



## BENEFÍCIO DA ECOGRAFIA MAMÁRIA QUANDO COMBINADA COM MAMOGRAFIA NO RASTREIO DE CANCRO DA MAMA EM MULHERES DE ALTO RISCO?

Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008 May 14; 299 (18): 2151-63.

### Introdução

A mortalidade por cancro da mama

tem diminuído após a introdução de programas de rastreio. De acordo com a *United States Preventive Services Task Force*, o rastreio por mamografia pode, em determinados grupos, reduzir a mortalidade em 22%.

A mamografia pode detectar calcificações secundárias a malignidade incluindo carcinoma ductal *in situ*. No entanto, neoplasias invasivas com invasão linfática e subsequente metastização sistémica manifestam-se mais frequentemente como massas não-calcificantes e podem ser mamograficamente subtile ou ocultas, principalmente num parênquima denso.

O tecido mamário denso é comum na população feminina, mais de metade das mulheres com idades inferiores a 50 anos têm tecido mamário heterogeneamente denso. Em mulheres com tecido mamário denso, a sensibilidade da mamografia pode descer para valores de 30 a 48%.

A presença de tecido mamário denso é, por si só, um marcador de risco acrescido para cancro mamário, com um aumento de risco na ordem de 4 a 6 vezes.

O uso da mamografia digital e de intervalos de rastreio mais reduzidos melhoraram a sensibilidade do teste. No entanto, o tecido mamário denso continua a ser a limitação principal na melhoria dos resultados da mortalidade.

O rastreio ecográfico complementar tem o potencial de detectar pequenas lesões neoplásicas, sem invasão ganglionar, não detectadas em mamografias sendo o seu desempenho melhorado em parênquimas mamários densos.

É assim lógico esperar que métodos que melhorem a detecção precoce de neoplasias pequenas sem invasão ganglionar reduzam ainda mais a mortalidade quando realizadas concomitantemente à mamografia.

### Objectivo

Comparar o benefício diagnóstico do rastreio mamográfico associado à ecografia com o rastreio mamográfico isolado em mulheres com elevado risco de cancro mamário.

### Metodologia

A população alvo foram mulheres com elevado risco de cancro de mama que se apresentavam para realização anual de mamografia de rastreio entre Abril de 2004 e Fevereiro de 2006 e forneceram consentimento informado escrito. Neste estudo foi definido *risco elevado* usando uma variedade de critérios, incluindo história pessoal de neoplasia mamária, biopsia prévia atípica e elevado risco usando o modelo de Gail e/ou de Claus.

Um total de 2.809 mulheres foi recrutado de 21 centros, das quais 2.725 cumpriam critérios de inclusão.

Cada participante foi submetida a mamografia e ecografia mamária numa ordem aleatorizada com interpretação por diferentes médicos radiologistas com dupla ocultação de resultados. A avaliação de cada lesão e para cada mama foi registada usando a escala de 7 pontos de *Breast Image Reporting and Data System* (BI-RADS). A avaliação BI-RADS de 4a,4b,4c ou 5 foi considerada positiva e a avaliação BI-RADS 1, 2 ou 3 foi considerada negativa.



Se a recomendação após o estudo mamográfico e ecográfico fosse outra além do rastreio anual, era realizada interpretação integrada dos exames por um radiologista do grupo de investigadores.

Se tanto a ecografia como a mamografia fossem interpretadas como negativas ou benignas, a interpretação integrada subsequente não era realizada e assim a combinação da mamografia e ecografia era considerada negativa.

## Resultados

Das 2.725 mulheres elegíveis apenas 88 foram excluídas do estudo devido a informação insuficiente.

Não houve diferenças no que respeita às variáveis demográficas ou aos factores de risco entre a população analisada de 2.637 mulheres (4.786 mamas) e o grupo elegível de 2.725 indivíduos. A média de idades na altura do recenseamento era de 55 anos de idade. 1.400 mulheres (53,09%) tinham história pessoal de cancro de mama.

40 das 2.637 participantes foram diagnosticadas com cancro, 39 das quais com cancro da mama (6 com carcinoma ductal *in situ*, 20 com carcinoma ductal invasivo com ou sem carcinoma ductal *in situ* e 3 com carcinoma lobular invasivo com ou sem carcinoma ductal *in situ*). Apenas uma participante tinha melanoma metastizado aos gânglios linfáticos axilares, sem evidência de cancro mamário. Uma das doentes com carcinoma ductal invasivo tinha carcinoma ductal *in situ* na mama contralateral (total de 41 mamas com cancro).

Ao nível da participação, baseada na avaliação de BI-RADS, 20 de 40

(50%) neoplasias foram identificadas em mamografias, obtendo um rendimento de 7,6 por 1.000, 5 em 6 com lesões carcinoma ductal *in situ* foram identificadas exclusivamente nas mamografias. 15 dos cancros invasivos, com tamanho médio de 12 mm, foram identificados nas mamografias, sendo que 7 das 10 participantes que completaram estadiamento não apresentavam invasão ganglionar axilar.

7 cancros invasivos eram suspeitos exclusivamente na realização da mamografia e 8 eram suspeitos, tanto mamograficamente como ecograficamente. A interpretação exclusiva da ecografia detectou cancro em 12 participantes, 1 com carcinoma ductal *in situ* e 11 com cancros invasivos, com tamanho médio de 10 mm, sem invasão ganglionar axilar em 8 de 9 participantes.

31 dos cancros identificados nas 2.637 participantes, foram-no pela avaliação mamográfica e ecográfica combinada, produzindo um rendimento de 11,8 por 1.000 mulheres, sendo que houve um aumento do rendimento atribuível à ecografia de 4,2 por 1.000 mulheres, comparado com a realização exclusiva da mamografia.

A precisão diagnóstica da mamografia sozinha foi 0,78 (IC 95%, 0,67-0,87), da ecografia foi 0,80 (IC 95%, 0,70-0,88) e a combinação de mamografia mais ecografia foi 0,91 (IC 95%, 0,84-0,96).

A razão de falsos positivos, definida como a percentagem de participantes avaliados com BI-RADS 4a ou mais elevado, sem diagnóstico de cancro num período de 12 meses na avaliação mamográfica exclusiva foi de 4,4% (IC 95%, 3,7%-5,3%). A rea-

lização de ecografia resultou numa razão de falsos positivos de 8,1% (IC 95%, 7,1%-9,2%), sendo obtida uma percentagem de 10,4% (IC 95%, 9,3%-11,7%) aquando da avaliação combinada da mamografia e da ecografia.

Foi calculado o valor preditivo positivo da rechamada para avaliação complementar (VPP1) e da proposta para biopsia (VPP2). Para a mamografia, em 21 das 276 participantes que foram rechamadas foi diagnosticado cancro mamário com VPP1 de 7,6% (IC 95%, 4,8%-11,4%), para a ecografia o VPP1 foi de 6,5% (22 de 337, IC 95%, 4,1%-9,7%) e, para a combinação de mamografia mais ecografia, o VPP1 é 7,3% (37 de 436, IC 95%, 5,1%-10,2%).

Das 276 participantes rechamadas para a realização de mamografia de rotina, após avaliação diagnóstica completa, 84 participantes foram recomendadas para biopsia, das quais 19 tinham cancro, resultando num VPP2 de 22,6% (IC 95%, 14,2%-33%). Para a ecografia, 21 das 235 participantes, com recomendação para realizar biopsia, tinham cancro mamário, com VPP2 de 8,9% (IC 95%, 5,6%-13,3%). Após a realização de mamografia e ecografia combinada e uma avaliação diagnóstica completa, 31 de 276 participantes, que foram submetidas a biopsia, tinham cancro, resultando num VPP2 de 11,2% (IC 95%, 7,8%-15,6%).

## Discussão

O rastreio ecográfico complementar aumenta a detecção de cancro em 4,2 por 1.000 mulheres com elevado risco de cancro mamário. A maioria dos cancros observados exclusiva-



mente em ecografia era invasivo, pois o carcinoma ductal *in situ* é de difícil detecção e identificação ecográfica. Todos os cancros identificados, à excepção de um, exclusivamente em ecografia, não tinham invasão ganglionar.

A neoplasia invasiva não identificada em mamografia é esperado ter um intervalo de cancro com pior prognóstico, assim a detecção ecográfica de um carcinoma invasivo assintomático, sem invasão ganglionar e mamograficamente oculto deverá reduzir a mortalidade por cancro mamário, mesmo não tendo sido este o objectivo deste estudo.

Os pontos fortes do estudo foram a homogeneidade das participantes e a ocultação dos resultados dos exames de cada radiologista.

O uso dos modelos de Gail e Claus para a classificação do risco poderá ter afectado a distribuição racial das participantes, pois o modelo de Gail subestima o risco em mulheres afro-americanas e nenhum dos modelos é validado noutras raças que não a caucasiana.

Nesta população com elevado risco, rico em mulheres com tecido mamário denso, a sensibilidade da mamografia foi somente de 50% e a sensibilidade da mamografia associada à ecografia foi de 77,5%. Do ponto de vista de detecção, poderá ser razoável oferecer rastreio ecográfico complementar a mulheres com critérios de risco semelhantes. Como já

referido anteriormente, tecido mamário denso é comum, aproximadamente em metade das mulheres com menos de 50 anos e um terço das mulheres mais velhas têm um parênquima mamário denso, sendo que aproximadamente 6% das mulheres que se apresentam para a realização do rastreio mamário anual têm história pessoal de cancro mamário e 15% têm historia familiar.

Em todas as séries até à data, mais de 90% dos cancros identificados só em ecografia foram detectados em mulheres com mais de 50% de tecido mamário denso, no entanto, nesta série, 3 dos 12 cancros identificados (25%), exclusivamente por ecografia, foram em mulheres com somente 26% a 40% de densidade parenquimatosa, sugerindo que mulheres com outros factores de risco associados beneficiariam de rastreio ecográfico, mesmo se o seu tecido mamário fosse menos denso.

A ecografia é uma técnica largamente disponível, não invasiva e bem tolerada. No entanto, várias questões permanecem na implementação universal do rastreio ecográfico, nomeadamente o seu papel em associação com a mamografia, o tempo despendido na sua execução e o risco de falsos positivos. A incerteza diagnóstica associada a quistos complicados continua a ser a principal causa de resultados falsos-positivos; no entanto a elastografia, na qual se avalia a deformidade da

massa durante o exame ecográfico, pode ajudar a distinguir quistos complicados de massas sólidas suspeitas e assim reduzir o número de falsos-positivos.

### Conclusão

A adição do rastreio ecográfico único à mamografia em mulheres com elevado risco de cancro mamário resulta num aumento de detecção de cancro mamário, predominantemente revelado em lesões pequenas e sem envolvimento ganglionar.

O benefício da detecção através do rastreio ecográfico em mulheres com elevado risco de neoplasia mamária está agora bem validado, no entanto comporta um risco considerável de resultados falsos-positivos.

### Comentário

Este estudo corrobora e reforça os resultados de trabalhos anteriores, mostrando um aumento de detecções de neoplasias mamárias com o rastreio combinado de mamografia mais ecografia mamária; no entanto também demonstrou um aumento de resultados falsos-positivos. Assim, é importante caracterizar e identificar as mulheres que mais beneficiam deste duplo rastreio, utilizando critérios de identificação bem definidos.

Célia Pinheiro  
USF Cova da Piedade  
CS Almada