dentro de um escore com valores de zero á seis segundos a última publicação do ACR em 2003. e, por conseguinte orientando ao clínico na conduta a ser tomada.

BI-RADS 0: avaliação adicional de imagem é necessária. Inclui compressão localizada, ampliação e incidências adicionais. Ultra-sonografia pode ser indicada. Essa categoria é freqüentemente utilizada em exames de rastreamento, porém raramente utilizada quando se considera o estudo imaginológico completo.

BI-RADS 1: As mamas são simétricas, não há nódulos, distorções arquiteturais ou calcificações suspeitas. Exame negativo para malignidade.

BI-RADS 2: achados benignos. São achados que merecem descrição, porém tipicamente benignos com calcificações grosseiras, vasculares, linfonodo intra-mamário, implantes de silicone, etc. Exame negativo para malignidade.

BI-RADS 3: achados provavelmente benignos. Sugere-se um controle em intervalos 6 /6meses em 2 anos, seguido de um anual afim de avaliar a estabilidade da lesão (são achados os quais não se espera alterações, já que considerados benignos, porém é preferível avaliação precoce). Há uma probabilidade de 2% dos achados serem malignos.

BI-RADS 4: achados suspeitos – considerar biópsia. Lesões que não têm características de câncer de mama, mas também não podem ser classificadas como provavelmente benignas. Há uma variação entre dois a 90% de obter-se malignidade nos resultados das biopsias e podem ser sub classificados em:

BI-RADS 4a: achados levemente suspeitos. Lesões que não têm características de câncer de mama, mas também não podem ser classificadas como provavelmente benignas.

BI-RADS 4b: achados moderadamente suspeitos.

BI-RADS 4c: achados fortemente suspeitos.

BI-RADS 5: altamente sugestivo de malignidade, é imperioso utilizar-se de biópsia e seus resultados são acima de 90% de positividade.

BI-RADS 6: lesões já conhecidas, em controle.

2.6.2. ACURÁCIA, SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE

A sensibilidade e a especificidade do método não podem ser precisamente quantificadas. Pois é sabido que um equipamento de alta qualidade e um examinador experiente é essencial (DIAS, 1994; KOPANS, 2000), a eficácia também depende dos seguintes fatores:

1. Seleção das pacientes.
2. Do limiar de cada examinador

Do ponto de vista bem realista, a mamografia atual tem uma sensibilidade próxima a 90%, o que quer dizer que 10% a 15% dos carcinomas não aparecem na mamografia e sim mais tarde, ou seja, geralmente pela clínica, após um intervalo correspondente. Em alguns casos, aparecem no próximo rastreamento (DIAS, 1994; KOPANS, 2000).

Resultados taxados de “falso-positivo” geram um problema real de ansiedade, uma vez que se deve levar em conta que o exame de prevenção é voltado para mulheres saudáveis. Igual problema surge quando é indicada incidência complementar e/ou prosseguir investigação com outro método de imagem e/ou biópsia.

Contudo, a sensibilidade da mamografia em um tecido adiposo é excelente. Ela diminui evidentemente com o aumento da densidade radiográfica (pacientes em idade mais jovem ou com mama densa), de modo que em um tecido denso há menos segurança de exclusão mamográfica de um tumor maligno (KOPANS, 2000).

Somente em poucos casos a mamografia é específica. Ela permite:

1. Um diagnóstico seguro de um carcinoma, por exemplo, em uma lesão tipicamente irregular (exceção: necrose adiposa, cicatriz radiada), ou quando existem microcalcificações típicas de um carcinoma (TABÁR, 1995).
2. Excluir, com segurança, um carcinoma em um caso típico de cisto sebáceo, hamartoma típico, lipoma, em um fibroadenoma com calcificações grosseiras ou linfonodos típicos.
3. Excluir, com grande segurança, um tumor maligno em mama com ampla substituição adiposa (> 98% de segurança) (TABÁR, 1995).

2.6.3. DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DE MAMA

Devido à alta sensibilidade no tecido adiposo e através da comprovação de pequenos carcinomas identificáveis por microcalcificações, é possível reconhecer do ponto de vista mamográfico carcinomas muito pequenos em um estágio de prognóstico bastante favorável (CARDENOSA, 1997; KOPANS, 2000).

A MMG (MX) ainda é o método de escolha para detecção do CIS. Lesões pré-invasivas são encontradas em 15-20% dos nódulos mamários excisados em uma população submetida a uma triagem mamográfica segundo trabalhos de Dongen e colaboradores. (DIAS, 1994; SOHN, 2000).

Através deste rastreamento obtém-se uma redução da mortalidade em torno de 30%. Estes resultados, que até o momento, não foram alcançados pelo

diagnóstico clínico nem por meio de qualquer terapia medicamentosa (MS, 2002), uma vez que o limiar palpatório, dependendo da profundidade, tumoral é em torno de 1cm.

2.6.4. MICROCALCIFICAÇÕES

São achados essencialmente radiográficos, e freqüentemente são visualizadas em pacientes assintomáticas e são diferenciadas em benignas e suspeitas de acordo com a forma, densidade, tamanho e distribuição que apresentarem. Este achado constitui o primeiro achado de suspeição de um carcinoma *in situ*, ou seja, sem invasão da basal (TABÁR, 1995; KOPANS, 2000; ROCHA, 2004) (Quadro-4).

As microcalcificações estão presentes em torno de 80% dos exames histológicos dos carcinomas mamários e na mamografia são responsáveis pela detecção de 50% dos casos de carcinoma (DIAS, 1994; MENKE, 2000; YASBECH, 2004).

Quadro 4 - Distribuição Quanto ao Diagnóstico Pré-Clínico das Lesões Mamárias

Forma de Detecção	N°	%
Mamografia	20	76,9
Ultra-som	01	03,9
Outros	05	19, 2
Total	26	100

2.6.5. NÓDULOS MAMÁRIOS

O nódulo mamário é definido como um achado palpatório e radiológico tridimensional, diferente da densificação assimétrica que é bidimensional (TABÁR, 1995; KOPANS, 2000; ROCHA, 2004). É lícito afirmar que todo nódulo mamário deve ser investigado.

Características de Nódulo Benigno ou provavelmente benigno:

- Bem circunscrito, de limites precisos e regulares;
- De baixa densidade;
- Múltiplos, bem definidos não calcificados, ou com calcificações grosseiras em permeio;
- Nódulos com centro radioluscente, são sugestivos de linfonodo.

Devemos salientar que alguns nódulos mesmo expressando aspecto mamográfico de benignidade, podem ser carcinomas infiltrantes (carcinoma mucinoso, medular ou intracístico) raros, e com bom prognóstico (Figuras 16- A e 16- B).

Características de Nódulo suspeito ou altamente suspeito:

- Forma irregular, em “cauda de cometa”;
- Contornos espiculados ou mal individualizados;

- Microlobulações;
- Associados as calcificações suspeitas;
- Achados associados: espessamento focal de pele e dilatação ductal.

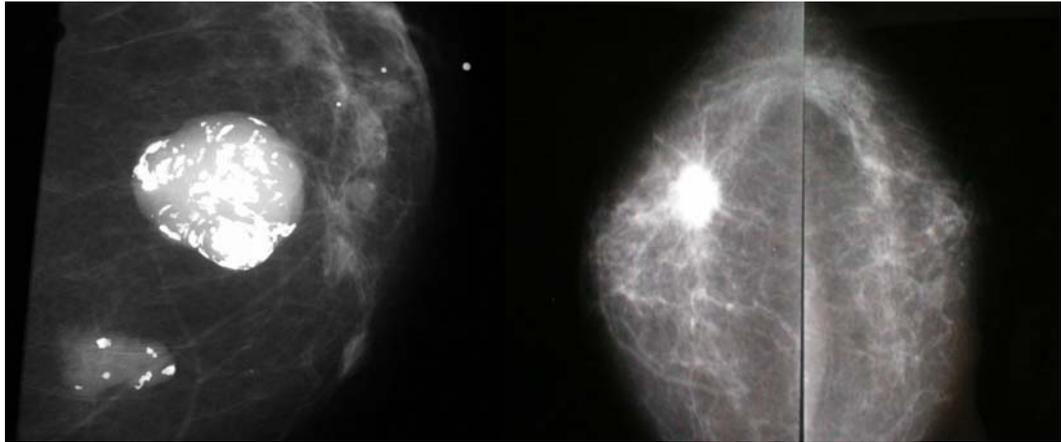


Figura 16 - Nódulos na mamografia A- NB B- NM

As densidades assimétricas ou distorções parenquimatosas são alterações radiológicas em geral encontradas nas duas incidências e não configuram nódulos (KOPANS, 2000; ROCHA, 2004). Somente 5%, destas alterações representam câncer.

Deve-se haver estudo com incidências complementares, como compressão focal. Persistindo o efeito a investigação deve prosseguir (KOPANS, 2000).

2.6.6. DIFICULDADES TÉCNICAS NA REALIZAÇÃO DO EXAME EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA

Tumores de mama localmente avançados tornam a mamografia um exame extremamente doloroso, devido ao edema, endurecimento do tecido e às vezes como quando existem lesões ulceradas, não é possível a realização do exame.

Devem-se ser considerada a diferente condição, no exame, após a terapia conservadora da mama.

Avaliação mamográfica completa do parênquima, em particular da região da cicatriz, é freqüentemente mais difícil por causa da retração da pele e dos músculos em relação ao leito tumoral (KEMP, 2003).

2.6.7. ALTERAÇÕES PÓS-TERAPEUTICAS DO CÂNCER DE MAMA

Após o término da radioterapia, uma nova mamografia basal da mama tratada deve ser feita em três a seis meses, seguida por uma outra mamografia bilateral após 12 meses. Nos Estados Unidos, as mamografias anuais são realizadas se não houver suspeição; na Alemanha, as mamografias são feitas a cada seis meses por pelo menos três anos após a radioterapia. A mama contralateral é verificada a cada ano (KOPANS, 2000).

Durante os primeiros anos após a radioterapia, as alterações agudas provocadas pela radiação podem diminuir simultaneamente, formam-se as cicatrizes

e podem aparecer as microcalcificações. Em algumas pacientes pode ocorrer a fibrose mamária (KOPANS, 2000).

Normalmente são vistas as seguintes alterações:

1. Alterações difusas incluindo trabeculações grosseiras, espessamento cutâneo e aumento difuso da densidade mamária secundário a irradiação e dissecação axilar.

2. Alterações parenquimais localizadas da pele e do tecido mamário devido à cicatriz cirúrgica.

3. Alterações parenquimais localizadas secundárias à necrose gordurosa manifesta como liponecrose, cistos oleosos ou um granuloma lipofágico.

4. Calcificações distróficas (TABÁR, 1995).

A FORMAÇÃO DA CICATRIZ NA MAMA CARACTERIZA-SE POR:

- Assimetria do parênquima.

- Distorção da arquitetura e espiculações associadas que podem ter extensões para a pele, músculo peitoral ou parede torácica.

- Massas causadas por reabsorção tardia de grandes hematomas ou seromas, por densa fibrose ou por granulomas lipofágicos.

- Calcificações (TABÁR, 1995).

A avaliação da evolução destas alterações é de grande importância para a correta interpretação.

As calcificações distróficas freqüentemente ocorrem em conjunto com a necrose celular e tecidual induzida pela terapia.

Em relação à configuração individual e ao arranjo, as microcalcificações a seguir podem ser classificadas como tipicamente benignas (KOPANS, 2000, TABAR, 1995, CARDENOSA, 1997) (induzidas pela terapia):

- Calcificações do estroma, grandes, alongadas e grosseiras, assim com as redondas e amorfas.

- Calcificações típicas em formato de anel, ocasionalmente iniciando como semicírculos como manifestação de uma liponecrose calcificada.

- Calcificações em casca de ovo ao redor da radiolucência de um cisto oleoso.

- Microcalcificações distróficas dispersas.

- Calcificações finas e puntiformes no local da tumorectomia.

- Detecção da Recorrência e Diagnóstico Diferencial

As calcificações que se desenvolvem na cápsula de um cisto oleoso, uma agregação local de calcificações distróficas ou liponecrose calcificante podem produzir pequenos agrupamentos pleomórficos de microcalcificações. Estas são difíceis de serem distinguidas das microcalcificações malignas. A magnificação e

exame de seguimento em curto prazo podem prover informações adicionais (CARDENOSA, 1997; KOPANS, 2002).

2.6.8. RECORRÊNCIAS DO CÂNCER DE MAMA

Entende-se por recidiva locoregional a recorrência do tumor maligno na mama, na pele, no tecido celular subcutâneo, na parede torácica e/ou nas cadeias linfáticas esvaziadas de forma incompleta, da mama tratada.

Recorrência se refere aos casos onde foi realizado tratamento conservador e podem se tornar mamograficamente visíveis como:

- Massas nodulares ou mal definidas.
- Uma cicatriz crescente.
- Microcalcificações.
- Densidade difusamente aumentada (recorrência difusamente crescente).
- Recorrência focalmente Crescente (KOPANS, 2000).

-Clinicamente, estas alterações não podem ser distinguidas da recorrência (KOPANS, 2000).

Cerca de 70% das recorrências intramamárias se desenvolvem na proximidade da cicatriz e as falhas no tratamento inicial tendem a ocorrer no sítio da biópsia. O achado mais importante das recorrências locais e também o melhor critério para distinguir entre as alterações pós-traumáticas é a evolução temporal

(BASEGIO, 1999; MELO, 1999; GODINHO, 2002; NAVA, 2004; BOLAND, 2004; PAIK, 2004).

Existem achados clássicos, mas na maioria eles são duvidosos, e apresentam-se da seguinte forma:

1. Novas massas que surgem e/ou calcificações tumorais.
2. Massa ou cicatriz crescente.
3. Aumento na radiodensidade.
4. Aumento da distorção da arquitetura.

Estas alterações podem ser muito discretas e podem ser subestimadas ou não vistas com as variações na técnica (diferentes exposições).

As massas com surgimento recente e as calcificações sugestivas em quadrantes que não aquele que abrigou o tumor primário são em geral facilmente reconhecidas. Além das recorrências, o diagnóstico diferencial também inclui alterações benignas, como os cistos e fibroadenomas. Os cistos devem ser excluídos ecograficamente. Um novo granuloma lipofágico que ocorre após a terapia não pode ser distinguido da doença recorrente por qualquer método de imagem e, portanto, torna-se imperioso prosseguir investigação diagnóstica usualmente com biópsia (DIAS, 1994; KEMP, 2003; BOLAND *et al.*, 2004).

2.6.9. MICROCALCIFICAÇÕES COMO EVIDÊNCIA DE RECORRÊNCIA

A mamografia é necessária para detectar as microcalcificações que podem ser um sinal precoce de recorrência. Como as microcalcificações podem se

desenvolver após a radiação, é de grande importância a análise através de sua configuração individual e de sua distribuição (EGAN,1980; TABÁR,1995; CARDENOSA, 1997; KOBRUNNER,1999; LU *et al.*, 2004).

Os critérios para análise das microcalcificações são também aplicáveis ao reconhecimento da doença recorrente. As calcificações associadas ao câncer de mama recorrente têm um padrão idêntico àqueles encontrados com novos cânceres mamários.

É importante lembrar o tempo do aparecimento nas considerações do diagnóstico diferencial (KOPANS, 2000).

Se todo o tumor foi removido, documentado pela radiografia da peça, exame histopatológico e mamografia pós-operatória, é muito incomum uma recorrência entre 12 e 18 meses após a irradiação. Em vez disso, as calcificações distróficas tendem a se desenvolver durante este período de tempo (KOPANS, 2000).

2.6.10. DENSIDADE ASSIMÉTRICA FOCAL CRESCENTE COMO EVIDÊNCIA DE RECORRÊNCIA

As recorrências difusamente crescentes são as mais difíceis de diagnosticar. Podem ser multicêntricas, presentes como linfangite carcinomatosa ou elas podem até mesmo se manifestar pelo crescimento de pequenas células malignas dispersas. Podem ser diagnosticadas como recidivas ou como uma densidade difusamente crescente com estrutura grosseira e como áreas de

densidade aumentada do parênquima, junto com uma consistência clínica aumentada e possivelmente com uma redução em tamanho e retração da mama. Em nossa experiência, mais de metade dos tumores recorrentes difusamente crescentes eram recorrências precoces com o crescimento tumoral incomumente rápido, afetando principalmente mulheres jovens (VERONESI, 2002; BOYD, 2004).

2.7. ULTRA-SONOGRAFIA (US):

Os primeiros ensaios ultra-sonográficos para detecção de tumores humanos, após a descoberta do efeito piezo-elétrico pelos irmãos Curie na primeira metade do século 20, datam a partir de 1952, com Wild e Reid. Passa assim a ultrasonografia mamária a conseguir progressos marcantes como método complementar na mastologia, atingindo posição definida na avaliação das mamas, complementando a MX, pois não é reconhecida como método eficaz de rastreamento. Ambas se complementam, tornam-se conjuntamente unidades valiosas na antecipação do diagnóstico da doença mamária antes que ela se apresente clinicamente, uma vez que a MX não detecta entre 10 a 20% dos tumores da mama (SOHN, 2000; BIEDERMANN, 2004) (Figuras 17- A e 17- B).

Nos Estados Unidos todos os sistemas de US utilizados tanto para a mama, como para outros fins são aprovados pelo FDA (Food and Drug Administration).

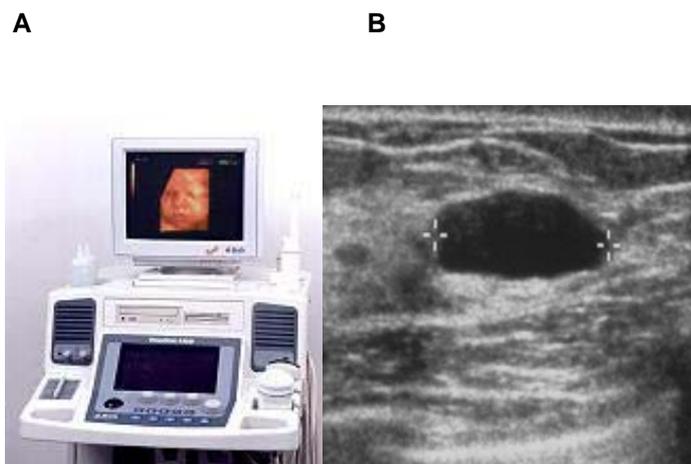


Figura 17 - Ultrassonografia. **A**- Aparelho de US **B**- Cisto mamário

Uma regra básica da ultra-sonografia diagnóstica é a que, com o aumento da frequência, há uma melhora da resolução, enquanto a profundidade de imagem diminui. O emprego de transdutores lineares de alta frequência, de 7,5 a 13 MHz, torna possível análise superficial do órgão, obtendo elevados valores de resolução axial, lateral e de contraste, absolutamente indispensáveis no estudo da mama, em que as diversas unidades estruturais apresentam poucas diferenças de densidade (SOHN, 2000; MARUSSI, 2001). É de notável importância salientar que em um serviço moderno de diagnóstico por imagem tenha um aparelho de ultra-som anexo à sala da mamografia, assim como um operador experiente, uma vez que o método é operador dependente (VERONESI, 2002).

As indicações iniciais do ultra-som mamário, como a diferenciação entre lesões sólidas e císticas e estudo de mamas densas e jovens, onde tem excelente padrão de contraste (MARUSSI, 2001), vêm associando um grande número de outras indicações como as observadas a seguir:

- Avaliação mamária em gestantes ou lactantes;
- Estudo e punção de lesões císticas;
- Complementação ao exame mamográfico;
- Avaliação de nódulos não-palpáveis;
- Avaliação de nódulos palpáveis;
- Avaliação da assimetria de densidade;
- Avaliação de zonas palpáveis com mamografia negativa;
- Avaliação de dor localizada na mama;
- Método de escolha em toda mulher com menos de 20 anos;
- Localização pré-cirúrgica de lesões não-palpáveis;
- Avaliação de nódulos palpáveis numerosos;
- Avaliação da mama masculina;
- Guia para estudo, punção ou marcação de lesões ou nódulos sólidos;
- Estudo da vascularização mamária pelo uso do Doppler colorido (KEMP, 2000; SOHN, 2000; KOBRUNNER, 2000).

Cabe salientar como contra-indicação do ultra-som mamária as seguintes indicações:

- Como método de screening, sem mamografia e,

— Como único método em pacientes que recusam a mamografia.

A realização de exame clínico e a associação com os dados mamográficos ajudam a conduzir o exame ecográfico de uma forma mais satisfatória (SOHN, 2000; MADJAR, 2002).

O diagnóstico diferencial entre nódulos sólidos benignos e malignos, que até recentemente não apresentava resultados seguros, vem sofrendo um aprimoramento e proporcionando dados mais fidedignos (VERONESI, 2002; SOHN, 2000; NAVA, 2004; LOUVEIRA, 2004). STAVROS e colaboradores apresentaram e defenderam alguns critérios para a classificação dos nódulos mamários e obtiveram alto valor preditivo negativo (VPN) servindo como base para a padronização do laudo ultra-sonográfico seguindo as classificações “Breast Imaging Reporting and Data System-Ultrasound” (BI-RADS-US[®]) da mesma forma que na mamografia (CHALA, 2004; ROCHA, 2004).

O carcinoma *in situ* (CIS) é uma lesão pré-invasiva que não altera o tecido mamário adjacente, fazendo assim que não se observe alteração tecidual. As microcalcificações, ao US, até hoje, nem mesmo com os transdutores de alta resolução, não são diferenciadas, sendo portando achado e diagnóstico exclusivamente mamográfico (KOPANS, 2000; MARUSSI, 2001).

A ultra-sonografia, com maior freqüência do que a mamografia fornece informações sobre fenômenos de infiltração ductal, observadas pela dilatação assimétrica do ducto, distorção ductal, conteúdo sólido fixo e/ou vegetações endoluminar assim como sinais de alteração de parede ductal (MADJAR, 2002) (Quadro 5).

Quadro 5 - Sinais ultra-sonográficos das lesões mamárias

Primários:	Presença da lesão Tecido circunjacente Ecos internos Transmissão e sombra acústica Contornos
Secundários:	Característica da pele Ligamento de Cooper Alteração do tecido celular Alteração da gordura retromamária

Devido ao fácil acesso e manuseio da ultra-sonografia, destacando-se em relação a mamografia é a marcação ou punção de pequenas lesões não-palpáveis identificáveis pelo método, mesmo quando visíveis a mamografia. A técnica de marcação pelo ultra-som apresenta uma maior facilidade de execução se comparada à localização estereotática, esta última reservada, portanto, para lesões não-palpáveis e não-visíveis a ecografia (SOHN, 2000; MARUSSI, 2001; NAVA, 2004; RINGASH, 2004). O transdutor permite uma ótima mobilidade para o direcionamento da agulha ou fio metálico. (KEMP, 2003).

Estudos com Doppler Colorido tecem ensaios (MARUSSI, 2001), mas até agora poucos critérios ficaram estabelecidos no estudo das patologias mamárias.

Ressaltando ser a US um método operador dependente, é lícito lembrar que se deve ter todo o cuidado na sua execução para praticar varreduras milimétricas, incluindo toda a mama e prolongamentos axilares. Os nódulos identificados pelo método devem ser avaliados em dois planos perpendiculares entre si, uma vez que se trata de uma entidade tridimensional (SOHN, 2000; MARUSSI, 2001).

2.7.1. CLASSIFICAÇÃO DE BI-RADS®

Ao fim do laudo ultra-sonográfico mamário, o ACR estabeleceu iguais critérios como para o laudo radiológico, sintetizando os dados para a conclusão dos seus achados segundo o critério BI-RADS® US (Breast Imaging Reporting and Date System) dentro de um escore com valores de zero á seis (ACR, 2003).

BI-RADS 0: avaliação inconclusiva.

BI-RADS 1: As mamas são simétricas, não há nódulos ou distorções parenquimatosas . Exame negativo para malignidade.

BI-RADS 2: achados benignos. São achados que merecem descrição, porém tipicamente benignos como cistos simples, linfonodo intra-mamario, implantes de silicone, etc. Exame negativo para malignidade.

BI-RADS 3: achados provavelmente benignos. Sugere-se um controle em intervalos 6 /6meses em um período de 2 anos, seguido de um anual, afim de avaliar a estabilidade da lesão (são achados os quais não se espera alterações, já que considerados benignos, porém é preferível avaliação precoce). Há uma probabilidade de 2% ser maligna.

BI-RADS 4: achados suspeitos – considerar biópsia. Lesões que não têm características de câncer de mama, mas também não podem ser classificadas como provavelmente benignas. Há uma variação entre 2% á 90% de obter-se de malignidade nos resultados das biopsias e podem ser sub classificados em:

BI-RADS 4a: achados levemente suspeitos.

BI-RADS 4b: achados moderadamente suspeitos.

BI-RADS 4c: achados fortemente suspeitos.

BI-RADS 5: achados altamente sugestivos de malignidade. É imperioso utilizar-se de biopsia, pois seus resultados são acima de 90% de positividade em CM.

BI-RADS 6: são achados de lesões mamárias já conhecidas, em controle evolutivo.

2.7.2. ACURÁCIA, SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE.

A literatura tem demonstrado valores de 95% para a sensibilidade da ultra-sonografia e valor preditivo negativo de 97%, na combinação diagnóstica entre

a mamografia, a clínica e a ultra-sonografia na detecção dos carcinomas. Valores associados à RMM ainda estão em análise concordante (HLAWATSCH, 2002; RADIOL BRAS, 2003; HATA, 2004; DELORME, 2004).

Deve-se salientar a baixa sensibilidade da ultra-sonografia na detecção de carcinomas impalpáveis (sobretudo os *in situ*), que freqüentemente se manifestam como microcalcificações ou eventualmente como distorções focais do parênquima uma vez que constituem uma entidade avascular faltando assim os fenômenos infiltrativos e conseqüentemente de massa (KOBRUNNER, 1999; KOPANS, 2000; MADJAR, 2002; HATA, 2004; DELORME, 2004; LOUVEIRA, 2004; NAVA, 2004). No estudo realizado por Potterton e colaboradores em 1994, a US detectou apenas um dos 26 casos dos quais a MX identificou microcalcificações tipicamente associadas a carcinoma *in situ*.

Distorção do parênquima expressa á mamografia são identificadas no ultra-som como áreas de alteração da arquitetura glandular e do estroma normal e podem expressar tanto lesões malignas quanto benignas expressas como: adenose esclerosante, cicatriz radial, cicatriz pós-cirúrgica ou actínicas (MADJAR, 2002; ROCHA, 2004; LOUVEIRA, 2004). Ecograficamente podem apresentar-se como áreas hipoecóicas mal definida, tornando-se imperativo prosseguir investigação diagnóstica com RMM e/ou biópsia (KOBRUNNER, 1999). É importante lembrar a associação das alterações de parênquima benigno com carcinomas *in situ* ou infiltrantes, onde as biopsias por agulha (CORE ou PAAF) foram negativas para malignidade não se deve relaxar nas investigações imagiológicas (VERONESI, 2000) sendo recomendado controle amiúde, e muitas vezes para uma maior

tranquilidade médico/ paciente a realização da biopsia cirúrgica se faz necessária (HLAWATSCH, 2002; GOLSHMAN, 2004; DELORNE, 2004).

Estima-se que cerca de 10 a 20% das opacidades não palpáveis e cerca de 70-80% dos focos de microcalcificações vistas na MX, não são identificáveis ao ultra-som (KOPANS, 2000; SOHN, 2000).

Em paciente com lesão palpável, sua sensibilidade varia de 81 a 100% sendo considerado, portanto, como principal método adjuvante da mamografia em pacientes com massas palpáveis e mamografia normal ou inconclusiva (KOPANS, 2000; SOHN, 2000; ROCHA, 2004).

2.7.3. DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DE MAMA

Alguns trabalhos demonstram que há carcinomas palpáveis que se apresentam com radiologia negativa e ultra-sonografia positiva. Foi observado que 49,21% mulheres de um grupo de pacientes que apresentavam carcinoma palpável, 96,63% delas, foram diagnosticados pela mamografia e ultra-sonografia, enquanto que 3,37% foram diagnosticados somente pela clínica e ultra-sonografia. Em 47,13% das pacientes, o diagnóstico foi realizado somente através da mamografia, sendo importante ressaltar que os mesmos correspondiam a microcalcificações, que até o momento a ultra-sonografia, não consegue diagnosticar nem individualizá-las, motivo pelo qual o ultra-som não é um método de *screening* (SOHN, 2000; KOPANS, 2002).

Na avaliação e classificação dos nódulos mamários, os seguintes critérios devem ser incluídos:

1- Forma: arredondada, ovalada, lobulada ou irregular.

2- Ecotextura: hipoecoica ou hiperecoica.

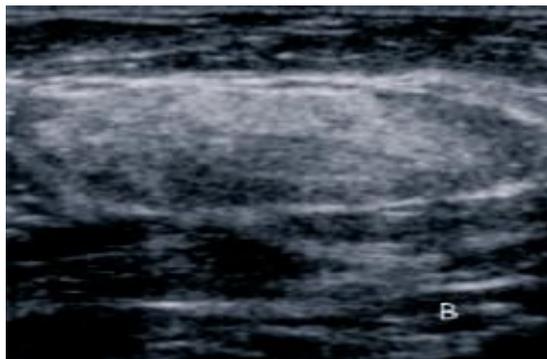
3- Ecos internos: homogêneo ou heterogêneo.

4- Ecos posteriores: presença de reforço ou sombra acústica.

5- Margens: precisas ou imprecisas.

6- Contornos: regulares ou irregulares (STRAVOS, 1995; KOBRUNNER, 1999; SOHN, 2000; MADJAR, 2002, LOUVEIRA, 2004; ROCHA, 2004) (Figura 18).

A



B

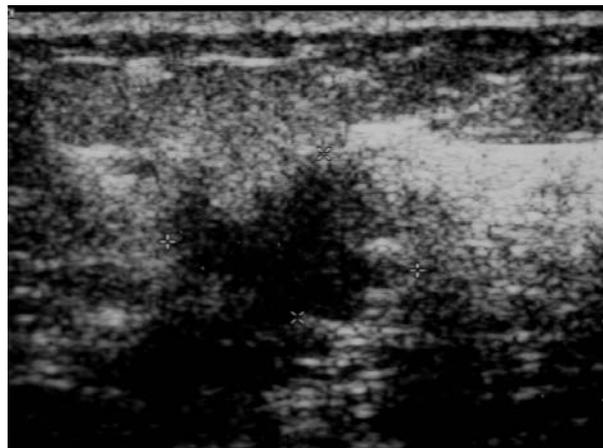


Figura 18 - Nódulos mamários ao ultra-Som. **A**- Nódulo benigno **B**- Nódulo maligno

Carcinomas manifestam-se por infiltrar os tecidos circunvizinhos, comprometendo os ligamentos de Cooper ou a fáscia peitoral fazendo-o ser uma lesão não compressível associado a uma área de distorção arquitetural. Em resumo temos no Quadro 6, os principais critérios ultra-sonográficos para a caracterização do carcinoma mamário citando que devem ser realizados em nódulos acima de 5mm, a diversidade dos carcinomas e a profundidade dos nódulos (SOHN, 2000).

No Quadro sete, observa-se um resumo dos critérios básicos segundo STRAVOS, para diferenciação no ultra-som entre nódulos benignos e malignos (SOHN, 2000).

Bordos largos e irregulares
Desarranjo da arquitetura
Ausência de compressibilidade
Orientação vertical

Quadro 7 - Critérios ultra-sonográficos de benignidade e malignidade dos nódulos mamários.

Critérios de Benignidade	x	Critérios de malignidade
Forma oval ou macrolobulado		Arredondado, irregular, mais alto que largo.
Hipoecoico ou hiperecoico		hipoecoico
Ecos internos homogêneos		Ecos internos heterogêneos
Reforço acústico posterior		Sombra acústica posterior
Margens definidas		Margens indefinidas
Contornos regulares		Contornos irregulares

2.7.4. DIFICULDADES TÉCNICAS

Existem exames ecográficos que tecem algumas dificuldades nos seus diagnósticos em avaliar lesões nas mamas com reliquãt cirúrgico e actínico, especialmente quando estas alterações produzem sombra acústica posterior e são recentes.

Tecer uma mensuração precisa dos maiores eixos das lesões tumorais que exibam atenuação e sombra acústica posterior, assim como nas mamas que contenham lesões ulcerosas, aonde não seja permitido o contacto do transdutor com a pele são procedimentos que denotam dificuldades ao método.

Diferenciar as lesões quanto ao seu conteúdo, se são sólidas ou císticas de conteúdo espesso, quando forem de pequenas dimensões ou quando localizadas em planos profundos, assim como ter o diagnóstico diferencial entre abscesso frio de uma neoplasia, é de difícil execução e muitas vezes necessário prosseguir investigação diagnostica com RMM ou punções biópsias.

2.7.5. ALTERAÇÕES PÓS-TERAPÊUTICAS DO CÂNCER DE MAMA

Desarranjo da arquitetura mamária, sinais de infiltração cutânea e parênquimatosa, atenuação do parênquima mamário após radioterapia, calcificações distróficas que produzam sombra acústica e sinais de infiltração edematosa, são achados freqüentes encontrados nas mamas com terapia previa.

2.7.6. RECORRÊNCIAS DO CÂNCER DE MAMA

A recorrência local de um carcinoma mamário pode apresentar varias aspectos imagiológicos, desde uma área hipoecóica, a uma distorção parênquimatosa. Estas alterações podem ser encontradas tanto nas cirurgias conservadoras, quanto nas reconstruções por prótese ou por tecido autólogo.

Linfonodos axilares, vistos ao ultra-som, majorados nas suas dimensões e densidade, deve haver suspeição de implante secundário, na vigência ou não do diagnóstico primário ou na pesquisa de carcinoma oculto.

2.7.7. COLOR DOPPLER

A avaliação ultra-sonográfica do fluxo sanguíneo pelo doppler color, no tecido mamário e nos nódulos mamários ainda é de muita controversa, sendo errôneo atribuí-lo confiabilidade. Atualmente a avaliação ultra-sonográfica do fluxo sanguíneo não oferece nenhuma vantagem a mais em relação a outros estudos de imagem no que tange a sua capacidade de diferenciação entre patologias mamárias benignas e malignas (MARUSSI, 2001) (Figura 19).



Figura19 - Doppler colorido em nódulo mamário

O aspecto hipervascular da maioria dos cânceres de mama é bem conhecido, que pode ser demonstrado aos US com color Doppler. Porém, alguns estudos citam nódulos benignos com fluxo aumentado, e algumas lesões malignas, em especial as menores, sem alterações de sinal ao color Doppler. Não devendo desta forma o aspecto morfológico ser descartado, pois até o momento não existe uma metodologia standart que possa ser aplicada no diagnóstico da diferenciação de nódulo benigno x maligno na avaliação ultra-sonográfica das imagens de fluxo (SOHN, 2000; MARUSSI, 2001).

A angiogênese tumoral determina o potencial de metastatização do carcinoma. A avaliação da vascularização do tumor primário pode possibilitar um método muito útil de predição de metástases subseqüentes (VERONESI, 2001; ROBBINS, 2002).

A ultra-som mamário com Color Doppler quando usada na tentativa de diferenciar nódulos benignos de malignos, exibe velocidades de fluxo a serem mensuradas geralmente em milímetros por segundo e não excedem a alguns centímetros por segundo (MARUSSI, 2001) (Figura 15).

O Power Doppler, também conhecido como “angiografia ultrasonográfica”, e é similar ao Doppler colorido convencional no que se refere ao uso da codificação do fluxo através de cores, na imagem em tempo real no modo B. O Power Doppler analisa a amplitude, que é determinada densidade ou quantidade de glóbulos vermelhos agregados detectados na amostra de volume do feixe ultrasonográfico. Não sofrendo deste modo alterações pela variação do ângulo entre o feixe sonoro e a direção do fluxo sanguíneo (SOHN, 2000).

Alguns autores ressaltam que o padrão vascular deve ser considerado em uma análise diferencial de um nódulo. Pressupondo que os carcinomas invasores são nódulos vascularizados, devem eles apresentar algum padrão de fluxo ao doppler, e que os carcinomas *in situ* por serem avasculares, nada apresentariam (SOHN, 2000, MARUSSI, 2001). Nos trabalhos destes autores foram observadas as seguintes características morfológicas e fluxométrica dos nódulos estudados:

- 79% dos nódulos tinham vasos penetrantes
- 95% dos nódulos tinham vasos periféricos
- 50% dos nódulos tinham vasos centrais
- 3% dos nódulos não tinham vasos.

Observou-se também que não havia correlação do tipo histológico com o padrão dos vasos, e que o número de vasos encontrados na análise era proporcional com a progressão da doença (MARUSSI, 2001, SOHN, 2000).

A ultra-sonografia, por razões metodológicas, nas pesquisas de metástases linfonodais, tem tido valores em torno de 75% de positividade do status linfonodal.

Presença de fluxo ao Doppler nos linfonodos, é fator indicativo de envolvimento secundário (SOHN, 2000).

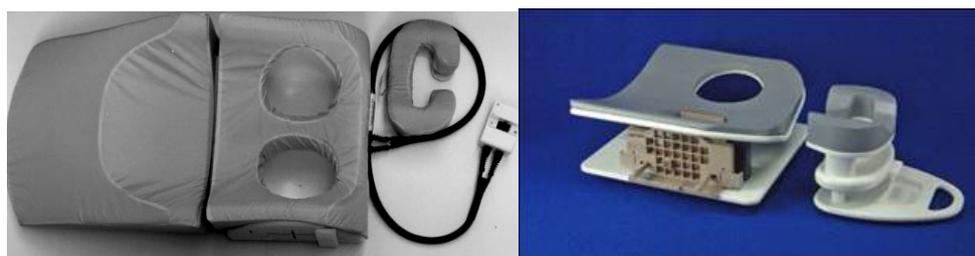
Linfonodos metastáticos exibem aos US, aumento volumétrico, com perda da relação hilar/cortical, com fluxo positivo ao Doppler, facilmente distintos dos linfonodos pequenos e sadios localizados entre o tecido gorduroso (MANSEL *et al.*, 2004; DUERAN *et al.*, 2004; CONTRACTOR *et al.*, 2004; SCHAAPVELD, 2004).

2.8. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA MAMÁRIA (RMM):

A ressonância magnética vem se mostrando no decorrer da última década como um importante método na avaliação das patologias mamárias pela sua capacidade multi-planar, com boa diferenciação tecidual e a obtenção de imagens de alta resolução espacial, proporcionando a identificação de lesões ocultas tanto na clínica, quanto á mamografia (KAISER, 1992; MELO, 1999; WESTBROOK, 2000; SLANETZ, 2002; KEMP, 2003; FISCHER, 2003; TEIFKE, 2003; BRADBURY *et al.*, 2004). Dai crescentes pesquisas estão acontecendo para demonstrar a sua utilização no estadiamento da neoplasia mamária (RADIOL BRAS, 1999). Assim como também vem se mostrando muito útil na detecção de carcinomas multifocais ou multicêntricos (HEYWANY, 1989; HRUNG, 1999; SOHN, 2000; ÁLVARES, 2003; NAVA, 2004; WARNER *et al.*, 2004; BRADBURY *et al.*, 2004) como nos CLI, que em 14-31% são multifocais e/ou multicêntricos, pois é sabido que muitas lesões não são

avaliadas cirurgicamente, sendo que em grande parte das mastectomias o patologista se depara com lesões não identificadas pelos métodos imaginológicos convencionais.

Equipamentos de última geração com bobinas especialmente confeccionadas para a região mamária têm proporcionado avaliação tridimensional das mamas com elevada resolução espacial e temporal possibilitando caracterização morfológica das lesões associada ao estudo dinâmico pós-contraste (Figuras 20- A e 20- B) (KOBRUNNER, 1999; SCHNALL, 2001; FISCHER, 2003; ÁLVARES, 2003).



A

B

Figura 20 - Ressonância Magnética. **A**- Bobina convencional **B**- Bobina para biópsia

Bobinas ideais foram desenvolvidas para oferecer um melhor sinal. Hoje se conta com uma bobina dupla *phased array*, caracteriza-se por uma geometria particular de recepção (quatro canais transmissores e receptores).

Comparada a outros métodos, a RMM veio oferecer novas informações que, quando combinadas a mamografia convencional, tem elevado o índice de detecção nos achados de lesões malignas da mama (KOBRUNNER, 1990;

KOBRUNNER, 1993; KUHL, 1994; HUWER, 1996; KOBRUNNER, 1999; LIBERMAN, 2004). O uso do contraste na avaliação das mamas por ressonância magnética é imprescindível, explorando o princípio da angiogênese, necessária ao crescimento tumoral bem vista no gráfico Sinal X Tempo (FISCHER, 2003) (Figura 21).

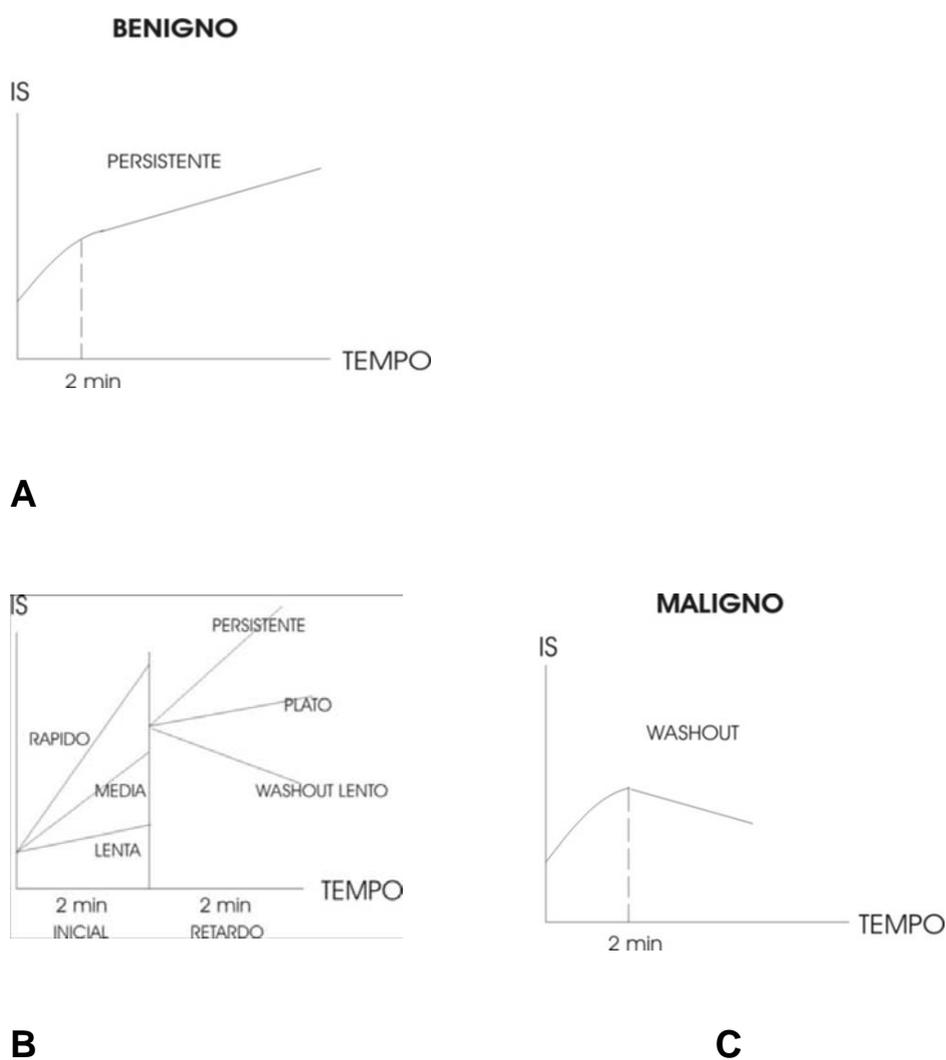


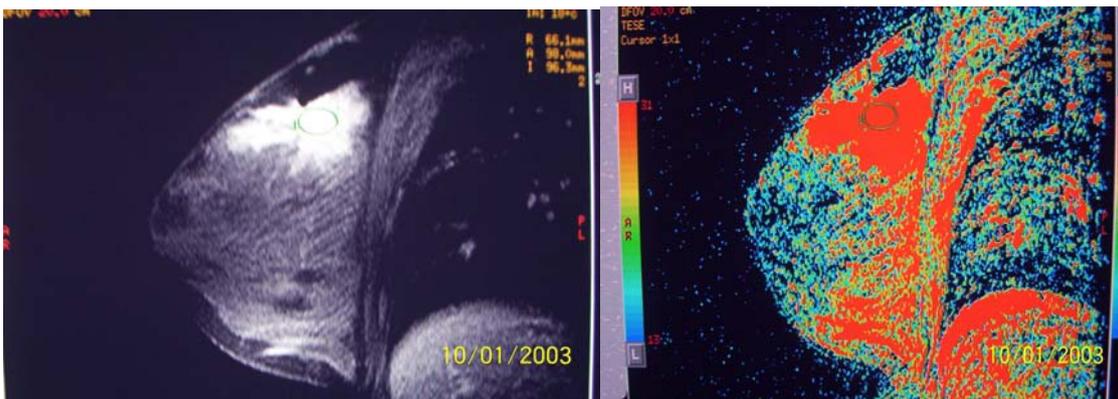
Figura 21 - Ressonância Magnética. Características dos gráficos sinal X tempo no estudo dinâmico

A RMM sem a administração do produto de contraste está indicada apenas na avaliação da integridade dos implantes de silicone, sendo atualmente citado como o melhor método disponível para tal estudo.

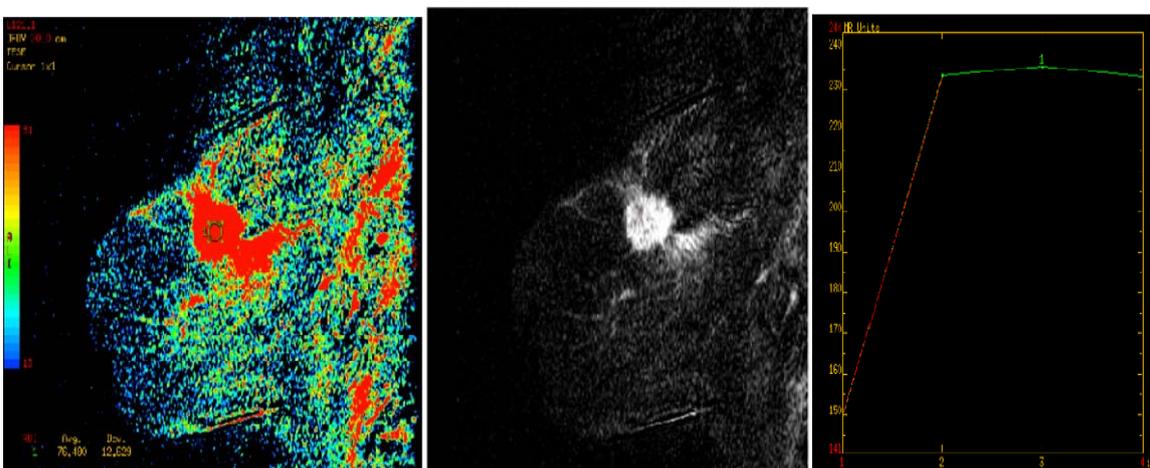
Muitos estudos demonstram a contribuição da RMM nas informações morfológicas de forma similar a mamografia convencional e a ultra-sonografia nas lesões neoplásicas malignas invasivas, sem a limitação da sobreposição dos tecidos e, principalmente, porque permite estudo dinâmico pós-contraste das lesões (FLICKINGER, 1992; KUHL, 1994; HUWER, 1996; WANGENHEIM, 1997). Isto define tendências do padrão de realce que pode estabelecer a probabilidade de malignidade de uma determinada lesão (KOBRUNNER, 1999; FISCHER, 2003; AJR Am ROENTGENOL, 2003) (Figura 22-A).



A



B



C

Figura 22 - RMM-Estudo dinâmico. A- Intensidade de sinal, B- Mapa colorido,

C- Avaliação morfológica, Mapa colorido e gráfico

Cerca de 99% das neoplasias invasivas da mama exibem algum realce pós-contraste, enquanto que 30% dos carcinomas *in situ* apresentam realce atípico e 10 a 20% podem demonstrar mínimo ou nenhum realce, limitando a sensibilidade e especificidade do método na avaliação das neoplasias iniciais (KOBRUNNER, 1999; FISCHER, 2003; ACTA RADIOL. 2003; JACOBS, 2003). Portanto, as novas informações obtidas com a ressonância podem ser de valor inestimável

predominantemente no diagnóstico das neoplasias invasivas e ainda nas situações em que a mamografia tem papel limitado, ou seja, extensas alterações cicatriciais pós-cirúrgicas (REGO, 2001; ROSEN *et al.*, 2003; LEE *et al.*, 2004; WARREN, 2004; CROWE *et al.*, 2004) com ou sem radioterapia na pesquisa de recidivas, exclusão e detecção precoce de neoplasia maligna após implantes de silicone, mama densa em pacientes com elevado risco para neoplasia de mama, caso-problema com resultados contraditórios por outros métodos, pré-operatório na detecção de multifocalidade, multicentricidade e avaliação da mama contralateral (MELO, 1999; WESTBROOK, 2000; ÁLVARES, 2003; NAKAYAMA, 2004; WARNER *et al.* 2004) do comprometimento do músculo peitoral e linfonodal, acompanhamento da resposta tumoral nas quimioterapias, além da avaliação da integridade dos implantes de silicone onde se estabeleceu como padrão-ouro (KOBRUNNER, 1999; CONSTATINI *et al.*, 2002; HLAWATSCH *et al.*, 2002; VERONESI *et al.*, 2002 BODINI *et al.*, 2004; MARTINCICH *et al.*, 2004).

A técnica de mamografia por ressonância magnética (RMM), se baseia na teoria da característica dos tumores malignos, de necessitarem de uma perfusão muito superior à do tecido sadio pelo fator angiogénico característico do processo neoplásico (KUHL, 1994; KOBRUNNER, 1999; ROBBINS, 2000; FISCHER, 2003; LIBERMAN *et al.*, 2004). Além de uma perfusão elevada, o tecido neoplásico caracteriza-se também por um efeito de “frenagem” no transporte sanguíneo, acarretado por malformações e rugosidades nas paredes dos vasos, que surgem em função do crescimento desorganizado do tumor (WANGENHEIM, 1996).

O exame é realizado com um aparelho de ressonância magnética convencional, com as mamas ajustadas dentro de uma bobina (antena) específica. A

bobina dedicada para o seguimento é utilizada com a paciente em decúbito ventral a fim de se produzir imagem de boa qualidade com menos artefatos de movimentos respiratórios e também devido à configuração da bobina de superfície adaptada para esta posição. As pacientes são colocadas em posição de nadador, com os braços elevados acima da cabeça, o acesso venoso deve ser instalado antes de posicionar a paciente de modo a garantir que a posição seja mantida rigorosamente constante durante a administração do meio de contraste (FISCHER, 2003) (Figura 23).

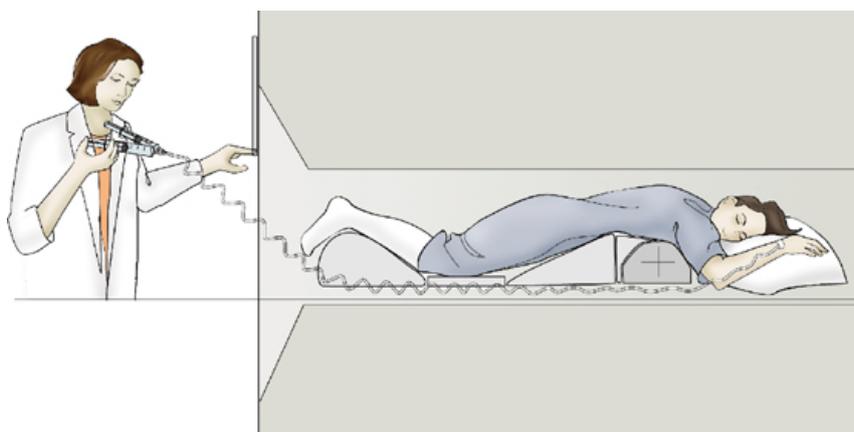


Figura 23 - RMM - Posição da paciente

O estudo da mama através da RMM deve ser realizado em mulheres na idade fértil no período fora da fase estrogênica a fim de não proporcionar resultados falso-positivos (SCHNALL, 2001). Alguns requisitos devem ser cumpridos e explicados a paciente antes do exame (KOBRUNNER, 1999), a saber:

- exame de curta duração
- estudo simultâneo de ambas as mamas

- imobilização da paciente
- alta precisão no diagnóstico

As duas mamas são analisadas concomitantemente, exibindo lesões bilaterais e multicêntricas tanto quanto multifocais. Os fatores que determinam o sucesso da análise são a supressões de gordura e a cooperação da paciente, pois artefatos de movimento induzem valores incorretos no mapa farmacocinético. A supressão de gordura adequada também é extremamente importante, pois ela e a impregnação do contraste aumentam a intensidade de sinal da lesão expansiva (conseqüentemente maior valor no mapa paramétrico colorido) (WANGENHEIM, 1996; FISCHER, 2003).

A intensidade de campo deverá ser $\geq 0,5$ Tesla, e a espessura do corte realizado ser ≤ 4 mm. O motivo para isto é que um carcinoma, por exemplo, que cresce paralelamente à camada, junto ao trajeto de um ducto, somente preenche parcialmente a camada e assim pode estar contido em duas camadas vizinhas. Quando a camada somente é preenchida num certo percentual pelo carcinoma, o aumento do sinal após a injeção do contraste somente corresponderá a este percentual (WANGENHEIM, 1996).

O estudo deve incluir seqüências em 3D, pois permitem uma estratificação sem falhas e uma relação sinal/ruído muito boa, mesmo em espessuras de camada mais finas. Deve-se para obter uma melhor avaliação das áreas contrastadas, efetuar de rotina imagens de subtração das camadas correspondentes pré e pós-contraste (FISCHER, 2003).

O exame de RMM é composto por duas fases: o estudo morfológico e o estudo dinâmico (KOBRUNNER, 1999; FISCHER, 2003).

O estudo morfológico inclui atualmente seqüências tanto nas ponderações T1 como nas T2, ponderadas nos planos axial e sagital, seguido por seqüências em gradiente-eco T1 e FAST-SE em T2. Ele tem a função de definir o local, a forma, as margens, o conteúdo sólido ou líquido de uma lesão e as relações da mesma com as estruturas vizinhas (pele, mamilo, músculo peitoral) (KOBRUNNER, 1999; FLICKINGER, 1992).

O estudo dinâmico segue-se ao estudo morfológico, possibilitando dados, que diferenciarão lesões benignas das malignas baseado no comportamento vascular do meio de contraste, (SCHNALL *et al.*, 1993; FISCHER, 2003).

Utilizam-se os seguintes parâmetros no estudo de RMM: seqüência de FSE - T2 (TR: 4450 ms / TE: 110 ms), T1 (TR: 500ms/ TE: 12 ms), 3D FAST-SPGR (TE: 5ms *flip angle*: 30 °, banda: 7,8) matriz: 512x128 com ZIP 512 e FOV de 20, espessura de cortes variando de 4 a 5 mm com incrementos de 1 a 1,5 mm e seqüência volumétrica para o estudo dinâmico com supressão de gordura (KOBRUNNER, 1999; FISCHER, 2003; LIBERMAN *et al.*, 2004).

O meio de contraste utilizado deve ser um super paramagnético como o quelato do gadolínio (Gd), um metal do grupo dos lantartídeos (KOBRUNNER, 1999) em administração em *bolus*, intravenosa na dose de 0.2 mmol/l (de preferência com bomba de infusão). As concentrações de 0,1 mmol/kg oferecem especificidade em torno de 80%, e concentrações superiores em torno de 0,2 mmol/kg, a sensibilidade aumenta para 98% (KOBRUNNER, 1994; FISCHER, 2003). Para o estudo dinâmico

são necessárias seqüências de aquisições rápidas, porque são nos primeiros 60 – 90 segundos que se evidencia um comportamento diferente do reforço de contraste entre lesões benignas e malignas (KOBRUNNER, 1999; SCHNALL, 2001; FISCHER, 2003) É realizado análise de um conjunto de cerca de 880 imagens, em 4 ou 5 tomadas de 90 segundos,ou seja em um intervalo de 10 á 15 minutos (FISCHER, 2003) O módulo de região de interesse (ROI) restringe as regiões da imagem a serem examinadas àquelas correspondentes às mamas, e, por conseguinte, reduzindo o tamanho das imagens que serão submetidas às operações subseqüentes (FISCHER,2003; LIBERMAN *et al.*,2004). É possível quantificar a necessidade de uma perfusão mais elevada aliada às más formações dos vasos por meio de uma análise das taxas de acumulação (*wash-in*) e de liberação (*wash-out*) do agente de contraste através do tempo. A comparação das taxas de absorção do agente de contraste de regiões correspondentes, entre diferentes volumes de ressonância magnética, permite predizer a existência de tecido neoplásico. (SCHNALL, 2001) não devendo esquecer que os tumores têm comportamentos heterogêneos entre si.

Em síntese a dinâmica do comportamento do produto de contraste é determinado pelos seguintes fatores:

1. Número e/ou dimensões dos vasos presentes no tecido neoplásico e adjacências;
2. Permeabilidade vascular e dimensões do espaço intersticial;
3. Fatores angiogênicos e de maior permeabilidade vasculares necessários para a tumorigênese (FISCHER, 2003).

A análise pós-processamento muito evoluiu com o desenvolvimento de vários “Softwares” como a perfusão e a espectroscopia, que tendem a aumentar sua especificidade. A combinação de imagens tridimensionais com resolução espacial adequada no estudo dinâmico aliado ao pós-processamento com o mapa paramétrico colorido vêm tendo ótimos resultados já relatados por Agoston e colaboradores, elevando os índices de sensibilidade, antes já altos, e o de especificidade, sendo assim utilizado em muitos serviços no qual nos incluímos (WANGENHEIM, 1996; FISCHER, 2003; ACTA RADIOL, 2003).Convencionou-se a utilização da escala de tálho, com variação do vermelho (maior intensidade) ao azul (menor intensidade) (Figuras 22-B e 22- C).

Trabalhos têm demonstrado que o mapa colorido reduz de forma significativa o tempo de pós-processamento e torna segura a avaliação das lesões suspeitas e de toda a mama permitindo a avaliação simultânea da morfologia da lesão, curva e padrão de captação, principalmente nos casos de doença multifocal e multicêntrica (SCHANALL, 2001; FISCHER, 2003).

Estudo do envolvimento secundário dos linfonodos inclui os aspectos morfológicos, semelhantes ao observado nos US, associado da fase dinâmica. A avaliação pode incluir prolongamento axilar, cadeia mamária interna. Em um outro protocolo podem se incluídos os da fossa supraclavicular e cervicais.

2.8.1. CLASSIFICAÇÃO DE BI-RADS®

O BI-RADS® -RMM descrito na última versão do ACR de 2003, baseia-se em pontuações com valores que vai de 0 a oito, como expostos na Tabela - 2, dividindo-os nas seguintes classes:

Benigno	Abaixo de 3
Duvidosos	Igual a 3
Maligno	Maior que 3

Resumindo temos o seguinte quadro:

Tabela 2 – BI-RADS na RMM

BI-RADS® RMM	PONTOS
1 e 2:	0,1 ou 2
3:	3
4:	4 e 5
5:	6, 7 e 8

BI-RADS® -RMM – CRITERIOS DE PONTUAÇÃO

CRITÉRIO	PONTUAÇÃO
1- FORMA	
REDONDA	0
OVAL	0
POLIGONAL	0
LINEAR	0
RAMIFICADA	1
ESPICULADA	1
2-MARGENS	
PRECISAS	0
IMPRECISAS	1
3-PADRÃO	
HOMOGENEO	0
HETEROGENEO	1
SEPTADO	0
ANELAR	2
DINÂMICA	
4-AUMENTO SINAL	
< 50%	0
50 -100%	1
> 100%	2
5-PÓS-SINAL	
AUMENTO	0
PLATEAU	1
WASH-OUT	2

2.8.2. ACURÁCIA, SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DA RMM

A mamografia por RM tem se revelado como um método de elevada acurácia dependendo, porém, de uma pré-seleção adequada das pacientes. É, portanto, um método complementar a mamografia convencional, não podendo ser considerada, contudo método de "screening", especialmente pela limitação da RMM na identificação das lesões precoces que se manifesta por microcalcificações, que são facilmente detectadas pela mamografia convencional, sobretudo nas mamas com parênquima liposubstituído (HEYWANG, 1989; KOBRUNNER, 1999; FISCHER, 2003; ROCHA *et al.*, 2004).

Por outro lado, em pacientes com fatores de risco para malignidade mamária, em especial para as jovens (BRADBURY *et al.*, 2004), que não exibam liposubstituição parênquimatosa, a RMM pode, como nenhum outro método, detectar lesões iniciais que não se manifestem por microcalcificações, e, portanto apresentem-se imperceptíveis a mamografia convencional (KOBRUNNER, 1999; HRUNG, 1999; SLANETZ, 2002; TUFKE, 2003; JACOBS, 2003; GIBBS *et al.*, 2004; NAKAYAMA, 2004). A acurácia da RMM contrastada depende:

Dos critérios para a interpretação das imagens: com avaliação de concentração de contraste moderado e difuso como suspeito, pode-se obter uma excelente sensibilidade quando avaliada em conjunto com uma mamografia (acima de 95%). Porém, a especificidade da RM com contraste é baixa. Uma vez atingido um valor limiar elevado (concentração elevada e rápida de contraste com sugestiva), a especificidade pode melhorar sensivelmente, mas a sensibilidade cai (cerca de 90%) (KOBRUNNER, 1999; J AM COLL. SURG., 2004). Da seleção de pacientes: é bastante desfavorável em grande proporção de pacientes jovens (idade abaixo de

35 anos), uma vez que nestas é freqüente ocorrer, em grande percentagem, concentrações difusas, por vezes manchas inespecíficas devidas a maior concentração do contraste em tecidos glandulares ativos. O mesmo é válido para pacientes com microcalcificações incaracterísticas, em mamas secretoras e em pacientes que recebem altas doses de hormônios na pós-menopausa.

As concentrações inespecíficas que aparecem nestes casos prejudicam não somente a segurança global de acerto, mas especialmente a especificidade (SCHANLL, 2001; FISCHER, 2003). Em um recente estudo, incluindo o resultado de 12.000 casos de RMM, realizado em seis universidades alemães, o uso associado de mamografia e RMM demonstrou uma sensibilidade para carcinoma invasor de 98% a 99,5% e para carcinoma *in situ* de 80% a 99% (FISCHER, 2003).

A RMM, quando empregada juntamente com a mamografia, é capaz de atingir uma sensibilidade superior a 95%. A sensibilidade para carcinomas invasivos é muito elevada, sendo que a sensibilidade para carcinomas *in situ*, contendo microcalcificações é mais baixa, sendo indispensável o emprego também da mamografia.

A especificidade em geral situa-se entre 30% - 90%, mantendo a média de 67%, mas como já foi citado, é altamente influenciada pela seleção de pacientes (MELO, 1999; TUMORI, 2002).

A incapacidade para detectar microcalcificações e a possibilidade de sobreposição de imagens de tecidos malignos e benignos reduz o potencial de detecção precoce do câncer de mama (MELO, 1999; TUMORI, 2002).

Os critérios para interpretar uma lesão como sendo benigna, maligna ou de aspecto intermediário (duvidoso) são apresentados no Tabela 4 (MELO, 1999; FISCHER, 2003).

Estudo realizado com 172 pacientes entre 1989 e 1997, pelo Centro RM "F. Angelini" de Ancona, submetidas ao exame de RMM e comparando-os aos resultados histológicos, demonstrou precisão de diagnóstico, em torno de 78% da RMM, esses dados são comparáveis aos demais resultados da literatura (Quadro 8).

Quadro 8- Referências literárias do diagnóstico pela RMM

Autor	Sensibilidade (t%)	Especificidade(t%)
Boetes	95	86
Boné	100	80
Fischer	95	89
Gilles	95	53
Harms	94	37
Heywang- Kobrunner	99	65
Kaiser	99	67

Tabela 3 - Critérios morfológicos e dinâmicos entre lesões benignas e malignas
na RMM contrastada

CRITÉRIOS	SUSPEITOS DE MALIGNIDADE	INESPECIFICO
FORMA	ESPICULADA OU RAMIFICADA	ARREDONDADA
MARGEM	INDISTINTA	PRECISA
PADRAO	ANELAR	NAO HOMOGENEO
CINÉTICA	CENTRIPETO	SEM TROCA
DINÂMICA INICIAL	PRECOCE	MODERADA
DINÂMICA FINAL	WASH-OUT	PLATEAU

DINÂMICA INICIAL

SINAL SUAVE	MENOS DE 50% DE AUMENTO
SINAL MODERADO	AUMENTO ENTRE 50- 100%
SINAL FORTE	ACIMA DE 100%

DINAMICA FINAL

CONTINUO AUMENTO	AUMENTA ACIMA DE 10%
PLATEAU	SINAL CONSTANTE \leq 10%
WASH-OUT	SINAL CAI MAIS DE 10%

COMPORTAMENTO DO SINAL PÓS-INICIAL=

$$[(\text{SINAL 8MIN} - \text{SINAL MAX 1-3MIN}) / \text{SINAL MAX}] \times 100\%$$

2.8.3. DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DE MAMA

Nos carcinomas invasivos com crescimento focal, a área que apresenta reforço a RMM corresponde muito bem ao tamanho histologicamente determinado do carcinoma invasivo (RUSSU *et al.*, 2004; CROWE *et al.*2004).

Se uma área com carcinoma “*in situ*” mal diferenciado, por exemplo, carcinoma comedo, for encontrado próximo a um carcinoma invasivo, o reforço pelo contraste do carcinoma *in situ* é similar ao do carcinoma invasivo e conseqüentemente o primeiro não pode ser distinguido do segundo. Nestes casos, a área vista a RMM que apresenta reforço corresponde ao local do carcinoma invasivo mais o sítio do carcinoma *in situ* (FISCHER, 2003).

Os componentes de um carcinoma *in situ* bem diferenciado (geralmente um CDIS não-comedo) adjacente a um carcinoma invasivo geralmente reforçam menos e mais tardiamente do que o carcinoma invasivo. São, portanto, demarcados do carcinoma invasivo, com o forte reforço focal correspondendo ao próprio carcinoma invasivo. Com base em seu reforço, na maior parte retardada e moderada, o componente *in situ* pode não ser distinguido das alterações proliferativas benignas (KOBRUNER, 1999).

O reforço difuso pode corresponder a um crescimento carcinomatoso difuso, mas não é prova. Este aspecto também pode ser causado por um carcinoma focal que é circundado por tecido benigno com um reforço acentuado (KOBRUNER, 1999).

2.8.4. DIFICULDADES TÉCNICAS NA REALIZAÇÃO DO EXAME EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA

Em torno de 30% das pacientes jovens, assintomáticas e sem fatores de risco para malignidade, a RMM pode detectar inúmeras alterações benignas como adenose ou fibroadenoma, lesões inaparentes por outros métodos de imagem

podendo causar dúvida diagnóstica, levando a paciente a se submeter conseqüentemente à biópsia desnecessária podendo assim comprometer a credibilidade do método (KOBRUNNER, 1999; SCHNALLI, 2001; VERONESI *et al.*, 2002; FISCHER, 2003). Deste modo torna-se imperioso agendar os exames que não sejam em caráter de urgência diagnóstica, nas pacientes em idade fértil, para a segunda e terceira semana do ciclo menstrual, e nas pacientes que estejam com uso de terapia hormonal que a suspenda por trinta dias em média (KOBRUNNER, 1999; FISCHER, 2003) a fim de minimizar estas alterações falso-positivas. Vem se tornando de grande valia o uso da RMM no acompanhamento de tumores submetidos ao tratamento quimioterápico primário, servindo inclusive como instrumento auxiliar no planejamento cirúrgico (RADIOL BRAS, 2001; HLAWATSCH *et al.*, 2002; HELVIE *et al.*, 2002; MARTINCICH, 2003; ROSEN *et al.*, 2003; EUR RADIOL, 2004; BR J CANCER, 2004; J CLIN. ONCOL, 2004).

Antes da marcação do exame devem ser investigados os critérios de exclusão para realização de uma RMM (por exemplo, marca-passo cardíaco, alguns tipos de prótese cardíaca artificial. É importante perguntar se a paciente sofre de claustrofobia assim como é de suma importância que ela não se mova para que não haja alterações do plano de corte).

Um aumento evidente da concentração do contraste (*wash-in*) é a indicação mais importante para malignidade tumoral, uma vez que a hipervascularização pelo princípio da angiogênese é o fator determinante para uma maior captação do produto de contraste. Porém, um aumento moderado da concentração também pode ocorrer em cerca de 10% dos tumores malignos. Uma série de alterações benignas (fibroadenomas, mastopatias proliferativas,

inflamações) também pode apresentar um aumento significativo da concentração de contraste (KOBRUNNER, 1999; SCHNALL, 2001; FISCHER, 2003; ROCHA *et al.*, 2004) (Quadro 9).

Quadro 9 - Parâmetros de diferenciação entre benignidade e malignidade

	Benigno	Duvidoso	Maligno
Reforço absoluto	<100un	< 100un e >300un	<300un
Reforço relativo	>90%	>90% >120%	< 120un
Padrão de reforço	Monofásico	Centrípeto/ Irregular	Bifásica
Presença de septos	não	sem	Sim
UN: unidade de normalidade			

Aumentos de captação de contraste difusamente leitosos ou maculares e confluentes indicam uma mastopatia proliferativa, porém, um tumor maligno situado nesta área ou um tumor maligno de crescimento difuso não podem ser descartados (KOBRUNNER, 1999; FISCHER, 2003).

Quando não existe um aumento de captação, podemos excluir com bastante certeza a existência de um tumor maligno invasivo. Podemos considerar exceções em menos de 1% - 2% de carcinomas invasivos. Por este motivo, em caso

de dúvida, recomenda-se uma biópsia por punção para complementação do diagnóstico (KOBRUNER, 1999; FISCHER, 2003).

2.8.5. ALTERAÇÕES PÓS-TERAPÊUTICAS DO CÂNCER DE MAMA

A terapia conservadora da mama combinada com irradiação consiste de tumorectomia cirúrgica, segmentectomia ou quadrantectomia, seguidas por radioterapia da mama (TART ou QUART) (VERONESI, 2002).

Esta prática tem se tornado a terapia-padrão para os carcinomas de mama com até 3 cm, e em alguns casos 5 cm, dependendo da relação tumor/mama, com um número cada vez maior de pacientes que se beneficia deste conceito terapêutico atual. Decisiva para o sucesso desta abordagem é uma ótima cooperação interdisciplinar entre o cirurgião, radiologista, radioterapeuta e o patologista (BASSET, 1997; MEMKE, 2000; VERONESI, 2002).

Além das alterações pós-cirúrgicas da mama, também podem ocorrer mudanças após a ressecção ganglionar axilar e a radioterapia.

As mudanças induzidas pela terapia conservadora da mama com irradiação afetam toda a mama e estão superpostas às alterações no sítio cirúrgico

Todo o tecido irradiado e especialmente o da zona cirúrgica, mostram reabsorção dos exsudatos, e os líquidos podem permanecer detectáveis por muitos meses após o termino da terapia (DIAS, 1994).

Durante os primeiros anos após a radioterapia, as alterações agudas provocadas pela radiação podem diminuir. Simultaneamente, formam-se as cicatrizes e podem aparecer as microcalcificações. Em algumas pacientes pode ocorrer a fibrose mamária (KOPANS, 2000).

Enquanto o tecido cicatricial recente geralmente mostra um reforço mínimo a moderado, o tecido cicatricial antigo, após a fibrose completa, não mais exhibe reforço relevante. Isto normalmente ocorre após o 3º a 6º mês da cirurgia e, por tanto, a RMM permite uma diferenciação confiável entre o tecido cicatricial e o câncer (SCHNALL, 2001; FISCHER, 2003).

Tanto a fibrose pronunciada como a retração cutânea podem ser a causa de problemas diagnósticos clínicos ou por imagens convencionais (VERONESI, 2002).

Como método suplementar, a RMM contrastada oferece informações relevantes para a detecção ou exclusão de câncer sempre que a avaliação for difícil ou quando persistirem dúvidas (MELO, 1999).

A mamografia permanece como método de escolha para detectar e avaliar as microcalcificações, porém observa-se na RMM, área de realce no estudo dinâmico na zona determinada pelas microcalcificações referidas na mamografia.

2.8.6. RECORRÊNCIAS DO CÂNCER DE MAMA

A despeito das recidivas, deve-se salientar que são algumas vezes confundidas com área de fibrose localizada, causada pela radioterapia e quando, próxima da zona de ressecção, é em muitas vezes difícil de ser detectada precocemente na mama irradiada, tanto pelo Ultra-som como pela Mamografia (SIECKLES, 1992). Estes achados diferenciais são prejudicados pelo aumento da densidade tecidual assim como da presença de cicatrizes, ou se os achados forem equívocos.

A RMM, não deve ser obtida antes de um ano após o término da radioterapia, podendo ocorrer dados falsos negativos devido às alterações actínicas precoces, pode prover a partir daí, importantes informações, permitindo não somente uma detecção mais precoce das recorrências, mas também uma interpretação correta das alterações induzidas pelas cicatrizes (KOBRUNNER, 1999).

Visto então que a Ressonância Magnética Mamária (RMM), vem mostrando-se com excelentes índices de sensibilidade nas áreas irradiadas ou manipuladas cirurgicamente na pesquisa de recidiva tumoral assim como no planejamento cirúrgico com altos índices de precisão na detecção de multifocalidade e multicêntridade tumoral até então pouco relatados nos métodos de diagnóstico por imagem, assim como na detecção de “tumor oculto”, com metástases ganglionares positivas, avaliação dos tumores posteriores e seu envolvimento com a musculatura adjacente, etc. É lícito realizar métodos de diagnóstico por imagem combinados em dois ou três, na tentativa de haver preservação total ou parcial da mama, conciliando o máximo de eficácia com o máximo de benefícios estéticos sem,

contudo expor a paciente a riscos (RADIOL., 1999; KOBRUNER, 1999; WESTBROOK, 2000; ÁLVARES, 2003).

Além das alterações pós-cirúrgicas da mama, também podem ocorrer mudanças após a ressecção ganglionar axilar e a radioterapia.

As mudanças induzidas pela terapia conservadora da mama com irradiação afetam toda a mama e estão superpostas às alterações no sítio cirúrgico

Todo o tecido irradiado e especialmente o da zona cirúrgica, mostram reabsorção dos exsudatos, e os líquidos podem permanecer detectáveis por muitos meses após o termino da terapia (DIAS, 1994).

Tanto a fibrose pronunciada como a retração cutânea podem ser a causa de problemas diagnósticos clínicos ou por imagens convencionais (VERONESI, 2002).

2.9. A IMAGEM EM SÍNTESE

O papel da imagiologia é:

- Estadiamento pré-operatório da forma mais acurada possível.
- Localização pré-operatória de lesões não-palpáveis.
- Radiografia intra-operatória da peça para detectar áreas óbvias de ressecção incompleta.

- Documentação pós-cirúrgica de remoção completa das microcalcificações.

- Mamografia normal de segmento, possivelmente deve ser auxiliada por outros métodos de imagens.

- Avaliação de quaisquer evidências clínicas que possam vir a desenvolver lesões suspeitas.

2.10. ESTRATÉGICA DIAGNÓSTICA E OBJETIVOS

Os objetivos importantes são:

1. Detecção precoce da doença decorrente.

2. Achados ao exame físico. As lesões palpáveis têm limiar palpatório de 1cm, e que achados palpatórios assimétricos e solitários são considerados suspeitos.

3. Obter menor índice possível de biópsias excisionais diagnósticas em lesões benignas, isto é, um alto valor preditivo positivo. Evitar biópsias diagnósticas de alterações pós-terapêuticas benignas é de especial importância, já que as alterações causadas pela radioterapia podem levar a uma cicatrização inadequada que pode comprometer os resultados cosméticos da terapia conservadora (VERONESI, 2002).

4. Acurácia. A mamografia, combinada com o exame clínico, é modalidade diagnóstica mais importante até o momento, por ser de mais fácil

acesso, baixo custo, boa reprodutibilidade e capaz de detectar microcalcificações. A melhor acurácia pode ser alcançada se tanto a mamografia pré-operatória como os estudos pós-operatórios estiverem disponíveis quando for feita uma nova mamografia (KEMP, 2003).

5. *Follow-Up* após RT. Se a avaliação pelos métodos convencionais estiver prejudicada pelo tecido denso ou cicatrizes, ou se os achados forem equívocos, a RMM, que não deve ser obtida antes de um ano após o término da radioterapia, pode prover importantes informações, permitindo não somente uma detecção mais precoce das recorrências, mas também uma interpretação correta das alterações induzidas pelas cicatrizes (KOBRUNNER, 1999).

RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

3.1. RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

O presente estudo propõe-se em responder uma inquietação da terapêutica oncológica:

Seriam os nódulos “recidivantes”, realmente recidivantes ou seriam eles um segundo tumor *in situ*, sem expressão clínica / imaginológica no momento da abordagem terapêutica inicial? ou

Poderiam ser esses nódulos, lesões satélites primárias de uma lesão multifocal/ multicêntrica, sub diagnosticada? Expressando-se radioresistentes e, por conseguinte submetido a uma conduta terapêutica mal conduzida, submetendo assim as pacientes a um trabalho de expectativa psicológica diferente?

Poder-se-á oferecer ao oncologista que submeteram suas pacientes com câncer de mama (CM) avançado, ao tratamento quimioterápico neoadjuvante, uma análise de diagnóstico imaginológico (MX, US, RMM), confiável o bastante, que possibilite estratégias cirúrgicas adequadas em especial no tocante a procedimentos conservadores, com menor índice de mutilação física e psíquica, oferecendo-lhes a melhor estratégia terapêutica?

OBJETIVOS

4.1. OBJETIVOS GERAIS

- Avaliar o grau de correlação das medidas obtidas por mamografia (MX), ultrasonografia (US) e ressonância magnética (RMM) de tumores em mulheres com câncer de mama localmente avançado (estadiamento: T3 e T4), e submetidos à quimioterapia neoadjuvante (QT-NEO) os comparado com as respectivas medidas macroscópicas dos tumores excisados, ou seja, o estudo anatomopatológico (padrão-ouro),.

- Elaborar estratégias de cirurgia conservadora nas pacientes com câncer de mama (CM) tratado com quimioterapia primária.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os achados imaginológicos dos três métodos de diagnóstico (MX, US e RMM) comparando-os com o estudo anatomopatológico com os seguintes resultados na análise: resposta completa (RC), resposta parcial (RP) e sem resposta (SR) após a quimioterapia primária.

- Avaliar os esquemas antitumorais para neoplasia mamária que ofereçam melhores respostas clínicas nas pacientes que os utilizem.

- Elaborar estratégias de cirurgia conservadora em mulheres com Câncer de Mama (CM) localmente avançado e submetido à quimioterapia neoadjuvante.

MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. DESENHO DO ESTUDO

Foram recrutadas para o presente estudo 112 pacientes com neoplasia mamária, sendo 63 pacientes para o grupo tratamento (GT), e 49 pacientes para o grupo controle (GC), dos ambulatórios de mastologia da Maternidade Escola Assis Chateaubriant (MEAC), do Instituto do Câncer do Ceará (ICC) e do Centro Regional Integrado de Oncologia (CRIO), com diagnóstico de neoplasia mamária benigna e/ou maligna no intervalo de março de 2003 a março de 2005 que tinham indicação cirúrgica e de quimioterapia neoadjuvante, e que fizeram exames imaginológicos (mamografia, ultra-som e ressonância magnética) correlacionando suas medidas com as encontradas na avaliação anatomopatológica, e que a concordância dessas mensurações foram os motivos da presente análise.

Para o grupo de interesse, ou seja, pacientes com CM e que realizariam quimioterapia primária (GT), as pacientes estavam com neoplasia maligna de mama, identificada previamente por biopsia, com estadiamento clínico T2 e T3 e que tinham indicação de serem submetidas à quimioterapia neoadjuvante. Das 63 pacientes selecionadas com CM para o GT obtivemos a não adesão ao término do estudo em 17 delas, ou seja, 27,1%, por motivos diversos, sendo a evolução da doença o principal deles.

Para o grupo controle (GC) foram recrutadas pacientes com neoplasias mamárias benignas e malignas em diferentes estágios, porém sem uso de terapia primária a fim de dissociarem-se os achados de fibrose após Quimioterapia Neoadjuvante, com lesões tumorais, avaliando assim a concordância dos exames imaginológicos frente ao estudo anatomopatológico (padrão ouro).

Ao final do estudo os grupos dividiram-se de forma numericamente equilibrada onde o GT ficou com n=46 e o GC ficou com n= 49. As pacientes do estudo foram aquelas rotineiramente indicadas para a terapia neoadjuvante e cirurgia, sendo-lhes explicado os procedimentos e feito o convite para a participação. As que concordaram assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo1). A confidencialidade sobre a fonte de informações foi assegurada e elas não receberam nenhum tipo de compensação financeira por sua participação.

5.2. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Todas as pacientes do presente estudo foram convidadas a realizarem exames com os métodos de diagnóstico por imagem em questão (MX, US e RMM), antes e após a quimioterapia (QT) neoadjuvante. Os esquemas terapêuticos ficaram a cargo do oncologista clínico, se FAC ou AC. Algumas mudaram o esquema para Taxotere[®] após FAC ou AC por não observância de resposta. O esquema terapêutico variou de três a seis ciclos, conforme a orientação clínica. Avaliamos a resposta *in vivo* tumoral destas pacientes no período de 12 a 14 dias após o último ciclo.

Após a realização dos exames imaginológicos para controle da Quimioterapia Primária, a paciente teve sua cirurgia agendada no intervalo de 20 dias, e avaliação macroscópica foi realizada, a fim de aferir os achados pelos métodos de diagnóstico por imagem.

O grupo controle (GC) foi avaliado com os mesmos critérios pelos três métodos de diagnóstico por imagem com agendamento da cirurgia dentre 10 a 20

dias depois dos exames, testando a concordância dos achados imaginológicos com os dados macroscópicos.

5.2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO PARA O ESTUDO

5.2.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas no estudo todas as pacientes com câncer de mama que aderiram à quimioterapia neoadjuvante e com neoplasias mamárias que necessitaram de cirurgia e que permitissem a avaliação imaginológica.

5.2.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas no estudo todas as pacientes que fossem portadoras de marca-passo, que tivessem realizado radioterapia mamária em menos de um ano ou que não preenchessem os critérios de inclusão da quimioterapia neoadjuvante.

5.2.4. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi conduzido de acordo com a declaração de Helsinque e a Legislação Brasileira (Res. 196/96) CNS. O projeto e o respectivo termo de consentimento livre e esclarecimento (TCLE), foi aprovado pelo comitê de ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará.

As pacientes foram selecionadas conforme a indicação das instituições hospitalares para tratamento primário com quimioterapia seguido de cirurgia, sendo-lhes feito o convite para a participação do estudo, onde todos os procedimentos foram explicados.

As que concordaram participar do estudo assinaram o TCLE sabendo que poderiam desistir do mesmo se lhes conviesse. A confidencialidade sobre a fonte dos dados foi assegurada.

5.3. MÉTODOS E INSTRUMENTOS

Para analisar uma possível concordância entre as técnicas estudadas, foi desenvolvido um teste analítico de correlação entre os métodos em questão. Inicialmente, a correlação entre os diversos métodos imaginológicos foi avaliada em toda a amostra de estudo, incluindo pacientes dos grupos controle e tratamento. Tais grupos são respectivamente constituídos de pacientes que não foram submetidos à quimioterapia neoadjuvante e aqueles que foram submetidos à terapia primária. Em seguida, uma análise estratificada foi desenvolvida para identificar a mesma associação, nos dois grupos de forma distinta. No caso, o grupo tratamento foi constituído de pacientes que realizaram exames imaginológicos antes e após a quimioterapia primária. Por sua vez, em virtude da inexistência de uma abordagem terapêutica primária no grupo controle, tais pacientes realizaram exames imaginológicos em apenas uma ocasião.

Ao analisar a existência da linearidade de uma associação entre dois métodos diagnósticos com escala de valores contínua, normalmente utiliza-se o teste estatístico de correlação linear. Tal teste pode ser realizado baseado na estimativa de um coeficiente de correlação linear. Para amostras de estudo pequenas, onde não se pode assumir normalidade da distribuição dos dados, o coeficiente de correlação de *Spearman* é preferencialmente utilizado.

Tal coeficiente tem uma escala que varia de 0 a 1, onde os valores mais próximos de 0 indicam a existência de uma relação linear reduzida, enquanto os valores mais próximos de 1 indicam uma maior concordância linear entre as variáveis estudadas. Em virtude do caráter exploratório dessa investigação, a

significância estatística de tais coeficientes foi estimada assumindo-se um erro estatístico tipo I (alfa) = 0,05.

Como a variável dependente não tem uma distribuição normal, optamos por uma análise estatística mais conservadora, utilizando um método não-paramétrico conhecido como análise de teste de correlação de *Spearman*.

Os testes de correlação de *Spearman* foram realizados separadamente para analisar a concordância entre cada método diagnóstico e o padrão-ouro, tanto na fase pré como na fase pós-quimioterapia. Utilizou-se alfa = 0,05 para definir a significância de cada um dos testes estatísticos realizados.

Todas as análises descritiva e analítica foram conduzidas no *statistical software package (SPSS)*.

As mamografias (MX) foram realizadas em um equipamento da marca GE® (*General Electric Medical Systems, Milwaukee*), modelo 600 T, foco de 0,3 mm nas incidências oblíqua médio-lateral e crânio-caudal, usando-se técnica de regulagem manual do aparelho quando necessário, com fatores de exposição entre 26 a 30 kV e 100 a 200 mA, com fração de tempo de 5/8 de segundos e distância foco-filme de 65 cm. Os filmes reveladores e fixadores foram da marca Kodak®, e todos os critérios de controle de qualidade foram obedecidos desde os requisitos referentes a aparelhagem quanto ao processamento e análise dos exames.

As ultra-sonografias mamárias (US) foram realizadas em equipamentos da marca GE® (*General Electric Medical Systems*), modelo LOGIC-400 PRO, com

sonda linear multifrequencial variando de 6 a 11 MHz, e com ajustes de “ganho” ideal para a não promoção de artefatos ou análise insatisfatória dos achados.

Os exames de ressonância magnética (RMM) também foram realizados em um equipamento da marca GE® (*General Electric Medical Systems, Milwaukee*), modelo Vectra-contour com magneto supercondutor de 0.5 T, com gradientes de campo de 10 mili-Tesla/metro. As bobinas utilizadas foram de superfície para mamas, conforme especificação do fabricante, para o equipamento de 0.5 T. A análise do pós-processamento se deu na Work Station Functool 1.9.

Todos os equipamentos citados encontram-se no pátio da UNIMAGEM, serviço de Imaginologia do Hospital São Mateus, e seguiram todos os critérios rígidos e padronizados de análises para exames com selo de qualidade do Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR).

Todos os exames imaginológicos foram realizados pela pesquisadora.

As análises anatomopatológicas foram realizadas em três diferentes instituições e foram indicadas pelo cirurgião das pacientes. Eram eles: o laboratório do ICC, BIOPSE e LaboRocha. Os exames foram realizados sob todos os critérios de padrão de qualidade estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Patologia (SBP). No presente estudo não foi possível a utilização da peça fresca em todos os pacientes por algumas dificuldades como data, horário da cirurgia e o plantel de patologistas. Então consideramos a variação de 10% entre os nódulos, avaliado por nós e confirmado pela literatura, prevendo a desidratação dos mesmos pelo formol mensurado em duas ou três dimensões conforme a equação desejada para análise.

Cuidados na mensuração tumoral devem existir na macroscopia quanto a diferenciação entre áreas de necrose, seqüelas após quimioterapia neoadjuvante, para uma mensuração mais precisa da real área tumoral.

A resposta imaginológica (clínica) foi classificada nas seguintes categorias:

1. Completa (RC): ausência de tumor mensurável
2. Parcial (RP): redução entre 50% e 100%
3. Estacionaria (SR): redução menor que 50% ou aumento menor que 25%.

5.4. PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Esse estudo teve como variável dependente o volume tumoral, que é uma variável contínua, medida de duas formas diferentes, a serem explicitadas abaixo. Como o objetivo principal do estudo foi testar a concordância de três técnicas de diagnóstico por imagem (MX, US e RMM) em relação a avaliação anatomopatológica (AP), padrão-ouro. A variável independente em questão é categórica. No caso, essa concordância foi avaliada em dois períodos distintos, pré e pós-quimioterapia primária.

O cálculo da resposta tumoral à quimioterapia neoadjuvante, foi preconizado pela UICC, onde se compararam os produtos do valor inicial e final do

tumor (HAYWARD, 1977). Foram considerados dois critérios para as medidas bidimensional e tridimensional.

Na avaliação bidimensional utilizou-se a somatória dos dois maiores eixos tumorais. Esta é a avaliação mais utilizada nos protocolos de avaliação em tumores sólidos (RECIST).

Na avaliação tridimensional o volume do tumor foi calculado pela fórmula de *Steel* que é dada pela multiplicação dos três maiores eixos da massa, pela constante 0,52 (FOROUHI, 1994).

Estes critérios foram utilizados tanto pelos métodos imaginológicos como na avaliação macroscópica.

Em caso de lesões múltiplas em uma mesma mama, elegeu-se a maior lesão, como a “lesão modelo”.

Foi considerada resposta tumoral completa a ausência de tumor á análise anatomopatológica (FELDMAN,1986).

A variável independente em questão é a técnica de diagnóstico. É uma variável categórica, definida em três classes principais, mamografia (MX), ultra-som (US) e ressonância magnética (RMM).

As pacientes do estudo foram divididas em dois grupos de análise, Grupo Tratamento (GT), e Grupo Controle (GC).

O Grupo Tratamento foi constituído de 46 pacientes e o Grupo Controle foi formado de 49 pacientes.

As pacientes do grupo controle (GC), tiveram suas neoplasias randomizadas e após a cirurgia foram divididas em dois subgrupos: Benignas e Malignas.

A divisão entre a mama, direita e esquerda e entre os quadrantes também foi estabelecida entre os dois grupos.

A faixa etária dos grupos, GT e GC, foi observada e esquematizada nos dois grupos.

Os nódulos benignos encontrados no GC foram avaliados e divididos em grupos de prevalência.

Os nódulos malignos pertencentes tanto ao GT como ao GC, foram classificados e foram clinicamente palpáveis.

Os esquemas da terapia antitumoral ficaram a cargo das instituições.

Os níveis de resposta aos antitumorais foram observados e divididos em: parcial, total e sem resposta.

O tamanho de todos os nódulos, tanto benignos (NB), quanto malignos (NM), foram mensurados e divididos em grupos que tinham intervalos nos seguintes enquadramentos de: 0-1; 1,1-2,0; 2,1-5,0; 5,1-7,0; 7,1-10,0 e maiores que 10 cm.

A curva de captação do produto de contraste, acréscimo (pico) de sinal no estudo dinâmico e o mapa colorido, na RMM, foram avaliados em todas as pacientes do presente estudo (GT + GC) e divididas em grupos contendo valores percentuais de acréscimo de sinal e quanto ao seu aspecto no mapa colorido.

As peças do estudo anatomopatológico não foram mensuradas frescas, mas sim formolizadas, sofrendo desta forma redução volumétrica aceitável de até 10%.

RESULTADOS

6.1. DESCRIÇÃO

No período de março de 2003 a março de 2005 foram selecionadas pacientes do sexo feminino com neoplasias mamárias, com indicação para a realização de quimioterapia primária ou que iniciassem a terapêutica com a cirurgia. Essas pacientes realizaram exames imaginológicos e anatomopatológicos. Todas as lesões mamárias foram aferidas nos seus maiores eixos, de forma bidimensional e tridimensional tanto nos exames de diagnóstico quanto no anatomopatológico. A concordância entre os aspectos volumétricos imaginológicos e anatomopatológicos, são motivos da presente análise.

As pacientes do grupo controle, foram escolhidas aleatoriamente dentre aquelas que estavam em Mapa Cirúrgico, e não haviam realizado terapêuticas primária.

A figura 24 mostra distribuição destas mulheres entre as neoplasias benignas (NB) e malignas (NM), sabendo que as pacientes do grupo tratamento (GT) eram todas com diagnóstico de câncer localmente avançado e as do grupo controle eram pacientes agendadas aleatoriamente, contanto que não estivessem submetidas a tratamento primário.

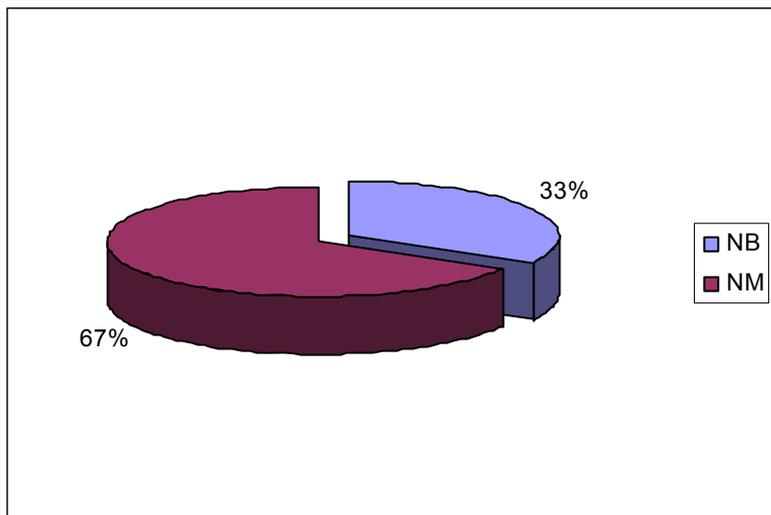


Figura 24 - Status das neoplasias mamárias das pacientes do grupo controle. Foram avaliadas 49 pacientes com neoplasia mamária a esclarecer e submetidas ao tratamento cirúrgico no período de março de 2003 a março de 2005, em Fortaleza- CE. Dessas 49 pacientes, pertencentes ao Grupo Controle do estudo, 33% tiveram resultado anatomopatológico de neoplasia benigna (NB) e 67% do grupo tinha neoplasia maligna (NM).

6.1.1. FAIXA ETÁRIA

Analisando a faixa etária das pacientes tanto do grupo Tratamento (GT), quanto do Grupo Controle (GC), observamos haver equivalência entre eles assim como a correspondência com os dados da literatura. A variação encontrada entre cada um deles ficou expressa na Figura 25.

GT: a faixa etária encontrada foi de 27 a 70 anos com a média de 47,3 anos, distribuída entre as 46 pacientes do grupo.

GC: a faixa etária do grupo das 49 pacientes do GC foi distribuída entre 14 e 78 anos, com a média de 47 anos.

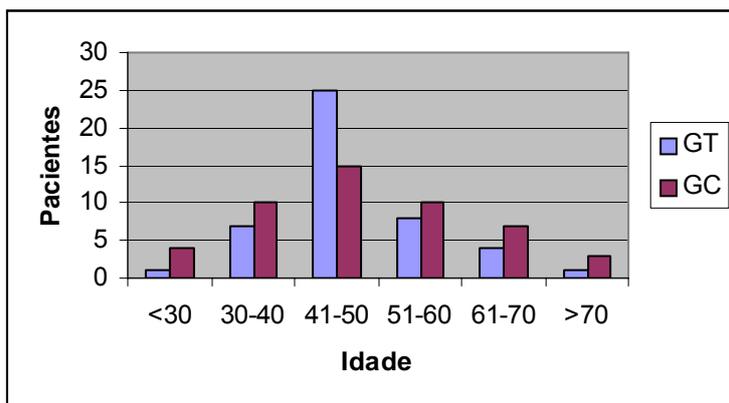


Figura 25 - Distribuição da faixa Etária das 95 Pacientes Com Neoplasia Mamária Do Estudo. Foram avaliadas 95 pacientes com neoplasia mamária para serem submetidas ao tratamento cirúrgico e quimioterápico primário no período de março de 2003 a março de 2005, em Fortaleza - CE. As pacientes do estudo foram divididas nos seus grupos terapêuticos, Grupo Tratamento (GT) e Grupo Controle (GC), em faixas etárias que incluíam o intervalo menos de 30 anos, entre 30 e 40, de 41 a 50, de 51 a 60, de 61 a 70 e maiores de 70anos.

6.1.2. DISTRIBUIÇÃO REGIONALTUMORAL

A presença da neoplasia foi avaliada quanto à preferência pela mama, se direita ou esquerda, e depois quanto a sua distribuição nos quadrantes mamários.

Apesar da não significância estatística, observaram ocorrer tendência de predomínio da mama esquerda em relação à mama direita dentre os seguintes valores percentuais incluindo os dois grupos do estudo (GT e GC). Os valores encontrados condizem com os dados da literatura (VERONESI, 2002).

MD: 48,4% (GT=22 e GC=24)

ME: 51,6% (GT=24 e GC=25)

TOTAL: 100% (GT=46 e GC=49).

Em relação a sua distribuição pelo quadrante (Figura 26) tiveram os seguintes valores nos grupos tratamento (GT) e controle (GC) respectivamente:

QUADRANTES	PORCENTAGEM	LITERATURA
QSE	46,4 e 48,5%	39-50%
QSI	14 e 18,2%	14-15%
QIE	4,6 e 9,1%	9-11%
QII	7 e 12,1%	5-6%
RA	28 e 2,1%	17-29%
TOTAL	100%	

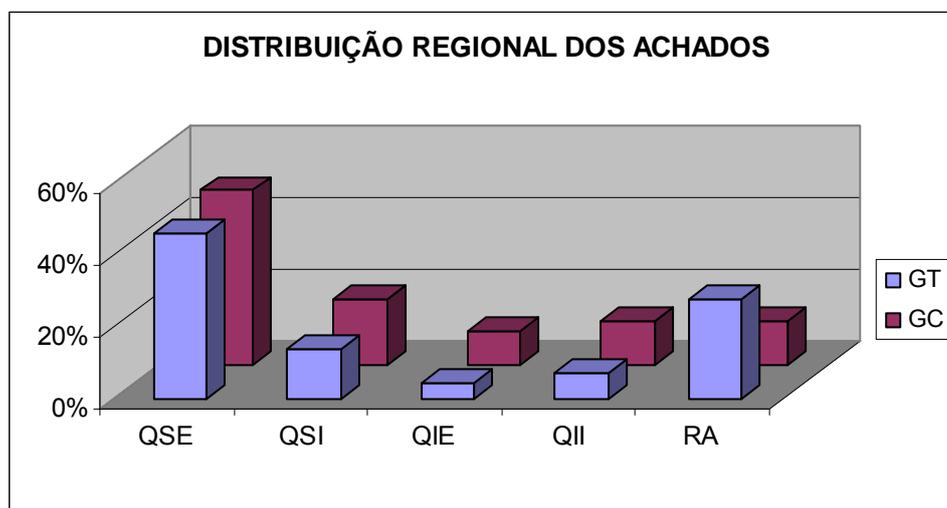


Figura 26- Distribuição regional dos tumores mamários no estudo. Foram avaliadas 95 pacientes com neoplasia mamária para serem submetidas ao tratamento cirúrgico e quimioterápico primário no período de março de 2003 a março de 2005 em Fortaleza-CE. Os achados imaginológicos encontrados no estudo foram divididos entre Mama Direita e Esquerda, e quanto aos Quadrantes (QSE, QIE, QSI e QII) e o sitio retroareolar (RA).

6.1.3. TAMANHO DOS NÓDULOS TUMORAIS

GRUPO TRATAMENTO (GT)

Os nódulos referentes ao GT foram classificados como neoplasias malignas e invasoras.

Quanto às características volumétricas os achados nodulares foram divididos em 6 classes, que variou de zero a valores maior que 10cm, após a quimioterapia primária, como visto na Figura 27.

Os valores extremos da mensuração volumétrica foi a seguinte:

- Menor nódulo: media 1cm
- Maior nódulo: media cerca de 20 cm

GRUPO CONTROLE (GC)

Os nódulos do grupo controle foram randomizados e pertenciam as classificações anatomopatológica malignas ou benignas, e foram divididos independentes da sua categoria, quanto as suas dimensões no estudo anatomopatológico e divididos em seis categorias que variou de zero a maior que 10 cm (Figura 27).

- Menor nódulo: mediu cerca de 0,8 cm
- Maior nódulo: mediu cerca de 19 cm

Ainda no Grupo Controle fez-se a divisão dos achados em neoplasias benignas e malignas:

- **Nódulo benigno:** 16 pacientes

- **Nódulo maligno:** 33 pacientes

As neoplasias do grupo tratamento (GT) e controle (GC) tiveram seus maiores diâmetros mensurados tanto na avaliação imaginológica como no estudo AP no intervalo determinado e mensurado em centímetros.

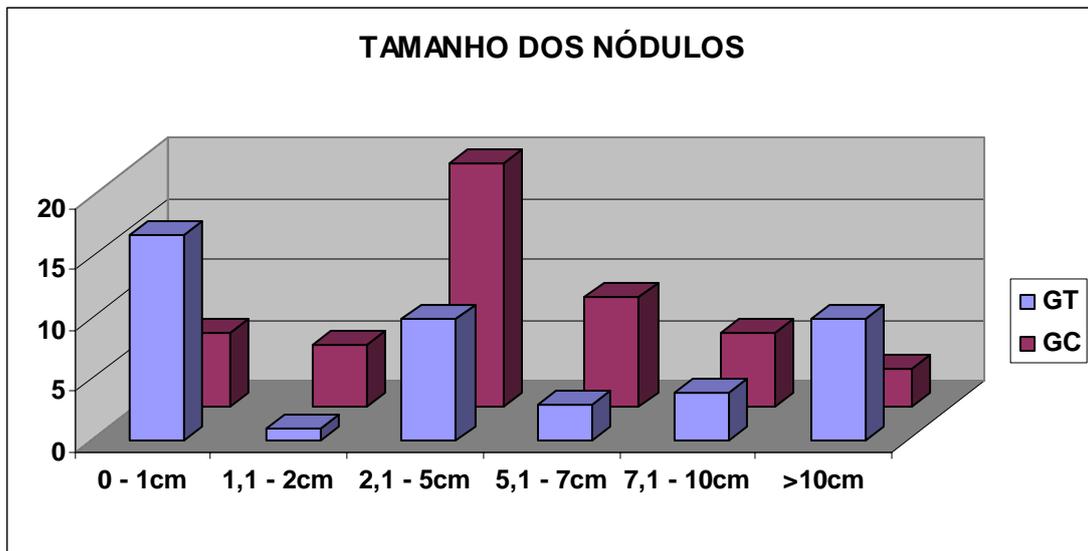


Figura 27 - Dimensões dos Nódulos Mamários na Análise Bidimensional antes da Cirurgia. Foram avaliadas 95 pacientes com neoplasia mamária para serem submetidas ao tratamento cirúrgico e quimioterápico primário no período de março de 2003 a março de 2005, em Fortaleza- CE. Os achados imaginológicos foram mensurados nos dois maiores eixos e comparados com a avaliação anatomopatológica também bidimensional. Os nódulos do Grupo Tratamento (GT), foram mensurados após a terapia neoadjuvante, ou seja na sua fase pré- operatória. Os achados neoplásicos foram divididos em seis classes assim distribuídas: 0-1; 1,1-2; 2,1-5; 5,1-7; 7,1-10 e maiores que 10cm.

6.1.4. TAMANHO DOS NÓDULOS X IDADE

O aumento da idade é visto como fator preditivo para malignidade dos nódulos mamários (VERONESI, 2002; INCA, 2003).

A paciente mais jovem encontrada no estudo tinha 14 anos e teve um nódulo benigno.

O nódulo encontrado nesta paciente foi um fibroadenoma gigante e media 6,0 x 5,5 x 4,5 cm nos seus maiores eixos ao estudo anatomopatológico.

A paciente mais idosa pertencente ao estudo tinha 78 anos e detinha um nódulo maligno que foi classificado como carcinoma intraductal sem outra especificação (CDI-SOE), medindo cerca de 2,5 x 2,3 x 2,0 cm nos seus maiores eixos ao estudo anatomopatológico.

6.1.5. NÓDULOS BENIGNOS

Os achados das neoplasias benignas encontradas entre 16 das 49 pacientes do GC, foram descritos nos laudos anatomopatológicos como: áreas de adenose, hiperplasia, fibroadenomas, fibroses, tumor filóides e abscesso (Figura 28). Alguns destes achados benignos, 31,2%, não exibiram sinais de captação do produto de contraste na fase dinâmica (Figura 28). Dos 68,8% dos demais achados benignos, pode ser visto um padrão de sinal de captação bem variado, conforme exposto na Figura 30.

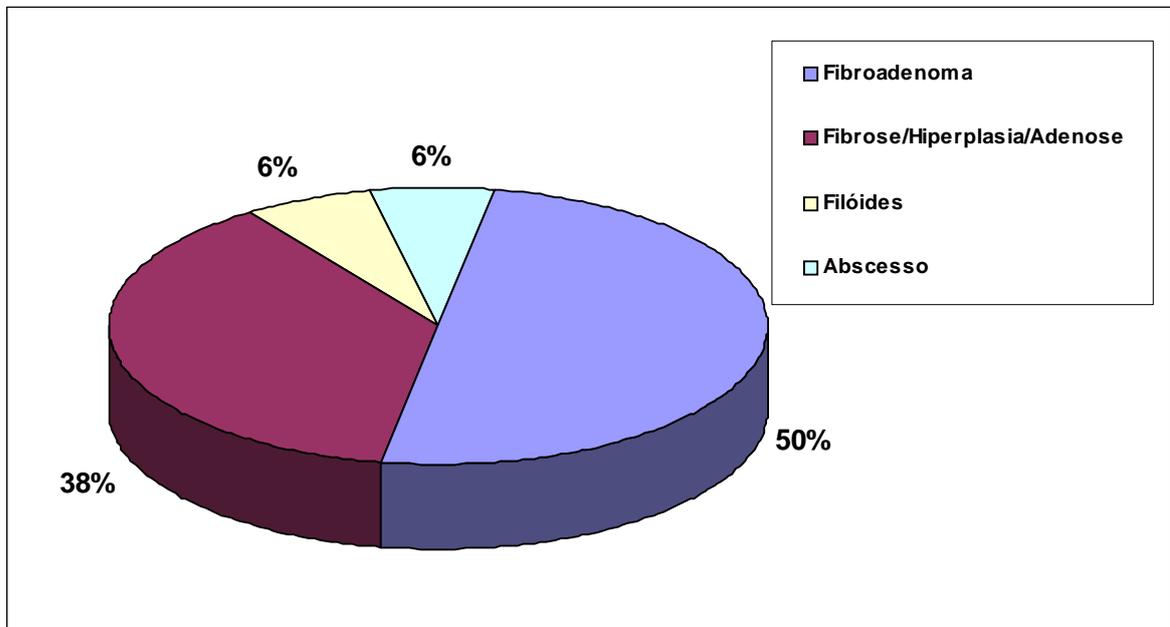


Figura 28: Neoplasias Benignas Encontradas No Grupo controle (GC). Foram avaliadas 49 pacientes com neoplasia mamária desconhecida, sem Quimioterapia Neoadjuvante (GC), para serem submetidas ao tratamento cirúrgico e no período de março de 2003 a março de 2005, em Fortaleza-CE. Os 16 achados anatomopatológicos Benignos encontrados foram divididos em 4 grupos : Fibroadenomas(50%),TU.Filóides (6%), Abscesso (6%) e um grupo que compreendia área de hiperplasia, adenose e/ou fibrose mamária (38%).

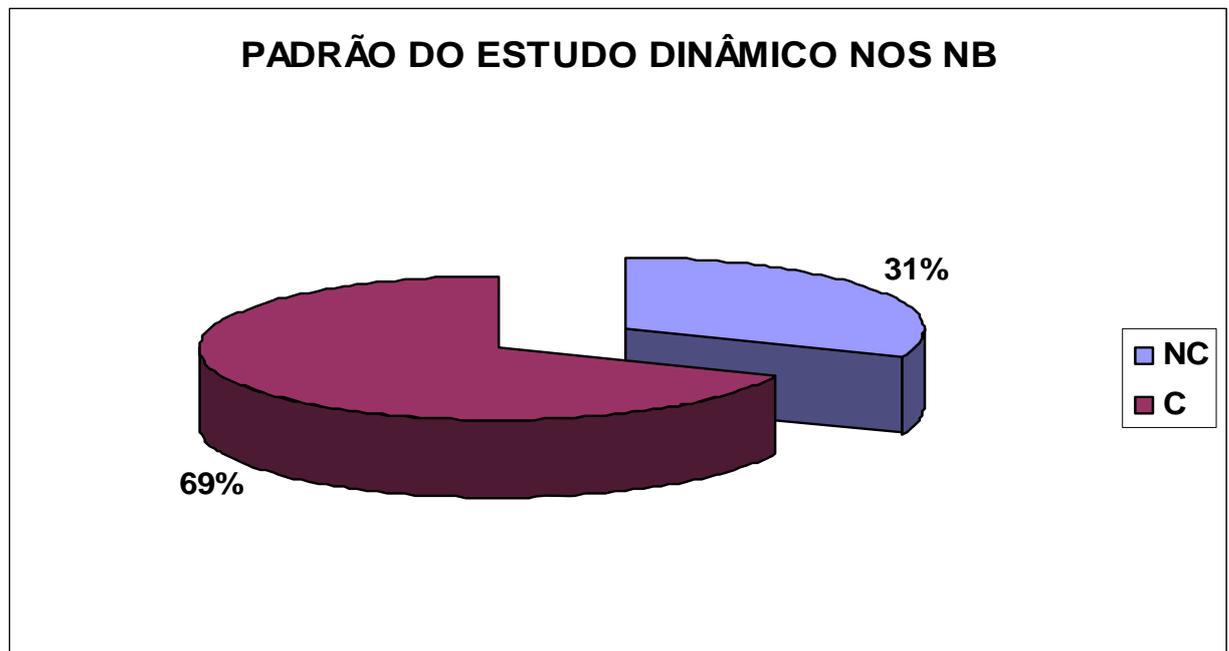


Figura 29 - Comportamento das neoplasias benignas no estudo contrastado da RMM. Foram avaliadas 16 pacientes com neoplasia mamária benigna, pertencentes ao Grupo Controle (GC), para serem submetidas ao tratamento cirúrgico no período de março de 2003 a março de 2005, em Fortaleza- CE. Dos 16 achados Benignos, 11 (69%) captaram (C) o produto de contraste na fase dinâmica da Ressonância Magnética (RMM) e 5 (31%) não exibiram padrão de realce significativo, ou seja foram não captantes (NC).

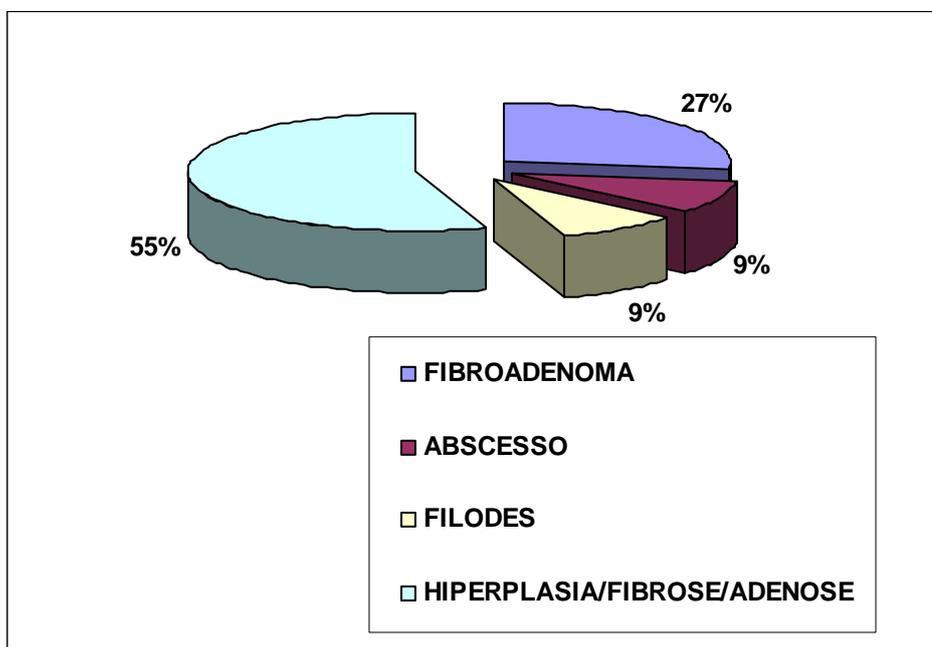


Figura 30: Padrão de captação dos nódulos benignos no estudo dinâmico da ressonância magnética. Foram avaliadas 16 pacientes com neoplasia mamária Benignas, pertencentes ao Grupo Controle (GC), para serem submetidas ao tratamento cirúrgico e no período de março de 2003 a março de 2005, em Fortaleza- CE. Dos 16 achados Benignos, 11 (69%) captaram o produto de contraste na fase dinâmica da Ressonância Magnética (RMM). Destas 11 neoplasias, a correlação com a anatomopatológica ficou assim distribuída: áreas de adenose, fibrose e/ou hiperplasia: 6 (55%), Fibroadenomas:3 (27%). Abscesso “frio”: 1 (9%) e Tu Filodes;1 (9%).

As patologias benignas do GC exibiram padrão de captação bem variável na fase contrastada / dinâmica. Seus achados variaram desde ausência de sinal de captação, ou seja, sem captação até sinais de captação intensa com índice de suspeição acentuado.

Ao mapa colorido, ferramenta utilizada para auxiliar no diagnóstico observou-se variações de cor desde o aspecto “frio” até o aspecto “quente”. As curvas de intensidade de sinal no intervalo de tempo de acréscimo de sinal no estudo dinâmico variou desde curva de aspecto progressivo em 62,6% dos achados, sugerindo benignidade, BI-RADS® 1 e 2 (FISCHER, 2003).

Achado de aspecto intermediário, ou seja, provavelmente benigno, expressando-se com BI-RADS® 3, foi identificado em 6,2% das pacientes.

Lesões suspeitas que necessitavam prosseguir investigação diagnóstica, ou seja, aspecto dos achados condizentes com BI-RADS® 4 e 5 foi visto em 31,2% das pacientes. Os achados de fase dinâmica condiziam com sinais de captações intensas, heterogêneas ou em halo (Figura 31).

A associação do estudo dinâmico com o aspecto morfológico é fator de suma importância na graduação desses achados dentro do BI-RADS®.

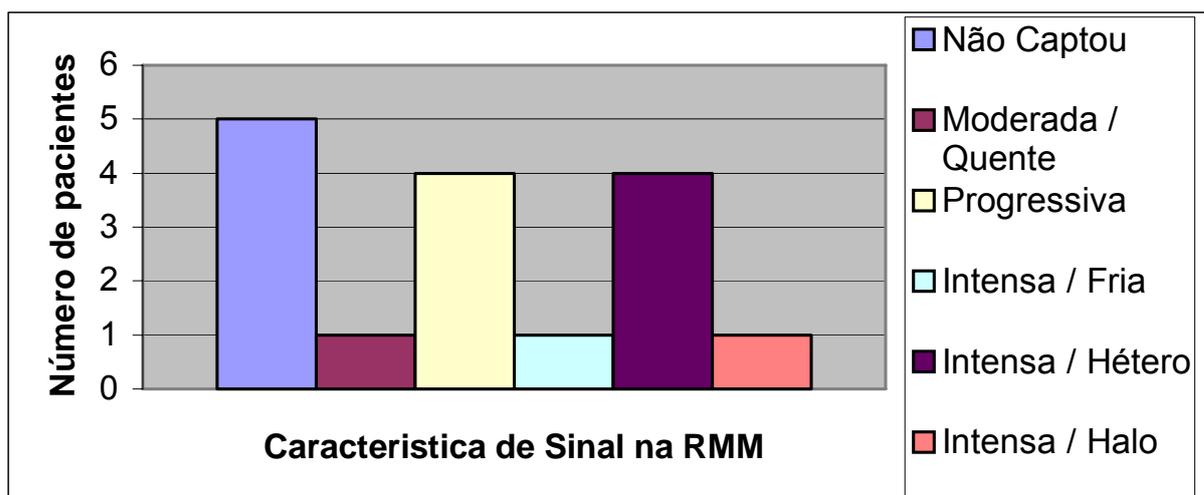


Figura 31 - Avaliação no estudo dinâmico da RMM do padrão cinético e morfológico do sinal e do mapa colorido nos nódulos benignos (NB). Foram avaliadas 16 pacientes com neoplasia mamária Benignas, pertencentes ao Grupo Controle (GC), para serem submetidas ao tratamento cirúrgico no período de março de 2003 a março de 2005, em Fortaleza- CE. Dos 16 achados Benignos, observou-se haver padrão de captação bem variável do produto de contraste entre as patologias agrupadas e observaram-se os seguintes achados: 1- Ausência de captação anômala que foi vista em 5 (31 %) das pacientes; 2-Sinal de captação moderada e Quente: 1 (6,3%) pacientes. 3- Sinal de captação Progressiva e fria:4 (25%) das pacientes. 4- Sinal de captação intensa, precoce e fria: 1 (6,3%) das pacientes. 5- Sinal de captação intensa, heterogênea e Morna: 4(25%). 6- Sinal de captação intensa, em Halo e Quente, 1(6,3%) das pacientes.

6.1.6 DESISTÊNCIA DAS PACIENTES

Neste estudo, 17 pacientes, das 112 selecionadas para o presente estudo não o concluíram. Estas pacientes pertenciam ao Grupo tratamento (GT). As causas, dessas desistências foram várias e apresentaram-se na seguinte ordem decrescente: falta de “orientação” no seguimento n=8; evolução da doença local n=4; resistência aos exames n=2; descoberta de metástases à distância n=2 e outra alheia ao estudo, e curiosa, um casamento.

A evolução da doença com falta de controle local, (n=4), repercutiu em um achado de 23,5% deste grupo de desistências (n=17) ou 12,7% das 63 pacientes selecionadas inicialmente para o Grupo Tratamento (GT). Porém a falta de orientação sobre o tratamento e a conduta no trabalho foi o maior percentual (n=9), perfazendo 53% das desistências e 14,3 % das pacientes selecionadas para o Grupo Tratamento.

6.2. CONCORDÂNCIA IMAGINOLOGICA E ANATOMOPATOLÓGICA

No período de março de 2003 a março de 2005 foram selecionadas pacientes do sexo feminino com neoplasias mamárias, com indicação para a realização de quimioterapia primária ou que iniciassem a terapêutica com a cirurgia. Essas pacientes realizaram exames imaginológicos e anatomopatológicos. Todas as lesões mamárias foram aferidas nos seus maiores eixos, de forma bidimensional (cm^2) e tridimensional (cm^3) tanto nos exames de diagnóstico quanto no anatomopatológico. A concordância entre os aspectos volumétricos imaginológicos e anatomopatológicos, são motivos da presente análise.

Para analisar uma possível concordância entre as técnicas estudadas, foi desenvolvido um teste analítico de correlação entre os métodos em questão.

O teste de correlação de Spearman foi o teste estatístico utilizado para analisar a concordância entre cada método diagnóstico e o padrão-ouro. Seu Coeficiente tem uma escala que varia de 0 à 1, onde os valores mais próximos de 0 indicam a existência de uma relação linear reduzida, enquanto os valores mais próximos de 1 indicam uma maior concordância linear entre as variáveis estudadas. Em virtude do caráter exploratório dessa investigação, a significância estatística de tais coeficientes foi estimada assumindo-se um erro estatístico tipo I (α) = 0.05.

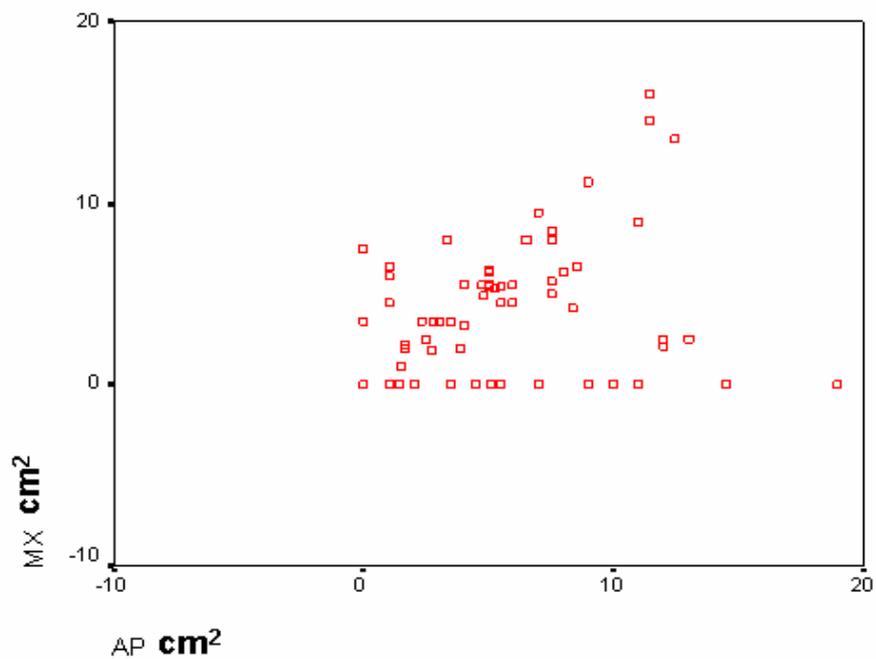


Figura 32 - Concordância mamográfica (MX) e do estudo anatomopatológica (AP) na fórmula bidimensional das pacientes do estudo.

Na avaliação Bidimensional das neoplasias mamárias de todas as pacientes do estudo (n=96) a média de concordância linear da imagem (MX) com o padrão ouro (AP) ficou em 0,39.

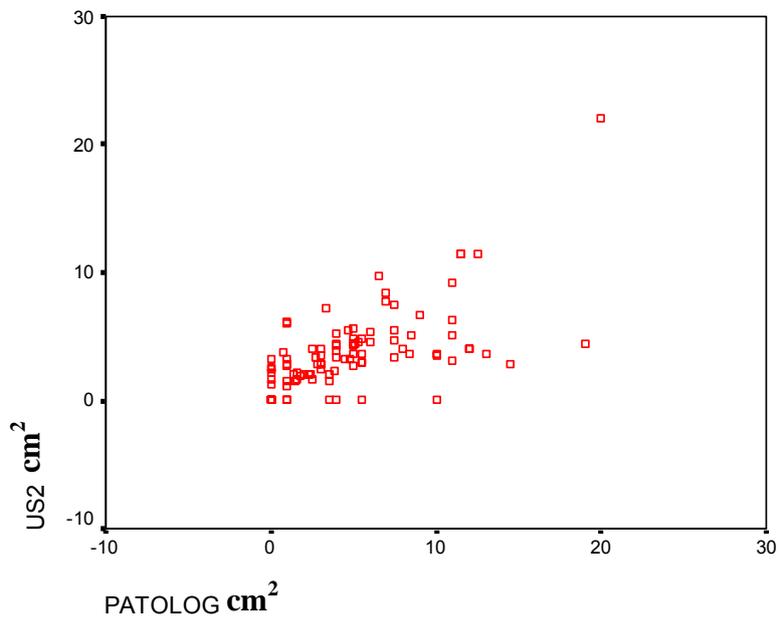


Figura 33 - Concordância ultra-sonográfica (US) e do estudo anatomopatológico (AP) na fórmula bidimensional das pacientes do estudo.

Na avaliação Bidimensional das neoplasias mamárias de todas as pacientes do estudo (n=96) a média de concordância linear da imagem (US) com o padrão ouro (AP) ficou em 0,65.

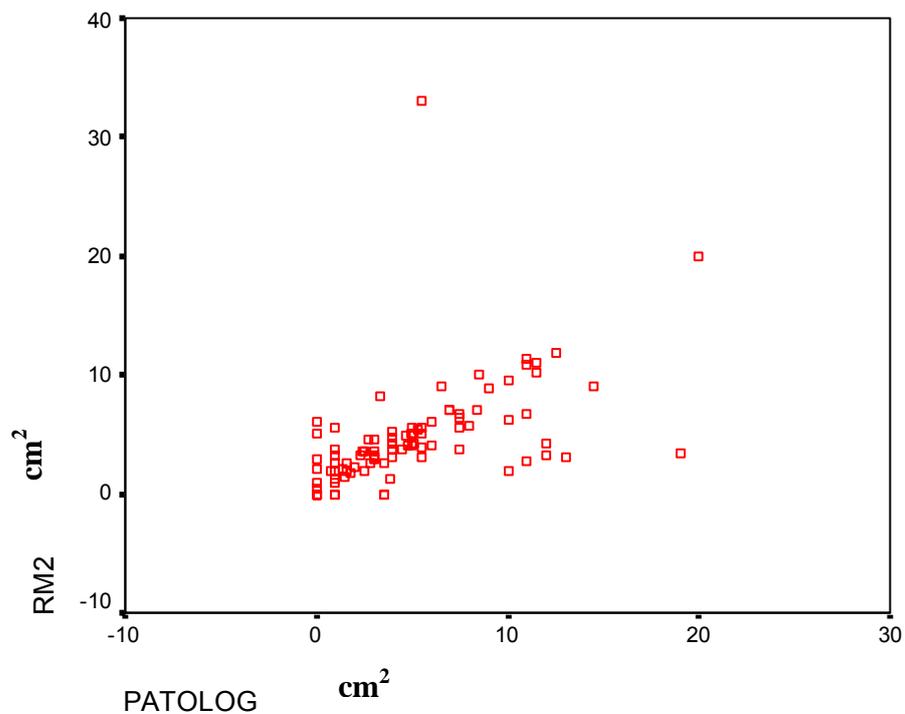


Figura 34 - Concordância da ressonância magnética (RMM) e do estudo anatomopatológico (AP) na fórmula bidimensional das Pacientes do estudo.

Na avaliação Bidimensional (cm^2) das neoplasias mamárias de todas as pacientes do estudo ($n=96$) a média de concordância linear da imagem (RMM) com o padrão ouro (AP) ficou em 0,71 .

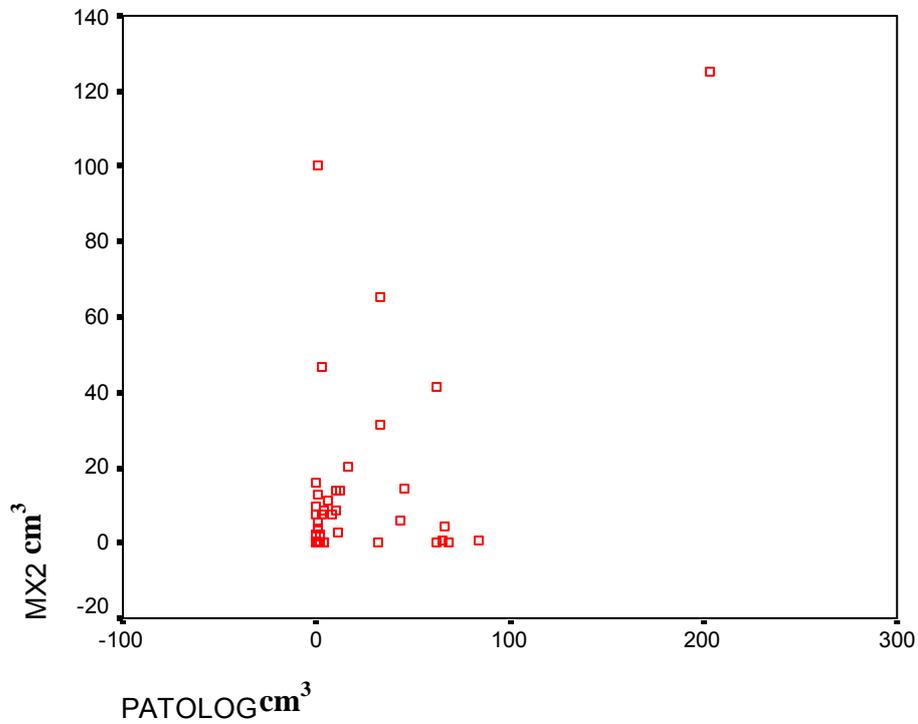


Figura 35 - Concordância imaginológica e anatomopatológica MX VS AP no Grupo tratamento na análise tridimensional.

Na avaliação tridimensional (cm^3) das neoplasias mamárias das pacientes do Grupo Tratamento (GT) ($n=46$) a média de concordância linear da Mamografia (MX) com o padrão ouro (AP) foi de 0,38.

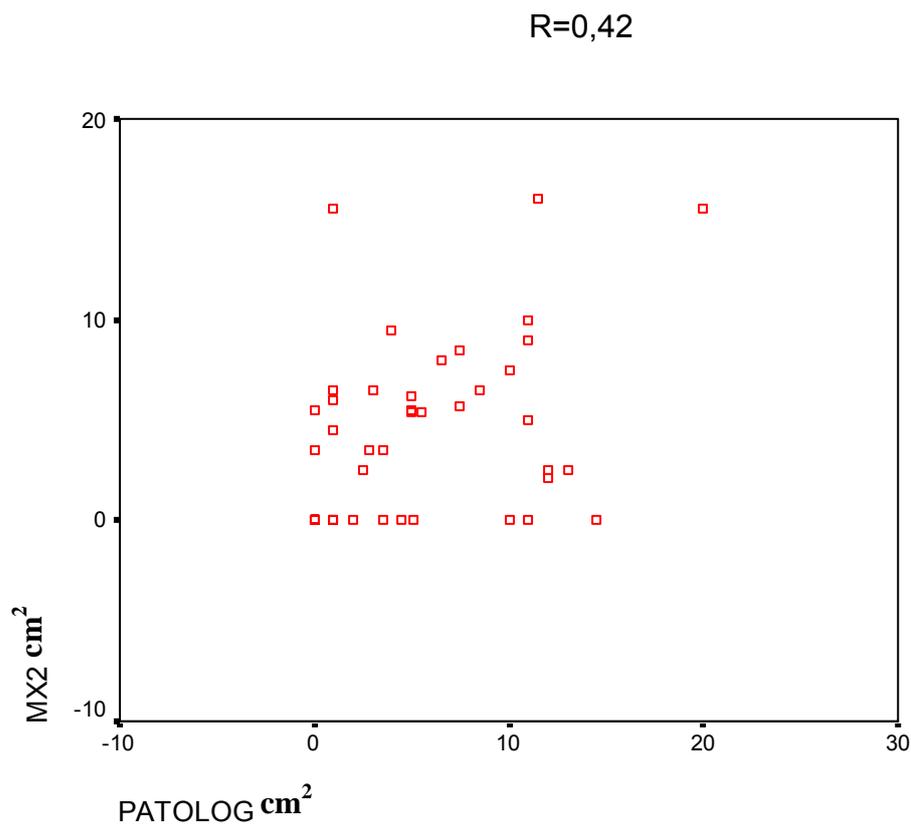


Figura 36 - Concordância imaginológica (MX) e anatomopatológica (AP) no grupo tratamento (GT) na análise bidimensional.

Na avaliação Bidimensional (cm²) das neoplasias mamárias das pacientes do Grupo Tratamento (GT) (n=46) a média de concordância linear da Mamografia (MX) com o padrão ouro (AP) foi de 0,42.

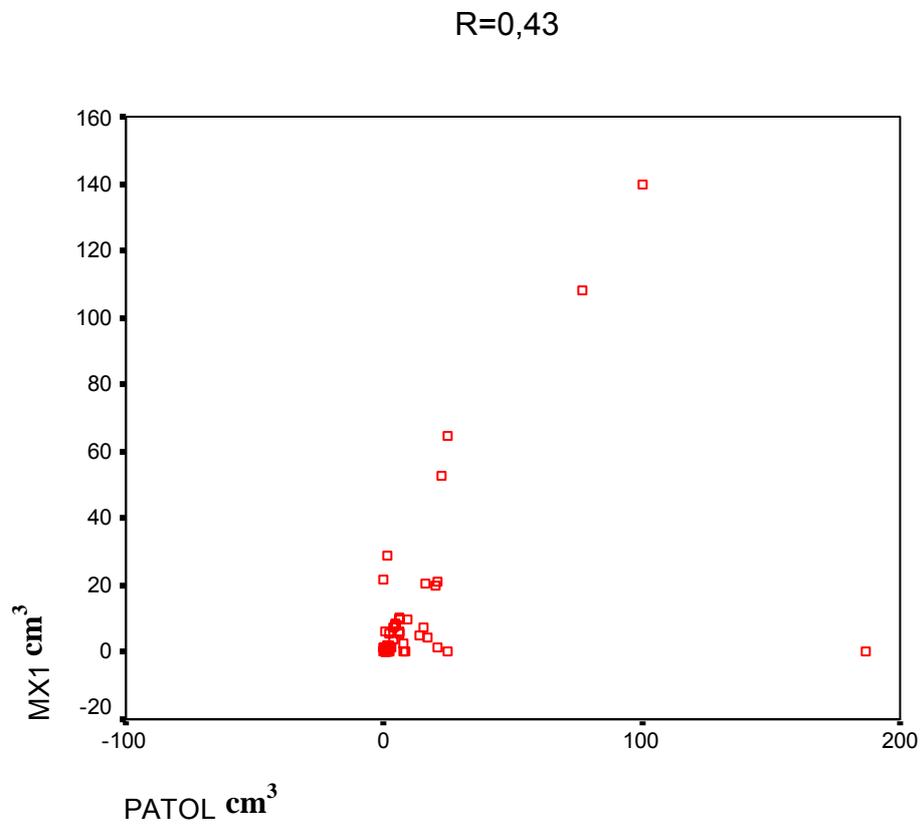


Figura 37 - Concordância imaginológica (MX) e anatomopatológica (AP) no grupo controle (GC) na análise tridimensional.

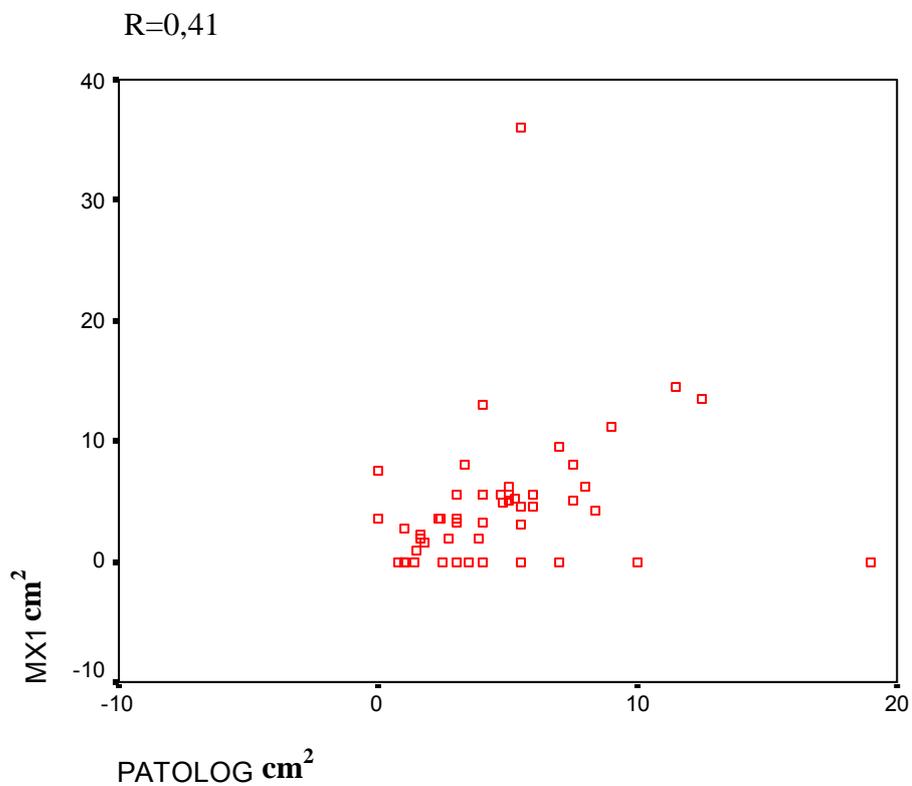


Figura 38 - Concordância imaginológica (MX) e anatomopatológica (AP) no grupo controle na análise bidimensional (cm²).

Na avaliação bidimensional (cm²) das neoplasias mamárias das pacientes do Grupo Controle (GC) (n=49) a média de concordância linear da Mamografia (MX) com o padrão ouro (AP) foi de 0,41.

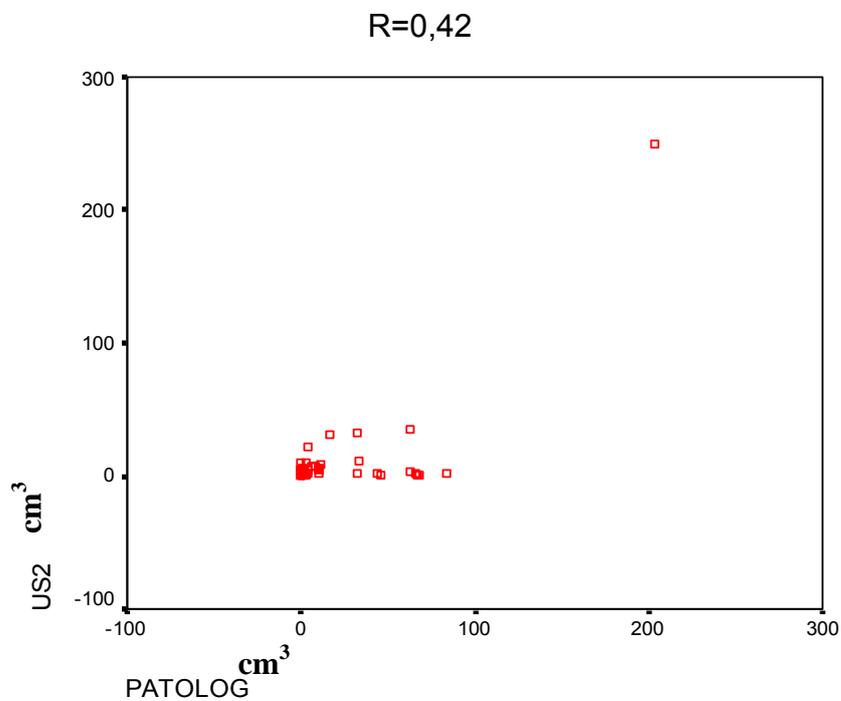


Figura 39 - Concordância imaginológica (Us) e anatomopatológica (AP) no grupo tratamento (GT) na Análise tridimensional (cm³)

Em análise comparativa dos achados ultra-sonográficos em relação aos achados anatomopatológicos das pacientes do Grupo tratamento (GT) foi observado haver 0,42 de concordância linear com os critérios tridimensionais.

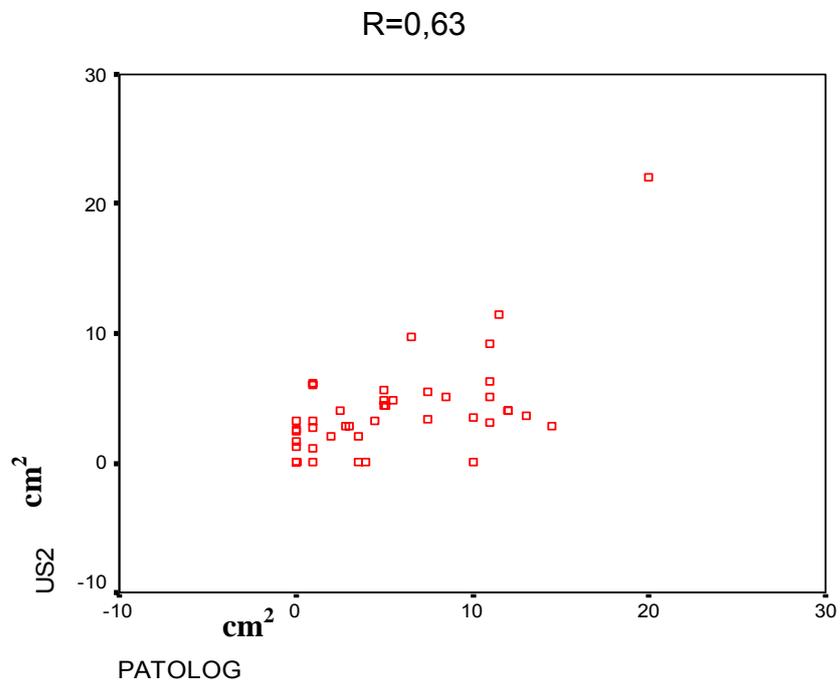


Figura 40 - Concordância imaginológica (US) e anatomopatológica (AP) no grupo tratamento (GT) na análise bidimensional (cm²).

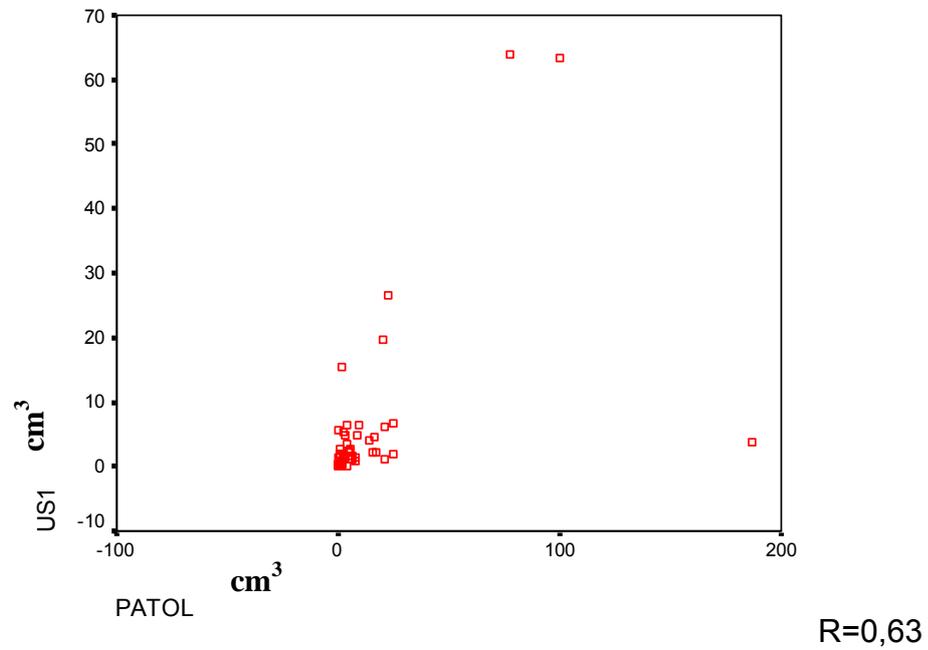


Figura 41 - Concordância imaginológica (US) e anatomopatológica (AP) no grupo controle na análise tridimensional (cm³).

A análise comparativa dos achados ultra-sonográficos (US) em relação aos achados anatomopatológicos (AP) no Grupo Controle (GC) (n=49), mostrou haver 0,63 de concordância linear com os critérios tridimensionais (cm³).

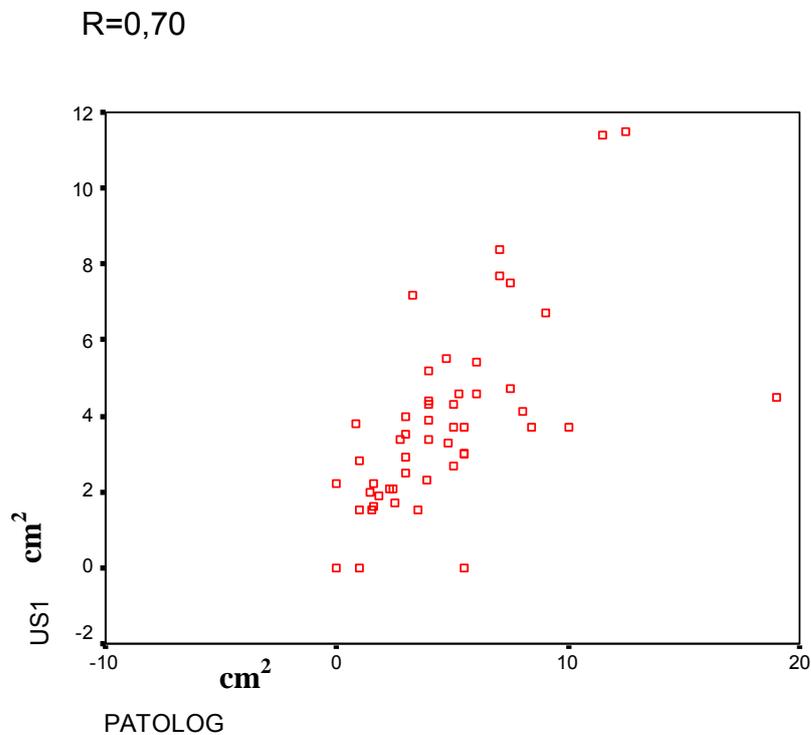


Figura 42 - Concordância imaginológica (Us) e anatomopatológica (AP) no grupo controle na análise bidimensional (cm²).

Na análise comparativa dos achados ultra-sonográficos (US) em relação aos achados anatomopatológicos (AP) no Grupo Controle (GC) (n=49), foi visto haver 0,70 de concordância linear com os critérios bidimensionais (cm²).

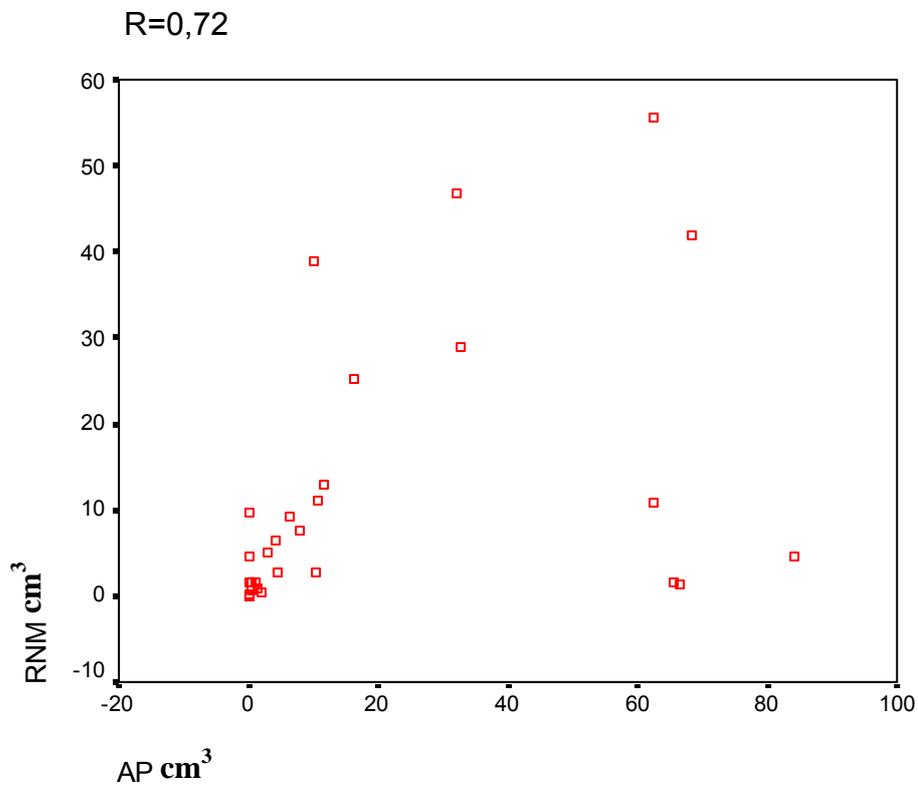


Figura 43 - Concordância imagiológica (RMM) e anatomopatológica (AP) das pacientes do grupo tratamento (GT) (n=46) na análise tridimensional (cm³).

A análise comparativa dos achados de Ressonância Magnética (RMM) em relação aos achados anatomopatológicos (AP) no grupo tratamento (GT) (n=46) indicou 0,72 de concordância linear com os critérios tridimensionais (cm³).

R=0,70

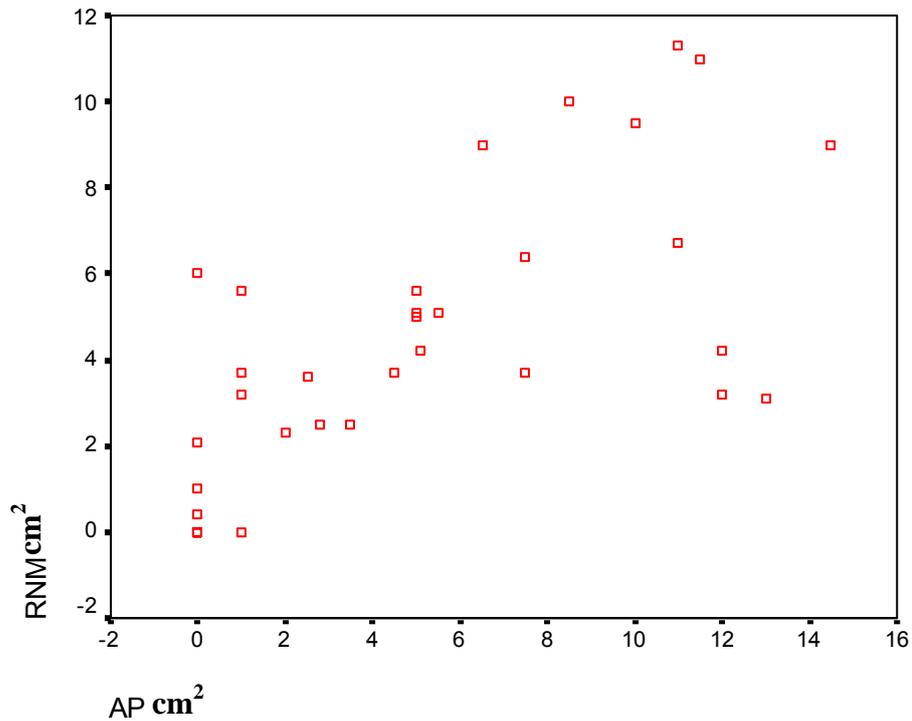


Figura 44 - Concordância imaginológica (RMM) e anatomopatológica (AP) das nas pacientes do grupo tratamento (GT) (n=46) na análise bidimensional (cm²)

A análise comparativa dos achados de Ressonância Magnética (RMM) em relação aos achados anatomopatológicos (AP) no grupo tratamento (GT) (n=46), evidenciou-se haver 0,70 de concordância linear com os critérios bidimensionais.

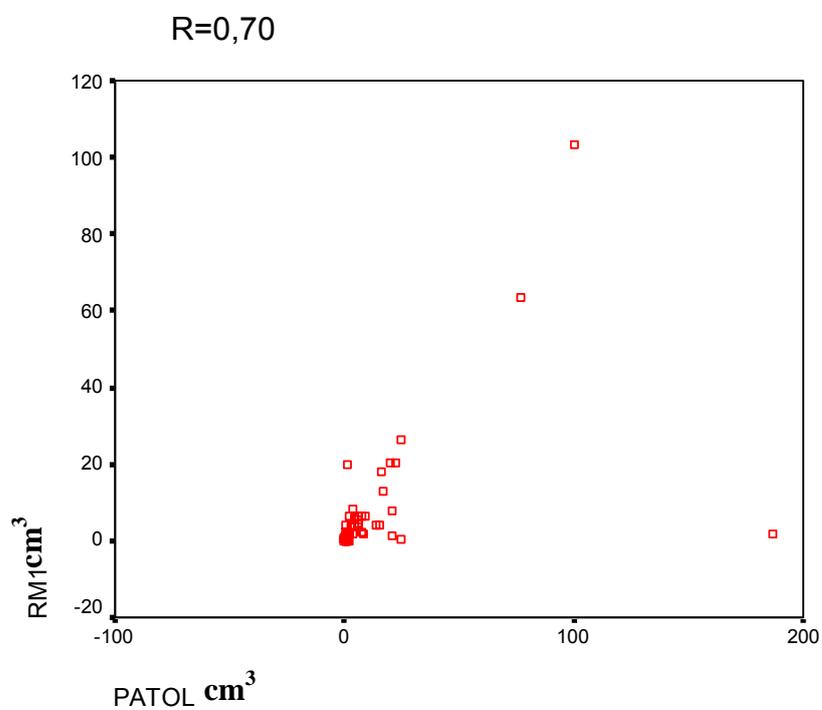


Figura 45 - Concordância Imaginológica (RMM) e anatomopatológica (AP) das pacientes do grupo controle (GC) (n=49) na análise tridimensional (cm³)

A análise comparativa dos achados de Ressonância Magnética (RMM) em relação aos achados anatomopatológicos (AP) no Grupo Controle (GC) (n=49), mostrou haver 0,70 de concordância linear com os critérios tridimensionais (cm³).

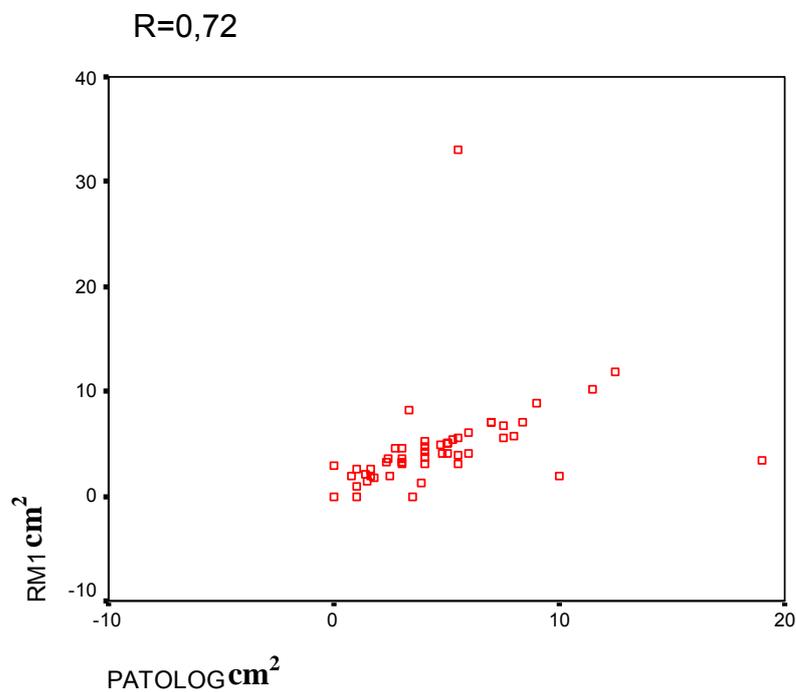


Figura 46 - Concordância imaginológica (RMM) e anatomopatológica (AP) das pacientes do Grupo Controle (GC) (n=49) na análise bidimensional.

A análise comparativa dos achados de Ressonância Magnética (RMM) em relação aos achados anatomopatológicos (AP) no Grupo Controle (GC) (n=49), mostrou haver 0,72 de concordância linear com os critérios de análise bidimensionais (cm²).

6.3. RESPOSTA TUMORAL

Apesar do objetivo do trabalho não incluir estudos da resposta tumoral, foi realizada paralelamente uma análise da distribuição das pacientes em análise bidimensional (cm^2) com o estudo anatomopatológico com o estudo mamográfico, ultra-sonográfico e de ressonância magnética.

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A RESPOSTA TUMORAL IMAGINOLOGICA Á QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE.

PRESENTE: Quando utilizado a equação bidimensional (cm^2) para avaliação da resposta tumoral as drogas antitumorais segundo os critérios de RECIST, foi possível tecer os seguintes valores de resposta à quimioterapia pelos métodos de Imagem:

- MX : 17,4%,
- US: 10,8%,
- RMM: 10,8%.

Quando utilizada a equação tridimensional (cm^3), os valores obtidos foram os seguintes:

- MX : 21,7%,
- US: 19,6%,
- RMM: 21,7%.

Foi possível observar que quando se mensurou a área tumoral na equação bidimensional (cm^2), a mamografia mostrou ter a maior taxa de positividade na presença de resposta terapêutica em relação aos dois outros métodos de diagnóstico por imagem, o US e a RMM. Observou-se também que estes dois métodos tiveram taxas equivalentes, porém quando a equação utilizada foi tridimensional (cm^3) na a RMM e a MX exibiram taxas semelhantes de concordância linear com o AP, e o US, mostrou-se com valores ligeiramente inferiores.

Foi observada também a presença de valores que se apresentaram subestimados como também maximizados nos três métodos.

Na vigência da equação bidimensional pode-se ver que MX e US tiveram seus valores subestimados em 18% das pacientes do GT e a RMM minimizou seus valores em 10% (Figura 47).

MX e US, também se mostraram com taxas equivalentes (11%) quando seus valores estiveram maximizados em relação ao padrão ouro.

6.3.1. RESPOSTA IMAGINOLÓGICA VS RESPOSTA ANATOMOPATOLOGICA

Resposta terapêutica é dito haver quando se observa redução da massa tumoral na vigência de terapêutica primária. No presente estudo encontramos os seguintes valores no grupo exposto a QT-NEO (GT), comparando-os com a literatura, quando se compara a diferença da massa tumoral do início e fim do tratamento e depois compara esta diferença, massa residual com o AP (KRAFT, 2001; VERONESI, 2002) conforme o esquema abaixo:

- **RESPOSTA PARCIAL:** foi vista em 24pacientes, ou seja, 52 %
(LITERATURA: 70%á 90%)

- **RESPOSTA TOTAL:** 12 pacientes do grupo em terapia primária obtiveram este índice de resposta, que equivale a 26 % do GT (LITERATURA: 17% á 51%)

- **AUSÊNCIA DE RESPOSTA:** 10 pacientes do GT não exibiram a presença de resposta, diminuição da massa tumoral aos antitumorais, que representam 22% do grupo em estudo (LITERATURA: 20%) (Figuras 48 e 49).

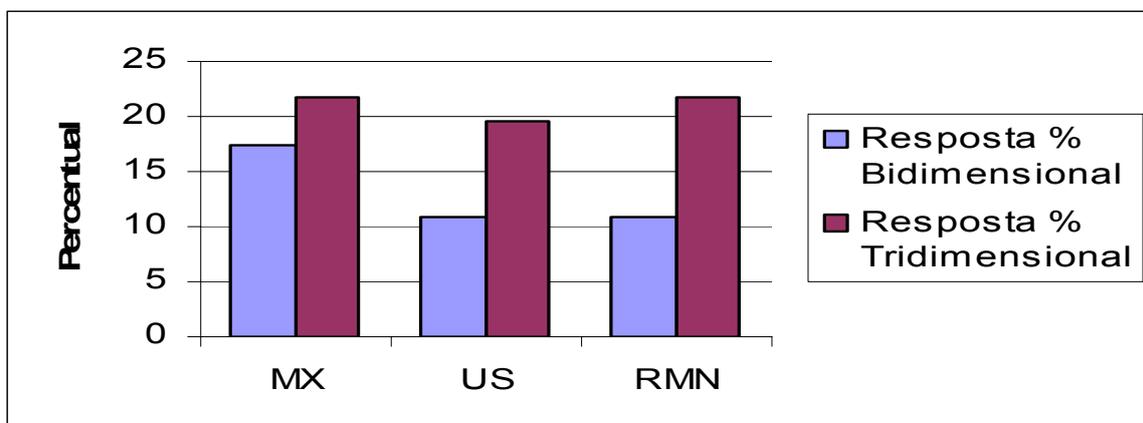


Figura 47 - Presença da resposta tumoral nos métodos de diagnóstico por imagem.

Foram avaliadas 46 pacientes com neoplasia mamária para serem submetidas ao tratamento cirúrgico e quimioterápico primário no período de março de 2003 a março de 2005, em Fortaleza-CE. Os achados das respostas imaginológicas: mamográficas (MX), ultra-sonográficas (US) e de ressonância magnética (RMM) foram comparadas com a avaliação anatomopatológica. A avaliação da resposta foi feita tanto de forma bidimensional como tridimensional em todos os casos. Os índices de concordância para a resposta tumoral na análise bidimensional foram os seguintes: MX: 17,4%; US: 10,8% e RMM: 10,8% , e na análise tridimensional foram: MX: 21,7%; US: 19,6% e RMM: 21,7%.

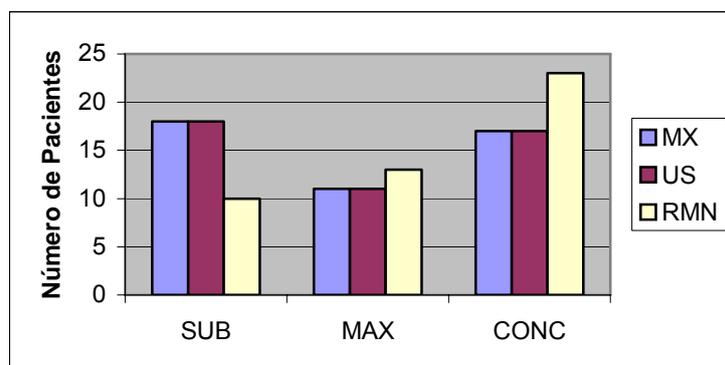


Figura 48 - Valores subestimados e maximizados dos nódulos mamários após quimioterapia primária pelos métodos de diagnóstico.

Foram avaliadas 46 pacientes com neoplasia mamária para serem submetidas ao tratamento cirúrgico e quimioterápico primário no período de março de 2003 a março de 2005, em Fortaleza-CE. Os achados após a quimioterapia neoadjuvante das respostas imaginológicas: mamográficas (MX), ultra-sonográficas (US) e de ressonância magnética (RMM) foram comparadas com a avaliação anatomopatológica. A avaliação da resposta foi feita na forma bidimensional com uma variação de 10% em todos os casos. Os índices de concordância para a resposta tumoral foram os seguintes: MX: 17; US: 17; RMM: 23 pacientes. Os valores estiveram subestimados quando correlacionados com o anatomopatológico nos seguintes valores: MX:18; US:18; RMM:10 pacientes. Os valores estiveram maximizados quando correlacionados com o anatomopatológico nos seguintes valores: MX: 11; US: 11; RMM: 13 pacientes.

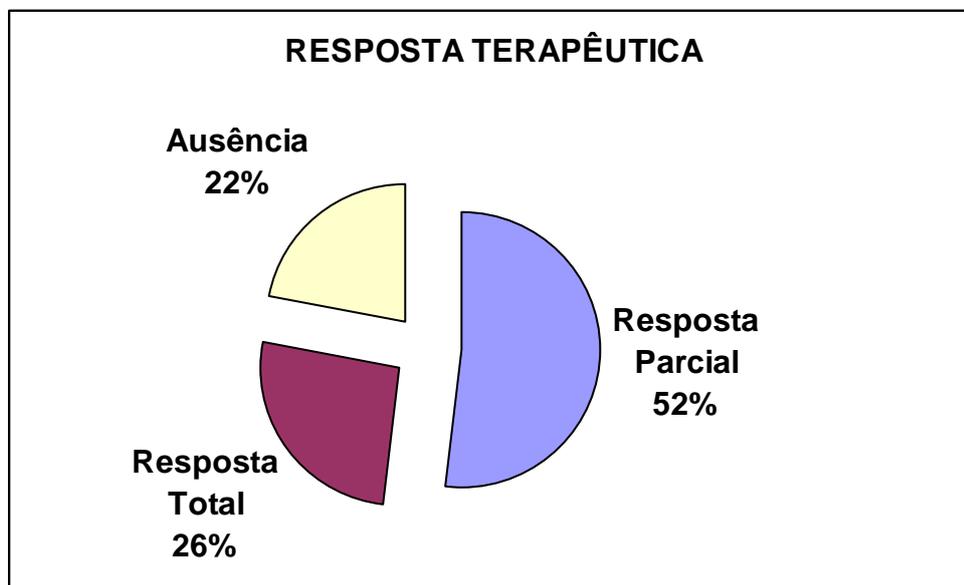


Figura 49 - Presença da resposta tumoral (total, parcial ou ausente) após a quimioterapia neoadjuvante.

Foram avaliadas 46 pacientes com neoplasia mamária para serem submetidas ao tratamento cirúrgico e quimioterápico primário no período de março de 2003 a março de 2005, em Fortaleza- CE. Os achados das respostas farmacológicas das neoplasias mamárias quando avaliadas nas peças cirúrgicas e estudo anatomopatológico foram distribuídos da seguinte forma: Resposta Total: 26%; Resposta Parcial: 52% e Sem Resposta: 22%.

6.4. ESQUEMA QT-NEO

Apesar do presente estudo não visar à avaliação do melhor esquema terapêutico neoadjuvante para as neoplasias mamárias, ficou estabelecido que o esquema antilábstico das pacientes deste trabalho seguiu a rotina determinada pelo grupo de oncologistas clínicos das devidas instituições.

Notou-se haver concordância dos esquemas utilizados pelos serviços que oncologia clínica com os da literatura, que incluem FAC/ FEC ou AC como primeira linha (BONADONNA, 1990; KRAFT, 2001; VERONESI, 2002).

Denominou-se de “outros”, os esquemas que foram modificados, ou seja, alterados no seu seguimento após a primeira opção, por não notar-se a presença de resposta terapêutica. “Outros” incluíam a combinação de FAC/FEC ou AC inicial com taxanes no complemento do tratamento.

Quadro 10 – Relação esquema terapêutico e número de pacientes

Esquema Terapêutico	Número de pacientes	Percentual
FAC/FEC	17	36,9 %
AC	17	36,9 %
OUTROS	12	26,2 %
TOTAL	46	100%

6.5. PICO DE SINAL NA RMM APÓS A ADMINISTRAÇÃO DO CONTRASTE

6.5.1. PICO DE SINAL NOS NÓDULOS BENIGNOS

Os nódulos benignos (NB) do presente estudo apresentaram-se ao estudo dinâmico, de forma bem variada. A curva de acréscimo de sinal após a injeção do produto de contraste mostrou-se desde valores insignificantes, mínimos, sugerindo ausência de captação até níveis de captação com valores de acréscimo de sinal acima de 100%.

O padrão de captação, em geral nos NB, exibiu caráter progressivo após o 2º minuto da injeção do produto de contraste. Seus valores médios, variaram entre 60 á 90% de acréscimo de sinal no 2º minuto.

Foi possível observar lesões com acréscimo de sinal acima de 80% no 2º minuto, oferecendo contudo no mapa colorido padrão de “lesão fria”, ou seja suas colorações variaram entre o verde e o azul.

Destacou-se dentre os NB, um caso de hiperplasia florida, que a análise após a injeção do produto de contraste exibiu 50% de acréscimo de sinal no 2º minuto. Porém o seu aspecto no mapa colorido era o de uma lesão quente, ou seja, a lesão apresentou-se na cor vermelha.

Foram observadas lesões que não exibiram captação significativa do produto de contraste, e que foram classificadas como fibroadenomas. Uma área de adenose que também foi investigada apresentou-se com igual aspecto.

Destacou-se uma lesão deste grupo, que na fase dinâmico exibiu sinais de captação intensa, com valores de acréscimo de sinal acima de 100% no 2º

minuto, com aspecto da captação em halo, e ao mapa colorido era quente .No estudo anatomopatológico esse achado correspondeu a um abscesso frio.

Destacaram-se outros achados neste grupo, vistos ao estudo dinâmico exibindo sinais de captação intensa, precoce e heterogênea, sugerindo malignidade, porém que ao mapa colorido apresentavam-se com aspecto de “frias”, ou seja, com a cor verde. Estes achados foram correspondentes no estudo anatomopatológico a um fibroadenoma gigante e a uma área de esclerose.

6.5.2. PICO DE SINAL NOS NÓDULOS MALIGNOS

Todos os nódulos malignos (NM) do presente estudo exibiram sinais de captação precoce e intensa. Seus valores no estudo dinâmico ficaram com pico de acréscimo de sinal acima de 100% após o 2º minuto da injeção do produto de contraste. Algumas lesões expressaram-se com valores de acréscimo de sinal acima de 250% do sinal inicial no mesmo intervalo de tempo.

Todas as lesões malignas encontradas no presente estudo exibiram avaliação no mapa colorido de nódulos compatíveis com “nódulos quentes”, ou seja, na cor vermelha (FISCHER, 2003). Nenhum NM deixou de exibir os critérios clássicos ao estudo dinâmico como, sinais de captação intensa, precoce e com *wash-out* também precoce associado.

Todos os dados do estudo dinâmico foram analisados em conjunto com os dados morfológicos (forma, contornos e limites) (FISCHER, 2003; KIM, 2002).

6.6.MORFOLOGIA DOS NÓDULOS MAMÁRIOS AO ULTRA-SOM

Os nódulos mamários malignos (NM), apresentaram-se na sua quase totalidade no ultra-som com duas ou mais, das seguintes características: forma indeterminada (amorfa); textura hipoecóica, algumas vezes heterogêneas pela presença de focos cálcicos em permeio; os contornos irregulares; sombra acústica posterior, e predominância do eixo Antero-posterior em relação ao eixo transverso. Esses critérios foram determinados por STRAVOS em 1995, como os principais na caracterização de um nódulo maligno ao ultra-som (ROCHA, 2003).

Os nódulos benignos (NB), também preencheram os critérios de benignidade segundo STRAVOS: forma arredondada ou elipsóide, predominância do eixo transverso em relação ao eixo antero-posterior; textura iso/ hipoecóica e homogêneos contornos regulares ou macrolobulados (ROCHA, 2003).

6.7. ASPECTO MORFOLOGICO DOS NÓDULOS MAMARIOS A MAMOGRAFIA

As lesões malignas exibiram-se a mamografia de forma bem variável, mas com critérios concordantes para malignidade segundo TABÁR (1995), KOPANS (2000) e outros. Seus achados variaram desde a presença de densidade assimétrica de forma focal (na sua maioria) á densidade difusa na mama comprometida. A presença de microcalcificações agrupadas também foi observada em torno de 50% das neoplasias, e elas apresentavam-se pleomórficas, algumas tinham aspecto “em grão de sal” e na quase totalidade apresentavam densidade variável.

O aspecto sugestivo de malignidade encontrado com maior frequência foi o de lesões nodulares espiculadas e de maior densidade quando comparadas com o parênquima adjacente.

6.8. PLANEJAMENTO CIRÚRGICO

Do Grupo Tratamento (GT), somente duas das 46 pacientes (4,2%), expostas a quimioterapia neoadjuvante apresentaram o seu planejamento cirúrgico alterado, de radical para cirurgia conservadora.

DISCUSSÃO

7. DISCUSSÃO

O trauma tecidual pode gerar processos biológicos capazes de estimular a progressão da doença. Além disso, também se observa a correlação entre o aumento da angiogênese e a presença de células tumorais circulantes após a ressecção do tumor primário bem como o crescimento acelerado das micrometástases, fatores esses relacionados com o fator de inibição tumoral, liberado pelos fatores angiotensina e endostatina.

Os primeiros ensaios clínicos com quimioterapia neoadjuvante tiveram início no final dos anos 60, sendo que as primeiras publicações ocorreram nos anos 70. O objetivo desta modalidade terapêutica era o de promover a redução tumoral, testando a quimiosensibilidade *in vivo* das drogas antineoplásicas e atuar nas micrometástases à distância, proporcionando uma maior sobrevida livre da doença. A partir daí, inúmeros estudos clínicos surgiram, e que a maioria deles demonstraram uma involução tumoral, ou seja, *down stage*, em torno de 60 a 80% dos casos e que 10% das pacientes obtinham resposta completa (BONADONNA, 1990; KRAFT, 2001; SCHWARTZ, 2004).

Os resultados dos estudos clínicos foram animadores e ofereceram a possibilidade de um tratamento combinado entre quimioterapia primária ao procedimento loco-regional, oferecendo excelentes taxas de controle local em especial nos casos do estágio III b (HORTOBAGYI, 2000).

A resposta loco-regional à quimioterapia, teoricamente, é um reflexo da sensibilidade das células neoplásicas às drogas antitumorais e, provavelmente sítios ocultos de metástases à distância deveriam responder do mesmo modo,

influenciando na sobrevida livre da doença em mulheres com câncer de mama (FISCHER, 1995; VERONESI, 2002). Quanto aos fatores clínicos e patológicos que poderiam estar relacionados com a resposta tumoral, poucos dados na literatura até o presente momento são relatados, pois esta é uma preocupação recente após os dados encorajadores com esta modalidade terapêutica nos carcinomas mamários localmente avançados, como também na doença inicial (KUER *et al.* 1999).

A faixa etária no diagnóstico da doença de mama deste estudo foi de 47anos, valor discretamente menor quando comparada ao censo de 2003 do MS que cita como a media a faixa etária de 50 anos. Talvez já estejamos colhendo algum fruto como reflexo de uma campanha em massa para o diagnóstico precoce do CM, através da implementação de mamógrafos pela rede pública e campanhas da mídia.

No Grupo Controle (GC) e no Grupo Tratamento (GT) a faixa etária das pacientes variou entre 14 e 78 anos com a idade média encontrada de 47 anos.

Quanto a idade vimos nos dois extremos que a paciente mais jovem do estudo tinha 14 anos e a mais idosa 78 anos. Confirmou-se o aumento de risco para malignidade, com o aumento da idade cronológica.

Notou-se que a localização dos nódulos entre mama direita e esquerda (MD e ME) não influenciou o diagnóstico, e que o QSE prevaleceu sobre os demais, dado este confirmado pela literatura (VERONESI, 2002).

Alguns estudos clínicos têm demonstrado que pacientes mais jovens ou na pré-menopausa apresentam pior prognóstico em relação às mulheres com idade

mais avançada (NIXON, 1996; KRAFT, 2001). Entretanto, outros estudos não confirmam esta relação (NIXON, 1996; KRAFT, 2001).

NIXON e colaboradores (1996) relatam que mulheres mais jovens, com câncer de mama (CM) em estágio I e II apresentam maior prevalência de características de pior prognóstico em relação às mulheres com idade mais avançada. Estas características incluem a indiferenciação do tumor, o componente intraductal extenso, a invasão linfática peritumoral, a necrose e a presença de infiltrado mononuclear peritumoral. Provavelmente tais dados sugerem que o CM na mulher mais jovem é, biologicamente, diferente do CM da mulher de mais idade.

Uma vez visto que na adjuvância terapêutica nas mulheres mais jovens e nas pré-menopausadas apresentem maior benefício do que nas mulheres de mais idade e pós-menopausadas era de se esperar que o mesmo ocorresse na neoadjuvância quando considerados esses fatores como preditivos de resposta tumoral (KRAFT, 2001).

Não foi objetivo do presente estudo, a comparação dos benefícios da terapia antineoplásica neoadjuvante com a terapia adjuvante, pois o tempo de avaliação (2 anos) do presente trabalho não foi capaz de permitir esta observância, necessitando para isto um tempo maior de observação.

Tumores pequenos têm um tempo de duplicação celular diminuído, causado pelo encurtamento do ciclo celular e pelo aumento da fração de proliferação, traduzindo-se por um maior índice de multiplicação celular, além de que podem apresentar menor resistência aos antineoplásicos por possuírem pequena carga celular, visto que a resistência á drogas surge em função do número de células

neoplásicas (KRAFT, 2001). Esta observação tornou-se importante na abordagem terapêutica inicial pela quimioterapia, pois se notou que, quanto menor o tumor e maior o número de células neoplásicas no ciclo celular, mais eficaz apresenta-se o tratamento.

Pacientes com tumores localmente avançados possuem grande massa tumoral, com menor fração de crescimento, resultando em um número pequeno de células tumorais susceptíveis á ação da quimioterapia, além de maior heterogeneidade celular.

Tratamento antitumoral para ser eficaz, necessita de aporte sanguíneo adequado para atuar no tumor, o que parece ser menos eficaz nas grandes massas, aonde há uma grande área de necrose em periferia (KRAFT, 2001).

As lesões encontradas inicialmente nas pacientes do grupo tratamento (GT) em análise bidimensional, tiveram um valor mediano de 93 mm de diâmetro. Eram lesões grandes, e que em estudo seqüencial pudemos observar as pacientes que obtiveram resposta. As respostas aos antitumorais foram divididas entre parcial, total e sem resposta, nestes também estavam incluídos os que tinham sinais de progressão da doença. A progressão é dada não só pelo aumento da massa tumoral, como também pelo aparecimento de metástases, confirmando assim os relatos de NIXON e colaboradores (1996).

O tamanho tumoral e o comprometimento ganglionar constituem fatores prognostico importantes no tratamento e para o tempo livre da doença (MENKE, 2000; VERONESI, 2002).

Status linfonodal também constitui fator de importância após a QT-NEO, como fator de prognóstico significativo e de sobrevida para alguns autores (FISHER, 1998).

No presente estudo o status axilar após a QT, não foi valorizado, por tratar-se de tumores localmente avançado.

Associa-se frequentemente para o prognóstico evolutivo do CM, avaliando a sua agressividade, o grau histológico e o nuclear do tumor (FISHER, 1983; KRAFT, 2001; VERONESI, 2002).

Quanto a dose dos antitumorais, não se encontrou diferença estatisticamente significativa ($\sigma = 0,005$), tanto em relação à dose aplicada quanto o nível da resposta tumoral das pacientes com CM localmente avançado. Haja vista que o protocolo de oncologia clínica não foi alterado, sendo respeitados os esquemas das devidas instituições envolvidas.

A ineficácia do tratamento quimioterápico pode ser devida à presença de células quimiossensíveis residuais após um tratamento inadequado, ou pela presença de clones resistentes (BONADONNA, 1981).

O intervalo médio, em dias, entre os ciclos aplicados, foi de 21 a 28 dias, não diferente dos esquemas preconizados na literatura (KRAFT, 2001; VERONESI, 2002), levando-se em conta o tempo de recuperação dos glóbulos sanguíneos das pacientes. Em tumores mais agressivos devem-se utilizar fatores de crescimento hematopoiéticos adjuvante, pois alguns tumores detêm alta fração de proliferação, e tendem a recolonizar rapidamente após a administração do antitumoral (KRAFT, 2001).

O número de ciclos utilizados no presente estudo em pacientes com CM localmente avançados e que utilizaram a QT-NEO, variou de três a quatro, porém algumas pacientes seguiram até a sexta dose, uma vez que a resposta terapêutica estava satisfatória. Segundo Bonadonna, em três ciclos de QT-NEO observa-se resposta objetiva (BONADONNA, 1990; KRAFT, 2001). Porém outros autores consideram que o número de ciclos administrados deva ser o necessário para se alcançar a melhor resposta clínica, respeitando a toxicidade do tratamento, em especial quando se pleiteia a cirurgia conservadora.

No presente estudo não interferimos na conduta clínica, nem cirúrgica, e como as pacientes vinham de centros diversos, ou seja, escolas diversas, e todas as opções preenchiam os critérios éticos, observamos ao final um percentual de 26 % de resposta total, 52 % de resposta parcial, e um percentual de 22% com ausência de resposta ou de progressão tumoral.

O maior problema prático no uso da QT-NEO, é a determinação da extensão do tumor residual, na vigência de uma cirurgia conservadora. Daí a nossa proposta em oferecer avaliação imaginológica em padrões confiáveis, capaz de decidir a próxima conduta terapêutica, mutilando em menor escala a paciente acometida.

O motivo que levou as pacientes procurarem os ambulatórios de mastologia citados neste trabalho foi essencialmente a presença de nódulos, alguns que pelo medo já se encontravam ulcerados, e com axila clinicamente positiva.

No início de uma nova era, quando temos dentro de um quadro tão dramático para a população feminina, aonde o câncer de mama destaca-se como a

segunda neoplasia deste grupo, o objetivo principal do tratamento do câncer de mama é alcançar um tratamento cirúrgico conservador. Mastectomia é sinônimo de mutilação e concursa com fenômenos de insegurança, angústia e depressão em intensidade variável.

A mastectomia ainda prevalece no nosso meio, tanto por termos tumores em estágio mais avançados, como pela descrença nos métodos de diagnóstico que podem oferecer dados seguros para o tratamento conservador. Na mama concentra-se a sexualidade feminina, e observamos que nossas pacientes quando se achavam frente ao tratamento cirúrgico, independente da faixa etária ou grau socioeconômico, a idéia da mutilação era algo apavorante. A opção de reconstrução mamária pelo TRAM, a priori de forma imediata, foi oferecida a grande maioria dessas mulheres, como conseqüente melhora da auto-estima e continuidade no tratamento adjuvante.

Em centros avançados aonde há neles uma prevalência dos tumores em estágio T1 e T2 e que não se encontram tumores em estágios tão avançados, a cirurgia conservadora triunfou nos últimos anos baseado nos estudos de MILÃO I, II e III (VERONESI, 2002), sendo realizada entre 50 e 75% dos tumores operáveis (VERONESI, 2002).

No estudo MILÃO I o Instituto Europeu de Mastologia, propôs comparar a mastectomia radical de Halsted (MR), com a cirurgia conservadora, a Quadrantectomia seguida de radioterapia adjuvante, procedimento conhecido como QUART.

O estudo de MILÃO II comparou TART x QUART, e o de MILÃO III comparou QUAD x QUART a fim de analisar o potencial de recidivas na ausência

ou na vigência da radioterapia, e as observações tecidas foram que margens negativas não é um fator tranqüilizante, pois um percentual significativo de recorrência foi visto próximo à cicatriz cirúrgica (Quadro-10) (VERONESI, 2002).

Consagrada até o momento como a melhor opção das cirurgias conservadoras, a QUART, objetiva buscar o máximo controle local e a mínima mutilação física possível, obtendo resultados similares a outras modalidades de tratamento (VERONESI, 2002).

Os estudos de MILÃO I, II e III, não puderam diferenciar recidiva de um novo carcinoma. Recidiva é vista com angustia, porque representa o sinal de uma doença inexorável que vai causar a morte.

Em um percentual de 25% dos casos estudados nos estudos supracitados, observou-se radioresistência tumoral (VERONESI, 2002).

A recidiva pode ser a conseqüência de um tratamento local inadequado e também como um marcador da agressividade biológica do tumor, destacando que alguns fatores são vistos como um importante fator de predição das recidivas.

Somente duas (4,2%) das 46 pacientes do GT, no presente estudo tiveram o plano cirúrgico modificado de MRM, para Quadrantectomia. Sabemos que a idéia é nova, tanto para a QT-NEO como para a credibilidade e a segurança dos métodos diagnósticos. Mas cremos que em um futuro bem próximo a credibilidade da proposta seja aceita pela maioria dos mastologistas, em médio à longo prazo, como também haveremos de ter pacientes com estadiamento T1 e T2 preponderando o índice das taxas do CM.

As empresas dedicadas em aparelhos radiológicos empenharam-se no decorrer dos últimos 40 anos em desenvolver mamógrafos com melhor qualidade que os iniciais e que ofertassem baixa dose de radiação com padrão de excelência de imagem. Empresas fabricantes de filmes e acessórios radiológicos, também se empenharam na evolução e qualidade de imagem produzindo filmes especiais que proporcionassem um bom contraste de imagem, e que viessem ter segurança nos diagnósticos (KAISER,1993; TABAR,1995; KOBRUNNER,1999; KOPANS,2000).

No decorrer da evolução tecnológica dos mamógrafos, surgiu a radioestereotaxia, que veio possibilitar a localização através de um guia metálico, de lesões não palpáveis, bem como realizar biopsias em lesões milimétricas e de microcalcificações, assim como confirmá-las após o procedimento cirúrgico, objetivando desta forma o esclarecimento histológico dos achados radiológicos (KOPANS, 2000).

Com o advento da era digital, surgiu a MX Digital, porém até o presente momento os trabalhos científicos não evidenciaram superioridade sobre o método convencional, afora a capacidade da duplicação das imagens e o arquivamento delas (VERONESI, 2001; SICKELS, 2002 e 2003)

Deve-se salientar que mesmo sendo a MX, sendo até agora a principal técnica para detecção de carcinoma pré-clínico, ela não está isenta de erros. KOPANS restabeleceu que a taxa de falso-positivo na MX é em torno de 5%, e a de falso-negativo gira em torno de 15% á 20%, especialmente nas mamas densas (KOPANS, 2000).

Em nosso estudo vimos no GT que quatro, ou seja, 8,7% das 46 pacientes não tiveram achados mamográficos característicos, como presença de nódulos espiculados, microcalcificações pleomórficas e agrupadas assim como presença de densidade assimétrica focal.

No GC das 49 pacientes, observamos a não positividade de achados mamográficos em relação à clínica, a ultra-sonografia e ao estudo anatomopatológico em 11 pacientes, ou seja, em 22,5% deste grupo. Em 6 dessas pacientes, ou seja, 12,3% das pacientes do GC, havia a presença de neoplasia maligna, percentual compatível com os descritos por Kopans. Em 5 pacientes deste grupo, que corresponde 10,2% do grupo, havia a presença de neoplasia benigna na análise AP.

Em mamas lipossubstituídas, a exclusão de uma lesão neoplásica é melhor citada. Cerca de 98% das lesões nelas existentes são identificadas (TABAR, 1995; KOPANS, 2000).

Resultado falso-positivo gera ansiedade, uma vez que o estudo de *screening* é voltado para mulheres saudáveis.

No presente estudo é lícito afirmar que não lidamos com diagnóstico de rastreio e sim com o diagnóstico de lesões clinicamente palpáveis. A taxa de falso-negativo encontrada no GC foi inferior, segundo as taxas determinadas pela literatura.

Os achados falso-negativos são devidos essencialmente a:

1 - Técnicas ou metodologias imprecisas;

2 - Erro de interpretação do achado e

3 - Pela alta densidade do tecido mamário, que obscurece imagens nodulares.

Em poucos casos a MX é específica, ela é capaz de sugerir malignidade diante de uma lesão espiculada, tipicamente irregular, fazendo diagnóstico diferencial com cicatriz radial e necrose gordurosa (TABAR, 1995; KOPANS, 2000).

Na visualização de um grupo de microcalcificações pleomórficas e heterodensas nota-se a tendência de malignidade no achado radiológico (TABAR, 1995; KOPANS, 2000).

As vantagens obtidas com a antecipação diagnóstica é fator diretamente proporcional à redução de mortalidade por neoplasia mamária alcançando um percentual de 30% (MS,2002), e uma melhor qualidade de vida pela preservação da mama, o objeto da sexualidade feminina, através da cirurgia conservadora, são todas até o momento atribuídas a mamografia. Pois segundo o trabalho de Dongen e colaboradores lesões pré invasivas são encontradas em 15-20% dos nódulos mamários excisados em uma população submetida a uma triagem mamográfica (DIAS, 1994; SOHN, 2000).

Nos anos 80 surgiu a ultra-sonografia moderna, que passou a aprimorar a sua resolução associado a transdutores de alta frequência, que variavam de 7.5 a 13 MHz. Transdutores esses que eram dedicados a tecido de superfície, obtendo elevados valores de resolução axial, lateral e de contraste, fatores indispensáveis no estudo que possuem baixa diferença de densidade (SOHN, 2000; MARUSSI, 2001)

Passou então a ultra-sonografia a contribuir no diagnóstico mamário que inicialmente esclarecia somente a natureza de um nódulo diferenciando-o entre o seu conteúdo, se cístico, sólido ou misto.

Devido ao desenvolvimento tecnológico, surgiram os ecógrafos que passaram a observar todas as características morfológicas dos nódulos, sendo capaz de ofertarem aos mastologistas um diagnóstico de excelência (SOHN, 2000).

O ultra-som não é reconhecido como método de *screening* e não deve ser realizado com tal finalidade. É sim método de excelência no complemento de uma MX, uma vez que esta não detecta cerca de 10 a 20% dos tumores de mama (SOHN, 2000; BIEDERMANN, 2004).

Carcinomas *in situ*, ou seja, lesões pré-invasivas, não alteram o tecido mamário circunjacentes, e, por conseguinte alterações teciduais não são observadas, destacando assim mais uma vez a importância da MX da detecção das lesões pré-clínicas (KOPANS, 2000; MARUSSI, 2001).

Alterações ductais como Infiltração, distorção e vegetações endoluminais são mais bem descritas e avaliadas pelo ultra-som (SOHN, 2000; MADJAR, 2002).

A realização de um exame semiológico, e a sua associação com dados mamográficos, conduzem um exame ecográfico de forma mais satisfatória (SOHN, 2000; MADJAR, 2002), diminuindo assim as taxas de erro.

Constitui-se o Ultra-som até o momento como o principal método na adjuvância da MX em pacientes com massa palpável e MX normal ou inconclusiva em mamas densa (KOPANS, 2000; SOHN, 2000; ROCHA, 2004).

Segundo VERONESI (2002), todo centro de imagem deveria ter um ultra-som ao lado de um mamógrafo, e quando possível os exames deveriam ser realizados pelo mesmo profissional, a fim de minimizar as taxas de falso negativo e de falso positivo. No presente estudo todos os exames foram realizados pelo pesquisador e no mesmo dia obedecendo a seguinte ordem: mamografia, seguido de ultra-som e seguido de ressonância.

A literatura tem demonstrado na ultra-sonografia valores de sensibilidade em torno de 95%. Quando se associa Ultra-som com mamografia, o valor preditivo negativo gira em torno de 97% (RADIOL BRAS, 2003; HATA, 2004; DELORME, 2004), em pacientes com lesão palpável, sua sensibilidade varia de 81% a 100% (KOPANS, 2000; SOHN, 2000).

STRAVOS teceu nos anos 90, e até hoje estão preconizados alguns critérios para avaliação e classificação de nódulos mamários (STRAVOS, 1995; KOBRUNER, 1999; SOHN, 2000; MADJAR, 2002; ROCHA, 2004).

O desarranjo da arquitetura mamária, a ausência da compressibilidade de um nódulo e a prevalência do eixo vertical em relação ao eixo horizontal são critérios que vieram somar no diagnóstico diferencial de malignidade de um nódulo (SOHN, 2000). Dados esses que utilizamos para diferenciação das lesões benignas e malignas e que foram condizentes com os demais critérios citados por STRAVOS (1995).

Mamas com reliquát cirúrgico ou actínico traduzem também no ultra-som como na MX, a dificuldade de se avaliar lesões mamárias, como a presença de

nódulos pouco precisos, calcificações grosseiras e distorções parênquimatosas (MADJAR, 2002; ROCHA, 2004; LOUVEIRA, 2004).

Estima-se que cerca de 10% a 20% das opacidades não palpáveis e cerca de 80% dos focos de microcalcificações não são identificáveis ao ultra-som (KOPANS, 2000; SOHN, 2000), sendo assim a MX imprescindível para este fim.

Em nosso estudo observou-se uma sobreposição dos achados ecográficos descritos como preditivo de malignidade. Ressalta-se como achado predominante a presença de nódulos, porém a textura hipocóica e os contornos irregulares, estando eles presentes em 100 % dos nódulos malignos.

O estudo por Doppler colorido vem tentando estabelecer alguns critérios de benignidade e malignidade baseado no princípio da angiogênese tumoral (SOHN, 2000; MARUSSI, 2001), associado ao estudo morfológico da lesão.

A angiogênese tumoral é fator determinante do potencial de metastatização do carcinoma. Pode-se então através do estudo da vascularização do tumor primário possibilitar a predição de implantes secundários subseqüentes.

O estudo utilizou as avaliações com Doppler mais como uma ferramenta ilustrativa preditiva de malignidade. Utilizamos o padrão de cores, que refletia o número de vasos comprometidos no nódulo tumoral segundo os critérios de FORMAGE e colaboradores (FORNAGE 1993) e não observamos diferenças muito significativas entre os nódulos. Observamos que nódulos benignos como os fibroadenomas também se mostraram com sinais de fluxo em permeio. COSGROVE e colaboradores (1993) compararam a avaliação subjetiva com critérios quantitativos, a fim de avaliar a presença e extensão da vascularização intra e

peritumoral. Contudo a sobreposição dos dados entre NB e NM, ainda não permitem que sejam utilizados isoladamente, os Doppler no diagnóstico de malignidade (MARUSSI, 2001).

A anatomia patológica confirma no estudo das mamas extirpadas que em 18% das pacientes com câncer de mama, havia lesões satélites, multicêntricas ou multifocais, sem terem sido identificadas nem pela MX como pelo US. Porém a RMM foi capaz de identificá-las.

A ressonância magnética mamária (RMM) foi inicialmente utilizada para estudo de integridade das próteses mamárias, e constitui hoje o melhor método para esse estudo. Porém na última década vem se destacando como um grande aliado no diagnóstico das patologias mamárias tanto por tratar-se de um método de diagnóstico por imagem sem irradiação ionizante, como por oferecer estudo multiplanar, e haver uma boa diferenciação tecidual e uma boa resolução espacial, capaz de diagnosticar lesões ocultas tanto pela clínica como pela mamografia (KAISER, 1992; MELO, 1999; SLANETZ, 2002, FISCHER, 2003, TEIFKE, 2003).

Seu princípio de detecção neoplásica é o da angiogênese, aonde se realiza um estudo dinâmico da captação do produto de contraste no parênquima mamário, fazendo com que as lesões neoplásicas sejam destacadas rapidamente ou não.

Na programação do estudo dinâmico são necessárias seqüências de aquisições rápidas num conjunto de imagens em 4 ou 5 tomadas de 90 segundos. O ponto zero é a fase sem contraste, montando assim o gráfico sinal (%) vs. Tempo (segundos).

É possível fazer através desta análise uma quantificação através das taxas de acumulação (*wash-in*) e de liberação (*wash-out*) do agente de contraste através do tempo (KOBÜRNNER,1999).

Os nódulos malignos usualmente comportam-se captando intensa e precocemente o produto de contraste, seguido de uma fase de *plateau* ou de queda acentuada (*wash out*) (KOBÜRNNER, 1999; FISCHER, 2003).

Observamos assim como a literatura que lesões de comportamento benigno exibem sinais de captação tênue e progressiva do produto de contraste, alcançando acréscimo de sinal no terceiro minuto após a injeção deste, em torno de 40-60%, ou menos acima do ponto inicial (KOBÜRNNER, 1999; FISCHER, 2003).

Em lesões duvidosas (*boderline*), não se devem obter valores com de acréscimo de 100% de sinal no terceiro minuto. Seus valores giram em torno de 80%-90% acima do sinal inicial. Deve-se ter em mente, contudo o poder de heterogeneidade dos tumores, e que seus critérios morfológicos não podem e não devem ser esquecidos.

Entretanto não se deve utilizar no diagnóstico de lesões mamárias pela RMM, apenas este critério (dinâmico), deve-se sim estar ele associado às características morfológicas tumorais usuais, utilizando a escala de FISCHER (2003), como roteiro da classificação dos nódulos.

No presente estudo, pudemos observar valores acima de 100% de acréscimo de sinal nos NM, e de zero a valores acima de 100% de acréscimo de sinal nos NB, em um total de 95 nódulos estudados.

Dos nódulos investigados pertencentes aos dois grupos do estudo (GT e GC), ou seja, NB e NM, apenas cinco dos 95 achados (5,3%) não foram contrastados, e estes correspondiam a achados benignos.

Cerca de 99% das neoplasias invasivas da mama exibem algum realce pós-contraste, enquanto que 30% dos carcinomas *in situ* apresentam realce atípico e 10% a 20% podem demonstrar mínimo ou nenhum realce, limitando desta forma a sensibilidade e especificidade do método na avaliação das neoplasias iniciais (KOBRUNER, 1999; FISCHER, 2003; ACTA RADIOL, 2003; JACOB, 2003).

Multifocalidade e multicêntridade em boa parte dos casos em nossa observação não foram diagnosticadas pelos exames imagiológicos convencionais (MX e US) sendo visto somente pela RMM. Quando detectados pela RMM, fazendo desta forma com que o cirurgião alterasse o seu planejamento cirúrgico.

Pacientes que utilizaram a RMM como método imagiológico adicional tiveram mudanças do planejamento cirúrgico em qualquer vetor (QUART-MRM ou MRM-QUART) em 15-20% dos casos (VERONESI; 2002).

O presente estudo foi capaz de localizar na RMM duas “lesões ocultas” não identificadas tanto pela MX como pelos US.

O estudo de RMM analisa simultaneamente as duas mamas e oferece alta precisão no diagnóstico. O exame é realizado em um aparelho convencional de RM, porém há de ter uma antena dedicada para o seu estudo (KOBRÜNNER, 1999; SCHNALL, 2001).

A combinação de imagens tridimensionais adequadas aos estudos dinâmicos, aliados ao pós-processamento com o mapa paramagnético colorido, observa-se elevação dos índices de sensibilidade e de especificidade (WANGENHEIM, 1996; FISCHER, 2003).

O mapa colorido é citado por alguns autores dizendo que reduz significativamente o tempo de pós-processamento e torna segura a avaliação de lesões suspeitas e de toda a mama, permitindo tanto a avaliação morfológica, quanto da curva e padrão de captação (SCHANALL, 2001; FISCHER, 2003).

A escala de cor usada no presente trabalho foi a de Tália, aonde observamos variações do azul ao vermelho, passando pelo verde e amarelo e seus sub tons.

Quando não existe ao estudo dinâmico um aumento de captação e sinal, podem-se excluir com segurança a existência de um tumor maligno invasivo em torno de 98%-99%.

Persistindo a duvida deve-se associar ao estudo investigativo, punção biopsia (KOBÜRNER, 1999; FISCHER, 2003).

A cadeia ganglionar também pôde ser avaliada pela RMM. Avaliamos tanto a cadeia axilar quanto a mamária interna, que é pouco explorada pelos os outros dois métodos de diagnóstico por imagem. Avaliou-se no estudo que 2 das 46 pacientes do GT, ou seja 4,3 % deste universo, exibiam envolvimento da cadeia mamária interna, e que este achado não havia sido observado pelo US ou MX.

A acurácia da RMM revela-se elevada, porém depende da seleção de pacientes e dos critérios de interpretação das imagens, e nota-se que quando utilizada em conjunto com a MX, fica acima de 95% (HEYWANG, 1999; KOBRUNNER, 1999; FISCHER, 2003).

A sensibilidade da RMM quando vista junto a MX, atinge valores acima de 95%. A especificidade em geral situa-se entre 30% -90%, mantendo a media de 67%, não podendo esquecer de que ela é altamente influenciada pela seleção de pacientes (MELO, 1999; TUMORI, 2002).

Algumas alterações benignas como fibroadenomas, mastopatias proliferativas e inflamações também podem apresentar um aumento significativo da concentração de contraste (KOBRUNNER, 1999; SCHNALL, 2001; FISCHER, 2003), e quando estas não foram detectadas por outros métodos podem levar as pacientes a biopsias desnecessárias podendo comprometer a credibilidade do método.

Foi-nos possível avaliar e dissociar, no presente estudo, os achados de fibrose e tumor, porém observamos em uma paciente, sinal de captação macular na mama contra lateral a uma mama comprometida por lesão neoplásica, fazendo-nos suspeitar de comprometimento bilateral. A biopsia foi sugerida ao cirurgião, e o achado no estudo AP, foi correspondente a área de adenose.

O Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), junto ao ACR preconizou em 2003 que ao final dos laudos tanto da mamografia, quanto os do ultra-som e os da ressonância, a conclusão estivesse conforme os critérios do BI-RADS® (Breast

Imaging Reporting and Date System). Utilizamos no presente estudo a classificação BI-RADS[®] ao final de cada laudo imaginológico, seja ele de MX, US ou RMM.

O CBR, através de programas de controle de qualidade vem tentando aprimorar o padrão de excelência das clínicas, controlando o seu parque tecnológico e os profissionais que as compõem tentando minimizar os erros técnico-metodológicos tendo como resultado o selo de qualidade.

DIFICULDADES ENCONTRADAS: Sabemos ser o CM um grande obstáculo por si só para o acesso da paciente em busca de “cura”. Pois existe na mulher a fase da negação, o medo da mutilação. Muitas das pacientes eram pessoas de pouca instrução, morando no interior, tendo assim muitas dificuldades como a de comunicação e a de deslocamento.

Algumas das pacientes mudaram de instituição no percurso do tratamento, ou fizeram à terapêutica em um serviço que não a unidade indicada pelo estudo ou quando o ambulatório de oncologia clínica não dispunha do serviço de cirurgia anexo. Tivemos a dificuldade nestes casos ao acesso da peça cirúrgica e de enviá-las ao patologista, pois alguns serviços não tinham serviço de anatomopatológica integrados. Também contamos com a cirurgia em horário que não havia patologistas de plantão. Havia inicialmente a intenção de mensurar o tumor em “peça fresca”, porém estes obstáculos fizeram-nos optar pela peça formolizada, lembrando que o percentual de desidratação gira em torno de 10 %, confirmado em nossos achados.

Contamos também com algumas pacientes que se achavam curadas, quando observavam resposta terapêutica satisfatória (total?), temendo a cirurgia, abandonavam o tratamento, como no caso da Sra. OAS que aos 63 anos preferiu casar após sentir-se “curada”, postergando assim o prazo ideal para a cirurgia.

Vimos que quanto à localização e quanto à taxa de resposta terapêutica, o presente estudo obteve dados que são compatíveis com a literatura (VERONESI, 2002).

Uma nova proposta vem se tornando verdade dentro da oncologia clínica, que é a utilização da quimioterapia primária plena, ou seja, utilizando-se todo o esquema possível comprovando o “*down stage*” tumoral.

O diagnóstico precoce ainda é uma realidade distante, a falta de acesso a centros especializados é uma realidade, a negação da doença e o medo da mutilação são fatores que retardam também a busca do tratamento, os problemas sócio-econômicos são muitos.

No presente trabalho observou-se que a RMM na fase pré-operatória desempenhou importante papel, demonstrando detalhadamente a relação do tumor com as estruturas circunvizinhas, o comprometimento com a musculatura adjacente, a presença ou não de lesão multifocal e/ou multicêntricas.

Na pesquisa de “Câncer oculto” foi capaz de detectar as ditas lesões “ocultas”, ofertando a estas pacientes, cirurgias conservadora em vez de mastectomia radical.

Apesar de a RMM apresentar baixa especificidade na detecção do câncer de mama, ela possui maior acurácia do que a mamografia e o ultra-som em avaliar o tamanho e as características do tumor.

A sensibilidade da RMM, na detecção das lesões mamárias, girou em torno de 98%, não avaliando somente no presente estudo dois fibroadenomas (2,1%), mantendo concordância com os dados da literatura (KOBRUNNER, 1999; FISCHER, 2003) que citam uma média de 88-100%.

Sua concordância no grupo com QT-NEO (GT) com a mensuração macroscópica, variando em torno de 10% da lesão neoplásica girou em torno de 50%.

Maximizou os valores em 13 pacientes, ou seja, em 28,3%, e subestimou-os em 10 pacientes, ou seja, em 21,7%.

Sua sensibilidade no grupo controle (GC) a concordância da mensuração da lesão neoplásica, variando em torno de 10%, girou em torno 51%, valor correspondente a 25 pacientes.

Maximizou os valores em 15 pacientes, que representavam 30,6% e subestimou-os em 18,4%, o correspondente a 9 pacientes.

Porém no teste de correlação de Spearman, a concordância da RMM quando relacionada ao GT foi de 70,2% e do GC de 72,2%.

Em cinco das 49 pacientes do GC, ou seja, 10,2% delas, não foram observados sinais de captação e estas correspondiam a lesões benignas como visto em alguns fibroadenomas.

Observou-se na macroscopia alterações fibróticas, por muitas vezes bem acentuada, em pacientes que utilizaram quimioterapia primária. Talvez este possa ser um dos fatores em que a RMM tenha subestimado os valores encontrados na macroscopia, uma vez que só se tem captação em área vascularizada e não na área fibrosada. Observou-se também a incapacidade da dissociação entre lesões multifocais, que estivessem coalescentes, tomando-as como um bloco mensurável e não dissociável.

A ultra-sonografia (US) mostrou-se como método de boa sensibilidade, já sabido e estabelecido por relato de muitos trabalhos, de fácil aplicabilidade e bastante útil no diagnóstico do câncer mamário.

Capaz de avaliar mamas densas melhor que a mamografia, a capacidade de diferenciar lesões císticas de sólidas é de grande valia, porém pode haver alguma dificuldade no diagnóstico diferencial entre lesões sólidas benignas e malignas, em virtude da sobreposição de alguns achados de fibroadenomas e carcinomas.

Sua concordância em relação dos achados macroscópicos no grupo com QT-NEO (GT), da lesão neoplásica, girou em torno de 37%, variando em torno de 10%, equivalente a 17 pacientes.

Maximizou os valores em 11 pacientes, 23,9%, e subestimou-os em 19 pacientes, variando em torno de 10%, que corresponde a 39,1%.

A concordância dos US no grupo controle (GC) com a macroscopia da lesão neoplásica girou em torno de 38,7%, variando em torno de 10%, ou seja, em 19 pacientes.

Porém no teste de correlação de *Spearman*, a concordância dos US, quando relacionada ao GT foi de 62,8% e do GC de 70,2%.

A mamografia (MX) é o método de escolha fundamental para o diagnóstico do câncer de mama e o mais utilizado. No entanto, apresenta-se com baixa especificidade.

Sua concordância em relação dos achados macroscópicos no grupo com QT-NEO (GT), com a avaliação AP da lesão neoplásica, girou em torno de 22,4% , variando em torno de 10%, que equivale a 11 pacientes.

Maximizou os valores em 19 pacientes (38,8%), e subestimou-os em valores iguais (38,8%), com a variação em torno de 10%,.

A concordância da MX em relação aos achados macroscópicos no grupo controle (GC), da lesão neoplásica, girou em torno 17 pacientes, que correspondia a 37%, numa variação em torno de 10%.

Maximizou os valores em 23,9% (11), e subestimou-os em 18 pacientes, 39,1%.

O valor preditivo positivo da mamografia é variável, mas valores compreendidos entre 10% e 50% são descritos (DIAS, 1994; KOPANS, 2000).

Porém no teste de correlação de *Spearman*, a concordância da MX quando relacionada ao GT foi de 41,9% e do GC de 41,2%.

O benefício da mamografia não se restringe, porém, a redução da mortalidade. Pois a detecção de lesões subclínicas permite que as intervenções

cirúrgicas sejam mais limitadas, menos agressivas e mutilantes, com melhores resultados cosméticos, social e psíquico.

Estes baixos valores sugerem que, apesar do exame mamográfico ser altamente efetivo como “screening”, existe casos de pacientes que ela não realiza o diagnóstico, sendo necessário a complementação da investigação com outros métodos de imagem.

Sabemos ser o câncer de mama ainda um grande problema de saúde publica, tanto de ordem local, quanto de ordem mundial.

A descoberta da neoplasia em fase subclínica é na atualidade a grande vantagem nesta guerra, pela vida. Vida esta que deve ser vivida na integra sem grandes mutilações, pois a mutilação psíquica é imensurável tornando-se insuportável, quando somada a física.

A proposta da cirurgia conservadora, tão bem elaborada por Veronesi, deve mediante as estratégias clínicas e imaginológicas confiáveis, ser defendida. Quando na sua impossibilidade, deve-se ofertar a técnica de substituição glandular como sugerida por Menke, em vez da terminologia de mastectomia. Termo este tão agressivo a mulher junto a sua sexualidade, pois sugere mutilação.

O câncer de mama é um problema de saúde publica, bem sabemos e tentar rastrear as lesões sub-clínicas é estar na vantagem nesta guerrilha, pois devemos antes de tudo educar, educando ensinado que é na prevenção que podemos vencer. Tecer programa educativo tanto para o publico, como para a classe medica. Instituir mamografia de base e de rotina segundo o preconizado pelo CBR. Equiparmos pólos municipais aonde o programa de saúde da família possa

drenar as pacientes, pleiteando um programa de controle de qualidade junto ao CBR, haja vista que é ainda bem mais barato do que postergarmos o diagnóstico. O custo de uma mamografia para o SUS é em torno de \$36,00. Infelizmente encontramos no nosso meio um percentual elevado de neoplasia avançada, aonde o custo do tratamento variava na moeda corrente entre \$23.275 para o estágio I, à \$36.340, podendo chegar a mais de \$100.000 para o estágio IV em 2004 (MS, 2004).

A ciência é veloz, os conceitos são mutáveis, por conseguinte, alguns tópicos exigem reflexão, outra atualização. Este trabalho objetivou despertar curiosidades neste terreno tão polêmico e inseguro que constitui o diagnóstico e a terapêutica do câncer de mama, dando especial atenção ao campo do diagnóstico por imagem, que vem em constante evolução e desenvolvimento tecnológico, repercutindo em condutas terapêuticas menos agressivas.

CONCLUSÃO

8. CONCLUSÃO

A ressonância magnética (RMM) é um importante aliado na avaliação do câncer de mama, mostrando-se com valores concordantes em relação ao estudo anatomopatológico (padrão ouro) em torno de 0,71.

A RMM foi capaz de detectar lesões multifocais, multicêntricas, assim como lesões ocultas, não diagnosticadas pelos demais métodos, US ou MX, uma vez que as curvas do estudo dinâmico e o mapa colorido (escala de tálio) foram importantes na mensuração da intensidade de sinal no estudo contrastado da RMM.

A ultra-sonografia (US) é um importante método diagnóstico na avaliação do câncer de mama, mostrando-se com valores concordantes em relação ao estudo anatomopatológico (padrão ouro) em torno de 0,65.

A ultra-sonografia (US) é método de excelência como adjuvante da MX no diagnóstico do CM, em especial nas mamas com predomínio do padrão fibroglandular (densas), merecendo cuidado nos seus resultados uma vez que é um método operador dependente, entretanto o Doppler colorido não se mostrou específico no padrão de caracterização dos nódulos (benignos e malignos).

A mamografia (MX) apesar de ser o método de maior utilização da clínica, mostrou-se com valores de correlação não satisfatórios quando comparados com os demais métodos diagnósticos.

Dos esquemas antiblásticos o FAC/FEC, dentre os utilizados, foi o que ofereceu melhor resposta clínica, entretanto as condutas cirúrgicas mantiveram-se ainda, radicais. Somente 4,2% das cirurgias foram alteradas para condutas

conservadoras uma vez que a proposta de cirurgia conservadora apos quimioterapia neoadjuvante em tumores localmente avançados ainda tece seus primeiros trabalhos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Baseado na experiência vivida neste trabalho sugerimos a prática de campanhas nas comunidades, médicas e populacionais, fazendo com que haja conscientização sobre a problemática do CM, orientando as pacientes ao exame radiológico de rotina, conscientizando-as que o diagnóstico precoce é a melhor arma contra o CM.

Mamografia é o método de eleição para o rastreamento populacional, uma vez que é o único método capaz de visualizar microcalcificações, achados que podem predizer lesões pré-clínicas.

O sistema BI-RADS[®] adotado pelo CBR, hoje utilizado não só na MX, mas também nos US e na RMM, facilitou a linguagem entre observadores e mastologistas.

Elaborar meios de conscientização entre os ginecologistas sobre as condutas determinadas pelo BI-RADS[®], orientando assim suas pacientes para os procedimentos indicados.

Utilizar sempre que possível e com critérios, os métodos de diagnóstico por imagens disponíveis, objetivando assim cirurgias mais conservadoras, tendo em vista que economizar tostões é gastar toda uma vida.

Os resultados anatomopatológico dos nódulos mamários podem sofrer alterações, majoradas, nos seus diâmetros pelas fibroses pós QT.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALTON, J., et al., Chemotherapy-related amenorrhea (CRA) in breast cancer survivors: impact of taxanes on ovarian function, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

ÁLVARES, B.R., et al., O uso da ressonância magnética na investigação do câncer de mama, **Radiol Brás**, 2003; 36 (6): 373-378.

AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY (ACR). **Breast Imaging and Reporting Data System**, 2003.

ARPINO, G., et al., Estrogen receptor positive (ER+), molecular mechanisms and clinical implications, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

BARTH, **Atlas de Patologia de La Glandula Mamária**, 2^a edição 1991, Panamericana Argentina.

BASEGIO, D.L., **Cancer de mama**, Revinter 1999

BASSET et al., **Doenças da Mama – Diagnóstico e Tratamento**, Revinter. 1997

BELEMBAGO, E., et al., Neoadjuvante chemotherapy in 126 operable breast cancer. *Eur. J. Cancer*, v.28^a, n. 4/5, p.896-900, apr/may 1992.

BIEDERMANN, K.J., et. al., **Practical aspects of breast ultrasound**. Schweiz Rundsch Med Prax. 2004 Apr.

BLAMEY, R.W., et al., The frequency of breast cancer screening results of a randomised trial, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

BLAND, K., **The Breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases**. W.B. Saunders, 1991.

BODINI M., et. al., Magnetic resonance imaging in comparison to clinical palpation in assessing the response of breast cancer to epirubicin primary chemotherapy. **Breast Cancer Res Treat**. 2004 Jun.

BOLAND, G.P., et al, Non-axillary regional nodal recurrence after breast cancer surgery, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

BONADOBA, G., et al., Informacion reciente del Instituto de los Tumores de Milan acerca del tratamiento adjuvante y neoadjuvante em el cancer de mama de alto riesgo. **Eur School Oncol.**, v. 3, n.1,p.104-108, may 1994.

BONADONNA, G., et al., Preoperative chemotherapy in operable breast cancer. **Lancet**, v.341, n.5, p.1485, june 1993.

BONARDI, S., et al., Role of sentinel lymph node mapping in human breast cancer after primary chemotherapy, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

BOYD, N.F., Mammographic density and breast cancer risk, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

BRADBURY, A.R., et al., Breast MRI surveillance in women at high risk for breast cancer. **27th San Antonio Symposium**, 2004.

BREM, R.F., et al., Detection of occult breast cancer using scintimammography with a high-resolution, breast-specific gamma camera in women at high-risk for breast cancer, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

CABIOGLU, N., et al., Intraoperative margin assessment in breast-conserving surgery, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

CARDENOSA G., **Breast Imaging Companion**, 1997, Lippincott–Raven.

CARMON, M., et al., Internal mammary sentinel lymph node biopsy, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

CHALA, L.F., et al., ACR BI-RADS na Ultra-sonografia, **Radiol Bras** 2004;37(2):III-IV.

CHALA, L.F., Ultra-sonografia na diferenciação entre nódulos mamários benignos e malignos: Determinação de nódulos provavelmente benignos e avaliação do impacto na redução do número de biópsias, **Radiol Brás** 2004;37(2)114.

CONTRACTOR, K., et al., Reduction in the number of sentinel lymph node biopsy by preoperative ultrasound of the axilla in breast cancer, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

COSCOGROVE, D. et al., **Radiology**, 176:175-180, 1990.

COSTANTINI M., et al., MRI in phyllodes tumor of the breast. Case reports. **Rays**. 2002 Oct-Dec.

CROWE, J.P., et al., A compararion between MRI and pathologic tumor measurement, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

DADIANI M., et al., High-resolution magnetic resonance imaging of disparities in the transcapillary transfer rates in orthotopically inoculated invasive breast tumors. **Cancer Res**. 2004 May.

DECLARACION DE HELSINK- Recomendaciones para guiar los médicos em la investigación biomédica em seres humanos. **Bol.Of. Sanit.Panam.**,108(5-6):626-37,1990.

DELORME S., et al., Breast cancer Sonography and magnetic resonance mammography, **Radiologe**. 2004 Jun.

DERSHAW, D., **Mama -Radiologia Intervencionista** – Revinter.

DIAB, S., Similar incidence of subsequent invasive ipsilateral and contralateral breast cancer in patients with lobular carcinoma in situ, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

DRONKERS, D., et al., **Mamografia prática** – Revinter.2000.

DUERAN, A., et al., Sonography of the axilla can reduce the false-negative-rate in sentinel node biopsy, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

EASTON D., et al., The contribution of inherited predisposition to cancer incidence. **Cancer Surv.** 1990; 9:395.

EGAN, R. **Breast imaging: Diagnosis and morphology of breast diseases**. WB. Saunders, 1988.

EGAN, R., et. al., Intramammary calcifications without an associate mass in benign or malignant diseases. **Radiology**, 137:1, 1980.

EULER, U., et al., Accuracy of clinical examination in prediction of response to primary systemic chemotherapy in locally advanced breast cancer, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

FERNÁNDEZ-MORALES, L.A., et al., Magnetic resonance imaging and scintimammography with 99mTc-MIBI in predicting pathological response in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

FERREIRA, A. et. Al., Contribuição da US abdominal no segmento de pacientes pós-tratamento de Câncer mamário. Ver. **Radiologia Brasileira** Vol. 35 nº 6 nov/dez 2002.

FISCHER, U., **Practical MR Mammography**. Thieme, 2003

FLICKINGER, F.W., Allison JD, Sherry E et al. Differentiation of benign from malignant breast masses by dynamic time-intensity of contrast-enhanced MRI. Book of Abstracts. **Berkeley: Society of Magnetic Resonance** Publ. 1992:955.

FOROUHI, P., et. al., Ultrasonography as a method of measuring breast tumor size and monitoring response to primary systemic treatment. **Br. J. SURG.**, V. 81. N.2,P.223-225, 1994.

GARDIN, G., et. al., Relationship of variations in tumor cell kinetics induced by primary chemotherapy to tumor regression and prognosis in locally advanced breast cancer. **Breast Cancer Res. Treat.**, v.32, n.3, p. 311-318, jan. 1994.

GIBBS, P., et. al., Differentiation of benign and malignant sub-1 cm breast lesions using dynamic contrast enhanced MRI. **Breast**, 2004 Apr.Godinho, E.R., Rastreamento do Câncer de mama: Aspectos Relacionados ao Médico, **Radiol Brás** 2004;37(2):91-99.

GOLDHIRSCH A. European Institute of Oncology, Breast Cancer in young women: what's different and what should we do about it?, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

GOLSHAN, et al., Prediction of breast cancer size by ultrasound, mammography and core biopsy, **The Breast** (2004) 13, 265-271.

GONÇALVES, P.H.B., et al., Correlation of clinical and pathological response after preoperative chemotherapy in breast cancer. **27th San Antonio Symposium**, 2004.

GORDON, F.S., et al., Proceedings of the Consensus Conference on Neoadjuvant Chemotherapy in Carcinoma of the Breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania, 2004 American Cancer Society, DOI 10.1002/cncr.20298, Published online 12 May 2004 in Wiley InterScience, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

GRAMMATICOS PC. Evaluation of nuclear medicine tests for the diagnosis breast carcinoma. **Nucl Med Rev Cent East Eur**, 2002.

GRANAI, A.V., et al., Trips and trucks in radioguided surgery of clinically occult breast lesions, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

GULLO, G., et al., Evidence that durable complete remissions (DCR) of metastatic breast cancer (MBC) following high-dose chemotherapy (HDC) are not artefacts of selection by response: mature results of the International Breast Cancer Dose Intensity Randomised and Pilot Studies (IBDIS-I), **27th San Antonio Symposium**, 2004.

HADINGER, R., et al., Counseling of breast cancer patients at primary by breast cancer survivors: experiences with a pilot project, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

HARVEY, J.A., et al., Histologic findings in mammographically dense breast tissue from postmenopausal women using and not using hormone replacement therapy, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

HATA, T., et al., Magnetic resonance imaging for preoperative evaluation of breast cancer: a comparative study with mammography and ultrasonography, **J Am Surg**, 2004 Feb.

HAYWARD, J.L., et al., Assessment of response to therapy in advanced breast cancer: a project of the Programme on Clinical Oncology of the International Union Against Cancer, Geneva, Switzerland. **Cancer**, 39:1289-94, 1977.

HELVIE, M.A., et al., Mammographic screening of TRAM flap breast reconstructions for detection of nonpalpable recurrent cancer. **Radiology**. 2002 Jul.

HEYWANG-KÖBRUNNER, S.H., Diagnosis of Breast Cancer with MR-review after 1250 patient examinations. **Electromedica**. 1993:61:43.

HEYWANG-KÖBRUNNER, S.H., **Contrast-Enhanced MRI of the Breast.** Kärger/Schering. Basel, 1990.

HEYWANG, SH, et al., Permanetter W. MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations. **Radiology** 1989: 171:95-103.

HLAWATSCH A, et. al., Preoperative assessment of breast cancer: sonography versus MR imaging, **AJR Am Roentgenol.** 2002 Dec.

HOGBEN, K.F., et al., Screen detected lobular carcinoma in situ-307 cases within the UK National Health Service Breast Screening programme, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

HORTOBAGYI, G.N et al., **Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer.** In: Harris, J. et al., 2^{ed.}, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000. p.645-60.

HRUNG J.M., et al., Accuracy of MR Imaging in the work-up of suspicious breast lesions: a diagnostic meta-analysis. **Acad Radiol** 1999;6;387-97.

HUWER, S., et al., MAMMA-LYZER: Na Approach for Automatic Detection of Breast Cancer by Analyzing Contrast-Enhanced MRI-Mamographs. AIM-96 –**Symposium on Artificial Intelligence in Medicine.** Stanford University, March, 1996.

JACOBS, M.A., et al., Benign and malignant breast lesions: diagnosis with multiparametric MR imaging, **Radiology.** 2003 Oct.

JMOR, S., et al., Breast câncer in women aged 35 and under: prognosis and survival. **J R Coll Surg Edinb.** 2002 Oct.

KAISER, W.A., MRM promises earlier breast cancer diagnosis. **Diagn Imaging.** 1992;11:44.

KAISER, et al., **Moderne Diagnostik der Mamma.** Geburts- u. Frauenheilkunde, pp.1-14, 1993.

KEMP, C., et al., **Lesões não palpáveis da mama- Diagnóstico e Tratamento,** Revinter 2003.

KIM, S.J, Carcinomas Focais á Ressonância Magnética: Avaliação por BI-RADS e suas características de realce e avaliação da sua reprodutibilidade, **Tese (Doutorado), USP,** 2002.

KINOSHITA, T., et al., Sentinel Lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

KLEIN, K., et al., Physician's role in assessing breast câncer risks: immediate impact of an educational session, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

KOBRÜNNER, S.H., **Mama Diagnóstico por Imagem** 1999, Revinter.

KOPANS, et al. **Imagem da mama** 2ª edição 2000 Revinter.

KRAFT, M.L.P., Fatores associados com a resposta á quimioterapia neo-adjuvante em mulheres com carcinoma mamário localmente avançado, **Tese (doutorado) Unicamp** 2001.

KUHL, C.K., et al., Comparative study of diagnostic accuracy of dynamic MR mammography at 0, 5 T versus 1, S T. In:**Proceedings of the 11th annual meeting of the European Society of Magnetic Resonance in Medicine and Biology**. Vienna; 1994:122.

KUNOS, C., et al., Local recurrence rates following breast conservation surgery achieving greater than two millimeter tumor-free margins: implications for local and regional lymph node recurrences, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

LEE, J.M., et al., MRI before reexcision surgery in patients with breast câncer. **AJR Am J Roentgenol**. 2004 Feb.

LEWIS, J.S., et al., Estrogen induces apoptosis in a breast cancer cell model resistant to estrogen withdrawal through induction of p53 and causes complete tumor regression in vivo, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

LIBERMAN, L., Breast Magnetic Resonance Imaging: Technique, Interpretation, Uses and Biopsy, **ASCO** 2004.1092-9118/04/50-56.

LOUVEIRA, M.H., et al., Avaliação da eficácia da ultra-sonografia na diferenciação de nódulos mamários benignos de malignos; **Rev Imagem** 2004;26(2):87-98.

LU, H.H., et al., Lumpectomy clips: boon for planing radiation therapy, bane for MR imaging of the breast, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

MADIAR, H. T., **Ultrassonografia da Mama** Revinter 2002.

MANSEL, R.E., et al., Sentinel node biopsy versus standard axillary treatment: results of the randomized multicenter UK ALMANAC trial, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

MARTINCICH, L., et. al., Role of Magnetic Resonance Imaging in the prediction of tumor response in patients with locally advanced breast cancer receiving neoadjuvant chemo-therapy, **Radiol Med**, 2003 Jul-Aug.

MARUSSI, E.F., Análise a morfologia ultra-sonográfica aliada á color dopplervelocimetria na previsão do diagnóstico histopatológico dos nódulos sólidos da mama, **Tese (doutorado) Unicamp** 2001.

MELO, A.L., Contribuições da RM no estudo das lesões indeterminadas pela Mamografia, **Radiol Bras**. 1999; 32: 140.

MENKE, C.H., et al, **Rotinas em Mastologia** – Artemed 2000.

MERTENS, W.C., et. al, Contralateral breast cancer: factors associated with stage and size at presentation. **Breast J.** 2004 Jul-Aug.

METCALFE, K., et al, Contralateral breast câncer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. **J Clin Oncol.** 2004 Jun.

MINISTÉRIO DA SAÚDE – **INCA**, Diagnóstico Histopatológico e Citopatológico das lesões de mama, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Viva mulher-Programa Nacional de Controle do Câncer do colo do Útero e de Mama: **INCA (Instituto Nacional de Câncer)**, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Câncer no Brasil**, 2005.

MIRANDA, T.C., Avaliação de queixa principal em ambulatório de mastologia na cidade de Niterói, Rio de Janeiro, **Rev Lat Mastologia** vol 5 (2004) n1- 9-12.

MONNIER, J.P., et al., **Diagnóstico Radiológico**, 5ª Edição, Edit. Medsi, 1996.

MONTERO, A.J., et al., Long-term survival benefit of anthracycline-containing adjuvant chemotherapy in breast cancer patients with ten or more positive lymph nodes: a multi-institutional retrospective study, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

NAKAMURA, S., et. al., Efficacy of 3D-MR mammography for breast conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. **Breast Cancer.** 2002.

NAKAYAMA, S., et. al., Three-dimensional volumetric interpolated breath-hold magnetic resonance imaging for the diagnosis of breast tumors. **Nippon Rinsho.** 2004 Apr.

NAVA, D., A utilização da ressonância magnética no rastreamento da mama contralateral em pacientes em diagnóstico de câncer de mama recente: Resultados preliminares, **Rev Imagem** 2004; 26(1):58.

NAVA, D., Lesões císticas da mama: Correlação sonográfico-patológica; **Rev Imagem** 2004; 26(2): 132.

NEVEN, P., et al., Predicting axillary lymph node status in women with a pT1 breast cancer, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

O'REILLY, S., et al., DNA flow cytometry and response to preoperative chemotherapy for primary breast cancer. **Eur. J. Cancer**, v. 28, n.2/3, p. 681-683, feb/mar. 1992.

PAIK, S., et al., Risk classification of breast cancer patients by the Recurrence Score assay: comparison to guidelines based on patient age, tumor size, and tumor grade, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

PAULINELLI, et al., Influência da idade das pacientes e do tamanho do tumor na interpretação das características ultra-sonográficas dos nódulos sólidos da mama, **Rev Lat Mastologia** vol.5(2004) n1-32-38.

PETERS, M. V., Treatment "local" of the breast cancer *Surg. Clin.North. Am.*, v.64, n.6, p. 1219-1222, dec.1984
Pierquim, B., et al., Conservative treatment for breast cancer. Long-term results (15 years). **Radiother. Oncol.**, v. 20, p. 16-23, 1991.

RADIOL BRAS 2001; 34. Avaliação, pela RM, da resposta quimioterapia neoadjuvante no Câncer de mama localmente avançado. **Rêgo**, Salete J.F.

RADIOL BRAS 2003; 36 (**suplemento**): 18 – 22.

RASBRIIDGE, S., et al.,. The effects of chemotherapy on morphology, cellular proliferation, apoptosis and oncoprotein expression im primary breast cancer. **Br. J. Cancer**, v. 70, n.2, p. 335-341, aug 1994.

RINGASH, J, et al., Accuracy of ultrasound in localization of breast boost field. **Radiother Oncol.** 2004 Jul.

ROBBINS, C., **Patologia estrutural e funcional** 2000, Ed. Guanabara Koogan.

ROCHA, D.C., et al., **Atlas de Imagem da Mama.** 2ª ed., 2004, Ed.Revinter.

ROSEN, E.L., et. al., Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. **AJR Am J Roentgenol.** 2003 Nov.

ROSEN, P.P., **Rosen's Breast Pathology.** 2a.ed., 2001.Lippincott Williams & Wilkins.

RUSSU, V., et al., Magnetic resonance imaging (MRI) in assesment of tumor-size after primary systemic therapy in lobular and ductal type of locally advanced breast cancer (LABC), **27th San Antonio Symposium**, 2004.

SANGUINETTI, F.A., Sentido antropológico y cultural de la mama a través de las civilizaciones In: **Uriburu, J. V. La mama** 2. Ed Buenos Aires: Lopez, 1977, v.1, p.3-25.

SBP, Sociedade Brasileira de Patologia, **Manual de padronização de Laudos Histopatológicos**, 2 ed, Reichmann & Affonso editores, 2002.

SCHAAPVELD, M., et. al., Variability in axillary lymph node dissection for breast cancer. **J Surg Oncol.** 2004 Jul.

SCHNALL, M.D., OREL S, MUENZ L. Analysis of time intensity curves forenhancing breast lesions. In: **Proceedings of the annual meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine**, Berkeley, California; 1993:120.

SCHNALL, M.D., **Magnetic Ressonance Imaging**, Saunder, VOL9, 2001.

SCHWARTZ, G.F., et al., **Proceedings of the Consensus Conference on Neoadjuvant Chemotherapy in Carcinoma of the Breast**, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania, American Cancer Society-2004.

SHTERN, F., Digital mammography and related technologies: A perspective from the National Câncer Instituto. **Radiology**, 183:629, 1992.

SICKLES, E.A., Current status of digital mammography. **Senology. Excerpta/ Medica**, 1992.

SLANETZ, P.J., et al., Occult contralateral breast carcinoma incidentally detected by breast magnetic resonance imaging. **Breast J.** 2002 May-Jun.

SOHN, C., et al., **Ultra-sonografia da Mama**, Revinter 2000.

SONTAG, S. **A Doença Como Metáfora**, Rio de Janeiro, Ed. Graal, 1994.

STOLL, B.A., Defining breast cancer prevention. In: **Stoll BA**, ed. Approaches to breast cancer prevention. London: Kluwer; 1991.

TABÁR, L., et al., **Teaching Atlas of Mamography**, 1995 George Thieme Verlag.

TAI, P., et al., Long-term survival for inflammatory breast cancer, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

TEIFKE, A., et al., Outcome analysis and rational management of enhancing lesions incidentally detected on contrast-enhanced MRI of the breast. **AJR Am J Roentgenol.** 2003 Sep.

TIO, J., et al., **Sentinel lymph node biopsy after primary systemic therapy of locally advanced breast cancer.**

TURETSCHKE, K., et al., Tumor microvascular changes in antiangiogenic treatment: assessment by magnetic resonance contrast media of different molecular weights. **J Magn Reson Imaging.** 2004 Jul.

VAN DE VELDE, C.J.H., Preoperative Chemotherapy in operable breast cancer. **Drugs**, v. 45, supl.2.31-37, 1993.

VERKOOIJEN, H.M., et al., Occurrence of synchronous or metachronous bilateral breast cancer does not affect survival: results of a population-based study, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

VERONESI, U., et al., Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast. **Ann. Surg**, v. 222, n.5, p. 612-618, nov. 1995.

VERONESI, U., et al., **Mastologia Oncológica**, Medsi 2002.

VLASTOS, G., et al., MRI-guided cryotherapy as a treatment option for early breast cancer: preliminary results, **27th San Antonio Symposium**, 2004.

WANGENHEIM, A., Detecção automatizada do Câncer de Seio em RM. **Dissertação, Universität Kaiserslautern**, 1996.

WANGENHEIM, A., Wissensbasierte Bildanalyse in der Medizin. **DISKI** 147, 360 pp, Infix Verlag, Bonn, 1997.

WARNER E. SUNNYBROOK & WOMENS COLLEGE HEALTH SCIENCES CENTRE, Toronto, ON, Canada, MRI screening for high risk patients, Breast Cancer Research, ME, Edicion Special Issue **27th San Antonio Symposium**, 2004.

WARREN, R.M., Can breast MRI help in the management of women with breast cancer treated by neoadjuvant chemotherapy? **Br J Cancer**. 2004 Apr.

WEIL, M., et al., Neoadjuvant chemotherapy. J. Exp.Clin. **Hematol.**, v.33, n.4, p. 279-280, 1991.

WESTBROOK, C., **Ressonância Magnética Prática**, ed. Guanabara Koogan 2000.

YASBECH, C.F., Comparação de Mamografias Obtidas entre um ou dois anos antes do exame atual; **Rev Imagem** 2004;26(1):30.

ANEXOS

ANEXO I

RELATÓRIO DE CONSENTIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

Estou realizando como aluna especial no doutorado de Farmacologia, uma pesquisa com a finalidade de obter o título de doutor . O objetivo deste trabalho é avaliar a resposta da quimioterapia no tumor da mama, indicando qual o melhor método de exame de imagem, se Ultrassom, Mamografia ou Ressonância de mama. Esta pesquisa poderá ser útil para termos um melhor estudo do tumor durante a quimioterapia, oferecendo um melhor planejamento da cirurgia.

Realizaremos o trabalho em duas etapas, uma antes da quimioterapia (QT) e outra após a terceira série da (QT). Em cada etapa faremos os seguintes exames Ultrassonografia, Mamografia e Ressonância. Os exames serão repetidos rotineiramente na mama em tratamento, eventualmente se o médico clínico requisitar, realizaremos a repetição dos exames após a QT em ambas as mamas.

È necessário esclarecer que: 1. A sua participação na pesquisa deverá ser de livre e espontânea vontade. 2. Ao participar da pesquisa, devemos esclarecer que os riscos de radiação e de reações alérgicas ao contraste da ressonância são mínimos, praticamente desprezíveis. 3. A sua identificação será mantida em segredo. 4. Você poderá desistir de participar, a qualquer momento, sem qualquer prejuízo de sua assistência. 5. Será permitido o acesso às informações sobre procedimento relacionados à pesquisa.

6. Somente após devidamente esclarecida e Ter entendido o que foi explicado, deverá assinar este documento, caracterizando a sua autorização para participar da pesquisa.

Em caso de dúvida, poderá comunicar-se com o pesquisador, que reside na rua Miranda Lesão, nº 510, Dunas, papicu, Fortaleza, CE. CEP 60183-630 Fone: 3234-3232 / 3234-7788.

O comitê de Ética em Pesquisa encontra-se disponível para reclamações pertinentes à pesquisa pelo telefone 3288-8338.

Fortaleza, 16 de fevereiro de 2003

Assinatura do sujeito da pesquisa

Assinatura do responsável legal (se menor de idade)

DRA. SILVANA PINHEIRO DE OLIVEIRA

ANEXO II

ANÁLISE BIDIMENSIONAL(cm²) DO GRUPO TRATAMENTO

Correlations

			US2	MX2	M2	PATOLOG
Spearman's rho	US2	Correlation Coefficient	1.000	.557(**)	.741(**)	.628(**)
		Sig. (2-tailed)	.	.000	.000	.000
		N	46	46	6	46
	MX2	Correlation Coefficient	.557(**)	1.000	.582(**)	.419(**)
		Sig. (2-tailed)	.000	.	.000	.004
		N	46	46	6	46
	RM2	Correlation Coefficient	.741(**)	.582(**)	.000	.702(**)
		Sig. (2-tailed)	.000	.000	.	.000
		N	46	46	6	46
	PATOLOG	Correlation Coefficient	.628(**)	.419(**)	.702(**)	1.000
		Sig. (2-tailed)	.000	.004	.000	.
		N	46	46	6	46

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

ANEXO III

ANÁLISE TRIDIMENSIONAL (cm³) GRUPO TRATAMENTO

Correlations

			US2	MX2	M2	PATOLOG
Spearman's rho	US2	Correlation Coefficient	1.000	.402(**)	.676(**)	.422(**)
		Sig. (2-tailed)	.	.006	.000	.003
		N	46	46	6	46
	MX2	Correlation Coefficient	.402(**)	1.000	.477(**)	.379(**)
		Sig. (2-tailed)	.006	.	.001	.009
		N	46	46	6	46
	RM2	Correlation Coefficient	.676(**)	.477(**)	.000	.721(**)
		Sig. (2-tailed)	.000	.001		.000
		N	46	46	6	46
	PATOLOG	Correlation Coefficient	.422(**)	.379(**)	.721(**)	1.000
		Sig. (2-tailed)	.003	.009	.000	.
		N	46	46	6	46

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

ANEXO IV

ANÁLISE BIDIMENSIONAL (cm²) DOS METODOS DE DIAGNÓSTICO NO GRUPO CONTROLE (GC), CORRELACIONANDO-OS COM O AP

TABELA-28 Correlations

			US1	MX1	RM1	PATOLOG
Spearman's rho	US1	Correlation Coefficient	1.000	.438(**)	.717(**)	.702(**)
		Sig. (2-tailed)	.	.001	.000	.000
		N	50	50	50	50
	MX1	Correlation Coefficient	.438(**)	1.000	.715(**)	.412(**)
		Sig. (2-tailed)	.001	.	.000	.003
		N	50	50	50	50
	RM1	Correlation Coefficient	.717(**)	.715(**)	1.000	.722(**)
		Sig. (2-tailed)	.000	.000	.	.000
		N	50	50	50	50
	PATOLOG	Correlation Coefficient	.702(**)	.412(**)	.722(**)	1.000
		Sig. (2-tailed)	.000	.003	.000	.
		N	50	50	50	50

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

ANEXO V

ANÁLISE TRIDIMENSIONAL (cm³) DOS METODOS DE DIAGNÓSTICO NO GRUPO CONTROLE (GC), CORRELACIONANDO-OS COM O AP

TABELA-29 Correlations

			US1	MX1	RM1	PATOL
Spearman's rho	US1	Correlation Coefficient	1.000	.635(**)	.765(**)	.629(**)
		Sig. (2-tailed)	.	.000	.000	.000
		N	49	48	49	49
	MX1	Correlation Coefficient	.635(**)	1.000	.737(**)	.427(**)
		Sig. (2-tailed)	.000	.	.000	.002
		N	48	49	49	49
	RM1	Correlation Coefficient	.765(**)	.737(**)	1.000	.701(**)
		Sig. (2-tailed)	.000	.000	.	.000
		N	49	49	50	50
	PATOL	Correlation Coefficient	.629(**)	.427(**)	.701(**)	1.000
		Sig. (2-tailed)	.000	.002	.000	.
		N	49	49	50	50

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

ANEXO VI

ANÁLISE BIDIMENSIONAL (cm²) DOS GT E GC CORRELACIONANDO-OS COM O PADRÃO OURO (AP)

Tabela 29

Correlations

			US2	MX2	RM2	PATOLOG
Spearman's rho	US2	Correlation Coefficient	1.000	.496(**)	.724(**)	.649(**)
		Sig. (2-tailed)	.	.000	.000	.000
		N	96	96	96	96
	MX2	Correlation Coefficient	.496(**)	1.000	.630(**)	.392(**)
		Sig. (2-tailed)	.000	.	.000	.000
		N	96	96	96	96
	RM2	Correlation Coefficient	.724(**)	.630(**)	1.000	.707(**)
		Sig. (2-tailed)	.000	.000	.	.000
		N	96	96	96	96
	PATOLOG	Correlation Coefficient	.649(**)	.392(**)	.707(**)	1.000
		Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.
		N	96	96	96	96

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

ANEXO VII: QUADROS E TABELAS

Idade (anos)	Número de casos	Sensibilidade (%)
Menos de 30	009	55
30-39	113	53
40-49	355	81
50-59	373	91
60-69	353	95
+ de 69	200	96
Total	1403	87

Quadro 1- Relação entre idade e sensibilidade no exame físico das mamas (The Parthenon, 1994).

ESTADIO 0	Tis	N0	M0
ESTADIO I	T1*	N0	M0
ESTADIO IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
ESTADIO IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
ESTADIO IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
ESTADIO IIIB	T4	N0,N1,N2	M0
ESTADIO IIIC	Qualquer T	N3	M0
ESTADIO IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Nota: T1* inclui T1 mic

Quadro-2 -Classificação tumoral por estágios (MS-2002)

	QUAD (%)	QUART(%)
Recidiva local por faixa etária		
≤ 55 anos	41/167 (24,5)	12/186 (6,4)
> 55anos	11/106 (10,3)	2/ 108 (1,8)

Quadro 11 – Estudo Milão III

Microcalcificações	Benignas	Malignas
Forma	Arredondada	Pleomórficas
Tamanho	Uniforme	Variado
Densidade	Homogênea	Variada
Distribuição	Esparsa	Agrupadas/ linear

Tabela 4 - Características das microcalcificações.

ANEXO VIII: RELAÇÃO DAS PACIENTES

RELAÇÃO DAS PACIENTES DO GT (Análise Tridimensional)

NOME		1ª FASE			2ª FASE			PATOL.
		A x B x D x 0,52						
		US	MX	RM	US	MX	RM	
1	FLAO	61,0	106,5	70,0	1,6	16,0	0,0	0,0
2	MFM	23,9	2,4	72,3	10,8	31,2	33,3	33,0
3	MOS	9,0	740,0	49,4	3,8	0,0	10,9	62,4
4	MBC	3,1	12,5	6,6	1,8	8,8	2,7	10,5
5	MCSS	33,6	131,0	29,0	33,0	65,5	29,0	32,8
6	MFS	14,0	49,9	25,9	9,0	14,0	13,0	11,7
7	MIRC	106,0	405,0	152,8	1,1	0,0	42,0	68,3
8	MIRC	4,8	343,0	100,8	2,0	0,0	46,8	32,2
9	MELS	2,7	34,3	18,1	5,2	13,7	39,0	10,1
10	MECS	7,9	10,9	12,8	9,3	7,8	5,0	3,1
11	MPPQ	2,3	3,9	7,4	2,3	0,4	1,5	65,5
12	MCC	23,4	20,4	22,5	2,3	0,8	4,6	84,2
13	FRS	7,3	16,4	16,6	0,0	0,0	0,0	0,0
14	MSSG	24,4	18,7	62,4	34,9	41,6	55,7	62,4
15	TFMO	41,9	15,6	222,0	6,9	11,0	9,3	6,2
16	TFN	93,6	93,6	135,0	21,5	0,0	2,7	4,4
17	IBA	11,0	163,8	109,7	0,1	0,0	0,0	0,5
18	MSST	3,9	28,3	25,0	0,2	4,3	1,4	66,6
19	MFOC	13,3	25,0	35,0	5,2	0,0	4,6	0,0
20	GDS	9,9	19,5	15,7	5,7	2,7	11,2	10,7
21	MILC	3,4	2,1	3,1	1,3	2,3	1,0	1,3
22	AMCA	20,5	9,4	23,1	2,0	0,0	2,7	4,4
23	MLML	1,4	0,0	1,5	2,6	0,0	0,7	0,5
24	MSM	2,7	2,7	2,3	3,1	3,9	1,6	0,6
25	MAPL	6,7	21,1	19,7	1,0	5,2	1,5	1,0
26	MFOS	26,0	116,0	31,2	0,0	0,0	0,0	2,3
27	RMMP	1361,4	1630,0	331,0	31,4	20,5	25,3	16,4
28	MEAS	23,0	31,2	25,5	9,3	0,0	9,6	0,0
29	HBG	3,3	0,0	2,6	4,5	0,0	0,1	0,0
30	MLC	7,0	7,5	7,6	7,0	7,5	7,6	7,8
31	MNOS	7,6	25,6	16,1	1,5	6,2	8,4	43,6
32	LCCS	13,1	200,0	12,4	5,8	100,0	1,6	1,0
33	ELF	338,0	304,0	360,0	250,0	125,0	190,0	203,0
34	MCGAL	2,3	3,5	5,2	0,0	0,0	0,0	0,1
35	MLSG	3500,0	18,2	16,2	0,0	7,8	3,9	0,0
36	MRN	5,2	8,0	16,6	0,0	2,3	0,0	0,0
37	MLSA	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0
38	MCSM	0,3	6,2	3,9	0,3	1,5	0,4	2,0
39	MLFM	19,1	14,2	8,1	4,2	8,6	6,5	4,1
40	MIS	5,3	104,0	5,8	0,9	13,0	1,0	1,0
41	LMS	34,5	25,0	20,6	0,0	0,0	0,0	0,0

42	HRL	0,0	0,0	4,5	0,0	0,0	0,0	0,0
43	RHCM	1,4	10,9	31,9	0,0	14,6	14,9	45,5
44	LFAG	16,2	12,5	8,5	2,5	9,8	1,7	0,1
45	MFSN	3,7	70,0	6,8	0,0	46,8	3,2	3,0
46	ELPF	6,5	9,4	6,3	0,1	0,0	0,1	0,1

RELAÇÃO DAS PACIENTES DO GT (Bidimensional)

N	INICIAIS	1ª FASE			2ª FASE			A+B
		US	MX	RM	US	MX	RM	PATOL.
1	FLAO	11,0	20,0	10,0	1,6	0,0	0,0	0,0
2	MFM	81,0	19,0	12,0	6,3	10,0	10,8	11,0
3	MOS	6,3	26,0	11,5	5,1	0,0	6,7	11,0
4	MBC	4,0	7,0	4,8	3,4	5,7	3,7	7,5
5	MCSS	11,4	16,0	11,0	11,4	16,0	11,0	11,5
6	MFS	7,8	10,0	10,1	6,1	6,0	5,6	1,0
7	MIRC	29,0	23,0	16,5	2,9	0,0	9,0	14,5
8	MIRC	5,3	22,0	13,0	3,5	0,0	9,5	10,0
9	MELS	3,6	9,5	8,8	5,1	6,5	10,0	8,5
10	MECS	5,7	6,5	6,7	4,5	5,5	5,0	5,0
11	MPPQ	3,5	4,5	6,2	3,6	2,5	3,1	13,0
12	MCC	7,9	7,5	7,6	4,0	2,5	4,2	12,0
13	FRS	5,6	6,5	6,9	0,0	0,0	0,0	0,0
14	MSSG	8,4	7,0	11,0	9,2	9,0	11,3	11,0
15	TFMO	8,6	11,0	17,2	5,6	6,2	5,6	5,0
16	TFN	12,0	12,0	14,1	4,4	0,0	4,2	5,1
17	IBA	8,1	16,0	13,1	1,2	0,0	0,0	1,0
18	MSST	5,3	6,6	8,0	4,1	2,1	3,2	12,0
19	MFOC	6,5	8,0	8,8	2,6	0,0	2,1	0,0
20	JDS	6,8	8,0	7,8	5,5	8,5	6,4	7,5
21	MILC	4,2	3,3	4,0	2,9	3,5	2,5	2,8
22	AMCA	7,4	6,0	7,7	3,3	0,0	3,7	4,5
23	MLML	3,3	0,0	3,4	2,0	0,0	2,3	2,0
24	MSM	4,2	3,8	3,6	4,0	2,5	3,6	2,5
25	MAPL	5,2	7,5	8,2	2,7	4,5	3,2	1,0
26	MFOS	10,0	15,0	9,0	0,0	0,0	0,0	3,5
27	RMMP	31,0	30,0	18,2	9,7	8,0	9,0	6,5
28	MEAS	7,7	9,0	8,1	3,2	0,0	6,0	0,0
29	HBG	4,0	0,0	4,1	2,4	0,0	1,0	0,0
30	MLC	4,8	5,4	5,1	4,8	5,4	5,1	5,5
31	MNOS	6,2	7,5	6,9	3,1	5,0	2,7	11,0
32	LCCS	7,1	16,0	6,3	6,0	15,5	2,0	1,0
33	ELF	23,0	22,0	20,0	22,0	15,5	20,0	20,0
34	MCGAL	3,6	3,7	4,5	0,0	0,0	0,0	1,0
35	MLSG	42,0	7,5	6,7	0,0	5,5	5,0	0,0
36	MRN	4,5	3,1	8,0	0,0	3,5	0,4	0,0
37	MLSA	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0
38	MCSM	2,0	5,0	2,3	2,0	3,5	2,5	3,5
39	MLFM	7,5	6,5	5,6	4,8	5,4	5,1	5,0
40	MIS	4,8	15,0	5,2	2,8	6,5	2,9	3,0
41	LMS	8,3	8,0	8,0	0,0	0,0	0,0	0,0
42	HRL	0,0	0,0	4,7	0,0	0,0	0,0	0,0
43	RHCM	2,7	6,5	8,5	0,0	7,5	6,2	10,0
44	LFAG	7,0	7,0	5,7	3,2	6,5	3,7	1,0
45	MFSN	5,0	11,0	6,4	0,0	9,5	4,2	4,0
46	ELPF	5,1	6,0	5,0	1,1	0,0	1,2	1,0

RELAÇÃO DAS PACIENTES DO GC (Tridimensional)

N	NOME	A x B x C x 0,52			PATOLOGIA
		US	MX	RM	
1	ILB	1,6	5,9	1,9	2,1
2	AMG	0,6	2,0	1, 2	1,3
3	MCFL	4,1	5, 2	3,9	14,1
4	MASF	1,4	0,0	2,3	7,8
5	ABO	2,5	7,8	5,8	4,7
6	ASF	4,9	7, 2	8, 2	3,3
7	RMMRS	6,5	7,8	5,3	4, 2
8	MBS	1,5	1,5	3,6	2,5
9	MCC	0,0	21,8	0,0	0,0
10	AJSN	64,0	108, 2	63,6	77, 2
11	FWSM	6,4	9,8	6,3	9,4
12	RXR	2,1	4,6	13,1	16,7
13	MA	5,6	6, 2	0,4	0,3
14	RCP	1,7	5,6	3,7	6,0
15	MSMF	0,8	2,6	6,5	7,8
16	RT	6,7	64,8	26,5	25,0
17	MCAB	26,5	52,7	20, 2	22,3
18	FBC	3,9	0,0	1,9	187,0
19	RRMF	1, 2	0,0	1,9	2,0
20	MCFL	1,9	0,0	0,5	0,5
21	AZF	1,9	0,4	4,3	0,9
22	FEC	0, 2	0,5	0,5	3,0
23	MJCM	15,3	29,1	20,0	1,4
24	MEL	2, 2	7,5	4, 2	15,6
25	EMR	63,5	140,0	103, 2	100,1
26	NLG	2,6	1,9	1,9	1,0
27	MHS	4,9	0,0	2,0	8,3
28	EDMV	0,3	1,6	1,1	0,7
29	CSR	0,3	0,0	0,3	0,1
30	MGFC	0,5	1,6	2,3	0,7
31	RTVA	4,7	20,4	17,9	16, 2
32	SSBM	19,8	20,0	20, 2	20,0
33	RAM	0, 2	0,0	0,0	0, 2
34	RDC	0,1	0,5	0,1	0, 2
35	ACB	0, 2	0,0	0,0	1,6
36	FOL	3,5	8,6	4,1	4, 2
37	MBB-D	2,8	10, 2	5,7	5,6
38	MBB-E	0,4	0,3	0,1	1,8
39	LADH	0,0	3,7	2,0	3,9
40	AAC	0,8	2,0	1,7	1,7
41	VSC	1,3	1,3	1,0	0,1
42	MIR	1,0	6, 2	6, 2	1,0
43	MJMF	6, 2	21,1	7,9	21,0
44	RCL	1, 2	1,4	1,4	21,1
45	MLPF	2,3	9,8	4,7	5,8
46	LHJFB	0,4	0,3	0,3	0,3

47	MLTF	5,3		6,6	2,1
48	MMPL	1,9	0,0	0,5	25,0
49	FAP	0,0	0,0	1,0	1,0

RELAÇÃO DAS PACIENTES DO GC (Bidimensional)

N	NOME	A + B			PATOLOGIA
		US	MX	RM	
1	ILB	3,4	5,5	3,7	4,0
2	AMG	2, 2	3,5	2,9	0,2
3	MCFL	4,6	4,5	4,1	6,0
4	MASF	3,7	0,0	3,9	5,5
5	ABO	3,7	5,5	5,0	5,0
6	ASF	4,6	5,3	5,4	5,3
7	RMMRS	5,5	5,5	4,9	4,7
8	MBS	3,9	3,3	4,8	4,0
9	MCC	0,0	7,5	0,0	0,0
10	AJSN	11,4	14,5	10, 2	11,5
11	FWSM	5,4	5,5	6,0	6,0
12	RXR	3,7	4, 2	7,1	8,4
13	MA	2, 2	2, 2	2,0	1,6
14	RCP	3,3	4,9	4,1	4,8
15	MSMF	3,0	4,5	5,6	5,5
16	RT	6,7	11, 2	8,9	9,0
17	MCAB	8,4	9,5	7,1	7,0
18	FBC	4,5	0,0	3,4	19,0
19	RRMF	2,9	0,0	3, 2	3,0
20	MCFL	3,8	0,0	2,0	0,8
21	AZF	3,4	1,9	4,6	2,7
22	FEC	1,6	2,0	2,5	1,6
23	MJCM	7, 2	8,0	8, 2	3,3
24	MEL	4,1	6, 2	5,7	8,0
25	EMR	11,5	13,5	11,8	12,5
26	NLG	4,0	3,5	3,5	3,0
27	MHS	5, 2	0,0	3,1	4,0
28	EDMV	2,1	3,5	3, 2	2,3
29	CSR	2,0	0,0	2,1	1,4
30	MGFC	2,1	3,5	3,5	2,4
31	RTVA	4,7	8,0	6,8	7,5
32	SSBM	7,7	0,0	7,1	7,0
33	RAM	1,5	0,0	0,0	1,0
34	RDC	1,5	1,0	1,4	1,5
35	ACB	1,5	0,0	0,0	3,5
36	FOL	4,4	5,5	4, 2	4,0
37	MBB-D	4,3	6,3	4,1	5,0
38	MBB-E	2,3	2,0	1, 2	3,9
39	LADH	0,0	36,0	33,0	5,5
40	AAC	2,5	3, 2	3,1	3,0
41	VSC	2,8	2,8	2,5	1,0
42	MIR	2,7	5,0	5,0	3,0
43	MJMF	7,5	5,0	5,6	7,5
44	RCL	3,0	3,0	3,0	5,5
45	MLPF	3,5	5,5	4,5	3,0
46	LHJFB	1,9	1,6	1,8	1,8

47	MLTF	4,3	13,0	5,2	4,0
48	MMPL	3,7	0,0	2,0	10,0
49	FAP	0,0	0,0	1,0	1,0