

Rastreamento do Câncer de Mama

LUCIANO FERNANDES CHALA

CONTEÚDO

População geral

Mulheres com alto risco

CONTEÚDO

População geral

Mulheres com alto risco

Visa a detecção precoce do câncer de mama

Baseado em mamografias periódicas

Modelos: oportunístico e organizado

MODELO OPORTUNÍSTICO

Ausência de organização central de controle

Recomendações para médicos e população-alvo

Depende de serviços públicos / privados que ofereçam rastreamento e tratamento

ORIENTAÇÕES DAS SOCIEDADES MÉDICAS

Até 2009

- Consenso
- Mamografia anual a partir dos 40 anos
- Baseado na redução da mortalidade associada

2009

- Introdução do balanço efeitos adversos e benefício na mortalidade na decisão
- Perda do consenso
- Início do período atual de divergências

Atual

- Intenso escrutínio dos efeitos adversos
- Rediscussão da magnitude do impacto na mortalidade
- Forte debate em relação ao equilíbrio ideal
- Diferente valorização dos mesmos benefícios e efeitos adversos por médicos e pacientes



FEBRASGO

Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia



Sociedade Brasileira de Mastologia

Mamografia anual após os 40 anos enquanto a mulher:

- Expectativa de vida > 7 anos
- Realizar procedimentos diagnósticos e terapêuticos

Baseada no impacto na redução da mortalidade

**Mesmas recomendações são feita pelo American College of Radiology. Society of Breast Imaging e American College of Obstetricians and Gynecologists*

Urban LABD et al. Radiol Bras 2017

Lee CH et al. J Am Coll Radiol 2010;7:18-27

www.acog.org (acesso 07/08/2016)

Organização independente financiada pelo governo americano

Recomendações a respeito de ações preventivas de saúde

Busca o melhor equilíbrio entre benefícios / efeitos adversos

Orientações têm influência econômica

- Planos de saúde e o *Medicare* seguem suas recomendações
- *Affordable Care Act* obriga oferecimento de serviços preventivos com recomendação A ou B

≤ 39 anos: recomenda contra o rastreamento

50 a 75 anos: rastreamento bienal (recomendação B)

≥ 75 anos: não faz recomendação devido a insuficiência de evidências (Declaração I)

40 a 49 anos:

Não recomenda contra, mas decisão individualizada

Mulheres que valorizam mais os benefícios do que os potenciais efeitos adversos podem escolher iniciar o rastreamento bienal antes dos 50 anos

Recomendação C

Orientações foram classificadas em forte e qualificada.

Forte:

Consenso de que os benefícios superam os efeitos adversos.

Ponto vista médico: maioria deve receber a ação recomendada

Ponto de vista da paciente: maioria irá desejar a ação recomendada

Qualificada:

Evidências em relação aos benefícios

Incertezas em relação ao equilíbrio com efeitos adversos ou preferências das paciente

Ponto de vista do médico: médico deve ajudar a mulher a escolher a conduta consistente com seus valores e preferências.

Ponto de vista da paciente: maioria irá escolher a ação recomendada, mas muitas não.

40 a 44 anos:

Oportunidade de iniciar o rastreamento mamográfico anual (qualificada)

45 a 54 anos

Iniciar o rastreamento mamográfico (forte) com intervalo anual (qualificada)

55 a 74 anos:

Manter rastreamento mamográfico. Alterar intervalo para bienal, embora a mulher deva ter a oportunidade de continuar com intervalo anual, se desejar (qualificada).

≥ 75 anos:

Continuar o rastreamento mamográfico enquanto a saúde geral for boa e a expectativa de vida for ≥ 10 anos. Protocolo de rastreamento sugerido é o mesmo para mulheres com idade entre 55 e 74 anos (qualificada)

MODELO ORGANIZADO

Após os estudos mostrando redução na mortalidade muitos países e regiões iniciaram programas populacionais organizados de rastreamento

MODELO ORGANIZADO

Organização central que estabelece:

População-alvo, método de rastreio e a periodicidade

Infraestrutura de rastreio, diagnóstico e tratamento

Monitora os resultados

Acesso facilitado: ex. convite

MODELO ORGANIZADO

Maioria dos programas organizados realiza a mamografia bianual entre os 50 e 69 anos

Alguns iniciam aos 40 ou 45 anos, tem periodicidade anual ou encerram aos 74 anos

BENEFÍCIOS E EFEITOS ADVERSOS

Benefícios



☐ Redução na Mortalidade

Efeitos Adversos



☐ Overdiagnosis

☐ Falso-positivos

☐ Radiação Ionizante

Benefícios



☒ Redução na Mortalidade

Efeitos Adversos



☐ Overdiagnosis

☐ Falso-positivos

☐ Radiação Ionizante

11 estudos randomizados mostraram que o rastreamento mamográfico se associou a **redução no RR de morte** por câncer de mama em **mulheres entre 40 e 69a**

UK
PANEL

Redução
20%

Cochrane
Review

Redução
19%

Euroscreen Working Group Review

Redução na mortalidade de 25% a 48% nas
mulheres entre 50 e 69 anos

US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE

Metanálise dos Estudos Randomizados

40 a 49a

- Redução
8%

50 a 59a

- Redução
14%

60 a 69a

- Redução
33%

70 a 74a

- Redução
20%

EFEITOS NA MORTALIDADE – 40 a 49 anos

Estudo	Local	Redução na Mortalidade
Moss SM et al <i>Lancet Oncol. 2015 Sep;16(9):1123-32</i>	Reino Unido Age Trial	25%
Jonsson H et al <i>J Med Screen. 2007;14 (2):87- 93</i>	Suécia	38%
Van Schoor G et al <i>Eur J Cancer 2010; 46: 3137-3140</i>	Holanda	50%
Roder D et al <i>Breast Cancer Res Treat. 2008;108: 409- 416</i>	Austrália	47%
Hellquist BN et al <i>Cancer 2011; 117:714–22.</i>	Suécia SCRY	40-49a - 29% 40-44a - 18% 45-49a – 37%

Maioria dos estudos randomizados foram feitos nos anos 60, 70 e 80

Substancial melhora no tratamento, reduz as vantagens da detecção precoce e o benefício do rastreamento estaria superestimado

Substancial melhora na qualidade da mamografia, o benefício do rastreamento estaria subestimado

TRATAMENTO VS DIAGNÓSTICO PRECOCE

Não há evidência científica para sustentar essa especulação. Redução na mortalidade decorre do rastreamento mamográfico e dos avanços terapêuticos

Benefícios



☒ Redução na Mortalidade

Efeitos Adversos



☒ Overdiagnosis

☐ Falso-positivos

☐ Radiação Ionizante

OVERDIAGNOSIS

Ocorre quando um câncer, que não iria causar morte da paciente ou sintomas, é identificado no rastreio

Principal efeito adverso pois resulta em tratamentos sem benefícios (*overtreatment*)

OVERDIAGNOSIS

6 formas de cálculos que, ainda, são fortemente influenciados pelas premissas assumidas

Estimativas são díspares, incertas e devem ser vistas com cautela

OVERDIAGNOSIS

3 estudos prospectivos e randomizados (*Malmö I*, *CNBSS-1* e *CNBSS-2*) onde o grupo controle não foi rastreado após o término do estudo são a melhor fonte de dados

UK Independent Panel: 5% a 25%

US Preventive Services Task Force: 11 a 19%

OVERDIAGNOSIS

Puliti e colaboradores analisaram 13 estudos com 16 estimativas de *overdiagnosis* em 7 países europeus

Estimativa bruta: 0% a 54%

Estimativa pós-ajustes: 1% a 10%

OVERDIAGNOSIS

Consenso de que ocorre

Incertezas sobre a magnitude

Não é possível determinar em um indivíduo se um tumor corresponde a *overdiagnosis* no momento do diagnóstico

Benefícios



☒ Redução na Mortalidade

Efeitos Adversos



☒ Overdiagnosis

☒ Falso-positivos

☐ Radiação Ionizante

FALSO-POSITIVOS



Excesso de falso-positivos não deve ser considerado um critério de cautela mas um efeito adverso a ser evitado no rastreamento.

FALSO-POSITIVOS

	Nº de FP geral*	Nº de FP biópsia*
40-49 anos	121	16 a 18 casos (não foi significativo a diferença)
50-59 anos	93	
60-69 anos	81	
70-79 anos	70	
80-89 anos	65	

**per 1000 mulheres na 1º rodada de rastreamento com mamografia digital*

Benefícios




 Redução na Mortalidade

Efeitos Adversos



 Overdiagnosis

 Falso-positivos

 Radiação Ionizante

RADIAÇÃO IONIZANTE

Dose de radiação mamográfica é extremamente baixa

Uso repetitivo resulta em preocupações quanto ao
risco de cânceres induzidos pela radiação

RADIAÇÃO IONIZANTE

Nenhum estudo mensurou diretamente esse o risco

Melhor estudo disponível utilizou modelos de
simulação e suas projeções devem ser vistas com
extrema cautela de acordo com os autores

RADIAÇÃO IONIZANTE

Número de cânceres induzidos pela radiação é muito pequeno, no entanto, medidas que minimizem a exposição das mulheres a doses de radiação desnecessárias são importantes

RADIAÇÃO IONIZANTE

Menor dose por incidência mamográfica

Reduzir o nº de incidências mamográficas adicionais

Avaliar nódulos com US e evitar incidências
mamográficas não essenciais

Utilizar detectores grandes para mamas grandes

CONCLUSÃO

Limitar o número de rastreios mamográficos para
reduzir o overdiagnosis e o número de falso-
positivos não é trivial

Mesmo os defensores dessa política admitem que
parte do benefício do rastreamento possa ser
perdido

Rastreamento anual a partir dos 40 anos: maior redução na mortalidade e maior número de efeitos adversos

Rastreamento bianual entre 50 e 69 anos: menor redução na mortalidade e menor número de efeitos adversos

CONTEÚDO

População geral

Mulheres com alto risco

Alto Risco - Abordagem

- Intensificação da vigilância
- Cirurgias redutoras de risco
- Quimioprevenção

Intensificação da Vigilância

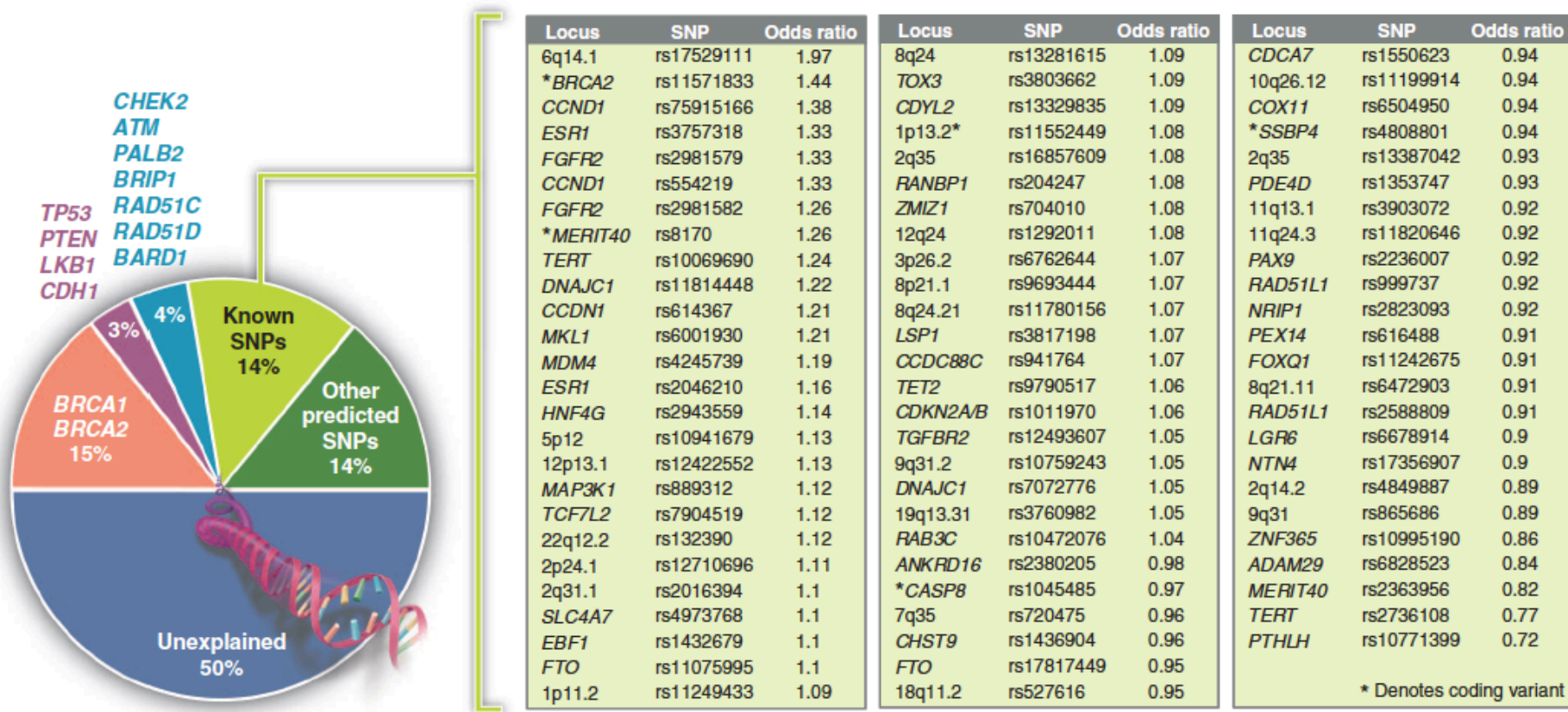
- Antecipação do início:
 - *Tumores se desenvolvem mais precocemente*
- Inclusão da RM (ou US):
 - *Limitações da mamografia*
- Periodicidade anual
 - *Menor tempo de duplicação tumoral*

Risco Hereditário

- 5%-25% dos cânceres de mama são hereditários (secundários a mutações genéticas que podem ser herdadas)

BRCA 1 ou 2

single-nucleotide polymorphisms (SNPs)



Síndrome do câncer hereditário de mama e ovário relacionada a mutações nos genes BRCA representa 15% dos cânceres de mama familiares

BRCA 1 / 2

- Alta penetrância e elevado risco vitalício para câncer de mama aos 70a
 - BRCA1: 57%
 - BRCA2: 49%

- Portadoras de mutações nos genes

BRCA 1 ou 2

- Não testadas com familiares de 1º grau
com mutação nos genes BRCA 1 ou 2

MAMOGRAFIA – RECOMENDAÇÃO

- Início: 30 anos (não antes dos 25 anos)
- Periodicidade: anual

MAMOGRAFIA - DESEMPENHO

- Baixa sensibilidade em portadoras de mutação nos genes BRCA, sobretudo, no BRCA 1

2,175 mulheres com mutação BRCA1/2, moderado ou alto risco (sem mutação diagnóstica). EF bianual, RM+MG anual

	Mamografia
BRCA 1	41,3%
BRCA 2	61,5%
Alto Risco (Lifetime Risk: 30% a 50%)	45,5%
Moderado Risco (Lifetime Risk: 15% a 30%)	46,6%

Causas

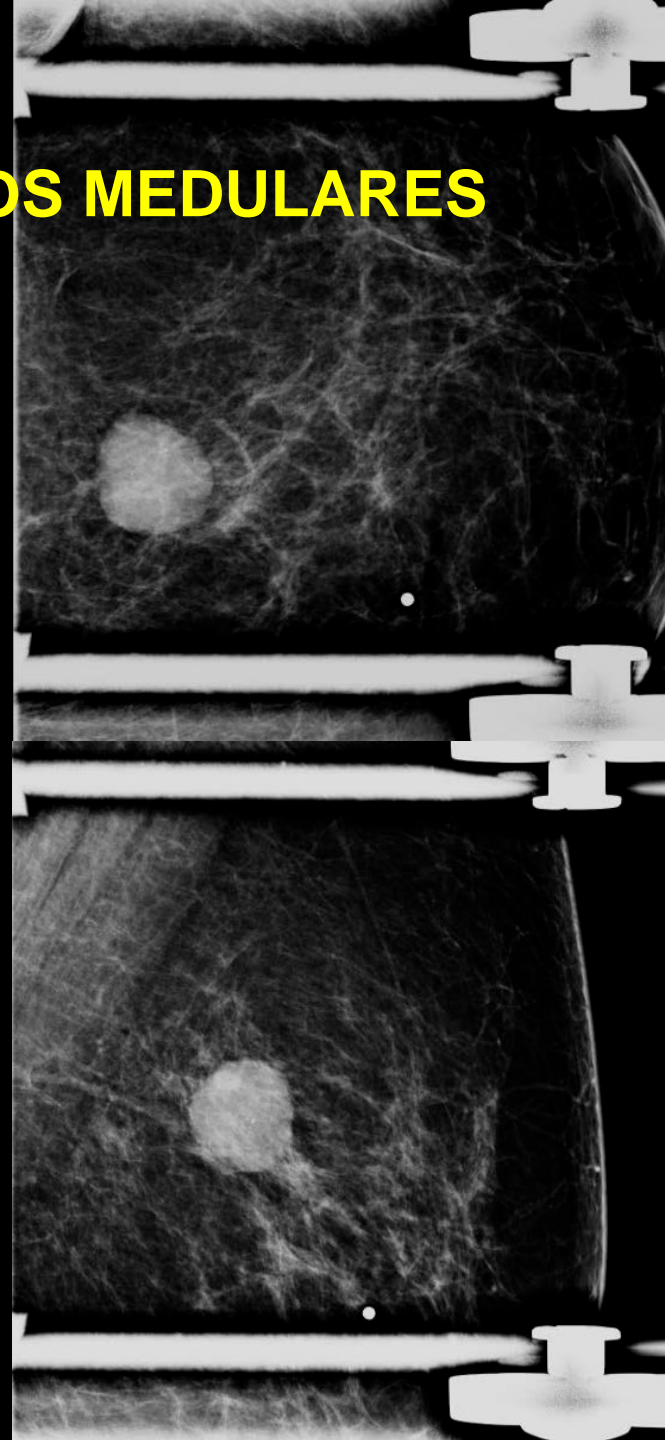
Maior nº de mulheres jovens (mamas densas)

Fenótipo tumoral (principal)

- BRCA1: \neq dos cânceres esporádicos / BRCA2
- BRCA2: \approx com cânceres esporádicos

BRCA 1, 38 anos

CARCINOMA INVASIVO COM ACHADOS MEDULARES



RISCO VITALÍCIO $\geq 20\%$

- Inclui a maioria das mulheres com história fortemente sugestiva de câncer hereditário e teste genético negativo

MAMOGRAFIA - RECOMENDAÇÃO

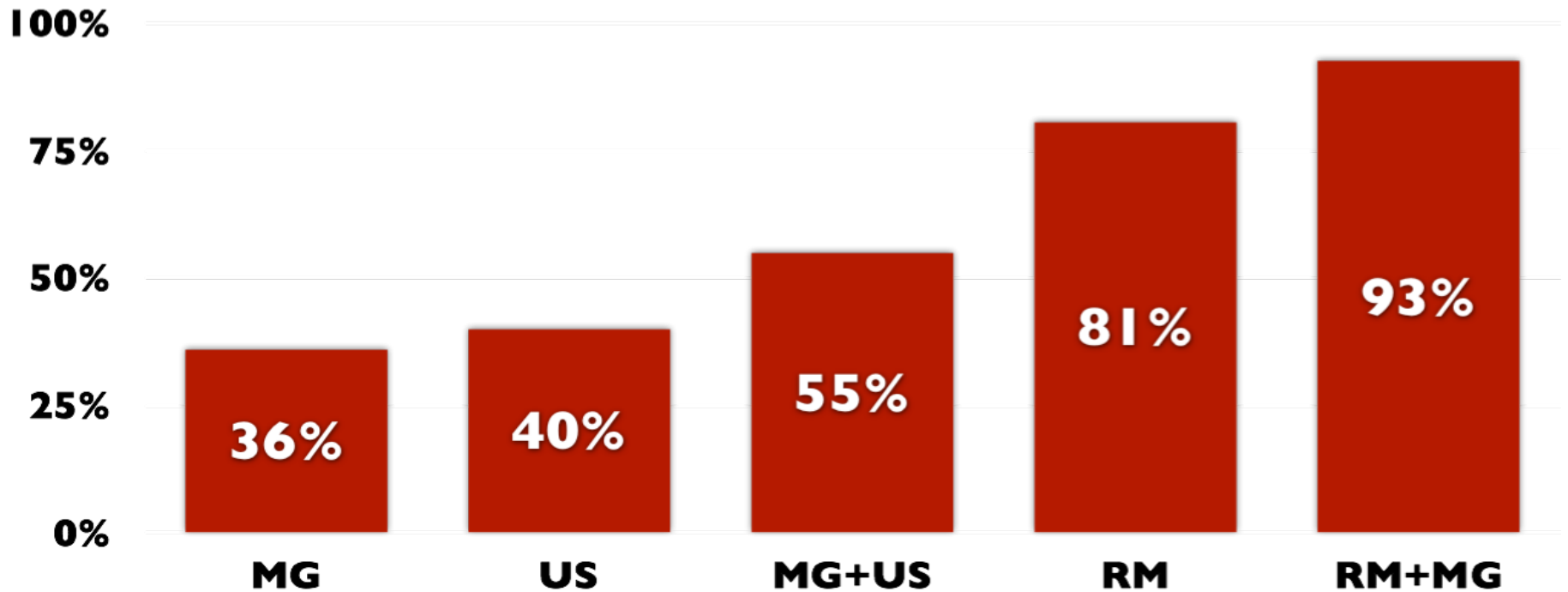
- Início: 30 anos ou 10 anos antes da idade do familiar mais jovem afetado
 - Escolher o que for mais tarde
 - Não iniciar antes dos 25anos
- Periodicidade: anual

2,175 mulheres com mutação BRCA1/2, moderado ou alto risco (sem mutação diagnóstica). EF bianual, RM+MG anual.

	Mamografia
BRCA 1	41,3%
BRCA 2	61,5%
Alto Risco (Lifetime Risk: 30% a 50%)	45,5%
Moderado Risco (Lifetime Risk: 15% a 30%)	46,6%

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Sensibilidade



RM é mais sensível do que a mamografia isolada ou combinada com a US

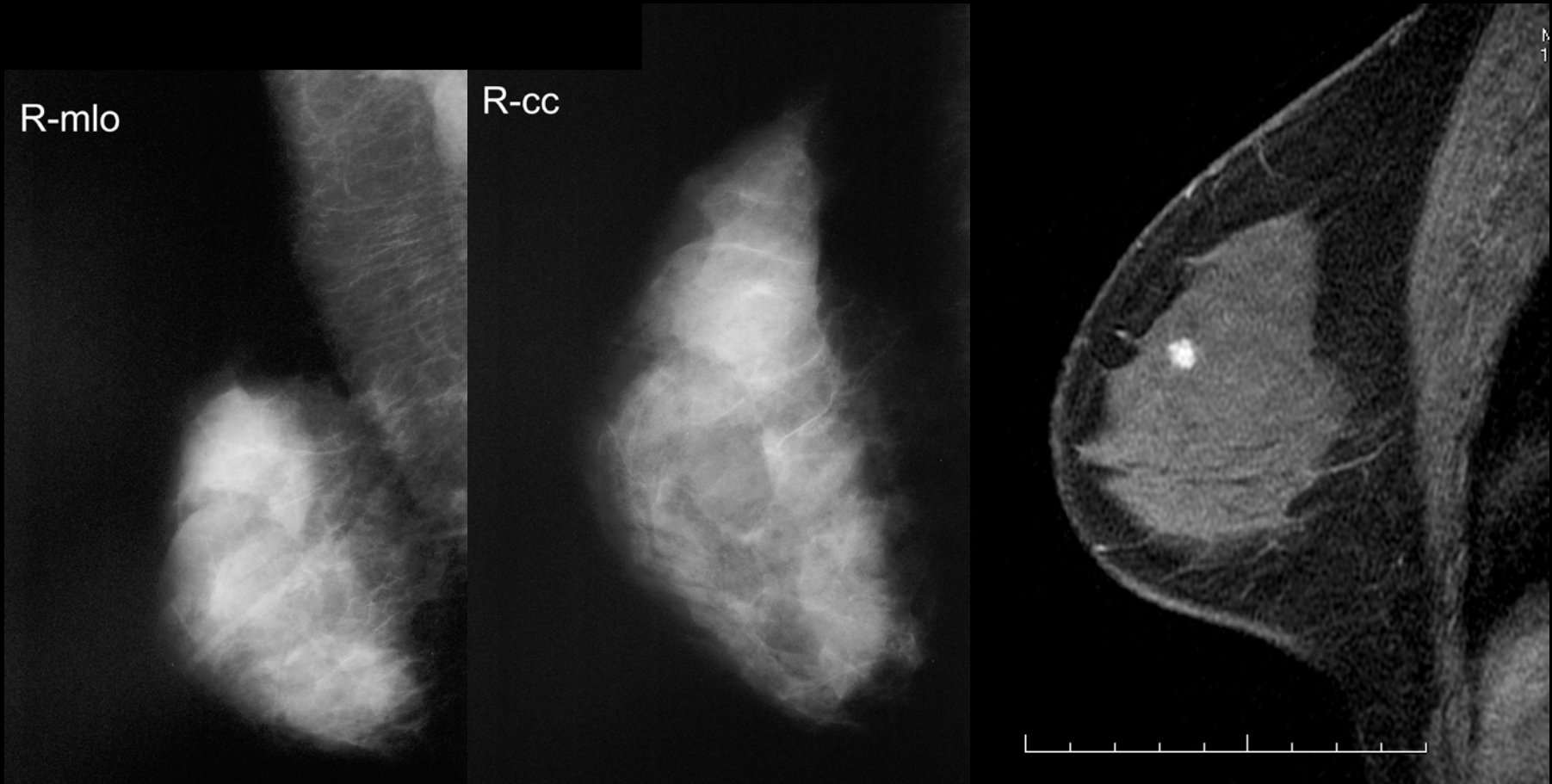
Identificou tumores não visíveis por outros métodos em 1-5% das mulheres

RM + mamografia é mais sensível do que a RM isolada

US não aumenta a detecção de cânceres em relação RM + mamografia

**Risco Vitalício $\geq 20\%$, 36 anos,
US negativo**

CARCINOMA DUCTAL INVASIVO GRAU II



- Portadoras de mutações nos genes

BRCA 1 ou 2

- Não testadas com familiares de 1º grau

com mutação nos genes BRCA 1 ou 2

- Lifetime risk > 20%

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Recomendação

- Início: aos 30 anos
- Periodicidade: anual

Urban LABD et al. Radiol Bras 2012, vol.45, n.6, pp. 334-339

Lee CH et al. J Am Coll Radiol 2010;7:18-27

Saslow et al. CA Cancer J Clin 2007; 57: 75-89

OUTRAS SÍNDROMES HEREDITÁRIAS

- Raras
- Não há estudos específicos.
- Mulheres portadoras ou, não testadas, mas com familiares de 1º grau com síndrome de Cowden, Bannayan-Riley
Ruvalcaba e Li Fraumeni recomenda-se:
 - mesmo protocolo de rastreamento das mulheres com mutação no gene BRCA 1 ou 2.

IRRADIAÇÃO TORÁCICA

- Risco comparável ao da mutação no BRCA
- Excesso de cânceres é maior em mulheres irradiadas com ≤ 30 anos
- Aumento precoce no risco após a irradiação que continua a aumentar com a idade
- 2/3 das irradiações torácica devido ao Linfoma de Hodgkin

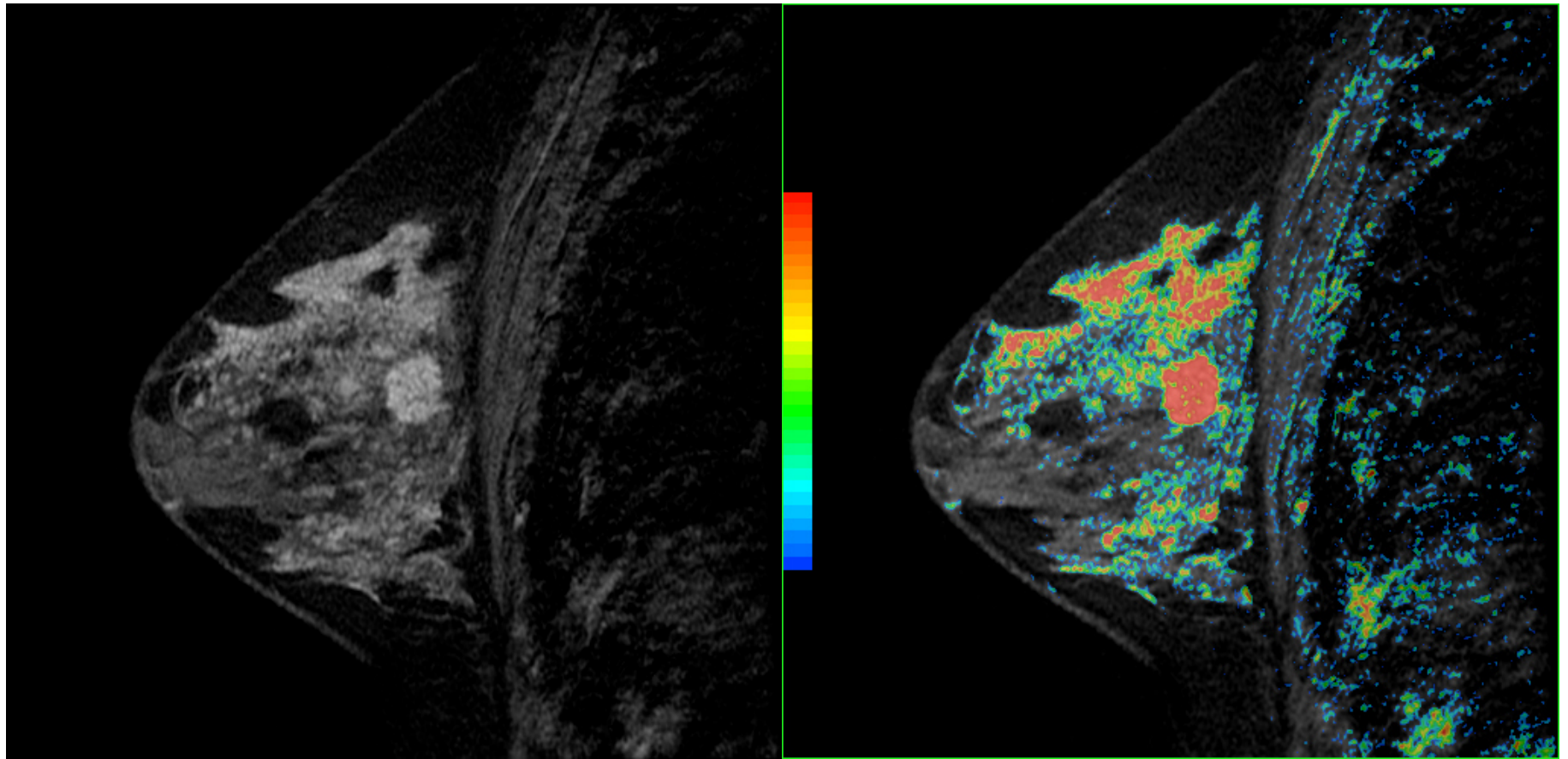
Estudo prospectivo. Comparou a MG e RM no rastreamento de 148 mulheres ≤ 35 anos, tratadas com irradiação torácica com campo em manto há > 8 anos. Protocolo: mamografia e a RM da mama anuais durante 3 anos

	MG	RM	MG+RM
Sensibilidade	68%	67%	94%
Especificidade	93%	94%	90%

36 anos

Irradiação torácica por linfoma com 20 anos

Mamografia e US negativos



Ressonância Magnética

- RM não é mais sensível do que a MG como em mulheres com alto risco hereditário
- RM complementa a MG e possibilitou:
 - Aumento da sensibilidade geral de 68% para 94%.
- Mamografia é mais efetiva para CDIS

Rastreamento

- Mulheres com irradiação torácica \leq 30 anos
- MG+RM: início 8 anos após o término da radioterapia, mas não antes dos 25 anos

Urban LABD et al. Radiol Bras 2012, vol.45, n.6, pp. 334-339

Lee CH et al. J Am Coll Radiol 2010;7:18-27

Saslow et al. CA Cancer J Clin 2007; 57: 75-89

Henderson TO et al Ann Intern Med. 2010; 152(7): 444–W154

Mulder RL et al. Lancet Oncol 2013; 14(13): e621-e629

US e ALTO RISCO

- Deve ser utilizada em mulheres com alto risco sempre que por quaisquer razões a ressonância magnética não for realizada