

Ricardo Alcantara da Silva

**Acuidade da mamografia BI-RADS™ 4 e 5 na predição
de malignidade em lesões não palpáveis da mama:
Correlação com a patologia**

BELO HORIZONTE

FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG

2011

Ricardo Alcantara da Silva

**Acuidade da mamografia BI-RADS™ 4 e 5 na predição
de malignidade em lesões não palpáveis da mama:
Correlação com a patologia**

DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE.

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: **PATOLOGIA MEDICA**

ORIENTADOR: **PROF^A. DRA. HELENICE GOBBI**

CO-ORIENTADOR: **PROF. DR. ALEXANDRE DE ALMEIDA BARRA**

BELO HORIZONTE

FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG

2011



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190/sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpq@medicina.ufmg.br



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, composta pelos professores doutores: Helenice Gobbi, Alexandre de Almeida Barra, Soraya Zhouri Costa e Silva e Clécio Ênio Murta de Lucena, aprovou a defesa da dissertação intitulada: **“ACUIDADE DA MAMOGRAFIA BI- RADS 4 E 5 NA PREDIÇÃO DE MALIGNIDADE EM LESÕES NÃO PALPÁVEIS DA MAMA: CORRELAÇÃO COM A PATOLOGIA”**, apresentada pelo mestrando **RICARDO ALCANTARA DA SILVA**, para obtenção do título de mestre em Patologia, pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia - Área de Concentração em Patologia Médica, da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 04 de abril de 2011.

Profa. Helenice Gobbi
Orientadora

Prof. Alexandre de Almeida Barra
Coorientador

Profa. Soraya Moukhaiber Zhouri

Prof. Clécio Ênio Murta de Lucena



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409-9640
cpg@medicina.ufmg.br



UFMG

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de RICARDO ALCANTARA DA SILVA, nº de registro 2010652457. Às quatorze do dia 04 de abril de dois mil e onze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de defesa de dissertação, indicada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFMG, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: "ACUIDADE DA MAMOGRAFIA BI- RADS 4 E 5 NA PREDIÇÃO DE MALIGNIDADE EM LESÕES NÃO PALPÁVEIS DA MAMA: CORRELAÇÃO COM A PATOLOGIA", requisito final para a obtenção do grau de mestre em Patologia, pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFMG - Área de Concentração em Patologia Médica. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Helenice Gobbi, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Helenice Gobbi/Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. Alexandre de Almeida Barra/Coorientador	Instituição: UFOP	Indicação: <u>Aprovado</u>
Profa. Soraya Moukhaiber Zhouri	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. Clécio Ênio Murta de Lucena	Instituição: FCMMG	Indicação: <u>APROVADO</u>

Pelas indicações, o candidato foi considerado Aprovado

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 04 de abril de 2011.

Profa. Helenice Gobbi Helenice Gobbi

Prof. Alexandre de Almeida Barra Alexandre Almeida Barra

Profa. Soraya Moukhaiber Zhouri Soraya Moukhaiber Zhouri

Prof. Clécio Ênio Murta de Lucena Clécio Ênio Murta de Lucena

Prof. Wagner Luiz Tafuri (Coordenador) Wagner Luiz Tafuri

Prof. Wagner Luiz Tafuri
Coordenador do Programa de
Pós-Graduação em Patologia
Faculdade de Medicina/UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador

[Assinatura]
CONFERE COM O ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação

***Dedico este trabalho a meus pais, esposa,
Filhas, meu sogro e sogra.***

AGRADECIMENTOS

Deus.

Minha esposa, Flávia, pelo apoio e dedicação incondicionais. Minhas filhas Chloe e Ana Sophia.

Meu pai e minha mãe pela dedicação e incentivo desde a infância. Meus irmãos, Rafael e Rodrigo, pelo respeito, afeto e incentivo.

Professora Helenice Gobbi, pela oportunidade de compartilhar sua dedicação ao ensino, pesquisa e ética, contribuindo para minha formação científica, profissional e pessoal.

Ao colega e amigo Douglas, “Pai Douglas”, que foi amigo e irmão neste período de mestrado e residência médica, sempre com palavras de alento e incentivo.

Ao prof. Alexandre Barra, pessoa que através da convivência aprendi a respeitar e admirar, a qual serei eternamente grato por conhecê-lo e por ser co-orientador desta empreitada.

A colega Débora Balabram, exemplo de dedicação, paciência e sabedoria a quem muito estimo como amiga.

Aos colegas do Laboratório de Patologia Mamária em especial à Conceição, Átila, Fábio, Marília, Simone e Amanda.

Aos profissionais da equipe multidisciplinar do Serviço de Mastologia do Hospital das Clínicas da UFMG, pelo aperfeiçoamento de minha formação e amizade, como residente e posteriormente como colega de equipe, em especial à Dra. Lucia Aiko Hamaji Homma pela paciência, carinho e dedicação e a Dra. Soraya Zhouri. Todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para meu crescimento pessoal e profissional, mas devido aos limites destas linhas, e não pela falta de reconhecimento, não puderam ser aqui citadas.

"É melhor tentar e falhar,
que preocupar-se e ver a vida passar;
é melhor tentar, ainda que em vão,
que sentar-se fazendo nada até o final.
Eu prefiro na chuva caminhar,
que em dias tristes em casa me esconder.
Prefiro ser feliz, embora louco,
que em conformidade viver..."

Martin Luther King

RESUMO

Fez-se estudo para avaliação da acurácia da mamografia no diagnóstico de lesões mamárias não palpáveis, classificadas como BI-RADS™ 4 e 5 comparando com o resultado histopatológico utilizado como “padrão-ouro”. O método foi aplicado em 588 casos de biópsias mamárias com mamografias classificadas como suspeitas (categorias 4 e 5), no período de 1999 a 2009. As biópsias cirúrgicas foram realizadas após localização biplanar e foram incluídos apenas casos de lesões mamárias não-palpáveis. As mamografias dessas pacientes foram classificadas de acordo com a quarta edição do BI-RADS™, avaliando-se as categorias 4 e 5. Correlacionaram-se os achados mamográficos com os exames histopatológicos das lesões, avaliando-se o valor preditivo positivo em cada categoria. Os resultados mostraram 277 (47,1 %) casos com diagnóstico de câncer, destes, 142(32,9%) casos eram categoria 4 e 135(86%) casos eram categoria 5. Os valores preditivos positivos para as categorias 4 e 5 e global foram, respectivamente, de 32,9%, 86% e 47,1%. O achado mais frequentemente associado à malignidade foi o encontro de microcalcificações (48,7%). Nossos resultados mostraram que os casos classificados como de alta suspeição de malignidade (categoria 5) permitem predizer malignidade em 86% e os casos classificados na categoria 4 em 34%. Corroborando com a literatura que enfatiza a necessidade de novos preditores para a categoria 4.

Palavras-chave: mamografia, câncer de mama, BI-RADS™, histopatologia.

ABSTRACT

This study was done to evaluate the accuracy of mammography in the diagnosis of non-palpable breast lesions classified as BI-RADS™ 4 and 5 compared with the histopathology result, used as the "gold standard". The method was applied to 588 cases of breast biopsies with mammograms classified as suspicious (category 4 and 5) from the period of 1999 to 2009. The biopsies were made after marking the image with a metallic wire done with use of mammography and only cases of non-palpable breast lesions were included. The mammograms of these patients were classified according to the fourth edition of BI-RADS, evaluating categories 4 and 5. The correlation was made with mammographic and histopathological examinations of the lesions, evaluating the positive predictive value in each category. The results show 277 (47.1%) cases diagnosed with cancer, of whom 142 (32.9%) cases were Category 4 and 135 (86%) cases were category 5. The positive predictive values (PPV) for categories 4 and 5, and overall were respectively 32.9%, 86% and 47.1%. Mammography alterations more often associated with malignancy were microcalcifications (48.7%). Our results showed that the cases classified as high suspicion of malignancy (category 5) enable foretell malignancy in 86% and cases classified in category 4 in 34%. Concurring with the literature that emphasizes the need for new predictors for category 4.

Key-words: mammography, breast cancer, BI-RADS™, histopathology.

SUMÁRIO

<i>RESUMO</i>	<u>8</u>
<i>ABSTRACT</i>	<u>9</u>
<i>SUMÁRIO</i>	<u>10</u>
<i>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</i>	<u>12</u>
<i>LISTA DE TABELAS E QUADROS</i>	<u>13</u>
<i>LISTA DE FIGURAS</i>	<u>14</u>
<i>1. Introdução</i>	<u>15</u>
1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos	<u>15</u>
1.2 Recomendações sobre rastreio do câncer de mama.	<u>19</u>
1.3 O exame clínico no diagnóstico do câncer de mama	<u>21</u>
1.4 A mamografia no diagnóstico do câncer de mama	<u>24</u>
1.4.1 Acurácia e eficácia da mamografia por faixa etária	<u>28</u>
1.4.2 Padronização de Laudos Mamográficos	<u>38</u>
1.4.3 Principais alterações mamográficas	<u>43</u>
1.5 O exame anatomopatológico no diagnóstico do câncer de mama	<u>57</u>
<i>2. Objetivos gerais</i>	<u>60</u>
2.1 Objetivos Específicos	<u>60</u>
<i>3. Material e métodos</i>	<u>61</u>
3.1. Dados clínicos	<u>62</u>
3.2. Marcação pré-cirúrgica (método biplanar)	<u>62</u>
3.3. Dados histopatológicos dos laudos originais	<u>64</u>
3.4. Classificação histológica dos tumores	<u>64</u>
3.5. Graduação histológica	<u>65</u>
3.6. Análise Estatística	<u>66</u>
<i>4. Resultados</i>	<u>67</u>
4.1. Dados Clínicos	<u>67</u>
4.2. Dados Mamográficos	<u>68</u>
4.3. Dados Histopatológicos	<u>72</u>

4.4. Diagnóstico Histopatológico de acordo com a faixa etária	<u>76</u>
5. <i>Discussão</i>	<u>83</u>
6. <i>Conclusões</i>	<u>99</u>
7. <i>Referências Bibliográficas</i>	<u>100</u>
8. <i>Anexo</i>	<u>112</u>
Anexo 1: Indicadores de desempenho na mamografia.	<u>112</u>
Anexo 2: Protocolo de biópsia	<u>113</u>
Anexo 3: Classificação dos Tumores de Mama da OMS	<u>116</u>
Anexo 4: Parecer COEP	<u>118</u>
Anexo 5: Parecer DEPE	<u>119</u>
Anexo 6: Resumo dos estudos randomizados de mamografia	<u>120</u>
Anexo 7: Recomendações para rastreamento mamário em mulheres de risco médio	<u>121</u>

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UFMG Universidade Federal de Minas Gerais

AMB Associação Médica Brasileira

ACR American College of Radiology

BI-RADS® Breast Imaging Reporting and Data System

CC Incidência craniocaudal

MLO Incidência médio-lateral oblíqua

CDIS Carcinoma Ductal *in situ*

CDI Carcinoma Ductal Invasor

CLIS Carcinoma Lobular *in situ*

CLI Carcinoma Lobular Invasor

FDA Food and Drugs Administration

Febrasgo Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia

GE General Electric

IARC Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer

INCA Instituto Nacional do Câncer

MMG Mamografia

PAAF Punção aspirativa por agulha fina

SBM Sociedade Brasileira de Mastologia

USG Ultra-sonografia

VPP Valor Preditivo Positivo

VPN Valor Preditivo Negativo

LISTA DE TABELAS E QUADROS

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- BI-RADS 4ª edição - Achados mamográficos, risco de malignidade e conduta para as classes de 0 a 6 de BI-RADS..... 36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Média de idade por tipo Histopatológico de neoplasia epitelial maligna da mama.68

Tabela 2: Distribuição dos diagnósticos histopatológicos e valores preditivos positivos segundo as categorias 4 e 5 de BI-RADS™.69

Tabela 3: Distribuição dos diagnósticos conforme os achados mamográficos anormais nos 588 casos de biópsias de lesões impalpáveis orientadas por agulhamento.....70

Tabela 4: diagnósticos histopatológicos associados à microcalcificações e outras lesões mamográficas.71

Tabela 5: diagnósticos histopatológicos associados a nódulos e outras lesões mamográficas.71

Tabela 6: Diagnóstico Histopatológico das 588 biópsias mamárias de mulheres indicadas devido a lesões classificadas como mamografias Cat. 4 e 5 de BI-RADS™.72

Tabela 7: Diagnósticos histopatológicos distribuídos segundo as categorias de BI-RADS™.73

Tabela 8: Classificação anatomopatológica na distribuição das lesões mamográficas, em mamografias BI-RADS™ 5.....74

Tabela 9: Classificação anatomopatológica na distribuição das lesões mamográficas, em mamografias BI-RADS™ 4 e 5.75

Tabela 10: Classificação anatomopatológica na distribuição das lesões mamográficas, em mamografias BI-RADS™ 4.....76

Tabela 11: Diagnostico de malignidade por faixa etária de 40 a 49 anos e de 50 a 65 anos.77

Tabela 12: Malignidade por faixa etária 40-49 e acima de 5077

Tabela 13: Diagnósticos histopatológicos de acordo com a faixa etária das pacientes.78

Tabela 14: Tipos de neoplasia maligna diagnosticada de acordo com a faixa etária.	79
Tabela 15: Associação entre lesões mamográficas e diagnóstico histopatológico, de acordo com a faixa etária.....	80
Tabela 16: Frequência de lesões benignas não neoplásicas de acordo com a categoria mamográfica.....	81
Tabela 17: Relação de Lesões benignas não neoplásicas com neoplasias epiteliais malignas e alteração mamográfica.	82
Tabela 18: Resumo dos estudos randomizados de mamografia	120
Tabela 19: Recomendações para rastreamento mamário em mulheres de risco médio.	121

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Microcalcificações: (A) e (B)- Paciente S.A. B, 41 anos. Calcificações, agrupadas, menores que 0,5 mm, pleomórficas. CDIS; (C)- M.F.P.N, 44 anos, microcalcificações, agrupadas, pleomórficas, cat.: 4; A.P: CDI, Grau III	49
Figura 2: (A) CC/MD; (B) OML/MD - M.F.P.N, 47 .Nódulo de contorno micro lobulado, isodensidade, limites imprecisos, cat.: 4. A.P: CDI, grau II.....	52
Figura 3: (A) MMG – CC Dir. e Esq. (B) ampliação - Assimetria focal - S.M. M, 56 anos, assimetria focal, QIM/MD cat.: 4 AP: CDI	56
Figura 4: Distorção arquitetural – (A) MMG /CC e; (B) Compressão - A.C. S, 62 anos, Distorção arquitetural + nódulo no QSL/MD. AP: Fibroadenoma complexo.....	57
Figura 5: Marcação pré-cirúrgica- (A) Posicionamento da lesão dentro do compressor fenestrado, com campo aberto; (B) Visualização da posição da lesão na mama; (C) Marcação na pele da posição da lesão; (D) Inserção da agulha após degermação; (E) e (F) Controle da profundidade; (G) Visualização da dobra do fio; (H) Peça cirúrgica; (I) Mamografia de Peça cirúrgica	63

1. Introdução

1.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

Em 2008, a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer da Organização Mundial da Saúde (IARC/OMS), estimou que ocorressem 12,4 milhões de casos novos e 7,6 milhões de óbitos por câncer no mundo por ano. Destes, os mais incidentes seriam o câncer de pulmão (1,52 milhões de casos novos), mama (1,29 milhões) e cólon e reto (1,15 milhões). Para América do Sul, América Central e Caribe, estimou-se em 2008 cerca de um milhão de casos novos de câncer e 589 mil óbitos. Nas mulheres, a neoplasia maligna mais freqüente é o câncer de mama, seguido do colo do útero, cólon e reto, estômago e pulmão (JEMAL, SIEGEL et al., 2008). O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e a principal causa de morte por câncer entre mulheres, sendo responsável, a cada ano, por aproximadamente 22 % dos casos novos de neoplasias (INCA, 2010)

No Brasil, no que diz respeito ao câncer de mama, os dados não sofreram grandes alterações em relação à estimativa de 2008. O número de casos novos da doença esperados para 2010, válidos também para 2011, é de 49.240, com um risco estimado de 49 casos para cada 100 mil mulheres (INCA, 2010).

Na década de 1960, a mamografia começou a ser usada na detecção precoce do câncer de mama. Ainda nessa década, em Nova Iorque, realizou-se o primeiro estudo sobre rastreamento mamográfico em mulheres assintomáticas. Este estudo mostrou que mais de um terço dos carcinomas de mama detectados

eram assintomáticos e não seriam detectados sem a mamografia (KOPANS, LINDFORS et al., 1985). Diante destes resultados, em 1973 o *American Cancer Society* e o *National Cancer Institute* iniciaram um estudo com 280.000 mulheres assintomáticas, estimulando o desenvolvimento tecnológico da mamografia. Este estudo também demonstrou o papel principal da mamografia no diagnóstico do câncer mamário inicial e a melhora do prognóstico com a detecção precoce (TABÁR, DUFFY et al., 1999). Apesar de ser considerado um câncer de bom prognóstico, se diagnosticado e tratado precocemente, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados (INCA, 2007). Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos é de 61%, sendo que para países desenvolvidos essa sobrevida aumenta para 73%. Já nos países em desenvolvimento, como no Brasil, fica em 57% (TABÁR, DUFFY et al., 1999; MAGGIO, 2002; INCA, 2010).

Mesmo sendo considerada a principal técnica para o rastreamento do carcinoma de mama, a mamografia não está isenta de falsos positivos (BARRA, LUCENA et al., 2004; JORGENSEN e GOTZSCHE, 2009). O rastreamento através de mamografia passou a ser acompanhado da realização de grande número de biópsias desnecessárias (MOSS, 2005). Em número considerável de casos classificados como suspeitos de malignidade à mamografia, o exame histopatológico mostra tratar-se de doenças benignas. Verificou-se que dentre um milhão de mulheres submetidas a biópsias mamárias anualmente nos Estados Unidos da América, em decorrência de achados mamográficos anormais diagnosticados nos programas de rastreamento, 700.000 a 850.000 apresentaram

diagnóstico histopatológico negativo para malignidade. (HALL, STORELLA et al., 1988; SHAPIRO, 1989)

A sensibilidade (S) da mamografia varia de aproximadamente 60 a 90% dependendo da idade da paciente, da densidade mamária e do tamanho tumoral, além da localização e do aspecto mamográfico do tumor. A especificidade do método é de 30 a 40% para anormalidades mamográficas impalpáveis e de 85 a 90% para anormalidades clinicamente evidentes (SICKLES, OMINSKY et al., 1990). *Kolb et al.* (2002) demonstraram que a sensibilidade do exame mamográfico varia de acordo com a densidade da mama classificando-a em categorias: 1- mamas quase inteiramente gordurosas (S=98%); 2- densidades fibroglandulares esparsas (S=83%); 3- mama heterogeneamente densa (S=64%); 4- mama extremamente densa (S=48%).

O Colégio Americano de Radiologistas (ACR), com o objetivo de melhorar a eficácia dos programas de rastreamento mamário, propôs, em 1992, o BI-RADS™ (***Breast Imaging Reporting and Data System***). Este sistema compreende não apenas uma classificação de resultados, mas também um conjunto de ações que, quando aplicadas, permitem maior eficiência dos programas de detecção precoce do câncer de mama. O sistema BI-RADS™ compreende uma introdução, um léxico de imagenologia mamária e um sistema de padronização de laudos e codificação das doenças, além de uma metodologia para a monitoração e o seguimento dos resultados obtidos. Ao longo dos anos o sistema BI-RADS™ tem sido revisto e atualmente encontra-se na quarta versão (BI-RADS™, 2003).

A prevenção primária do câncer de mama ainda não é totalmente possível devido à variações nos fatores de risco e as características genéticas que estão envolvidas na sua etiologia, sendo indicadas estratégias de rastreamento (SVENDSEN, OLSEN et al., 2006).

O rastreamento através da mamografia é capaz de detectar a doença ainda em fase inicial, o que pode melhorar o prognóstico (SHAPIRO et al., 1989). Estudos recentes indicam que o rastreamento regular do câncer de mama em mulheres com 50 ou mais anos de idade pode reduzir a mortalidade em até 45% (MCCOY, PEREYRA et al., 2004; CHRISTOPHER, CHRISTOPHER et al., 2006).

A evolução tecnológica do método mamográfico e sua contribuição para o diagnóstico da doença mamária continuaram durante os anos através de diversos estudos. Atualmente, as vantagens obtidas com a antecipação do diagnóstico, isto é, a redução da mortalidade das pacientes portadoras do câncer de mama e a melhor qualidade de vida por meio da intervenção cirúrgica conservadora, menos agressiva, sem a mutilação física e psicossocial que a mastectomia representa, são todas atribuídas à mamografia (ELMORE, ARMSTRONG et al., 2005).

A partir da introdução do BI-RADS™, da normatização de procedimentos médicos, do medo da paciente do diagnóstico de câncer e do receio médico de litígio judicial, surgiu o interesse, entre os radiologistas e os mastologistas, em verificar os valores preditivos das categorias BI-RADS™, em especial as Categorias 0, 3, 4 e 5 (DOMENIGHETTI, D'AVANZO et al., 2003).

Vários estudos têm procurado determinar os valores preditivos das categorias BI-RADS™ através da mamografia (ROVEDA JUNIOR; LIBERMAN,

ABRAMSON et al., 1998). Nesses estudos, o VPN (valor preditivo negativo) da categoria 3 variou entre 97% e 100%, enquanto o VPP (valor preditivo positivo) da categoria 4 oscilou entre 23% e 34% e o da categoria 5 variou entre 81% e 97%.

O achado mamográfico falso-positivo em pacientes sintomáticas tem pouco significado prático. Já nas pacientes assintomáticas, os diagnósticos mamográficos falso-positivos assumem grande importância, pois podem levar à realização de muitos procedimentos cirúrgicos desnecessários, com custos econômicos e psicológicos (JORGENSEN e GOTZSCHE, 2009).

Recentemente, o rastreamento mamográfico passou a ser alvo de questionamento em diversos estudos, que avaliam o real benefício do método e contestam a eficácia do rastreamento em pacientes abaixo dos 50 anos e o intervalo entre os rastreamentos (GØTZSCHE e NIELSEN, 2009; DUFFY, TABAR et al., 2010; USPTF, 2010).

1.2 RECOMENDAÇÕES SOBRE RASTREIO DO CÂNCER DE MAMA.

O INCA, no Brasil, para a detecção precoce do câncer de mama propõe as seguintes estratégias: I - rastreamento por meio de exame clínico de mama para todas as mulheres a partir de 40 anos, anualmente; II - mamografia para mulheres com idade entre 50 e 69 anos, com no máximo dois anos de intervalo; III - exame clínico da mama (ECM) e mamografia anual, a partir dos 35 anos, para mulheres pertencentes ao grupo de risco; e IV- garantia de acesso a diagnóstico, tratamento e seguimento para todas as mulheres com alterações nos exames

realizados. Mulheres com risco elevado de câncer de mama devem, a partir de 35 anos, realizar o exame clínico das mamas e a mamografia anual. Risco elevado para câncer de mama inclui: história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau e antes dos 50 anos ou câncer de mama bilateral ou de ovário em qualquer idade, história familiar de câncer de mama masculino, e diagnóstico histopatológico de lesão mamária proliferativa com atipia ou neoplasia lobular *in situ*. (INCA, 2010)

O Brasil enfrenta um problema em relação à idade de início do rastreamento e sua periodicidade. As diretrizes oficiais recentes recomendam o rastreamento mamográfico, para mulheres não pertencentes a grupos populacionais de risco, somente a partir de 50 anos de idade. A sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), a Associação Médica Brasileira (AMB) e o Conselho Federal de Medicina (CFM), acompanhando algumas tendências internacionais, defendem desde 2002 em seu Projeto Diretrizes a triagem mamográfica anual a partir de 40 anos, bianual entre 50 e 69 anos. Sendo individualizada a conduta para cada mulher nesta faixa (50 e 69 anos) e de acordo com a expectativa de vida da mulher após 70 anos de idade, o que é usado atualmente, e alvo de intensas críticas. (KEMP, PETTI *et al.*, 2002; DA COSTA VIEIRA, MAUAD *et al.*, 2010)

As principais organizações internacionais apresentam as seguintes recomendações sobre o rastreamento do câncer de mama (anexo 7): I - a mamografia na idade de 35 anos já não é recomendada por qualquer organização internacional; II - todas as organizações recomendam mamografias de rotina para as mulheres entre as idades 50 e 69 anos, geralmente em intervalos de 1 a 2

anos com base nos dados dos ensaios clínicos randomizados. Somente as organizações com sede nos Estados Unidos fazem positivas recomendações para a mamografia em mulheres entre as idades de 40 e 49 anos e em mulheres com 70 anos ou mais; outras organizações concluíram que as evidências são insuficientes para recomendar a favor ou contra o rastreamento mamográfico para câncer de mama em mulheres nessas faixas etárias; III - as recomendações para o exame clínico da mama apresentam ressalva, nos EUA a *Preventive Services Task Force* considera ECM opcional e a *American Cancer Society* recomenda que triagem com ECM comece na idade de 20 anos. As organizações de saúde Canadenses e do Reino Unido recomendam contra o ensino e execução do auto-exame da mama (AEM), a *American Cancer Society* (ACS) recomenda informar às mulheres, que forem realizar o AEM após os 20 anos, sobre os potenciais benefícios e riscos de AEM, e que é aceitável decidir contra a realização do AEM pelas mulheres (WHITE, MIGLIORETTI *et al.*, 2004; JEFFREY e KARLA, 2009; DA COSTA VIEIRA, MAUAD *et al.*, 2010; USPTF, 2010). As principais recomendações das organizações internacionais e nacionais sobre o rastreamento do câncer de mama estão resumidas em uma tabela (anexo 7).

1.3 O EXAME CLÍNICO NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA

A grande evolução registrada nestes últimos anos no setor de diagnóstico em mastologia, com o desenvolvimento de investigações por meio de instrumentos cada vez mais refinados e confiáveis como a mamografia digital (DR e CAD), (SCLOWTZ, MENEZES *et al.*, 2005) tecnologias como ressonância

magnética (MRI) e tomografia por emissão de pósitrons (PET) que possibilitam detectar alguns tipos de câncer em estádios iniciais. Além disso, a tecnologia de *microarray* mostra a promessa para prever o potencial de crescimento de tumores cancerígenos. Estes fatos, somados à banalização de alguns profissionais médicos pelo exame físico (semiologia básica) podem estar implicados na também notável mudança no papel do exame clínico no diagnóstico de câncer de mama.

O carcinoma de mama leva em média 8 a 10 anos para atingir o diâmetro de 1,0 cm e esta fase de grande duração, definida como pré-clínica, é bastante difícil de detectar, mesmo com a palpação mais atenta realizada por médicos experientes. A sensibilidade e a especificidade do exame clínico no diagnóstico do câncer de mama variam de acordo com o tamanho tumoral de 18% em tumores até 5 mm a 95% em tumores maiores que 25 mm (CIATTO, ROSSELLI DEL TURCO *et al.*, 1991).

Em um estudo foi observado que ao se estratificar o exame físico por faixa etária, foi observado aumento progressivo da sensibilidade, que atingiu valores menores que 50% nas mulheres de 30 anos e superiores a 90% em mulheres além dos 70 anos (CIATTO, ROSSELLI DEL TURCO *et al.*, 1991; SCLOWITZ, MENEZES *et al.*, 2005).

Uma das principais causas do aumento progressivo dos resultados falso-negativos observados em mulheres mais jovens é a diferença estrutural existente entre a mama de jovens, especialmente rica em tecido glandular, e a de mulheres após a menopausa, que sofre lipossustituição. (SCLOWITZ, MENEZES *et al.*, 2005; USPTF, 2010). Outra causa pode ser devida à menor incidência de câncer

em jovens que pode levar o médico generalista a subestimar o quadro clínico, e a considerar como benigna uma lesão que seria abordada como suspeita caso fosse encontrada numa faixa etária de maior risco.

O carcinoma mamário em geral só se manifesta com sinais clínicos altamente específicos (ulceração e infiltração cutânea, lesão aderida à parede torácica, etc.), em estágios mais avançados. As formas mais precoces caracterizam-se por sinais clínicos pouco específicos ou até mesmo inexistentes. Dessa forma, o exame clínico, além de ter baixa sensibilidade, é pouco específico na identificação de tumores de pequenas dimensões e, portanto, não é considerado teste sensível para o diagnóstico precoce dos tumores de mama (NOVAES, BRAGA *et al.*, 2006).

O exame clínico é instrumento muito útil para a individualização da conduta e avaliação local da doença e como complemento da mamografia. Ao complementá-la, o exame clínico aumenta a exatidão do diagnóstico em 10%, reduzindo tanto o número de falso-negativo como o de falso-positivo. O exame clínico aliado a mamografia diminui a necessidade de recorrer a outros exames, como a ultra-sonografia ou biópsia, com conseqüente redução de custos e de ansiedade para as pacientes (DA COSTA, OLINTO *et al.*, 2003).

Apesar de existirem pensamentos avessos, sem bases científicas, o exame clínico continua sendo considerado o método clássico de avaliação do tamanho tumoral por meio da palpação, cuja precisão é influenciada pela experiência do observador e por características físicas da paciente. A espessura da pele e do tecido subcutâneo, adiposo e glandular adjacentes ao tumor,

presença de edema e obesidade podem contribuir para uma super estimativa da dimensão clínica da lesão. (CIATTO, ROSSELLI DEL TURCO *et al.*, 1991)

Os tumores de tamanhos muito pequenos ou localizados profundamente podem não ser detectados clinicamente em mamas grandes. No entanto, o exame clínico mostra-se eficaz na avaliação de tumores localizados superficialmente na glândula mamária e ainda apresenta as vantagens de ser um método simples, de rápida realização, seguro e praticamente sem custos adicionais (FORNAGE, TOUBAS *et al.*, 1987). O ECM é considerado essencial na investigação mamária, pois 10% dos tumores palpáveis não são vistos à mamografia (MORRISON, BRISSON *et al.*, 1988), não nos permitindo afirmar ausência de câncer e solidificando o papel do exame físico.

1.4 A MAMOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA

O reconhecimento de que o câncer oculto da mama pudesse ser identificado em radiografias ocorreu há quase um século. *Albert Salomon*, cirurgião alemão, trabalhando em Berlim, radiografou 3000 espécimes de mastectomias e relatou seus achados em 1913. Nesta época teve-se a primeira referência de microcalcificações relacionadas a câncer de mama (BASSET, LW *et al.*, 2000,).

Entre 1963 e 1967, Philip *Strax*, Louis *Venet* e Sam *Shapiro*, com o intuito de determinar a eficácia da mamografia de rastreamento, conduziram vários estudos clínicos de larga escala. Os resultados dos estudos revelaram que,

comparadas ao grupo controle, as mulheres rastreadas apresentaram diminuição de 30% na mortalidade global. Diminuição de 50% na mortalidade foi observada nas mulheres que entraram no estudo aos 50 anos ou mais (BASSET, LW *et al.*, 2000,; D'ORSI, BASSETT *et al.*, 2003). Em 1950, *Charles Gros* descreveu os critérios mamográficos associados a lesões benignas e malignas e as indicações para a mamografia (BASSETT, 1992).

Por razões econômicas, é possível diferenciar dois tipos de mamografias. Mamografia realizada em pacientes sintomáticas e/ou com exame clínico positivo (mamografia diagnóstica) e mamografia em pacientes assintomáticas (mamografia para detecção ou rastreamento-prevenção secundária)(HURLEY e KALDOR, 1992) (FIGUEIRA, SANTOS *et al.*, 2003).

A mamografia é, isoladamente, o mais importante método de imagem no diagnóstico das alterações da mama. Até o momento, a mamografia é considerada o método de imagem mais apropriado para a realização de rastreamento populacional. Após mais ou menos 40 anos de sua implantação como método de rastreamento observou-se redução nas taxas de mortalidade para o câncer de mama entre mulheres acima dos 50 anos de idade (ROVEDA JUNIOR, PIATO *et al.*, 2007). Resultados de Meta-análises apontaram redução na taxa de mortalidade de 36% em mulheres com idade entre de 50 e 69 anos, avaliadas com rastreamento mamográfico. Em mulheres na faixa etária de 40 a 49 anos de idade a redução da mortalidade foi de 20% (HALL, ROGERS *et al.*, 2000). O benefício insignificante do rastreamento em mulheres jovens (< 40 anos) deve-se, provavelmente, à baixa incidência de câncer de mama, pois nesta faixa etária os tumores crescem mais rapidamente e há maior densidade radiográfica

da mama em mulheres com menos de 50 anos de idade (GRAF, HELBICH *et al.*, 2004). A maior densidade das mamas reduz a sensibilidade da mamografia e aumenta o risco de não se detectar malignidade (BASSET, LW *et al.*, 2000,; KOCH e CASTRO, 2010a). A literatura cita, como importantes, nove grandes estudos que estabeleceram a eficácia da mamografia no rastreamento do câncer de mama, foram realizados estudos randomizados de mais de 600.000 mulheres acompanhadas por um período de 10 a 20 anos (anexo 6).

Os ensaios apresentaram variação significativa nas idades das mulheres estudadas, no intervalo entre mamografia e se foi ou não incluído o exame clínico da mama, como parte da intervenção no grupo de triagem ou grupo controle. Os resultados foram resumidos em revisões sistemáticas e meta-análise (anexo 6).

A mamografia é, também, de grande valia na caracterização de lesões clinicamente suspeitas, na pesquisa de lesões concomitantes em mama contralateral, em casos de lesão conhecida em uma das mamas e, ainda, na pesquisa eventual de multifocalidade e de multicentricidade (KOPANS, D., 2007).

Tem sido demonstrado que, quanto menor a neoplasia por ocasião da detecção, maior é a possibilidade de reduzir o índice de mortalidade (TABÁR, DUFFY *et al.*, 1999). Sabe-se que para reconhecer alterações mamográficas sutis que potencialmente possam representar uma lesão maligna, é necessário conhecer com profundidade os achados mamográficos normais que não significam alteração patológica. Além disso, o conhecimento profundo e seguro das variações fisiológicas da mama observados à mamografia sem alteração evidente evita a indução de procedimentos diagnósticos desnecessários que envolvam morbidade e alto custo.

A morbidade é representada pela ansiedade e angústia que um exame falso positivo pode induzir nas pacientes e, muitas vezes, em seus familiares (DOMENIGHETTI, D'AVANZO *et al.*, 2003; TYNDEL, AUSTOKER *et al.*, 2007). Contudo, o exame normal não significa ausência de neoplasia da mama, pois até 10% das lesões são imperceptíveis ao exame mamográfico (MORRISON, BRISSON *et al.*, 1988), não somente pela eventual existência de lesão oculta, como também fora do campo de visão da mamografia.

E de grande importância ressaltar que apesar de “padrão ouro” a mamografia não pode ser usada isoladamente para excluir câncer de mama, porque os achados mamográficos, frequentemente, podem ser inespecíficos em mulheres que apresentam sinais ou sintomas que possam indicar malignidade (espessamento ou retração de pele). A mamografia deve ser usada primariamente para o rastreamento do câncer isolateral e no rastreamento de câncer de mama contralateral, para a detecção de câncer clinicamente oculto (KOPANS, D. B., 2007).

Possivelmente, a maior dificuldade na interpretação de uma mamografia é estabelecer o limite entre o normal e o patológico. Isso é verdadeiro durante o processo de interpretação de imagens que mostrem calcificações intermediárias (MILLER, BAINES *et al.*, 1992).

1.4.1 ACURÁCIA E EFICÁCIA DA MAMOGRAFIA POR FAIXA ETÁRIA

A acurácia da mamografia, assim como da maioria dos testes clínicos, é medida através da sensibilidade e especificidade do método. Além desses parâmetros, existem outros de grande importância, como o valor preditivo negativo (VPN), valor preditivo positivo (VPP) e acurácia (AZEVEDO, KOCH *et al.*, 2003).

Os resultados da aferição da sensibilidade da mamografia vêm preocupando os pesquisadores a partir dos trabalhos que mostram variação de 68% a 88% em sua sensibilidade (SHAPIRO, 1989; KOLB, LICHY *et al.*, 2002). O resultado de uma pesquisa com 28 mil exames efetuados em 11.130 mulheres assintomáticas demonstrou sensibilidade média de 77,6%. A sensibilidade foi de 98% em mamas lipossustituídas, decrescendo para 48% em mamas extremamente densas. Fato que possibilita um número relevante de carcinomas não aparecerem imediatamente na mamografia, porém mais tarde, geralmente quando já apresenta manifestação clínica ou em alguns casos, os carcinomas aparecem apenas no rastreamento seguinte (SICKLES, OMINSKY *et al.*, 1990).

A sensibilidade da mamografia na mama lipossustituída é excelente, e diminui com o aumento da densidade radiológica. Há menos segurança de exclusão mamográfica de tumor maligno em pacientes mais jovens ou com mamas densas. A sensibilidade da mamografia para os carcinomas que contêm microcalcificações é considerada muito boa e depende pouco da densidade radiológica do tecido circundante. Dentre os carcinomas associados à microcalcificações estão englobados cerca de 30% dos carcinomas invasivos, e a

maioria dos carcinomas *in situ* detectados atualmente. Como estes carcinomas geralmente não são palpáveis e possuem excelente prognóstico, a mamografia desempenha papel decisivo na sua detecção (ROVEDA JUNIOR; KOLB, LICHY *et al.*, 2002; MONTEIRO, LIMA *et al.*, 2010).

Os achados mamográficos são inespecíficos, permitindo somente diagnósticos presumíveis (BERG, D'ORSI *et al.*, 2002). A mamografia, por ser um teste de detecção, não permite diagnóstico de certeza e por isso deve ser feito exame citológico e/ou histopatológico.

A acurácia da mamografia pode ser afetada por vários fatores, como aspectos técnicos, diferenças relacionadas às características da população em estudo, idade da paciente, experiência do médico radiologista, utilização de técnica de dupla leitura ou de programa de computador (*Computer-Aided Detection Systems – CADs*), bem como a variabilidade nas interpretações do médico radiologista no uso do BI-RADS™ (BERG, D'ORSI *et al.*, 2002; NICHOLSON, LORUSSO *et al.*, 2006).

As recomendações atuais preconizam VPP de 25% a 40% para câncer de mama entre as lesões que são biopsiadas (KOPANS, D., 2007). Entretanto, estudo recente demonstrou que há tendência inquietante e crescente nas indicações de biópsias mamárias, com aumento do número de biópsias que revelam resultado benigno (“*overtreatment*”) (GOTZSCHE, HARTLING *et al.*, 2009; JORGENSEN e GOTZSCHE, 2009; NASCIMENTO, SILVA *et al.*, 2009; DUFFY, TABAR *et al.*, 2010).

1.4.1.1 Eficácia do rastreamento mamográfico em mulheres de 40-49 anos

Não há consenso na literatura sobre o valor da mamografia como método de rastreamento para mulheres com idades entre 40 e 49 anos, porque a incidência de câncer de mama nesta faixa etária é mais baixa, segundo estimativas da OMS menos de 7% dos cânceres de mama ocorrem nesta faixa etária, e a mamografia é menos sensível, havendo menos mortes potenciais por câncer de mama para evitar (ESSERMAN e KERLIKOWSKE, 1996). Em recentes meta-análises a redução da mortalidade por câncer de mama nesta faixa etária foi estimada entre 15% e 16% (GØTZSCHE e NIELSEN, 2011)(KERLIKOWSKE, 1997; HUMPHREY, HELFAND *et al.*, 2002).

Resultados obtidos a partir de ensaios clínicos randomizados não demonstraram que a mamografia reduz significativamente a mortalidade por câncer de mama em mulheres com idade entre 40-49 anos nos primeiros 7-9 anos após o início da triagem (KERLIKOWSKE, 1997) (GOTZSCHE, 2007). No entanto, há uma tendência para uma redução significativa na mortalidade por câncer de mama 10 a 14 anos após o início do rastreamento(KERLIKOWSKE, 1997; GOTZSCHE, 2007). Com base em análise de subgrupos de mulheres com idade entre 39-49 anos, o *Gothenburg Trial* é o único estudo individual que identifica uma redução estatisticamente significativa na mortalidade por câncer de mama 11 anos após o início do rastreio (BJURSTAM, BJORNELD *et al.*, 1998). Em contraste, o estudo *Canadian National Breast Screening Study* (CNBS), projetado especificamente para mulheres na faixa etária de 40 a 49 anos, com 50.430 mulheres que foram submetidas à mamografia anual, exame clínico das

mamas e auto-exame da mama ou cuidado habitual não encontraram nenhuma redução na mortalidade por câncer de mama após 11 a 16 anos de seguimento (+6%, IC 95% +20 a -20%) (MILLER, BAINES *et al.*, 1992; MILLER, TO *et al.*, 2002; YANKASKAS, HANEUSE *et al.*, 2010).

O estudo *Age trial* foi concebido para estudar o efeito sobre a mortalidade entre mulheres com idade entre 39 e 41 anos rastreadas com mamografia anual (MOSS, 2005; JOHNS, MOSS *et al.*, 2010). Um total de 160.921 mulheres foi distribuído aleatoriamente numa proporção de 1:2 em grupo de intervenção com mamografia anual ou grupo controle de cuidados médicos habituais. Em um seguimento médio de 10,7 anos houve redução relativa na mortalidade por câncer de mama no grupo de intervenção em relação ao grupo de cuidados usuais de 17%, que não chegou à significância estatística com risco relativo de morte por câncer de mama de 0,83 (IC 95%; 0,66-1,04)(MOSS, CUCKLE *et al.*, 2006; GOLDMAN, WALKER *et al.*, 2011). Os investigadores do estudo *Age trial* incorporaram a seus resultados meta-análises atualizadas de todos os ensaios, que incluíam mulheres de 40 a 49 anos de idade e relataram uma redução de 16% na mortalidade por câncer de mama risco relativo de 0,84(IC 95%; 0,74-0,95)(JOHNS, MOSS *et al.*, 2010).

A eficácia da mamografia de rastreamento para câncer de mama em mulheres com idades entre 40-49 anos nos Estados Unidos foi examinada em dois estudos caso-controle (ELMORE, ARMSTRONG *et al.*, 2005) (NORMAN, RUSSELL LOCALIO *et al.*, 2007). No primeiro a eficácia em reduzir a taxa de morte por câncer de mama, entre uma população de mulheres brancas e negras com idades 40 e 49 anos, foi de 11% após 5 anos do diagnóstico, não sendo

significativa (IC 95%; -35% a +23%) (NORMAN, RUSSELL LOCALIO *et al.*, 2007). No outro estudo houve pequena semelhança, não estatisticamente significativa na associação entre a mortalidade por câncer de mama e ter feito rastreamento com mamografia três anos antes do diagnóstico em mulheres com idade entre 40-49 anos (-8%; IC 95% - 24% para +13%) (ELMORE, ARMSTRONG *et al.*, 2005).

Para cada 10.000 mulheres de 40 anos, rastreadas por dez anos, são estimados que 150 mulheres sejam diagnosticadas com câncer de mama invasivo e destas 37 vão morrer da doença. Usando os resultados de ensaios controlados, se 10.000 mulheres fizerem mamografia de rotina nos próximos 10 anos, quatro dos 37 óbitos por câncer de mama podem ser evitados. Isso significa que para as mulheres com idade em torno dos quarenta anos, a mamografia impede uma morte por câncer de mama para cada 2.500 mulheres rastreadas anualmente por 10 anos ou uma morte evitada a cada 25 mil exames (KERLIKOWSKE, SALZMANN *et al.*, 1999; MOSS, 2005).

As intervenções em saúde que custam menos de US\$ 50.000 por ano por vida salva são geralmente vistas com bons olhos. Para as intervenções de prevenção dirigida às pessoas de médio risco, um ganho de expectativa de vida para a população que recebeu a intervenção da ordem de 30 ou mais dias é considerado grande (WRIGHT e WEINSTEIN, 1998). A relação custo-efetividade para o incremento da triagem de mulheres com 40 a 49 anos anualmente por 10 anos é US\$ 105.000 por ano por vida salva, e o ganho na expectativa de vida é de apenas 2 dias (KERLIKOWSKE, PHILLIPS *et al.*, 2000). Em um estudo brasileiro para avaliar o custo-efetividade do rastreamento nesta faixa etária os resultados encontrados mostraram que a análise de custo-efetividade para

rastreamento de pacientes acima dos 50 anos, foi de R\$ 259.189,28 (R\$/anos), e para rastreamento de pacientes de 40 a 49 anos foi de R\$ 408.853,97 (R\$/anos). Para o rastreamento bianual na faixa etária de 50 a 69 anos, o custo médio para um ano de vida salva seria de R\$7.469,43 e, na estratégia de rastreamento anual dos 40 aos 49 anos e bianual dos 50 aos 80 anos, tem-se um custo de R\$ 11.648,3 por cada ano de vida salva, estando de acordo com os valores encontrados na literatura, confirmando que o rastreamento na faixa etária de 40 a 49 anos é menos custo-efetivo (DE FREITAS PEREGRINO, DE MELLO VIANNA *et al.*, 2010).

Baseados na incerteza se o benefício do rastreamento mamográfico excederia os malefícios do falso-positivos, “*overdiagnosis*”, exposição à radiação e a dor em exames de rotina (JEFFREY e KARLA, 2009), o rastreamento de todas as mulheres de 40 a 49 anos de idade não é indicado em alguns importantes protocolos internacionais, exceto em casos selecionados e no contexto de decisão compartilhada, o que deve ser feito com uma discussão adequada dos danos e benefícios potenciais (USPTF, 2010).

1.4.1.2 Eficácia do rastreamento mamográfico em mulheres de 50-69 anos

O rastreamento mamográfico regular de mulheres com 50 a 69 anos demonstrou na literatura poder reduzir a mortalidade por câncer de mama em 27% entre as mulheres com 50 anos ou mais de idade, em um período de 7 a 9 anos após o início do rastreamento. (KERLIKOWSKE, GRADY *et al.*, 1995;

ELMORE, ARMSTRONG *et al.*, 2005; GOTZSCHE, 2007). A redução da mortalidade por câncer de mama em mulheres submetidas ao rastreamento mamográfico começa a ser observado 4 a 5 anos após o início deste rastreio (NYSTROM, RUTQVIST *et al.*, 1993; SHAPIRO, 1997; HUMPHREY, HELFAND *et al.*, 2002). Na Holanda, 11 anos após o início do rastreamento mamográfico para mulheres com idade entre 50 e 69 anos, houve redução de 20% na mortalidade por câncer de mama entre mulheres com idade entre 55 e 75 anos. (OTTO, FRACHEBOUD *et al.*, 2003). Uma redução similar de 25% tem sido observada na Dinamarca com a introdução da mamografia de rastreamento (SVENDSEN, OLSEN *et al.*, 2006). Em um estudo caso-controle a eficácia para reduzir a taxa de morte por câncer de mama no prazo de 5 anos após o diagnóstico foi de -53% (IC 95%; -37% para -65%) entre a população de mulheres brancas e negras com idade entre 50 e 64 anos (NORMAN, RUSSELL LOCALIO *et al.*, 2007).

Em 2010 uma nova meta-análise feita pelo *United State Preventive Services Task Force* (USPTF, 2010), e um revisão atualizada da *Cochrane* (GØTZSCHE e NIELSEN, 2009), apresentaram estimativas recentes de redução da mortalidade por câncer de mama 10 a 15 anos após o início do rastreamento mamográfico de 22 a 23%, que não é muito diferente da redução de 24% estimados no início dos estudos sobre rastreamento mamográfico para câncer de mama (KERLIKOWSKE, 1997; GØTZSCHE e NIELSEN, 2009; MICHELL, 2010). O principal benefício dessa reavaliação cuidadosa dos ensaios clínicos que apóiam a mamografia pode ser a percepção de que os benefícios

globais são modestos e alcançados a muito custo (GOTZSCHE, HARTLING *et al.*, 2009; KABAT, JONES *et al.*, 2010).

Modelos estatísticos com base no rastreamento populacional de câncer de mama e tratamentos padrão têm sido utilizados para estimar a contribuição da mamografia e dos tratamentos adjuvantes à queda observada na mortalidade por câncer de mama nos Estados Unidos. É atribuída à mamografia contribuição de 15% para o recente declínio na incidência de câncer de mama e a terapia adjuvante (SERM, *Herceptin*[®]) alinhada à evolução dos estudos histopatológicos (receptores hormonais, *microarray*) contribuição de 30% para a redução (BERRY, CRONIN *et al.*, 2005).

Para cada 10 mil mulheres de 50 anos ou mais, rastreadas por vinte anos, são estimados que 580 mulheres sejam diagnosticadas com câncer de mama invasivo nos próximos 20 anos e destas 260 morrerão devido à doença. Se 10 mil mulheres começarem a mamografia de rotina bianual durante os próximos 20 anos, 37 das 260 mortes por câncer de mama pode ser evitadas. Isto significa que para as mulheres com 50 anos ou mais de idade, a mamografia de rotina evita uma morte por câncer de mama para cada 270 mulheres examinadas regularmente durante 20 anos, ou uma morte evitada por 2.700 exames realizados (KERLIKOWSKE, PHILLIPS *et al.*, 2000). A relação custo-efetividade para rastreamento a cada dois anos de mulheres com 50 a 69 anos por 20 anos é de US\$ 21.000 dólares por vida salva ao ano, uma proporção comparável à recomendada programas de rastreamento (MACIOSEK, EDWARDS *et al.*, 2006). O ganho na expectativa de vida da mulher de 50 a 69 anos rastreada para câncer de mama com mamografia a cada dois anos é modesto em 14

dias(KERLIKOWSKE, CARNEY *et al.*, 2000). Em um estudo brasileiro para avaliar o custo-efetividade do rastreamento nesta faixa etária os resultados encontrados mostraram que em pacientes acima dos 50 anos o custo médio para um ano de vida salva seria de R\$ 7.469,43 (DE FREITAS PEREGRINO, DE MELLO VIANNA *et al.*, 2010).

1.4.1.3 Eficácia do rastreamento mamográfico em mulheres acima dos 70 anos

Não existem dados na literatura suficientes de estudos randomizados controlados para fundamentar conclusões quanto ao benefício da mamografia em mulheres com idade superior a 70 anos. O estudo Sueco (*Swedish trials*) relata um risco relativo de 0,78 (IC 95% ;0,5-1,2) em 13 anos de acompanhamento (TABÁR, DUFFY *et al.*, 1999) .Neste estudo o pequeno número de casos limita o poder estatístico da análise para fornecer resultados significativos (KERLIKOWSKE, PHILLIPS *et al.*, 2000). A análise da efetividade do rastreamento para câncer de mama em mulheres de 65 a 85 anos, em um população submetida a rastreamento relatam que, em média, a expectativa de vida é acrescida em dois dias para as mulheres com idade entre 65 e 74 anos e em um dia para as mulheres com idade entre 75 e 85 anos. (MANDELBLATT, WHEAT *et al.*, 1992; KERLIKOWSKE, 1997).

A relação custo-efetividade do rastreamento mamográfico para câncer de mama das mulheres com idade entre 69 a 79 anos de rastreio a cada dois anos

por 10 anos é de US\$ 73.855 a cada ano por vida salva. O rastreamento mamográfico das mulheres após 69 anos não é geralmente visto como tendo uma boa relação custo-efetividade, pois resulta em pequeno ganho na expectativa de vida.

Nesta faixa etária a principal causa de morte é a doença cardiovascular, mais mulheres morrem de outras causas, após a detecção do câncer de mama independente se foram ou não rastreadas por mamografia (CHAPMAN, MENG *et al.*, 2008). O rastreamento mamográfico pode beneficiar algumas mulheres idosas através da detecção do câncer de mama, se estas não possuírem comorbidades (USPTF, 2010). No entanto, entre as mulheres idosas com três ou mais comorbidades (isto é, hipertensão, artrite, diabetes, história de infarto do miocárdio, história de acidente vascular cerebral, história de doenças respiratórias, ou outros tipos de câncer), o risco de morte por outras causas que não câncer de mama é 20 vezes mais provável dentro de 3 anos, independentemente do estágio em que é feito o diagnóstico do câncer de mama (SATARIANO e RAGLAND, 1994), fato refutado por organizações nacionais e internacionais que avaliam como positivas as intervenções que visam a busca de melhor qualidade de vida, não estando em foco a quantidade de vida. Diante disso, a realização mamografia em mulheres idosas, cuja expectativa de vida é menor de 5 anos não terá impacto provável a sua mortalidade geral, mas pode influenciar em sua qualidade de vida (KERLIKOWSKE, PHILLIPS *et al.*, 2000). O impacto ocorre quando essas pacientes são submetidas a avaliações diagnósticas desnecessárias devido a mamografias classificadas como suspeitas, que para esta faixa etária pode representar 86% a 92% dos casos, quando são

expostas ao tratamento cirúrgico de lesões clinicamente insignificantes e para a grande maioria o impacto do fato de ter que viver com o conhecimento que tem câncer de mama. (KERLIKOWSKE, SALZMANN *et al.*, 1999) (WELCH e FISHER, 1998; WALTER, ENG *et al.*, 2001; KERLIKOWSKE, SMITH-BINDMAN *et al.*, 2003). Apesar de desses fatos é importante lembrar que a população mundial está envelhecendo e vivendo mais e que essas afirmações e soluções estão se tornando rapidamente arcaicas e discriminatórias.

1.4.2 PADRONIZAÇÃO DE LAUDOS MAMOGRÁFICOS

Os programas de controle de qualidade da mamografia realizados pelo Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR) preconizam o uso do *Breast Imaging Report and Data System* (BI-RADS™) do *American College of Radiology* (ACR) (BI-RADS™, 2003).

O sistema de classificação BI-RADS™ do *American College of Radiology* (ACR) foi introduzido em 1993 com o objetivo de padronizar os laudos de mamografia e orientar os médicos mastologistas quanto à chance de determinada lesão ser maligna, ajudando a conduzir a investigação. O BI-RADS™ tem normatizado a descrição e manejo dos achados identificados na mamografia, facilitando assim a comunicação entre radiologistas e outros especialistas. A avaliação padronizada dos achados a partir de termos preditivos, possibilita a estratificação do risco do paciente para manejo de decisões (ELMORE, ARMSTRONG *et al.*, 2005; INCA, 2007).

No BI-RADS™ existe um vocabulário específico para a descrição de cada lesão e, ao final do laudo, é emitida uma classificação em categorias que variam de 0 (zero) a 5 (cinco), de acordo com o grau de suspeição dos achados, baseadas no Valor Preditivo Positivo (VPP) do exame para câncer de mama e a categoria 6 (malignidade comprovada) (Quadro 1).

Quadro 1 - BI-RADS 4ª EDIÇÃO - ACHADOS MAMOGRAFICOS, RISCO DE MALIGNIDADE E CONDUTA PARA AS CLASSES DE 0 A 6 DE BI-RADS.

	Achado Mamográfico	Risco de malignidade	Conduta
BIRADS 0	Necessidade de complementação	11% A 18%	US, Incidência complementar
BIRADS 1	Mamografia Normal	...	Anual
BIRADS 2	Achados Benignos	...	Anual
BIRADS 3	Achados Provavelmente Benignos	2%	Semestral
BIRADS 4	Achados Suspeitos de malignidade		Avaliação Histológica
A, B, C	A - Baixa Suspeita	5%	
	B - Suspeita Intermediária	25%	
	C - Suspeita Moderada	70%	
BIRADS 5	Achados Altamente suspeitos	85%	Avaliação Histológica
BIRADS 6	Malignidade comprovada		Conforme o caso

Fonte: *American College of Radiology (ACR)*, (BI-RADS™, 2003).

A tradução do BI-RADS™ para a língua portuguesa foi disponibilizada apenas na sua quarta edição ilustrada. Em 2005 foi realizado um trabalho conjunto com o CBR (Colégio Brasileiro de Radiologia), em especial com a

Comissão Nacional de Mamografia do Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR) e com o *American Cancer Radiology*, O CBR considerou o BI-RADS™ como o melhor método a ser adotado na confecção de laudos mamográficos, com o objetivo de tornar-se uma linguagem universal de fácil entendimento. Entretanto, sabe-se que apesar da sistematização dos achados, pode haver interpretações subjetivas, não havendo menção explícita sobre uma forma para a categorização das lesões (LIBERMAN e MENELL, 2002; BI-RADS™, 2003).

Uma mamografia é considerada negativa para câncer de mama nas categorias 1, 2 e 3 do BI-RADS™, e suspeita nas categorias 4 e 5. Na categoria 1 não há nenhum achado digno de nota, e as mamas são simétricas sem calcificações, nódulos, assimetrias, distorções focais ou outras alterações. Na categoria 2 são descritos achados definitivamente benignos e na categoria 3, achados que apresentem menos de 2% de chances de malignidade, recomendando-se reavaliação em 6 meses, para verificar estabilidade da lesão. A categoria 0 representa um estudo incompleto, sendo solicitado um exame de imagem complementar ou mesmo comparação com exames prévios. Isto é quase sempre feito em uma situação de rastreio (BI-RADS™, 2003).

Há evidências de estudos do ACR que indicam a necessidade da biópsia mais do que um controle continuado quando achados inicialmente interpretados como de maior probabilidade de benignidade, aumentam em tamanho ou extensão (BURNSIDE, OCHSNER *et al.*, 2007).

A categoria 4 está reservada para os achados que não apresentam a clássica aparência de malignidade, mas apresentam um espectro amplo de probabilidade de malignidade que é maior do que daquelas lesões da categoria 3.

A maior parte das recomendações para procedimentos invasivos da mama está registrada nesta categoria. A subdivisão opcional da categoria 4 foi recomendada na tentativa de melhor estratificar a probabilidade de malignidade para que futuramente as indicações de biópsia possam ser otimizadas, aumentando desta forma, a acurácia da mamografia (KESTELMAN, SOUZA *et al.*, 2007)

Na categoria 4 encontram-se lesões com chance de malignidade que variam de 5% a 94% e, na categoria 5, a chance de malignidade é superior a 95% e a conduta indicada nestas categorias é a solicitação de investigação citológica ou histológica (BI-RADS, 2003; BI-RADSTM, 2003; NASCIMENTO, SILVA *et al.*, 2010). Os VPPs para as categorias 4 e 5 estão baseados em trabalhos de importante magnitude. Entretanto, até o presente momento, não existem dados consistentes na literatura em relação às probabilidades de câncer para cada subdivisão da categoria 4 do BI-RADSTM.

Na categoria 5, como citado anteriormente, os achados são altamente sugestivos de malignidade (95%). Nesta categoria o tratamento cirúrgico pode ser considerado sem biópsia preliminar. Entretanto, biópsia por agulha grossa é indicada nos casos em que biópsia do linfonodo axilar seja indicada (BI-RADSTM, 2003).

A categoria 6 do BI-RADS foi adicionada para casos com diagnóstico previamente confirmado de malignidade por biópsia, porém antes da terapia definitiva, por exemplo, excisão cirúrgica, radioterapia ou quimioterapia neoadjuvante.

A distinção entre massa, assimetria focal e assimetria global deve ser feita e baseia-se nas características das lesões. Massa é o descritor empregado para lesões com bordas exteriores parcialmente ou completamente convexas visualizadas e é geralmente descrita em incidências ortogonais. As assimetrias são planas, faltando bordas convexas, usualmente possuem gordura entremeada e falta de massa tridimensional. O uso do termo “assimetria global” é usado, para distinguir entre o termo assimetria generalizada e assimetria focal. Assimetria global envolve uma grande porção da mama (no mínimo um quadrante). Na ausência de correlação palpável, a assimetria global é geralmente devida a variações normais ou influência hormonal. Assimetria focal difere de massa, uma vez que geralmente faltam bordas exteriores convexas e difere de assimetria global pelo tamanho da área da mama envolvida. Assimetria focal é mais preocupante do que assimetria global. Área de assimetria focal (densidade assimétrica) requer avaliação adicional na ausência de um histórico cirúrgico prévio, trauma ou infecção do local. Assimetria focal detectada em mamografia de rastreamento e comprovada com compressão e/ou ultrassonografia pode ser devida a massa indistinta marginada (BI-RADSTM, 2003; D’ORSI, BASSETT *et al.*, 2003).

1.4.3 PRINCIPAIS ALTERAÇÕES MAMOGRÁFICAS

1.4.3.1 MICROCALCIFICAÇÕES

As menores alterações observadas nas mamografias são as microcalcificações, encontradas em quase 50% das mulheres submetidas à mamografia. São de difícil observação e interpretação, necessitando de exame com alta resolução, compressão localizada e magnificação focal da área estudada para melhor avaliação (SICKLES, 1986; SICKLES, OMINSKY *et al.*, 1990)(figura 1).

O exame mamográfico possibilita detectar as microcalcificações, estudar sua distribuição, forma, número e tamanho. Com o conhecimento do normal e patológico da mama, é possível identificar as possíveis origens das calcificações (por exemplo, vasculares) e responder, na maioria dos casos, se apresentam características benignas, suspeitas ou reconhecer suas limitações e classificá-las como de potencial indeterminado (VIANNA e MARCHIORI, 2002).

A maioria das calcificações (cerca de 70-80%) está associada com alterações benignas, mas também podem corresponder a processos malignos (LIBERMAN, ABRAMSON *et al.*, 1998). A etiologia das calcificações mamárias vem se tornando mais importante a cada dia. O avanço tecnológico e a melhoria da qualidade das mamografias possibilitaram a detecção de menores calcificações, exigindo cada vez mais precisão, quanto ao seu significado, evitando biópsias desnecessárias (falsos positivos) nos casos benignos e

permitindo o diagnóstico precoce nos casos malignos (verdadeiros positivos) (VIANNA, MARCHIORI *et al.*).

Estudos que correlacionaram as microcalcificações mamográficas e o resultado do estudo histopatológico de biópsias revelaram câncer de mama em 10% a 40% dos casos (COSAR, ÇETIN *et al.*; SICKLES, OMINSKY *et al.*, 1990; GÜLSÜN, DEMIRKAZIK *et al.*, 2003; RESENDE, MATIAS *et al.*, 2008).

O número de casos diagnosticados de carcinoma *in situ* (CDIS) vem aumentando, principalmente através de melhorias na detecção das microcalcificações. O CDIS é mais detectado pela visualização de microcalcificações na mamografia variando de 75% (FOSCHINI, FORNELLI *et al.*, 1996) a 98% dos casos (JOHNSON, DALTON *et al.*, 1999).

A detecção mamográfica de microcalcificações é frequentemente indicador, às vezes o único sinal de carcinoma da mama. As microcalcificações são em sua maioria distróficas, ou seja, ocorrem em áreas de necrose ou secreção, com níveis séricos normais de cálcio. As microcalcificações, por definição, são estruturas cálcicas com tamanho igual ou menor que 0,5 mm (COSAR, ÇETIN *et al.*). A definição do agrupamento de microcalcificações é variável. As mais utilizadas são: mais que cinco microcalcificações em uma área de 1 cm², ou em uma área de 0,5 x 0,5 cm, ou no volume de 1 cm³ na mamografia (EGAN, MCSWEENEY *et al.*, 1980; MORGAN, COOKE *et al.*, 2005).

O agrupamento de microcalcificações visualizado à mamografia, por si só, não é uma característica que permite diferenciar lesões benignas de malignas (MORGAN, COOKE *et al.*, 2005). No entanto, são achados muito importantes em

pacientes assintomáticas com câncer de mama precoce e podem representar o primeiro sinal de malignidade. Há evidências de microcalcificações em 62% dos tumores malignos e entre os tumores benignos somente 23% apresentam agrupamentos de microcalcificações (KOEHL, SNYDER *et al.*, 1970). Em relação aos cânceres de mama não palpáveis, 30% a 50% apresentam-se como microcalcificações isoladas (COSAR, ÇETIN *et al.*).

Vários critérios radiológicos foram descritos para diferenciar as microcalcificações associadas a lesões benignas daquelas associadas a lesões malignas, mas nenhum deles específico (EGAN, MCSWEENEY *et al.*, 1980; GÜLSÜN, DEMIRKAZIK *et al.*, 2003). Para estudo de microcalcificações devem ser feitas avaliações dos seguintes parâmetros (KOPANS, LINDFORS *et al.*, 1985):

Tamanho: quanto menores as partículas, maior a probabilidade de que a lesão seja maligna. Partículas pequenas, com diâmetro igual ou menor que 0,5 mm, sugerem malignidade e partículas maiores são mais sugestivas de benignidade. Cânceres mamários raramente contêm microcalcificações com mais de 1 mm e a maioria das microcalcificações relacionadas a eles tem menos que 0,5mm de diâmetro (KOPANS, 1986).

Número: para que as microcalcificações sejam consideradas suspeitas e tenham indicação de biópsia, é preciso haver, no mínimo, cinco partículas em uma área de 1 cm², ou seja, deve pertencer à definição de agrupamento. Quanto maior o número de partículas de um foco de microcalcificações, maior será seu grau de suspeição para malignidade (EGAN, MCSWEENEY *et al.*, 1980). Morgan, *et al.* (2005), ao avaliarem a relação do número de microcalcificações e potencial de

malignidade, relataram que quando o número de microcalcificações foi menor que 5 não foi encontrado nenhum câncer e 84% dos cânceres foram associados a mais de 10 microcalcificações em uma área de 1cm² (MORGAN, COOKE *et al.*, 2005). Em 1994, De Lafontan *et al.* em uma série de 400 casos de microcalcificações isoladas e agrupadas, observaram que, nos casos com mais de 30 microcalcificações por agrupamento, o VPP foi de 49%; nos casos com 10 a 30 microcalcificações por agrupamento, o VPP foi de 19%; e naqueles com menos de 10 microcalcificações, o VPP foi de 7% (DE LAFONTAN, DAURES *et al.*, 1994). Os autores concluíram que o número crescente de microcalcificações em um agrupamento é um forte preditor de malignidade.

Forma: para avaliar as microcalcificações é o mais importante componente, sendo a heterogeneidade da morfologia e o tamanho, parâmetros valiosos na determinação da causa provável do depósito das partículas. Quanto maior a variedade de formas, maior o grau de suspeição para malignidade (KOPANS, 1986). Como as microcalcificações associadas a lesões malignas formam-se sobre *debris* necróticos dentro dos ductos, elas tendem a ter forma linear ou vermicular, podendo inclusive se ramificar e assumir a forma de letras (Y, X, V etc.). Esses tipos de microcalcificações têm alto VPP para detecção de câncer precoce, uma vez que cerca de 90% dos carcinomas afetam ductos e apenas 10% comprometem lóbulos. As microcalcificações associadas às lesões malignas são as finas ou agrupadas ou de localização ductal, com 81% a 92% de malignidade em vários estudos (MARTINS, BARRA *et al.*, 2010).

Distribuição: microcalcificações podem ser difusas na mama (distribuídas por toda a mama, ao acaso, e geralmente bilaterais), regionais (afetam áreas da

mama maiores que 2 cm³, não necessariamente com distribuição ductal), agrupadas (quando há mais de 5 microcalcificações em uma área com menos de 1 cm³), lineares (com ou sem ramificações, sugere depósitos em ducto), segmentares (distribuídas em um ducto e em suas ramificações) (BI-RADS™, 2003; RESENDE, MATIAS *et al.*, 2008). Quando as microcalcificações são difusas e regionais, a maioria dos casos corresponde a processos benignos. Quando agrupadas, podem ser benignas ou malignas. Quando a distribuição é linear (reta ou sinuosa), com calcificações puntiformes, granulares ou modeladas, é altamente sugestiva de malignidade, assim como a distribuição segmentar de múltiplas linhas ou focos de calcificações ao longo do curso dos ductos.

Localização: a definição, se o agrupamento das microcalcificações está dentro do parênquima mamário, tendo características de lesões tipicamente benignas, ou se localizado na pele, é de substancial importância. Quando se localizam na pele, não há necessidade de avaliação complementar dos mesmos (MARTINS, BARRA *et al.*, 2010).

Densidade: as microcalcificações malignas geralmente são hiper atenuantes e têm importante variação de densidade dentro das partículas e entre elas. No entanto a densidade não foi considerada isoladamente como um fator preditor de malignidade (MARTINS, BARRA *et al.*, 2010).

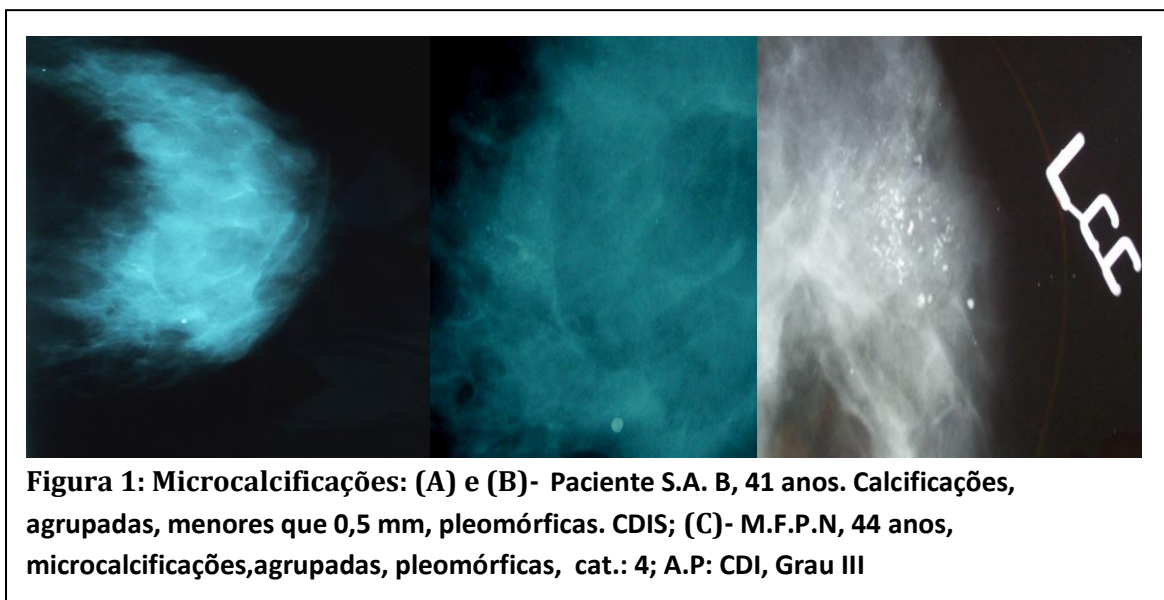
Microcalcificações que não são consideradas tipicamente benignas ou tipicamente malignas são referenciadas como “indeterminadas” e devem ser abordadas como malignas até que se prove o contrário (TSE, TAN *et al.*, 2008), sendo indicados ressecção e estudo anatomopatológico. Na maioria dos casos as microcalcificações detectadas na mamografia não apresentam características

patognomônicas de benignidade ou malignidade (KESTELMAN, SOUZA *et al.*, 2007). A literatura mostra grande dificuldade na descrição das formas e na classificação dessas lesões devido à grande superposição das características benignas e malignas. Na quarta edição do BI-RADS™, as microcalcificações foram divididas em categorias: (a) tipicamente benignas; (b) preocupação intermediária; (c) alta probabilidade de malignidade. Entre as categorias de preocupação intermediária, estão as microcalcificações amorfas e as heterogêneas grosseiras. Já na categoria de pleomórficas estão as microcalcificações finas e lineares/segmentares (BI-RADS, 2003). Na edição anterior do BI-RADS™, o descritor “pleomórficas” era considerado como alto preditor de malignidade (Categoria 5 do BI-RADS™); porém, várias publicações subsequentes mostraram a heterogeneidade na caracterização das microcalcificações. Na publicação da quarta edição em 2003, esse termo foi refinado e dividido em dois descritores distintos (BURNSIDE, OCHSNER *et al.*, 2007):

Heterogêneas grosseiras: são microcalcificações irregulares, conspícuas (distintas), geralmente maiores que 0,5mm e são consideradas de preocupação intermediária (MARTINS, BARRA *et al.*, 2010).

Finas pleomórficas: variam em tamanho e formas, usualmente menores que 0,5mm de diâmetro e são consideradas como alto grau de suspeição de malignidade, juntamente com as microcalcificações finas e lineares. Dessa forma, podemos agrupar as calcificações de preocupação intermediária e de alta suspeição para malignidade. Também na quarta edição BI-RADS™, a Categoria 4 foi subdividida em A, B e C, de acordo com baixa, média e alta suspeição,

respectivamente. Em ambas 4A (baixa suspeição de malignidade) e 4B (média suspeição de malignidade), as calcificações não foram definidas. Um novo agrupamento de microcalcificações finas e pleomórficas foram classificados como 4C (chance moderada, mas não clássica como na Categoria 5). Uma disposição de calcificações finas lineares ou nódulo espiculado irregular com calcificações pleomórficas foram classificados como Categoria 5 do BI-RADS™. (BI-RADS™, 2003)



As microcalcificações, de preocupação intermediária, da Categoria 4 não apresentam sinais suficientes de benignidade ou malignidade em razão de seu pequeno número ou tamanho. São as que oferecem maior dificuldade na tomada de decisão e certamente são as impalpáveis (TSE, TAN *et al.*, 2008). A

associação de calcificações com sinais de densificação tecidual ou distorção do parênquima também eleva o grau de suspeição e a biópsia é mandatória.

No caso de ocorrência simultânea de macrocalcificações e microcalcificações, as últimas têm maior importância e indicam o potencial da lesão.

A importância da detecção e do diagnóstico das microcalcificações Categoria 4 fica evidenciada pela sua associação a processos neoplásicos; destacando-se, entre os cânceres, o ductal infiltrante, o ductal *in situ* e o lobular invasor (TSE, TAN *et al.*, 2008).

Em uma série de 400 casos estudados de agrupamentos de microcalcificações isoladas, 24,5% apresentou malignidade, sendo que 55,1% destes eram CDIS; 38,8% carcinoma ductal invasor; e 6,1% carcinoma lobular invasor (DE LAFONTAN, DAURES *et al.*, 1994). Em outra série de casos observou-se que 55,5% das imagens enquadradas na Categoria 4 correspondiam a lesões malignas, sendo um índice relativamente alto quando comparado com dados de outras publicações (VIEIRA e TOIGO, 2004). Outro estudo avaliou 82 mamografias com microcalcificações que posteriormente foram submetidas à biópsia excisional após marcação com agulha. Neste estudo foram encontrados 30% de malignidade associado à microcalcificações (GÜLSÜN, DEMIRKAZIK *et al.*, 2003).

1.4.3.2 NÓDULOS

Nódulos são encontrados na mamografia em 39% dos casos de lesões de mama em mamografia. Os nódulos são analisados de acordo com forma, tamanho, contorno, limites e densidade (BERUBE, CURPEN *et al.*, 1998) (figura 2).

Forma - os nódulos são estruturas tridimensionais que, na mamografia, apresentam-se com forma ovalada e arredondadas, pela projeção em um plano (filme) (BI-RADS™, 2003).

Tamanho - no caso das lesões não-palpáveis este parâmetro é de importância relativa, pois os nódulos diagnosticados apenas pela mamografia apresentam pequenas dimensões. No caso dos nódulos ovalados, pode-se utilizar como medida o maior eixo; no caso dos nódulos arredondados, a medida representa o diâmetro (LAZARUS, MAINIERO *et al.*, 2006).

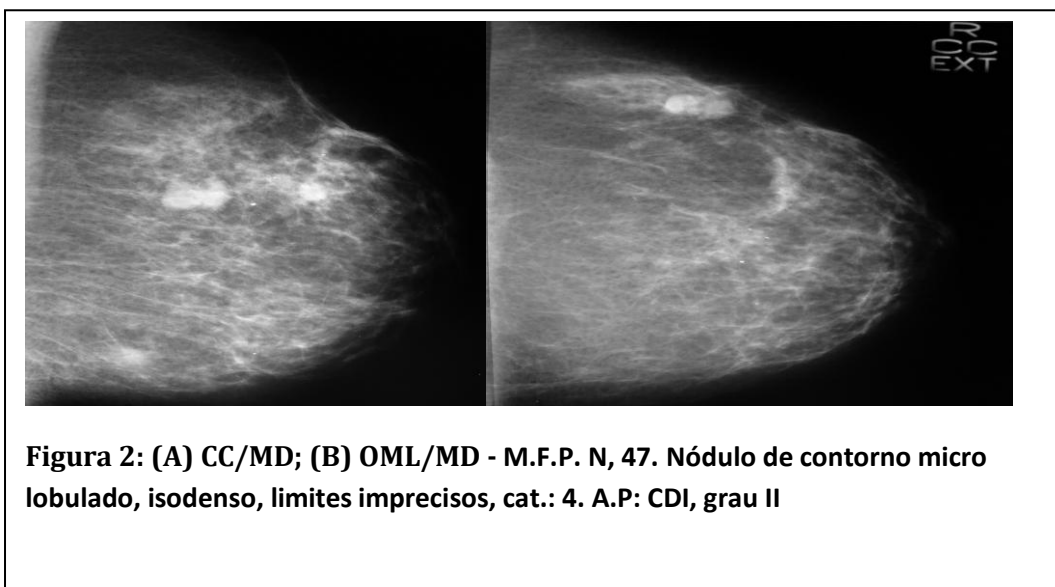
Contorno- os nódulos podem apresentar contorno regular, lobulado, microlobulado, irregular e espiculado. A suspeita de malignidade aumenta em função da ordem citada acima.

Limites - os limites representam a relação do nódulo com as estruturas vizinhas e podem ser definidos, parcialmente definidos ou pouco definidos, quando a delimitação com as estruturas vizinhas é identificada em mais de 75%, entre 25 e 75% e menos do que 25% do contorno do nódulo, respectivamente (BERUBE, CURPEN *et al.*, 1998). Teoricamente, limites mal definidos são mais sugestivos de malignidade do que limites parcialmente definidos e limites definidos. Porém, o

limite do nódulo é mais uma consequência do tipo de mama do que uma característica intrínseca da lesão e não deve representar um critério de grande peso para indicar o grau de suspeição de um nódulo.

Densidade - os nódulos podem ser densos, isodensos em relação ao parênquima mamário, com baixa densidade, com densidade de gordura e com densidade heterogênea. Nódulos malignos geralmente têm densidade elevada. Linfonodos intramamários têm densidade baixa. Lipomas e cistos oleosos têm densidade de gordura e fibroadenolipomas têm densidade heterogênea.

Em relação ao nódulo, os critérios com maior valor preditivo de malignidade são margens espiculadas variando de 81% a 91% (BERUBE, CURPEN *et al.*, 1998; LIBERMAN, ABRAMSON *et al.*, 1998) e a forma irregular (73%) (BERUBE, CURPEN *et al.*, 1998).



1.4.3.3 ASSIMETRIAS

As mamas apresentam estrutura interna simétrica com densidade e arquitetura semelhantes no estudo mamográfico, embora haja grande variação no tamanho das mamas e do padrão parenquimatoso. Por outro lado os achados mamários assimétricos são observados com relativa frequência na mamografia de rastreo. As mamas geralmente não são perfeitamente simétricas e raramente são posicionadas de maneira simétrica durante o exame mamográfico (KOPANS, 1986).

Os achados assimétricos observados à mamografia são geralmente inespecíficos e comuns nas mulheres saudáveis, mas por vezes constitui sinal secundário de malignidade. Assim, a pesquisa destes achados assimétricos faz parte da avaliação de rotina de toda mamografia. Na presença de um achado assimétrico, este achado deve ser analisado de modo a determinar se representa apenas uma variação do normal ou algo mais significativo (LOUVEIRA, KEMP *et al.*, 2004).

O BI-RADS™ desenvolveu uma terminologia própria para achados assimétricos em sua 4ª edição. Contudo na prática muitos radiologistas ainda não se encontram familiarizados com a terminologia ou aplicam termos inadequados para descrever achados assimétricos.

Um achado assimétrico representa uma área de tecido com densidade fibroglandular semelhante à densidade do parênquima, que é mais extensa em uma das mamas quando comparada com a região correspondente na outra

mama. Ocasionalmente, as assimetrias estão associadas a carcinomas infiltrativos, especialmente os lobulares. Em um estudo retrospectivo de 300 lesões malignas não-palpáveis, foi relatado que 20% dos carcinomas se apresentaram como achados mamográficos indiretos, correspondendo 9% dos achados a assimetrias (RODRIGUES, VELOSO *et al.*, 2008).

Na 3ª edição do BI-RADS™, era descrito 3 tipos de achados assimétricos:

- I. Densidade observada em apenas uma projeção;
- II. Tecido mamário assimétrico;
- III. Densidade assimétrica focal.

Na 4ª edição, o termo “densidade” foi retirado do léxico devido ao potencial risco de confusão com o uso do termo para descrever características da atenuação das massas aos raios-X.

O termo “*developing asymmetry*”, embora inexistente na última edição do BI-RADS™, que fala em “*developing density*”, descreve uma categoria separada de assimetria (neodensidade), que não tinha sido observada em mamografias anteriores, com elevado índice de suspeição e que necessita de avaliação cuidadosa (GUTIERREZ, DEMARTINI *et al.*, 2009).

Quando uma massa é observada em apenas uma incidência mamográfica ela deve ser chamada de assimetria, até que se prove a sua tridimensionalidade à mamografia ou ao USG.

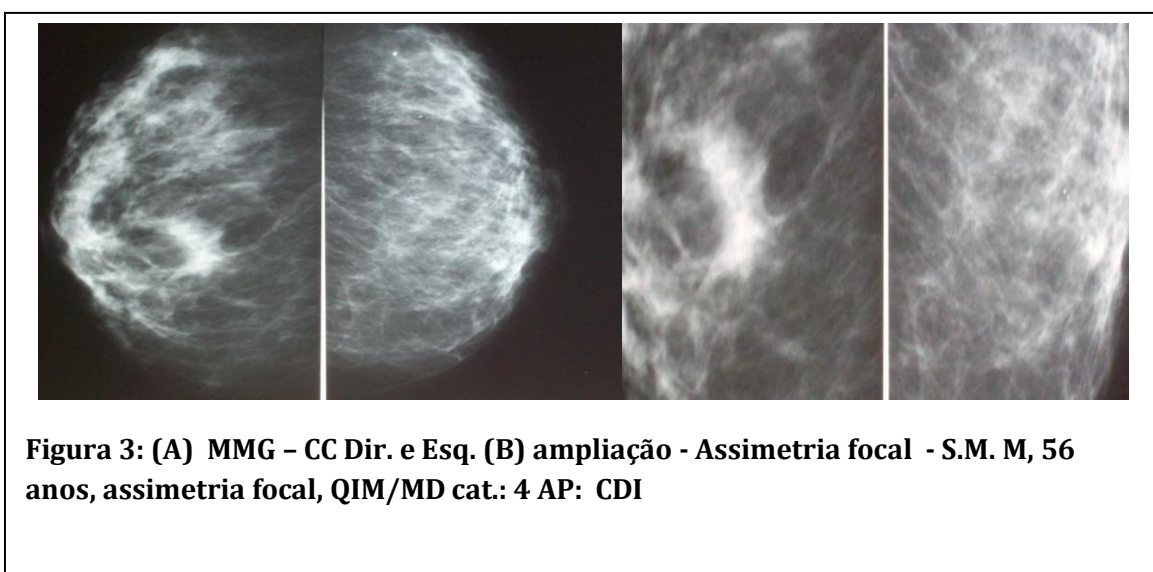
Sombras de adição são responsáveis por cerca de 80% das assimetrias, e são causados pela superposição de estruturas normais em uma projeção mamográfica (CIATTO, HOUSSAMI *et al.*, 2005). Quando são lesões verdadeiras podem aparecer em apenas uma incidência, por que nas outras podem estar obscurecidas pelo parênquima denso sobreposto ou podem ser encontrados fora do Foco de Observação Visual (FOV).

Assimetria global, antes descrita como densidade observada em apenas uma projeção, representa um volume maior de tecido sobre uma área significativa da mama (pelo menos um quadrante), relativa à região correspondente na mama contralateral, não podendo haver massa associada, microcalcificações suspeitas ou distorção da arquitetura. Ocorre em aproximadamente 3% dos exames, corresponde geralmente à variação do normal ou alteração hormonal, podendo ter significado de malignidade quando associada à alteração palpável.

Assimetria focal representa uma assimetria limitada, que tem morfologia semelhante em duas incidências, mas não preenche os critérios de massa. Em contraste com assimetria global, ocorre em uma área pequena, representa menos de 1% das alterações em mamografias de rastreamento, porém é mais preocupante (KESTELMAN, SOUZA *et al.*, 2007). Pode representar uma ilhota de tecido normal, principalmente quando associado à gordura. Contudo, a ausência de características benignas definidas determina a necessidade de avaliação adicional, porque uma massa mal definida pode aparecer como assimetria focal em mamografia de rastreamento. (Figura 3)

Neodensidade é uma assimetria focal que não estava presente em exames anteriores e na ausência de trauma, infecção ou cirurgia anterior necessita de

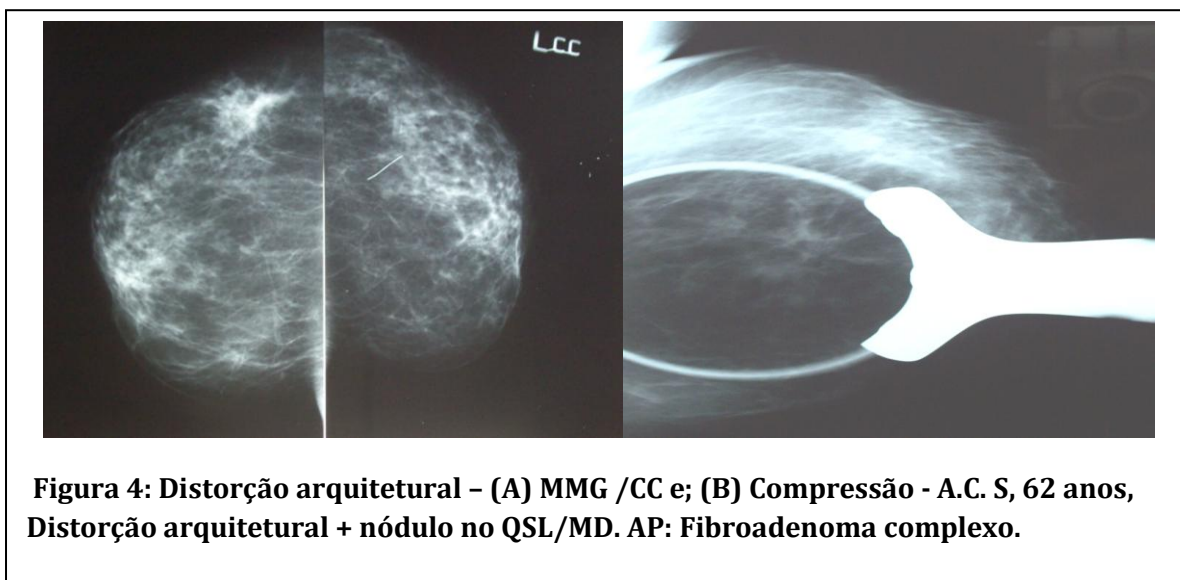
avaliação adicional. Pacientes em uso de terapia de reposição hormonal que apresentam neodensidade devem ser submetidas à investigação complementar. A assimetria focal é um achado pouco freqüente (menos de 1%), dos casos em series descritos na literatura, que apresentam predição de malignidade de 13 a 27% (KOPANS, 1986).



1.4.3.4 DISTORÇÃO ARQUITETURAL

A distorção arquitetural representa a desorganização de uma pequena área da mama expressando-se radiologicamente como lesão espiculada. Foi o achado radiológico encontrado em 9% dos casos, numa série de casos de câncer em lesões não-palpáveis (SICKLES, OMINSKY *et al.*, 1990)(figura 4).

Distorção arquitetural pode ser um aspecto muito subjetivo em uma mamografia ou um artefato da observação direta. Distorção arquitetural refere-se a um padrão incomum que inclui espiculações e retração. Quando não associado a uma área de biópsia ou infecção prévia, a distorção da arquitetura requer diagnóstico histopatológico, estando geralmente associado à lesão esclerosante complexa ou cicatriz radial, ambas as entidades benignas (TSE, TAN *et al.*, 2008; HARRIS, 2010).



1.5 O EXAME ANATOMOPATOLÓGICO NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA

Na abordagem multidisciplinar do câncer de mama, cabe à patologia cirúrgica um papel fundamental, uma vez que a citopatologia é útil na propedêutica inicial, mas é o exame anatomopatológico que fornece o diagnóstico de certeza e classifica os tumores (GARDECKI, HOGGIN *et al.*, 1980; RUSSO e

RUSSO, 2000). Além da função de diagnosticar, o exame anatomopatológico fornece dados para o estadiamento, fatores prognósticos e preditivos para o câncer de mama (KETTERHAGEN, QUACKENBUSH *et al.*, 1984; BASELGA, TRIPATHY *et al.*, 1999). Grande parte desses fatores é obtida através da análise dos cortes histológicos corados pela hematoxilina e eosina (HE) e o restante por meio da aplicação de técnicas especiais como a imunohistoquímica, citometria de fluxo e biologia molecular pelo patologista.

Com o intuito de melhorar a acurácia do exame anatomopatológico, é imprescindível que durante o preenchimento da requisição do exame pelo mastologista, ele forneça todas as informações relevantes que possam subsidiar o patologista durante a realização tanto do exame macroscópico quanto do exame microscópico e conclusão diagnóstica. A ausência de informações pode levar o patologista à avaliação inadequada, comprometendo o diagnóstico final (XAVIER, VILASBOAS *et al.*, 2005).

O mastologista (cirurgião) deve ter cuidado com a peça cirúrgica, que deve ser sempre enviada intacta, a fresco, duas a três horas após a ressecção ou colocada imediatamente em fixador de tecidos. As margens devem ser indicadas com pontos cirúrgicos ou tinta nanquim de cores diferentes, e no caso de microcalcificações a mamografia do espécime deve ser enviada junto com o material ao patologista (PAIN, EBBS *et al.*, 1992; XAVIER, VILASBOAS *et al.*, 2005; TSE, TAN *et al.*, 2008).

O exame anatomopatológico apresenta certas limitações na determinação da medida microscópica das lesões mamárias. Os carcinomas raramente são redondos, regulares e bem definidos e, assim, a técnica de corte dos espécimes

cirúrgicos em apenas dois planos pode não representar o maior diâmetro do tumor, principalmente nos casos de lesões infiltrantes. A determinação precisa do tamanho tumoral pode ser difícil nos casos de espécimes com margens histológicas indistintas e a fixação dos espécimes antes da realização da medida do tumor pode causar alguma retração e ainda, o tamanho macroscópico pode não equivaler ao tamanho microscópico da lesão. Mesmo assim, a medida anatomopatológica é considerada a referência da dimensão do tumor mamário, sendo utilizada no estadiamento patológico do tumor e forma a base dos estudos relacionados à influência do tamanho tumoral no prognóstico do câncer de mama (PAIN, EBBS *et al.*, 1992; SIQUEIRA, REZENDE *et al.*, 2008).

Estudos anteriores de nosso grupo avaliaram a acuidade diagnóstica da mamografia na avaliação de microcalcificações mamárias suspeitas, comparando as mamografias com o resultado histopatológico (REZENDE, MATIAS *et al.*, 2008). Fizemos também avaliação da dupla leitura de mamografias na melhoria da acuidade dos diagnósticos mamográficos (MATIAS, 2004).

O presente estudo tem como finalidade avaliar a acuidade do diagnóstico mamográfico de lesões não palpáveis classificadas como suspeitas, comparando-as com o resultado do estudo histopatológico avaliando a eficácia da mamografia em diferentes faixas etárias.

2. Objetivos gerais

Avaliar uma serie de casos de pacientes com lesões não palpáveis de mama, submetidas à exérese de segmento mamário devido a alterações mamografias suspeitas (BI-RADS™ categoria 4 e categoria 5) e determinar:

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. A frequência de diagnósticos histopatológicos de lesões benignas e malignas associadas às categorias de BI-RADS™ 4 e 5.
2. O valor preditivo positivo (VPP) das categorias 4 e 5 do sistema BI-RADS™.
3. O valor preditivo positivo avaliado pela mamografia entre pacientes de 40-50 anos e as pacientes com idade superior a 50 anos.

3. Material e métodos

Trata-se de estudo retrospectivo de série de casos de pacientes com lesão não palpável de mama, detectadas à mamografia e que foram submetidas à biópsia após marcação biplanar por mamografia no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2009. Os casos foram selecionados a partir da revisão nos arquivos de laudos anatomopatológicos do Laboratório de Patologia Mamária do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG. Todos os casos foram submetidos à mamografia no Hospital das Clínicas usando o mamógrafo GE DMR.

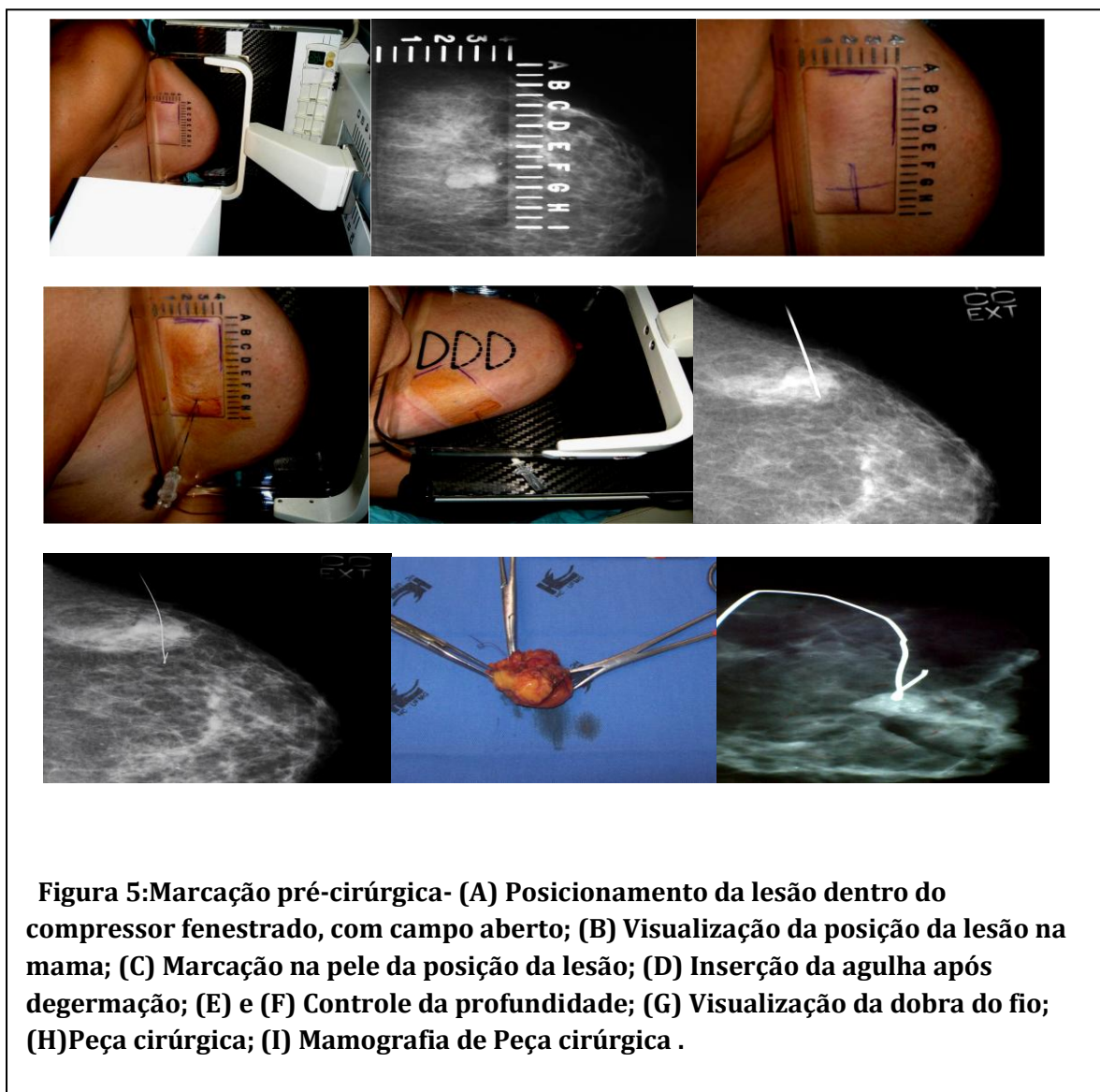
Os casos selecionados preencheram os seguintes critérios: pacientes do sexo feminino atendidas no HC-UFMG, com idade acima de 40 anos, assintomáticas e submetidas à biópsia mamária indicadas por mamografias suspeitas (categoria 4 e 5 de BI-RADSTM). Pacientes que foram submetidas à marcação pré-cirúrgica pela técnica de localização biplanar com fio de Kopans 206 A.T.W.[®] ou ortodôntico elástico Morelli[®]; 0,45 mm; 0 018"; 50 gramas e comprimento de 40 m.

3.1. DADOS CLÍNICOS

Os dados clínicos analisados foram obtidos a partir das requisições de exames histopatológicos arquivados no Laboratório de Patologia Mamária. Os dados clínicos coletados foram: idade e lateralidade, que foram incluídos em protocolo específico desenvolvido para este estudo (Apêndice 1).

3.2. MARCAÇÃO PRÉ-CIRÚRGICA (MÉTODO BIPLANAR)

Todos os casos foram previamente submetidos à mamografia, empregando mamógrafo da marca GE, modelo DMR, e após o resultado mamográfico os casos eram submetidos à avaliação pelo mastologista para indicação ou não da cirurgia. Todas as pacientes eram submetidas à marcação pré-cirúrgica guiada por mamografia, após terem suas mamografias reavaliadas pelo mesmo radiologista (figura 5).



3.3. DADOS HISTOPATOLÓGICOS DOS LAUDOS ORIGINAIS

Os dados histopatológicos foram obtidos dos laudos arquivados no Serviço de Patologia Mamária, sendo coletados: tipo de espécime; diagnóstico histopatológico associado às alterações mamográficas, presença de outras lesões benignas ou malignas.

No caso de microcalcificações na mamografia foi feita correlação entre a associação destas e os tumores malignos detectados, classificando-se em:

I - Determinantes: quando as microcalcificações estavam associadas ao tumor maligno (*in situ* ou invasor).

II - Incidentais: quando as microcalcificações estavam associadas a outras lesões benignas e o tumor foi achado incidental.

3.4. CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DOS TUMORES

Para a classificação histológica dos tumores foi adotada a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2002) descrita no Anexo 3.

3.5. GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA

As neoplasias malignas epiteliais invasivas foram graduadas utilizando o Sistema de Nottingham (ELSTON & ELLIS., 1998) onde o tumor é classificado como bem diferenciado (baixo grau ou grau I), moderadamente diferenciado (grau intermediário ou grau II) ou pouco diferenciado (alto grau ou grau III). Estas categorias são avaliadas através de números atribuídos a três fatores (formação tubular, pleomorfismo nuclear e contagem mitótica), os quais geram valores de 1 a 3, que somados resultam em um “escore” final de 3 a 9. O tumor é então classificado como grau I quando a soma dos valores foi de 3, 4 ou 5; grau II, com os valores 6 ou 7; e grau III, se os valores foram 8 ou 9.

Na avaliação do índice mitótico, a contagem de figuras de mitose foi efetuada na periferia do tumor, escolhendo-se a área de maior atividade proliferativa da neoplasia (“área quente” ou “*hot spot*”), sendo examinados 10 campos microscópicos consecutivos de grande aumento (objetiva de 40x). Os carcinomas ductais *in situ* foram graduados empregando-se os critérios de Scott *et al* (SCOTT, MICHAEL *et al.*, 1997).

3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O cálculo do VPP nas diferentes categorias BI-RADS™ do estudo foi feito utilizando-se a equação:

$$\underline{VPP = \text{verdadeiro-positivo (VP)} / \text{verdadeiro-positivo (VP)} + \text{falso-positivo (FP)}}$$

O programa Epi-info versão 6.0 foi utilizado para a montagem do banco de dados e análise estatística.

Para testar a homogeneidade dos grupos em relação aos valores preditivos positivos, foi utilizado o teste do Qui-quadrado. Quando as frequências esperadas eram menores que 5 foi empregado o teste exato de Fisher. O nível de rejeição da hipótese de nulidade (significância estatística) foi fixado em 5% ($p < 0,05$). O teste de Mann-whitney foi usado para avaliar a significância da média de idade das pacientes em relação ao diagnóstico histopatológico benigno ou maligno.

Foram utilizadas tabelas 2x2 para avaliar o VPP e FP. Elas foram feitas estratificando-se os casos em grupos de acordo com a faixa etária da paciente (40 a 49 anos, 50 a 65 anos e acima dos 65 anos); para testar a homogeneidade destes grupos foi empregado o teste de Kruskal-Wallis.

4. Resultados

4.1. DADOS CLÍNICOS

As pacientes que preencheram os critérios para a participação no presente estudo totalizaram 524 mulheres e 588 biópsias, sendo que as mesmas apresentavam idades entre 40 e 90 anos, com média de 55,05 anos (desvio padrão 10.23). A maioria das pacientes tinha idade acima de 50 anos (343 casos; 65,6%). A média de idade das pacientes com diagnóstico maligno foi de 56,73 anos e para o diagnóstico benigno a média de idade foi de 53,56 anos ($p= 0.002$). As pacientes com diagnóstico de CDIS tinham em média 53 anos (50,91anos- 55,09 anos; desvio padrão = 8.87 anos), enquanto as pacientes com diagnóstico de neoplasia invasora tinham em média 57 anos (55,34 anos- 58,69 anos; desvio padrão = 10.90 anos). (tabela 1).

Em relação à lateralidade foram 524 (89,1%) biópsias unilaterais e 59 (10%) bilaterais; 0,9% dos casos na solicitação de biópsia não havia informação da lateralidade. Foram realizadas 313(53,2%) biópsias no lado esquerdo e 270(45,9%) no lado direito.

Tabela 1: Média de idade por tipo Histopatológico de neoplasia epitelial maligna da mama.

Diagnóstico Histopatológico	Nº	Idade (média)	Desvio padrão	Idade	
				Mínima	Máxima
CDI	165	57,01	10,90	40	90
CDIS	72	53,00	8,87	40	86
CLIS	5	65,20	7,79	58	77
CLI	14	56,07	10,48	41	71
OUTROS	21	65,76	14,57	42	88
Total	277	56,73	11,11	40	90

p: 0.000

4.2. DADOS MAMOGRAFICOS

Dos 588 casos, 431 casos (73,3%) apresentaram mamografia classificada como categoria 4 e 157 casos (26,7%) como categoria 5 de BI-RADS™. O diagnóstico de malignidade foi feito em 277 casos (47,1%), e de benignidade em 311 casos (52,9%). A seguinte distribuição de acordo com a categoria mamográfica foi encontrada: na cat. 4, em 142 (32,9%) biópsias o resultado foi maligno e na cat. 5, 135 (86 %) tiveram resultado maligno (OR: 12,49 ;IC 95%: 7,63-20,45; P: 0.000); (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição dos diagnósticos histopatológicos e valores preditivos positivos segundo as categorias 4 e 5 de BI-RADS TM.

BI-RADS	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO			VPP
	<i>POSITIVO (MALIGNO)</i>	<i>NEGATIVO (BENIGNO)</i>	<i>TOTAL</i>	
4	142(32,9%)	289(67,1%)	431(73,3%)	32,9%
5	135(86%)	22(14%)	157(26,7%)	86%
TOTAL	277(47,1%)	311(52,9%)	588(100%)	47,1%

(OR: 12, 49, IC 95%: 7,63-20,45; P: 0.000).

A frequência de lesões mamográficas encontradas nas 588 pacientes submetidas à biópsia e suas subdivisões foram: microcalcificações 411 casos (69,9%), nódulos 108 casos (18,4%), assimetria focal 29 casos (4,9%), distorção arquitetural 14 casos (2,4%). Em três mamografias (0,5%) foi relatado outro diagnóstico e em 23 casos (3,9%) não constava a lesão mamográfica motivadora da biópsia (Tabela 3).

Tabela 3: Distribuição dos diagnósticos conforme os achados mamográficos anormais nos 588 casos de biópsias de lesões impalpáveis orientadas por agulhamento.

LESÃO MAMOGRÁFICA	FREQUÊNCIA (%)
MICROCALCIFICAÇÕES	411 (69,9%)
NÓDULOS	108 (18,4%)
ASSIMETRIA FOCAL	29 (4,9%)
DISTORÇÃO ARQUITETURAL	14 (2,4%)
OUTRO DIAGNÓSTICO	3 (0,5%)
NÃO CONSTAVA	23 (3,9%)
TOTAL	588 (100%)

Foram diagnosticados 277 casos de neoplasia maligna. As lesões mamográficas mais associadas a diagnóstico histopatológico de malignidade no estudo foram as microcalcificações com 135 casos (48,7%) e os com nódulos 94 casos (33,9%). Essas lesões foram distribuídas em tabelas para avaliar a associação destas alterações com os seguintes diagnósticos histopatológicos: CDI, CDIS, CLIS, CLI e outros. A tabela 4 avalia as microcalcificações e a tabela 5 os nódulos.

Tabela 4: diagnósticos histopatológicos associados à microcalcificações e outras lesões mamográficas.

NEOPLASIA EPITELIAL MALIGNA					
LESÃO	CDI	CDIS	CLIS	CLI	OUTROS
MAMOGRÁFICA					
MICROCALCIFICAÇÃO	53(31,9%)	62(86,1%)	3(60,0%)	4(28,6%)	13(61,9%)
OUTRAS	112(68 %)	10(13,9%)	2(40%)	10(71, %)	8(38,1%)
TOTAL	165(100%)	72(100%)	5(100%)	14(100%)	21(100%)

Microcalcificações: 135 casos (48,6%), outras lesões 142 casos (51,1%); p: 0.00(x²)

Tabela 5: diagnósticos histopatológicos associados a nódulos e outras lesões mamográficas.

NEOPLASIA EPITELIAL MALIGNA					
LESÃO	CDI	CDIS	CLIS	CLI	OUTROS
MAMOGRÁFICA					
NÓDULO	79(48,2%)	4(5,6%)	0	8(57,1%)	3(14,3%)
OUTRAS	86(51,8%)	68(94,4%)	5(100%)	6(42,9%)	18(85,7%)
TOTAL	165(100%)	72(100%)	5(100%)	14(100%)	21(100%)

Nódulo: 94 casos (34,2%), outras lesões 182 casos (65,8%); p=0, 006(x²=1,52)

4.3. DADOS HISTOPATOLÓGICOS

Os resultados do diagnóstico histopatológico benigno e maligno dos 588 casos analisados estão descritos na tabela 6.

Tabela 6: Diagnóstico Histopatológico das 588 biópsias mamárias de mulheres indicadas devido a lesões classificadas como mamografias Cat. 4 e 5 de BI-RADS™.

DIAGNÓSTICO PRIMÁRIO	FREQUÊNCIA	PORCENTAGEM
ALTERAÇÃO FIBROCÍSTICA	205	34,9%
CA. DUCTAL INVASOR	162	27,6%
CA. DUCTAL <i>IN SITU</i>	68	11,2%
CA. LOBULAR <i>IN SITU</i>	5	0,9%
CA. LOBULAR INVASOR	14	2,3%
MUCINOSO INVASOR	5	0,9%
PAPILÍFERO INVASOR	3	0,5%
TUBULAR INVASOR	10	1,7%
APÓCRINO INVASOR	2	0,3%
PAGET+CDI+CDIS	1	0,2%
CDI + CDI (INTRADUCTAL PREDOMINANTE)	2	0,3%
CA <i>IN SITU</i> COM MICROINVASÃO	4	0,7%
OUTROS DIAGNÓSTICOS MALIGNOS	1	0,2%
FIBROADENOMA	49	8,3%
LIPOMA	2	0,3%
PAPILOMA	38	6,4%
TUMOR PHYLLODES BENIGNO	1	0,2%
OUTROS DIAGNÓSTICOS BENIGNOS	16	2,7%
TOTAL	588	100%

Os diagnósticos anatomopatológicos das 588 biópsias de mulheres que apresentavam mamografias classificadas como cat. 4 ou 5 de BI-RADSTM, que possuíam lesões não palpáveis de mama e que foram submetidas a biópsias de mama após marcação através da mamografia com fio metálico, foram distribuídas segundo as categorias de BI-RADSTM e a frequência de diagnósticos anatomopatológicos na tabela 7.

Tabela 7: Diagnósticos histopatológicos distribuídos segundo as categorias de BI-RADSTM.

DIAGNÓSTICO	CATEGORIA 4	CATEGORIA 5	TOTAL
ALTERAÇÃO FIBROCÍSTICA	196 (96,5%)	9 (3,5%)	205 ¹ (100%)
NEOPLASIA MALIGNA	142 (51,3%)	135 (48,7%)	277 ² (100%)
NEOPLASIA BENIGNA	91 (85,8%)	15 (14,2%)	106 ³ (100%)
MAMA NORMAL	5 (1,2%).	-----	5 ⁴ (100%)

p=0.00 ($\chi^2=12,49$), IC=7,63-20,45. Proporção em relação ao número total de casos¹34%, ² 47,1%, ³ 18%, ⁴ 0,9%.

As alterações mamográficas incluídas no estudo (microcalcificações, nódulo, assimetria focal, distorção arquitetural), as alterações classificadas no estudo como outras (cisto complexo, assimetria global + microcalcificações, neodensidade, etc.) e as lesões que não constavam no pedido de anatomopatológico (não consta), foram estratificadas de acordo com as categorias de BI-RADSTM e com o diagnóstico histopatológico benigno ou maligno associado. Os resultados encontrados foram distribuídos em três tabelas. Os resultados para a categoria 5 de BI-RADSTM estão na tabela 8, os resultados para

a categoria 4 de BI-RADS™ estão na tabela 10 e os resultados das categorias 4 e 5 de BI-RADS™ em conjunto estão na tabela 9.

Tabela 8: Classificação anatomopatológica na distribuição das lesões mamográficas, em mamografias BI-RADS™ 5.

ACHADOS MAMOGRÁFICOS	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO		
	Benigno	Maligno	Total
Microcalcificação	16(34,8%)	30(65,2%)	46(100%)
Nódulo	2(2,5%)	78(97,5%)	80(100%)
Assimetria focal	4(28,6%)	10(71,4%)	14(100%)
Distorção Arquitetural	0	1(100%)	1(100%)
Outros	0	2(100%)	2(100%)
Não consta	0	14(100%)	14(100%)
Total	22(14%)	135(86%)	157(100%)

p=0, 006.

Tabela 9: Classificação anatomopatológica na distribuição das lesões mamográficas, em mamografias BI-RADS™ 4 e 5.

ACHADOS MAMOGRÁFICOS	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO		
	Benigno	Maligno	Total
Microcalcificação	276(67,2%)	135(32,8%)	411(100%)
Nódulo	14(13,0%)	94(87,0%)	108(100%)
Assimetria focal	14(48,3%)	15(51,7%)	29(100%)
Distorção Arquitetural	4(28,6%)	10(71,4%)	14(100%)
Outros	1(33,3%)	2(66,7%)	3(100%)
Não consta	2(8,7%)	21(91,3%)	23(100%)
Total	311(52,9)	277(47,1%)	588(100%)

p=0, 000

Tabela 10: Classificação anatomopatológica na distribuição das lesões mamográficas, em mamografias BI-RADS™ 4.

ACHADOS MAMOGRÁFICOS	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO		
	Benigno	Maligno	Total
MICROCALCIFICAÇÃO	260(71,2%)	105(28,8%)	365(84,7%)
NÓDULO	12(42,9%)	16(57,1%)	28(6,5%)
ASSIMETRIA FOCAL	10(66,7%)	5(33%)	15(3,5%)
DISTORÇÃO ARQUITETURAL	4(30%)	9(69%)	13(3,0%)
OUTROS	1(100%)	0	1(0,2%)
NÃO CONSTA	2(22,2%)	7(77%)	9(2,1%)
TOTAL	289(67,1%)	142(32,9%)	431(100%)

p=0, 001

4.4. DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA

O diagnóstico histopatológico benigno ou maligno dos 588 casos de biópsias foi avaliado por faixa etária. As pacientes de 40 a 49 anos representaram 202 casos (34,4%), as pacientes com idade entre 50 anos e 65 anos foram 292 casos (49,7%) e as pacientes com idade acima de 65 anos foram 94 casos (15,9%) (Tabelas 11 e 12).

Tabela 11: Diagnostico de malignidade por faixa etária de 40 a 49 anos e de 50 a 65 anos.

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO	FAIXA ETÁRIA		
	40-49 anos	50-65 anos	Total
BENIGNO	117(42,2%)	160(57,8%)	277(100%)
MALIGNO	85(39,2%)	132(60,8%)	217(100%)
TOTAL	202(40,9%)	292(59,1%)	494(100%)

p= 0.491, OR: 1.14 (IC 95% = 0,78 -1,66)

Tabela 12: Malignidade por faixa etária 40-49 e acima de 50.

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO	FAIXA ETÁRIA		
	40-49 anos	50 - acima	Total
BENIGNO	117(37,6%)	194(62,4%)	311(100%)
MALIGNO	85(30,7%)	192(69,3%)	277(100%)
TOTAL	202(34,4%)	386(65,6%)	588(100%)

p: 0.077, OR: 1.36(IC 95% = 0,95 -1,95)

Os valores preditivos positivos das mamografias categoria 4 e 5 e BI-RADS™ de acordo com as faixas etárias do estudo foram para idade de 40 a 49 anos, de 42%, para as mamografias da pacientes com idade entre 50 e 65 anos de 45,2 % e para as mamografias de pacientes com idade acima dos 65 anos de 63,8% (p = 0.0014) (Tabela 13).

Tabela 13: Diagnósticos histopatológicos de acordo com a faixa etária das pacientes.

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO			
IDADE	MALIGNO	BENIGNO	TOTAL
40-49	85(30,7%)	117(37,6%)	202(34,4%)
50-65	132(47,7%)	160(51,4%)	292(49,7%)
> 65	60(21,7%)	34(10,9%)	94(16%)
TOTAL	277(100%)	311(100%)	588(100%)

VPP 40-49 anos =42%; VPP 50-65 anos=45,2%; VPP > 65 anos=63,8;
 VPP > 50 =49,7%; p = 0.0014 ($\chi^2 = 13.02$)

Os tipos histopatológicos encontrados nos 277 casos positivos para malignidade foram distribuídos em uma tabela de acordo com a faixa etária em que foram encontrados (tabela 14).

Tabela 14: Tipos de neoplasia maligna diagnosticada de acordo com a faixa etária.

NEOPLASIA EPITELIAL MALIGNA	IDADE		TOTAL
	40-49	50 >	
CDI	49(29,7%)	116(70,3%)	165(100%)
CDIS	27(37,5%)	45(62,5%)	72(100%)
CLIS	0(0%)	5(100%)	5(100%)
CLI	5(35,7%)	9(64,3%)	14(100%)
OUTROS	4(19,0%)	17(81,0%)	21(100%)
TOTAL	85(30,7%)	192(69,3%)	277(100%)

P= 0.000

A associação encontrada no estudo entre as lesões mamográficas o diagnóstico histopatológico maligno ou benigno e a faixa etária em que foi encontrada, com o valor preditivo positivo para as lesões mamográficas por faixa de idade descritas no trabalho esta descrita na tabela 15.

Tabela 15: Associação entre lesões mamográficas e diagnóstico histopatológico, de acordo com a faixa etária.

IDADE	DIAGNÓSTICO	MICROCALCIFICAÇÕES	NÓDULO	ASSIMETRIA	DISTORÇÃO	OUTRO	NÃO CONSTA	TOTAL
HISTOPATOLÓGICO								
40-49	MALIGNO	42 (49,4%)	33(38,8%)	3(3,5%)	3(3,5%)	1(1,2%)	3(3,5%)	85(100%)
	BENIGNO	101(86,3%)	6(5,1%)	7(6,0%)	3(2,6%)	0	0	117(100%)
50-64¹	MALIGNO	71 (53,8%)	39(29,5%)	5(3,8%)	5(3,8%)	0	12(9,1%)	132(100%)
	BENIGNO	143(89,4%)	6(3,8%)	7(4,4%)	1(0,6%)	1(0,6%)	2(1,3%)	160(100%)
>65²	MALIGNO	22 (36,7%)	22(36,7%)	7(11,7%)	2(3,3%)	1(1,7%)	6(10%)	60(100%)
	BENIGNO	32(94,1%)	2(5,9%)	0	0	0	0	34(100%)

p=0,000 ; (VPP microcalcificações: 40-49 anos (29,3%); 50-64 anos (33%);>65 anos (40%); >50 anos (1+2)=53,1%); (VPP Nódulo: 40-49 anos (84%); 50-64 anos (86%);>65 anos (91%); >50 anos (1+2)=88%); (VPP Assimetria: 40-49 anos (30%); 50-64 anos (41%); >65 anos (100%); >50 anos (1+2) =51,7%); (VPP Distorsão arquitetural: 40-49 anos (90%); 50-64 anos (83%);>65 anos (100%); >50 anos (1+2) =71,4%).

A frequência de lesões benignas não neoplásicas encontradas, 534 relatos, e sua associação com a categoria mamográfica de BI-RADS™ 4 e 5 está descrita na tabela 16. A presença do diagnóstico histopatológico destas lesões benignas não neoplásicas associadas a outras lesões (CDI, CDIS, CLI e CLIS, outras) e a alteração encontrada à mamografia, está descrita na tabela 17.

Tabela 16: Frequência de lesões benignas não neoplásicas de acordo com a categoria mamográfica.

DIAGNÓSTICO	CATEGORIA 4	CATEGORIA 5	TOTAL
ADENOSE ESCLEROSANTE	52(85,2%)	9 (14,8%)	61(100%)
HIPERPLASIA DUCTAL C/ATIPIA	9(64,3%)	5(35,7%)	14(100%)
HIPERPLASIA DUCTAL S/ATIPIA	92(74,2%)	32(25,8%)	124(100%)
METAPLASIA APÓCRINA	101(73,2%)	37(26,8%)	138(100%)
CICATRIZ RADIAL	15(78,9%)	4(21,1%)	19(100%)
ACCSA	37(71,2%)	15(28,8%)	52(100%)
ACCCA	8(50%)	8(50%)	16(100%)
HCCCA	1(50%)	1(50%)	2(100%)
HCCSA	0	1(100%)	1(100%)
ACL	61(66,3%)	31(33,7%)	92(100%)
HIPERPLASIA LOBULAR COM ATIPIA	8(53,3%)	7(46,7%)	15(100%)
TOTAL	384(100%)	150(100%)	534(100%)

ACCSA= Alteração de células colunares sem atipia; ACCCA= Alteração de células colunares com atipia; HCCCA= Hiperplasia de células colunares com atipia; ACL= Alteração Colunar de lóbulos.

Tabela 17: Relação de Lesões benignas não neoplásicas com neoplasias epiteliais malignas e alteração mamográfica.

LESÃO BENIGNA NÃO NEOPLÁSICA	ALTERAÇÃO MAMOGRÁFICA	CDI	CDIS	CLIS	CLI	OUTROS	TOTAL
ADENOSE ESCLEROSANTE	<i>MICROCALCIFICAÇÃO</i>	6	7	-	1	1	15
	<i>NÓDULO</i>	4	1	-	2	-	7
	<i>ASSIMETRIA FOCAL</i>	1	-	-	-	-	1
CICATRIZ RADIAL	<i>MICROCALCIFICAÇÃO</i>	-	1	-	-	1	2
	<i>NÓDULO</i>	3	1	-	-	-	4
	<i>ASSIMETRIA FOCAL</i>	-	-	-	-	-	0
	<i>DISTORÇÃO ARQUITETURAL</i>	-	-	-	-	1	1
HIPERPLASIA DUCTAL COM ATIPIA	<i>MICROCALCIFICAÇÃO</i>	2	2	-	-	1	5
	<i>NÓDULO</i>	1	-	-	1	-	2
	<i>ASSIMETRIA FOCAL</i>	1	-	-	-	-	1
HIPERPLASIA DUCTAL SEM ATIPIA	<i>MICROCALCIFICAÇÃO</i>	6	9	-	1	3	19
	<i>NÓDULO</i>	15	2	-	3	-	20
	<i>ASSIMETRIA FOCAL</i>	2	-	1	-	-	3
	<i>DISTORÇÃO ARQUITETURAL</i>	-	-	-	-	1	1
ALTERAÇÃO DE CÉLULAS COLUNARES COM ATIPIA	<i>MICROCALCIFICAÇÃO</i>	2	2	-	-	-	4
	<i>NÓDULO</i>	2	-	-	-	-	2
ALTERAÇÃO DE CÉLULAS COLUNARES SEM ATIPIA	<i>MICROCALCIFICAÇÃO</i>	4	7	1	-	-2	14
	<i>NÓDULO</i>	7	2	1	-	2	12
	<i>ASSIMETRIA FOCAL</i>	1	-	-	-	-	1
	<i>DISTORÇÃO ARQUITETURAL</i>	1	-	-	-	-	1
HIPERPLASIA DE CÉLULAS COLUNARES COM ATIPIA	<i>NÓDULO</i>	-	-	-	1	-	1
	<i>MICROCALCIFICAÇÃO</i>	1	-	-	-	-	1

5. Discussão

No presente estudo, fez-se análise de 588 casos de biópsias de pacientes assintomáticas com mamografias suspeitas e que foram submetidas à ressecção de segmento mamário. A mama esquerda foi a mais acometida, em 53,2% dos casos. A indicação mais frequente para o exame histopatológico foram as microcalcificações (69,9% dos casos), dado que está em acordo com a literatura como descrito na literatura, porém em porcentagem muito maior (23%-50,8%). (RODRIGUES *et al.*, 2008; BERG *et al.*, 2006). O tipo histopatológico de câncer mais frequente foi o carcinoma ductal infiltrante (27,6% dos casos), seguido do carcinoma ductal *in situ* (11,2% dos casos).

A maior parcela das pacientes do estudo apresentou idade superior aos 50 anos, 343 casos (65,6%), com média de idade de 55,5 anos (desvio padrão de 10,23) compatível com os estudos da literatura no estudo de Sickles *et al.* 1986 a média foi de 57 anos, Kopans *et al.*, 1999 53 anos, Ferranti *et al.* 2000 a média foi de 54 anos (p.005) e Prado *et al.* 2010 a média de idade foi de 52,5 anos p: 0.009.

A média de idade das pacientes com diagnóstico maligno foi de 56,73 anos e para o diagnóstico benigno a média de idade foi de 53,56 anos (p= 0, 002). As pacientes com diagnóstico de CDIS tinham em média 53 anos (desvio padrão = 8.87), enquanto as pacientes com diagnóstico de neoplasia invasora tinham em média 57 anos (desvio padrão = 10.90). A idade média das pacientes com câncer foi maior que das pacientes com lesões benignas, e as Tabela 11 e 12 mostram, através do odds ratio, que a idade avançada é um fator de risco associado à doença, como descrito em estudos da literatura (JOHNS, MOSS *et al.*, 2010).

No estudo de Ferrati *et al.* 2000, foram feitas análises de 1974 lesões não palpáveis de mama nos anos de 1985 a 1995, com 1101 cânceres detectados, sendo avaliados no estudo 982 casos, com 297(30,2%) de lesões in situ e 685(69,8%) de lesões invasoras, no nosso estudo de 588 casos foram detectados 277(47%) de casos cânceres com 165 casos(59,6%) de CDIS e 72 casos (26%) de CDI.

A presença de microcalcificações isoladas ou em combinação esteve em nosso estudo em 70% dos casos de biópsias, em porcentagem maior que a descrita na literatura, provavelmente devido ao desenho do estudo. No presente estudo 32,8 % das lesões malignas estavam em associação com as microcalcificações variando na literatura de 66% (FERRANTI, COOPMANS DE YOLDI *et al.*, 2000) a 23 % dos casos de Rodrigues *et al.*, 2008.

No estudo de Ferranti *et al* o CDIS esteve presente em 36%(112/312) cânceres detectados em mulheres com idade inferior a 50 anos e em 28%(185/670) das mulheres acima dos 50 anos, em nosso estudo o CDIS esteve presente em 31% das mulheres com idade inferior a 50 anos,de acordo com literatura 18%-40%(BERG *et al.*, 2006)e 23% acima dos 50 anos de acordo com a literatura 20-33%(BERG *et al.*, 2006).

As microcalcificações estiveram presente em grande numero acima dos 50 anos 268/411(65%) como os descritos na literatura 33% a 65% (BERG *et al.*, 2006; FERRATI *et al.*, 2000), Nos tumores invasivos a presença de microcalcificações variaram de 36,7% , literatura 21,7% a 40,2 para mulheres acima dos 70 anos para 49,4% , literatura 33% a 87,9% em mulheres abaixo dos 50 anos (BERG *et al.*, 2006; FERRATI *et al.*, 2000).

No nosso estudo a taxa de lesão neoplásica detectada foi de 47,1 %, na literatura esta taxa variou de 11% a 54%, com VPP para a Cat. 4 de 4% a 62% e VPP para cat. 5 variando de 32,9 a 86%(LACQUEMENT *et al.*, 1999; MARGOLIN *et al.*, 2001; ZONDERLAND *et al.*, 2004 ;BÉRUBÉ *et al.*, 1998).

No nosso estudo as lesões invasivas representaram 67% de todos os tumores, estando de acordo com os valores da literatura e do perfil da instituição em que o trabalho foi feito (referência estadual), representado 7% no estudo de (FERRANTI, COOPMANS DE YOLDI *et al.*, 2000), 33%(WILHELM, EDGE *et al.*, 1991) e 78%(CIATTO, DEL TURCO *et al.*, 1994) .

Em pacientes com idade superior a 50 anos, a mamografia ganha muito em sensibilidade diagnóstica. Époça em que o parênquima mamário, em geral, já com importante lipossustituição, permite a visualização de pequenas alterações do tecido além de ser idade em que o risco de desenvolvimento de neoplasia mamária aumenta dramaticamente – aproximadamente 70% dos casos são diagnosticados em mulheres com 50 anos ou mais (DJORDJEVIC, KARANIKOLIC *et al.*, 2004). Em nosso estudo a capacidade de predição de malignidade em lesões de mama em pacientes com esta faixa etária foi de 49,7%, e foram detectadas nesta faixa etária 192 lesões neoplásicas, que corresponderam a 69,3% das biópsias com diagnóstico de neoplasia epitelial maligna.

O VPP é a ferramenta mais prática e útil para a análise final do diagnóstico é para avaliação do desempenho das categorias BI-RADSTM. Na série de Berg *et al.*(BERG, 2006), os valores de VPP foram 43% e 55%, na série de Baker *et al.*(BAKER, KORNGUTH *et al.*, 1995), 11% e 63%, e na série de Orel *et*

al.(OREL, KAY *et al.*, 1999), 30% e 97% para lesões categorias 4 e 5, respectivamente. Na série de Gulson *et al.* (VON MINCKWITZ, BLOHMER *et al.*, 2005), o VPP foi de 17% e 25% para BI-RADS 4 e 68% e 44% para a categoria 5. Na série de Zonderland *et al.*(ZONDERLAND, POPE *et al.*, 2004), em que foram feitos exames e diagnósticos em pacientes do programa de rastreamento e de pacientes da população do hospital, os VPP da categoria 4 de BI-RADS™ variaram entre 23% e 52%, e o VPP da categoria 5 variou entre 81 e 97%.

Em nosso estudo, obtivemos para o BI-RADS™ 4 e 5 excelente relação preditiva para malignidade, com VPP segundo as categorias de: categoria 4= 32,9% (literatura 23% a 34%) e categoria 5= 86% (literatura 81% a 97%) (ROVEDA JUNIOR; WIRATKAPUN, LERTSITHICHAJ *et al.*, 2006) O VPP global foi de 47,1%. O BI-RADS™ em sua 4ª edição estabelece como objetivos desejáveis para valores preditivos positivos quando uma biópsia é indicada de 25 a 40% , sensibilidade > 85%, especificidade >90%, detecção de tumores ≤ 1 cm ou CDIS em > 30%, para a triagem mamográfica (BASSET, LW *et al.*, 2000,; BI-RADS™, 2003). Nos Estados Unidos, o VPP das biópsias realizadas por achados mamográficos cat. 4 e 5 de BI-RADS™ varia entre 15% e 40% (KESTELMAN, SOUZA *et al.*, 2007) e entre 15% e 30% (KOPANS, 1992). Em estudos europeus essa taxa foi de 30% a 75% (KOPANS, 1992). Em nosso estudo acreditamos que o excelente resultado seja devido a prática de dupla leitura.

O percentual de exames de triagem com resultados anormais aumentam com a idade. O VPP da mamografia também aumenta com a idade, com mulheres entre 50 e 59 anos, tendo cerca de duas vezes maior o VPP da mamografia que as mulheres com idade entre 40 e 49 anos(YANKASKAS,

TAPLIN *et al.*, 2005). Segundo Kopans *et. al* o VPP para mamografias de pacientes com idade de 40 a 49 anos é de aproximadamente 15% subindo até 40% aos 79 anos(KOPANS, D. B., 2007), Isso significa que para cada 100 mulheres de 40 anos com um resultado alterado ao exame mamográfico cerca de duas apresentarão câncer de mama, em comparação com 4, 5 e 6 casos de câncer por 100 mulheres na casa dos cinqüenta, sessenta e setenta anos de idade ou mais, respectivamente(YANKASKAS, HANEUSE *et al.*, 2010).No nosso estudo o VPP para pacientes com idades entre 40 e 49 anos foi de 42% , para pacientes com idades entre 50 e 64 anos foi de 45,2% e para pacientes acima dos 65 anos foi de 63,8%.

Conforme demonstrado na tabela 11, a taxa de detecção de câncer *in situ* é maior para mulheres com idades entre 50-64 (60,7%) do que a taxa de detecção para mulheres com idades entre 40-49(39,2%). É improvável que essa disparidade relacionada à idade seja devido à diminuição da detecção em mulheres mais jovens, porque nossa taxa de detecção de câncer nessa faixa etária é muito maior que àquelas relatadas em grandes estudos de triagem(MILLER, BAINES *et al.*, 1992). Em vez disso, a disparidade é plenamente coerente e provavelmente devida ao conhecido aumento na frequência de câncer de mama com o avançar da idade (KERLIKOWSKE, GRADY *et al.*, 1996; KAPLAN, HAAS *et al.*, 2006; BUIST, ABRAHAM *et al.*, 2010). Foram detectados proporcionalmente mais casos do CDI (comparados com CDIS) em mulheres com idades entre 50 a 64 que nas mulheres com idades entre 40 a 49 anos, dado não similar aos resultados relatados em estudos anteriores(STACEY-CLEAR, MCCARTHY *et al.*, 1993; KOPANS, D. B., 2007), mas similares as de Ferrati *et al.*

Que relataram presença de tumor invasivo variando com a idade , sendo 64% dos cânceres antes dos 50 anos e 72% após esta idade.(FERRANTI, COOPMANS DE YOLDI *et al.*, 2000). Esses resultados podem ser explicados por não ser o nosso estudo baseado em um programa de rastreamento mamário populacional, com população heterogênea e por estarmos vinculadas a um hospital de referência para tratamento de neoplasia de mama.

A incidência de câncer de mama aumenta cerca de 1,5 vezes a cada 10 anos a partir de 40 anos de idade até 70 anos de idade com aproximadamente 75% de todos os cânceres de mama invasivo diagnosticados após os 50 anos(RIES, MELBERT *et al.*). O aumento observado na VPP com o aumento da idade é mais provavelmente devido à maior prevalência de câncer de mama em mulheres mais idosas. Estudos feitos com pacientes que foram submetidas a programas de rastreamento mamográfico relatam sensibilidades da mamografia de 71% a 93%(WHITE, MIGLIORETTI *et al.*, 2004; YANKASKAS, TAPLIN *et al.*, 2005) semelhantes aos resultados publicados de ensaios clínicos randomizados (FLETCHER, BLACK *et al.*, 1993). Estudos que avaliaram a sensibilidade da mamografia por idade mostram que a sensibilidade é menor para mulheres com menos de 50 anos (71% a 78%), comparadas às mulheres com idades entre 50 anos ou mais (71% a 93%) (YANKASKAS, HANEUSE *et al.*, 2010).

Os valores da literatura para CDIS são 35-40% para lesões impalpáveis detectadas radiologicamente para câncer de mama em mulheres com idades entre 40 a 49 anos(STACEY-CLEAR, MCCARTHY *et al.*, 1992), mas apenas 20% na faixa etária de 50 a 64 anos(KOPANS, D. B., 2007). No presente estudo a taxa de detecção do CDIS e CDI foram respectivamente para as faixas de 40-49

anos de 37,5% e 29,7%, considerando todas as pacientes acima dos 50 anos foi de 62,5% e 70,3% ($p=0.00$) e estratificando os resultados para a faixa de 50 a 64 anos foi de 59,1% e 62% ($p: 0.62$).A razão para essa diferença relacionada à idade na literatura não é totalmente compreendida, mas um parte da explicação pode ser que alguns tipos de câncer estão sendo detectada e erradicados como carcinoma ductal *in situ* em mulheres abaixo de 50 anos antes elas se desenvolvem em cânceres invasivos aos 50 anos e acima, na população do estudo o universo de pacientes acima dos 50 anos e proporcionalmente maior ($n=324$), principalmente com diagnóstico de neoplasia maligna ($n=182;65\%$), podendo justificar essa maior detecção de CDI.

Em nosso estudo o VPP para pacientes com idade inferior a 50 anos(40-49 anos) foi de 42%, traduzidos em maior dificuldade de elucidação diagnóstica e maior número de falso positivo; enquanto que o VPP foi de 63,8 % em pacientes com idade superior a 65 anos , em pacientes acima dos 50 anos e com idade inferior a 64 anos o VPP foi de 45,2% e quando a população de estudo foram todas as pacientes acima dos 50 anos o VPP foi de 49,7%.

A mamografia é o método básico de triagem para câncer de mama sendo eficaz na detecção de lesões de massa e melhor ainda na detecção de microcalcificações. A maioria dos tumores malignos da mama aparece na mamografia como lesões de massa, com ou sem microcalcificações (cerca de 80%), o resto se manifestando como microcalcificações apenas (TOT, 2010a).

A mamografia tem uma precisão na detecção de lesões de massa de mais de 80% (BERG, 2006), que varia de acordo com tipo histológico do tumor. No estudo o VPP global para microcalcificações foi de 32,8%, variando de acordo

com a faixa etária de 29,3% a 53,1%, o VPP para nódulos foi 87%, variando em função da faixa etária de 84% a 91%. Microcalcificação foi a principal lesão motivadora de biópsias (69,9%), como descrito na literatura, porém em porcentagem muito maior (23%-50,8%).(RODRIGUES et al., 2008;BERG et al., 2006).Microcalcificações estavam associadas a lesões malignas em (32,8%), de acordo com a literatura (10% a 40% dos casos) (SICKLES, 1986; TSE, TAN et al., 2008; COSAR, ÇETIN et al.);Nódulo esteve associado a lesão maligna em 87% dos casos, acima do descrito na literatura (50%-70%)(BERG et al., 2006).

Embora CDIS puro possa se manifestar como lesão de massa ou distorção arquitetural à mamografia, 75% dos casos de carcinoma ductal *in situ* são detectados pelo achado de microcalcificações(TOT, 2010b).No presente estudo 86,5% dos CDIS e 31,5 % dos CDI apresentavam microcalcificações (p=0.00), o nódulo esteve presente em apenas 5,6% (n=4) dos casos de CDIS e em 48,2% (n=80) dos casos de CDI , a distorção arquitetural esteve presente em 10% (n=1) dos CDIS e 60% (n=6) dos casos de CDI. Levando em conta CDIS puro e o componente *in situ* do carcinoma invasivo, a taxa de detecção da neoplasia *in situ* através da mamografia é relativamente baixa, como apenas 25% dos casos de CDIS de baixo grau e 50% dos casos de alto grau com lesões calcificadas(TOT e TABAR, 2010). No nosso estudo a taxa de detecção do CDIS foi de 25,8% para o de baixo grau e 47,4 % para o de alto grau. Em consequência, o componente *in situ* e a extensão da doença podem ser subestimados pela mamografia, em muitos casos, especialmente se o CDIS é de baixo grau, como relatado em alguns estudos da literatura(TOT, 2010b).

O carcinoma lobular *in situ* e algumas lesões borderline (hiperplasia de células colunares com atipia) não são visíveis à mamografia, se elas não são calcificadas, no presente estudo foram detectados 5 casos de CLIS, estando 3 associados à microcalcificações e 2 associados à assimetria, não sendo estatisticamente relevante devido ao baixo número de casos encontrados.

O carcinoma lobular invasor (CLI), que é o tumor mais frequentemente relacionado à assimetria (densidade assimétrica), representa 5–15% de todos os cânceres de mama (SILVERSTEIN, LAGIOS *et al.*, 2005). No estudo o CLI representou 5% dos casos (n=14) CLI foi associado a microcalcificações em 28% , nódulo 57,1% e assimetria 7,1%, diferentes da literatura (microcalcificações 6% , nódulo 0,8-20%, assimetria 25-57%). (PINDER *et al.*, 2007). Relatos da literatura afirmam que algumas substâncias aderidas à membrana celular, associadas ao carcinoma lobular invasor, podem invadir o tecido mamário sem criar uma massa reconhecível ou manifestar reação fibrótica, o que permite seu crescimento sem determinar distorção do parênquima adjacente, dificultando seu diagnóstico pelos métodos convencionais (BRENNER, 2001; TOT, 2010b).

Le Gal *et al.*, em estudo retrospectivo de 455 casos, demonstraram que o CLI manifesta-se à mamografia como massa irregular e de margens indefinidas em 50% dos casos, e por densidade assimétrica em 19% dos casos. (LE GAL, OLLIVIER *et al.*, 1992)

Contudo, tanto o CLI quanto outros tipos histológicos de tumores podem estar ocultos, mesmo nas incidências com compressão focal, por características próprias, usualmente relacionadas a pouca reação desmoplásica, o que permite que o tecido se espalhe ao ser comprimido focalmente. (BRENNER, 2001).

A detecção de alguns subtipos de carcinoma lobular invasivo com a mamografia representa um desafio mesmo para radiologistas experientes: em um estudo foi relatado uma taxa baixa de detecção de 34%, contrastando com taxa de detecção de 81% em carcinomas ductais na mesma série(YAMADA, MORI *et al.*, 2010). Embora CDIS puro pode se manifestar como lesão de massa ou distorção arquitetural à mamografia, 75% dos casos de carcinoma ductal *in situ* são detectados pelo achado de microcalcificações no exame mamográfico e na associação histopatológica(BERG, GUTIERREZ *et al.*, 2004; YAMADA, MORI *et al.*, 2010). No nosso estudo houve associação entre CDIS e presença de microcalcificações (86%, $p=0.00$), de acordo com a literatura (25%-98%) (COSAR *et al.*,2004); e houve associação entre CDI e presença de nódulo (48%, $p=0.006$) , de acordo com a literatura (25%-80%). (VIEIRA *et al.*, 2004)

A maioria das calcificações (cerca de 70-80%) é associada com alterações benignas, mas também podem corresponder a processos malignos(LIBERMAN, ABRAMSON *et al.*, 1998), na serie deste estudo a associação com lesões benignas foi encontrada em 67,2% dos casos .Microcalcificação foi a principal lesão motivadora de biópsias (69,9%), como descrito na literatura, porem em porcentagem muito maior (23%-50,8%).(RODRIGUES *et al.*, 2008;BERG *et al.*, 2006).Microcalcificações estavam associadas a lesões malignas em (32,8%), de acordo com a literatura (10% a 40% dos casos) (SICKLES, 1986; TSE, TAN *et al.*, 2008; COSAR, ÇETIN *et al.*);Nódulo esteve associado a lesão maligna em 87% dos casos, acima do descrito na literatura (50%-70%)(BERG *et al.*). Com o avanço das tecnologias e o aprimoramento do exame mamográfico, o diagnóstico etiológico das calcificações mamárias vem se tornando mais importante a cada

dia, pois mais e menores calcificações são detectadas, exigindo cada vez mais respostas precisas do radiologista e do mastologista, quanto ao seu significado, com o objetivo final de diminuir e evitar os danos sobrevividos de procedimentos cirúrgico desnecessários nos casos benignos e permitir o diagnóstico precoce nos casos malignos.

Estudos histopatológicos de biópsias mamárias de pacientes portadoras de mamografias contendo microcalcificações suspeitas revelaram câncer de mama em 20% a 30% dos casos (SICKLES, 1986; TSE, TAN *et al.*, 2008). Em outro estudo, no qual foram biopsiadas as microcalcificações, a porcentagem de lesões malignas encontrada variou de 10% a 40% (COSAR, ÇETIN *et al.*). Na casuística do HC-UFMG foram encontrados 32,8% de microcalcificações associadas a lesões malignas.

O número de casos diagnosticados de carcinoma *in situ* (CDIS) vem aumentando, principalmente através de melhorias na detecção das microcalcificações, já que esse tipo de câncer de mama se manifesta mais frequentemente através da visualização dessas na mamografia. A taxa de detecção do CDIS associados à microcalcificações foi de 75% a 95% no estudo de Queiroz & Humme (COSAR, ÇETIN *et al.*), e de 90% a 98% dos casos no estudo de Johnson *et al.* (JOHNSON, DALTON *et al.*, 1998) no nosso estudo CDIS esteve associado a presença de microcalcificações (86%, $p=0.00$).

A importância da detecção e do diagnóstico das microcalcificações Categoria 4 fica evidenciada pela sua associação a processos neoplásicos; destacando-se, entre os cânceres, o ductal infiltrante, o ductal *in situ* e o lobular invasor. Lafontan *et al.* encontraram, dentre 400 casos estudados de

agrupamentos de microcalcificações isoladas, 24,5% de malignidade, sendo que 55,1% destes eram CDIS; 38,8% carcinoma ductal invasor; e 6,1% de CLI (DE LAFONTAN, DAURES *et al.*, 1994). No nosso estudo 32,9 % das lesões na categoria 4 eram malignas , 73% eram microcalcificações , destas 58% eram CDIS .Em trabalho publicado em 2004 foi observado que 55,55% das pacientes enquadradas na Categoria 4 apresentavam lesões malignas, sendo um índice relativamente alto quando comparado com dados de outras publicações(VIEIRA e TOIGO, 2004).

Lesões mamográficas classificadas como BIRADS categoria 5 incluem nódulo de alta densidade, espiculado ou irregular, microcalcificações segmentares ou lineares ou massa irregular espiculada com calcificações pleomórficas(BI-RADSTM, 2003).O tipo comum de lesões encontrada na categoria 5 de BI-RADS na literatura depende da prevalência do tipo de neoplasias encontrados em lesão mamográfica, Na série de Orel *et al*, a massa é a lesão mamográfica mais comum correspondente ao CDI. A marca de mamografia de carcinoma ductal in situ (CDIS) é a presença de calcificações, em 70-80% das lesões, as calcificações são o único achado (OREL, KAY *et al.*, 1999). A marca de mamografia de carcinoma ductal in situ (CDIS) é a presença de calcificações, em 70-80% das lesões, as calcificações são o único achado. Calcificações foram as mais freqüentes lesões encontradas relatado por Tan *et al* e DCIS foi a neoplasia maligna mais comum encontrado em seu estudo(TAN, WEE *et al.*, 2004).

Na nossa casuística as microcalcificações estavam presentes em 32,8% dos diagnósticos de neoplasia epitelial maligna, apresentando VPP para a Cat. 4 e 5 de BI-RADSTM respectivamente de 28% e 65%%, com 86,1% dos CDIS e 31,9

% dos CDI apresentando microcalcificações. Portanto a detecção mamográfica de microcalcificações é um frequente indicador, às vezes o único, do carcinoma da mama. Na avaliação dos resultados do presente estudo, o nódulo foi o maior preditor de malignidade apresentado respectivamente VPP de 57% e 97,5% para as categorias 4 e 5 de BI-RADSTM. Nódulo esteve associado a lesão maligna em 87% dos casos, acima do descrito na literatura (50%-70%)(BERG et al., 2006). No nosso estudo houve associação entre CDI e presença de nódulo (48%, $p=0.006$), de acordo com a literatura (25%-80%). (VIEIRA et al., 2004)

As microcalcificações se mostraram como em relatos da literatura, fortemente associados a lesões benignas e lesões precursoras(TSE, TAN *et al.*, 2008). No nosso relato a adenose esclerosante esteve associada às microcalcificações em 97% dos casos, alteração colunar dos lóbulos em 85,7% dos casos, cicatriz radial esteve presente com microcalcificações em 85% dos laudos, e em todas as hiperplasias ductais com atipia ($n=7$), foram encontradas microcalcificações. Metaplasia apócrina apresentou microcalcificações em 87,5 % e com assimetria em 7,5%.

No nosso estudo 8,3% dos casos de adenose esclerosante estavam associados a neoplasia maligna(literatura: 5,3–7%), à microcalcificações: 80% dos casos(literatura: 50%) , à nódulo: 13%(literatura: 11,6%) , à assimetria :4,3%; (literatura: 6,9%) (I.GUNHAN-BILGEN et al. 2008).

No nosso estudo 4,5% dos casos de cicatriz radial estavam associados a neoplasias malignas(literatura: 13,6%/53,5%) , à microcalcificações em 73% dos casos (literatura: 25%-63% dos casos) , à nódulo em 21% dos casos(literatura :7,1-14% dos casos), à assimetria em 7,1% dos casos (literatura: 1,8%-6,0% dos

casos)(STEFENON et al.,2003;I.GUNHAN-BILGEN et al. 2008; Sabate JM et al., 1999).

O Brasil ainda não apresenta um programa de rastreamento totalmente estruturado. Fazem-se, hoje, cerca de 2,5 milhões de mamografias pelo SUS por ano, alcançando um público-alvo de 34% na faixa etária dos 50 aos 69 anos(INCA, 2010). Mas, desde a implantação, em 1983, do PAISM (Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher), nota-se uma preocupação crescente em relação ao câncer de mama, cuja demonstração mais objetiva foi por meio da Lei 11.664, de 2008 e da criação do Sistema de Informação do Câncer de Mama (SISMAMA). A Lei 11.664 (“Lei de Atenção Integral à Mulher”) dispõe sobre as ações de saúde integral da mulher e reforça os princípios estabelecidos pelo SUS, como universalidade, ou seja, o direito universal à saúde. Com esta lei, todas as mulheres passam a ter direito à mamografia de rastreamento a partir dos 40 anos, com o intuito de rastreamento, como estratégia de monitoramento das mulheres sem sintomas, com a realização de exames regulares, com finalidade de diagnosticar precocemente casos de doenças na faixa etária de maior risco.

Embora o câncer de mama tenha um prognóstico razoável, as taxas de mortalidade continuam elevadas no Brasil, muito provavelmente devido ao diagnóstico tardio. No levantamento do estudo foi verificado que 64% das pacientes apresentavam neoplasias epiteliais invasoras (CDI / CLI). Nos países desenvolvidos, a sobrevida em 5 anos aumenta para 73%, enquanto nos países em desenvolvimento fica em torno de 57%(INCA, 2010).

As grandes variações na interpretação das imagens mamárias à mamografia persistem mesmo após a padronização instituída pelo léxico do BI-

RADS™ em 2003 e indicações de que o léxico deve ser refinado na área dos descritores, em especial, das calcificações já foram publicadas (LIBERMAN e MENELL, 2002; TSE, TAN *et al.*, 2008; MAZOUNI, SNEIGE *et al.*, 2010). Portanto as vantagens de um tratamento precoce e com maiores índices de cura podem justificar um maior número de biópsias negativas na investigação da Categoria 4 (VIEIRA e TOIGO, 2004; KOCH e CASTRO, 2010b) do BI-RADS™. O número elevado de biópsias realizadas em lesões benignas, classificadas como categoria 4 do BIRADS™ 289 casos (67,1%) devem-se a dificuldade existente em nosso meio para se propor apenas acompanhamento principalmente em casos de pacientes com baixo nível socioeconômico e proveniente de regiões distantes. Dessa forma, a correlação dos achados mamográficos com os resultados histopatológicos permite uma melhor análise e segurança na aplicação dessa classificação como forma de prever malignidade e orientar condutas.

O alto valor preditivo global (47,1%) pode estar associado ao fato de no Hospital das Clínicas da UFMG, desde 2004, todas as pacientes que dão entrada no serviço de Mastologia com lesões não palpáveis, vistas apenas por mamografia, classificadas como cat. 4 e 5, indicativas de biópsias, são encaminhadas para reavaliação mamográfica (segunda leitura), o que melhora a acurácia do exame mamográfico (THURFJELL, 1995; MATIAS, 2004). Essa reavaliação é feita em reunião clínica com o radiologista do serviço e os residentes dos serviços de Radiologia e Mastologia. Quando indicado são feitas complementação mamográfica e reclassificação; uma vez persistindo indicação de estudo histopatológico as pacientes são agendadas para biópsia cirúrgica.

No presente estudo foi observada classificação errônea nos pedidos de estudo anatomopatológico, principalmente quando solicitado devido a assimetrias e distorção da arquitetura, que não são contempladas pela categoria 5 na classificação de BI-RADSTM, e no estudo foram descritos em 15 pedidos.

O exame mamográfico provavelmente reduz a mortalidade por câncer de mama em mulheres de 40 a 49 anos de idade, mas como relatado na literatura de forma modesta (DUFFY, TABAR *et al.*, 2010; USPTF, 2010). No entanto, o valor preditivo positivo desta faixa etária é menor do que em mulheres de 50 anos de idade ou mais, estando a mulher nesta faixa de idade sujeita a maiores incertezas sobre a redução exata no risco de câncer de mama, e estando mais propensa aos danos em potencial (como falso-positivos e resultados falso-negativos, exposição à radiação, desconforto e ansiedade).

O presente estudo encontra-se em sintonia com as novas diretrizes para rastreio de câncer de mama, ao demonstrar melhor adequação do exame mamográfico em mulheres após os 50 anos de idade, contribuindo com a literatura e com a melhor adequação do método.

6. Conclusões

1. A frequência de diagnósticos histopatológicos de lesões benignas e malignas associadas aos casos classificados como BI-RADS™ 4 e 5 foram respectivamente para a categoria 4 289 casos benignos (67,1%) e 142 casos malignos (32,9%) e para a categoria 5 foram 22 casos benignos (14%) e 135 casos malignos (86%).
2. Os valores preditivos positivos das categorias 4 e 5 foram respectivamente 32,9% e 86%.
3. O valor preditivo positivo da mamografia para pacientes entre 40 e 50 anos foi de 42% e para pacientes acima de 50 anos foi de 49,7%.

7. Referências Bibliográficas

AZEVEDO, A. *et al.* Auditoria em centro de diagnóstico mamário para detecção precoce de câncer de mama. *Radiol Bras* [S.I.], p. 431-434, 2003.

BAKER, J. A. *et al.* Breast cancer: prediction with artificial neural network based on BI-RADS standardized lexicon. *Radiology* [S.I.], v. 196, n. 3, p. 817-22, Sep 1995.

BARRA, A. *et al.* Controvérsias no rastreamento do câncer de mama; Controversies in breast cancer screening. *Femina* [S.I.], v. 32, n. 9, p. 751-757, 2004.

BASELGA, J. *et al.* Phase II study of weekly intravenous trastuzumab (Herceptin) in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. 1999. p.78.

BASSET *et al.* Mamografia In: REVINTER (Ed.). *Doenças da mama: diagnóstico e tratamento*
Rio de Janeiro, 2000,. p. 3-26.

BASSETT, L. Mammographic analysis of calcifications. *Radiologic clinics of North America* [S.I.], v. 30, n. 1, p. 93, 1992.

BERG, W. A. *Diagnostic imaging. Breast.* 1st. ed. Salt Lake City, Utah: Amirsys, 2006.

BERG, W. A. *et al.* Does Training in the Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) Improve Biopsy Recommendations or Feature Analysis Agreement with Experienced Breast Imagers at Mammography?1. *Radiology* [S.I.], v. 224, n. 3, p. 871-880, September 1, 2002 2002.

____. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* [S.I.], v. 233, n. 3, p. 830-49, Dec 2004.

BERRY, D. A. *et al.* Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* [S.I.], v. 353, n. 17, p. 1784-92, Oct 27 2005.

BERUBE, M. *et al.* Level of suspicion of a mammographic lesion: use of features defined by BI-RADS lexicon and correlation with large-core breast biopsy. *Can Assoc Radiol J* [S.I.], v. 49, n. 4, p. 223-8, Aug 1998.

BI-RADS. Breast Imaging

Reporting and Data System. In: COLLEGE, R. A.; RADIOLOGY, O. (Ed.). BI-RADS 2003.

BI-RADSTM. ACR Bi-Rads : breast imaging system : breast imaging atlas : mammography, breast ultrasound, magnetic resonance imaging. 4th ed. ed. Reston, Va.: American College of Radiology, 2003.

BJURSTAM, N. et al. The Gothenburg Breast Screening Trial: First Results on Mortality, Incidence, and Mode of Detection for Women Ages 39-49 Years at Randomization. *Obstetrical & Gynecological Survey* [S.I.], v. 53, n. 3, p. 155-156, 1998.

BRENNER, R. Asymmetric densities of the breast: strategies for imaging evaluation. 2001. p.201.

BUIST, D. S. et al. Diagnosis of second breast cancer events after initial diagnosis of early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [S.I.], v. 124, n. 3, p. 863-73, Dec 2010.

BURNSIDE, E. S. et al. Use of Microcalcification Descriptors in BI-RADS 4th Edition to Stratify Risk of Malignancy¹. *Radiology* [S.I.], v. 242, n. 2, p. 388-395, February 2007 2007.

CHAPMAN, J. A. et al. Competing causes of death from a randomized trial of extended adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* [S.I.], v. 100, n. 4, p. 252-60, Feb 20 2008.

CHRISTOPHER, R. K. et al. Screening Mammography in the American Elderly. *American journal of preventive medicine* [S.I.], v. 31, n. 2, p. 142-149, 2006.

CIATTO, S.; BONARDI, R. Is breast cancer ever cured? Follow-up study of 5623 breast cancer patients. *Tumori* [S.I.], v. 77, n. 6, p. 465-7, Dec 31 1991.

CIATTO, S. et al. Non-palpable lesions of the breast detected by mammography--review of 1182 consecutive histologically confirmed cases. *Eur J Cancer* [S.I.], v. 30A, n. 1, p. 40-4, 1994.

_____. Categorizing breast mammographic density: intra- and interobserver reproducibility of BI-RADS density categories. *Breast* [S.I.], v. 14, n. 4, p. 269-75, Aug 2005.

_____. Causes of breast cancer misdiagnosis at physical examination. *Neoplasma* [S.I.], v. 38, n. 5, p. 523-31, 1991.

COSAR, Z. S. et al. Concordance of mammographic classifications of microcalcifications in breast cancer diagnosis: Utility of the Breast Imaging Reporting and Data System (fourth edition). *Clinical Imaging* [S.I.], v. 29, n. 6, p. 389-395.

D'ORSI, C. et al. Breast imaging reporting and data system: ACR BI-RADS-mammography. Reston, VA: American College of Radiology [S.I.], 2003.

DA COSTA, J. *et al.* Cobertura do exame físico de mama: estudo de base populacional em Pelotas, RS. *Rev. bras. epidemiol* [S.I.], v. 6, n. 1, 2003.

DA COSTA VIEIRA, R. A. *et al.* Rastreamento mamográfico: começo-meio-fim. *Editoria técnica* [S.I.], v. 20, n. 2, p. 92-97, 2010.

DE FREITAS PEREGRINO, A. A. *et al.* Análise de Custo-Efetividade da Idade de Início do Rastreamento Mamográfico. *Revista Brasileira de Cancerologia* [S.I.], v. 56, n. 2, p. 187-193, 2010.

DE LAFONTAN, B. *et al.* Isolated clustered microcalcifications: diagnostic value of mammography--series of 400 cases with surgical verification. *Radiology* [S.I.], v. 190, n. 2, p. 479-83, Feb 1994.

DJORDJEVIC, N. *et al.* Breast cancer in elderly women. *Arch Gerontol Geriatr* [S.I.], v. 39, n. 3, p. 291-9, Nov-Dec 2004.

DOMENIGHETTI, G. *et al.* Women's perception of the benefits of mammography screening: population-based survey in four countries. *International Journal of Epidemiology* [S.I.], v. 32, n. 5, p. 816-821, October 1, 2003 2003.

DUFFY, S. W. *et al.* Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen* [S.I.], v. 17, n. 1, p. 25-30, March 1, 2010 2010.

EGAN, R. *et al.* Intramammary calcifications without an associated mass in benign and malignant diseases. *Radiology* [S.I.], v. 137, n. 1, p. 1, 1980.

ELMORE, J. G. *et al.* Screening for Breast Cancer. *JAMA* [S.I.], v. 293, n. 10, p. 1245-1256, March 9, 2005 2005.

ESSERMAN, L.; KERLIKOWSKE, K. Should we recommend screening mammography for women aged 40 to 49? *Oncology (Williston Park)* [S.I.], v. 10, n. 3, p. 357-64; discussion: 370-6, Mar 1996.

FERRANTI, C. *et al.* Relationships between age, mammographic features and pathological tumour characteristics in non-palpable breast cancer. *Br J Radiol* [S.I.], v. 73, n. 871, p. 698-705, Jul 2000.

FIGUEIRA, R. N. M. *et al.* Fatores que influenciam o padrão radiológico de densidade das mamas. *Radiologia Brasileira* [S.I.], v. 36, p. 287-292, 2003.

FLETCHER, S. W. *et al.* Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* [S.I.], v. 85, n. 20, p. 1644-56, Oct 20 1993.

FORNAGE, B. D. et al. Clinical, mammographic, and sonographic determination of preoperative breast cancer size. *Cancer* [S.I.], v. 60, n. 4, p. 765-71, Aug 15 1987.

FOSCHINI, M. et al. Microcalcifications in ductal carcinoma in situ of the breast: Histochemical and immunohistochemical study* 1. *Human pathology* [S.I.], v. 27, n. 2, p. 178-183, 1996.

GARDECKI, T. M. et al. ASPIRATION CYTOLOGY IN THE PREOPERATIVE MANAGEMENT OF BREAST CANCER. *The Lancet* [S.I.], v. 316, n. 8198, p. 790-792, 1980.

GOLDMAN, L. E. et al. Accuracy of diagnostic mammography at facilities serving vulnerable women. *Med Care* [S.I.], v. 49, n. 1, p. 67-75, Jan 2011.

GOTZSCHE, P. et al. Breast screening: the facts--or maybe not. *British Medical Journal* [S.I.], v. 338, n. 7722, p. b86, 2009.

GØTZSCHE, P.; NIELSEN, M. Screening for breast cancer with mammography (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* [S.I.], v. 2, p. 1-90, 2009.

GOTZSCHE, P. C. Mammographic screening from age 40 years. *Lancet* [S.I.], v. 369, n. 9563, p. 737-8; author reply 738, Mar 3 2007.

GRAF, O. et al. Follow-up of Palpable Circumscribed Noncalcified Solid Breast Masses at Mammography and US: Can Biopsy Be Averted?1. *Radiology* [S.I.], v. 233, n. 3, p. 850-856, December 1, 2004 2004.

GÜLSÜN, M. et al. Evaluation of breast microcalcifications according to Breast Imaging Reporting and Data System criteria and Le Gal's classification. *European journal of radiology* [S.I.], v. 47, n. 3, p. 227-231, 2003.

GUTIERREZ, R. L. et al. BI-RADS lesion characteristics predict likelihood of malignancy in breast MRI for masses but not for nonmasslike enhancement. *AJR Am J Roentgenol* [S.I.], v. 193, n. 4, p. 994-1000, Oct 2009.

HALL, F. et al. Nonpalpable breast lesions: recommendations for biopsy based on suspicion of carcinoma at mammography. *Radiology* [S.I.], v. 167, n. 2, p. 353, 1988.

HALL, H. I. et al. Breast and cervical carcinoma mortality among women in the Appalachian region of the U.S., 1976-1996. *Cancer* [S.I.], v. 89, n. 7, p. 1593-602, Oct 1 2000.

HARRIS, J. R. *Diseases of the breast*. 4th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

HUMPHREY, L. L. *et al.* Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* [S.I.], v. 137, n. 5 Part 1, p. 347-60, Sep 3 2002.

HURLEY, S. F.; KALDOR, J. M. The benefits and risks of mammographic screening for breast cancer. *Epidemiol Rev* [S.I.], v. 14, p. 101-30, 1992.

INCA. *Estimativa 2010: Incidência do câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: 2010. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/>>. Acesso em: Acessado em 23 de outubro de 2010.

INCA, M. D. S. (Ed.) *Mamografia: da prática ao controle*. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro, p.109p, Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. 2007.

JEFFREY, A. T.; KARLA, K. Screening and Prevention of Breast Cancer in Primary Care. *Primary care* [S.I.], v. 36, n. 3, p. 533-558, 2009.

JEMAL, A. *et al.* Cancer statistics, 2008. *CA: a cancer journal for clinicians* [S.I.], v. 58, n. 2, p. 71, 2008.

JOHNS, L. E. *et al.* Randomized controlled trial of mammographic screening from age 40 ('Age' trial): patterns of screening attendance. *J Med Screen* [S.I.], v. 17, n. 1, p. 37-43, March 1, 2010 2010.

JOHNSON, J. *et al.* Image-guided or needle-localized open biopsy of mammographic malignant-appearing microcalcifications?* 1. *Journal of the American College of Surgeons* [S.I.], v. 187, n. 6, p. 604-609, 1998.

_____. Histological correlation of microcalcifications in breast biopsy specimens. *Archives of Surgery* [S.I.], v. 134, n. 7, p. 712, 1999.

JORGENSEN, K.; GOTZSCHE, P. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *British Medical Journal* [S.I.], v. 339, n. jul09 1, p. b2587, 2009.

KABAT, G. *et al.* A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer. *Cancer Causes and Control* [S.I.], v. 21, n. 6, p. 821-828, 2010.

KAPLAN, C. P. *et al.* Breast cancer risk reduction options: awareness, discussion, and use among women from four ethnic groups. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [S.I.], v. 15, n. 1, p. 162-6, Jan 2006.

KEMP, C. *et al.* Câncer de mama: prevenção secundária. *ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA E CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Projeto Diretrizes* [S.I.], 2002.

KERLIKOWSKE, K. Efficacy of screening mammography among women aged 40 to 49 years and 50 to 69 years: comparison of relative and absolute benefit. *J Natl Cancer Inst Monogr* [S.I.], n. 22, p. 79-86, 1997.

KERLIKOWSKE, K. *et al.* Performance of screening mammography among women with and without a first-degree relative with breast cancer. *Ann Intern Med* [S.I.], v. 133, n. 11, p. 855-63, Dec 5 2000.

_____. Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography. *JAMA* [S.I.], v. 276, n. 1, p. 33-8, Jul 3 1996.

_____. Benefit of mammography screening in women ages 40-49 years: current evidence from randomized controlled trials. *Cancer* [S.I.], v. 76, n. 9, p. 1679-81, Nov 1 1995.

_____. Screening mammography in elderly women. *JAMA* [S.I.], v. 283, n. 24, p. 3202-4, Jun 28 2000.

_____. Continuing screening mammography in women aged 70 to 79 years: impact on life expectancy and cost-effectiveness. *JAMA* [S.I.], v. 282, n. 22, p. 2156-63, Dec 8 1999.

_____. Evaluation of abnormal mammography results and palpable breast abnormalities. *Ann Intern Med* [S.I.], v. 139, n. 4, p. 274-84, Aug 19 2003.

KESTELMAN, F. *et al.* Breast Imaging Reporting and Data System-BI-RADS®: positive predictive value of categories 3, 4 and 5. A systematic literature review. *Radiologia Brasileira* [S.I.], v. 40, p. 173-177, 2007.

KETTERHAGEN, J. P. *et al.* Tumor histology as a prognostic determinant in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* [S.I.], v. 158, n. 2, p. 120-3, Feb 1984.

KOCH, H.; CASTRO, M. V. K. E. Qualidade da interpretação do diagnóstico mamográfico. *Radiologia Brasileira*. v. 43: scielo, 2010a. p. 97-101.

_____. Qualidade da interpretação do diagnóstico mamográfico. *Radiologia Brasileira* [S.I.], v. 43, p. 97-101, 2010b.

KOEHL, R. *et al.* The incidence and significance of calcifications within operative breast specimens. *American journal of clinical pathology* [S.I.], v. 53, n. 1, p. 3, 1970.

KOLB, T. M. *et al.* Comparison of the Performance of Screening Mammography, Physical Examination, and Breast US and Evaluation of Factors that Influence Them: An Analysis of 27,825 Patient Evaluations¹. *Radiology* [S.I.], v. 225, n. 1, p. 165-175, October 1, 2002 2002.

KOPANS, D. Screening mammography for women age 40 to 49 years. *Annals of internal medicine* [S.I.], v. 147, n. 10, p. 740, 2007.

KOPANS, D. B. Breast cancer detection. *West J Med* [S.I.], v. 144, n. 1, p. 73-6, Jan 1986.

_____. The positive predictive value of mammography. *AJR Am J Roentgenol* [S.I.], v. 158, n. 3, p. 521-6, Mar 1992.

_____. Screening Mammography for Women Age 40 to 49 Years. *Annals of internal medicine* [S.I.], v. 147, n. 10, p. 740-741, November 20, 2007 2007.

KOPANS, D. B. *et al.* Spring hookwire breast lesion localizer: use with rigid-compression mammographic systems. *Radiology* [S.I.], v. 157, n. 2, p. 537-538, November 1, 1985 1985.

LAZARUS, E. *et al.* BI-RADS lexicon for US and mammography: interobserver variability and positive predictive value. *Radiology* [S.I.], v. 239, n. 2, p. 385-91, May 2006.

LE GAL, M. *et al.* Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas. *Radiology* [S.I.], v. 185, n. 3, p. 705, 1992.

LIBERMAN, L. *et al.* The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. *American Journal of Roentgenology* [S.I.], v. 171, n. 1, p. 35, 1998.

LIBERMAN, L.; MENELL, J. H. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). *Radiol Clin North Am* [S.I.], v. 40, n. 3, p. 409-30, v, May 2002.

LOUVEIRA, M. H. *et al.* Densidade mamográfica assimétrica: como investigar? (Revisão de literatura e apresentação de rotina de investigação). *Radiologia Brasileira* [S.I.], v. 37, p. 199-205, 2004.

MACIOSEK, M. V. *et al.* Priorities among effective clinical preventive services: methods. *Am J Prev Med* [S.I.], v. 31, n. 1, p. 90-6, Jul 2006.

MAGGIO, D. Mastologia Oncológica. In: MAGGIO, D. (Ed.). *Veronesi, U. et al.* Rio de Janeiro: MEDSI, 2002. Cap.4. p. 73-90. (Mastologia Oncológica).

MANDELBLATT, J. S. *et al.* Breast cancer screening for elderly women with and without comorbid conditions. A decision analysis model. *Ann Intern Med* [S.I.], v. 116, n. 9, p. 722-30, May 1 1992.

MARTINS, L. A. L. *et al.* Microcalcificações Mamárias Suspeitas de Malignidade. *Ministério da saúde instituto nacional de câncer (inca)* [S.I.], v. 56, n. 2, p. 251-258, 2010.

MATIAS, M. A. R. F. *Variação interobservador na dupla leitura de mamografias suspeitas e correlação com histopatologia dos espécimes cirúrgicos* (2004). 129 f. Dissertação (Mestrado) - Patologia Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.

MAZOUNI, C. *et al.* A nomogram to predict for malignant diagnosis of BI-RADS Category 4 breast lesions. *J Surg Oncol* [S.I.], v. 102, n. 3, p. 220-4, Sep 1 2010.

MCCOY, C. B. *et al.* A community-based breast cancer screening program for medically underserved women: its effect on disease stage at diagnosis and on hazard of death. *Rev Panam Salud Publica* [S.I.], v. 15, n. 3, p. 160-7, Mar 2004.

MICHELL, M. *Breast cancer*. Cambridge ; New York: Cambridge University Press, 2010. (Contemporary issues in cancer imaging).

MILLER, A. *et al.* Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* [S.I.], v. 147, n. 10, p. 1459, 1992.

MILLER, A. B. *et al.* The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med* [S.I.], v. 137, n. 5 Part 1, p. 305-12, Sep 3 2002.

MONTEIRO, A. M. V. *et al.* Diagnóstico por imagem e aspectos clínicos da trombose venosa cerebral em recém-natos a termo sem dano cerebral: revisão em 10 anos. *Radiologia Brasileira* [S.I.], v. 43, p. 149-153, 2010.

MORGAN, M. *et al.* Microcalcifications Associated with Breast Cancer: An Epiphenomenon or Biologically Significant Feature of Selected Tumors? *Journal of mammary gland biology and neoplasia* [S.I.], v. 10, n. 2, p. 181-187, 2005.

MORRISON, A. *et al.* Breast cancer incidence and mortality in the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *Journal of the National Cancer Institute* [S.I.], v. 80, n. 19, p. 1540, 1988.

MOSS, S. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening. *Breast Cancer Res* [S.I.], v. 7, n. 5, p. 230-4, 2005.

MOSS, S. M. *et al.* Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet* [S.I.], v. 368, n. 9552, p. 2053-60, Dec 9 2006.

NASCIMENTO, J. *et al.* Acurácia dos achados ultrassonográficos do câncer de mama: correlação da classificação BI-RADS® e achados histológicos. *Radiol Bras* [S.I.], v. 42, p. 235-40, 2009.

NASCIMENTO, J. H. R. D. *et al.* Acurácia dos achados mamográficos do câncer de mama: correlação da classificação BI-RADS e achados histológicos. *Radiologia Brasileira* [S.I.], v. 43, p. 91-96, 2010.

NICHOLSON, B. T. *et al.* Accuracy of assigned BI-RADS breast density category definitions. *Acad Radiol* [S.I.], v. 13, n. 9, p. 1143-9, Sep 2006.

NORMAN, S. A. *et al.* Protection of mammography screening against death from breast cancer in women aged 40-64 years. *Cancer Causes Control* [S.I.], v. 18, n. 9, p. 909-18, Nov 2007.

NOVAES, H. *et al.* Fatores associados à realização de exames preventivos para câncer nas mulheres brasileiras, PNAD 2003. *Ciênc Saúde Coletiva* [S.I.], v. 11, n. 4, p. 1023-35, 2006.

NYSTROM, L. *et al.* Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* [S.I.], v. 341, n. 8851, p. 973-8, Apr 17 1993.

OREL, S. G. *et al.* BI-RADS categorization as a predictor of malignancy. *Radiology* [S.I.], v. 211, n. 3, p. 845-50, Jun 1999.

OTTO, S. J. *et al.* Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet* [S.I.], v. 361, n. 9367, p. 1411-7, Apr 26 2003.

PAIN, J. A. *et al.* Assessment of breast cancer size: a comparison of methods. *Eur J Surg Oncol* [S.I.], v. 18, n. 1, p. 44-8, Feb 1992.

RESENDE, L. *et al.* Evaluation of breast microcalcifications according to Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS TM) and Le Gal's classifications. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* [S.I.], v. 30, p. 75-79, 2008.

RIES, L. *et al.* SEER cancer statistics review, 1975-2004. 2007. *National Cancer Institute: Bethesda, MD* [S.I.].

RODRIGUES, S. *et al.* Detecção da Assimetria Mamária. Springer, 2008. p.334-337.

ROVEDA JUNIOR, D. Valores preditivos das categorias 3, 4 e 5 do sistema BI-RADS em lesões mamárias nodulares não-palpáveis avaliadas por mamografia, ultra-sonografia e ressonância magnética. *Radiol Bras* [S.I.], p. 93-98.

ROVEDA JUNIOR, D. *et al.* Valores preditivos das categorias 3, 4 e 5 do sistema BI-RADS em lesões mamárias nodulares não-palpáveis avaliadas por mamografia, ultra-sonografia e ressonância magnética. *Radiologia Brasileira* [S.I.], v. 40, p. 93-98, 2007.

RUSSO, J.; RUSSO, I. Atlas and histologic classification of tumors of the rat mammary gland. *Journal of mammary gland biology and neoplasia* [S.I.], v. 5, n. 2, p. 187-200, 2000.

SATARIANO, W. A.; RAGLAND, D. R. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Ann Intern Med* [S.I.], v. 120, n. 2, p. 104-10, Jan 15 1994.

SCLOWITZ, M. *et al.* Conduas na prevenção secundária do câncer de mama e fatores associados. *Rev Saude Publica* [S.I.], v. 39, n. 3, p. 340-9, 2005.

SCOTT, A. M. *et al.* Ductal carcinoma in situ of the breast: Reproducibility of histological subtype analysis. *Human pathology* [S.I.], v. 28, n. 8, p. 967-973, 1997.

SHAPIRO, S. Determining the efficacy of breast cancer screening. *Cancer* [S.I.], v. 63, n. 10, p. 1873-80, May 15 1989.

_____. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. Health Insurance Plan. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs* [S.I.], n. 22, p. 27, 1997.

SICKLES, E. A. Breast calcifications: mammographic evaluation. *Radiology* [S.I.], v. 160, n. 2, p. 289-293, August 1, 1986 1986.

SICKLES, E. A. *et al.* Medical audit of a rapid-throughput mammography screening practice: methodology and results of 27,114 examinations. *Radiology* [S.I.], v. 175, n. 2, p. 323-327, May 1, 1990 1990.

SILVERSTEIN, M. J. *et al.* Image-detected breast cancer: state of the art diagnosis and treatment. *J Am Coll Surg* [S.I.], v. 201, n. 4, p. 586-97, Oct 2005.

SIQUEIRA, F. M. D. P. *et al.* Correlação entre o exame clínico, a mamografia e a ultra-sonografia com o exame anatomopatológico na determinação do tamanho tumoral no câncer de mama. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* [S.I.], v. 30, p. 107-112, 2008.

STACEY-CLEAR, A. *et al.* Breast cancer survival among women under age 50: is mammography detrimental? *Lancet* [S.I.], v. 340, n. 8826, p. 991-4, Oct 24 1992.

_____. Mammographically detected breast cancer: location in women under 50 years old. *Radiology* [S.I.], v. 186, n. 3, p. 677-80, Mar 1993.

SVENDSEN, A. L. *et al.* Breast cancer incidence after the introduction of mammography screening. *Cancer* [S.I.], v. 106, n. 9, p. 1883-1890, 2006.

TABÁR, L. *et al.* The natural history of breast carcinoma. *Cancer* [S.I.], v. 86, n. 3, p. 449-462, 1999.

TAN, Y. Y. *et al.* Positive predictive value of BI-RADS categorization in an Asian population. *Asian J Surg* [S.I.], v. 27, n. 3, p. 186-91, Jul 2004.

THURFJELL, E. Mammography screening methods and diagnostic results. *Acta Radiol Suppl* [S.I.], v. 395, p. 1-22, 1995.

TOT, T. Cost-benefit analysis of using large-format histology sections in routine diagnostic breast care. *Breast* [S.I.], v. 19, n. 4, p. 284-8, Aug 2010a.

_____. The origins of early breast carcinoma. *Semin Diagn Pathol* [S.I.], v. 27, n. 1, p. 62-8, Feb 2010b.

TOT, T.; TABAR, L. The role of radiological-pathological correlation in diagnosing early breast cancer: the pathologist's perspective. *Virchows Arch* [S.I.], Nov 3 2010.

TSE, G. M. *et al.* Calcification in breast lesions: pathologists' perspective. *J Clin Pathol* [S.I.], v. 61, n. 2, p. 145-51, Feb 2008.

TYNDEL, S. *et al.* What Is the Psychological Impact of Mammographic Screening on Younger Women With a Family History of Breast Cancer? Findings From a Prospective Cohort Study by the PIMMS Management Group. *Journal of Clinical Oncology* [S.I.], v. 25, n. 25, p. 3823-3830, September 1, 2007 2007.

USPTF. Screening for Breast Cancer. 2010. Disponível em: <<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspbrca.htm>>. Acesso em: 30 de abril de 2010.

VIANNA, A. *et al.* Calcificações arredondadas como único achado mamográfico no carcinoma da mama: correlação mamografia-anatomia patológica. *Radiol Bras* [S.I.], p. 163-167.

VIANNA, A. D.; MARCHIORI, E. Calcificações malignas da mama: correlação mamografia-anatomia patológica. *Radiologia Brasileira* [S.I.], v. 35, p. 131-137, 2002.

VIEIRA, A. V.; TOIGO, F. T. Predição de malignidade em pacientes das categorias 4 e 5 BI-RADS". *Radiologia Brasileira* [S.I.], v. 37, p. 25-27, 2004.

VON MINCKWITZ, G. *et al.* In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol* [S.I.], v. 16, n. 1, p. 56-63, Jan 2005.

WALTER, L. C. *et al.* Screening mammography for frail older women: what are the burdens? *J Gen Intern Med* [S.I.], v. 16, n. 11, p. 779-84, Nov 2001.

WELCH, H. G.; FISHER, E. S. Diagnostic testing following screening mammography in the elderly. *J Natl Cancer Inst* [S.I.], v. 90, n. 18, p. 1389-92, Sep 16 1998.

WHITE, E. *et al.* Biennial versus annual mammography and the risk of late-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* [S.I.], v. 96, n. 24, p. 1832-9, Dec 15 2004.

WILHELM, M. C. *et al.* Nonpalpable invasive breast cancer. *Ann Surg* [S.I.], v. 213, n. 6, p. 600-3; discussion 603-5, Jun 1991.

WIRATKAPUN, C. *et al.* Positive predictive value of breast cancer in the lesions categorized as BI-RADS category 5. *J Med Assoc Thai* [S.I.], v. 89, n. 8, p. 1253-9, Aug 2006.

WRIGHT, J. C.; WEINSTEIN, M. C. Gains in life expectancy from medical interventions--standardizing data on outcomes. *N Engl J Med* [S.I.], v. 339, n. 6, p. 380-6, Aug 6 1998.

XAVIER, R. G. R. *et al.* Carcinomas não-palpáveis da mama: avaliação e experiência com protocolo específico para estudo anatomopatológico. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [S.I.], v. 41, p. 51-60, 2005.

YAMADA, T. *et al.* Radiologic-Pathologic Correlation of Ductal Carcinoma in Situ1. *Radiographics* [S.I.], v. 30, n. 5, p. 1183-1198, September 1, 2010 2010.

YANKASKAS, B. C. *et al.* Performance of first mammography examination in women younger than 40 years. *J Natl Cancer Inst* [S.I.], v. 102, n. 10, p. 692-701, May 19 2010.

_____. Association between mammography timing and measures of screening performance in the United States. *Radiology* [S.I.], v. 234, n. 2, p. 363-73, Feb 2005.

ZONDERLAND, H. M. *et al.* The positive predictive value of the breast imaging reporting and data system (BI-RADS) as a method of quality assessment in breast imaging in a hospital population. *Eur Radiol* [S.I.], v. 14, n. 10, p. 1743-50, Oct 2004.

8. Anexo

ANEXO 1: INDICADORES DE DESEMPENHO NA MAMOGRAFIA.

<i>INDICADORES DE DESEMPENHO</i>	<i>VALORES</i>
VPP1 (com base em achados anormais detectados) cat. 0, 4, 5.	5%-10%
VPP2 (quando biópsia é recomendada).	25%-40%
Tumores detectados – estágio 0 ou I	>50%
Comprometimento de linfonodos axilares	< 25%
Câncer encontrado em 1000 casos	2-10
Taxa de detecção de câncer – Prevalência	6-10
Taxa de detecção de câncer- Incidência	2-4
Taxa de reconvocação	< 10%
Sensibilidade	> 85 %
Especificidade	> 90%

Fonte: Mamografia: da prática ao controle. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer.
- Rio de Janeiro: INCA, 2007

ANEXO 2: PROTOCOLO DE BIÓPSIA

Nome: digitar por extenso

Idade: número inteiro (se não tiver, deixe em branco)

Biópsia: número Ano: número

RG: digitar o número e quando não for informado deixar em branco

Grau histológico:

- 1- Bem diferenciado
- 2- Moderadamente diferenciado
- 3- Pouco diferenciado
- 4- Não se aplica
- 5- Não consta

Patologia (Dado Geral):

- 1- LBNN (Alterações fibrocísticas)
- 2- Carcinomas (neoplasias epiteliais malignas)
- 4- Neoplasias benignas
- 16- Mama normal

Diagnóstico para Lesões benignas não-neoplásicas:

- | | |
|-----------------------------------|--|
| A. -Fibrose do estroma | (1) sim (2) não |
| B. -Cisto | (1) sim (2) não |
| C. -Metaplasia apócrina | (1) sim (2) não |
| D. -Microcalcificações | (1) Determinantes (2) não determinantes
(3) não consta (4) não encontrada |
| E. -Adenose esclerosante | (1) sim (2) não |
| F. -Cicatriz radial/LEC | (1) sim (2) não |
| G. -Alteração colunar dos lóbulos | (1) sim (2) não |
| H. -Hiperplasia ductal | (1) sem atipia (2) não (4) com atipia |
| I. -Hiperplasia lobular | (2) não (4) com atipia |
| J. -Outros | (1) sim (2) não |
| K. -Normal | (1) sim (2) não |
| L. -LCC | (1) ACCSA (2) ACCCA (3) HCCSA
(4) HCCCA (5) Não consta (6) Não tem |

Neoplasias Epiteliais Malignas:

- 1- Ca ductal invasor SOE
- 2- Ca ductal “in situ”
- 3- Ca lobular “in situ”
- 4- Ca lobular invasor
- 5- Mucinoso/colóide/mucoso
- 6- Medular
- 7- Papilífero
- 8- Tubular
- 9- Apócrino
- 10- D. Paget do mamilo
- 11- Metaplásico
- 12- Secretor
- 13- Indiferenciado
- 14- Paget + Ca ductal invasor ou Paget + Ca “in situ” + colóide + algum tumor da mama
- 15- CID + CDI com componente intraductal predominantemente
- 16- Ca “in situ” com microinvasão (< 1 mm)
- 99- Outros

Diagnóstico de Neoplasias Benignas:

- 17- Fibroadenoma
- 18- Lipoma
- 19- Adenoma tubular
- 20- Papiloma
- 21- Tumor phyllodes benigno
- 22- Hiperplasia fibroadenomatóide
- 98- Outros (VER diagnóstico de lesão benigna)

Diagnóstico de Neoplasias Malignas não-epiteliais:

- 1- Phyllodes maligno
- 2- Linfomas
- 3- Histiocitoma fibroso
- 4- Angiossarcoma
- 5- Fibrossarcoma
- 9- Outros

Mamografia

- 1-Microcalcificações suspeitas
- 2- Nódulos
- 3- Assimetria focal
- 4- Distorção arquitetural
- 5- Outro (_____)
- 9- Não consta

LATERALIDADE:

- 1- Unilateral
- 2- Bilateral
- 3- Não consta

LATBIO:

- 1- Direita
- 2- Esquerda
- 3- Não consta

Obs.: para codificação do banco de dados no ExcelTM, quando inexistente o dado (em branco), será colocado o código “0” (zero).

ANEXO 3: CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES DE MAMA DA OMS*Classificação OMS (2002)****I- Lesões Benignas*****A. Proliferações Epiteliais Benignas**

- 1- Adenose e suas variantes**
- 2- Papilomatose**
- 3- Cicatriz Radial**
- 4- Hiperplasias fibroglandular ou fibroadenomatose**

B. Lesões Proliferativas Intraductais (Lesões Precursoras)

- 1- Hiperplasia Ductal Usual**
- 2- Atipia Epitelial Plana**
- 3- Hiperplasia Ductal Atípica**
- 4- Carcinoma Ductal *in situ***
- 5- Carcinoma Microinvasivo (foco < ou = 1 mm)**

C. Neoplasias Epiteliais Benignas

- 1- Adenomas (tubular, lactante, apócrino, pleomórfico, ductal)**

D. Tumores Fibroepiteliais

- 1- Fibroadenoma**
- 2- Tumor filódes (benigno borderline e maligno)**
- 3- Sarcoma estromal periductal**
- 4- Hamartoma mamário**

E. Neoplasias Papilares Intraductais.

- 1-Papiloma Central**
- 2-Papiloma Periférico**
- 3-Papiloma Atípico**
- 4-Carcinoma Papilar Intraductal**
- 5-Carcinoma Papilar Intracístico**

II. Tumores Epiteliais (Carcinomas):

A. Não-invasivos (*in situ*)

- 1. Carcinoma intraductal (Ca ductal *in situ*)**
- 2. Carcinoma lobular *in situ***

B. Invasivos

- 1. Carcinoma ductal invasivo**
- 2. Carcinoma ductal invasivo com componente intraductal predominante**
- 3. Carcinoma lobular invasivo**
- 4. Carcinoma mucinoso (colóide)**
- 5. Carcinoma medular**
- 6. Carcinoma papilífero**
- 7. Carcinoma tubular**

- 8. Carcinoma adenocístico**
- 9. Carcinoma secretor (juvenil)**
- 10. Carcinoma apócrino**
- 11. Carcinoma metaplásico (do tipo epidermóide, do tipo de células fusiformes, do tipo condróide e ósseo e do tipo misto)**
- 12. Outros tipos: carcinoma rico em lipídios, carcinoma de células pequenas, carcinoma de células em anel de sinete e carcinoma inflamatório.**

C. Carcinoma de Paget do mamilo

III. Tumores Mistos Epiteliais e Mesenquimais

- 1. Tumor filóide maligno**
- 2. Carcinossarcoma**

IV. Tumores Malignos Diversos

- 1. Tumores de tecidos moles; sarcoma do estroma e angiossarcoma**
- 2. Tumores de tecidos hematopoiéticos e linfóides: linfomas malignos e Iasmocitoma (mieloma)**
- 3. Tumores cutâneos malignos: carcinoma epidermóide, melanoma maligno etc.**

V. Tumores Malignos Não Classificados Tumores que não podem ser classificados em qualquer das categorias acima.

Fonte: AJCC, 2002.

ANEXO 4: PARECER COEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

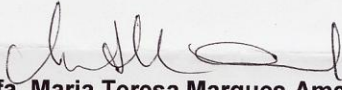
Parecer nº. ETIC 0078.0.203.000-10

Interessado(a): Profa. Helenice Gobbi
Depto. de Anatomia Patológica e Medicina Legal
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 24 de maio de 2010, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Correlação entre diagnóstico histológico e mamográfico de lesões não palpáveis de mama classificadas como Categoria 4 e 5 de BI-RADS™"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO 5: PARECER DEPE



Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas
Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão - DEPE

UFMG

Belo Horizonte, 02 de agosto de 2010.

PROCESSO: Nº 013/10

"CORRELAÇÃO ENTRE DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO E MAMOGRÁFICO DE LESÕES NÃO PALPÁVEIS D EMAMA CLASSIFICADAS COMO CATEGORIA 4 E 5 DE BI-RADS"

SR(A) PESQUISADOR(A):

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do HC e a aprovação pelo COEP/UFMG em 24/05/2010, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à DEPE **relatório** parcial ou final, após um ano.

Atenciosamente,


PROF.ª ANDRÉA MARIA SILVEIRA
Diretora da DEPE/HC-UFMG

À Srª
Profª. Helenice Gobbi
Depto. Ginecologia e Obstetria
Faculdade de Medicina da UFMG

ANEXO 6: RESUMO DOS ESTUDOS RANDOMIZADOS DE MAMOGRAFIA**Tabela 18: Resumo dos estudos randomizados de mamografia**

ESTUDO	PAIS	ANO DE INICIO	IDADE DE ENTRADA	INTERVALO DO RASTREAMENTO EM MESES	FOLLOW-UP (ANOS)	RR (IC 95%)
HIP	Nova York	1963	40-64	12	18	0,83 (0.70-1.00)
MALMO	Suécia	1976	43-70	18-24	19	0.82(0,67-1.00)
TWO COUNTY	Suécia	1976	40-74	24	20	0.68(0,59-0.80)
Edimburg	Escócia	1978	45-64	24	14	0.79(0.60-1.02)
CNBSS1	Canadá	1980	40-49	12	13	0.97 (0.74-1.27)
CNBSS2	Canadá	1980	50-59	12	13	1.02 (0.78-1.33)
Stockholm	Suécia	1981	40-64	24-28	15	0.91 (0.65-1.27)
Gothemberg	Suécia	1982	39-59	18	13	0.76 (0.56-1.04)
Age trial	Reino Unido	1991	39-41	12	11	0.83 (0.66-1.04)

Adaptado do livro: Diseases of the Breast, 4th Edition, 2010. RR (IC 95%) para mortalidade por câncer de mama. Abreviaturas: IC intervalo de confiança; CNBSS, Canadian National Breast Screening Study; HIP, Health Insurance Plan of New York; Risco Relativo.

ANEXO 7: RECOMENDAÇÕES PARA RASTREAMENTO MAMÁRIO EM MULHERES DE RISCO MÉDIO**Tabela 19: Recomendações para rastreamento mamário em mulheres de risco médio.**

Modalidade de rastreamento	USPTF	CTFPHE	ACS	NCI	IARC	UK	INCA	SBM
Mamografia								
40-49 anos	Cada 1 ou 2 anos	Evidencias insuficientes	Anual	Cada 1 ou 2 anos	Evidencias insuficientes	-	Evidencias insuficientes	Anual
50-69 anos	Cada 1 ou 2 anos	Anual	Anual	Cada 1 ou 2 anos	A cada 1 ou 2 anos	A cada 3 anos	A cada 1 ou 2 anos	A cada 1 ou 2 anos
> 70 anos	Cada 1 ou 2 anos ^a	Evidencias insuficientes	Anual	Cada 1 ou 2 anos	Evidencias insuficientes	-	Evidencias insuficientes	Cada 1 ou 2 anos ^a
Exame Clínico								
40-49 anos	Opcional a cada 1 ou 2 anos com mamografia	Evidencias insuficientes	Anual	Cada 1 ou 2 anos	Evidencias insuficientes	-	Anual	Anual
50-69 anos	Opcional a cada 1 ou 2 anos com mamografia	Anual	Anual	Cada 1 ou 2 anos	Evidencias insuficientes	-	Anual	Anual
Auto-exame	Opcional	Recomenda contra	Opcional ^b	Não recomenda	Evidencias insuficientes	Recomenda contra	Mensal após os 20 anos	Recomenda

