

RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA DAS MAMAS

DETECÇÃO, DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

A crescente experiência com a Ressonância Nuclear Magnética (RNM) vem trazendo dúvidas pertinentes quanto à sua indicação no rastreamento do câncer de mama, no estudo complementar pré-operatório e no seguimento pós-cirúrgico em mulheres portadoras da doença.

O estudo radiológico das mamas tem dois objetivos distintos:

- Rastreamento – para mulheres assintomáticas, visando o diagnóstico precoce do câncer de mama.
- Diagnóstico – para o estudo de lesões suspeitas ou confirmadas, para a definição da abordagem loco-regional.

Sobre a RNM:

- A detecção de câncer depende do aumento da vascularização decorrente da formação de anastomoses arteriovenosas induzidas pelas neoplasias.
- O aumento de vascularização resulta em captação após a injeção de um material de contraste.
- A cinética de captação não é dependente da densidade tecidual.
- Algumas lesões benignas também podem captar contraste.
- O diagnóstico é feito pela análise da combinação da presença de captação, de sua cinética e da morfologia das lesões associadas.
- Não há estudos clínicos analisando o desempenho da RNM no rastreamento de populações não-selecionadas ou de risco habitual para o câncer de mama.
- Não há dúvidas quanto à sensibilidade da RNM, mas o elevado índice de achados falso-positivos ainda é um problema.

Sobre a MMG:

- A mamografia (MMG) é o padrão ouro no rastreamento do câncer de mama.
- É o único exame complementar que reduz a mortalidade por câncer de mama, fato extensamente comprovado em estudos clínicos randomizados.
- No entanto, a MMG:
 - Não é capaz de distinguir entre lesões sólidas e císticas.
 - Apresenta uma taxa de falso-negativo de 10-15%.
 - Tem menor sensibilidade em mamas densas, para detecção de neoplasias lobulares e na presença de próteses mamárias.

É preciso considerar que:

- A RNM é um exame complementar à MMG, não um substituto.
- Apesar da alta sensibilidade da RNM, algumas alterações de significância clínica são visualizadas apenas pela MMG.
- A RNM reduz, mas não elimina o problema do diagnóstico de intervalo (neoplasias diagnosticadas pelo auto-exame ou exame clínico entre os intervalos de rastreamento radiológico).
- Independente de qualquer nova tecnologia, o exame clínico e mamográfico regulares são fundamentais na avaliação de mulheres de alto risco.

RASTREAMENTO POR RNM EM MULHERES COM SUSPEITA OU MUTAÇÃO CONFIRMADA DE BRCA 1 e 2

- Os estudos de rastreamento por RNM disponíveis são em populações de alto risco - mulheres com suspeita ou mutações confirmadas de BRCA1 e BRCA2.



- Este grupo de mulheres apresenta uma elevada incidência de carcinomas de intervalo quando submetidas ao rastreamento radiológico por MMG anual.
- O critério de elegibilidade das mulheres para tais estudos é uma estimativa de risco por toda a vida - *lifetime risk* – para o desenvolvimento de câncer de mama de ao menos 15% por modelos baseados na análise da história familiar.

A seguir, uma compilação de cinco trabalhos prospectivos, não-randomizados sobre o rastreamento de mulheres de alto risco, comparando a MMG com a RNM.

ESTUDOS PROSPECTIVOS, NÃO-RANDOMIZADOS, COMPARANDO O RASTREAMENTO COM RNM E MMG EM PACIENTES DE ALTO RISCO

	Kriege <i>et al</i> NEJM 351, 2004.	Warner <i>et al</i> JAMA 292, 2004.	Leach <i>et al</i> Lancet 365, 2005.	Kuhl <i>et al</i> JCO 23, 2005.	Lehman <i>et al</i> Cancer 103, 2005.
Nº de pacientes	1909	236	649	529	367
Critérios de risco*	≥ 15%	Mutações confirmadas	≥ 25%	≥ 20%	≥ 25%
Mutações confirmadas	19%	100%	18%	8%	ND
Nº de diagnósticos	50	22	35	43	4
Sensibilidade					
RNM	80%	77%	77%	91%	100%
MMG	33%	36%	40%	33%	25%
Especificidade					
RNM	90%	95%	81%	97%	95%
MMG	95%	99%	93%	97%	98%

**Lifetime risk* de desenvolvimento de câncer de mama estimado por modelos ou *status* de portador de mutação
RNM = Ressonância nuclear magnética das mamas; MMG = Mamografia, ND = não disponível

Analisando os dados apresentados:

- A sensibilidade da RNM variou de 77% a 100%.
- A sensibilidade da MMG foi significativamente menor - 25% a 40%.
- A especificidade da RNM foi menor que a da MMG em todos os estudos.



- A menor especificidade da RNM resultou na indicação de exames adicionais.
- A taxa de recrutamento para complementação radiológica (*recall*) foi de 10,7% para a RNM e de 3,9% para a MMG.
- A RNM motivou a realização de biópsias em 3,1% e a MMG em 1,43%

Considerando uma população de alto risco para desenvolver câncer de mama, as altas taxas de *recall* e biópsias, motivadas pelo rastreamento por RNM são aceitáveis, proporcionando um número maior de diagnósticos precoces.

Porém:

Até o momento, os estudos que avaliam a RNM no rastreamento de uma população de risco demonstraram que:

- Não há alteração nas taxas de mortalidade por câncer de mama.
- Não há impacto no tamanho tumoral.
- Não há diminuição do número de diagnósticos de câncer de intervalo.

A *American Cancer Society (ACS)* recomenda a RNM anual para o rastreamento de mulheres com alto risco para câncer de mama desde 2007. A lista de recomendações foi compilada a seguir.



RECOMENDAÇÕES DA AMERICAN CANCER SOCIETY PARA O RASTREAMENTO DAS MAMAS POR RNM

Recomendação anual baseada em evidências

Portadoras de mutações confirmadas de BRCA

Parentes de 1º grau não testados de indivíduo portador de mutação confirmada

Lifetime risk > 20%-25% definido pelo BRCAPRO ou outro modelo baseado na história familiar

Recomendação baseada em consenso de opinião de especialistas

Radioterapia da região torácica na idade de 10 – 30 anos

Síndrome de Li-Fraumeni e seus parentes de 1º grau

Síndrome de Cowden (e variações) e seus parentes de 1º grau

Evidência insuficiente para recomendação favorável ou contrária

Lifetime risk entre 15% – 20%

Carcinoma lobular *in situ*

Hiperplasia atípica

Mamas densas à mamografia

História pregressa de carcinoma mamário *in situ* ou invasor

Recomendação contrária baseada em consenso de opinião de especialistas

Lifetime risk entre < 15%

Mulheres de alto risco - portadoras confirmadas de mutações genéticas, suas parentes de 1º grau não testadas ou as mulheres que apresentam um *lifetime risk* ≥ 20% determinado por modelos baseados na análise da história familiar

**Lifetime risk* de desenvolvimento de câncer de mama estimado por modelos ou status de portador de mutação

RNM = Ressonância nuclear magnética das mamas; MMG = Mamografia, ND = não disponível

RASTREAMENTO POR RNM DE MULHERES DE ALTO RISCO NÃO-FAMILIAR

- Há poucos dados disponíveis para avaliar o impacto do rastreamento por RNM em mulheres de alto risco por razões outras que a história familiar.
- Dados apresentados por Port *et al* em 2007, não evidenciam benefício em mulheres portadoras de carcinoma lobular *in situ* (CLIS) ou hiperplasia atípica (HA), mas ilustram claramente os custos do rastreamento:
 - Achados suspeitos motivaram a indicação de biópsia em 25% das RNM e em apenas 11% das MMG associadas ao exame clínico.
 - Exames de controle foram indicados em quase a metade das RNM.



- A sensibilidade da RNM foi 75%, a sua especificidade 92% e o seu valor preditivo positivo 13%.

É necessário avaliar o impacto real da RNM no grupo de mulheres de risco elevado não-familiar antes que possamos recomendá-la como método de rastreamento. É preciso avaliar se os custos (altas taxas de *recall*, a indicação de exames de controle e o maior número de biópsias motivadas por achados à ressonância) são justificados para um exame de rastreamento.

A AVALIAÇÃO CONVENCIONAL DAS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA

- A cirurgia conservadora associada à radioterapia atualmente é aceita como tratamento-padrão do câncer de mama inicial.
- Os critérios de seleção, detecção e condução de recorrências locais foram definidos por métodos de avaliação convencionais – exame clínico e MMG.
- As contra-indicações à cirurgia conservadora são seguramente identificáveis através da anamnese, exame clínico e MMG diagnóstica:
 - Carcinoma multicêntrico.
 - Impossibilidade de realizar radioterapia adjuvante na mama.
 - Incapacidade de obter margens livres depois de seguidas ressecções.
 - Gestação.
- A segurança da seleção de pacientes para a cirurgia conservadora por métodos convencionais já foi amplamente comprovada (Morrow *et al.* Surgery 1995).



- A probabilidade de conversão para mastectomia é significativamente maior em caso de neoplasia lobular. (Yeatman *et al.* Ann Surg, 1995; Morrow *et al.* Cancer, 2006)
- A taxa de recorrência local após cirurgia conservadora associada a tratamento sistêmico adjuvante é de 7% em 10 anos. (NSABP, Wapnir *et al.* J Clin Oncol, 2005).

IMPACTO DA RNM NO PLANEJAMENTO DA ABORDAGEM CIRÚRGICA

- Um número considerável de estudos demonstra que a RNM identifica focos adicionais de neoplasia em mulheres com diagnóstico de carcinoma.
- A identificação destes focos é o argumento a favor da avaliação pré-operatória com RNM de pacientes candidatas à cirurgia conservadora.

A seguir, diversos estudos avaliando os resultados obtidos pela RNM na avaliação da mama com diagnóstico de neoplasia.



RNM DA MAMA IPSILATERAL COM DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA

	Nº de carcinomas	Tumores adicionais
Orel <i>et al</i> Radiology 196, 1995.	64	20%
Boetes <i>et al</i> Radiology 197, 1995.	61	15%
Mumtaz <i>et al</i> AJR 169, 1997.	92	11%
Fisher <i>et al</i> Radiology 213, 1999.	336	16%
Drew <i>et al</i> Ann Surg Oncol 6, 1999.	178	23%
Bedrosian <i>et al</i> Cancer 98, 2003.	267	15%
Liberman <i>et al</i> AJR 180, 2003.	70	27%
Blumke <i>et al</i> JAMA 292, 2004.	428	13%
Berg <i>et al</i> Radiology 233, 2004.	96	31%
Deurloo <i>et al</i> Eur J Cancer 41, 2005.	116	23%

RNM = Ressonância nuclear magnética das mamas

- A maioria dos estudos que avaliaram o impacto da RNM na escolha da abordagem loco-regional evidenciou uma mudança de estratégia motivada pelos achados à ressonância – indicação de excisão tecidual mais ampla ou conversão de cirurgia conservadora para mastectomia.



ALTERAÇÃO DO PLANEJAMENTO CIRÚRGICO DEVIDO A ACHADOS À RNM

	Nº de casos	Conversão para mastectomia	Ampliação da área ressecada
Bedrosian <i>et al</i> Cancer 98, 2003.	267	16,5%	9,4%
Berg <i>et al</i> Radiology 233, 2004	121	25%	3,0%
Deurloo <i>et al</i> Eur J Cancer 41, 2005	116	15,5%	6,0%
Bilimoria <i>et al</i> Arch Surg 142, 2007.	155	6,5%	13,5%

RNM = Ressonância nuclear magnética das mamas; ND = não disponível

Analisando dados apresentados nos estudos supracitados, podemos constatar que a RNM:

- Detecta tumores adicionais ipsilaterais em aproximadamente 25%.
- Induz a alterações da estratégia cirúrgica em 20% a 55%.
- A alteração da abordagem cirúrgica é mais comum em casos de carcinoma lobular - cerca de 50%.
- Em média, observa-se uma taxa de conversão para mastectomia de 8,1% e cirurgias mais extensas em 11,3%.
- Aproximadamente 20 – 30% das conversões de cirurgia conservadora para mastectomia e 10% das excisões ampliadas se mostraram desnecessárias após o estudo anátomopatológico

Ainda assim, tais dados levaram o *American College of Radiology* e a *American Society of Breast Surgeons* a incluir o diagnóstico de carcinoma lobular nas indicações de RNM.

Porém, outros estudos já demonstraram, que:

- A histologia tumoral não influencia as taxas de conversão de cirurgia conservadora para mastectomia.
- O carcinoma lobular tratado por cirurgia conservadora não apresenta maiores taxas de recidiva local.
- O tipo histológico não é fator preditivo significativo de sobrevida ou recorrência.

(Winchester *et al.* J Am Coll Surg, 1998; Peiro *et al.* Breast Cancer Res Treat, 2000; Santiago *et al.* Cancer, 2005; Morrow *et al.* Cancer, 2006).

Concluindo:

- Não há estudos indicando que as alterações da estratégia cirúrgica motivadas por achados à RNM tenham impacto nas taxas de recorrência local e sobrevida global.
- É possível que a RNM detecte focos tumorais que seriam tratados pela radioterapia e pelo tratamento sistêmico adjuvante, aumentando a extensão das cirurgias sem trazer benefícios concretos.
- É sabido, que focos adicionais de tumor são frequentemente detectados pelo exame anátomopatológico, apesar do carcinoma clinicamente multicêntrico ser diagnosticado em menos de 10% dos casos.
- Os focos adicionais detectados pela RNM são correspondentes aos identificados por exame anátomopatológico (Sardanelli *et al.* AJR, 2004).
- Os tumores detectados pela RNM não são biologicamente menos significativos que os identificados pela MMG ou ultrassonografia
- O *overtreatment* é um problema inerente ao tratamento do câncer de mama e não da RNM.

CARCINOMA OCULTO DA MAMA

- É uma das indicações clinicamente mais relevantes da RNM.
- A detecção de uma lesão primária ipsilateral é importante em duas situações:
 - Doença axilar comprovada sem alteração na mama.
 - Doença de Paget.
- A identificação do tumor primário é importante, pois:
 - Garante que ele será tratado por cirurgia e radioterapia, diminuindo o risco de recorrência local.
 - Permite selecionar a melhor abordagem para aquele tumor.

A RNM no diagnóstico do carcinoma oculto de mama apresenta:

- Sensibilidade de 94%.
- Especificidade de 94% - 100%.
- Resultados falso-negativos em até 29%.
- Resultados falso-positivos raramente.



RNM NO DIAGNÓSTICO DE TUMOR PRIMÁRIO OCULTO METASTÁTICO PARA A AXILA

	Nº de pacientes	True positivas*	Falso-Negativos
Buchanan <i>et al</i> Ann Surg Oncol 12, 2005.	55	26 / 55 (47%)	2 / 13 (15%)
McMahon <i>et al</i> Australas Radiol 49, 2005.	18	12 / 18 (67%)	0
Olson <i>et al</i> Ann Surg Oncol 7, 2000.	40	ND	1 / 5 (20%)
Stomper <i>et al</i> Breast J 5, 1999.	8	2 / 8 (25%)	ND
Orel <i>et al</i> Radiology 212, 1999.	22	17 / 20 (85%)	2 / 3 (66%)
Henry-Tillman <i>et al</i> Am J Surg 178, 1999.	10	8 / 8 (100%)	0 / 2 (0%)
Tilanus-Linthorst <i>et al</i> Breast Cancer Res Treat 44, 1997.	4	4 / 4 (100%)	0
Morris <i>et al</i> Radiology 205, 1997.	12	9 / 12 (75%)	0 / 2 (0%)

*True-Positiva = percentual de RNM evidenciando malignidade confirmada patologicamente entre todas as RNM realizadas
RNM = Ressonância nuclear magnética das mamas; ND = não disponível

- É possível obter controle local adequado por cirurgia conservadora em lesões vistas exclusivamente pela RNM, levando a crer que o acometimento axilar não é indicativo de um tipo biológico específico de tumor que deva ser tratado preferencialmente por mastectomia.
- É comum no carcinoma oculto, o estudo anátomopatológico das peças de mastectomia não encontrar tumor, quando o exame clínico, a MMG e a RNM são negativos.
- A radioterapia fornece controle local em 75% a 100% das mulheres com tumores ocultos à MMG e RNM, como demonstram os poucos dados disponíveis.



CARCINOMAS PRIMARIAMENTE OCULTOS DE MAM IDENTIFICADOS SOMENTE POR RNM

	Nº de pacientes	Carcinomas detectados (%)*
Boetes <i>et al</i> Radiology 197, 1995.	61	15
Mumtaz <i>et al</i> AJR 169, 1997.	92	19
Fisher <i>et al</i> Radiology 213, 1999.	336	16
Drew <i>et al</i> Ann Surg Oncol 6, 1999.	178	15
Esserman <i>et al</i> J Clin Oncol 17, 1999	58	10
Liberman <i>et al</i> AJR 180, 2003.	70	27
Furman <i>et al</i> Am J Surg 186, 2003	76	13
Bedrosian <i>et al</i> Cancer 98, 2003.	267	18
Schnall <i>et al</i> J Surg Oncol 92, 2005	417	10

*Somente por RNM

RNM = Ressonância nuclear magnética das mamas; ND = não disponível

DOENÇA DE PAGET

- Representa uma entidade clínica distinta.
- Metade das pacientes não apresenta tumor palpável.
- Um terço das pacientes apresenta tumores associados multicêntricos ou a uma distância considerável do mamilo.
- Apesar de não confirmado por grandes ensaios clínicos, é razoável admitir que a identificação de um tumor primário localmente ressecável associado à Doença de Paget pode aperfeiçoar a seleção de pacientes candidatas à cirurgia conservadora, minimizando o risco de recorrência local.

Pacientes com diagnóstico de Doença de Paget, em particular mulheres de mamas densas e exame clínico difícil, podem se beneficiar da adição da RNM à propedêutica, quando o exame clínico e a MMG forem normais.

AValiação da Resposta ao Tratamento Neoadjuvante

- A quimioterapia neoadjuvante pode tornar operável um tumor de mama localmente avançado ou possibilitar uma abordagem conservadora de uma doença que inicialmente exigiria mastectomia.
- Aproximadamente 80% dos tumores respondem de forma mensurável à quimioterapia neoadjuvante.
- O índice observado de resposta patológica completa está entre 6% e 19%.
- A magnitude da resposta é fundamental para determinar a extensão da excisão cirúrgica necessária.
- Os tumores respondem de forma imprevisível e não necessariamente concêntrica aos tratamentos primários.
- A avaliação tradicional de resposta inclui o exame clínico, a MMG e o US.
- A MMG não diferencia entre áreas tumorais, fibrose e cicatrização peritumoral.
- Uma margem de erro de até 1,0 cm na medida do tamanho tumoral (comparada à medida pelo exame anátomopatológico) é observada em 76% das ressonâncias, 66% das ultrassonografias e 54% dos exames clínicos.

Apesar do limiar de detecção da RNM (pequenos focos residuais de carcinoma *in situ* ou invasor podem ser negligenciados) este parece ser o exame de estadiamento local mais preciso após o tratamento primário.

A RNM pode ajudar efetivamente na seleção de pacientes candidatas à cirurgia conservadora após quimioterapia neoadjuvante.

É preciso ressaltar, que a RNM só traz benefício objetivo quando os exames convencionais são de difícil interpretação e só traz informação se houver um exame anterior disponível para comparação.

RNM NO SEGUIMENTO DA PACIENTE PORTADORA DE CÂNCER DE MAMA

IDENTIFICAÇÃO DE RECIDIVA LOCAL

- O seguimento convencional após cirurgia conservadora consiste de auto-exame mensal, exame clínico semestral e MMG anual após seis meses do término da radioterapia.
- O seguimento permite a detecção radiológica de 50% a 65% das recidivas.
- A grande maioria das recidivas - 85% a 90% - pode ser abordada cirurgicamente.
- A mastectomia de resgate é o tratamento padrão após recorrência local isolada de cirurgia conservadora.
- O tamanho do tumor recorrente não é fator prognóstico.
- Não está claro se a antecipação diagnóstica da recidiva terá impacto no tratamento ou prognóstico.
- A maioria dos estudos indica que a recidiva local precoce é um indicador da agressividade tumoral e não de um acompanhamento meticoloso.
- Veronesi *et al* demonstrou em 1995, que o risco de metástases à distância na recidiva precoce (< 1 ano) é 6,6 vezes maior que na recidiva tardia (> 3 anos)
- O valor preditivo negativo da RNM para recorrência local é próximo de 100%

Parece improvável que pacientes submetidos à RNM para detecção precoce de recorrências locais possam obter um benefício significativo.

DETECÇÃO DE CARCINOMA CONTRALATERAL

- Mulheres que já tiveram câncer de mama têm um risco aumentado para desenvolver um segundo tumor na mama contralateral, mas o risco absoluto é baixo, aproximadamente 3,0%.
- A incidência de câncer de mama contralateral observada em mulheres com diagnóstico de câncer de mama é a mesma que a observada em uma população não-selecionada.
- A hormonioterapia reduz a incidência de câncer de mama contralateral em aproximadamente 50% e a quimioterapia em 20%.
- Provavelmente, algumas das lesões identificadas pela RNM não iriam se tornar clinicamente aparentes.
- Em 2007, Lehman e co-autores publicaram um estudo multi-institucional avaliando a RNM no diagnóstico de carcinoma contralateral oculto sincrônico:
 - Achados positivos em 3,1% das mulheres
 - Valor preditivo positivo distinto para mulheres na prémenopausa e na pós-menopausa (11% x 31%).
 - Valor preditivo negativo de 99%.

A *American Cancer Society* não define uma recomendação para o rastreamento da mama contralateral. É preciso notar, que mulheres em hormonioterapia apresentam um *lifetime risk* para o desenvolvimento de câncer contralateral inferior a 15%, nível para o qual a ACS recomenda não realizá-la.

SUMÁRIO E CONCLUSÕES

A RNM:

- Oferece benefícios clínicos claros como método complementar à MMG e à ultrasonografia para as mulheres com alto risco de desenvolver câncer de mama devido a mutações genéticas e mulheres apresentando adenopatia axilar por tumor primário oculto.
- Não traz benefício na rotina de seleção de pacientes para a cirurgia conservadora ou complementação propedêutica em caso de carcinoma lobular e em mulheres de risco habitual.
- É capaz de identificar focos ipsilaterais adicionais ocultos por exames convencionais em pacientes com diagnóstico de câncer de mama, porém, a maioria destes tumores é controlada pela radioterapia e pelo tratamento sistêmico adjuvante; a sua detecção pode resultar em cirurgias adicionais desnecessárias
- Permite uma avaliação mais precisa da resposta à terapia neoadjuvante que os exames de imagem convencionais; se isso melhora seleção de candidatas à cirurgia conservadora ainda não foi demonstrado.
- Parece não ter impacto na seleção da terapia local e na identificação de recorrência após cirurgia conservadora, pois apenas em uma minoria das pacientes os exames convencionais não trazem as informações necessárias.
- Terá o seu papel identificado através de ensaios bem conduzidos que estudem a aplicabilidade deste avanço tecnológico para problemas clínicos ainda não solucionados.

- Até o momento, a literatura simplesmente ainda não fornece dados suficientes para determinar se a utilização da RNM terá impacto na sobrevida global e livre de recorrência em relação ao câncer de mama.

A Sociedade Brasileira de Mastologia se pronuncia em relação à RNM:

- Corroborando não haver evidências que suportem a sua indicação como procedimento de rastreamento do câncer de mama em mulheres de baixo e médio risco.
- O seu uso rotineiro não é custo-eficaz e nem clinicamente informativo.
- A avaliação através da RNM pode ser considerada em pacientes com mamas de difícil avaliação por outros métodos de imagem.

A X Reunião Nacional de Consenso da SBM - Rastreamento do Câncer de Mama na Mulher Brasileira, realizada em novembro de 2008, recomenda o rastreamento por RNM somente em mulheres com um alto risco genético:

- Portadoras de mutações de BRCA 1 ou 2.
- Pacientes não testadas com familiar de primeiro grau com mutação confirmada de BRCA 1 ou 2.
- Mulheres com um *lifetime risk* para câncer de mama estimado em 20 – 25%.
- Radioterapia prévia na região torácica entre os 10 e 30 anos de vida.
- Mutação genética ou familiar de primeiro grau nos genes TP53 ou PTEN (S. Li-Fraumeni, S.Cowden e S.Bannayan-Riley-Ruvalcaba).