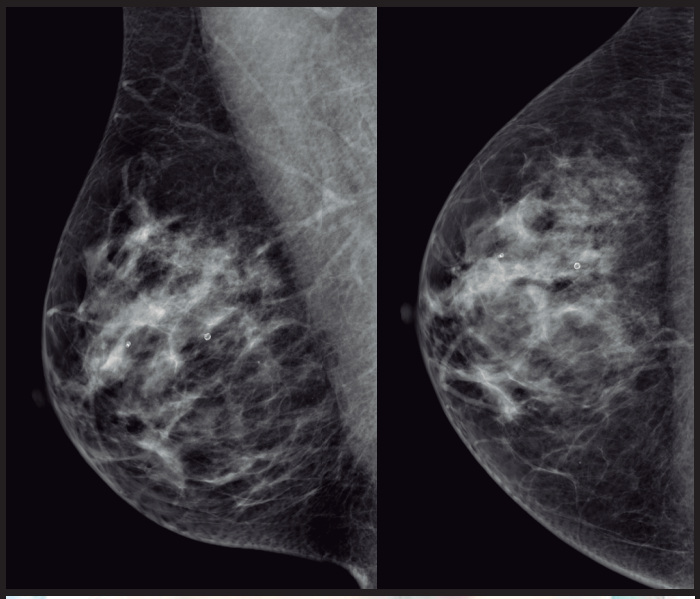
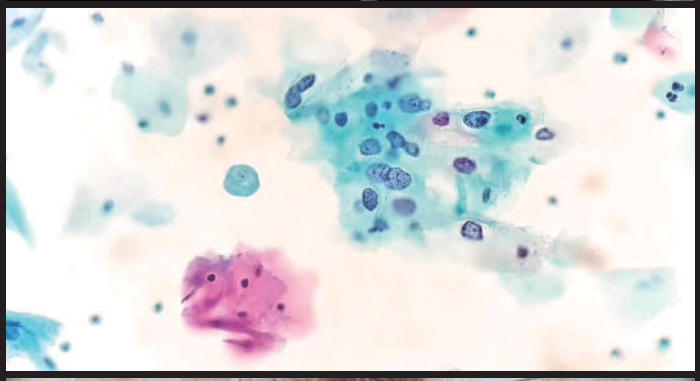
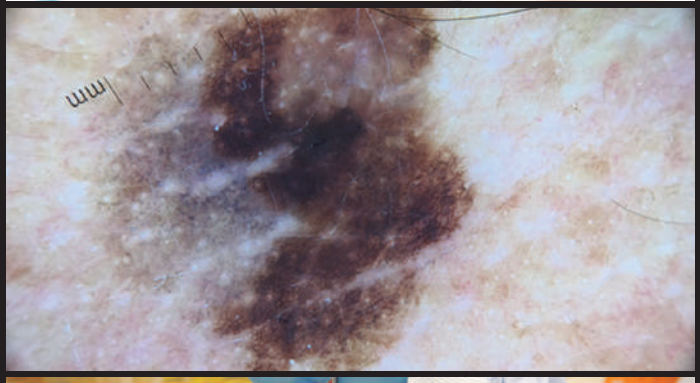






RASTREAMENTO E DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER

1ª Edição

René Alosio da Costa Vieira
Edmundo Carvalho Mauad
José Humberto T. G. Fregnani

Le mar
Goi editora
HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS

Rastreamento e Detecção Precoce do Câncer

René Aloisio da Costa Vieira

Edmundo Carvalho Mauad

José Humberto T. G. Fregnani

São Paulo
2018

Copyright© 2018 da 1ª Edição pela Lemar – Livraria e Editora Marina
Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida, guardada pelo sistema "retrieval" ou transmitida de qualquer modo ou por outro meio, seja este eletrônico, mecânico, de fotocópia, de gravação, ou outros sem prévia autorização escrita da Fundação Pio XII.

Capa
Caio Fernando de Oliveira

Coordenação
Marina Domingos Tamaribuchi

Organização
René Aloisio da Costa Vieira

Projeto Gráfico e Diagramação
Lemar Editora

Revisão
Amália Munhoz

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Bibliotecária: Maria Isabel Schiavon Kinasz, CRB9 / 626

Vieira, René Aloisio da Costa
V658r Rastreamento e detecção precoce do câncer / René Aloisio da Costa Vieira, Edmundo Carvalho Mauad, José Humberto T. G. Fregnani - 1.ed. – São Paulo: Lemar Editora, 2018.
450p.: il.; 27cm

ISBN 978-85-86652-50-9

1. Câncer – Rastreamento. 2. Câncer – Detecção precoce. . Vieira, René Aloisio. C. II. Mauad, Edmundo Carvalho. III. Fregnani, José Humberto T.G. IV. Título.

CDD 616.994 (22.ed)
CDU 616-006.6

Apresentação

Falar em rastreamento e detecção precoce em câncer depois de 29 anos, na gestão do Hospital de Câncer é um privilégio para mim. Há mais de 15 anos trabalhando neste tema. Hoje, temos nossas próprias experiências, apresentadas sob a forma de publicações, e sintetizadas neste livro.

Nestes últimos cinco anos, tenho aberto um novo centro de prevenção ao ano. O tema é tão apaixonante que só penso nisto como metas e planos para o futuro. No ano de 2017, inauguramos três unidades, nas cidades de Lagarto/SE, Ji-Paraná/RO e Campinas/SP.

O câncer avançado diminui as chances de cura, aumenta custos, causa sequelas e tira o paciente do convívio familiar, elevando a necessidade de tratamento hospitalar. Não existe nada pior, do que ter de se descolocar mais de 1.000 km para tratamento, perder o convívio familiar, ver a doença avançar, e começar a tratar quando os sintomas aparecem.

O Sistema Público de Saúde (SUS) é construído por nós. Todos podemos depender do SUS em um futuro. O gestor e os profissionais de saúde de hoje, constroem e solidificam o SUS para amanha. As ações devem ser concretas. Não há nenhum plano a longo prazo para a prevenção do câncer, observando-se, muitas vezes, ações esporádicas e pontuais, levando a resultados questionáveis, com elevado custo operacional. O poder público deve visar o melhor a sua população. Para haver uma prevenção adequada, faz-se necessário investimentos não somente de quantidade, mas na qualidade. Devemos buscar, no mundo, referencias e protocolos sérios, transcrevendo-os ao nosso contexto. Nossos serviços devem ser de qualidade e com auditorias internacionais, fato que nos traz credibilidade.

O que mais me orgulha da minha equipe do Departamento de Prevenção é a busca da qualidade, fundamentada no amor ao próximo. Estes projetos são as "meninas dos olhos" de meu pai, Dr. Paulo Prata, criador desta instituição, e defensor do princípio que "o melhor remédio para o câncer é a prevenção". Peço a benção e a graça de Deus para seguir em frente no caminho da fé e da providência. Somos todos abençoados por "Só pelo amor", podermos oferecer serviços de qualidade aos nossos pacientes. Espero que o presente livro ilumine seu caminho, ampliando sua a visão sobre o tema tão importante.

Henrique Duarte Prata
Presidente do Hospital de Câncer de Barretos

Mensagem dos Editores

Hoje sabemos que ações implementadas em alguns tipos específicos de câncer, em particular o de colo uterino, mama e colorretal, tem determinado diminuição da mortalidade pelo câncer, fato este que justifica a discussão sobre tema tão importante.

Neste sentido, o Ministério da Saúde tem valorizado ações relacionadas a prevenção secundária do câncer de colo uterino e mama, e ações relacionadas a prevenção primária do câncer e associadas ao tabagismo. Além destes programas, para credenciamento de Centros de Referência em Oncologia (CACONs), havia a valorização da necessidade de participação na prevenção e detecção precoce do câncer, de maneira articulada com programas e normas definidas pelo Ministério da Saúde. Destaca-se as portarias Ministeriais 3535 de 02/09/1998, que definia os CACONs e a portaria 741 de 19/09/2005, que definia os Centros de Referência de Alta Complexidade em Oncologia (CRACONs).

O Hospital de Câncer de Barretos, iniciou suas atividades relacionadas ao diagnóstico precoce do câncer em 1994, focando ações no diagnóstico precoce do câncer de colo uterino. Resultados positivos, associados a posicionamento do Conselho Administrativo, motivaram a ampliação de ações relacionadas ao rastreamento e diagnóstico precoce do câncer. No ano de 2003, o Departamento de Prevenção estruturou-se, iniciando atividades relacionadas ao rastreamento populacional do câncer de mama e programas relacionados ao diagnóstico precoce do câncer de pele e próstata. No ano de 2015, iniciaram-se programas relacionados ao câncer oral e o câncer colorretal, sendo previsto para o início de 2018, estudo relacionado ao câncer de pulmão. A ausência de experiência nacional, a relevância do tema, e a necessidade de ações a serem implementadas na prevenção do câncer, contribuíram positivamente, visto a necessidade de aquisição de experiência relacionada não somente ao rastreamento, como a detecção precoce do câncer na população geral e em população de risco. Faz-se necessário responder muitas das questões sobre o tema, em população Brasileira. Múltiplas unidades móveis e físicas foram criadas, sendo que atualmente dispõe-se de 25 unidades móveis e 9 unidades fixas. O tempo passou e os programas se estruturaram, o número de profissionais elevou-se, muito da experiência acumulada foi publicada, observando-se um amadurecimento institucional sobre o tema. Tal amadurecimento, permitiu a aglutinação de profissionais neste livro, o qual não apresenta somente conceitos teóricos, porém procura sintetizar os principais pontos da literatura, contextualizados em uma abordagem prática, sintetizada pela apresentação de pontos relacionados experiência local. O presente livro não procura ser um livro de um Hospital, mas um livro, onde profissionais com vivência e experiência clínica, discutem e pontuam os diferentes aspectos relacionados a prevenção secundária e o diagnóstico precoce do câncer.

O presente livro foi inicialmente concebido para servir como suporte ao Clínico Geral, porém o mesmo foi agregando valor, constituindo ferramenta auxiliar ao Oncologista, ao Gestor de Saúde, bem como aos especialistas e profissionais ligados a Saúde Pública e ao câncer. Este apresenta pontos positivos e negativos relacionados ao rastreamento e detecção precoce do câncer, apresentados sob uma forma crítica, fato que permite ao leitor ampliar e refletir sobre tema tão importante.

Visando tornar-se mais acessível, o material é dividido por tipos e tumores onde o rastreamento é factível, e outros capítulos onde a detecção precoce é discutida, fato que permite uma melhor contextualização do tema.

A nós é uma satisfação oferecer a presente obra ao público, esperando que o mesmo, aprimore seus conhecimentos, dando subsídios para as questões apresentadas pelos pacientes, bem como visando implementação de ações em saúde.

A todos uma boa leitura

René Aloisio da Costa Vieira
Edmundo Carvalho Mauad
José Humberto T. G. Fregnani

Prefácio

Em nenhum momento na história da oncologia houve tanta reanálise, como a que tem sido feita nos últimos cinco anos, da utilidade do rastreamento como ferramenta essencial na prevenção secundária do câncer[1-6]*. Que a comunidade do controle do câncer esteja fazendo tal reanálise pode parecer paradoxal, afinal é difícil conceber argumentos lógicos contra a premissa de que detecção precoce do câncer, ou de uma lesão precursora do mesmo, é uma atividade que pode trazer benefícios para o paciente e para saúde pública. No entanto ela tem sido feita e mesmo levado a uma reversão de certas práticas de rastreamento consideradas, até pouco tempo atrás, como sendo indiscutivelmente benéficas à população. Um exemplo notavelmente polêmico é o rastreamento com o teste do PSA (**prostate specific antigen**) para o câncer da próstata, que recebeu recomendações contrárias ao seu uso pela agência americana principal de políticas de serviços de prevenção (USPSTF)*[7]*. Outro exemplo também enfocado em controvérsia é o uso da mamografia no rastreamento organizado do câncer da mama. Tal atividade tem sido alvo de reconsideração nas diretrizes de saúde pública de diferentes países* [8-10]*.*

*Justificando a necessidade dessa reanálise do papel do rastreamento na prevenção secundária do câncer está o fato de que não basta somente a demonstração da redução da mortalidade causa-específica advinda do rastreamento como prova inequívoca de que este último deve ser adotado. A detecção precoce do câncer ou de suas lesões precursoras de forma sistemática e organizada, não importando a tecnologia empregada - seja ela citologia, radiologia, ou bioquímica – implica em consequências que vão muito além do resultado desejado, que é a descoberta de pessoas com lesões passíveis de tratamento. O processo de descoberta envolve procedimentos diagnósticos e terapêuticos que podem causar malefícios ao paciente para quem o teste de rastreamento acabou sendo positivo. De forma contundente, tal realização foi descrita por Gøtzsche assim: **"… o rastreamento sempre causa dano. As vezes ele pode acarretar benefícios, e as vezes estes são suficientemente grandes para exceder os danos"** [3]*. *O leitor deste livro terá dificuldade em encontrar na literatura científica uma declaração tão pessimista para o rastreamento como atividade integrada no controle do câncer, e que por décadas foi considerado como algo inatacável na prática médica.*

E por que o ataque ? Sob o imperativo da medicina baseada em evidências, muitas práticas de saúde pública foram submetidas a um escrutínio fino, via ensaios clínicos randomizados de larga escala, avaliações rigorosas via meta-análises e um rigor maior na consideração dos critérios para se julgar o impacto das tecnologias de rastreamento[11]*. Simplesmente um bom desempenho diagnóstico via demonstração de sensibilidade e especificidade aceitáveis para um método de rastreamento não é suficiente. Que a aplicação de um tal teste venha também a resultar na detecção de tumores menos avançados também não elimina as dúvidas quanto a validade do mesmo. O rigor vai além disso: mesmo que a aplicação do método leve a um aumento na sobrevida dos pacientes cujas doenças foram descobertas pelo rastreamento ainda resta uma enorme margem de erro. As dúvidas começam a ser dissipadas quando a aplicação do rastreamento demonstra uma redução na incidência de tumores avançados na população. O peso da evidência ainda fica maior se se puder demonstrar uma real redução na mortalidade causa-específica dentro do contexto de um ensaio clínico randomizado, o que significa que o rastreamento para um tipo de câncer determinado logrou, após tempo suficiente de observação, reduzir a mortalidade*

pelo mesmo tipo de câncer relativamente àqueles não rastreados (ou rastreados com outro método) na mesmo população.

No entanto, pela razão enunciada por Gøtzsche e descrita acima[3], mesmo a mortalidade causa-específica é um padrão ouro inadequado como desfecho clínico para comprovar eficácia no controle do câncer. Apesar do rigor metodológico, complexidade logística e alto custo dos ensaios randomizados de larga escala realizados para avaliação do rastreamento, há vieses importantes que afetam a interpretação epidemiológica da redução da mortalidade causa-específica[12,13]. A solução é aumentar o rigor ainda mais, ou seja, usar-se a premissa de que o rastreamento para um determinado tipo de câncer só traz reais benefícios à população se houver a demonstração da redução da mortalidade global incluindo todas as causas, entre elas a fração relativa ao câncer que foi o alvo do rastreamento[13]. Poucas são as ações de rastreamento do câncer cujas bases de conhecimentos permitem dizer isso agora ou permitirão no futuro[1]; certamente o rastreamento do câncer cérvico-uterino é o que acumula uma história maior de sucessos dada a experiência de meio século com programas organizados ou oportunistas com a citologia do Papanicolaou[14].

O aparente ***cul de sac*** *existencial descrito acima não deve desestimular o leitor. Apesar do ônus de prova para eficácia do rastreamento ser muito mais rigoroso hoje do que no passado, tais desafios se tornam oportunidades para se planejar melhores investigações e parcerias institucionais. Além disso, muitas tecnologias são recentes, como por exemplo a detecção de células tumorais ou fragmentos de DNA tumoral circulantes, uso de biópsias líquidas e outras técnicas emergentes dos campos da genômica e proteômica. Existe também uma compreensão maior sobre a importância da modulação epigenética na carcinogênese, o que tem propiciado a descoberta de novos marcadores com potencial de diagnóstico precoce e de estratificação do risco. O advento dessas tecnologias augura um futuro muito promissor para a prevenção secundária do câncer.*

É, portanto, com satisfação que eu uso meu privilégio de apresentador externo de um importante tomo sobre o tema do rastreamento para o câncer, o qual visa a dar ao médico generalista um panorama do que é estabelecido para a sua prática de acordo com o grau de evidências estabelecidos na literatura científica. Este livro representa uma coletânea preparada por editores e autores experientes que militam dentro de uma instituição das mais relevantes no controle do câncer no Brasil, o Hospital do Câncer de Barretos (HCB). Em consequência à sua história, localização geográfica e vocação institucional o HCB se tornou um líder no Brasil, na América Latina e, suspeito eu, também no mundo no uso de unidades móveis para trazer os benefícios do rastreamento para populações rurais ou urbanas em regiões distantes. Mas não é somente no tema inovador do rastreamento por unidades móveis que reside o valor desta obra. O livro contém capítulos que descrevem o estado atual dos conhecimentos científicos para cada neoplasia no tocante às evidências do rastreamento. Tanto as tecnologias bem estabelecidas como a citologia e técnicas radiológicas (mamografia, radiografia de tórax, tomografia computadorizada) quanto as novas abordagens moleculares de detecção da doença neoplásica estão descritas em linguagem direta para dar ao profissional provedor de saúde as informações essenciais para a prática da prevenção do câncer.

O leitor deste livro verá amplamente documentada a natureza multidisciplinar do rastreamento. Os capítulos iniciais definem a importância da carga das neoplasias no Brasil e no mundo e das ferramentas epidemiológicas que permitem estudar o rastrea-

mento em nível populacional. Prevenção secundária não se resume somente a tarefa de detecção da lesão. O leitor será brindado com uma apreciação das inúmeras atividades médicas e assistenciais que são necessárias para que o rastreamento seja eficaz, desde a conduta de confirmação diagnóstica até o acompanhamento pós-tratamento ou de monitoração dos casos de lesões de baixo grau. Sob o prisma da saúde pública, o livro também trata da complexidade e integração de sistemas em todos os níveis: municipal, estadual e nacional, que permitem que o alcance do rastreamento seja acompanhado de equidade social na distribuição dos benefícios.

Não só fazer de menos causa prejuízos à saúde, mas também fazer em excesso. Poucos caracterizaram o problema tão bem como ***Whitmore***[15]*, ao ilustrar que, quanto ao rastreamento, poder e dever fazer são metas muito diferentes: "****É a cura possível para aqueles que a necessitam? [...] e é a cura necessária para aqueles que podem ser curados?***[15]*" O câncer de ovário ilustra a primeira indagação: não há ainda métodos de rastreamento suficientemente adequados que permitam a cura de uma doença com mortalidade tão elevada. O câncer de próstata serve para ilustrar o reverso desta medalha: o rastreamento é eficaz em descobrir casos desta neoplasia, mas a cura pode ser pior que a doença.*

Eduardo L. Franco
Departamentos de Oncologia e Epidemiologia
Universidade McGill, Montreal, Canadá

Referências Bibliográficas

1. Saquib N, Saquib J, Ioannidis J. Does screening for disease save lives in asymptomatic adults? Systematic review of meta-analyses and randomized trials. Int J Epidemiol 2015;44:264–77.
2. Prasad V, Lenzer J, Newman DH. Why cancer screening has never been shown to "save lives"—and what we can do about it. BMJ 2016;352:h6080 doi: 10.1136/bmj.h6080.
3. Gøtzsche PC. Commentary: Screening: a seductive paradigm that has generally failed us. Int J Epidemiol 2015;44:278–280.
4. Franco EL, Shinder GA, Tota JE, Isidean SD. Sobering realizations in cancer prevention and screening and their lessons. Prev Med. 2015 Jul;76:129-31.
5. Whitham HK, Kulasingam SL. The significantly lower risk of cervical cancer at and after the recommended age to begin and end screening compared to breast and colorectal cancer. Prev Med. 2015 Jul;76:135-40.
6. Franco EL. Towards more eclectic evidence -based medicine in cancer prevention and control. Prev Med. 2012 Dec;55(6):552-3.
7. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2012 Jul 17;157(2):120-34.
8. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 4;(6):CD001877.
9. Biller-Andorno N, Jüni P. Abolishing mammography screening programs? A view from the Swiss medical board. New England Journal of Medicine 2014;370:1965–7.
10. Franco EL. Perfect is the Enemy of Good: Going to the War on Cancer with Less Evidence than We Could Have. Epidemiol Methods 2015; 4: 23-28.
11. Franco EL, Duarte-Franco E, Rohan TE. Evidence-based policy recommendations on cancer screening and prevention. Cancer Detect Prev. 2002;26(5):350-61.
12. Welch HG, Black WC. Are deaths within 1 month of cancer-directed surgery attributed to cancer? J Natl Cancer Inst. 2002 Jul 17;94(14):1066-70.
13. Black WC, Haggstrom DA, Welch HG. All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. J Natl Cancer Inst. 2002 Feb 6;94(3):167-73.
14. Richardson LA, Tota J, Franco EL. Optimizing technology for cervical cancer screening in high -resource settings. Expert Rev Obstet Gynecol. 2011 May;6(3):343-353.
15. Whitmore WF Jr. Natural history of low-stage prostatic cancer and the impact of early detection. Urol Clin North Am. 1990 Nov;17(4):689-97.

Autores

Adhemar Longatto Filho

Graduado em Biomedicina. Mestre e Doutor em Patologia Experimental e Comparada. Pos-Doutorado pela Universidade do Minho. Pesquisador Científico do LIM 14 da FMUSP. Professor e Pesquisador da Life and Health Sciences Research Institute, ICVS, School of Medicine - Uminho University, e Pesquisador ICVS/3B's - PT Government Associate Laboratory, Portugal. Pesquisador CNPQ 1B. Coordenador e Docente do Programa de Pós-Graduação stricto sensu em Oncologia do Hospital de Câncer de Barretos.

Alexandre Cesar Santos

Urologista. Mestre em Oncologia pelo Hospital de Câncer de Barretos. Atua e Coordenar do Departamento de Urologia do Hospital de Câncer de Barretos.

Allini Mafra da Costa

Enfermeira. Mestre e Doutorando em Oncologia pelo Hospital de Câncer de Barretos. Coordenadora do Registro de Câncer Hospitalar do Hospital de Câncer de Barretos. e do Registro de Base Populacional de Barretos.

Ana Carolina de Carvalho

Graudação em Ciências Biológicas pela UNESP. Mestrado e Doutorado em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Pesquisadora no Centro de Pesquisa em Biologia Molecular e Docente do Programa de Pós Graduação em Oncologia do Hospital de Câncer de Barretos.

Anapaula Hidemi Uema Watanabe

Radiologista. Atua como Médica do Departamento de Prevenção, Setor de Radiologia Mamária. Coordena o Programa de Rastreamento Mamográfico do Hospital de Câncer de Barretos.

André Lopes Carvalho

Cirurgião de Cabeça e Pescoço, Cirurgião Oncológico. Doutorado e Livre-docência em Oncologia pela FMUSP. Pesquisador PQ 1D. Docente do Programa de Pós-Graduação stricto sensu em Oncologia do Hospital de Câncer de Barretos

Audrey Tieko Tsunoda

Cirurgiã Oncológica. Doutora em Oncologia pela FMUSP. Atuou no Departamento de Ginecologia Oncológica do Hospital de Câncer de Barretos. Atua no Hospital Erastro Gaertner.

Carlos Deyver de Souza Queiroz

Gradação em Odontologia pela UNIFEB. Mestrado em Ciências Odontológicas. Professor Adjunto de Semiologia e Semiotécnica e Patologia Bucal da UniRV. Atual como Cirurgião Dentista do Departamento de Odontologia e Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos.

Carlos Eduardo Barbosa Carvalho

Cirurgião Oncológico. Atua no Setor de cirurgia de melanoma, sarcoma e tumores mesenquimais do Hospital de Câncer de Barretos.

Carlos Eduardo Goulart Silveira

Especialista em Medicina de Família e Comunidade. Mestre em Oncologia pelo Hospital de Câncer de Barretos. Atual Coordenador do Programa de Rastreamento de Tumores Cutâneos do Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos.

Carlos Eduardo Mattos da Cunha Andrade

Cirurgião Oncológico. Mestrado em Oncologia pelo Hospital de Câncer de Barretos. Professor da Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr. Paulo Prata. Atua no Departamento de Oncogenética e no Departamento de Ginecologia Oncológica do Hospital de Câncer de Barretos.

Cleuza de Moraes Saure

Enfermeira. Atua no Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos.

Cleyton Zanardo de Oliveira

Estatístico. Mestre em Estatística pela UFSCar. Atuou como coordenador do Núcleo de Estatística do Hospital de Câncer de Barretos. Atua como Estatístico do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Cristiane Botelho Miranda Cárcano

Dermatologista. Mestre em Oncologia pelo Hospital de Câncer de Barretos. Atua como Professora da Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr. Paulo Prata e Médica no Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos.

Cristiano de Pádua Souza

Oncologista Clínico. Doutorado em Bases Gerais da Cirurgia pela UNESP. Atua no Departamento de Oncogenética e no Departamento de Oncologia Clínica do Hospital de Câncer de Barretos.

Denise Peixoto Guimarães

Endoscopista. Doutorado em Biociências Nucleares pela UERJ. Pós-Doutorado em Pesquisa Clínica pelo INCA. Pesquisadora do Centro de Pesquisa em Oncologia Molecular, sendo Docente no Programa de Pós-Graduação stricto sensu em Oncologia do Hospital de Câncer de Barretos. Atua no Departamento de Endoscopia e Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos, onde coordena o programa de rastreamento do Câncer Colorretal.

Durval Renato Wohnrath

Cirurgião Oncológico. Mestrado em Gastroenterologia pela UNIFESP. Atua no Departemanto de Câncer do Aparelho Digestivo Alto do Hospital de Câncer de Barretos.

Edenir Palmero

Graduação em Ciências Biológicas. Mestrado e Doutorado em Genética e Biologia Molecular pela RFRGS. Professora da Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr. Paulo Prata. Atua como Pesquisadora do Centro de Pesquisa em Oncologia Molecular, sendo Docente no Programa de Pós-Graduação stricto sensu em Oncologia e Coordena a Divisão de Oncogenética do Centro de Diagnóstico Molecular. do Hospital de Câncer de Barretos.

Edmundo Carvalho Mauad

Residência Médica em Gastroenterologia. Mestrado em Medical Sciences pela Universtiy of Bristol. Doutorado em Ciências pela UNIFESP. Atuou como Reitor e Docente do Programa de Pós-Graduação em Oncologia do Hospital de Câncer de Barretos. Coordenador do Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos e Demais 4 Unidades de Prevenção da Fundação Pio XII. Diretor Técnico e Administrativo do Hospital de Câncer de Barretos.

Eliney Ferreira Faria

Urologista. Doutorado em Oncologia pela FMUSP. Pós-Doutorado pela University of Texas MD Anderson. Atua como Médico no Departamento de Urologia Oncológica, e como Docente no Programa de Pós-Graduação stricto sensu em Oncologia do Hospital de Câncer de Barretos.

Gustavo Zucca-Matthes

Mastologista. Doutorado e Pós-Doutorado pela Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP. Coordenador do Departamento de Mastologia e Reconstrução Mamária do Hospital de Câncer de Barretos.

Henrique de Campos Reis Galvão

Geneticista. Mestre em Medicina UFRGS. Coordenador do Departamento de Oncogenética do Hospital de Câncer de Barretos.

Idam de Oliveira Junior

Mastologista. Mestrando em Ginecologia, Obstetricia e Mastologia pela Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP. Médico Mastologista do Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos

Jacó Saraiva de Castro Mattos

Médico com especialização em Oncologia Clínica. Doutor em Ciências pela FMUSP. Atuou como médico do Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos.

Jefferson Luiz Gross

Cirurgião Oncológico. Mestre e Doutor em Oncologia pela FMUSP. Docente do Programa de Pós-Graduação em Oncologia e Diretor do Departamento de Cirurgia Torácica do Hospital A.C. Camargo da Fundação Antônio Prudente.

José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani

Cirurgião Oncológico. Mestrado e Doutorado em Oncologia. Diretor Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos. Docente do Programa de Pós-Graduação stricto sensu da Fundação Pio XII. Membro Titular da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)

Júlia Noschang

Radiologista. Atua no Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital A.C.Camargo.

Júlio César Possati Rezende

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro (Uberaba-MG). Mestre e Doutorando em Oncologia pela Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos. Especialista em Patologia do Trato Genital Inferior Feminino e Colposcopia pela ABPTGIC. Coordenador Médico do Programa de Rastreamento de Câncer do Colo do Útero do Hospital de Câncer de Barretos.

Marcel Cabral Cognette

Urologista. Pós-Graduação Lato-Sensu em Oncologia, Área de Concentração em Uro-Oncologia e Cirurgia Minimamente Invasiva pelo Hospital de Câncer de Barretos/ Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr. Paulo Prata.

Marcelo de Andrade Vieira

Cirurgião Oncológico. Mestre e Doutorando em Oncologia pelo Hospital de Câncer de Barretos. Coordenador do Departamento de Ginecologia Oncológica do Hospital de Câncer de Barretos.

Márcio Mitsugui Saito

Radiologista. Atua como Médico do Departamento de Prevenção, Setor de Radiologia Mamária.

Marco Aurélio de Sanctis

Cirurgião Oncológico pelo Hospital de Câncer de Barretos

Marcos Duarte Guimarães

Radiologista. Mestre e Doutor em Oncologia pelo Hospital. A.C.Camargo. Docente do Programa de Pós-Graduação em Oncologia e atua no Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital A.C.Camargo.

Paula Silva Felicio

Graduação em Biomedicina. Mestrado e Doutorado em Oncologia pelo Hospital de Câncer de Barretos. Atua como Pesquisadora do Centro de Pesquisa em Oncologia Molecular, sendo Docente no Programa de Pós-Graduação stricto sensu em Oncologia do Hospital de Câncer de Barretos

Raphael Leonardo Cunha de Araújo

Cirurgião Oncológico e Cirurgião do Aparelho Digestivo. Doutorado em Gastroenterologia pela FMUSP. Atua como Médico no Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo Alto, e como Docente no Programa de Pós-Graduação stricto sensu em Oncologia do Hospital de Câncer de Barretos

Raphael Luiz Haikel Junior

Cirurgião Oncológico. Doutor em Oncologia pela FMUSP. Atua no Departamento de Prevenção e no Departamento de Unidades Móveis da Hospital de Câncer de Barretos/ Fundação Pio XII.

René Aloisio da Costa Vieira

Cirurgião Oncológico. Mastologista. Mestre em Medicina, Doutor em Ciências Área de Concentração em Oncologia - FMUSP. Pós-Doutorado em Ginecologia, Obstetricia e Mastologia - UNESP. Atuou no Departamento de Oncocheck-up no Hospital A.C.Camargo e no Departamento de Pre-

venção do Hospital de Câncer de Barretos. Atua como Médico no Departamento de Mastologia e Reconstrução Mamária, e como Docente no Programa de Pós-Graduação stricto sensu em Oncologia do Hospital de Câncer de Barretos.

Ricardo dos Reis

Ginecologista. Mestrado e Doutorado em Medicina pela UFRGS. Professor da Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr. Paulo Prata onde é Coordenador da Unidade de Saúde da Mulher. Pesquisador CNPQ PQ2. Atua como Médico no Departamento de Ginecologia Oncológica, e como Docente no Programa de Pós-Graduação stricto sensu em Oncologia do Hospital de Câncer de Barretos.

Ricardo Ribeiro Gama

Cirurgião de Cabeça e Pescoço; Cirurgião Oncológico. Doutor em Oncologia pela FMUSP. Médico do Departamento de Cabeça e Pescoço do Hospital de Câncer de Barretos

Roberto Dias Machado

Urologista. Mestre em Clínica Cirúrgica pela FM Ribeirão Preto. Atua e Coordenar do Departamento de Urologia do Hospital de Câncer de Barretos.

Rodrigo Augusto Depieri Michelli

Cirurgião Oncológico. Mestre em Oncologia pela FMUSP. Atua no Departamento de Oncogenética e no Departamento de Mastologia e Reconstrução Mamária do Hospital de Câncer de Barretos

Sandra de Andrade Cadamuro

Enfermeira. Mestre e Doutoranda em Oncologia pelo Hospital de Câncer de Barretos. Atuou no Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos.

Selma di Pace Bauab

Radiologista. Doutora pela Universidade de São Paulo. (SP) Membro da Comissão de Mamografia do Colégio Brasileiro de Radiologia. Diretora da Clínica Mama Imagem em São José do Rio Preto

Silvia Maria Priori de Souza Sabino

Radiologista. Mestre em Oncologia pelo Hospital de Câncer de Barretos. Atua como Médica do Departamento de Prevenção, Setor de Radiologia Mamária. Coordenador Geral do Núcleo de Aperfeiçoamento em Mamografia do Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos

Tania Silveira Lourenço

Enfermeira. Mestre em Biotecnologia pela UNESP. Gerente Administrativa e Responsável Técnica da Unidade de Prevenção de Fernandópolis da Fundação Pio XII.

Thiago Buosi Silva

Graduação em Ciências Biológicas pela UNESP. Mestrado em Genéitca e Evolução pela UFSCar, Doutorado em Oncologia pela FMUSP. Coordenador Geral do Núcleo de Aperfeiçoamento em Mamografia de Departamento de Prevenção. Pesquisador no Hospital de Câncer de Barretos.

Vanessa d'Andretta Tanaka

Dermatologista. Atua como Dermatologista no Hospital de Câncer de Barretos

Vinicius de Lima Vazquez

Cirurgião Oncológico. Doutor em Oncologia, Coordenador do Setor de cirurgia de melanoma, sarcoma e tumores mesenquimais do Hospital de Câncer de Barretos. Pesquisador associado do Instituto de Ensino e Pesquisa e Centro de Pesquisa em Oncologia Molecular do Hospital de Câncer de Barretos

Wesley Justino Magnabosco

Urologista. Doutor em Cirurgia pela UNESP. Atua no Departamento de Urologia do Hospital de Câncer de Barretos.

Índice

Seção 1. Conceitos

1 Epidemiologia do Câncer no Mundo e no Brasil.....19

2 Princípios de Rastreamento do Câncer.....26
2.1 Rastreamento do Câncer.....27
2.2 Princípios Estatísticos Aplicados ao Rastreamento.....37
2.3 Recomendações e Níveis de Evidência para o Rastreamento e Detecção Precoce do Câncer.....60

Seção 2. Rastreamento Populacional com Nível de Evidência Elevado

3 Câncer de Colo Uterino.....67
3.1 Rastreamento do Câncer de Colo Uterino.....68
3.2 Exames diagnósticos.....90

4 Câncer de Mama.....112
4.1 Rastreamento para o Câncer de Mama.....113
4.2 Exames Diagnósticos: Mamografia e Ultrassonografia.....121
4.2.1 Sistema BI-RADS®.....123
4.2.2 Categorias de Avaliação e Recomendação na Mamografia e no Ultrassom.....161
4.3 Aspectos Específicos da Imagem no Rastreamento.....174
4.3.1 Qualidade da Mamografia.....174
4.3.2 Discordância Clínico-Radiológica-Patológica.....179
4.4 Outros Procedimentos Radiológicos.....189
4.4.1 Procedimentos Diagnósticos.....189
4.4.2 Novas Tecnologias.....199
4.5 Risco Aumentado para o Câncer de Mama.....208
4.6 Câncer de Mama Hereditário.....213
4.7 Controle de Qualidade em Rastreamento Mamográfico.....222

5 Câncer do Cólon e Reto.....228

Seção 3. Detecção Precoce. Rastreamento Populacional com Nível de Evidência Insuficiente

6 Câncer Prostático.....245
6.1 Rastreamento do Câncer de Próstata.....246
6.2 Antígeno Prostático Específico e Relações com Exames Adicionais na Condução Diagnóstica.....258
6.3 Marcadores e Novas Tecnologias para o Diagnóstico.....271
6.4 Nomogramas para o Câncer de Próstata.....276

7 Câncer da Pele.....283
7.1 Rastreamento para o Câncer de Pele Não Melanoma.....284
7.2 Rastreamento e Prevenção do Melanoma.....297
7.3 Síndromes Genéticas Cutâneas.....311
7.4 Dermatoscopia.....319

8 Câncer da Cavidade Boca e Orofaringe.....338

9 Câncer de Pulmão.....355

Secção 4. Outras Neoplasias

10 Câncer Gástrico.....366

11 Câncer do Fígado.....383

12 Câncer de Ovário.....395
12.1 Rastreamento do Câncer de Ovário para a População em Geral.....396
12.2 Rastreamento do Câncer de Ovário para a População de Alto Risco.....405

Seção 5. Condições Especiais

13 Barreiras Relacionadas ao Rastreamento do Câncer.....414

14 Equipe Multidisciplinar e Estratégias de Intervenção Comunitária.....422

15 Unidades Móveis de Prevenção em Câncer.....428

16 Rastreamento Molecular.....444

Rastreamento e Detecção Precoce do Câncer

René Aloisio da Costa Vieira

Edmundo Carvalho Mauad

José Humberto T. G. Fregnani

São Paulo
2018

Seção I

Conceitos

1 Epidemiologia do Câncer no Mundo e no Brasil

2 Princípios de Rastreamento do Câncer
2.1 Rastreamento do Câncer
2.2 Princípios Estatísticos Aplicados ao Rastreamento
2.3 Recomendações e Níveis de Evidência para o Rastreamento e Prevenção

Capítulo 1

Epidemiologia do Câncer no Mundo e no Brasil

Capítulo 1

1. Epidemiologia do Câncer no Mundo e no Brasil

Allini Mafra da Costa

René Aloisio da Costa Vieira

O câncer configura-se como um grande problema de saúde pública pois encontra-se entre as principais causas de morte tanto em países economicamente mais desenvolvidos como em países menos desenvolvidos[1]. Mesmo com todos os avanços na área médica e tecnológica, verificado nas últimas décadas, constata-se um aumento constante no número de casos novos a cada ano, especialmente em alguns tipos de câncer[2]. O aumento da expectativa de vida, a diminuição da mortalidade infantil e também do número de óbitos pelas doenças infecto-parasitárias, a adoção de comportamentos de estilo de vida como o tabagismo, a má alimentação, o sedentarismo, dentro outros, são alguns dos principais fatores para esse aumento. O número de casos de câncer deverá crescer em todo mundo devido ao crescimento e envelhecimento da população, particularmente nos países menos desenvolvidos, nos quais reside cerca de 82% da população mundial[1].

Baseada na última publicação do GLOBOCAN, foram estimados mundialmente para 2012, 14 milhões de casos novos de câncer, mais de 60% em países em desenvolvimento e 8 milhões de mortes, 60% em países em desenvolvimento[1]. Os tipos de câncer mais incidentes entre os homens foram pulmão, próstata, intestino, estômago e fígado; e entre as mulheres foram mama, intestino, pulmão, colo do útero e estômago. Na região da América Latina e do Caribe para 2012 estimou-se 1,1 milhão de casos novos de câncer. Os tipos de câncer mais incidentes entre os homens foram próstata, pulmão, intestino, estômago e bexiga; e entre as mulheres mama, colo do útero, intestino, pulmão e estômago[3].

No Brasil, o Ministério da Saúde, através do Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima que no biênio 2016/2017, 576.580 brasileiros terão um diagnóstico de câncer. Em muitas cidades brasileiras, o câncer é a segunda causa de morte dentre todos os óbitos, ficando abaixo apenas

das doenças do aparelho circulatório[4]. Sem contar os casos de câncer de pele não melanoma, os tipos mais frequentes foram entre os homens, próstata, pulmão, intestino, estômago e cavidade oral; e entre as mulheres, mama, intestino, colo de útero, pulmão e estômago[5].

Em uma projeção realizada, estimou para o ano de 2030, 21 milhões de casos incidentes de câncer (excluindo-se os casos de câncer de pele não-melanoma) e 13 milhões de mortes por câncer e aproximadamente 87 milhões de pessoas vivas com câncer. O maior efeito desse aumento vai incidir em países de baixa e média rendas[3].

O câncer, por suas características multifatoriais, demanda estudos criteriosos, complexos e minuciosos, para a compreensão adequada dos mecanismos que envolvem o seu surgimento e evolução no sentido de possibilitarem seu controle em bases científicas. Nesse aspecto, estudos estatísticos sobre epidemiologia do câncer nos permitem obter informações sobre o número de casos (morbidade) e o número de óbitos (mortalidade), possibilitando o planejamento de ações para o controle do câncer (prevenção e diagnóstico precoce), verificar a eficiência dos tratamentos, planejamento de serviços de saúde para o câncer, além de permitir o estudo de possíveis fatores de risco para essa doença, tais como os ambientais, entre outros.

Câncer de Pulmão

O Câncer de Pulmão é o tipo mais frequente diagnosticado e a principal causa de morte por câncer no mundo. Para 2012, 1,8 milhões de casos de câncer de pulmão foram estimados em todo o mundo, representando 13% de todos os casos de câncer. Entre as mulheres, o câncer de pulmão foi a principal causa de morte em países desenvolvidos e a segunda casa de morte em países em desenvolvimento. Em homens as taxas de incidência são maiores na Europa, Leste da Ásia e América do Norte e as menores taxas na África subsaa-

Quadro 1. Posição dos casos mais frequentes por localização geográfica e sexo

Sexo	***Posição***	***Mundo 2012 [1]***	***América Latina e Caribe 2012 [1]***	***Brasil 2016/2017 [4]***
Homens	1ª	Pulmão	Próstata	Próstata
	2ª	Próstata	Pulmão	Pulmão
	3ª	Intestino	Intestino	Intestino
	4ª	Estômago	Estômago	Estômago
	5ª	Fígado	Bexiga	Cavidade oral
Mulheres	1ª	Mama	Mama	Mama
	2ª	Intestino	Colo do útero	Intestino
	3ª	Pulmão	Intestino	Colo do útero
	4ª	Colo do útero	Pulmão	Pulmão
	5ª	Estômago	Estômago	Estômago

riana; já em mulheres as taxas de incidência são maiores na América do Norte, norte e ocidente da Europa, Austrália / Nova Zelândia e Ásia oriental[1].

No Brasil, para 2016, foram estimados 17.330 casos novos entre os homens e 10.890 casos novos entre as mulheres, correspondendo a um risco estimado de 17,49 casos novos a cada 100 mil homens e 10,54 para cada 100 mil mulheres. Excluindo os casos de pele não melanoma, entre os homens o câncer de pulmão é o segundo mais frequente nas regiões Sul e Centro-Oeste e o terceiro mais frequente nas regiões Sudeste, Nordeste e Norte; e entre as mulheres é o terceiro mais frequente na região Sul, o quarto mais frequente nas regiões Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste o quinto mais frequente na região Norte[4].

Câncer de Próstata

O câncer de próstata é o segundo câncer mais frequentemente diagnosticado em homens em todo o mundo, com 1,1 milhão de novos casos estimados em 2012. É o câncer mais frequentemente diagnosticado entre os homens nos países mais desenvolvidos, onde cerca de dois terços de todos os casos de câncer de próstata ocorrem em apenas 17% da população masculina do mundo. As taxas de incidência variam em mais de 25 vezes em todo o mundo, e são mais altas na Austrália / Nova Zelândia, América do Norte, Europa do Norte e Ocidental e algumas nações do Caribe, e as mais baixas na Ásia 1. Grande parte da variação reflete diferenças no uso do teste de antígeno específico da próstata (PSA)[6].

No Brasil, em 2015 estimou-se 61.200 casos novos de câncer de próstata, que corresponde a um risco estimado de 61,82 casos novos a cada 100 mil homens. Excluindo os casos de pele não melanoma, o câncer de próstata é o mais incidente entre os homens em todas as Regiões do país[4].

Câncer de Mama

O câncer de mama é o câncer mais frequente e a principal causa de morte por câncer em mulheres em todo o mundo, onde foi estimado para todo o mundo 1,7 milhão de casos e 521,900 mortes em 2012. Sozinho representa 25% dos casos de câncer e 15% de todas as mortes por câncer entre as mulheres. Os países mais desenvolvidos representam cerca de metade dos casos e 38% das mortes. As taxas são geralmente altas na América do Norte, Austrália / Nova Zelândia e norte e ocidente da Europa intermediárias na Europa Central e Oriental, América Latina e Caribe; e menores na África e Ásia[1].

No Brasil, em 2016, foram estimados 57.960 casos novos de câncer de mama, representando risco estimado de 56,20 casos a cada 100 mil mulheres. Excluindo os casos de pele não melanoma, esse tipo de câncer é o primeiro mais frequente nas mulheres das Regiões Sul, Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste; e na região Norte, é o segundo tumor mais frequente[4].

Câncer de Colo Uterino

Houve uma estimativa de 527.600 casos novos de câncer de colo uterino e 265.700 mortes em todo o mundo em 2012. O câncer de colo uterino é o segundo tipo de câncer mais frequente e a terceira causa importante de morte por câncer em mulheres em países menos desenvolvidos. As taxas de incidência são mais elevadas em África subsaariana, América Latina e Caribe, e Melanésia e as mais baixas da Ásia Ocidental, Austrália / Nova Zelândia e América do Norte[1].

No Brasil, para 2016 estimou-se 16.340 casos novos de câncer do colo uterino, com um risco estimado de 15,85 casos a cada 100 mil mulheres. Excluindo os casos de pele não melanoma, o câncer de

colo uterino é o primeiro mais frequente na região Norte, nas regiões Centro-Oeste e Nordeste, ocupa a segunda posição; na região Sudeste, a terceira; e, na Região Sul, a quarta posição[4].

Câncer Colorretal

No mundo, o câncer colorretal é o terceiro câncer mais comumente diagnosticado em homens e o segundo em mulheres, com 1,4 milhões de casos estimados e 693.900 mortes ocorridas em 2012. As maiores taxas de incidência são na Austrália / Nova Zelândia, Europa e América do Norte e as menores taxas são encontradas na África e nas regiões Sul e Central da Ásia. As taxas são mais elevadas nos homens do que nas mulheres na maioria do mundo[1].

No Brasil, para 2016 estimou-se 16.660 casos novos de câncer de cólon e reto em homens e de 17.620 em mulheres, representando risco estimado de 16,84 casos novos a cada 100 mil homens e 17,10 para cada 100 mil mulheres. Excluindo os casos de pele não melanoma, o câncer de cólon e reto em homens é o segundo mais frequente na Região Sudeste e terceiro nas regiões Sul e Centro-Oeste. Nas regiões Nordeste e Norte, ocupa a quarta posição. Para as mulheres, é o segundo mais frequente nas regiões Sudeste e Sul. Nas regiões Centro-Oeste, Nordeste e Norte, é o terceiro mais frequente [4].

Câncer de Estômago

No mundo, para 2012 foram estimandos 951.600 novos casos de estômago e 723.100 mortes. As taxas de incidência são maiores no Leste Asiático, Europa Central e Oriental e América do Sul; e menores na América do Norte e na maior parte da África. Variações regionais são causadas principalmente pelos padrões alimentares, armazenamento de alimentos, bem como a prevalência de infecção crônica por H. pilory, que é o mais forte fator de risco identificado para o câncer de estômago. As taxas observadas são cerca de duas vezes maiores em homens que em mulheres[1].

No Brasil, para 2016 foram estimados 12.920 casos novos de câncer de estômago em homens e 7.600 em mulheres representando um risco estimado de 13,04 casos novos a cada 100 mil homens e 7,37 para cada 100 mil mulheres. Excluindo os casos de pele não melanoma, o câncer de estômago em homens é o segundo mais frequente nas regiões Norte e Nordeste, é o quarto mais frequente nas regiões Sul e Centro-Oeste, e o quinto mais frequente na região Sudeste. Entre as mulheres, é o quarto mais frequente na região Norte, o quinto mais frequente nas regiões Sul e Nordeste, e o sexto mais frequente nas regiões Sudeste e Centro- -Oeste[4].

Câncer de Cavidade Oral

No mundo, para 2012 foram estimados 300.400 novos casos e 145.400 mortes decorrentes do câncer de cavidade oral. As maiores taxas são observadas na Melanésia, Ásia Central e Europa Central / Oriental. Já as menores taxas são observadas na África Ocidental e no Leste Asiático[1].

No Brasil, para 2016 foram estimados 11.140 casos novos de câncer da cavidade oral em homens e 4.350 em mulheres, representando um risco estimado de 11,27 casos novos a cada 100 mil homens e 4,21 a cada 100 mil mulheres. Excluindo os casos de pele não melanoma, o câncer da cavidade oral em homens é o quarto mais frequente na Região Sudeste, o quinto mais frequente nas regiões Nordeste e Centro -Oeste, sexto mais frequente na região Sul, e o sétimo mais frequente na região Norte. Entre as mulheres, é o nono mais frequente na Região Nordeste o décimo mais frequente na região Sudeste, o décimo segundo nas

regiões Norte e Centro-Oeste, e o décimo quinto mais frequente na região Sul[4].

Relação entre Incidência e Mortalidade do Câncer no Globo

O mundo é um planeta desigual. Diferentes fatores de risco, hábitos e doenças endêmicas, influenciam na incidência do câncer. Características ligadas a topografia do tumor e infraestrutura diagnóstica influenciam no estadio clínico ao diagnóstico. Características relacionadas ao tumor, idade, disponibilidade e efetividade do tratamento, influenciam na sobrevida. Infraestrutura diagnóstica e tratamento efetivo influenciam no tratamento. Assim diversos fatores encontram-se relacionados a incidência e mortalidade. Porém ao avaliarmos os tumores onde se observa alguma efetividade relacionada ao rastreamento ou ao diagnóstico precoce, devemos avaliar a relação incidência e mortalidade. A Tabela 1, sintetiza os principais resultados da probabilidade de desenvolvimento do câncer até a idade de 75 anos, apresentando a incidência e mortalidade de países desenvolvidos e países menos desenvolvidos. Observa-se que alguns tipos de tumor, como a próstata, mama e colorretal, são mais frequentes em países desenvolvidos, porém apresentam mortalidade inferior a observada em países menos desenvolvidos, fato possivelmente influenciado por condições relacionadas ao diagnóstico e tratamento.

Este mesmo aspecto também é observado ao avaliar-se alguns tipos de tumor, independente do sexo. Frente ao câncer de mama e próstata, observa-se uma maior incidência em regiões desenvolvidas, locais onde a mortalidade é baixa, observando-se baixa relação mortalidade/ incidência.

Tabela 1. Relação entre a incidência e a mortalidade por câncer em países desenvolvidos e menos desenvolvidos. Adaptado de Torre et al[1]

	Desenvolvido			***Menos Desenvolvido***		
	Incidência	***Mortalidade***	***M/I***	***Incidência***	***Mortalidade***	***M/I***
Melanoma-F	9,3	1,2	12,90	0,7	0,3	42,86
Melanoma-M	10,2	2,0	19,61	0,8	0,4	50,00
Próstata-M	69,5	10,0	14,39	14,5	6,6	45,52
Mama-F	74,1	14,9	20,11	31,3	11,5	36,74
Lábio e C. Oral-M	7,0	2,3	32,86	5,0	2,8	56,00
Lábio e C. Oral-F	2,6	0,6	23,08	2,5	1,4	56,00
Colo uterino-F	9,9	3,3	33,33	15,7	8,3	52,87
Colorretal-M	36,3	14,7	40,50	13,7	7,8	56,93
Colorretal-F	23,6	9,3	39,41	9,8	5,6	57,14
Estômago-M	15,6	9,2	58,97	18,1	14,4	79,56
Estômago-F	6,7	4,2	62,69	7,8	6,5	83,33
Pulmão-F	19,6	14,3	72,96	11,1	9,8	88,29
Pulmão-M	44,7	36,8	82,33	30,0	27,2	90,67
Fígado-M	8,6	7,1	82,56	17,8	17	95,51
Fígado-F	2,7	2,5	92,59	6,6	6,4	96,97
C.Oral = cavidade oral; M/I = (Mortalidade/ Incidência)*100; F=feminino; M= masculino						

Por outro lado locais menos desenvolvidos apresentam uma menor incidência e uma mortalidade elevada, sendo a relação mortalidade/ incidência elevada (Tabela 2 e 3). Avaliando-se o câncer de colo uterino, observa-se uma maior incidência, bem como relação incidência e mortalidade nos países menos desenvolvidos (Tabela 4).

Neste sentido, sugere-se uma avaliação criteriosa dos estudos epidemiológicos relacionados a incidência e mortalidade, que apresentam resultados globais, isto é os estudos CONCORD[7, 8] e sínteses globais de 2002[9] e 2012[1]. A avaliação criteriosa destes dados nos farão melhor entender a influência do diagnóstico precoce, do rastreamento populacional e do tratamento efetivo, como medidas associadas a redução da mortalidade do câncer, fato este que será apresentado e discutido nos capítulos subsequentes.

Tabela 2. Relação entre a mortalidade e a incidência por câncer para o câncer de mama em relação a área do globo. Adaptado de Torre et al[1].

	Incidência	***Mortalidade***	***M/I***
Europa ocidental	96	16,2	16,88
América do Norte	91,6	14,8	16,16
Europa do Norte	89,4	16,4	18,34
América do Sul	52,1	14	26,87
Ásia Oriental	42,8	15,1	35,28
Sul da África	38,9	15,5	39,85
África Ocidental	28,9	20,1	69,55
África Oriental	30,4	15,6	51,32
M/I = (Mortalidade/ Incidência)*100			

Tabela 3. Relação entre a mortalidade e a incidência por câncer para o câncer de próstata em relação a área do globo. Adaptado de Torre et al[1].

	Incidência	***Mortalidade***	***M/I***
América do Norte	97,2	9,8	10,08
Europa ocidental	94,9	10,7	11,28
Europa do Norte	85	14,5	17,06
Sul da África	61,7	24,4	39,55
América do Sul	60,1	16,6	27,62
África Ocidental	25,1	21,2	84,46
África Oriental	23,3	18,7	80,26
Ásia Oriental	10,5	3,1	29,52
M/I = (Mortalidade/ Incidência)*100			

Tabela 4. Relação entre a mortalidade e a incidência por câncer para o câncer de colo uterino em relação a área do globo. Adaptado de Torre et al[1]

	Incidência	***Mortalidade***	***M/I***
África Oriental	42,7	27,6	64,64
Sul da África	31,5	17,9	56,83
África Ocidental	29,3	18,5	63,14
América do Sul	20,3	8,6	42,36
Europa do Norte	8,7	2,2	25,29
Ásia Oriental	7,9	3,3	41,77
Europa ocidental	7,3	1,8	24,66
América do Norte	6,6	2,6	39,39
M/I = (Mortalidade/ Incidência)*100			

Referências Bibliográficas

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;65(2):87-108.
2. Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM. The global burden of cancer: priorities for prevention. Carcinogenesis. 2010;31(1):100-10.
3. Ferlay J SI, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. [Internet] Lyon, France 2013 [cited 20/07/2015];Available from: http://globocan.iarc.fr.
4. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. In: Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância, editor. Rio de Janeiro: Ministerio da Saúde; 2015.
5. Instituto Nacional do Cancer. Registros de Câncer de Base Populacional. [Internet] Rio de janeiro: Ministério da Saúde; 2015 [cited 21/07/2015];Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/estatisticas/site/home/rcbp.
6. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. Eur Urol. 2012;61(6):1079-92.
7. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). Lancet Oncol. 2008;9(8):730-56.
8. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). Lancet. 2015;385(9972):977-1010.
9. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55(2):74-108.

Capítulo 2

Princípios de Rastreamento do Câncer

Capítulo 2

2.1 Rastreamento do Câncer

René Aloisio da Costa Vieira

Edmundo Carvalho Mauad

O princípio de prevenção de uma doença envolve três pilares: a prevenção primária, secundária e terciária. A prevenção primária deve ser realizada em indivíduos sem doença, assintomáticos e tem por finalidade a proteção ou diminuição do risco de desenvolvimento de uma doença. A prevenção secundária, a qual ocorre em indivíduos assintomáticos, visa o diagnóstico precoce de uma doença, tendo por objetivo a mudança da história natural de uma doença, também chamada de rastreamento. A prevenção terciária ocorre em indivíduos doentes, tendo por objetivo a reabilitação de uma doença. Neste sentido, a "rastreamento do câncer" consiste em metodologia de avaliação, em indivíduos assintomáticos, procurando-se realizar a detecção precoce de uma neoplasia, visando mudança no curso da doença. Assim, para que o rastreamento seja válido, este deve estar associado a uma elevação na sobrevida e diminuição da morbidade e mortalidade pelo câncer.

No conceito de neoplasia assintomática, associam-se outros conceitos. O câncer, consiste em uma desregulação da proliferação celular. Fato é que este inicialmente não é detectável, e somente após determinada dimensão o mesmo é passível de ser observado por exames de imagem, sendo seu diagnóstico dependente da resolução do método de imagem (Figura 1). Assim, por exemplo, a tomografia apresenta resolução superior a radiologia convencional, ou a mamografia permite a identificação de lesões em menor tamanho e estádio do que o exame clínico. Outro conceito que deve ser aventado consiste no tempo de duplicação do volume tumoral, ou seja, o tempo (em dias) para que o tumor duplique seu tamanho[1]. Todo tumor apresenta um tempo de duplicação, em que tumores de latência longa apresentam

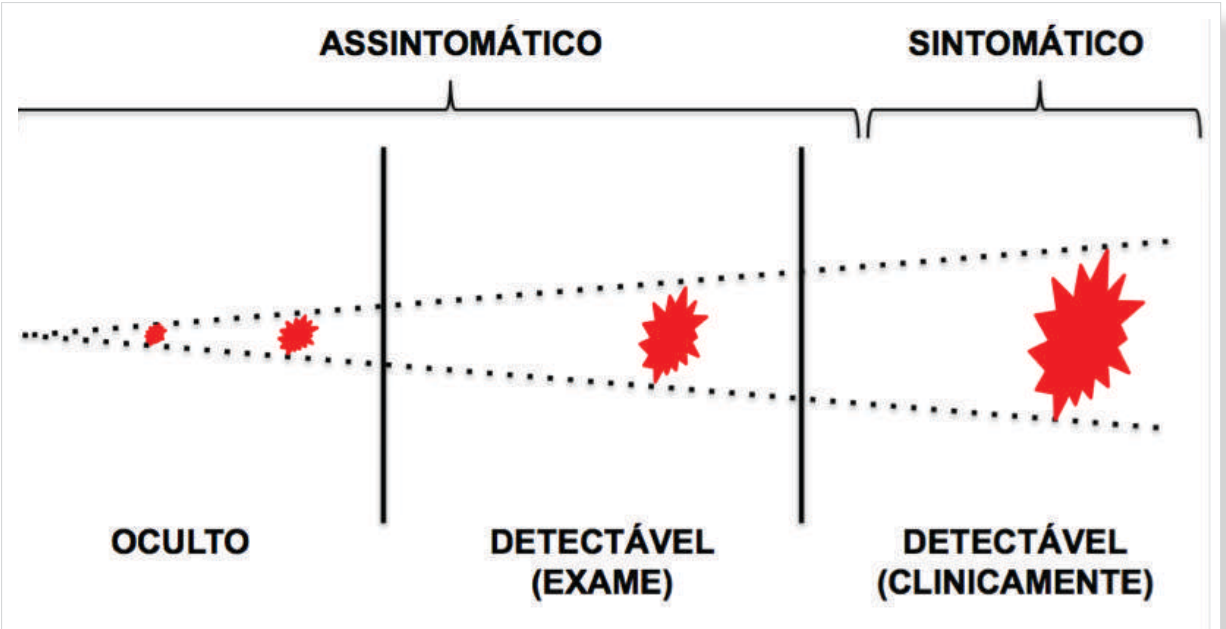


Figura 1. Evolução de uma neoplasia e sua relação com o tamanho e sintoma

grande tempo para duplicação tumoral, fato contrário ao que ocorre em tumores de crescimento rápido. O rastreamento é válido em tumores de duplicação lenta (Figura 2).

Como o câncer é uma doença populacional, sua taxa de aparecimento pode variar em função da exposição da população aos diferentes fatores de risco. Programas de rastreamento populacionais devem, assim, apresentar uma cobertura satisfatória, em que os exames são oferecidos a uma população com certa regularidade. Para que o rastreamento seja válido, a regularidade dos exames deve ser suficiente para identificar a maioria das lesões e o diagnóstico permita uma alteração na história natural da doença (Figura 2). Por exemplo, o câncer de mama apresenta um comportamento inicial locorregional e posteriormente sistêmico, sendo aceitável que o programa de rastreamento detecte a maioria das lesões em fase precoce e assintomática[2]. A detecção de tumores palpáveis e sintomáticos não está relacionada a alteração na sobrevida[3].

Analisando a história natural de uma neoplasia e sua relação entre o crescimento tumoral e os exames de imagem, devemos considerar um tumor inicialmente assintomático, posteriormente detectável no exame de imagem 1, com pequena dimensão; posteriormente detectável no exame de imagem 2, com maior tamanho, porém assintomático; seguido de uma terceira fase onde é pouco sintomático, identificado pelo exame clínico; e em uma quarta fase, sintomático, detectado pelo paciente, sendo o tempo um fator entre os exames. O racional do rastreamento consiste no diagnóstico em fase assintomática, não identificável clinicamente, de um tamanho mínimo, identificável pelo primeiro exame de imagem. Na medida que o tempo passa, o tumor cresce e a forma de avaliação diagnóstica se modifica. A Figura 3 faz uma representação esquemática considerando um tumor de latência longa, mostrando seu crescimento ao longo do tempo. Assim, um programa de rastreamento populacional deve procurar avaliar e identificar o maior número de tumores possíveis em um espaço de tempo, devendo haver regulari-

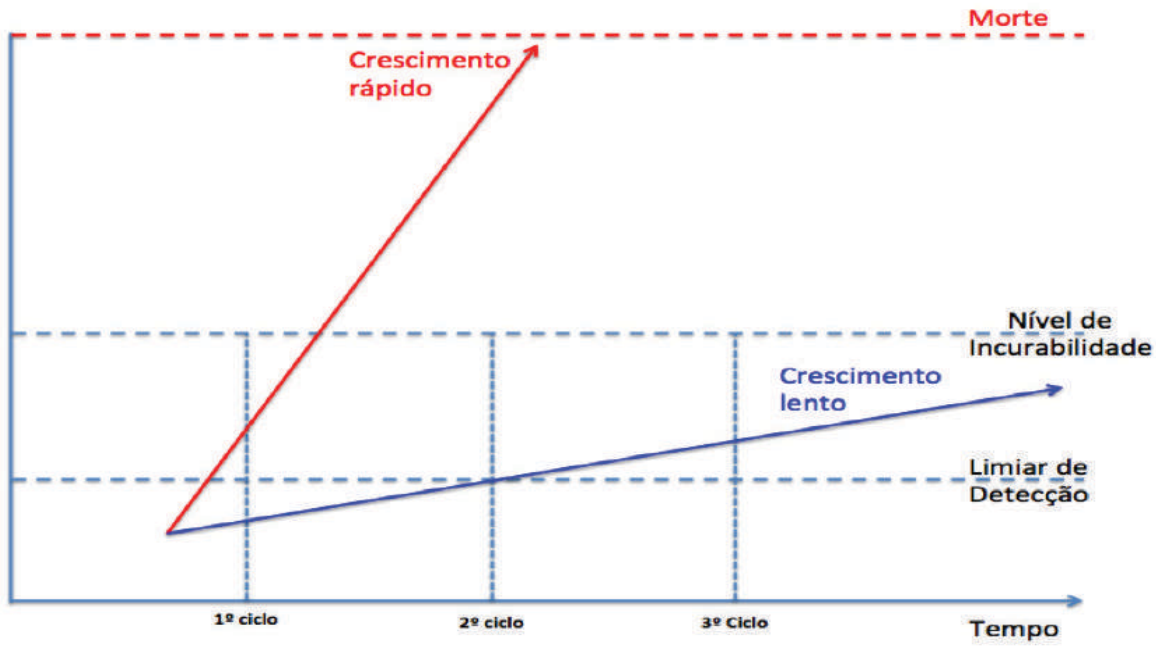


Figura 2. Relação entre a regularidade dos exames, limiar de detecção e curabilidade.

dade na oferta de exames, bem como um fluxo adequado de avaliação subsequente diagnóstica. Um paciente com teste de rastreamento positivo deve ser submetido a exames complementares, visando confirmar a presença ou não de uma neoplasia.

Da regularidade dos exames nasce o conceito de tumores de intervalo, isto é, tumores que aparecem entre os exames de rastreamento[4]. Os tumores de intervalo podem ser divididos como verdadeiros (exame inicial negativo), sinais mínimos (alteração mínima no exame inicial e não valorizado) e falsos-negativos (alteração representativa no exame inicial e não valorizado)[5]. No exame de mamografia temos ainda o falso-negativo devido a erro de leitura (interpretação radiológica do exame) e devido a erro técnico, isto é, o exame foi negativo, devido a limitação técnica, sendo o tumor não detectável devido a problemas técnicos da imagem radiológica.

O rastreamento pode ser organizado, ou seja, há a aplicação de um teste em uma população finita, com faixa etária específica, com regularidade definida e cobertura populacional aceitável. Nesta definição surge o conceito de primeiro rastreamento (*first round*), isto é, o primeiro ciclo de aplicação de exames, ou rastreamento de prevalência, quando se identificará os tumores presentes na população. Na aplicação do exame com regularidade teremos o segundo ciclo (*second round*), sendo previsto o diagnóstico de lesões menores as observadas no primeiro ciclo. Considerando que o primeiro ciclo foi suficiente na identificação das lesões, observaremos somente tumores novos no segundo ciclo, sendo considerado como o rastreamento de incidência. Assim, como o câncer é uma doença populacional, anualmente serão identificados novos tumores na população, fazendo-se necessário a discussão de qual o limiar de detecção. No rastreamento de prevalência, em geral observa-se tumores sintomáticos e assintomáticos de maior tamanho, fato que tende a melhorar na presença de uma cobertura adequada, no rastreamento de incidência

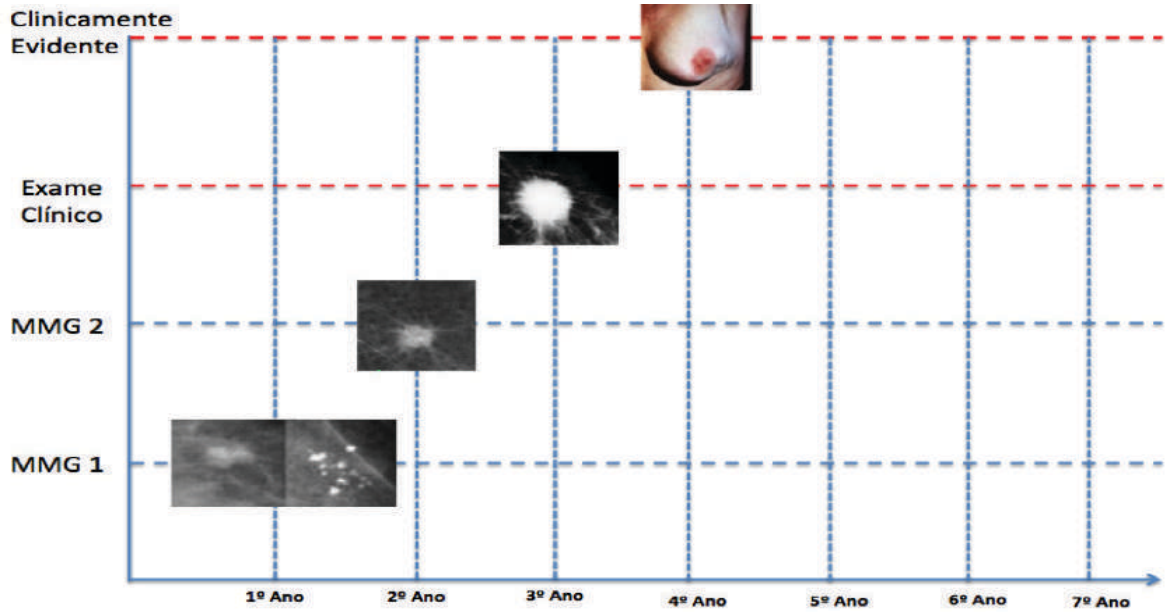


Figura 3. Relação entre o tempo, tamanho do tumor e exame de rastreamento.
MMG = mamografia

e em função da regularidade dos exames. A Figura 4 esquematiza o exemplo teórico de um rastreamento bienal baseado na mamografia, observando-se que no primeiro ciclo (prevalência) a presença de tumores palpáveis ainda é frequente, fato que diminui no segundo ciclo (incidência). Como o rastreamento é bienal, observa-se diferentes tamanhos de tumor provenientes de pacientes não rastreadas no primeiro ano do ciclo.

Em rastreamentos organizados avalia-se as taxas de detecção e reconvocação para exames, nos diferentes tipos de

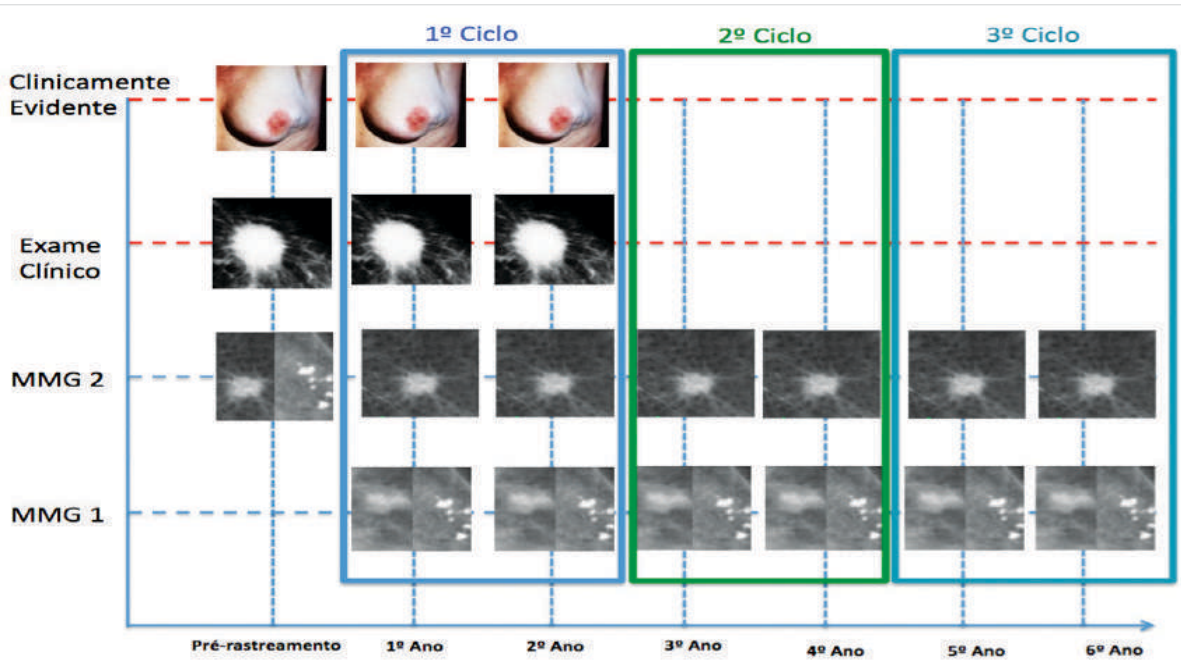


Figura 4. Rastreamento de prevalência (caixa azul escuro; 1o ciclo) e de incidência (demais).
MMG = mamografia

rastreamento, devendo ser inferiores no rastreamento de incidência[2]. No rastreamento organizado, deve-se observar os resultados obtidos nos diversos ciclos de rastreamento, em que a taxa de adesão aos múltiplos ciclos deve ser elevada. A organização de um programa de rastreamento organizado leva tempo, visto a estruturação gradual do programa, com recursos econômicos, profissionais, equipamento e logística, além de associar a adequação à demanda e logística, visando cobertura populacional[6, 7].

O rastreamento oportunístico consiste na aplicação de um exame a uma população, de maneira oportunística, isto é, finita, sem o compromisso de uma regularidade ou adesão elevada aos diversos ciclos. Este tipo de rastreamento ocorre em fase de estruturação de um programa de rastreamento organizado, em que toda a logística da aplicação dos exames ao diagnóstico, não está dimensionada a população, bem como a logística visando adesão e cobertura satisfatórias[6, 7]. Também pode ocorrer sob a forma de um mutirão ou por meio de campanhas, tendo componente educativo. Para se considerar um rastreamento como organizado, deve-se realizar a uma população finita diversos ciclos de rastreamento, com cobertura e adesão elevadas.

O rastreamento pode ser populacional, ou ocorrer em população de alto risco, ou individual. No rastreamento populacional espera-se a aplicação de um exame a uma população, com certa regularidade em uma determinada faixa etária. No rastreamento de alto risco, pessoas selecionadas da população, por apresentar critérios específicos e com maior risco de desenvolvimento de câncer, serão avaliadas de maneira diferenciada. Como exemplos, temos o uso da quimioprevenção com o raloxifeno, ou a realização da ressonância nuclear magnética em mulheres de alto risco de câncer de mama, selecionadas a partir de modelos de risco para o câncer de mama. Em pacientes de risco extremamente elevado, selecionadas a partir de testes genéticos positivos, pode-se realizar medidas de intervenção associadas ao rastreamento. No rastreamento individual, o indivíduo será avaliado frente as suas características (idade, sexo, história pessoal) e fatores de risco para o aparecimento de câncer[8].

A Organização Mundial da Saúde (OMS) pontuou nove recomendações para serem avaliadas ao se considerar a realização de um rastreamento populacional[9, 10].

1. Problema de saúde pública: o câncer deve ter uma incidência elevada que justifique a aplicação de exames em uma população. Da mesma forma, a incidência populacional em determinada faixa etária deve justificar o rastreamento.
2. Tratamento aceitável: o tratamento em fase assintomática deve estar associado a mudança na história natural da doença.
3. Facilita diagnóstico e tratamento: a identificação do tumor em fase assintomática deve se associar a um menor tratamento e menores sequelas.
4. Diagnóstico em fase assintomática.
5. Teste aceitável para avaliação: o teste a ser aplicado na população deve ser pouco invasivo e associado a efeitos colaterais mínimos e aceitáveis.
6. Teste aceitável para a população: a aplicação do teste deve ser passível de ser aplicado a uma população, de maneira efetiva e regular.
7. História natural longa: o tumor deve apresentar tempo de duplicação prolongado, de tal forma justificando a identificação em fase assintomática, observando-se taxa aceitável de tumores de intervalo, bem como o tratamento em fase precoce deve estar associado a taxas aceitáveis de curabilidade.

8. Fluxo de diagnóstico e tratamento: a rede de saúde deve ser dimensionada e preparada para a realização de exames adicionais, visando o diagnóstico definitivo de neoplasia e subsequente tratamento.

9. Custo-efetivo: os custos relacionados ao diagnóstico precoce devem ser revertidos em anos de vida salva e elevação dos casos curados, em que o sistema de saúde, ou o indivíduo, deve ter condição de absorver estes custos.

Um rastreamento deve ser efetivo se o mesmo consegue diagnosticar tumores em fase assintomática, modificando a história natural da doença, elevando o limiar de cura, em um contexto em que o tratamento também não determine mortalidade pela doença, elevando a sobrevida. Deve-se considerar o tempo realmente ganho em termos de sobrevida, isto é, o víes de tempo relacionado ao rastreamento. Assim, o diagnóstico precoce acarretaria um potencial ganho em termos de sobrevida. Considerando que o diagnóstico pode ser precoce ou habitual, a adição do teste de rastreamento, determinaria o diagnóstico precoce, sendo o rastreamento válido (eficaz), somente quando ao diagnóstico precoce, se associou a uma melhoria no tempo da sobrevida. Caso não haja elevação na sobrevida específica por câncer, teremos um rastreamento não efetivo (Figura 5)[9, 11]. Por exemplo, temos a rastreamento para o câncer de pulmão através da radiografia torácica e escarro. No grupo rastreado, observou-se uma maior taxa de detecção, associado a um menor estadiamento, porém ao se comparar a sobrevida entre os grupos, não se observou diferença significativa entre os grupos[12]. Outro ponto a se discutir constitui a faixa etária, visto que em indivíduos idosos, há um questionamento associado a mortalidade associado ao câncer, ou associada a outras doenças, visto a presença de doenças concomitantes, e a probabilidade de se estar vivo em uma determinada faixa etária, bem como o caráter indolente de alguns tipos de câncer em idosos[9, 13, 14].

Comparando-se grupos submetidos ao exame de rastreamento e grupos não submetidos, deve-se observar uma aceitável queda na mortalidade ou diminuição do risco de mortalidade no grupo rastreado. Sabe-se, por exemplo, que no câncer de mama, na faixa etária dos 50 a 69 anos, as curvas de risco de mortalidade se distanciam em torno dos cinco anos, assim deve-se ter tempo para que as curvas de risco se diferenciem[13-15]. Em grupos de elevada idade, a sobrevida será inferior ao tempo para que as curvas se distanciem, limitando os benefícios do rastreamento.

Há discussão frente ao exame de rastreamento, ou os exames adicionais que fazem parte do conjunto diagnóstico, que devem ser avaliados de uma maneira conjunta ou separada. Por exemplo[16], ao se avaliar 1.000 mulheres na faixa etária 50 a 59 anos, 70 mulheres serão convocadas para exames adicionais (mamografia ou ultrassonografia mamaria). Destas, 24 serão submetidas a biópsias, em que se observará a presença de sete tumores invasivos e dois tumores *in situ* (Figura 6). Qual o exame a ser avaliado, a mamografia ou a associação de exames. Os que defendem a mamografia, sugerem uma avaliação parcial (70/1.000)[17]; porém, outros sugerem uma avaliação global dos achados (9/1.000), com potencial hiperdiagnóstico associado (2/9)[18].

O conceito do "*overdiagnosis*", isto é, sobrediagnóstico, representa o número de tumores diagnosticados, que não teriam sido identificados clinicamente, caso o rastreamento não tivesse sido instituído, e que apesar de identificados, poderiam ser indolentes. O diagnóstico estaria relacionado apenas a efeitos colaterais relacionados ao diagnóstico e tratamento, como ansiedade, exames falso-negativos, e tratamentos po-

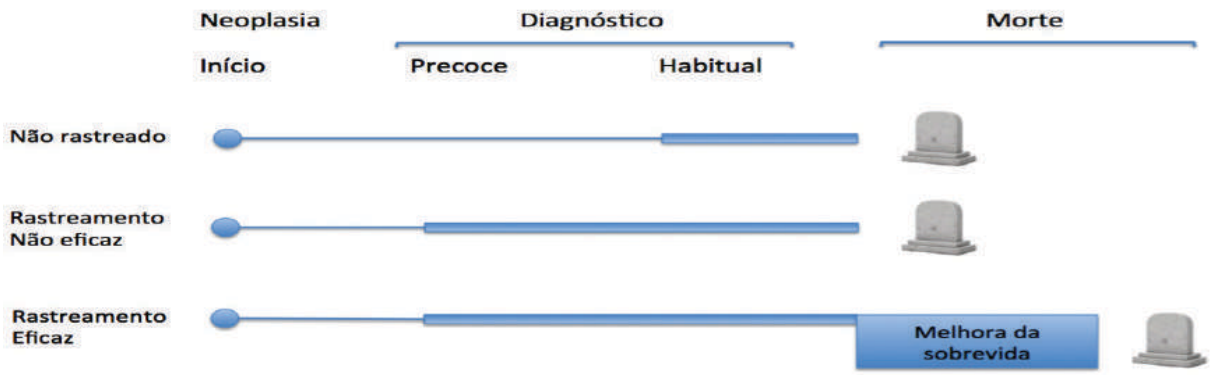


Figura 5. Viés de tempo relacionado ao rastreamento. Adaptado de Flecher & Fletcher[11]

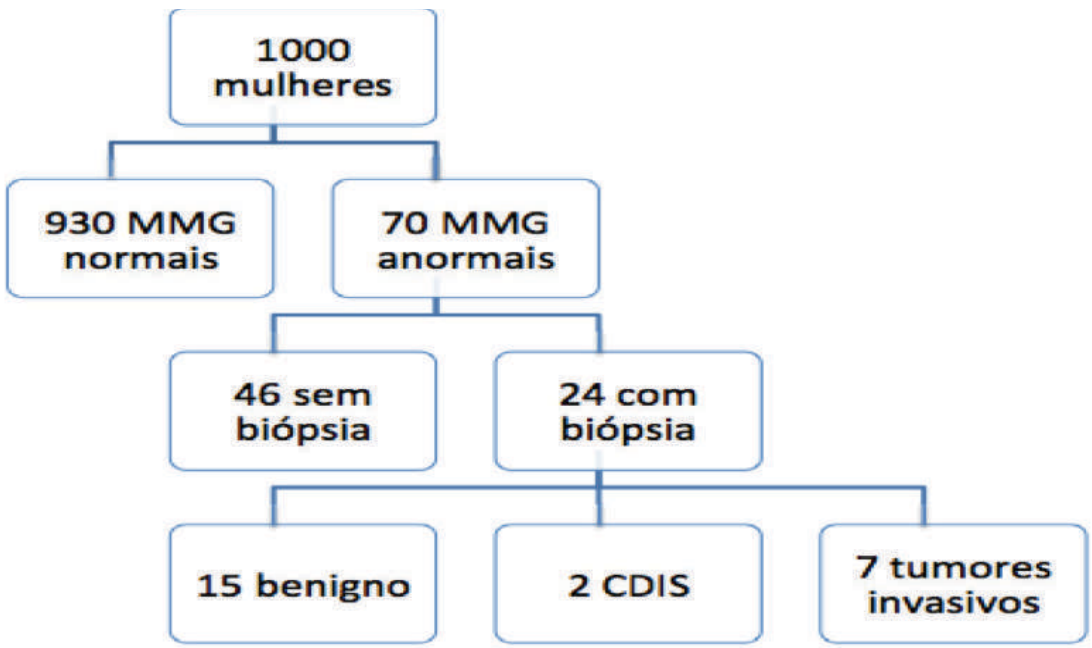


Figura 6. Fluxograma diagnóstico no câncer de mama. Adaptado de Kerlikowske et al[18]*. MMG = mamografia; CDIS = carcinoma in situ*

tencialmente desnecessários, sem alteração na mortalidade[9, 13]. Tal conceito é controverso, havendo problemas frente a definição e avaliação do que seria realmente hiperdiagnóstico e quais níveis são aceitáveis[19, 20]. O sobrediagnóstico é frequentemente discutido no câncer de mama, porém a história natural do carcinoma in situ é pouco conhecida, visto que a maioria destes tumores é submetido a tratamento. Discutem-se taxas de sobrediagnóstico na faixa de 1 a 30%, fato este que pode contribuir negativamente na avaliação do rastreamento mamográfico[20-22].

Comparando os diferentes tipos de neoplasia, observa-se que o câncer de colo uterino, apresenta menor taxa de convocação inicial, bem como de biópsias subsequentes[7, 23] (Figura 7).

Atualmente, apesar dos múltiplos fatores descritos pela Organização Mundial da Saúde[10], outros fatores também são discutidos. O papel de metanálises e das revisões sistemáticas se tornam cada vez mais evidentes a cada dia. Na descrição dos estudos, procura-se avaliar regularmente os critérios de seleção utilizados nos estudos, colocando nos resultados os efeitos globais baseados na seleção de todos os estudos, utilização de estudos com randomização ótima e sub-ótima, pra que o avaliador possa tirar suas próprias conclusões. O papel do exame de Papanicolaou no câncer de colo uterino mostrou-se custo-efetivo, justificando-se a manutenção desta prática[24], sugerindo-se a combinação do teste do HPV na avaliação diagnóstica[25], faltando estudos de cus-

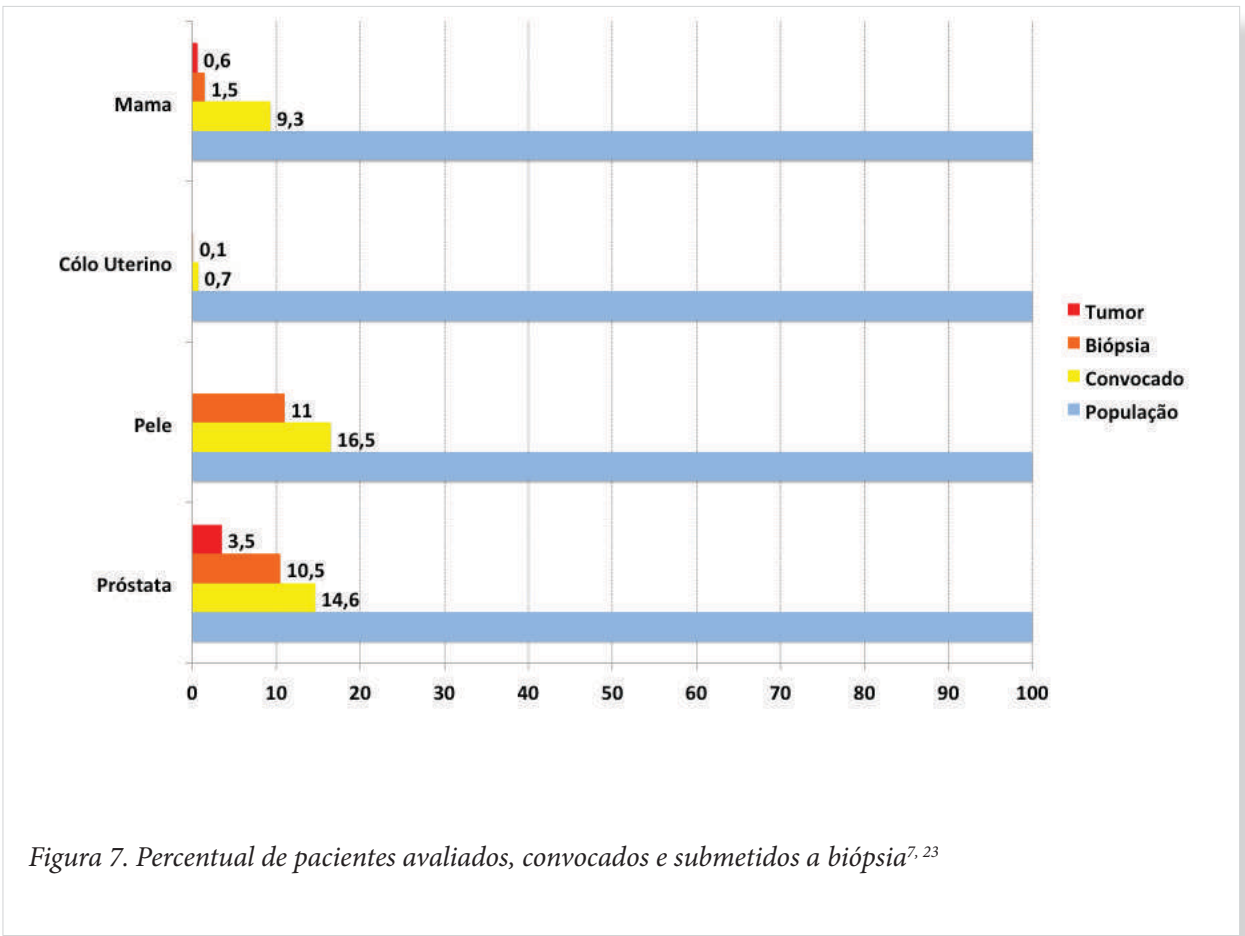


Figura 7. Percentual de pacientes avaliados, convocados e submetidos a biópsia[7, 23]

to-efetividade frente ao teste do HPV. No câncer de mama, estudos que avaliaram o rastreamento através da mamografia, apresentaram resultados discordantes, onde a avaliação de estudos bem delineados mostrou resultado negativo, porém ao se avaliar estudos com randomização subótima, os resultados se mostraram favoráveis[26, 27]. No que se refere ao câncer de próstata, apenas um estudo mostrou diminuição na mortalidade, porém ao se associarem todos os estudos, este efeito desapareceu[28]. No câncer de pulmão, estudos em indivíduos de alto risco, não se mostraram encorajadores, faltando pesquisas em indivíduos de menor risco[29]. No câncer colorretal, as evidências são suficientes frente a diminuição da mortalidade[30, 31]. Cabe relatar o fato de que os estudos avaliados, em geral, foram realizados em países em desenvolvimento, onde condições ideais encontram-se presentes, devendo-se tomar cuidado ao se realizar generalizações, visto que a situação é diferente em países em desenvolvimento[3], onde sugere-se que as estratégias devam ser avaliadas individualmente para cada tipo de tumor, tendo o câncer de colo uterino prioridade, e programas relacionados ao câncer de mama devem ser implementados somente quando os recursos forem suficientes e disponíveis[32].

O aprimoramento da terapêutica do câncer, pode refletir em diminuição na mortalidade específica, onde a queda da mortalidade, a nível populacional, é reflexo não somente do diagnóstico precoce, como das melhorias relacionadas a terapêutica[33], fato que implica em reavaliações sistemáticas frente ao papel do rastreamento na queda da mortalidade específica pelo câncer.

O médico generalista deve ter conhecimento dos diversos exames relacionados ao diagnóstico precoce do câncer, visto que este em muitas ocasiões será o primeiro profissional de saúde a avaliar o pacientes, solicitando exames em função das recomendações da literatura[8]. Na literatura, observa-se recomendações dos órgão de saúde além de recomendações frente aos principais tipos de câncer, onde deve-se ter conhecimento, visando discutir, os riscos e benefícios do rastreamento e diagnóstico precoce, deixando ao paciente a escolha dos exames a serem realizados. Procurou-se neste livro, agrupar os diferentes tipos de neoplasia mais frequentes, discutindo as principais formas de diagnóstico precoce, colocando os prós e contras do rastreamento organizado, permitindo-se assim ao leitor, uma visão crítica e diferenciada sobre o tema.

Referências Bibliográficas

1. Schwartz M. A biomathematical approach to clinical tumor growth. Cancer. 1961;14:1272-94.
2. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2008;19(4):614-22.
3. Vieira RAC, Biller G, Uemura G, Ruiz CA, Curado MP. Breast cancer screening in developing countries. Clinics (Sao Paulo, Brazil). 2017;72(4):244-53.
4. Tabar L, Faberberg G, Day NE, Holmberg L. What is the optimum interval between mammographic screening examinations? An analysis based on the latest results of the Swedish two-county breast cancer screening trial. Br J Cancer. 1987;55(5):547-51.
5. Watanabe AHU, Vieira RAC, Sabino SMS, Matthes AGZ. Câncer de intervalo em rastreamento mamográfico. Rev Bras Mastol. 2013;23(1):28-32.
6. Vieira RAC, Mauad EC, Matthes AGZ, Mattos JSC, Haikel Jr RL, Bauab SP. Rastreamento mamográfico: começo – meio – fim. Rev Bras Mastol. 2010;20(2):92-7.
7. Vieira RA, Lourenco TS, Mauad EC, Moreira Filho VG, Peres SV, Silva TB, et al. Barriers related to non-adherence in a mammography breast-screening program during the implementation period in the interior of Sao Paulo State, Brazil. Journal of epidemiology and global health. 2015;5(3):211-9.
8. Coelho FRG, Kovalski LP, Soares LA, Younes

RN, Bachega W, Nakagawa WT, et al. Prevenção e detecção Precoce do câner. Oncocheck-up. Acta Oncologica Brasileira. 1996;16(1):25-7.
9. Loberg M, Lousdal ML, Bretthauer M, Kalager M. Benefits and harms of mammography screening. Breast Cancer Res. 2015;17:63.
10. Wilson JMG, Juner G. Principes and practice of screening for disease. Geneva, Switzerland: World Helth Organization; 1968. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37650/17/WHO_PHP_34.pdf.
11. Fletcher RH, Fletcher SW. Prevenção. In: Fletcher RH, Fletcher SW, editors. Epidemiologia Clínica. 1. São Paulo: Artmed; 2005. p. 179-201.
12. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR, et al. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project. Cancer. 1991;67(4 Suppl):1155-64.
13. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998;280(11):975-80.
14. Welch HG, Albertsen PC, Nease RF, Bubolz TA, Wasson JH. Estimating treatment benefits for the elderly: the effect of competing risks. Ann Intern Med. 1996;124(6):577-84.
15. Shapiro S. Screening: Assessment of current studies. Cancer. 1994;74(S1):231-8.
16. Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. Lancet. 1993;341(8851):973-8.
17. 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. 1997(22):79-86.
18. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Eaton A, Ernster V. Positive predictive value of screening mammography by age and family history of breast cancer. JAMA. 1993;270(20):2444-50.
19. Kopans DB. Arguments against mammography screening continue to be based on faulty science. The oncologist. 2014;19(2):107-12.
20. Bleyer A. Were our estimates of overdiagnosis with mammography screening in the United States "based on faulty science"? The oncologist. 2014;19(2):113-26.
21. Feig SA. Overdiagnosis of breast cancer at screening is clinically insignificant. Acad Radiol. 2015;22(8):961-6.
22. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, de Koning H, Lynge E, Zappa M, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. Journal of medical screening. 2012;19 Suppl 1:42-56.
23. Mauad EC, Vieira RAC, Navas MT, Denadai MC, Veo C, Melani AGF, et al. Modelo Assistencial de Detecção do Câncer através de Unidade Móvel de Prevenção. 1o Prêmio de Saúde Brasil em Oncologia Novartis: 2004.
24. Meggiolaro A, Unim B, Semyonov L, Miccoli S, Maffongelli E, La Torre G. The role of Pap test screening against cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Ter. 2016;167(4):124-39.
25. Li T, Li Y, Yang GX, Shi P, Sun XY, Yang Y, et al. Diagnostic value of combination of HPV testing and cytology as compared to isolated cytology in screening cervical cancer: A meta-analysis. J Cancer Res Ther. 2016;12(1):283-9.
26. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. The Cochrane database of systematic reviews. 2009(4):CD001877.
27. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;6:CD001877.
28. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2013(1):CD004720.
29. Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, et al. Screening for lung cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2013(6):CD001991.
30. Fitzpatrick-Lewis D, Ali MU, Warren R, Kenny M, Sherifali D, Raina P. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Colorectal Cancer. 2016;15(4):298-313.
31. Force USPST, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, Jr., et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2016;315(23):2564-75.
32. Anderson BO, Shyyan R, Eniu A, Smith RA, Yip CH, Bese NS, et al. Breast cancer in limited-resource countries: an overview of the Breast Health Global Initiative 2005 guidelines. The breast journal. 2006;12 Suppl 1:S3-15.
33. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. The New England journal of medicine. 2005;353(17):1784-92.

Capítulo 2

2.2 Princípios Estatísticos Aplicados ao Rastreamento

Cleyton Zanardo de Oliveira

2.2.1 Introdução

Este capítulo tem por objetivo apresentar conceitos básicos epidemiológicos e estatísticos utilizados em estudos de rastreamentos oncológicos. Seria impossível tratar de todos os possíveis tópicos em tão poucas páginas, assim, optamos por iniciar apresentando os principais desenhos de estudos (item 2.2.2), as medidas de associação (item 2.2.3), as medidas de avaliação diagnóstica (item 2.2.4), introduzir alguns conceitos de análise de sobrevivência (item 2.2.5) e finalizar com dois exemplos (2.2.6).

2.2.2 Desenho de Estudo

Os desenhos de estudos são as regras metodológicas a serem seguidas a fim de atingir um objetivo, normalmente verificar a relação entre duas ou mais características (variáveis). Em epidemiologia é possível verificar a associação de uma exposição (causa) em relação ao desfecho (efeito). Conforme planejamos trabalhar com essas características, podemos definir alguns tipos de desenhos de estudos.

Dividiremos aqui os estudos epidemiológicos em descritivos e analíticos. Os estudos descritivos informam sobre a frequência e a distribuição de um evento, neles não se deseja provar hipóteses e, sim, apenas fazer uma descrição dos dados. Já o estudo analítico possui como objetivo testar uma hipótese, verificando se a associação entre causa e efeito existe. Será apresentado os seguintes estudos analíticos: Transversal, Caso-Controle, Coorte e Ensaio Clínico (Figura 1).

Transversal

Os estudos transversais são estudos analíticos observacionais. Nele, temos como objetivo verifica a associação entre

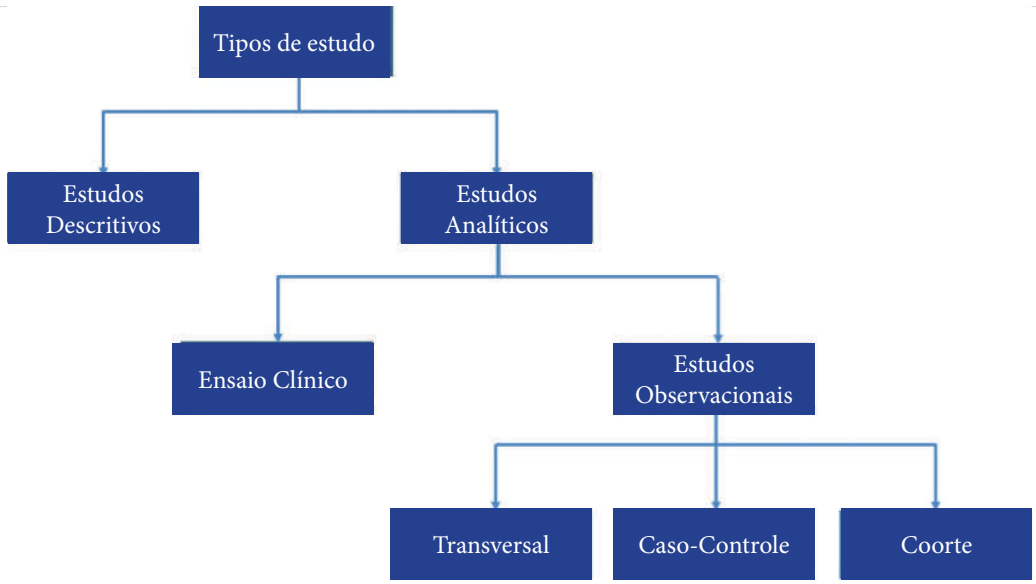


Figura 1. Relação dos desenhos de estudos epidemiológicos clássicos

duas características (exposição e desfecho).

Nos estudos transversais as exposições são descritas juntamente aos desfechos, assim, a frequência de ocorrência de uma doença, a exposição e o evento são medidos simultaneamente e em um único momento (ou em curto período de tempo).

Para a análise, dividimos a amostra entre quem "*possui a exposição e o desfecho*", "*possui a exposição, mas não possui o desfecho*", "*não possui a exposição e possui o desfecho*" e "*não possui a exposição e nem o desfecho*" (Figura 2). Posteriormente, realiza-se a comparação entre os grupos.

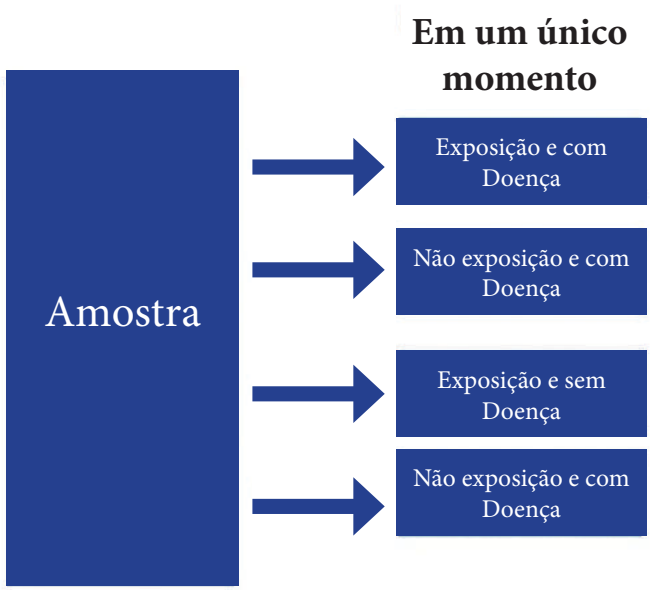


Figura 2. Esquema teórico do desenho de estudo transversal

Principais Vantagens

- Por ser realizado em um único momento, os estudos tendem a ser mais simples, de baixo custo e com maior rapidez de execução.
- Não há perda de segmento ou acompanhamento, pois as medidas são coletadas todas simultaneamente.
- Com esse estudo podemos mediar a prevalência da doença.

Principais Desvantagens

- Não é bom para investigações de desfechos de baixa prevalência, pois nesta situação seria necessária uma amostra grande.
- Como não é possível definir a cronologia entre a exposição e o desfecho, não conseguimos determinar a relação causa-efeito, exceto para as características e exposição estáveis, como grupo sanguíneo e sexo. Assim, não se determina o que ocorreu primeiro (exposição – doença/ causa – efeito), apenas que existe ou não relação entre elas.
- Não avalia duração da doença ou exposição.
- Não conseguimos calcular a incidência e, consequentemente, o risco da doença.

Caso-Controle

Os estudos de caso-controle tratam-se de estudos analíticos, observacionais e longitudinal, em que parte-se do efeito (desfecho) para verificar a causa (exposição). Desta forma, separa-se a amostra em subgrupos considerando os desfechos (doente e não doente) e, por meio de um levantamento de dados retrospectivos, verifica-se entre os doentes e, posteriormente, entre os não doentes, os que apresentaram a exposição (Figura 3).

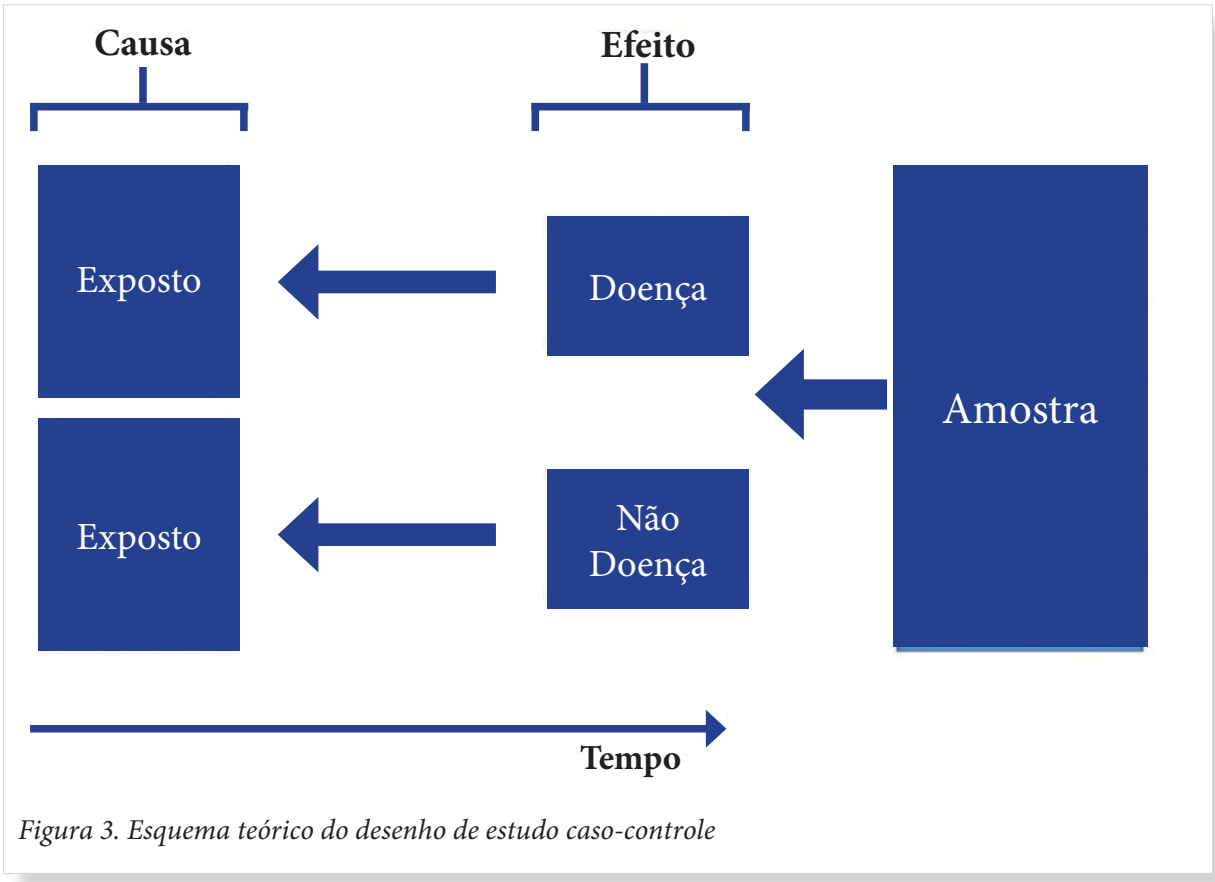


Figura 3. Esquema teórico do desenho de estudo caso-controle

Principais Vantagens

- A coleta de dados é realizada em um único momento no tempo, por isso os resultados são obtidos mais rapidamente e com baixo custo.
- Muitos fatores de risco podem ser investigados simultaneamente.
- Não há necessidade de acompanhamento dos participantes.
- Como o tamanho do grupo-caso e do grupo-controle é definido pelo pesquisador, o método é prático para investigação da etiologia de doenças raras (com baixa prevalência).
- Além de verificar se existe ou não associação, neste estudo é possível definir relação de causa e efeito devido a relação temporal existente em sua formulação.
- É possível o cálculo do *Odds Ration*.

Principais Desvantagens

- A seleção do grupo-controle é uma grande dificuldade, pois é necessário que o controle seja exatamente igual ao grupo-caso, porém sem a doença (o que muitas vezes não é tão simples conseguir essa seleção).
- As informações sobre a exposição que estão no passado caracteriza outra dificuldade, pois podem ter problemas de registros (por exemplo, incompletos nos prontuários) ou errados quando baseados na memória dos participantes.
- Como é o investigador que define o tamanho amostral do grupo-caso e controle, não é possível calcular as taxas de incidência da doença e, consequentemente, os riscos relativos.

Coorte

Os estudos de coorte tratam-se de estudos analíticos, observacionais e longitudinais, em que parte da causa (Exposição) para verificar o efeito (Desfecho). Desta forma, separa-se a amostra em subgrupos considerando as características de exposição (Expostos e Não Expostos) e após determinado tempo, verifica-se entre os Exposto os que apresentaram o Desfecho e entre os Não Expostos os que apresentaram os Desfechos (Figura 4).

Principais Vantagens

- Os estudos de coorte são uma ótima alternativa quando os estudos de ensaios clínicos são inviáveis por problemas éticos, possuindo relevância científica.
- Como existe o acompanhamento ao longo do tempo, e no início do acompanhamento os pacientes não apresentam o desfecho, é possível definir com clareza e relação de causa e efeito.
- Pode-se calcular o coeficiente incidência dos desfechos entre os expostos e os não expostos e, consequentemente, calcular índices epidemiológico importantes, como o Risco Relativo.
- Pode-se acompanhar o paciente da exposição até o desfecho e, assim, estudar a história natural da doença.
- Tratando-se de um estudo de coorte com coleta de dados prospectivo, existe a possibilidade de maior qualidade nos dados a serem coletados, pois a mensuração da informação é realizada no momento em que ela ocorre.
- Permite que várias exposições e desfechos sejam avaliados simultaneamente.

Principais Desvantagens

- Não é adequado para estudos em que o desfecho ocorre com pouca frequência (por exemplo, doenças raras), pois precisaríamos incluir muitos participantes para verificar uma quantidade

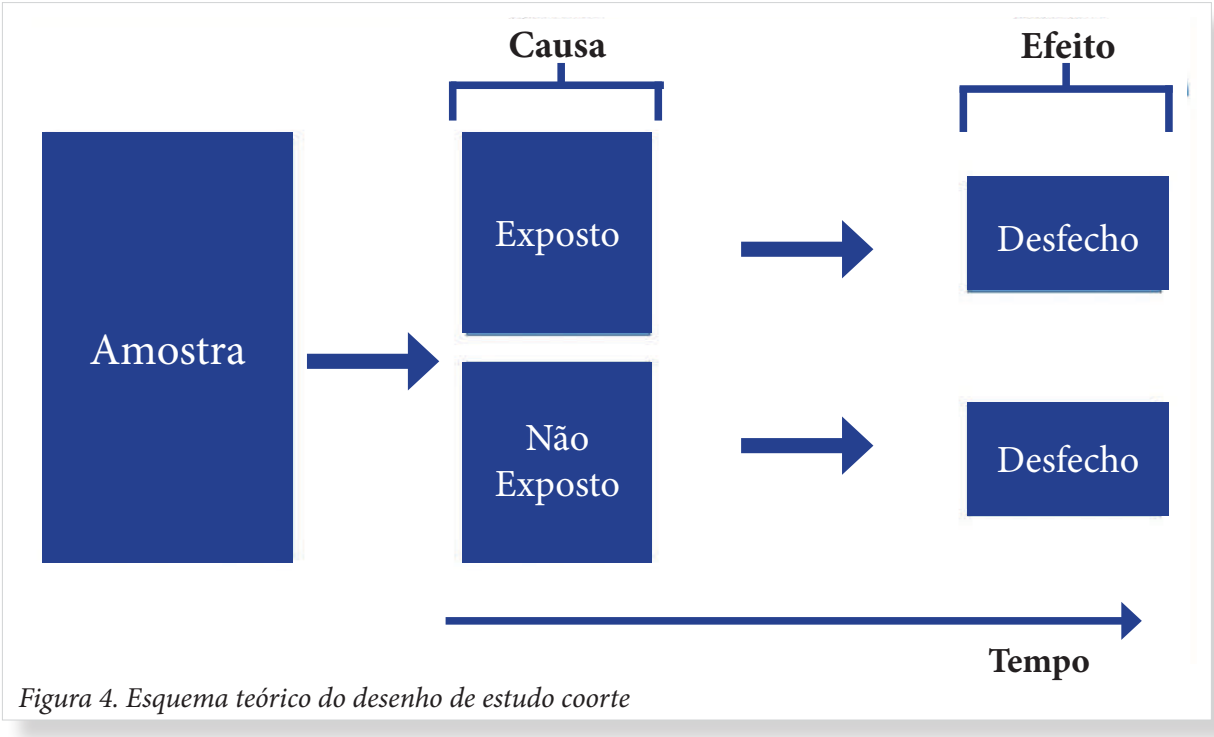


Figura 4. Esquema teórico do desenho de estudo coorte

de desfecho adequada para análise.

- Dependendo do histórico da evolução natural da doença, gasta-se muito tempo para verificar os desfechos.
- Por ser um estudo muitas vezes com o acompanhamento longo, é normal perder o acompanhamento dos participantes de pesquisa ao longo do processo.
- Os estudos de coorte com coleta de dados prospectivos são estudos caros, em decorrência do acompanhamento dos pacientes.
- Os estudos de coorte com coleta retrospectiva, por ser coletada a informação de forma retrospectiva, não é possível mensurar informações sobre os fatores de confusão e existem problemas de registro da informação e memória do participante.

Ensaio Clínico

Os estudos de ensaio clínico são classificados como analíticos e experimentais, semelhantes aos estudos de coorte, pois parte-se da exposição (tratamento) e acompanha os pacientes até se observar os desfechos. A diferença consiste na divisão da amostra entre Expostos e Não expostos, pois no ensaio clínico ela é "*forçada*" pelo pesquisador, não é deixado a cargo da escolha natural do paciente como é o caso dos estudos de coorte. Este fato faz com que os ensaios clínicos sejam estudos experimentais e não observacionais como os estudados anteriores.

A opção sobre qual tratamento o paciente irá receber não deve ser escolhido por vontade do pesquisador, pois isso poderia ocasionar viés de seleção no momento em que define os grupos de exposição. Por exemplo, pode-se incluir os pacientes mais saudáveis no grupo que será administrado o novo tratamento, enquanto que os pacientes com pior estado de saúde seriam alocados no tratamento padrão e, assim, os resultados estariam influenciados por essa seleção. Por isso, deve-se adotar uma forma randômica (um sorteio aleatório ou randomização) para a alocação do paciente em cada grupo (Figura 5).

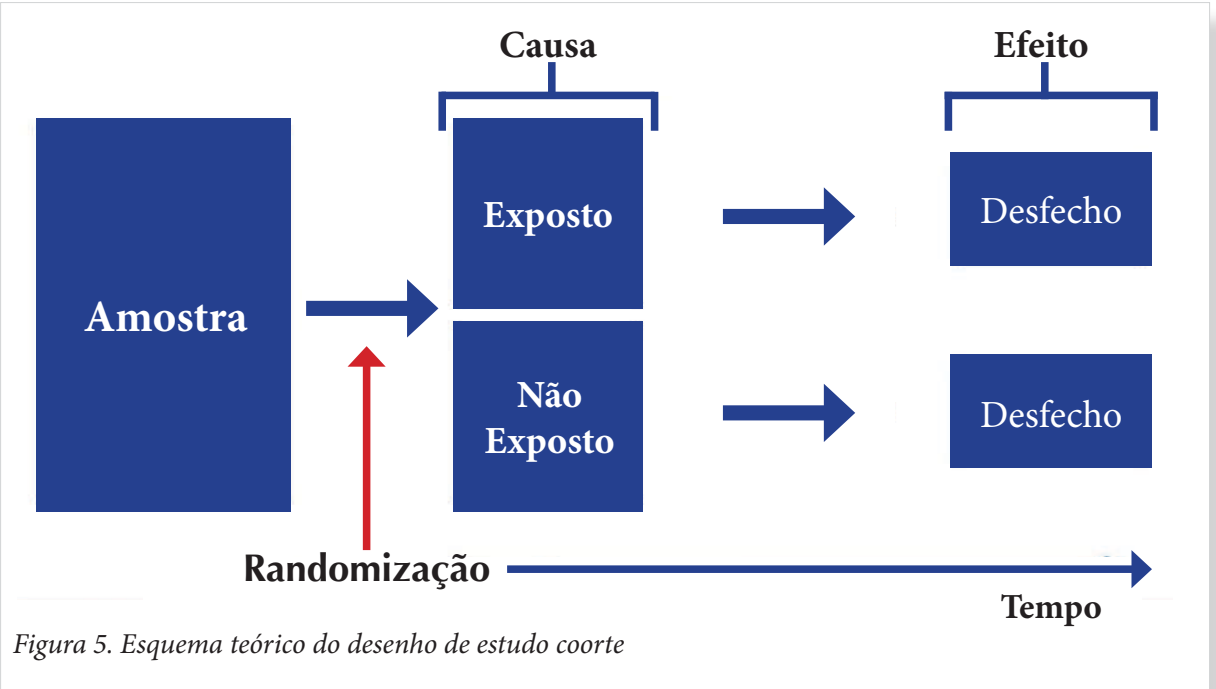


Figura 5. Esquema teórico do desenho de estudo coorte

Sempre que possível deve-se realizar o ensaio clínico de forma cega, não identificando em qual dos tratamentos o paciente está. Podemos dividir em duplo-cego, uni-cego e aberto[1].

- Duplo-cego: quando o paciente e os pesquisadores não sabem qual o tratamento realizado.
- Uni-cego: quando apenas os pesquisadores sabem qual o tratamento realizado, o paciente não sabe.
- Aberto: quando o paciente e os pesquisadores sabem qual o tratamento realizado.

Para o caso duplo-cego, é necessário ter uma pessoa que saiba qual grupo o paciente pertence (exposto ou não exposto), porém esta pessoa não deve se envolver com a coleta de informação da pesquisa e na administração do tratamento.

Principais Vantagens

- Os estudos de ensaio clínico possuem grandes evidências científicas.
- A qualidade dos dados sobre a intervenção e os efeitos pode ser de excelente nível, já que é possível proceder à sua coleta no momento em que os fatos ocorrem.
- Como existe o acompanhamento ao longo do tempo, é possível definir com clareza e relação de causa e efeito.
- Pode-se calcular o coeficiente incidência dos desfechos entre os Expostos e os Não Expostos e, consequentemente, calcular índices epidemiológico importantes, como o Risco Relativo.
- Pode-se controlar os fatores de confundimento.

Principais Limitações

- Por questões éticas, muitas situações não podem ser investigadas.
- São estudos caros, pois é necessário estrutura física (centro de pesquisa) e equipe técnica treinada, além de ser usualmente de longo acompanhamento.

2.2.3 Medidas de Associação

Quando encontramos associação entre a característica de exposição e o desfecho, quando possível, denominamos essa característica como fator de risco ou fator prognóstico.

- Fator de risco: entende-se pela característica (ou atributo) de um subgrupo da população com maior incidência da doença (desfecho) em comparação ao grupo que não apresenta (ou com menor exposição) a essa característica. Definimos a característica do grupo com menor incidência da doença como Fator de Proteção.
- Fator prognóstico: entende-se pela característica (ou atributo) que possua relação com a evolução da doença (desfecho). Definimos por Fator de Bom Prognóstico as características relacionadas à uma boa evolução da doença, e Fator de Mal Prognóstico as características relacionadas à uma evolução ruim da doença.

Exemplo

Em Câncer de Cabeça e Pescoço, conforme Figura 6, ser tabagista, ser etilista e possuir o vírus HPV positivo (HPV+) caracterizam três fatores de riscos, que estão associados com a presença do câncer [2, 3]. Porém, uma vez que se está com câncer de cabeça e pescoço, tabaco e álcool continuam sendo características de mal prognóstico. Já para o HPV existe uma inversão, pacientes que possuem HPV- possuem pior prognóstico (evolução para óbito) do que os pacientes com HPV+[4]. Ou seja, o HPV+ é fator de risco para câncer de cabeça e pescoço e fator de bom prognóstico para a evolução a óbito (uma vez que já se tenha a doença).

Uma forma de verificar estatisticamente se uma determinada característica é fator de risco / prognóstico é por meio da quantificação da associação entre exposição e desfecho.

Assim, suponha que a exposição se-

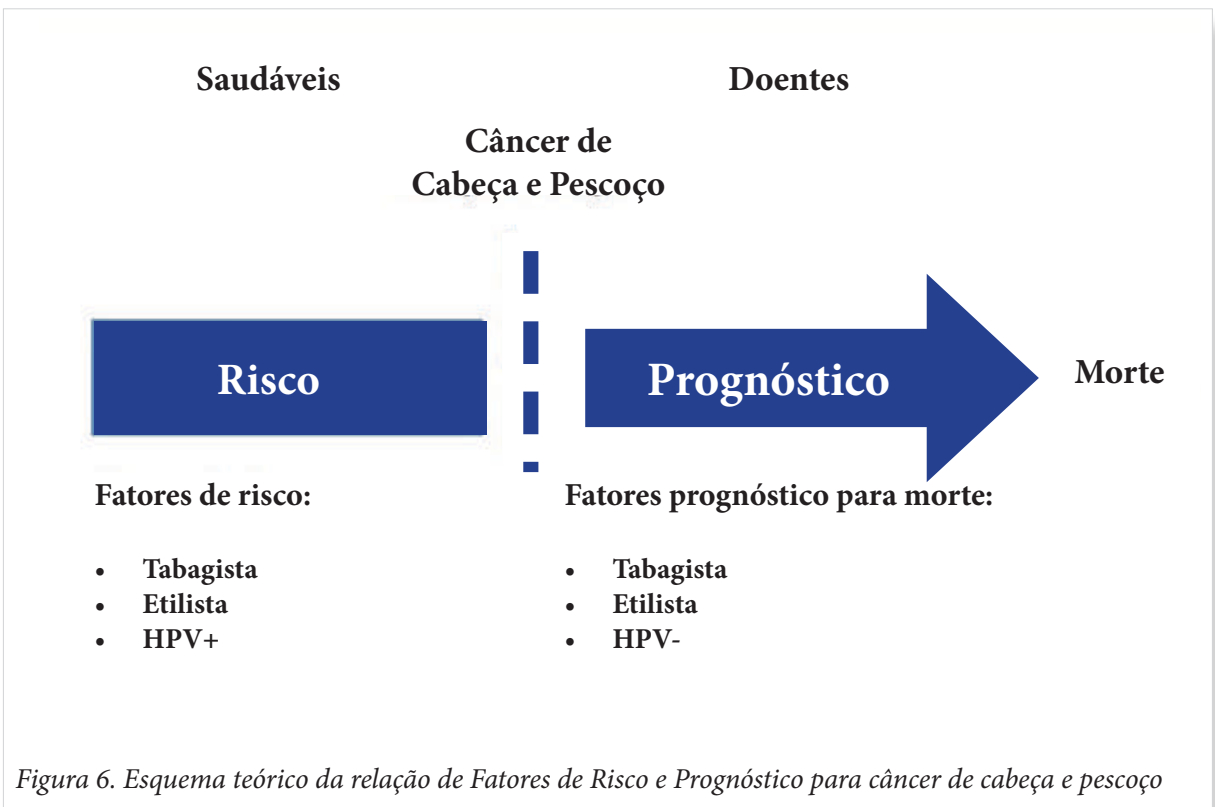


Figura 6. Esquema teórico da relação de Fatores de Risco e Prognóstico para câncer de cabeça e pescoço

Tabela 1. Tabela de contingência (2x2) apresentando a relação teórica da exposição e desfecho

Exposição	***Desfecho***			***Total***
	Doente		**Não Doente**	
Expostos	a		b	a+b
Não Expostos	c		d	c+d
Total	a+c		b+d	a+b+c+d

pare a população em dois grupos (possua duas possibilidades) e que o desfecho possua apenas duas possibilidades. Expomos os nossos dados em uma tabela de contingência, sendo que na linha descrevemos o grupo de exposição e na coluna o desfecho, conforme Tabela 1.

- **a** = número (frequência) de pacientes que possuem a exposição e a doença.
- **b** = número (frequência) de pacientes que possuem a exposição, mas não possuem a doença.
- **c** = número (frequência) de pacientes que não possuem a exposição, mas possuem a doença.
- **d** = número (frequência) de pacientes que não possuem a exposição e não possuem a doença.

Podemos definir os coeficientes listados a seguir[5].

Prevalência: proporção de indivíduos que estão com a doença em um determinado período (a doença pode ter iniciando antes ou durante o período) entre os indivíduos com uma determinada exposição.

Podemos definir a prevalência como:

- **a/(a+b)**: proporção de indivíduos que estão doentes (possuem o desfecho) entre os expostos;
- **c/(c+d):** proporção de indivíduos que estão doentes (possuem o desfecho) entre os não expostos.

Incidência: proporção de indivíduos que apresentam a doença (desfecho) em um determinado período (só é considerado os casos novos da doença que surgem no período) entre os indivíduos de uma determinada exposição.

Podemos definir a incidência como:

- **a/(a+b):** proporção de casos novos de doentes (possuem o desfecho) entre os expostos;
- **c/(c+d):** proporção de casos novos de doentes (possuem o desfecho) entre os não expostos.

Risco relativo: o risco relativo é a razão entre a incidência da doença (desfecho) entre os expostos sobre a incidência dos não expostos. E o Risco Relativo (RR) como sendo:

- **a(c+d)/c(a+b):** razão da incidência do desfecho entre os expostos pela incidência do desfecho entre os não expostos.

ODDS (Chance): razão da probabilidade de uma exposição ocorrer pela probabilidade da exposição de não ocor-

rer em um determinado grupo. Podemos definir o ODDS como:

- **ODDS caso=[a/(a+c)]/[c/(a+c)]:** ODDS do grupo com desfecho (caso);
- **ODDScontrole=[b/(b+d)]/[d/(b+d)]**: ODDS do grupo sem desfecho (controle).
- **ODDS RATIO**: é a razão do ODDS do grupo com desfecho (caso) pelo ODDS do grupo sem desfecho (controle). E, por fim, podemos definir o ODDS RATIO (OR) como:

- **ODDScaso / ODDScontrole**=(ad)/(cb)

De forma geral, podemos interpretar o Risco Relativo e o *Odds Ration* como:

- **RR ou OR<1:** fator de bom prognóstico/proteção, pois diminui a chance da exposição em apresentar o desfecho em comparação aos Não Expostos;
- **RR ou OR =1:** não é fator prognóstico/risco, pois não aumenta ou diminui a chance do grupo de exposição vir a desenvolver o desfecho em comparação aos não expostos;
- **RR ou OR >1:** fator de mal prognóstico/risco, pois aumenta a chance da exposição em apresentar o desfecho em comparação aos não expostos.

2.2.4 Medidas de Avaliação Diagnóstica

Para que um teste diagnóstico seja adequado, ele precisa possuir alta precisão e reprodutibilidade. Entenda-se por alta precisão a capacidade de, sempre que realizar o teste, ele consiga detectar a doença, enquanto que a reprodutibilidade em chegar sempre no mesmo resultado (seja certo ou errado). Na Figura 7, representamos a relação entre precisão e reprodutibilidade.

O esquema "a" representa a situação ideal, com alta precisão e alta reprodutibilidade, pois conforme realizamos os testes eles sempre acertam "o alvo" (precisão) e conforme é repetido, possui o mesmo resultado. No esquema "b" apresentamos a situação com baixa precisão e alta reprodutibilidade, o teste nunca acerta o alvo, mas suas repetições sempre possuem o mesmo resultado. No esquema "c" possui alta precisão, pois em média ele acerta o alvo e baixa reprodutibilidade, já que as repetições resultam em valores diferente. E, por fim, no esquema "d" é apresentado a pior situação, em que não existe acerto do alvo (baixa precisão) e, conforme se repete, chega-se a resultados diferentes.

Assim, para verificar a qualidade do teste diagnóstico, precisamos mensurar a precisão e a reprodutibilidade.

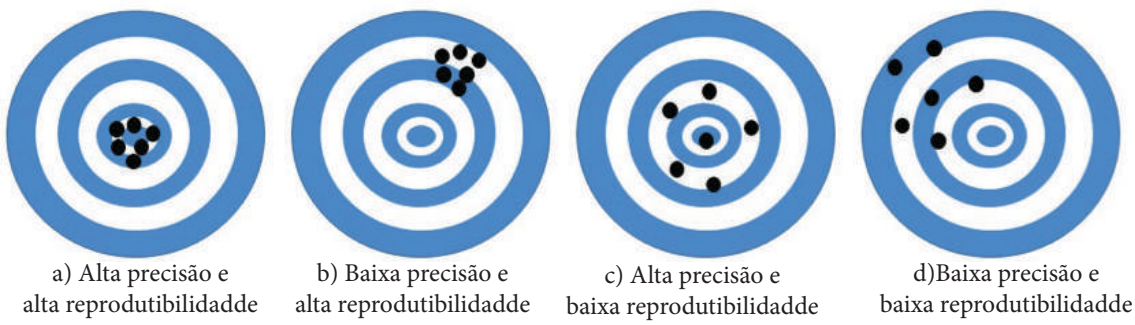


Figura 7. Esquema teórico para a relação entre precisão e reprodutibilidade

Reprodutibilidade

A reprodutibilidade consiste em avaliar o quanto duas mensurações de um mesmo "objeto" possuem resultados semelhantes. Entende-se por objeto aquilo que se pode mensurar, podendo ser, por exemplo, um paciente.

Em testes diagnóstico, podemos verificar se existe reprodutibilidade entre dois métodos diferentes mensurando o mesmo "objeto", pode-se verificar se um mesmo teste realizado por profissionais diferentes possuem os mesmos resultados e se um único método possui o mesmo resultado ao se mesurar o "objeto" em momentos diferentes. Neste contexto, iremos apresentar duas estatísticas: o coeficiente de correlação intraclasse[6] para concordância absoluta, utilizado quando o resultado do teste é apresentado em escala numérica, e o coeficiente de concordância Kappa[7], utilizado quando o resultado do teste é apresentado em escala categórica.

Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI)

O coeficiente de correlação intraclasse (CCI) é calculado pela razão de variâncias, considerando a variância entre os objetos e a variância dentro dos objetos. Assim, seja y_{i1} e y_{i2} a repetição da mensuração de um mesmo objeto (por dois métodos diferente), variando i=1 até n. O coeficiente de correlação intraclasse é calculado[8]:

$$\hat{\rho} = \frac{S_b^2 - S_w^2}{S_b^2 + S_w^2}$$

Sendo que:

- n é o tamanho do número de objetos mensurados;
- $\bar{y}_i = (y_{i1} + y_{i2})/2$ é a média da mensuração do i-ésimo objeto;
- $d_i = y_{i1} - y_{i2}$ é a diferença entre as mensurações do i-ésimo objeto;
- $S_i^2 = d_i^2/2$ é a variância interna para i-ésimo objeto;
- $\bar{y} = \sum_{i=1}^{n} \bar{y}_i / n$ é a média geral de todas as mensurações;
- $S_b^2 = \sum_{i=1}^{n} 2(\bar{y}_i - \bar{y})/n-1$ é a variância entre os objetos;
- $S_w^2 = \sum_{i=1}^{n} S_i^2 / n$, variância dentro dos objetos.

O coeficiente de correlação intraclasse pode assumir valores que variam de -1 a 1. O valor 1 corresponde a concordância perfeita, o valor 0 corresponde a concordância por mero acaso (os testes não são reprodutíveis) e o valor -1 indicaria discordância. Alguns autores sugerem faixas de classificação, tentando identificar o que seria reprodutibilidade fraca, moderada ou forte. Na Tabela 2 apresentamos uma proposta[9] e salientamos que esses pontos de corte devam ser utilizados como referência e não verdade absoluta. Por exemplo, um teste que resulta em um CCI de 0,74 é classificado com reprodutibilidade satisfatória e um CCI 0,75 é classificado como reprodutibilidade excelente, mas na prática não verificaríamos diferença entre esses testes.

Tabela 2. Classificação em faixas da concordância do CCI [9]

CCI	*Concordância*
Menor que 0,39	Pobre
0,40 – 0,74	Satisfatória
0,75 – 1,00	Excelente

A representação gráfica para o coeficiente de correlação intraclasse é realizado por meio da plotagem das medidas dos dois métodos no plano cartesiano, em que um dos testes refere-se ao eixo x e o outro ao eixo y, caracterizando uma coordenada

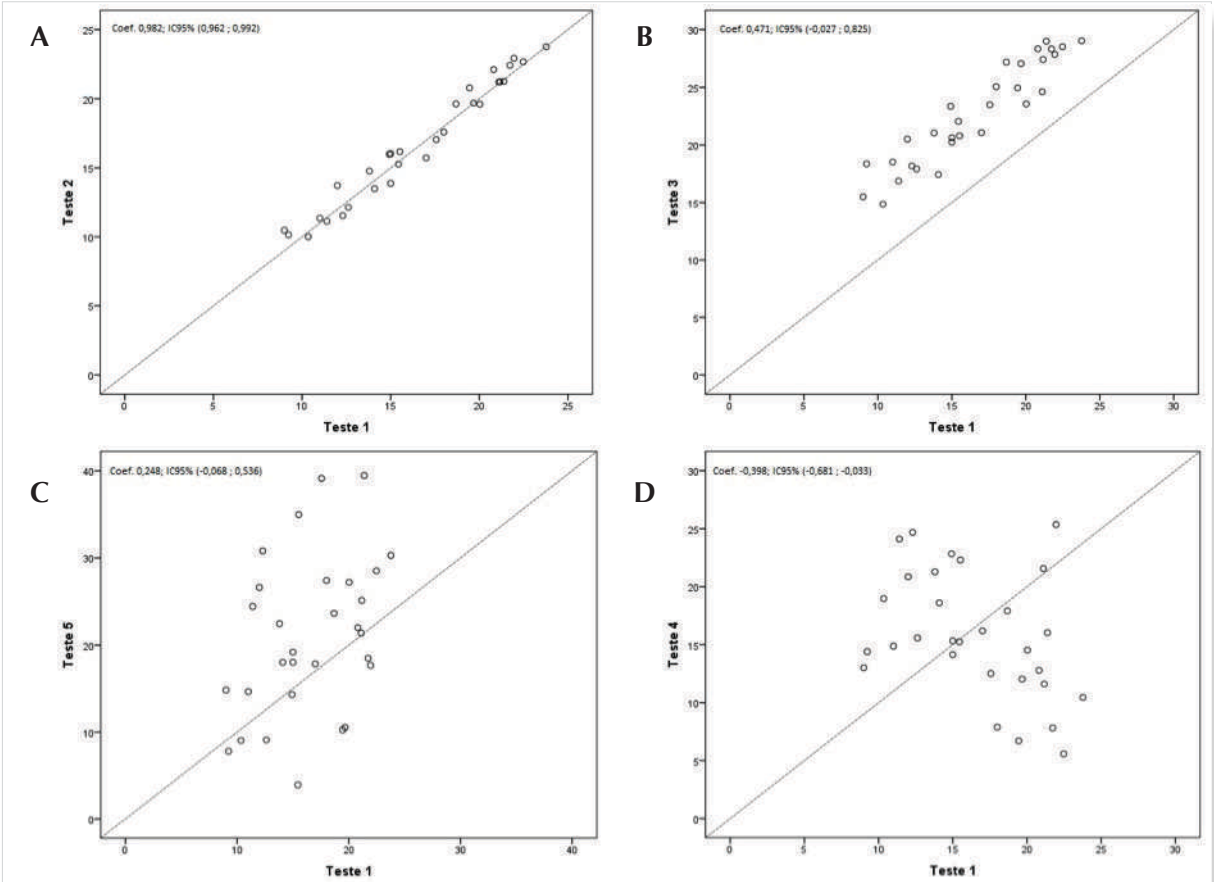


Figura 8. Representação gráfica par diferente situações (teóricas) de reprodutibilidade: a) alta; b) moderada; c) fraca; d) negativa

(x, y) para cada elemento mensurado. Na Figura 8 estão apresentados os gráficos para diferentes valores de CCI gerados utilizando *software* R.

É importante não confundir o Coeficiente de Correlação Intraclasse com o Coeficiente de Correlação de Pearson. O coeficiente de correlação de Pearson mensura a relação linear entre duas variáveis numéricas, não precisando ter a mesma unidade de medida. Da mesma forma que o ICC, espera-se que os dados se apresentam em uma reta diagonal, porém para demonstrar efetividade não precisa passar pelo eixo (0,0) no plano cartesiano. Na Figura 8.b podemos verificar relação linear entre as variáveis, com valor do Coeficiente de Correlação de Pearson de 0,938 ($p<0,001$), considerado muito forte, enquanto que para o ICC (Coef= 0,471) é considerado moderado a fraco.

Coeficiente de Concordância Kappa

O coeficiente de concordância Kappa é utilizado para verificar o quanto dois métodos que resultam em uma escala categórica são concordantes ou reprodutíveis.

Sua formulação consiste na comparação da probabilidade de concordância observada em relação a probabilidade de concordância esperada, considerando que esta seja ao acaso. Assim, quanto mais distantes os valores observados forem dos esperados, maiores os indícios de haver concordância; quanto mais perto, não seriam concordantes.

Suponha que estejamos interessados na comparação de um método que avalia se um paciente está doente ou não por dois observadores distintos. Cada observador faz de

Tabela 3. Tabela de contingência (2x2) com os valores observados

Observador I	***Observador II***		***Total***
	Doente	***Não Doente***	
Doente	a	b	a+b
Não Doente	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Tabela 4. Tabela de contingência (2x2) com os valores esperados

Observador I	***Observador II***		***Total***
	Doente	***Não Doente***	
Doente	[(a+c)(a+b)]/(a+b+c+d)	[(b+d)(a+b)]/(a+b+c+d)	a+b
Não Doente	[(a+c)(c+d)]/(a+b+c+d)	[(b+d)(c+d)]/(a+b+c+d)	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

forma independente a avaliação do mesmo paciente e, ao final do estudo, representamos os dado na tabela de contingência com os valores observados (Tabela 3).

Com base nos dado da Tabela 3, calculamos os valores esperados (Tabela 4). Assim, o coeficiente kappa é dado:

$$K = \frac{\prod_o - \prod_e}{1 - \prod_e}$$

Sendo que,

$$\prod_0 = \frac{a+d}{a+b+c+d}$$

$$\prod_e = \frac{\frac{(a+c)(a+b)}{a+b+c+d} + \frac{(b+d)(c+d)}{a+b+c+d}}{a+b+c+d}$$

O coeficiente de concordância kappa assume valor máximo igual a 1 (concordância perfeita) e valor mínimo igual à -1 (discordância máxima), sendo que 0 indica concordância ao acaso. Da mesma forma que para o CCI, alguns autores classificam o coeficiente kappa em faixas para facilitar a interpretação. Na Tabela 5 está exposta uma sugestão [10].

A formulação anterior refere-se ao coeficiente de concordância Kappa para variáveis categórica nominais, no entanto existe uma adaptação quando trata-se de escalas ordinais, conhecido como Kappa ponderado [11,12], que considera em sua for-

Tabela 5. Classificação em faixas da concordância do coeficiente Kappa [10]

Coeficiente Kappa	***Concordância***
Menor que zero	Pobre
0,00 – 0,20	Desprezível
0,21 – 0,40	Suave
0,41 – 0,60	Moderada
0,61 – 0,80	Substancial ou grande
0,81 – 1,00	Quase perfeita

mulação a distância entre as categorias. Por exemplo, suponha que estejamos interessados em verificar a concordância entre dois métodos no estadiamento oncológico (I, II, III e IV). Agora, suponha que inicialmente o primeiro método classifica um determinado paciente com estadiamento I e o outro método classifica o mesmo paciente como estadiamento IV. Em uma outra situação, o primeiro método classifica o paciente como estadiamento I e o outro classifica o mesmo paciente como estadiamento II. Perceba que na primeira situação o erro cometido (de I para IV) é maior que o erro na segunda situação (I para II), assim, o Kappa ponderado atribuiria pesos diferente, penalizando a primeira situação.

Importante: para se mesurar a reprodutibilidade, os testes precisam ter a mesma unidade de medida como, por exemplo, em um termômetro a temperatura é mesurada em Graus Celsius e no outro em Fahrenheit, ou mensurar o tempo em horas e o outro método em minutos, o coeficiente não indicará a reprodutibilidade (mesma que tenha).

Importante: tanto para o Coeficiente de Correlação Intraclasse quanto para o Coeficiente de concordância Kappa, ao realizar um teste de hipótese, normalmente compara-se a hipótese nula com o valor 0, assim, um teste significativo indica apenas que o coeficiente é diferente de 0 e não que necessariamente o coeficiente seja relevante. Por exemplo, se a amostra for grande, é possível que ocorra um teste com p-valor menor que 0,05 e com coeficiente igual à 0,2, indicado uma concordância não relevante.

Precisão

A precisão de um teste diagnóstico pode ser entendido como o quanto um resultado de exame reflete a realidade. Assim, normalmente compara-se o resultado do teste com o padrão-ouro (*gold standard*), que acredita-se ser a melhor forma de avaliar se existe ou não a doença, muitas vezes considerando ser o real.

A relação do resultado do teste com o resultado do padrão-ouro pode ser expressa em uma tabela de contingência (Tabela 6), em que nas linhas estão os resultados do teste diagnóstico e nas colunas os resultados do padrão-ouro.

Sendo,

- a = número (frequência) de pessoas com o teste negativo e que não possuem a doença, também denominados de Verdadeiros Negativos (VN);
- b = número (frequência) de pessoas com o teste negativo e que possuem a doença, também denominados de Falso Negativos (FN);
- c = número (frequência) de pessoas com o teste positivo e que não possui a doença, também denominados de Falso Positivos (FP);
- d = número (frequência) de pessoas com o teste positivo e que possua a doença, também denominados de Verdadeiros Positivos (VN).

Com base nesta tabela, podemos calcular algumas medidas importantes de desempenho, sensibilidade, especificidade[13], valor preditivo positivo e valor preditivo negativo[14] e a acurácia (Tabela 7), sendo que:

Sensibilidade (S): proporção de indivíduos com a doença que são identificados corretamente pelo teste.

Especificidade (E): proporção de indivíduos sem a doença que são identificados corretamente pelo teste.

Valor Preditivo Positivo (VPP): proporção de indivíduos com teste positivo que são corretamente diagnosticados (que realmente possui a doença).

Valor Preditivo Negativo (VPN): pro-

Tabela 6. Tabela de contingência (2x2) apresentando a relação teórica entre o teste diagnóstico e o padrão-ouro

Teste	***Padrão-Ouro***		***Total***
	Sem doença	**Com doença**	
Negativo	a	b	a+b
Positivo	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Tabela 7. Cálculo das medidas de precisão

Medida	***Formulação***
Sensibilidade:	d/(b+d) = VP/(FN+VP)
Especificidade	a/(a+c) = VN/(VN+FN)
Valor Preditivo Positivo	d/(c+d) = VP/(FP+VN)
Valor Preditivo Negativo	a/(a+b) = VN/(VN+FN)
Acurácia	(a+d)/(a+b+c+d) = (VN+VP)/(VN+FN+VP+FP)

porção de indivíduos com teste negativo que são corretamente diagnosticados (que realmente não possui a doença).

Acurácia: proporção de indivíduos corretamente classificados (tanto para doentes, quanto para não doentes).

Idealmente, para todas as medidas, quanto mais próximo a proporção for de 1 (ou 100%) melhor, pois iria caracterizar acerto total. No entanto, dificilmente ocorre tal situação, devendo o leitor sempre analisar todas as medidas para chegar a uma conclusão sobre a qualidade do teste diagnóstico.

Um teste que gera a mesma proporção de resultados positivos para indivíduos doentes e não doentes (S=1-E) não possui utilidade para um teste diagnóstico[15], pois não consegue diferenciar os doentes dos não doentes.

Importante: o VPP e o VPN são altamente influenciados pela prevalência da doença na população; tratando-se de doenças raras, o VPN tende a ser maior, e se for uma doença comum, é o VPP que tende a ser maior.

CURVA ROC (receiver operating characteristic)

Em muitos casos, os resultados dos testes diagnósticos não são expressos em uma variável dicotômica (com apenas dois resultados), por exemplo, com ou sem a doença, e sim com um score, podendo ser uma variável qualitativa ordinal ou uma variável quantitativa. Nessas situações, para que possamos calcular as medidas de desempenho (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia) é necessário definir um ponto de corte (*cutoff*), de tal forma que classificamos as pessoas com valores menores que esse *cutoff* como não doentes (teste negativo) e as pessoas com valores maiores como doentes (teste positivos). A dificuldade consiste em definir qual o melhor ponto de corte, de tal forma que minimize a quantidade de falsos positivos e falsos negativos, diminuindo a taxa de classificação incorreta. Neste contexto, surge a Curva ROC[16] como ferramenta que auxilia na escolha do melhor *cutoff*.

A teoria para a construção da curva ROC, que significa *receiver operating characteristic*, foi criada durante a segunda guerra mundial com o objetivo de, por meio das ondas de radares, distinguir se os objetos eram relevantes (por exemplo, avião inimigo) de objetos irrelevantes[17]. Posteriormente, vem sendo utilizado na área da saúde para definição de cutoffs e quantificar o poder discriminativo de testes diagnósticos.

Sua construção é baseada no cálculo da sensibilidade e especificidade, considerando todos os pontos da escala numérica (ou qualitativa ordinal) dos resultados do teste diagnóstico. Por exemplo, a Figura 9 apresenta um teste diagnóstico que resulta em uma escala numérica variando de 1 a 10 de 26 pacientes. Na segunda coluna, apresentamos se o paciente possui ou não a doença, provinda de um padrão-ouro. Assim, neste caso são possíveis 8 pontos de corte (repare que nenhum paciente obteve o teste com valor 4), menor e igual a 1, menor e igual a 2 e assim por diante até o ponto menor ou igual a 9. Considerando o primeiro ponto de corte (menor ou igual a 1), classifica-se todos os pacientes com teste menor e igual a 1 como negativos e os demais como positivos (maiores que 1). Este novo resultado é comparado com o padrão-ouro, calculando-se os valores de sensibilidade e especificidade. Em seguida, considera-se o segundo ponto de corte (menor ou igual a 2), classifica-se todos os pacientes com teste menor ou igual a 2 como negativos, os demais como positivos e calcula-se a sensibilidade especificidade em relação ao padrão-ouro. Repete-se esse processo para todos os demais pontos de corte.

Assim, para cada ponto do resultado do teste diagnóstico, teremos uma combinação de sensibilidade e especificidade. Para facilitar a interpretação gráfica, utiliza-se o valor "1 – especificidade" (taxa de falso positivo). Para a construção da curva ROC, basta plotar os pontos relacionados a Sensibilidade e 1-Especificidade (Figura 10).

O melhor cutoff é aquele que discriminaria 100% dos casos, correspondendo a sensibilidade 1 (acerto de 100% dos casos positivos) e de 1-Especificidade igual a 0 (acerto 100% dos casos negativos), resultando em um gráfico com a curva próxi-

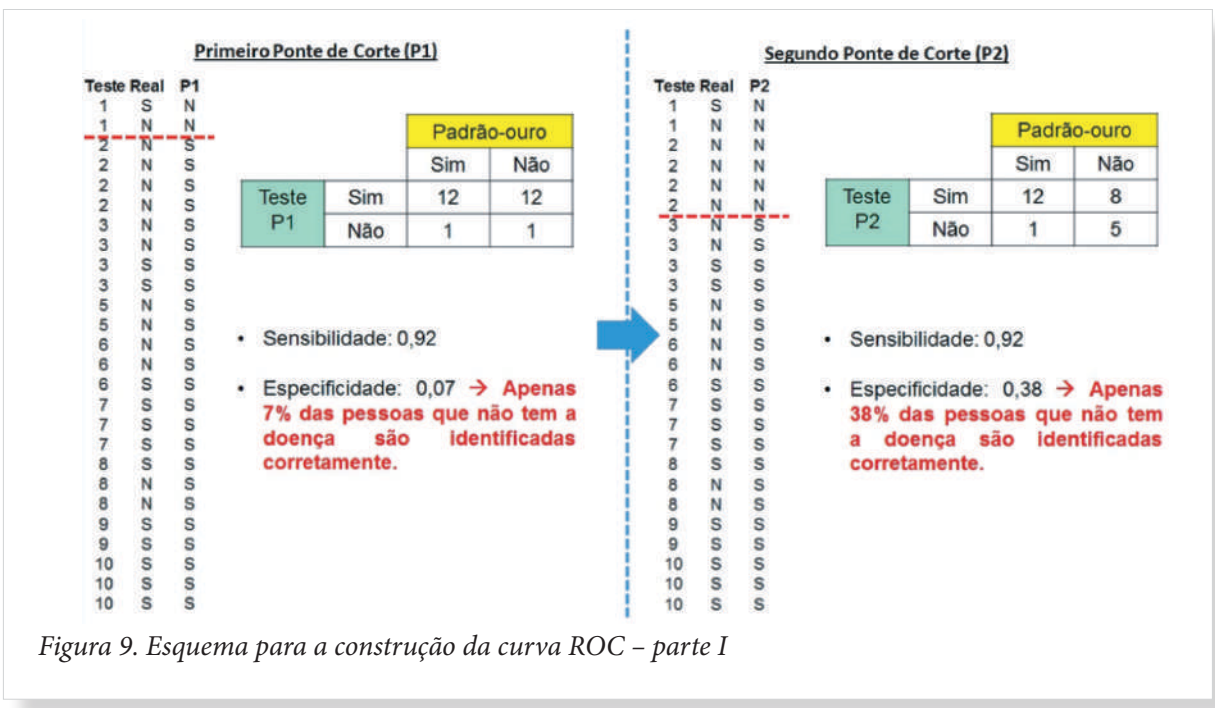
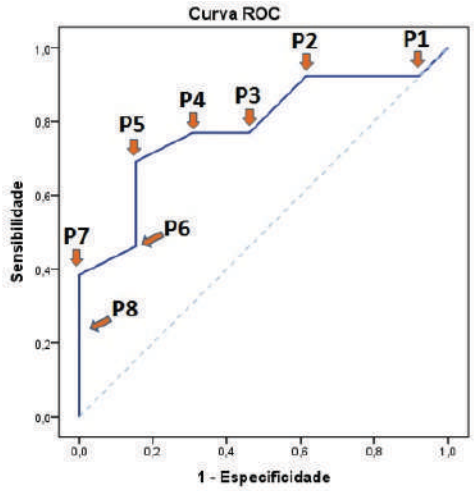


Figura 9. Esquema para a construção da curva ROC – parte I



	S	E	1-E
P1	0,923	0,077	0,923
P2	0,923	0,385	0,615
P3	0,769	0,538	0,462
P4	0,769	0,692	0,308
P5	0,692	0,846	0,154
P6	0,462	0,846	0,154
P7	0,385	1	0
P8	0,231	1	0

Figura 10. Esquema para a construção da curva ROC – parte II.

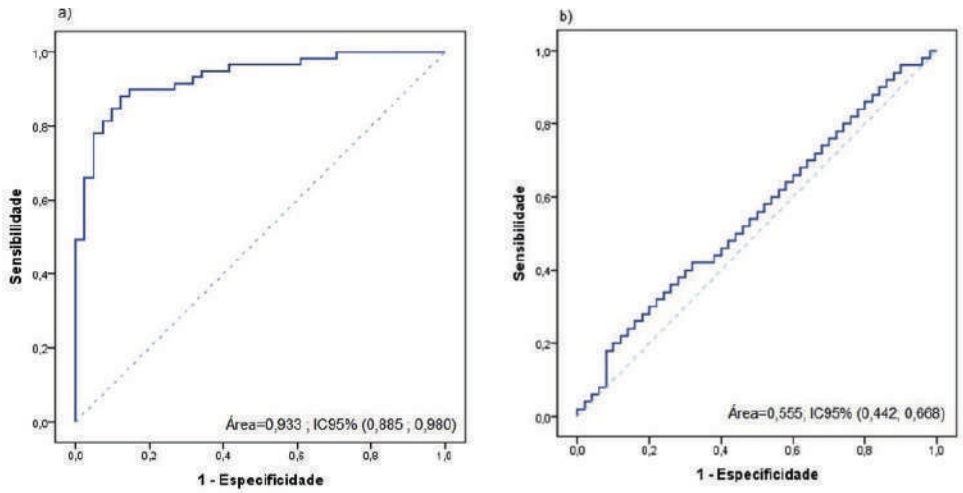


Figura 11. Representação da discriminação da curva ROC: a)Curva discriminativa; b) Curva não discriminativa

ma ao eixo (0;1), Figura 11.a. Um teste sem poder discriminativo seria aquele em que a Sensibilidade seja igual a 1-Especificidade, pois caracterizaria que a proporção de testes positivos entre os que realmente possui a doença é igual a proporção de testes positivos entre aqueles que não possui a doença, resultado em um linha diagonal (Figura 11.b).

Muitos estudos são descritos que o *cutoff* a ser escolhido é aquele mais próximo da reta que passa pelos pontos (0;1) e (1;0); no entanto, não existe razão prática ou teórica, devendo ser desconsiderada[18]. A escolha do ponto de corte cabe ao pesquisador escolher, levando em consideração a sensibilidade e especificidade de cada ponto, e priorizando o que é "menos ruim" na prática: classificar uma pessoa saudável como doente (falso positivo) ou uma pessoa doente como saudável (falso negativo). Caso o pesquisador opte pela primeira situação, deve priorizar a maximização da especificidade e, no segundo caso, deve priorizar a maximização da sensibilidade.

Uma medida proveniente da curva ROC é a área sob a curva ROC, que pode

ser interpretada como a probabilidade de uma pessoa escolhida aleatoriamente com a doença ter um valor no teste diagnóstico maior que o cutoff adotado do que uma pessoa escolhida aleatoriamente sem a doença[16]. A área sob a curva ROC é utilizada para mesurar o desempenho de um teste diagnóstico, assim como para a comparação do desempenho entre diferentes testes. Uma área sob a curva ROC igual a 0,5 (Figura 11.b) significaria que o teste não possui discriminação (seria equivalente a utilizar uma moeda para classificar se uma pessoa está doente ou não). Já para uma área igual a 1 (Figura 11.a) resultaria em uma discriminação perfeita.

2.2.5 Introdução à Análise de Sobrevivência

Existe a situação em que o interesse não é apenas estudar a ocorrência do desfecho (sim e não), mas sim o tempo até a ocorrência desse desfecho. Dessa forma, a utilização do tempo não é apenas para delimitar o período de exposição, mas sim parte integrada do desfecho. Quando isso ocorre, estudamos os casos, utilizamos técnicas e análise de sobrevivência.

Na análise de sobrevivência, definimos três componentes importantes: o tempo de seguimento, o evento e a censura.

- Tempo de seguimento: intervalo de tempo observado do início do estudo até a ocorrência do evento ou o final do acompanhamento.
- Evento: característica que se quer observar, normalmente indesejado (por exemplo, morte).
- Censura: como geralmente são longos os estudos de análise de sobrevivência, nem todos os indivíduos experimentam o evento; neste caso, classificamos como censurados. Estes indivíduos contribuem com uma informação incompleta, pois não se sabe realmente qual o tempo de sobrevivência até o evento.

Assim, podemos estimar a funções de sobrevivência e de risco.

- Função de sobrevivência: é definida como a probabilidade de um indivíduo não vir a experimentar o evento de interesse até um determinado tempo t, ou seja,

$$S(t) = P(T \geq t)$$

- Função de risco: referente a probabilidade de um indivíduo vir a experimentar o evento no tempo t_2, dado que ele não tenha experimentado no tempo t_1, é dada por .

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t \mid T \geq t)}{\Delta t}$$

Uma das possíveis formas de estimar a sobrevivência (e consequentemente a função de risco) é o estimador não-paramétrico de Kaplan-Meier[19]. Considere em um estudo 'n' indivíduos, em que os tempos em que ocorreram os eventos são ordenados de forma crescente, ou seja,

$$t_1 \leq t_2 \leq t_3 \leq \ldots \leq t_k$$

(considerando que tenha ocorrido o evento em 'k' tempos distintos). Dessa forma, a função de sobrevivência e de risco utilizando o estimador de Kaplan-Meier é dada por:

$$\hat{S}(t) = \prod_{i;t_i<t} \frac{n_i - d_i}{n_i} \qquad \hat{\lambda}(t) = \frac{1}{u}\left(1 - \frac{n_i - d_i}{n_i}\right)$$

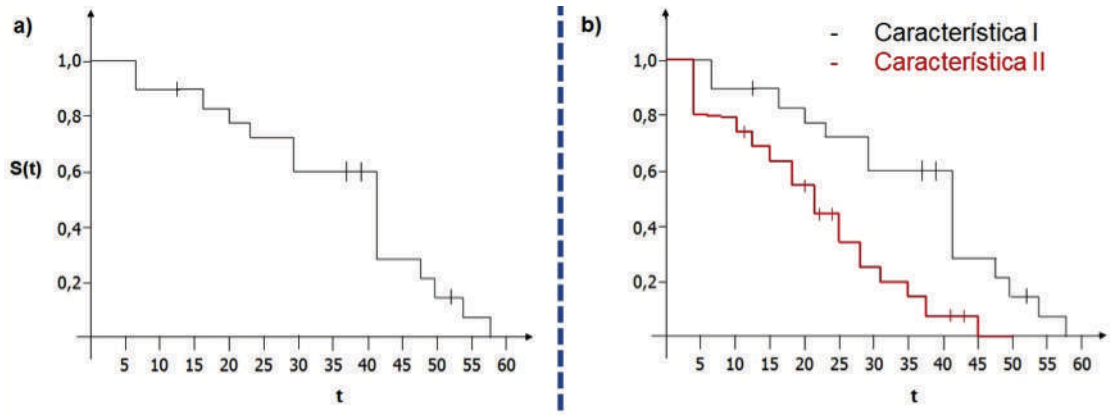


Figura 12. Representação teórica da curva de sobrevivência estimada pelo método de Kaplan-Meier: a) Para uma característica; b) para duas características

Sendo que t_i é o tempo (em que ocorreu o evento) distinto e ordenado, com i=1,...,k, n_i é o número de indivíduos que não experimentaram o evento e não foram censurados até o tempo imediatamente anterior a t_i, d_i representa o número de indivíduos que sofreram o evento no tempo t_i e o u o intervalo de tempo [t, t+u].

No gráfico de Kaplan-Meier (Figura 12), o eixo x refere-se ao tempo analisado, e no eixo y a estimativa da sobrevivência. Cada queda representa a ocorrência de pelo menos um evento e cada traço vertical, que cruza a curva, representa que naquele momento ocorreu pelo menos uma censura.

A interpretação consiste em verificar para cada tempo (eixo x) qual o ponto correspondente da sobrevivência (eixo y). A Figura 12.a (representação teórica de uma única característica), para o tempo 10, a sobrevivência correspondente é de aproximadamente de 0,9. A Figura 12.b é a representação teórica da sobrevivência de duas características (por exemplo, sexo masculino e feminino), a sobrevivência para a característica I e II no tempo 10 é aproximadamente 0,9 e 0,8 respectivamente. Já para o tempo 55, é 0,1 e 0,0, respectivamente. Observa-se que em todo tempo de acompanhamento, a sobrevivência da característica II é sempre menor que a sobrevivência da característica I. Essa diferença na sobrevivência indica se uma característica é fator de pior prognóstico ou não. Então, quanto maior for a diferença na estimativa da sobrevivência, maior são as evidencias de que uma característica possui pior prognóstico do que a outra. O teste de *log-rank*[20] é uma possibilidade de verificar se essa diferença é estatisticamente significante.

Nos trabalhos científicos, tempo, evento e censura devem ser corretamente descritos para que o leitor possa interpretar corretamente os resultados. Em oncologia são dados nomes específicos para a sobrevivência, considerando a combinação destes três elementos – por exemplo, a Sobrevivência Global, Sobrevivência Livre de Evento, entre outros. Porém, *Punt et al.*[21] publicaram uma revisão de literatura identificando os principais desfechos em estudos de análise de sobrevivência em Câncer de Cólon e mostraram que, apesar de nomear as sobrevivências com o mesmo nome, não existe uma padronização na definição do evento e censura. Entre outros achados, a revisão descreve que em uma amostra de 44 artigos que referiam a sobrevivência livre de doença: 13 (26,6%)

artigos definiam a recorrência, segundo tumor primário e morte como eventos; 10 (22,7%) artigos definiam recorrência e morte como evento; 4 (9,1%) definiam apenas recorrência como evento; e 17 (38,6%) artigos não traziam a definição do evento em seus estudos. Ou seja, apesar de atribuírem os mesmos nomes para a sobrevivência, muitos estudos utilizam eventos diferentes, tornando sua comparação inadequada. Assim, finalizam o estudo indicando uma padronização para a definição dos eventos e censuras, descritas a seguir:

Sobrevivência Livre de Doença *(Disease-Free Survival)*

- **Evento**: recorrência loco-regional, metástase à distância, segundo tumor primário (do mesmo câncer), segundo tumor primário (de outro câncer), morte pelo mesmo câncer, morte por outro câncer, morte não relacionada com câncer e morte relacionada ao tratamento.
- **Censura**: perda de seguimento.

Sobrevivência Livre de Recaída (*Relapse-Free Survival)*

- **Evento:** recorrência loco-regional, metástase à distância, morte pelo mesmo câncer, morte por outro câncer, morte não relacionada com câncer e morte relacionada ao tratamento.
- **Censura**: perda de seguimento.

Tempo até a Recorrência (*Time to Recurrence*)

- **Evento:** recorrência loco-regional, metástase à distância, morte pelo mesmo câncer.
- **Censura:** morte por outro câncer, morte não relacionada com câncer, morte relacionada ao tratamento e perda de seguimento.

Tempo para a Falha do Tratamento (*Time to Treatment Failure*)

- **Evento:** recorrência loco-regional, metástase à distância, segundo tumor primário (do mesmo câncer), segundo tumor primário (de outro câncer), morte pelo mesmo câncer, morte por outro câncer e morte relacionada ao tratamento.
- **Censura**: morte não relacionada com câncer e perda de seguimento.

Sobrevivência Específica do Câncer (*Cancer Specific Survival*)

- **Evento:** morte pelo mesmo câncer.
- **Censura**: morte por outro câncer, morte não relacionada com câncer e morte relacionada ao tratamento e perda de seguimento.

Sobrevivência Global *(Overall Survival)*

- **Evento:** morte pelo mesmo câncer, morte por outro câncer, morte não relacionada com câncer e morte relacionada ao tratamento.
- **Censura:** perda de seguimento.

2.2.6 Exemplos

Exemplo I. Médicos Ingleses [22-25]

Estudo realizado tendo como população-alvo médicos ingleses. O objetivo do estudo era relacionar o consumo de tabaco com a ocorrência de doenças e óbitos em longo prazo. Em 1951 foram enviados questionários com perguntas sobre hábitos de tabacos inicialmente para 34.440

Tabela 8. Tabela de contingência (2x2) apresentando a relação observada entre Fumante (exposição) e ocorrência de Câncer de Pulmão (desfecho), valores modificados

Fumante	***Câncer de Pulmão***		***Total***
	Com Doença	**Sem Doença**	
Sim	133	102.467	102.600
Não	3	42.797	42.800
Total	136	145.264	145.400

médicos da *British Medical Association*, sendo a resposta deste questionário a data de início do acompanhamento do médico. Posteriormente, foi feito o seguimento com 13, 20, 40 e 50 anos de acompanhamento e novas inclusões. Os hábitos de fumo foram relacionados com os óbitos e suas causas (entre elas, câncer).

Trata-se de um estudo do tipo coorte, sendo que a exposição era o hábito de fumar (Sim ou Não) e o principal desfecho o óbito.

Suponha, agora, que estejamos interessados no desfecho "*ocorrência de câncer de pulmão*", assim, observamos que quem fuma e não fuma (incialmente todos sem câncer) e após determinado tempo, verificamos a ocorrência de câncer de pulmão e expressamos os resultados na Tabela 8 (valores modificados a fim de exemplificação).

Por se tratar de um estudo de coorte, podemos então calcular a incidência e o risco relativo.

Incidência de Câncer de Pulmão entre os fumantes: 133/102.600=0,0012963

Incidência de Câncer de Pulmão entre os Não fumantes: 3/42.800=0,0000701

Risco Relativo:[133(42,800)]/ [3(102,600)]=18,49

O risco relativo indica qual o risco de a característica de exposição apresentar o desfecho quando comparado ao grupo não exposto. Assim, podemos inferir que o fumante tinha 18, 49 vezes o risco de desenvolver câncer de pulmão do que os não fumantes, caracterizando o ato de fumar como fator de risco para câncer de pulmão.

Exemplo II. Fotografia Digital no Diagnóstico de Câncer de Pele [26,27]

O objetivo do estudo foi avaliar a acurácia da fotografia digital no auxílio ao diagnóstico do câncer de pele em uma amostra de pacientes brasileiros. Para isso, um médico, por meio da unidade móvel

Tabela 9. Concordância entre os observadores na avaliação da lesão

	Kappa (IC 95%)*	
	Observador 1	Observador 2
Médico UM	0,76 (0,72 – 0,81)	0,84 (0,80 – 0,88)
Observador 1	----------	0,77 (0,72 – 0,81)
** Intervalo de confiança de 95% para o coeficiente Kappa*		

Tabela 10. Distribuição das lesões conforme avaliadores pela biópsia

		Resultado da Biópsia	
Médico	***Avaliação Clínica***	Maligno (n)	Benigno (n)
Médico UM	Benigno	---	---
	Maligno	364	52
Observador 1	Benigno	39	20
	Maligno	325	32
Observador 2	Benigno	14	13
	Maligno	350	39

(UM) de prevenção, foi até cidades com deficiência no serviço de saúde e avaliou 2.592 pacientes com lesões de pele, e desses identificou por meio do exame clínico que 416 pacientes têm lesão maligna. O médico da UM fotografou todas as lesões malignas e fotografou 438 lesões (com um sorteio aleatório) que ele tinha classificado como benigna e enviou as fotografias para dois observadores (médicos experientes). Esses observadores avaliaram de forma independente as fotografias, classificando cada uma em benigno ou maligno. Por questões éticas, foi realizada a biópsia apenas nas lesões em que o médico da UM classificou como maligna no exame clínico. O resultado da biópsia foi considerado o padrão-ouro.

O primeiro objetivo foi comparar os resultados entre os observadores, como trata-se de uma escala categórica dicotômica (maligna ou benigna) foi utilizado o coeficiente de concordância Kappa (Tabela 9).

Como podemos observar, a reprodutibilidade foi adequada, sendo a menor reprodutibilidade entre o Médico da UM com o Observador 1, de 0,76, um coeficiente que indica concordância grande.

Considerando o resultado da biópsia como padrão-ouro, podemos verificar a precisão da avaliação clínica dos observadores 1 e 2 (Tabela 10).

Assim, com os dados da Tabela 10 podemos calcular:

	Observador 1	Observador 2
Sensibilidade	89,3 (85,7-92,3)	96,2 (93,6-97,9)
Especificidade	38,5 (25,3-53,0)	25,0 (14,0-39,0)
Valor Preditivo Positivo	91,0 (87,6-93,8)	90,0 (86,6-92,8)
Valor Preditivo Negativo	33,9 (22,1-47,4)	48,2 (26,7-68,1)
Acurácia	85,3 (76,7-94,7)	87,3 (78,5-96,7)

Tabela 11. Área sob a curva ROC para os diferentes métodos de avaliação

		Área	***IC95%****
Etapa I	Observador 1	0,64	(0,515-0,697)
Etapa I	Observador 2	0,61	(0,549-0,728)
Etapa II	Observador 1	0,79	(0,697-0,901)
Etapa II	Observador 2	0,76	(0,670-0,858)
** Intervalo de confiança de 95% para área sob a curva ROC.*			

Perceba que a especificidade foi baixa, mas deve-se levar em consideração que o grupo aqui analisado foi triado pelo Médico da UM, sendo um grupo difícil de classificar o caso benigno. Provavelmente, se a realização da biópsia fosse feita nos casos benignos, o resultado teria sido melhor.

Em uma segunda etapa, repetiu-se novamente o estudo da mesma forma que o anteriormente descrito, porém com a inclusão de um questionário com informações sobre a lesão. O objetivo era verificar se o questionário melhoraria o acerto dos observadores 1 e 2. Para isso, foi calculado a área sobre a curva ROC, considerando a avaliação dos observadores e o resultado da biópsia (Tabela 11).

Podemos perceber que o questionário aumentou ligeiramente o poder de assertividade. Para o Observador 1, a área sob curva ROC foi de 0,64 para 0,79, e para o Observador 2 foi de 0,61 para 0,76.

Referências Bibliográficas

1. Hochman B, Nahas FX, Oliveira Filho RSd, Ferreira LM. Research designs. Acta Cirúrgica Brasileira. 2005;20:2-9.
2 .Mork J, Lie AK, Glattre E, Clark S, Hallmans G, Jellum E, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. New England Journal of Medicine. 2001;344(15):1125-31.
3. Ribeiro KB, Levi JE, Pawlita M, Koifman S, Matos E, Eluf-Neto J, et al. Low human papillomavirus prevalence in head and neck cancer: results from two large case–control studies in high-incidence regions. International journal of epidemiology. 2011;40(2):489-502.
4. Verónica R, López M, Levi JE, Eluf-neto J, Koifman RJ, Koifman S, et al. Human papillomavirus (HPV) 16 and the prognosis of head and neck cancer in a geographical region with a low prevalence of HPV infection. Cancer Causes & Control. 2014;25(4):461.
5. Cornfield J. A method of estimating comparative rates from clinical data. Applications to cancer of the lung, breast, and cervix. Journal of the National Cancer Institute. 1951;11(6):1269-75.
6. Fisher RA. Statistical methods for research workers: Genesis Publishing Pvt Ltd; 1925.
7. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. Educational and psychological measurement. 1960;20(1):37-46.
8. Lu L, Shara N. Reliability analysis: calculate and compare intra-class correlation coefficients (ICC) in SAS. Northeast SAS Users Group. 2007;14.
9. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. Statistical methods for rates and proportions: John Wiley & Sons; 2013.
10. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. biometrics. 1977:159-74.
11. Cohen J. Weighted kappa: Nominal scale agreement provision for scaled disagreement or partial credit. Psychological bulletin. 1968;70(4):213.
12. Richards BS, Sucato DJ, Konigsberg DE, Ouellet JA. Comparison of reliability between the Lenke and King classification systems for adolescent idiopathic scoliosis using radiographs that were not premeasured. Spine. 2003;28(11):1148-56.
13. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. BMJ: British Medical Journal. 1994;308(6943):1552.
14. Altman DG, Bland JM. Statistics Notes: Diagnostic tests 2: predictive values. Bmj. 1994;309(6947):102.
15. Linnet K, Brandt E. Assessing diagnostic tests once an optimal cutoff point has been selected. Clinical chemistry. 1986;32(7):1341-6.
16. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. BMJ: British Medical Journal. 1994;309(6948):188.
17. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. Clinical chemistry. 1993;39(4):561-77.
18. Martinez EZ, Louzada-Neto F, Pereira BdB. A curva ROC para testes diagnósticos. Cad saúde colet,(Rio J). 2003;11(1):7-31.
19. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. Journal of the American statistical association. 1958;53(282):457-81.
20. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. Cancer Chemother Rep. 1966;50:163-70.
21. Punt CJ, Buyse M, Köhne C-H, Hohenberger P, Labianca R, Schmoll HJ, et al. Endpoints in adjuvant treatment trials: a systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. Journal of the National Cancer Institute. 2007;99(13):998-1003.
22. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. Br med J. 1976;2(6051):1525-36.
23. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. Bmj. 2004;328(7455):1519.
24. Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. Bmj. 1994;309(6959):911-8.
25. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. Bmj. 1994;309(6959):901-11.
26. Vieira RA, Haikel RL, Syrjänen K, et al. Digital photography in skin cancer screening by mobi-

le units in remote areas of Brazil. BMC dermatology. 2014;14(1):19.
27. Silveira CEG, Vazquez FL, Evangelista AF, Silva TB, Barros LC, Fregnani JHT, et al. Correction, article no. 3671: Importance of the patient's clinical questionnaire for the diagnosis of skin cancer through teledermatology in remote areas of Brazil. Rural and remote health. 2017;17(2):4496.

Capítulo 2

2.3. Recomendações para o Rastreamento e Detecção Precoce do Câncer

René Aloisio da Costa Vieira

Jacó Saraiva de Castro Mattos

As agências nacionais, as sociedades de oncologia e as sociedades de especialidades regularmente emitem recomendações frente a realização de exames preventivos em determinadas faixas etárias, baseados em literatura atualizada. Ao se avaliar as recomendações deve-se considerar que as agências de Saúde Nacionais tendem a ser mais conservadoras, realizando as recomendações associadas a elevada evidência científica, visto tratarem populações. Por outro lado, recomendações a partir das especialidades médicas tendem a ser mais flexíveis, visto tratarem de indivíduos. Neste contexto procuramos selecionar as principais recomendações da *U. S. Preventive Services Task Force*, da *Canadian Task Force on Preventive Health Care*, da União Européia e do Instituto Nacional do Câncer do Brasil, que visam rastreamentos populacionais. Apresentamos, a seguir, as recomendações da *American Cancer Society* e das Sociedades Brasileiras de Especialidade, em que se observa mais liberdade nas recomendações.

O *U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)* constitui um painel de especialistas americanos em medicina baseada em evidência, com o objetivo de formular recomendações aos serviços de prevenção clínica. Esta considera cinco graus de recomendação (A, B, C, D ou I), sendo recomendados de maneira geral os graus A e B; o grau C deve ser utilizado em pacientes selecionados em função de características individuais; o grau D deve ser desencorajado; e o I em que os pacientes devem entender as incertezas acerca dos riscos e benefícios[1]. Descreveremos as principais recomendações da USPSTF relacionadas ao rastreamento do câncer (Tabela 1). Na página da internet da USPSTF, pode-se selecionar cada sítio específico, em que se observará a possibilidade de avaliar a íntegra do consenso, estudos correlatos publicados em um quadro sintético das recomendações.

Tabela 1. Síntese das recomendações da US Preventive Service Task Force.

Neoplasia	Evidência/ Recomendação
Colo uterino	A (2012) - Rastreamento em mulheres na faixa 21 a 65 anos com citologia oncótica.
	A- Teste do HPV associado a citologia (teste auxiliar) a cada 5 anos nas mulheres de 30 a 65 anos.
Colorretal	A (2016) - Teste de rastreamento [sangue oculto nas fezes (TSOF), teste imunoquímico (FIT) ou FIT-DNA ou visualização direta (sigmoidoscopia flexível, colonoscopia) ou testes moleculares] na faixa etária dos 50 aos 75 anos.
Pulmão	B (2013) - rastreamento anual com tomografia de baixa dose em adultos na faixa etária dos 55 aos 80 anos, em pessoas de alto risco (história de 30 pacotes/ano de cigarro e que continuam fumando ou que pararam de fumar até 15 anos).
Mama	B (2016) - Mamografia a mulheres na faixa dos 50 aos 74 anos, a cada 2 anos.
	C - Mamografia na faixa estaria dos 40 aos 49 anos deve ser individual.
Próstata	C (atualização de 2017) - A decisão sobre ser ou não submetido ao rastreamento do câncer de próstata deve ser individual. Os médicos devem informar aos homens entre 55 e 69 anos sobre os potenciais benefícios e danos de antígeno prostático específico (PSA) com base em rastreio para câncer de próstata.
	D (recomendação prévia de 2012) - Idade de 55 a 69 anos: o rastreamento oferece um pequeno benefício na redução de morte por câncer, porém observa-se taxas de falso-positivo, sobrediagnóstico e hipertratamento. A redução da mortalidade em 10 a 14 anos é muito pequena, mesmo em homens na faixa etária dos 55 aos 69 anos.
Tireoide	D (2017) - Inadequada acurácia do exame clínico ou ultrassonografia da tireoide desestimula seu uso em assintomáticos.
Pele	I (2016) - Exame clínico das lesões, baseado no ABCDE.
Oral	I (2013) - Avaliação clínica da cavidade oral em adultos com idade superior aos 18 anos.

A *Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)* foi estabelecida pela Agência de Saúde Pública do Canadá visando o desenvolvimento de práticas clínicas relacionadas a prevenção de cuidados da Saúde, sendo as recomendações relacionadas ao rastreamento do câncer sintetizadas na Tabela 2[3].

A União Européia, por meio da *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, produziu um manual com os princípios de boas práticas no diagnóstico precoce do câncer[4], visando normatizar os programas de rastreamento populacionais a serem implementados nos 28 países da União Européia (Tabela 3). Apresenta indicadores relacionados a cobertura populacional, testes diagnósticos aceitáveis, taxas de detecção e valores preditivos dos exames, relacionados ao câncer de mama[5], colo uterino[6] e colorretal[7].

Informações sucintas relacionadas as considerações sobre rastreamento pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos podem ser vistas no PDQ® (*Physician Data Query*)[8] e também encontram sintetizadas na Tabela 4.

O Ministério da Saúde Brasileiro foca ações relacionadas ao diagnóstico precoce do câncer de colo uterino e do câncer de mama. Em relação a outros tipos de tumores, como o de pele e o de próstata, o mesmo coloca orientações. A Tabela 5 mostra as principais sugestões recomendadas.

Procuramos resumir as recomendações das Sociedades de Especialidade. *A American Cancer Society (ACS)* anualmente apresenta e reavalia as recomendações sugeridas para o rastreamento do câncer[9], sendo o resumo da última avaliação apresentado na Tabela 6. No Brasil, procuramos apresentar as recomendações das especialidades afins, sintetizadas na Tabela 7.

Os dados que dão suporte a estas recomendações e o uso das metodologias de rastreamento individual devem ser de conhecimento do clínico, do especialista e do oncologista, devendo ter informação das múltiplas condições que justificam os prós e contras relacionados ao rastreamento e diagnóstico precoce, fato que será discutido nos capítulos posteriores.

Tabela 2. Síntese das recomendações da Canadian Task Force on Peventive Health Care.

Neoplasia	Ano; Recomendação
Colo uterino	2013; 25 a 69 anos, rastreamento a cada 3 anos; ≥ 70 anos com rastreamento prévio adequado, pode-se parar o rastreamento.
Colorretal	2016; 50 a 74 anos, uso do TSOF a cada 2 anos ou retosigmoidioscopia flexível a cada 10 anos. Não uso da colonoscopia com o teste de rastreamento.
Pulmão	2016; 55 a 74 anos em fumantes pesados (30 pacotes/ano, por mais de 15 anos), tomografia de baixa dose anual. Raio-X não é recomendado.
Mama	2011; mamografia: 40 a 49 anos não é recomendado; 50 a 69 anos a cada 2 ou 3 anos; 70 a 74 anos a cada 2 ou 3 anos. Exame clínico da mama ou autoexame da mama: não é recomendado.
Próstata	2014; 55 a 69 anos, não uso do PSA como método de rastreamento populacional.

Tabela 3. Síntese das recomendações para o rastreamento do Câncer na União Europeia.

Neoplasia	Recomendação
Colo uterino	Citologia oncótica uterina na faixa dos 25 aos 65 anos, a cada 3 a 5 anos.
Colorretal	TSOF ou FIT na faixa dos 50 aos74 anos, a cada 2 anos.
Mama	Mamografia na faixa etária dos 50 aos 69 anos, a cada 2 anos.

Tabela 4. Síntese das evidências apontadas no PDQ®.

Neoplasia	Evidências
Colo uterino	O rastreamento com o exame de papanicolau deve ser realizado na faixa etária dos 21 aos 65 anos. O teste do HPV (papiloma virus humano) pode ser utilizado isoladamente nessa faixa etária. A associação dos dois testes a cada 5 anos, em mulheres com idade superior aos 30 anos, é mais efetiva que o papanicolau isolado.
Mama	O rastreamento com a mamografia é efetivo na faixa etária dos 40 aos 74 anos, associado a uma redução da mortalidade na ordem de 15% a 20%.
Colorretal	O rastreamento para o câncer colorretal reduz a mortalidade. O teste de sangue oculto nas fezes e a sigmoidoscopia foram avaliados em estudos clínicos randomizados.
Próstata	As evidências são insuficientes para determinarem o rastreamento para o câncer colorretal com PSA ou toque retal. Os testes levam ao diagnóstico precoce, porém o papel na mudança da história natural da doença é incerto.
Pulmão	Um estudo utilizando tomografia de baixa dose helicoidal evidenciou que em pacientes na faixa de 55 a 74 anos, que fumavam 30 ou mais pacotes de cigarro/ano, mostrou uma redução na mortalidade na ordem de 20%.
Pele	As evidências são insuficientes frente a utilização do exame clínico visual na redução da mortalidade do melanoma. O efeito da inspeção visual no não melanoma é incerto.

Tabela 5. Síntese das recomendações propostas pelo Ministério da Saúde do Brasil.

Neoplasia	Recomendação
Colo uterino	Rastreamento organizado para mulheres na faixa dos 25 aos 65 anos, por meio do papanicolau, a cada 3 anos, após dois exames normais consecutivos com intervalo de um ano.
Mama	Mamografia bienal a ser aplicada na faixa etária dos 50 aos 69 anos. O autoexame ou exame clínico das mamas não devem ser metodologias de rastreio.
Colorretal	≥ 50 anos, pesquisa anual de TSOF. Na presença de resultado positivo encaminhar para consulta especializada.
Próstata	Não se deve organizar programas de rastreamento para o câncer da próstata. Homens que demandam espontaneamente a realização de exames de rastreamento devem ser informados por seus médicos sobre os riscos e benefícios associados a esta prática.

Tabela 6. Síntese das recomendações da ACS, 2017.

Neoplasia	Recomendação
Colo uterino	21 a 29 anos com papanicolau convencional ou base-líquida a cada 3 anos; 30 a 65 anos com papanicolau e teste do HPV a cada 5 anos, ou papanicolau a cada 3 anos.
Mama	Mamografia: 45 a 54 anos, anual; ≥ 55 anos bienal, até expectativa de vida ≥ 10 anos; 40 a 44 anos devem-se ter a oportunidade de realização anual.
Colorretal	≥ 50 anos. Teste de sangue oculto (TSOF) ou teste imunoquímico (FIT), anualmente, em que se achado positivo, recomenda-se a colonoscopia. Teste de DNA nas fezes a cada 3 anos. Sigmoidoscopia rígida a cada 5 anos, sozinho ou associado ao TSOF ou FIT. Enema opaco a cada 5 anos. Colonoscopia a cada 10 anos. CT colonografia a cada 5 anos.
Endométrio	Na menopausa as mulheres devem ser informadas dos sintomas relacionadas ao câncer de endométrio.
Pulmão	Fumantes pesados na faixa dos 55 aos74 anos. Tomografia helicoidal de baixa-dose.
Próstata	≥ 50 anos. Antígeno Prostático Específico (PSA) com ou sem exame de toque retal, a homens com expectativa de 10 anos de vida.

Tabela 7. Síntese das recomendações de especialidades médica no Brasil.

Neoplasia	Recomendação
Colo uterino	Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (2011): o exame de papanicolau deve ser realizado a cada três anos, após dois exames negativos com intervalo anual. O início deve ser aos 25 anos, com idade limite de 64 anos, quando após essa idade as mulheres tiverem pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos.
Mama	Sociedade Brasileira de Mastologia (consenso 2008): recomenda o uso da mamografia a partir dos 40 anos, a qual pode ser anual ou bienal. Sugere-se anual na faixa dos 40 aos 49 anos. O autoexame ou o exame clínico das mamas pode ser utilizado como estratégia de autoconhecimento da mulher, devendo estar associados à mamografia.
Colorretal	Sociedade Brasileira de Coloproctologia: indivíduos de baixo risco, a partir de 50 anos, devem realizar anualmente pesquisa de sangue oculto nas fezes e retossigmoidoscopia a cada cinco anos. A partir dos 60 anos, realizar colonoscopia ou enema opaco a cada 10 anos.
Próstata	Sociedade Brasileira de Urologia (2017): homens a partir de 50 anos devem conversar com seus urologistas sobre os exames de detecção precoce do câncer de próstata e que homens com fatores de risco para o câncer de próstata na família, negros e obesos devem fazer essa consulta aos 45 anos.

Referências Bibliográficas

1. Preventive Service Task Force. Grade definitions 2017 [cited 2017 17/06/2017]. Available from: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/grade-definitions - grade-definitions-after-july-2012.
2. U.S. Preventive Service Task Force. Recomendations for Primary Care Practice 2017 [cited 2017 17/06/2017]. Available from: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/recommendations.
3. Guidelines Ottawa, Ontario, Canada: Canadian Task Force on Preventive Health Care; 2017. Available from: http://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/.
4. International Agency for Research on Cancer. Cancer Screening in the European Union. Report on the implementation of the Concils Recomendation on cancer screening. Lyon, France: IARC; 2017.
5. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2008;19(4):614-22.
6. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21(3):448-58.
7. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working G, von Karsa L, Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. Endoscopy. 2013;45(1):51-9.
8. National Cancer Institute. PDQ® Cancer Information Summaries: Screening/Detection (Testing for Cancer) 2017 [cited 2017 04/07/2017]. Available from: https://www.cancer.gov/publications/pdq/information-summaries/screening.
9. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2017: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. CA: a cancer journal for clinicians. 2017;67(2):100-21.

Seção II
Rastreamento Populacional com Nível de Evidência Elevado

3 Câncer de Colo Uterino
3.1 Rastreamento Populacional para o Câncer de Colo Uterino
3.2 Exames Diagnósticos

4 Câncer de Mama
4.1 Rastreamento para o Câncer de Mama
4.2 Exames Diagnósticos
4.2.1 Sistema Birads
4.2.2 Orientação Diagnóstica
4.3 Aspectos Radiológicos Específicos da Imagem no Rastreamento
4.3.1 Qualidade da Mamografia
4.3.2 Discordância Clínico-Radiológica
4.4. Outros Procedimentos Radiológicos
4.4.1 Procedimentos Diagnósticos
4.4.2 Novas Tecnologias
4.5. Risco Aumentado de Câncer de Mama
4.6 Câncer de Mama Hereditário
4.7 Controle de Qualidade no Rastreamento Mamográfico

5 Câncer do Cólon e Reto

Capítulo 3

Câncer de Colo Uterino

Capítulo 3

3.1. Rastreamento do Câncer do Colo Uterino

José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani

Adhemar Longatto-Filho

1.Introdução

Estima-se que no mundo haja cerca de 440 milhões de indivíduos com a infecção genital pelo papilomavírus humano (HPV, do inglês, human papillomavirus), dos quais quase 290 milhões são mulheres[1]. O pico de incidência da infecção ocorre entre os 20 e 25 anos de idade, seguido por um declínio que atinge um platô por volta dos 35 anos. Um segundo pico de incidência volta a ocorrer ao redor dos 45 e 50 anos[2,3]. A cada ano, o vírus é responsável por cerca de 630 mil novos casos de câncer na região anogenital e vias aéreas superiores. Desses, o câncer de colo do útero é o mais incidente, correspondendo a quase 85% de todos os tumores induzidos pelo HPV[4,5].

O HPV pertence à família Papillomaviridae, constituída por mais de 200 genotipos de vírus, do quais pelo menos 40 causam infecção genital[3]. São compostos por um capsídeo não envelopado de aproximadamente 50nm de diâmetro e que engloba uma fita dupla e circular de DNA (ácido desoxirribonucleico)[5,6]. São classificados filogeneticamente em cinco gêneros (Alfa, Beta, Gama, Mu e Nu), sendo cada tipo adaptado a um epitélio específico. O gênero Alfa é de interesse particular ao ser humano por causar diversas doenças, entre elas o câncer[5].

O HPV é classificado em baixo ou alto risco segundo o seu potencial carcinogênico[6]. A monografia da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) classificou pelo menos 12 tipos de HPV como carcinogênicos para os seres humanos (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59)[7], estando implicados no aparecimento do câncer do colo do útero (fração atribuível: 100%), ânus (88%), vagina e vulva (41%), pênis (51%), orofaringe (31%) e cavidade oral e laringe (2.4%)[5]. Alguns estudos já implicaram o HPV a outros tipos de tumores, como o câncer de esôfago[8], pulmão[9] e pele[10], embora tal associação ainda seja mal compreendida. A prevalência de infecção pelos tipos on-

cogênicos (Alfa) na população geral é de aproximadamente 12%, variando consideravelmente conforme a população[5]. Os tipos 16 e 18 são os mais importantes do ponto de vista oncológico, sendo encontrados, respectivamente, em 60% e 20% dos carcinomas espinocelulares do colo do útero, e igualmente implicados no adenocarcinoma do colo do útero em 35% das vezes[6]. O grupo considerado de baixo risco é formado por vírus associados ao aparecimento de condições não oncológicas, como os condilomas e a papilomatose respiratória (HPV tipos 6 e 11)[6], embora possa estar implicado, em raras vezes, com o aparecimento de neoplasias malignas[11,12].

1.1. História Natural da Infecção pelo HPV e do Câncer do Colo do Útero

Estima-se que 80% das mulheres sexualmente ativas terão infecção pelo HPV em algum momento de suas vidas[6]. A trasmissão do HPV faz-se pelo contato sexual e também por transmissão materno fetal (gestacional, intra e periparto). Admite-se que o vírus possa, raramente, ser transmitido por fômites (toalhas, vasos sanitários, roupas, etc.) e também por instrumentos ginecológicos. Desta forma, mulheres e crianças sem atividade sexual também podem desenvolver a infecção. Novas infecções pelo HPV são rapidamente disseminadas pelo contato sexual, haja vista que o vírus apresenta alta taxa de transmissibilidade. Uma mesma pessoa pode se infectar por mais de um tipo de HPV ao longo da vida, porque a resposta imune natural é variável, fraca e vírus-específica[5,13].

A maioria das infecções pelo HPV é assintomática. Podem apresentar-se na forma de lesões exofíticas (condilomas acuminados) ou ainda na forma subclínica, vísivel apenas com a ajuda de lentes e após a aplicação de ácido acético ou iodo. Mesmo que não haja qualquer manifestação clínica, ainda assim o vírus pode ser detectado por meio de técnicas biomoleculares[5,13-15].

Descrevem-se três fases no processo de infecção pelo HPV: a inoculação, o período de incubação e fase de resposta imune. Na fase de inoculação, o vírus penetra o epitélio através de pequenos traumatismos e, após atravessar a membrana das células da camada basal do epitélio, o genoma do vírus é transportado para o núcleo das células epiteliais, onde ocorre o processo de tradução e transcrição. As proteínas codificadas, além de modificarem a função da célula, também controlam a expressão dos genes virais. Sabe-se que a transmissão do HPV através do contato com o condiloma depende do estado imunitário, da carga viral e do tempo de exposição. Contudo, a infectividade das lesões intraepiteliais microscópicas produzidas pelo HPV é incerta[5,6,15].

O período de incubação, fase em que ainda não há manifestações clínicas ou subclínicas da infecção, varia de duas semanas até muitos meses para o desenvolvimento do condiloma acuminado. Para as lesões intraepiteliais (manifestação subclínica), desconhece-se o período de incubação. Contudo, a infecção pelo HPV pode permancecer quiescente por muitos anos, até mesmo décadas, antes de se manifestar. A recidiva das lesões pelo HPV está mais provavelmente relacionada à ativação de reservatórios quiescentes do vírus por questões imunológicas do que à reinfecção pelo parceiro[13]. Isso explica o segundo pico de incidência do HPV por volta dos 50 anos, a partir de quando pode haver declínio nos controles imunológicos[5].

A fase de resposta inicia-se rapidamente, sendo mediada, sobretudo, por res-

posta imune celular[5,6]. A resposta humoral natural é fraca e, em geral, não produz anticorpos neutralizantes porque o vírus não tem atividade citolítica, não causa morte celular, não produz viremia e não induz processo inflamatório local[5,16]. A resposta imune pode eliminar por completo o vírus (clareamento viral) ou mantê-lo na forma quiescente no tecido (latência). O clareamento viral acontece, na maioria das vezes, entre 6 a 12 meses, com tempo mediano de 8 meses. Em geral, 70% das mulheres não têm mais a infecção após 12 meses e em mais de 90% daz vezes, o vírus não é detectável após 5 a 7 anos[3,5]. A persistência da infecção é incomum após dois anos. Contudo, em uma minoria de casos, a infecção persistente induz o aparecimento de alterações celulares[5,6].

As alterações celulares induzidas pelo HPV iniciam-se nas camadas mais profundas do epitélio do colo do útero, condição esta classificada como neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grau 1 ou lesão intraepitelial de baixo grau. Mais da metade destas lesões regride espontaneamente em alguns meses, mas a persistência da infecção pelo HPV pode se estender às camadas mais superficiais do epitélio, caracterizando o desenvolvimento das lesões intraepiteliais de alto grau. Estas correspodem as NICs graus 2 e 3. Estima-se que haja um período de 10 a 20 anos de história natural desde a infecção pelo HPV até o aparecimento do câncer invasivo do colo do útero, o que torna esta doença passível de prevenção através de um sistema de rastreamento bem estruturado[17].

O estudo clássico de Ostor[18] demonstrou taxas de progressão e regressão diferentes segundo a gravidade da NIC, o que depende do clareamento ou da persistência da infecção pelo HPV. A tabela 1 reproduz os resultados do estudo de Ostor, que mostrou taxas de regressão gradualmente menores conforme a gravidade da lesão, sendo respectivamente 57%, 43% e 32% para NIC 1, 2 e 3. As respectivas taxas de progressão para carcinoma invasor descritas por Ostor foram respectivamente 1%, 5% e > 12%.

Em uma revisão sistemática, *Insinga et al.*l[19] calcularam a probabilidade anual de progressão de NIC 1 para NIC 2 (13,6% ao ano); de NIC 2 para NIC 3 (14,0% ao ano); e de NIC 3 para carcinoma invasor localizado (4,1% ao ano). Os autores também calcularam as probabilidades de regressão de NIC 3 para NIC 2 (3,0% ao ano); de NIC 2 para NIC 1 (13,3% ao ano); e regressão completa de NIC 1 (32,9% ao ano). A tabela 2 resume os resultados do estudo de Insinga et al. Três grupos de cofatores podem colaborar com a persistência e a progressão da doença no colo do útero. No primeiro grupo, encontram-se as características genéticas do próprio HPV. A infecção pelo HPV-16, por exemplo, tem maior chance de persistir e desenvolver lesões precursoras do que a infecção provocada por outros tipos de HPV oncogênicos. No segundo grupo de cofatores,

Tabela 1 – Distribuição percentual das neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) de acordo com o desfecho observado ao longo do tempo (regressão, persistência e progressão de doença).

NIC	***Regressão***	***Persistência***	***Progressão para CIN***	***Progressão para carcinoma invasor***
NIC 1	57%	32%	11%	1%
NIC 2	43%	35%	22%	5%
NIC 3	32%	56%	-	> 12%

Tabela 2 – Probabilidades anuais de progressão ou regressão das neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC), de acordo com o tipo de alteração induzida por HPV-16/18.

Desfecho	***Modificação***	***% ao ano***
Progressão	NIC 1 para NIC 2	13,6%
	NIC 2 para NIC 3	14,0%
	NIC 3 para carcinoma invasor (local)	4,1%
Regressão	NIC 3 para NIC 2	3,0%
	NIC 2 para NIC 1	13,3%
	Regressão completa de NIC 1	32,9%

encontram-se aqueles relacionados ao hospedeiro, como por exemplo, a competência do sistema imune. Sabe-se que pacientes imunocomprometidos, por exemplo pelo HIV, têm risco aumentado para persistência da infecção e aparecimento de lesões precursoras e câncer invasor. A incidência de câncer anogenital é aumentada em indivíduos imunocomprometidos em relação à população normal. Alguns estudos também indicam que determinados polimorfismos estariam associados à infecção persistente do HPV e progressão de doença. Por fim, no terceiro grupo, encontram-se os cofatores relacionados com os hábitos e histórico pessoal, como o consumo de tabaco, múltiplos parceiros sexuais, multiparidade, antecedente de doença sexualmente transmissível, uso prolongado de contraceptivos, entre outros[3,5,6].

O carcinoma invasor do colo do útero ocorre quando as células neoplásicas do epitélio conseguem romper a lâmina basal e chegam ao estroma cervical. Nesta fase, a doença cresce e, ao extrapolar os limites do colo do útero, invade estruturas adjacentes como vagina, paramétrios, ureteres, bexiga urinária e reto. A infiltração dos capilares linfáticos e sanguíneos permite a disseminação das células neoplásicas para os linfonodos regionais e para órgãos distantes como pulmão, fígado, ossos e cérebro. A sobrevida está diretamente relacionada com a extensão da doença, sendo tanto menor quanto pior o estadiamento, variando desde aproximadamente 95% em 5 anos nos estádios mais iniciais (doença invasora microscópica local) até cerca de 10%, quando já existe metástase à distância[20]. As neoplasias intraepiteliais cervicais e o câncer do colo do útero em paciente imunocomprometido têm curso da doença mais acelerado, conferindo pior prognóstico[21,22].

2. Detecção Precoce do Câncer do Colo do Útero

O câncer do colo do útero é a doença induzida pelo HPV de maior importância em termos de saúde pública mundial, correspondendo ao quarto câncer mais comum entre as mulheres no mundo[4]. Anualmente, são registrados quase meio milhão de casos novos e 270 mil óbitos pela doença[4]. Estima-se que até o ano de 2030 o número de casos de câncer do colo do útero no mundo aumente em quase 50%[23].

O rastreamento para a detecção de lesões precursoras do câncer de colo do útero é o mais bem sucedido programa entre todos para a detecção precoce de neoplasias. Atende adequadamente os critérios definidos pela Organização Mundial da Saúde para o delineamento de um

programa de rastreamento[24], sobretudo em relação aos seguintes itens: 1) O câncer do colo do útero é um problema de saúde pública, com história clínica e estágio pré-clínico (assintomático) bem conhecidos durante a qual a doença pode ser diagnosticada e tratada; 2) Há uma faixa-etária alvo bem definida na população para o rastreamento; 3) O benefício da detecção e do tratamento precoce com o rastreamento é maior do que se o câncer invasor fosse tratado no momento do diagnóstico; 4) Os testes usados no rastreamento são apropriados (simples, acurados, reprodutíveis, seguros e com pontos de corte definidos) e bem aceitos pela população. Hoje há evidências robustas que estratégias de rastreamento são eficazes em reduzir a incidência e a mortalidade da doença[5,15,25].

Em relação à organização do sistema para o rastreamento do câncer do colo do útero, há duas formas distintas: um organizado e outro oportunístico. O rastreamento organizado é delineado para alcançar o maior número possível de mulheres que estão sob risco para a doença, sendo planejado para a esfera regional ou nacional. Um sistema organizado de rastreamento deve especificar a população alvo, o intervalo para o rastreamento, a meta para a cobertura de rastreamento, o tipo de exame ou teste, as estratégias para assegurar que um resultado alterado ou suspeito seja informado à paciente, os mecanismos para encaminhar as mulheres para diagnóstico e tratamento, as recomendações para o tratamento e os indicadores para a monitoração e avaliação do programa de rastreamento[17,26]. Quando o rastreamento é organizado há um sistema de informática de convite das mulheres para a realização do exame de citologia cervical ou de exames complementares, o controle é realizado periodicamente, com ampla cobertura e com critérios rígidos de qualidade[26]. No sistema oportunístico o rastreamento ocorre quando a mulher procura um serviço médico por qualquer razão e o exame é realizado por recomendação de terceiros (por exemplo, orientação médica) ou por vontade própria. Não há um sistema de convite a estas mulheres[16,26]. O sistema organizado de rastreamento tem melhor custo-efetividade que o sistema oportunístico, por despender mais eficazmente os recursos financeiros disponíveis e garantir que um número maior de mulheres será beneficiado[25]. Entretanto, ambos os sistemas de rastreamento podem falhar em virtude de má qualidade de exames de rastreio, baixa cobertura de rastreamento na população de risco, realização de rastreamento redundante em população de baixo risco e grande perda no seguimento das mulheres[17].

No rastreamento do câncer do colo do útero, independentemente do modelo de organização (oportunístico ou organizado), três aspectos são relevantes no delineamento do programa: a faixa-etária alvo, a periodicidade do rastreamento e os testes utilizados para rastrear as lesões precursoras do câncer do colo do útero[27]. Esses três aspectos variam consideravelmente conforme o país e a região do mundo, dependendo dos recursos financeiros e da infraestrutura existente. A quadro 1 resume os programas de rastreamento do câncer do colo do útero em diferentes países.

2.1. Faixa-Etária Alvo

Acerca da faixa-etária alvo, o câncer invasor do colo é raro abaixo dos 25 anos e, quando ocorre, em boa parte das vezes, o tumor encontra-se em estádio inicial ao diagnóstico (estádio I)[27,29]. Segundo os dados do Registro Hospitalar de Câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo (RHC-FOSP), no período de 2002 a 2016 foram registrados pouco mais de 19 mil casos de carcinoma invasor do colo do útero

Quadro 1 – Descrição dos programas de rastreamento do câncer do colo do útero em diversos países. (*) Canadá: 1) No geral, não há um sistema de convite ativo para o rastreamento, mas isso pode variar conforme a região; 2) Há projetos demonstrativos acerca do uso do teste do HPV como ferramenta de rastreamento; 3) O intervalo de rastreio varia conforme a região: Manitoba, Ontario, Québec, Nova Scotia: a cada 3 anos (21- 65/69 anos). Prince Edward: a cada 2 anos (21-65 anos). Outras regiões: a cada 2-3 anos (21-70 anos) depois de 3 testes negativos consecutivos anuais.

País	***Idade alvo (anos)***	***Organização do rastreamento***	***Principal teste de rastreamento***	***Intervalo do rastreamento (anos)***
África do Sul	A partir dos 30	Oportunístico	Citologia	10
Alemanha	A partir dos 21	Oportunístico	Citologia	1
Angola	-	Oportunístico	VIA	-
Arábia Saudita	21 – 65 (casadas)	Oportunístico	Citologia	3
Argentina	30 – 64	Organizado	Citologia / HPV	3
Austrália	18 – 69	Organizado	Citologia / HPV	2 (citologia), 5 (HPV)
Áustria	A partir dos 19	Oportunístico	Citologia	1
Bélgica	25 – 64	Oportunístico	Citologia	3
Bolívia	25 – 64	Oportunístico	Citologia / VIA	3
Brasil	25 – 64	Oportunístico	Citologia	3
Cabo verde	20 – 49	Oportunístico	Citologia / VIA	-
Canadá(*)	25 – 69(*)	Oportunístico(*)	Citologia / HPV(*)	2 ou 3(*)
Chile	25 – 64	Oportunístico	Citologia	3
China	30 – 59	Oportunístico	Citologia / VIA	3
Colômbia	25 – 69	Oportunístico	Cito / VIA / HPV	3 (cito), 3 (VIA), 5 (HPV)
Coréia do Norte	30 – 60	Oportunístico	Citologia	1
Coréia do Sul	A partir dos 31	Oportunístico	Citologia	2
Costa Rica	A partir dos 21	Oportunístico	Citologia	1
Cuba	25 – 64	Oportunístico	Citologia	3
Dinamarca	23 – 65	Organizado	Citologia	3 (23-49 anos), 5 (50-65 anos)
Emirados Árabes	30 – 64	Oportunístico	Citologia	3
Estados Unidos	21 – 65	Oportunístico	Citologia / HPV	3 (citologia), 5 (HPV)
Filipinas	25 – 55	Oportunístico	VIA	5 - 7
Finlândia	30 – 60	Organizado	Citologia	5
França	25 – 65	Organizado	Citologia	3
Grécia	A partir dos 21	Oportunístico	Citologia	1
Guatemala	25 – 54	Oportunístico	Citologia/VIA	3
Holanda	30 – 60	Organizado	Citologia / HPV	5
Hungria	25 – 65	Organizado	Citologia	3
Índia	35 – 64	Oportunístico	Cito / VIA / HPV	3
Irlanda	25 – 60	Organizado	Citologia	3 (25-44 anos), 5 (45-60 anos)
Islândia	20 – 69	Organizado	Citologia	2 (20-39 anos), 4 (40-69 anos)
Itália	25 – 64	Organizado	Citologia / HPV	3 (citologia), 5 (HPV)
Japão	A partir dos 21	Organizado	Citologia	2
Luxemburgo	A partir dos 16	Oportunístico	Citologia	1
Marrocos	30 – 50	Oportunístico	VIA	3

México	25 – 64	Oportunístico	Citologia / HPV	3
Moçambique	30 – 55	Oportunístico	VIA	-
Nigéria	30 – 50	Oportunístico	VIA (piloto)	-
Noruega	25 – 69	Organizado	Citologia	3
Nova Zelândia	20 – 70	Organizado	Citologia / HPV	3 (citologia), 5 (HPV)
Peru	30 – 49	Oportunístico	Citologia / VIA	3
Portugal	25 – 64	Organizado	Citologia	3
Reino Unido	25 – 64	Organizado	Citologia / HPV	3 (25-49 anos), 5 (50-64 anos)
República Checa	25 – 64	Oportunístico	Citologia	1
Ruanda	35 – 45	Oportunístico	HPV / VIA	7
Rússia	A partir dos 19	Oportunístico	Citologia	1
Singapura	25 – 69	Oportunístico	Citologia	3
Suécia	23 – 60	Organizado	Citologia	3 (23-50 anos), 5 (50-60 anos)
Suíça	A partir dos 16	Oportunístico	Citologia	3
Uruguai	21 – 69	Oportunístico	Citologia	3
Venezuela	25 – 64	Oportunístico	Citologia	3
Zâmbia	25 – 49	Oportunístico	VIA	3 - 5
Zimbábue	25 – 59	Oportunístico	VIA	3

(estádios I a IV) no Estado de São Paulo, dos quais 0,1% em mulheres com menos de 20 anos e 1,0%, com idade entre 20 e 24 anos (tabela 3)[30]. Dos tumores que acometeram mulheres com menos de 25 anos, quase metade encontrava-se no estádio I. Desta forma, o câncer do colo do útero abaixo dos 25 anos é infrequente e representa uma pequena parcela do total de casos.

Além deste aspecto, é alta a incidência de infecção pelo HPV em mulheres mais novas e o consequente aparecimento de alterações no colo do útero, incluindo NICs[5]. Como um considerável número dessas mulheres terá infecção transiente e com resolução espontânea da NIC, procedimentos excisionais no colo de mulheres mais jovens está associada ao aumento significativo das morbidades obstétrica e neonatal (parto prematuro)[27,31].

Entende-se, portanto, que o rastreamento do câncer do colo do útero realizado em mulheres abaixo dos 25 anos pode aumentar o número de colposcopias, de biópsias desnecessárias e de procedimentos excisionais que não têm impacto significativo na incidência e na mortalidade da doença na população. Apesar desses aspectos, há diretrizes de certos países que iniciam o rastreamento abaixo dos 25 anos, como nos Estados Unidos, Austrália, Nova Zelândia, Alemanha, entre outros (veja quadro 1)[28].

Sobre a idade limite para encerrar o rastreamento, os dados publicados não são claros e a escolha da idade final tem variado conforme o país. De acordo com a literatura, as mulheres que têm citologia cervical negativa em exame realizado entre os 50 e 64 anos apresentam diminuição no risco de aparecimento de carcinoma invasor do colo por volta de 80% no restante da vida[27]. Isso porque a zona de transformação em mulheres mais velhas é menor e, portanto, essa seria menos vulnerável à infecção pelo HPV, além de ser rara a situação de infecção persistente do vírus em mulheres com mais de 65 anos[32]. À despeito dessa concepção, os dados do RHC-FOSP apontam que 22% dos carcinomas do colo

Tabela 3 – Distribuição de casos de carcinoma do colo do útero (CID C53) de acordo com a idade e o estadiamento (TNM), no período de 2000 a 2016, no Estado de São Paulo.

Idade (anos)	***Estadiamento (TNM)***				***Total***	
	I	***II***	***III***	***IV***		
< 15	0	0	2	0	2	(0,01%)
15 - 19	12	3	5	2	22	(0,1%)
20 - 24	84	36	56	15	191	(1,0%)
25 - 29	347	116	161	68	692	(3,6%)
30 - 34	632	256	351	121	1.360	(7,1%)
35 - 39	778	403	474	152	1.807	(9,4%)
40 - 44	807	491	608	193	2.099	(11,0%)
45 - 49	725	540	759	300	2.324	(12,1%)
50 - 54	622	573	816	321	2.332	(12,2%)
55 - 59	525	592	766	312	2.195	(11,5%)
60 - 64	438	514	644	241	1.837	(9,6%)
65 - 69	354	411	579	213	1.557	(8,1%)
70 - 74	231	333	457	178	1.199	(6,3%)
75 +	277	385	632	220	1.514	(7,9%)
Total	5.832	4.653	6.310	2.336	19.131	(100,0%)

útero (estádios I a IV) no Estado de São Paulo incidem em mulheres com mais de 65 anos (tabela 3), dos quais 20% encontram-se em estádio inicial I ao diagnóstico[30]. Vale a pena destacar que, nas atuais diretrizes brasileiras, a idade limite de rastreamento é 64 anos[27], o que equivale dizer que aproximadamente uma em cada cinco mulheres com câncer de colo do útero no Estado de São Paulo tem idade maior que o limite da faixa-etária alvo estabelecido pelas diretrizes brasileiras.

2.2. Periodicidade do Rastreamento:

Um único exame de rastreamento realizado ao longo da vida da mulher, sobretudo entre 30 e 49 anos, é capaz de trazer redução significativa no risco de morte pelo câncer do colo do útero[33,34].

Sabe-se que a repetição periódica do rastreamento tem efeito sinérgico no rastreamento do câncer do colo do útero. Um estudo clássico da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) calculou a redução da taxa cumulativa de câncer do colo do útero de acordo com a faixa-etária alvo e a frequência de realização de citologia cervical. A redução estimada na taxa cumulativa foi tanto maior quanto mais curto foi a periodicidade do teste de rastreamento e quanto mais longo foi o tempo de rastreamento. A tabela 4 resume os resultados deste estudo, mostrando a redução das taxas cumulativas de câncer do colo do útero de acordo com diversas faixas-etárias alvo e a periodicidade do exame de citologia cervical. O estudo sugeriu que o rastreamento citológico realizado na faixa-etária dos 25 aos 64 anos, com periodicidade a cada três anos, parece representar o melhor balanço para assegurar redução na incidência cumulativa do câncer do colo do útero.

Boa parte dos países que adotam a citologia cervical como ferramenta de ras-

treamento recomenda a repetição do exame a cada 1 a 3 anos (tabela 3). Ao se considerar o rastreamento realizado por meio do teste do HPV, costuma-se usar um intervalo de tempo maior entre os exames (em geral, 5 anos), visto que a incidência cumulativa de lesões precursoras no colo do útero é menor quando o teste de HPV é negativo em comparação à citologia negativa[5,15].

2.3. Testes utilizados no Rastreamento Câncer do Colo do Útero:

Os testes podem ser didaticamente divididos em três modalidades: os morfológicos (citologia convencional e citologia em base líquida), os visuais (inspeção visual com ácido acético – VIA; inspeção visual com lugol – VILI) e os moleculares (testes para a detecção do DNA ou RNA do HPV). Os métodos moleculares caracteristicamente apresentam maior sensibilidade para detectar lesões precursoras que os métodos morfológicos e os visuais[5].

2.3.1. Citologia Cervical (exame de Papanicolaou)

Embora a eficácia do rastreamento citológico nunca tenha sido demonstrada por meio de ensaio randomizado específico, as evidências de sua eficácia vêm do mundo real, sobretudo das nações que conseguiram implantar um sistema organizado de rastreio ou, mesmo quando oportunístico, envidaram grandes esforços para promover a detecção precoce da doença[25]. Isso aconteceu de forma efetiva a partir década de 60 nos países nórdicos, Estados Unidos e Canadá, e mais tardiamente no Reino Unido, no final da década de 80. Com isso, observou-se redução expressiva da incidência e da mortalidade pelo câncer do colo do útero nessas nações. Por outro lado, nos países em desenvolvimento, o declínio da mortalidade da doença deu-se de forma bem menos evidente por causa da baixa cobertura do rastreio, da limitada qualidade do exame citológico e a dificuldade de acesso aos serviços de saúde para o tratamento das lesões precursoras e do câncer do colo do útero[25,36,37]

Um programa de rastreamento baseado em citologia pode falhar porque há uma complexa e variada cadeia de profissionais e eventos envolvidos. Uma equipe que não esteja treinada e que não realize todas as etapas com qualidade e eficiência dificilmente terá sucesso. Assim, o rastreio citológico bem sucedido depende de: 1) Treinamento adequado dos profissionais envolvidos em toda a cadeia do processo, a saber: agentes comunitários, coletador da citologia, citotécnico, citopatologista, colposcopista, ginecologista, entre outros; 2)

Tabela 4 – Redução na taxa cumulativa de câncer do colo do útero de acordo o intervalo do rastreamento citológico.

Faixa-etária alvo considerada no rastreamento	***Redução na taxa cumulativa de câncer do colo do útero***		
	Intervalo:	***Intervalo***	***Intervalo***
a cada 1 ano	a cada 1 ano	a cada 3 anos	a cada 5 anos
20 – 64 anos	93,3%	91,2%	83,8%
25 – 64 anos	-	89,7%	81,7%
35 – 64 anos	-	77,5%	69,5%
Fonte: modificado de "Iarc Working Group on Evaluation of Cervical Cancer Screening Programmes"[35]			

Serviço eficiente de transporte do material coletado até o laboratório de citopatologia; 3) Laboratório de citopatologia comprometido com altos padrões de qualidade e eficiência; 4) Controle de qualidade da leitura das lâminas de citologia e biópsias do colo do útero; e 5) Mecanismos que assegurem que a mulher tenha acesso ao resultado do exame de citologia e fácil acesso ao sistema de saúde para realizar a colposcopia e biópsia[25].

Em que pese a citologia cervical apresentar alta especificidade na detecção das neoplasias intraepiteliais cervicais de alto grau (em torno de 90%), ela se caracteriza por ter baixa sensibilidade (em torno de 60-75%)[38-41], o que se traduz em taxas expressivas de exames falsos negativos. Contudo, como o intervalo de tempo transcorrido entre a infecção pelo HPV e a progressão de NIC até o carcinoma invasor é relativamente longo (entre 5 a 10 anos), a baixa sensibilidade é compensada com a repetição periódica do exame de citologia.

Em relação ao tipo de exame citológico, há dois métodos distintos: a citologia convencional e a em base líquida[42]. No primeiro método, o material coletado do colo é espalhado diretamente na superfície da lâmina, sendo fixado com álcool. Na citologia em base líquida, o material coletado é conservado em um recipiente contendo álcool (a base de etanol ou de metanol), sendo este encaminhado ao laboratório para preparo automatizado ou semi-automatizado. Acreditava-se que a citologia em base líquida era superior à convencional para a detecção de neoplasias intraepiteliais de alto grau. Contudo, a metanálise publicada por *Arbyn et al*.[43] mostrou que ambas citologias são equivalentes em termos de sensibilidade e especificidade para detecção de lesões precursoras do câncer do colo do útero. A despeito das acurácias serem equivalentes, há diversas vantagens do uso da citologia em base líquida, a saber: 1) A coleta é mais uniforme, com aproveitamento teórico de 100% da amostra; 2) A fixação do material é imediata em meio líquido (preserva-se a morfologia celular e remove-se o artefato por ressecamento); 3) Há melhor distribuição das células nas lâminas de leitura; 4) As células podem ser conservadas em temperatura ambiente por semanas; 5) Tem melhor reprodutibilidade; 6) Redução do tempo de leitura da lâmina (menor área para avaliação); 7) Ausência ou menor quantidade de fatores de obscurecimento; 8) Redução da porcentagem de exames considerados como inadequados; 9) Permite realizar exames complementares tais como testes moleculares e imunocitoquímicos; 10) Possibilidade de realizar leitura assistida por computador (redução da fadiga do citotécnico); 11) Aumento da produtividade em virtude da automação; 12) Curva de aprendizado relativamente curta para o citotécnico[25,42,45]. Contudo, a maior limitação deste tipo de citologia é o maior custo financeiro relacionado com os insumos e os equipamentos[25].

O quadro 2 resume as vantagens e as limitações do uso do exame citológico em um programa de rastreamento. Em virtude das limitações apontadas, a implantação de um sistema de rastreamento do câncer do colo do útero baseado em citologia cervical não é factível em países com recursos limitados ou com dificuldade de organização do sistema de saúde[34].

2.3.2. Inspeção Visual com Ácido Acético

A inspeção visual com ácido acético (*VIA, do inglês, visual inspection with acetic acid*) compreende a observação a olho nu do colo do útero após um a dois minutos da aplicação do ácido em uma concentração baixa (3 -5%) na sua superfície[45]. O teste é considerado positivo quando há o aparecimento lento de uma

Quadro 2 – Características do rastreamento realizado por meio de citologia cervical.

Vantagens	***Limitações***
• Coleta e processamento são simples • Experiência de uso há décadas • Alta especificidade • Eficaz quando inserido em um sistema organizado e em países com recursos financeiros • Baixo custo	• Método não adequado para países com recursos financeiros limitados • Baixa sensibilidade • Alta taxa de exames falsos negativos • Não é bem aceito em diversas culturas (constrangimento) • Exige treinamento longo dos profissionais envolvidos • Requer profissionais especializados • O exame citológico alterado exige uma segunda visita para colposcopia • Exige boa qualificação dos laboratórios de citopatologia • Envolve múltiplas etapas que podem falhar sequencialmente

Quadro 3 – Características do rastreamento realizado por meio de inspeção visual com ácido acético (VIA).

Vantagens	***Limitações***
• Viável em países com recursos limitados • Permite estratégia de uma única visita • Curva de aprendizado rápida (4 a 10 dias) • Ampla disponibilidade do ácido acético (vinagre) • Resultado imediato • Requer infraestrutura mínima	• Interpretação subjetiva • Acurácia ruim em mulheres mais velhas (menopausa) • Baixa reprodutibilidade • Baixa especificidade • Alta taxa de exame falso positivo • Excesso de tratamento • Falta de padronização para controle de qualidade • Falso negativo pode levar a atraso no diagnóstico e tratamento

área branca, bem delimitada, no colo do útero, podendo representar diagnóstico de neoplasia intraepitelial de alto grau ou, até mesmo, carcinoma invasor assintomático. A maior vantagem da VIA é que se trata de um método de rastreio em tempo real, sendo possível realizar a complementação diagnóstica ou terapêutica na mesma visita[25].

As taxas de sensibilidade e de especificidade da VIA para detectar neoplasias intraepiteliais de alto grau são, respectivamente, 50% e 85%[46]. Os estudos que avaliaram simultaneamente a acurácia da VIA e da citologia cervical em uma mesma população mostraram desempenhos similares entre os dois métodos, em alguns deles com desempenho até melhor [25]. O uso de sistemas de magnificação de imagem não modifica a acurácia da VIA [47,48].

A eficácia da VIA como ferramenta de rastreamento já foi comprovada por meio de ensaios randomizados realizados em diversos países da África sub-saariana, Índia e Tailândia. Nesses estudos, ao usar a estratégia de uma única visita para rastrear e tratar, observou-se significativa redução das taxas de mortalidade pelo câncer do colo do útero na ordem de 30% ao se utilizar a VIA como ferramenta de rastreamento[46]. O quadro 3 resume as vantagens e as limitações da VIA em um programa de rastreamento.

2.3.3 Inspeção Visual com Iodo (Lugol)

A inspeção visual com iodo (*VILI, do inglês, visual inspection with Lugol's iodine*) compreende a observação a olho nu da superfície do colo do útero imediatamente após a aplicação de solução com iodo (lugol). Após este procedimento, o colo usualmente fica tingido por uma coloração castanho-escuro e as áreas com neoplasia intraepitelial cervical aparecem em destaque, mais claras, com tonalidade amarelada[45]. Este tingimento do colo persiste por algumas horas, o que representa uma limitação do método, haja vista que, por um período de tempo após a aplicação do lugol, não é possível refazer a VILI ou complementar o exame com a VIA[49]Tradicionalmente, a VILI não tem sido indicada como método isolado de rastreamento, sendo uma ferramenta útil após a VIA, sobretudo quando há dificuldade de interpretação do resultado deste exame em mulheres na pós-menopausa[49]. As vantagens e limitações da VIA descritas no quadro 3 são aplicáveis também a VILI.

Há número limitado de estudos que avaliaram a VILI como método de rastreamento, em geral, em desenhos observacionais transversais na América Latina, Índia e África. A sensibilidade e a especificidade da VILI para detectar lesões de alto grau são comparáveis às da VIA e da citologia cervical[49]. Em recente metanálise que envolveu 23 estudos e pouco mais de 100 mil mulheres, *Catarino et al*.[50] avaliaram quatro diferentes estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero por método visual: VIA, VILI, co-teste (VIA+VILI) e VIA seguido por triagem com VILI (nos casos positivos pela VIA). Os autores verificaram que a VILI foi 11% mais sensível (incremento relativo) que a VIA para detectar lesões de alto grau, não sendo menos específica. Quando a VILI foi utilizada como exame de triagem após a positividade da VIA, notou-se incremento relativo discreto da especificidade (4%), sem modificar a sensibilidade. O uso conjunto de VIA+VILI (co-teste) promoveu incremento relativo de 14% na sensibilidade em comparação à VIA, mas à custa de perda relativa de 4% na especificidade.

2.3.4.Teste para Detecção do HPV

Como a infecção pelo HPV tem alta

incidência em mulheres jovens e a maioria delas tem infecção transiente e com resolução espontânea de NIC, o uso do teste do HPV abaixo dos 30 anos é contraindicado como método de rastreamento[27,31].

Atualmente há cerca de duzentos testes de HPV comercialmente disponíveis no mercado mundial. De forma geral, estes testes podem ser resumidos em três categorias, segundo o alvo de detecção: DNA do vírus, RNA mensageiro do vírus ou proteína viral[51,52]. De 2010 a 2015 houve aumento significativo do número de testes disponíveis no mercado, saltando de 90 para 193 testes, o que percentualmente representa um aumento de 175%[51]. Contudo, três quartos dos testes disponíveis no mercado não têm qualquer publicação em jornais científicos com critérios rigorosos para publicação e apenas uma pequena quantidade de testes tem documentado o desempenho clínico[15]. Em comparação com a citologia e os métodos visuais (VIA e VILI), o teste molecular para detecção de HPV (DNA ou RNA) é o que apresenta a maior sensibilidade para diagnóstico de neoplasias intraepiteliais cervicais[5]. O quadro 4 traz a comparação entre as características do teste do DNA-HPV e da citologia cervical (convencional e em base líquida).

O teste do HPV pode ser usado de duas maneiras dentro de um programa de detecção precoce do câncer do colo do útero: como exame de rastreio (de forma isolada ou combinada com a citologia cervical) ou como ferramenta de triagem após um exame de citologia cervical positiva[5].

Como método de rastreamento primário, diversos estudos randomizados e de coorte demonstraram menor incidência cumulativa de lesões precursoras do câncer do colo do útero no grupo de mulheres rastreadas com o teste do HPV em comparação com aquelas rastreadas com citologia cervical[15]. *Ronco et al*.[54] revisaram os resultados de quatro grande estudos randomizados realizados na Europa (*Swedescreen, Suécia; POBASCAM, Holanda; ARTISTIC, Inglaterra; e NTCC, Itália*) que compararam o rastreamento primário realizado com o teste do HPV (grupo experimental) e a citologia cervical (grupo convencional). No total, foram recrutadas pouco mais de 176 mil mulheres com idade variando entre 20 e 64 anos. Após dois anos e meio de seguimento, a taxa de detecção de carcinoma invasor do colo do útero foi significativamente menor no grupo rastreado com o teste do HPV, observando-se redução do risco em 55%. A taxa cumulativa de carcinoma invasor aos 5,5 anos foi 8,7 / 100 mil versus 36 / 100 mil, respectivamente nos grupos experimental e controle. *Sankaranarayana et al*., em um estudo randomizado realizado na Índia, observaram que uma única rodada de rastreamento primário realizado com o teste de HPV foi capaz reduzir a incidência de carcinoma invasor do colo do útero avançado e a mortalidade pela doença em 53% e 48%, respectivamente [33].

Em relação ao uso simultâneo do teste do HPV e a citologia cervical como estratégia de rastreamento primário (co-teste), sabe-se que o risco de desenvolvimento de câncer do colo do útero nos 10 anos seguintes é muito reduzido quando ambos os exames são negativos[25,55]. Entretanto, o co-teste no rastreamento produz ganho pequeno na sensibilidade à custa de redução significativa da especificidade e maior gasto financeiro[5,15,56].

O teste do HPV (DNA e RNA) também pode ser empregado como método de triagem após um exame de citologia cervical duvidoso como, por exemplo, ASC-US e LSIL, havendo evidência suficiente de que triagem realizada com o teste do HPV é mais acurada do que repetir a citologia após algum tempo[15].

Um aspecto atraente do rastreamen-

Quadro 4 – Comparação das características da citologia (convencional e em base líquida) e o teste do DNA – HPV.

Critério	***Citologia convencional***	***Citologia em base líquida***	***Teste do DNA - HPV***
Qualidade da amostra coletada	Muito dependente	Dependente	Menos dependente
Uso da amostra	Uma única vez	Mais de uma vez	Mais de uma vez
Análise	Subjetiva	Subjetiva	Objetiva
Controle de qualidade	Segunda leitura	Segunda leitura	Repetição do exame
Treinamento	1 – 2 anos	1 – 2 anos	Algumas semanas
Automação	Não	Sim	Sim
Exames por pessoa / semana	250 exames	350 exames	600 ou mais
Custo	Baixo	Alto	Alto
Reprodutibilidade	Muito variável	Muito variável	Alta
Sensibilidade	50 – 70 %	50 – 70 %	> 90 %
Valor preditivo negativo	< 50 %	< 50 %	> 95 %

to molecular é a possibilidade de verificar a presença do HPV em material vaginal coletado pela própria mulher (autocoleta), seja por lavado ou por esfregaço realizado com escova ou *swab*[57]. A estratégia de autocoleta representa oportunidade valiosa para a inclusão de mulheres refratárias ou excluídas do programa de rastreamento por causa de barreiras financeiras, geográficas, culturais, sociais ou pessoais[57,58]. Embora a estratégia da autocoleta tenha boa aceitação pelas mulheres[59,60], há algumas limitações. O material da autocoleta não é adequado ao exame citológico do colo do útero, haja vista que grande parte da celularidade é oriunda da vagina. Por isso, o material obtido da autocoleta deve ser destinado apenas à análise molecular (como o teste do HPV), que exige investimento e infraestrutura adequados. Adiciona-se também o fato do teste do HPV ter menor acurácia em diagnosticar lesões precursoras em material de autocoleta da vagina em comparação a amostras obtidas diretamente do colo do útero. Além dos aspectos apontados, é motivo de debate a melhor forma de conservar e de transportar o material da autocoleta para o laboratório. A despeito de haver recipientes apropriados para a conservação de células, a maioria contém substâncias tóxicas que, se ingeridas acidentalmente, podem trazer graves problemas à saúde da mulher. Tal aspecto limitaria o uso de tais recipientes em ambiente doméstico[59]. Por isso, novas formas de conservação e de transporte a seco têm sido pesquisadas[61,63].

Mais recentemente, a urina tem despertado interesse como possível material de coleta para o rastreamento de lesões precursoras no colo do útero. O racional para o uso da urina baseia-se na exfoliação natural do epitélio da vagina e do colo do útero, que se acumula na forma de muco e debris nos pequenos lábios e em torno do óstio uretral. O jato de urina lavaria este muco e debris rico em células, permitindo a identificação do HPV de alto risco[58]. Trata-se de método de autocoleta atraente como estratégia de rastreamento, sobretudo pela facilidade de obtenção de material biológico e o baixo custo envolvido na co-

leta em si. Uma recente metanálise concluiu que o teste do HPV na urina tem boa acurácia para a detecção do HPV no colo do útero[64].

O teste do HPV pode ser usado de duas maneiras dentro de um programa de detecção precoce do câncer do colo do útero: como exame de rastreio (de forma isolada ou combinada com a citologia cervical) ou como ferramenta de triagem após um exame de citologia cervical positiva[5].

Como método de rastreamento primário, diversos estudos randomizados e de coorte demonstraram menor incidência cumulativa de lesões precursoras do câncer do colo do útero no grupo de mulheres rastreadas com o teste do HPV em comparação com aquelas rastreadas com citologia cervical[15]. *Ronco et al*.[54] revisaram os resultados de quatro grande estudos randomizados realizados na Europa (*Swedescreen, Suécia; POBASCAM, Holanda; ARTISTIC, Inglaterra; e NTCC, Itália*) que compararam o rastreamento primário realizado com o teste do HPV (grupo experimental) e a citologia cervical (grupo convencional). No total, foram recrutadas pouco mais de 176 mil mulheres com idade variando entre 20 e 64 anos. Após dois anos e meio de seguimento, a taxa de detecção de carcinoma invasor do colo do útero foi significativamente menor no grupo rastreado com o teste do HPV, observando-se redução do risco em 55%. A taxa cumulativa de carcinoma invasor aos 5,5 anos foi 8,7 / 100 mil versus 36 / 100 mil, respectivamente nos grupos experimental e controle. Sankaranarayana et al., em um estudo randomizado realizado na Índia, observaram que uma única rodada de rastreamento primário realizado com o teste de HPV foi capaz reduzir a incidência de carcinoma invasor do colo do útero avançado e a mortalidade pela doença em 53% e 48%, respectivamente [33].

Em relação ao uso simultâneo do teste do HPV e a citologia cervical como estratégia de rastreamento primário (co-teste), sabe-se que o risco de desenvolvimento de câncer do colo do útero nos 10 anos seguintes é muito reduzido quando ambos os exames são negativos[25,35]. Entretanto, o co-teste no rastreamento produz ganho pequeno na sensibilidade à custa de redução significativa da especificidade e maior gasto financeiro[5,15,56].

O teste do HPV (DNA e RNA) também pode ser empregado como método de triagem após um exame de citologia cervical duvidoso como, por exemplo, ASC-US e LSIL, havendo evidência suficiente de que triagem realizada com o teste do HPV é mais acurada do que repetir a citologia após algum tempo[15].

Um aspecto atraente do rastreamento molecular é a possibilidade de verificar a presença do HPV em material vaginal coletado pela própria mulher (autocoleta), seja por lavado ou por esfregaço realizado com escova ou swab[57]. A estratégia de autocoleta representa oportunidade valiosa para a inclusão de mulheres refratárias ou excluídas do programa de rastreamento por causa de barreiras financeiras, geográficas, culturais, sociais ou pessoais[57,58]. Embora a estratégia da autocoleta tenha boa aceitação pelas mulheres[5960], há algumas limitações. O material da autocoleta não é adequado ao exame citológico do colo do útero, haja vista que grande parte da celularidade é oriunda da vagina. Por isso, o material obtido da autocoleta deve ser destinado apenas à análise molecular (como o teste do HPV), que exige investimento e infraestrutura adequados. Adiciona-se também o fato do teste do HPV ter menor acurácia em diagnosticar lesões precursoras em material de autocoleta da vagina em comparação a amostras obtidas diretamente do colo do útero. Além dos aspectos apontados, é motivo de debate a melhor forma de conservar e de transportar o material da autocoleta para o laboratório. A despeito de haver recipientes apropriados para a conservação de células, a maioria contém substâncias tóxicas que, se ingeridas acidentalmente, podem trazer graves problemas à saúde da mulher. Tal aspecto limitaria o uso

de tais recipientes em ambiente doméstico[59]. Por isso, novas formas de conservação e de transporte a seco têm sido pesquisadas[61,63].

Mais recentemente, a urina tem despertado interesse como possível material de coleta para o rastreamento de lesões precursoras no colo do útero. O racional para o uso da urina baseia-se na exfoliação natural do epitélio da vagina e do colo do útero, que se acumula na forma de muco e debris nos pequenos lábios e em torno do óstio uretral. O jato de urina lavaria este muco e debris rico em células, permitindo a identificação do HPV de alto risco[58]. Trata-se de método de autocoleta atraente como estratégia de rastreamento, sobretudo pela facilidade de obtenção de material biológico e o baixo custo envolvido na coleta em si. Uma recente metanálise concluiu que o teste do HPV na urina tem boa acurácia para a detecção do HPV no colo do útero[64].

O quadro 5 resume as vantagens e as limitações do rastreamento do câncer do colo do útero baseado no teste do HPV.

2.4. A Estratégia de "*Rastrear e Tratar*" (Organização Mundial da Saúde):

A prática padrão, após um teste de rastreamento positivo, é a realização de colposcopia e biópsia das áreas suspeitas no colo do útero. A conduta terapêutica é decidida após o resultado do exame anatomopatológico, podendo variar desde o simples acompanhamento clínico até a realização de procedimentos ablativos (crioterapia) ou excisionais (excisão com alça diatérmica e conização). Tal estratégia exige duas ou três visitas para que todo o processo seja concluído, desde o rastreio inicial até a realização do tratamento definitivo. Isso pode representar importante limitação ao programa de rastreamento, sobretudo em países com recursos limitados em que há dificuldade de acesso ao sistema de saúde e escassez de patologistas[25,65]. Na África oriental, por exemplo, há menos de um patologista para cada 100 mil habitantes, enquanto nos Estados Unidos este número é igual a 7[66].

Uma alternativa para esse problema é a uma estratégia denominada "rastrear e tratar", na qual a decisão terapêutica é baseada no resultado do teste primário de rastreamento, e não na confirmação histopatológica. O tratamento é realizado, idealmente, logo após o resultado positivo do teste de rastreamento[34]. A eficácia dessa estratégia já foi demonstrada em pelo menos dois estudos randomizados, um realizado na Índia[33] e outro na África do Sul[67].

Em 2013, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou as diretrizes para a estratégia de "rastrear e tratar"[68], cujo foco são os países com recursos humanos e financeiros limitados. Para os países que ainda não têm um programa de rastreamento e de tratamento implementados para o câncer

Quadro 5 – Características do rastreamento realizado por meio de teste do DNA-HPV.

Vantagens	*Limitações*
• Alta sensibilidade • Permite autocoleta • Alta aceitação entre as mulheres • Maior intervalo de rastreamento	• Processamento requer alto volume de testes • Baixa especificidade • Alta taxa de exame falso positivo • Resultado não é imediato • Requer infraestrutura laboratorial adequada • Mais caro que VIA e citologia

do colo do útero, esta diretriz pode auxiliar o gestor na tomada de decisão acerca da melhor estratégia a ser adotada. De acordo com as diretrizes da OMS, na estratégia de "*rastrear e tratar*", o rastreamento deve começar tão logo a mulher inicie sua atividade sexual ou tenha o diagnóstico de HIV. A crioterapia é o tratamento de escolha para as mulheres cujo rastreamento é positivo, sendo a excisão com alça diatérmica (*LEEP, do inglês, loop electrosurgical excision procedure*) a alternativa terapêutica quando a crioterapia não é possível ser realizada. A conização com bisturi frio (*CKC, do inglês, cone kife conization)* é contraindicada na estratégia de "*rastrear e tratar*" em virtude da complexidade e riscos envolvidos com o procedimento, sobretudo em um cenário com poucos recursos e pouca infraestrutura. Ainda, o teste de HPV é o método de escolha para o rastreamento nessa estratégia. Contudo, em locais com poucos recursos, onde não é possível o uso do teste, deve-se empregar a VIA[34]. A figura 1 resume a estratégia da "rastrear e tratar" proposta pela OMS.

2.5. Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero.

No Brasil, as atuais recomendações do Ministério da Saúde / Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o rastreamento do câncer do colo do útero estão resumidas no quadro 6 e detalhadas a seguir[27]:

1) A citologia cervical (exame citopatológico, teste de Papanicolaou) é o método de rastreamento do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras no Brasil.
2) O teste do DNA-HPV não é indicado para o rastreamento do câncer do colo do útero na atual realidade brasileira.
3) Os dois primeiros exames devem ser realizados com intervalo anual e, se ambos os resultados forem negativos, os próximos devem ser realizados a cada 3 anos.
4) O rastreamento deve ter inícios aos 25 anos de idade para as mulheres que

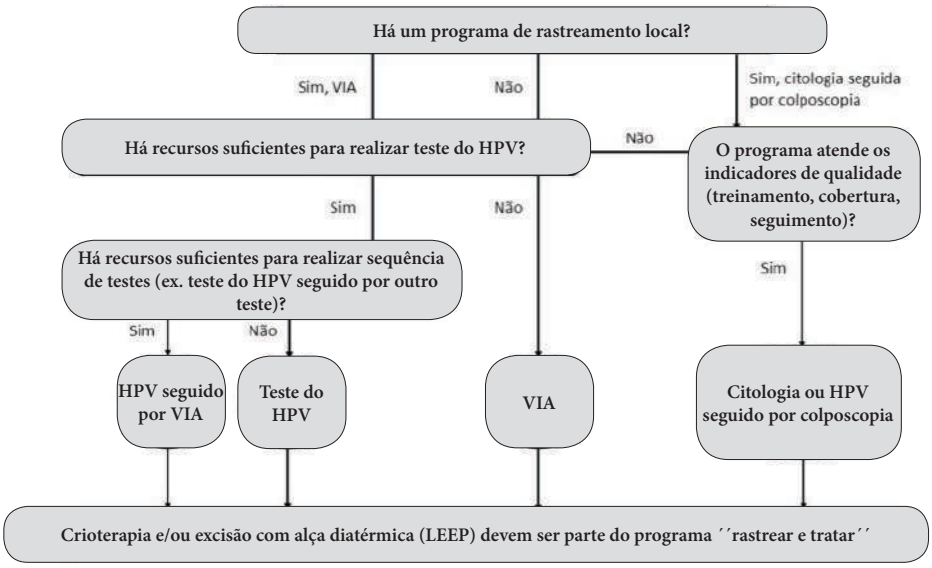


Figura 1 – Fluxo de decisão para a estratégia de "rastrear e tratar" preconizada pela Organização Mundial de Saúde[68]. Modificado de Santesso et al.[34]. Legenda: VIA (inspeção visual com ácido acético), HPV (teste do papilomavírus humano).

já tiveram ou têm atividade sexual. O rastreamento antes dos 25 anos não é indicado.

5) Os exames periódicos devem seguir até os 64 anos de idade e, nas mulheres sem história prévia de doença neoplásica pré-invasiva no colo do útero, interrompidos quando tiverem pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos.

6) Para mulheres com mais 64 anos de idade e que nunca se submeteram ao exame de citologia cervical, deve-se realizar dois exames com intervalo de um a três anos. Se ambos os exames forem negativos, essas mulheres podem ser dispensadas de exames adicionais.

7) O rastreamento em gestantes deve seguir as recomendações de periodicidade e faixa-etária como para as demais mulheres, devendo-se considerar a consulta pré-natal como oportunidade para o rastreio.

8) Mulheres na pós-menopausa devem ser rastreadas de acordo com as orientações para as demais mulheres.

9) Mulheres submetidas à histerectomia total por lesões benignas, sem história prévia de diagnóstico ou tratamento de lesões cervicais de alto grau, podem ser excluídas do rastreamento, desde que apresentem exames anteriores normais. Em caso de histerectomia por lesão precursora ou câncer do colo do útero, a mulher deverá ser acompanhada de acordo com a lesão tratada.

10) Mulheres sem história de atividade sexual não devem ser submetidas ao rastreamento do câncer do colo do útero.

11) O exame de citologia cervical deve ser realizado em mulheres com imunossupressão após o início da atividade sexual com intervalos semestrais no primeiro ano e, se normais, manter seguimento anual enquanto se mantiver o fator de imunossupressão.

12) Mulheres HIV positivas com contagem de linfócitos CD4+ abaixo de 200 células/mm3 precisam priorizar a correção dos níveis de CD4+ e, enquanto isso, devem manter o rastreamento citológico a cada seis meses.

Quadro 6 – Resumo das diretrizes para o rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil.

Condição	***Orientação***
Mulheres com 25–64 anos, que já tenham iniciado atividade sexual	Citologia a cada 3 anos (*1)
Mulheres < 25 anos	Rastreamento não indicado
Mulheres > 64 anos	Interromper rastreamento (*2)
Gestantes	Idem as demais mulheres (*3)
Pós-menopausa	Idem às demais mulheres
Antecedente de histerectomia	Rastreamento não indicado (*4)
Sem antecedente de relação sexual	Rastreamento não indicado (*4)
Imunossupressão	Citologia a cada 6 meses (*5)
HIV (com CD4+ < 200 cels./mm3)	Citologia a cada 6 meses

(*1) Após dois exames realizados com intervalo anual e, se ambos os resultados forem negativos, os próximos devem ser realizados a cada 3 anos.
(*2) Para mulheres com mais 64 anos que nunca se submeteram ao exame de citologia cervical, deve-se realizar dois exames com intervalo de um a três anos. Se ambos os exames forem negativos, são dispensadas de exames adicionais.
(*3) A consulta pré-natal deve ser considerada um oportunidade para o rastreamento.
(*4) Em caso de histerectomia por lesão precursora ou câncer do colo do útero, a mulher deverá ser acompanhada de acordo com a lesão tratada.
(*5) Citologia cervical deve ser realizada com intervalos semestrais no primeiro ano e, se normais, manter seguimento anual enquanto se mantiver o fator de imunossupressão.

Referências Bibliográficas

1. Malik H, Khan FH, Ahsan H. Human papillomavirus: current status and issues of vaccination. Archives of virology. 2014;159(2):199-205. Epub 2013/09/12.
2. Sankaranarayanan R, Qiao YL, Keita N. The next steps in cervical screening. Womens Health (Lond). 2015;11(2):201-12. Epub 2015/03/18.
3. Smith L, Angarone MP. Sexually Transmitted Infections. The Urologic clinics of North America. 2015;42(4):507-18. Epub 2015/10/18.
4. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2015;25(1):16-27. Epub 2015/12/17.
5. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjose S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. Nature reviews Disease primers. 2016;2:16086. Epub 2016/12/03.
6. Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. Seminars in cancer biology. 2014;26:13-21. Epub 2013/12/10.
7. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. Lancet Oncol. 2009;10(4):321-2. Epub 2009/04/08.
8. Li X, Gao C, Yang Y, Zhou F, Li M, Jin Q, et al. Systematic review with meta-analysis: the association between human papillomavirus infection and oesophageal cancer. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2014;39(3):270-81. Epub 2013/12/07.
9. Syrjanen K. Detection of human papillomavirus in lung cancer: systematic review and meta-analysis. Anticancer Res. 2012;32(8):3235-50. Epub 2012/07/31.
10. Green AC, Olsen CM. Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. The British journal of dermatology. 2017. Epub 2017/02/18.
11. de Oliveira CM, Aguiar LS, Genta ML, Alves VA, Levi JE. HPV-11 associated metastatic cervical cancer. Gynecologic oncology case reports. 2011;2(1):18-9. Epub 2011/01/01.
12. de Oliveira CM, Fregnani JH, Carvalho JP, Longatto-Filho A, Levi JE. Human papillomavirus genotypes distribution in 175 invasive cervical cancer cases from Brazil. BMC Cancer. 2013;13:357. Epub 2013/07/26.
13. Brasil. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
14. Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, et al. Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. Br J Cancer. 2013;108(4):908-13. Epub 2013/02/02.

15. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. Vaccine. 2013;31 Suppl 7:H1-31. Epub 2013/12/18.
16. WHO. Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals. Geneve: WHO Press; 2007. 43 p.
17. WHO. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. Geneve: WHO Press; 2006. 284 p.
18. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol. 1993;12(2):186-92. Epub 1993/04/01.
19. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. BMC infectious diseases. 2009;9:119. Epub 2009/07/31.
20. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2006;95 Suppl 1:S43-103. Epub 2006/12/13.
21. Nappi L, Carriero C, Bettocchi S, Herrero J, Vimercati A, Putignano G. Cervical squamous intraepithelial lesions of low-grade in HIV-infected women: recurrence, persistence, and progression, in treated and untreated women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005;121(2):226-32. Epub 2005/08/02.
22. Ferreira MP, Coghill AE, Chaves CB, Bergmann A, Thuler LC, Soares EA, et al. Outcomes of cervical cancer among HIV-infected and HIV-uninfected women treated at the Brazilian National Institute of Cancer. AIDS. 2017;31(4):523-31. Epub 2017/01/07.
23. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2011 [cited 2012 Jun 30 2012]; Available from: http://globocan.iarc.fr.
24. Grootendorst DC, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. Screening: why, when, and how. Kidney international. 2009;76(7):694-9. Epub 2009/06/19.
25. WHO. Cervical cancer screening in developing countries : report of a WHO consultation. France: World Health Organization; 2002.
26. Lorenzato FRB. Organização do rastreamento do câncer do colo do útero em países desenvolvidos. . In: Coelho FR, Soares FA, Focchi J, Fregnani JH, Zeferino LC, Villa LL, et al., editors. Câncer do colo do útero. 1st ed. São Paulo: Tecmedd; 2007. p. 114-25.
27. Brasil. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2a edição. ed. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer 2016.
28. WHO/ICO. Human Papillomavirus and Related Cancers. Summary Report.: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer.; 2017 [cited 2017 13/07/2017].
29. Castanon A, Leung VM, Landy R, Lim AW, Sasieni P. Characteristics and screening history of women diagnosed with cervical cancer aged 20-29 years. Br J Cancer. 2013;109(1):35-41. Epub 2013/07/04.
30. FOSP. Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). Banco de dados - RHC. São Paulo: Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo.; 2017 [cited 2017 12/07/2017]; Available from: http://www.fosp.saude.sp.gov.br/.
31. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. Lancet. 2006;367(9509):489-98. Epub 2006/02/14.
32. Perkins AC, Skinner EN. A Review of the Current Cervical Cancer Screening Guidelines. North Carolina medical journal. 2016;77(6):420-2. Epub 2016/11/20.
33. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. N Engl J Med. 2009;360(14):1385-94. Epub 2009/04/03.
34. Santesso N, Mustafa RA, Schunemann HJ, Arbyn M, Blumenthal PD, Cain J, et al. World Health Organization Guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and screen-and-treat strategies to prevent cervical cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2016;132(3):252-8. Epub 2016/02/13.
35. IARC. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programmes. Br Med J (Clin Res Ed). 1986;293(6548):659-64. Epub 1986/09/13.
36. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. Vaccine. 2006;24 Suppl 3:S3/11-25. Epub 2006/09/05.
37. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F12-23. Epub 2012/12/05.
38. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. CA Cancer J Clin. 2012;62(3):147-72. Epub 2012/03/17.
39. Castle PE, Stoler MH, Wright TC, Jr., Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16

or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. Lancet Oncol. 2011;12(9):880-90. Epub 2011/08/26.
40. Monsonego J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat JC, Syrjanen K, Halfon P, et al. Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. Int J Cancer. 2011;129(3):691-701. Epub 2010/10/14.
41. Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, Coupe VM, Hesselink AT, Rozendaal L, et al. Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population-based cervical screening. Int J Cancer. 2012;130(3):602-10. Epub 2011/03/15.
42. Hoda RS, Loukeris K, Abdul-Karim FW. Gynecologic cytology on conventional and liquid-based preparations: a comprehensive review of similarities and differences. Diagn Cytopathol. 2013;41(3):257-78. Epub 2012/04/18.
43. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. 2008;111(1):167-77. Epub 2008/01/01.
44. Sasieni P, Fielder H, Rose B. Liquid-based versus conventional cervical cytology. Lancet. 2006;367(9521):1481; author reply 2-3. Epub 2006/05/09.
45. Saxena U, Sauvaget C, Sankaranarayanan R. Evidence-based screening, early diagnosis and treatment strategy of cervical cancer for national policy in low- resource countries: example of India. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2012;13(4):1699-703. Epub 2012/07/18.
46. Denny L, de Sanjose S, Mutebi M, Anderson BO, Kim J, Jeronimo J, et al. Interventions to close the divide for women with breast and cervical cancer between low-income and middle-income countries and high-income countries. Lancet. 2017;389(10071):861-70. Epub 2016/11/07.
47. Sankaranarayanan R, Shastri SS, Basu P, Mahe C, Mandal R, Amin G, et al. The role of low-level magnification in visual inspection with acetic acid for the early detection of cervical neoplasia. Cancer Detect Prev. 2004;28(5):345-51. Epub 2004/11/16.
48. Aggarwal P, Batra S, Gandhi G, Zutshi V. Comparison of Papanicolaou test with visual detection tests in screening for cervical cancer and developing the optimal strategy for low resource settings. Int J Gynecol Cancer. 2010;20(5):862-8. Epub 2010/07/08.
49. Sankaranarayanan R, Nessa A, Esmy PO, Dangou JM. Visual inspection methods for cervical cancer prevention. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2012;26(2):221-32. Epub 2011/11/15.
50. Catarino R, Schafer S, Vassilakos P, Petignat P, Arbyn M. Accuracy of combinations of visual inspection using acetic acid or lugol iodine to detect cervical precancer: a Meta-analysis. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2017. Epub 2017/06/13.
51. Poljak M, Kocjan BJ, Ostrbenk A, Seme K. Commercially available molecular tests for human papillomaviruses (HPV): 2015 update. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2016;76 Suppl 1:S3-S13. Epub 2015/11/26.
52. Mariano VS, Lorenzi AT, Scapulatempo-Neto C, Stein MD, Resende JC, Antoniazzi M, et al. A Low-Cost HPV Immunochromatographic Assay to Detect High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. PLoS One. 2016;11(10):e0164892. Epub 2016/10/21.
53. Schmitt FC, Longatto-Filho A, Valent A, Vielh P. Molecular techniques in cytopathology practice. J Clin Pathol. 2008;61(3):258-67. Epub 2007/11/27.
54. Ronco G, Meijer CJ, Segnan N, Kitchener H, Giorgi-Rossi P, Peto J, et al. HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer - Authors' reply. Lancet. 2014;383(9925):1295. Epub 2014/04/15.
55. Isidean SD, Mayrand MH, Ramanakumar AV, Gilbert L, Reid SL, Rodrigues I, et al. Human papillomavirus testing versus cytology in primary cervical cancer screening: End-of-study and extended follow-up results from the Canadian cervical cancer screening trial. Int J Cancer. 2016;139(11):2456-66. Epub 2016/08/19.
56. Wright T, Huang J, Baker E, Garfield S, Hertz D, Cox JT. The budget impact of cervical cancer screening using HPV primary screening. The American journal of managed care. 2016;22(3):e95-105. Epub 2016/03/16.
57. Cubie HA, Cuschieri K. Understanding HPV tests and their appropriate applications. Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology. 2013;24(5):289-308. Epub 2013/09/04.
58. Van Keer S, Pattyn J, Tjalma WAA, Van Ostade X, Ieven M, Van Damme P, et al. First-void urine: A potential biomarker source for triage of high -risk human papillomavirus infected women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;216:1-11. Epub 2017/07/10.
59. de Melo Kuil L, Lorenzi AT, Stein MD, Resende JCP, Antoniazzi M, Longatto-Filho A, et al. The Role of Self-Collection by Vaginal Lavage for the Detection of HPV and High-Grade Intraepithelial Neoplasia. Acta Cytologica. 2017. Epub 2017/06/01.
60. Jones HE, Wiegerinck MA, Nieboer TE, Mol BW, Westhoff CL. Women in the Netherlands prefer self-sampling with a novel lavaging device to clinician collection of specimens for cervical cancer screening. Sexually transmitted diseases. 2008;35(11):916-7. Epub 2008/07/31.
61. Cerigo H, Coutlee F, Franco EL, Brassard P. Dry self-sampling versus provider-sampling of cervi-

covaginal specimens for human papillomavirus detection in the Inuit population of Nunavik, Quebec. Journal of medical screening. 2012;19(1):42-8. Epub 2012/03/23.
62. Haguenoer K, Sengchanh S, Gaudy-Graffin C, Boyard J, Fontenay R, Marret H, et al. Vaginal self-sampling is a cost-effective way to increase participation in a cervical cancer screening programme: a randomised trial. Br J Cancer. 2014;111(11):2187-96. Epub 2014/09/24.
63. Khan AM, Sasieni P, Singer A. A prospective double-blind cross-sectional study of the accuracy of the use of dry vaginal tampons for self-sampling of human papillomaviruses. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2015;122(3):388-94. Epub 2014/08/05.
64. Pathak N, Dodds J, Zamora J, Khan K. Accuracy of urinary human papillomavirus testing for presence of cervical HPV: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2014;349:g5264. Epub 2014/09/19.
65. Sankaranarayanan R. Screening for cancer in low- and middle-income countries. Annals of global health. 2014;80(5):412-7. Epub 2014/12/17.
66. Kaschula RO. The practice of pathology in Africa. Arch Pathol Lab Med. 2013;137(6):752-5. Epub 2013/06/01.
67. Denny L, Kuhn L, Hu CC, Tsai WY, Wright TC, Jr. Human papillomavirus-based cervical cancer prevention: long-term results of a randomized screening trial. J Natl Cancer Inst. 2010;102(20):1557-67. Epub 2010/10/05.
68. WHO. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention.: World Health Organization; 2013.

Capítulo 3

3.2 Exames Diagnósticos

Júlio César Possati Resende

3.2.1. Exame Colpocitológico (Papanicolaou)

1.1 Papanicolaou no Rastreamento de Lesões Precursoras do Câncer Cervical

O emprego dos testes baseados na análise microscópica da morfologia celular obtida por esfregaços cérvico-vaginais tem contribuído enormemente nas últimas décadas para o diagnóstico das chamadas lesões cervicais precursoras. Os benefícios da citologia do trato genital feminino se apoiam nas peculiaridades da carcinogênese induzida pelo Papilomavírus Humano (HPV), que pode induzir infecção indolente com lesões teciduais de progressão lenta, o que permite a detecção precoce de atipias celulares pelo exame de Papanicolaou seriado.

Os programas de rastreamento do câncer cervical foram e são, ainda nos dias atuais, responsáveis por uma substancial redução do ônus desse tipo de neoplasia, sobretudo nos países desenvolvidos[1]. Em grande parte, esses resultados se devem às estratégias de detecção precoce baseadas em programas organizados com altas taxas de cobertura populacional, avaliação sistemática das mulheres com testes positivos e eficiência no acompanhamento e tratamento das pacientes com lesões precursoras[2].

Apesar da inquestionável contribuição dos exames citológicos, estes apresentam limitações atribuídas às taxas variáveis de sensibilidade e especificidade. Em diversas revisões, a sensibilidade da citologia em diagnosticar lesões de alto grau (HSIL) oscilou de 47-62%, e a especificidade de 60-95%[3,4]. Estima-se, ainda, taxas entre 5% e 20% de testes falso-negativos na população geral[5], sendo que aproximadamente 30% das pacientes diagnosticadas com câncer cervical apresentaram pelo menos um Papanicolaou anterior com resultado falso-negativo[6].

Vários são os fatores que podem interferir para a ocorrência não desprezível de resultados falso-negativos nos testes de Papanicolaou, estando invariavelmente associados à equívocos na coleta do material com amostragem celular inadequada e consequente não representação da zona de transformação (ZT), problemas relacionados ao preparo das lâminas e, sobretudo, aos erros de análise e interpretação do esfregaço cervical.

Além disso, muitas dessas limitações atribuídas ao exame de Papanicolaou estão associadas a critérios de classificação de baixa reprodutibilidade, sendo que a maior contribuição à discutível confiabilidade do método se deve às alterações classificadas genericamente como "*atipias de significado indeterminado*", cujo grau de imprecisão é significativo e apresenta grande variabilidade, mesmo entre observadores experientes[7].

1.2 Coleta do Papanicolaou

O exame citopatológico é o primeiro passo e constitui a porta de entrada da mulher ao programa de rastreamento de câncer do colo do útero. Assim, é primordial para o sucesso das estratégias de prevenção garantir o acesso a sua realização. Iniciativas que possibilitem às usuárias facilidades no agendamento ou mesmo a sua realização sem necessidade de prévia marcação (livre demanda) são preciosas. Adicionalmente, a oferta desses serviços em períodos noturnos ou mesmo aos finais de semana constitui ação valiosa.

No sentido de diminuir essas barreiras e facilitar o acesso aos exames de rastreamento, o Hospital de Câncer de Barretos (HCB) é pioneiro na utilização de unidades móveis de atendimento que buscam ampliar o acesso aos testes de rastreamento do câncer do colo do útero, sobretudo para mulheres que vivem em áreas rurais e periféricas[8-15]. Neste programa singular, profissionais de saúde viajam e prestam atendimento em veículos adaptados (vans, ônibus, caminhões) com infraestrutura ambulatorial para a realização de consultas, coleta de exames (incluindo o Papanicolaou) ou pequenos procedimentos cirúrgicos (Figura 1).

Contudo, é imperioso frisar que o potencial benefício oferecido pela citolo-

Figura 1. Unidades Móveis de atendimento médico voltadas para exames de rastreamento de câncer. No detalhe, sala para coleta de Papanicolaou.

gia cervical está diretamente relacionado à capacidade de cada serviço em estruturar um eficiente programa de rastreio organizado que contemple pré-requisitos imprescindíveis. Esses pré-requisitos incluem: (a) confecção de banco de dados com informações sobre a população-alvo a ser rastreada e atualizações periódicas sobre a conformidade dos intervalos de realização dos exames; (b) montagem de uma ágil rede de convocação das usuárias em não conformidade com os prazos de repetição dos exames e daquelas com testes positivos que necessitem de avaliação complementar; (c) implementação de iniciativas responsáveis de educação voltadas para a formação e qualificação de profissionais de saúde que atuam em todas as etapas do processo de rastreio; (d) garantir às usuárias com testes alterados pronta investigação adicional e encaminhamento prioritário para tratamento daquelas com lesões cervicais invasivas confirmadas. Adicionalmente, é necessário garantir rigorosos critérios de qualidade em todas as etapas do rastreamento com monitoramento ativo e contínuo.

População-Alvo e Periodicidade

As Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero revistas e atualizadas em 2016 definem as mulheres que constituem a população-alvo para o rastreamento do câncer cervical e a periodicidade da realização dos testes, conforme detalhado na tabela 1[16].

Cabe ressaltar a importância de se enfatizar a oferta dos exames citológicos de rastreio para o grupo de mulheres cuja faixa etária está mais comumente exposta ao desenvolvimento do câncer do colo uterino. O emprego rotineiro do Papanicolaou entre mulheres abaixo dos 25 anos não deve ser estimulado, visto que não há comprovação da redução na incidência ou mortalidade por câncer cervical nesse grupo. Além disso, em apenas 1% dos casos de neoplasias invasoras do colo uterino são diagnosticados em mulheres com até 24 anos[17].

A infecção por HPV entre as mulheres mais jovens é muito comum e habitualmente apresenta comportamento benigno, com altas taxas de regressão em períodos que variam de 12 a 24 meses. O emprego do Papanicolaou entres essas jovens resulta em maior porcentagem de exames positivos, sobretudo com lesões de baixo grau (LSIL), fazendo com que esse grupo esteja mais exposto ao sobre tratamento e as futuras complicações obstétricas. Ademais, é especialmente difícil aferir o impacto psicológico que a condução inadequada de infecções sexualmente transmissíveis pode ocasionar entre essas jovens.

Há situações especiais em que as recomendações para o rastreamento devem ser individualizadas, como ressaltado na tabela 2[16].

Orientações Prévias a Coleta do Papanicolaou

Algumas orientações são importantes e devem ser observadas, sobretudo no período de 48 horas que antecede a coleta do esfregaço cervical; esses cuidados contribuem para diminuir possíveis fatores de obscurecimento e garantir a manutenção da qualidade das amostras. Deve-se orientar as mulheres à:

- não manter relações sexuais (mesmo com uso de preservativos);
- não utilizar medicamentos administrados via vaginal;
- não realizar duchas vaginais para higiene ou qualquer outro procedimento que possa alterar o meio vaginal.

Tabela 1. População-alvo e periodicidade do teste de Papanicolaou de acordo com as recomendações das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero.

População-alvo	**Início do rastreio**	Aos 25 anos de idade para mulheres que já tiveram ou têm atividade sexual.
	Término do rastreio	Os exames periódicos devem seguir até os 64 anos de idade e, naquelas mulheres sem história prévia de doença neoplásica pré-invasiva, interrompidos quando essas mulheres tiverem pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos 5 anos
Periodicidade	Os dois primeiros exames devem ser realizados com intervalo anual e, se ambos os resultados forem negativos, os próximos devem ser realizados a cada 3 anos.	

Tabela 2. Recomendações do rastreamento de câncer do colo uterino entre grupos específicos de acordo com as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero.

Grupos específicos	***Recomendações***
Mulheres sem atividade sexual	Levando-se em consideração o papel da infecção persistente pelo HPV na fisiopatologia do câncer do colo uterino, não há indicação de rastreamento citológico entre as mulheres que não iniciaram atividade sexual.
Gestantes	O período da gestação, sobretudo considerando-se a oportunidade conferida pelo acompanhamento pré-natal, constitui momento valioso para a realização do teste de Papanicolaou entre usuárias que não têm exames atualizados. Os critérios de faixa etária e periodicidade são os mesmos recomendados para as mulheres não grávidas.
Mulheres histerectomizadas	Mulheres previamente submetidas a histerectomia total (com extirpação do colo uterino) podem ser liberadas da realização periódica do Papanicolaou desde de que a cirurgia tenha sido indicada para tratamento de condição benigna (miomatose, por exemplo) e apresentem exames anteriores negativos.
Mulheres imunossuprimidas	As mulheres portadoras de HIV e transplantadas em uso de imunossupressores são as principais representantes desse grupo. O Papanicolaou deve ser realizado neste grupo após o início da atividade sexual com intervalos semestrais no primeiro ano e, se normais, manter seguimento anual enquanto se mantiver o fator de imunossupressão. Mulheres HIV positivas com CD4+ < 200 células/mm3 devem ser rastreadas a cada 6 meses, com teste citológico.

Preferencialmente, não se deve proceder a coleta do exame no período menstrual ou na vigência de colpocervicites agudas associadas a secreção purulenta. A presença de sangue ou piócitos pode ser empecilho à adequada caracterização dos achados citológicos, tornando a amostra insatisfatória. Por outro lado, cabe aqui um alerta relacionado às mulheres com sangramento uterino anormal que se dirigem as unidades de coleta e não raramente são liberadas "*por estarem menstruadas*". Essas usuárias devem ser encaminhadas para avaliação ginecológica, para se descartar diagnóstico de lesões cervicais invasivas.

Para algumas mulheres pode não ser exequível ou mesmo prudente remarcar a coleta do exame para outro momento, principalmente quando se trata de mulheres resistentes e não aderentes ao teste de rastreio. Para esse grupo de usuárias, mesmo na vigência de sangramento uterino, estaria indicado coleta excepcional, tomando-se o cuidado para obter a melhor amostra de esfregaço possível e evitando-se, ao máximo, a presença de sangue na preparação do material.

Ambiente Físico e Abordagem da Mulher

Embora pareça algo evidente, é importante salientar a necessidade de se oferecer local adequado para a coleta dos exames com ambiente que seja seguro e privativo, equipado com mobiliário em boas condições e local apropriado para troca de roupas. Uma dica especial é se "*colocar no lugar da mulher*" e compreender que o exame ginecológico por si só constitui procedimento invariavelmente constrangedor e desagradável.

Assegure-se em manter conduta profissional e acolhedora durante todo o atendimento. Evite demonstrar impaciência, insegurança e adote postura gentil, buscando atuar dentro do conceito de humanização. Barreiras culturais como medo e vergonha estão implicadas na não adesão de um número significativo de mulheres ao teste de Papanicolaou e o empenho dos profissionais, sejam médicos ou enfermeiros, em adotar ações de acolhimento pode contribuir sobremaneira para a fidelização das usuárias aos testes de rastreamento.

Material Necessário e Requisição do Exame Citopatológico

Certifique-se sempre de ter disponível ao seu alcance todo o material necessário para a coleta do exame de Papanicolaou, isso evitará contratempos e inadequações na qualidade da amostra obtida (tabela 3). É essencial a correta identificação da lâmina (exame convencional) ou do frasco com líquido conservante (meio líquido) com as iniciais do nome da mulher, data de nascimento e/ou coleta e, ocasionalmente, número de registro no serviço de saúde.

Deverá ser encaminhado ao laboratório de citopatologia requisição para solicitar análise microscópica do esfregaço, que deve conter dados pertinentes de identificação e detalhes clínicos para o citotécnico ou patologista responsável pela leitura.

- Idade.
- Data do último exame citopatológico.
- Data da última menstruação (DUM) ou status de pós–menopausa.
- Uso de medicações hormonais (anticoncepcional, reposição hormonal pós-menopausa).
- Uso de dispositivo intrauterina (medicamentoso ou não).
- Antecedentes de doenças ginecológicas, sobretudo do trato genital inferior.
- Tratamento prévios realizados (especial atenção à radioterapia pélvica prévia).
- Histórico de sangramento uterino na pós-menopausa ou queixa de sinusorragia (sangramento vaginal pós-coito).
- Ausência do colo uterino (extirpação cirúrgica prévia) ou achados anormais durante o exame especular.

Tabela 3. Materiais necessários para a coleta de exame citopatológico cervical (convencional e meio líquido).

Citologia Convencional	*Citologia em Meio Líquido*
Lápis preto nº 2	
Espéculo vaginal	Caneta hidrográfica de ponta fina
Lâmina de vidro com extremidade fosca	Espéculo vaginal
Espátula de Ayre	Escova apropriada
Escova endocervical	Frasco com meio líquido de conservação
Fixador celular	Luvas de procedimento
Luvas de procedimento	Pinça Cheron
Pinça Cheron	Gaze
Gaze	

Instruções para Coleta da Amostra

A observação criteriosa de técnica adequada na coleta e processamento das amostras de esfregaço cervical é passo fundamental na garantia de qualidade do exame. A fase pré-analítica engloba coleta, processamento e coloração das lâminas, sendo que a ocorrência de falhas nessas etapas pode contribuir para equívocos diagnósticos e resultados falso-negativos.

Seja na coleta de amostras citológicas pelo método convencional ou por meio da técnica em base líquida, o passo a passo é relativamente simples e o principal desafio do examinador está em garantir uma adequada exposição da cérvix uterina, o que proporcionará a obtenção de esfregaço apropriado para a posterior análise microscópica.

Com a paciente em litotomia (posição ginecológica), orientá-la a flexionar as coxas, posicionar as nádegas na extremidade da maca de exames e solicitar que realize manobra de Valsalva, o que habitualmente contribui para facilitar o esfregaço cervical. Inspeção da genitália externa com avaliação da vulva, região perianal e perineal fazem parte de boa prática clínica antes da introdução do espéculo vaginal (figura 2).

O espéculo vaginal deverá ser introduzido com delicadeza, tomando-se o cuidado de afastar os pequenos lábios previamente. Preferencialmente não devem ser utilizados lubrificantes que podem prejudicar o preparo da lâmina na citologia convencional. O espéculo deverá ser introduzido inicialmente com ângulo de 45° e leve inclinação para baixo, buscando o fundo de saco vaginal posterior. Essa manobra facilita o encontro do colo uterino, normalmente mais posteriorizado nas mulheres que possuem útero em anteversoflexão.

Para a coleta de citologia convencional deverão ser utilizados a espátula de Ayre, objetivando o esfregaço circunferencial da região ectocervical, e escova endocervical, que se presta principalmente à coleta de células glandulares do canal cervical, conforme esquema demonstrado na figura 3. Não há indicação de amostragem do conteúdo vaginal, sendo a coleta dupla (ecto+endocervice) o instrumento apropriado para a aquisição de material celular destinado aos testes de rastreio. Durante a coleta da citologia convencional é necessário que o clínico faça a preparação manual da amostra, devendo-se para isso distribuir imediatamente sobre a lâmina a secreção obtida com o uso da espátula de Ayre e da citoescova endocervical (fig. 4). Deve-se tomar especial atenção nessa etapa, para evitar a sobreposição de material. Após a semeadura do material sobre a lâmina, o mesmo deverá ser fixado, utilizando-se de solução fixadora em spray ou álcool 95%. A imediata fixação pode-

rá evitar o ressecamento do esfregaço e é parte fundamental na garantia da qualidade da amostra que será avaliada pelo laboratório.

A técnica para a coleta de citologia em meio líquido é semelhante ao método convencional com a principal diferença de não haver necessidade da imediata fixação do material no momento da sua amostragem. Pode-se utilizar também a espátula de Ayre (de material plástico) e escova endocervical, contudo, normalmente opta-se pelo emprego de dispositivos (figura 3) que promovem concomitantemente os esfregaços ecto e endocervical (escovas combinadas), conforme demonstrado na figura 5.

Embora haja evidência suficiente na literatura quanto à similaridade da citologia em meio líquido e da citologia convencional para diagnóstico de NIC de alto grau ou mais grave (NIC2+)[18], é fato que a citologia em meio líquido possui vantagens representadas principalmente pela preservação da morfologia celular pela imediata fixação em meio líquido, pelo menor número de artefatos e fatores de obscurecimento, e pela melhor qualidade do esfregaço para análise (figura 6)[19]. Contudo, o maior benefício da citologia em meio líquido está na possibilidade da realização de exames complementares, como, por exemplo, a pesquisa do HPV e estudos imunocitoquímicos. Isto sem contar com o aumento da produtividade dos citotécnicos pelo emprego da automação (leitura guiada automatizada). *Biscotti et al* demonstraram um aumento médio de produtividade dos citotécnicos na ordem de duas vezes com o processo de automação associado à citologia em meio líquido [20]

1.3 Nomenclatura Citológica–Interpretação dos Achados

O Sistema de Bethesda (atualizado em 2001)[21] foi desenvolvido para uniformizar a nomenclatura dos laudos citológicos e facilitar a interpretação dos achados.

Figura 2. Posicionamento correto para exame ginecológico e coleta do Papanicolaou.

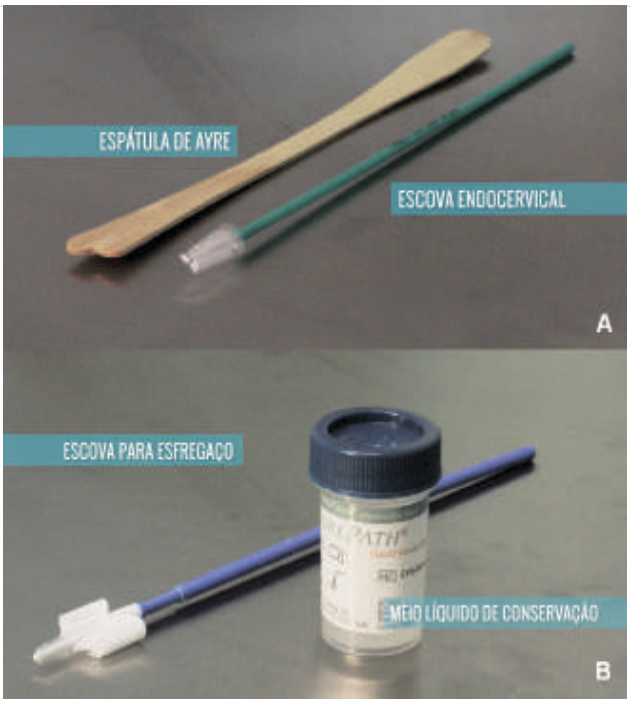


Figura 3. Material para coleta do exame de Papanicolaou. (A) Citologia Convencional – Espátula de Ayre e Escova Endocervical. (B) Citologia em Meio Líquido – Escova Cervix-Comb (Rovers®) e Meio Líquido de Conservação (SurePath®).

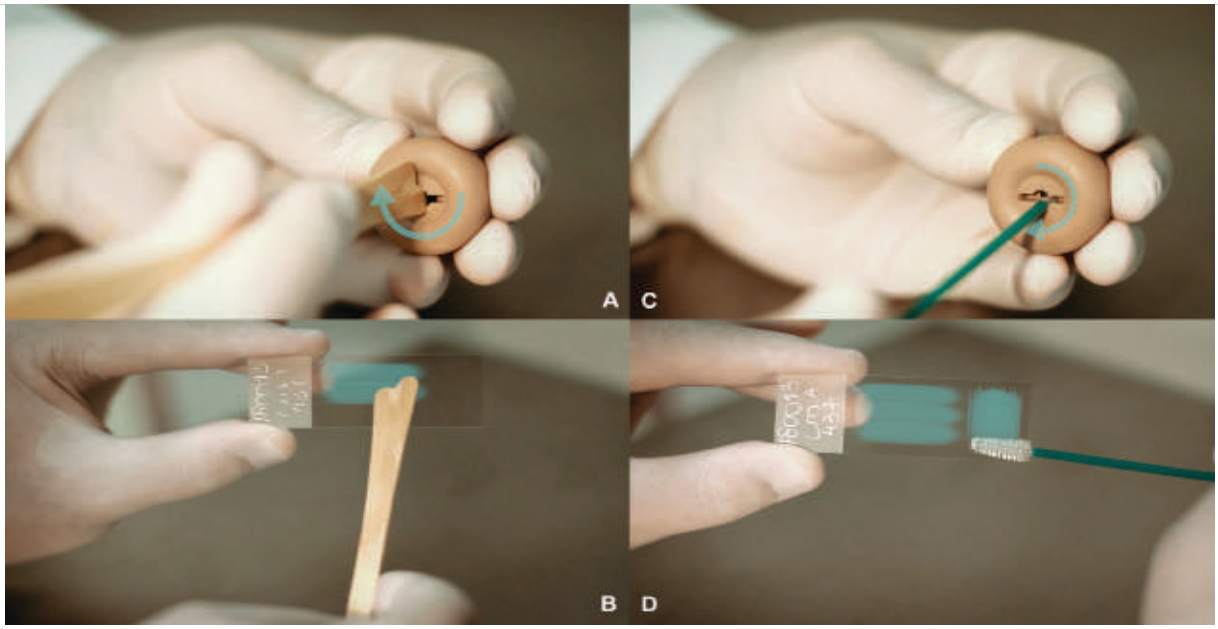


Figura 4. Esquematização para coleta de citologia convencional. (A) Gire a espátula 360° duas vezes no sentido horário para coleta de células ectocervicais. (B) Promova o esfregaço uniforme nos 2/3 próximos a extremidade fosca da lâmina. (C) Gire a escova endocervical 360° e por duas vezes no sentido horário para coleta de células glandulares. (D) Promova o esfregaço uniforme, girando a escova no terço oposto à extremidade fosca da lâmina.

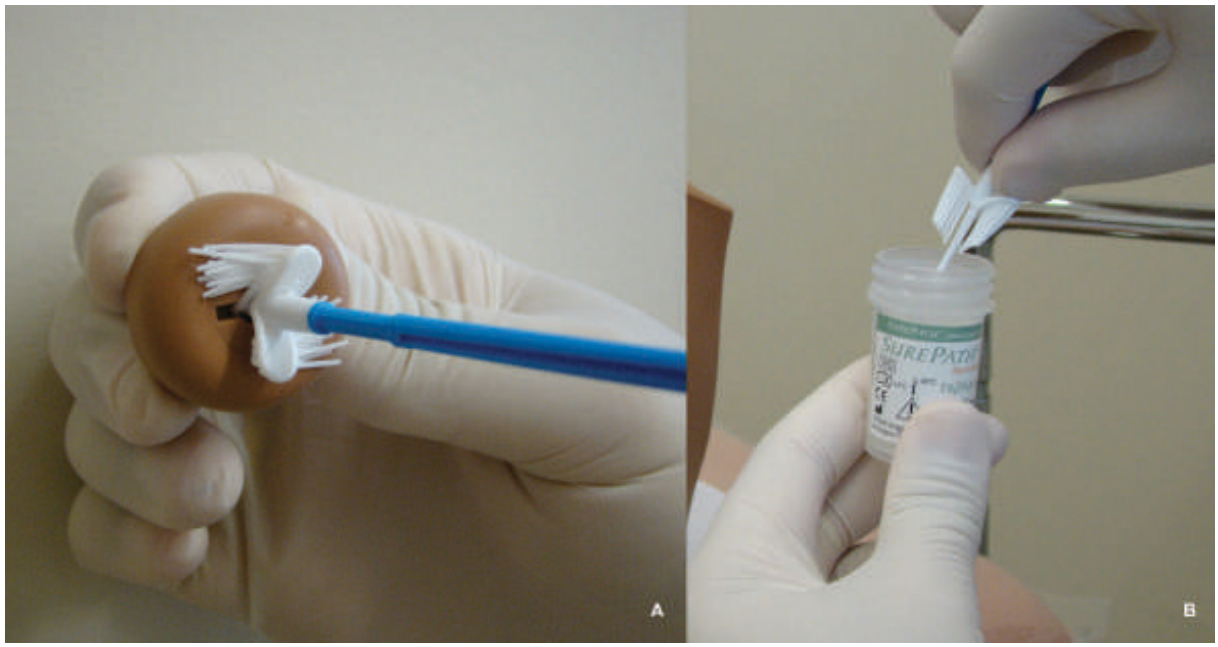


Figura 5. Esquematização para coleta de citologia em Meio Líquido. (A) Dê 2 a 3 voltas completas com a escova, exercendo leve pressão sobre o colo uterino e assegurando-se de que a haste central penetrou o canal endocervical. (B) Retire a cabeça destacável da escova e a deposite no frasco com meio líquido de conservação.

Figura 6. Exemplos de lâminas contendo amostras de citologias preparadas em meio líquido (A) e pelo método convencional (B).

Os critérios de classificação estão baseados nas seguintes informações:

a) qualidade da amostra e fatores limitantes a avaliação (satisfatória ou insatisfatória para análise);
b) presença ou ausência de componente representativo da zona de transformação (células metaplásicas e/ou glandulares);
c) organismos presentes na amostra;
d) anormalidades das células epiteliais (escamosas e/ou glandulares) uterinas ou genitais extrauterinas.

A padronização da nomenclatura citológica propiciou a confecção de diretrizes específicas que indicam os casos a serem encaminhados para avaliação complementar com exame colposcópico e confirmação por testes histológicos obtidos por biópsias dirigidas. Os critérios utilizados para confecção dos laudos citológicos (Sistema de Bethesda) foram adaptados para utilização no Brasil, com algumas modificações, pela Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais[17].

Critérios de Bethesda (2001)

Tipo do espécime

- Preparação convencional.
- Citologia em meio líquido.

Adequação (qualidade) da Amostra

- Satisfatório para avaliação (descrever a presença ou ausência de componentes endocervicais e representativos da zona de transformação ou outros indicadores de qualidade).
- Insatisfatório para avaliação (especificar a razão).

Categorização Geral (Opcional)

- Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade.
- Anormalidade de células epiteliais; ver interpretação/resultado (especificar se escamoso ou glandular).

Interpretação/Resultado

- Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade.
- Organismos;
- Trichomonas vaginalis;
- organismos fúngicos morfologicamente compatíveis com Candida species;
- alterações da flora vaginal sugestivas de vaginose bacteriana;
- bactérias morfologicamente compatíveis com Actinomyces species;
- alterações celulares compatíveis com vírus herpes simples.
- Outros achados não neoplásicos (opcional).
- Achados celulares reativos associados a inflamação (incluindo reparação típica), radiação ou dispositivo intrauterino (DIU).
- Células glandulares pós-histerectomia.
- Atrofia.
- Outros (células endometriais [em mulheres ≥40 anos de idade]).

Anormalidades das Células Epiteliais

Células Escamosas

- Células escamosas atípicas;
- de significado indeterminado;
- quando não é possível excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau.
- Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (efeito citopático do HPV/displasia leve/NIC1.
- Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (displasia moderada e acentuada, NIC2, NIC3/Carcinoma *in situ*).
- Carcinoma de células escamosas.

Células Glandulares

- Células endocervicais, células endometriais, células glandulares atípicas
- células glandulares/endocervicais atípicas favorecendo neoplasia;
- adenocarcinoma *in situ* endocervical.
- Adenocarcinoma (endocervical, endometrial, extrauterino, não especificado).

2. Colposcopia

2.1 Princípios do Exame Colposcópico

O diagnóstico de lesões epiteliais do trato genital feminino deve-se basear na combinação do tripé citologia, colposcopia e exame histológico. A potencialidade dessas ferramentas na investigação de lesões pré-cancerígenas e do câncer propriamente dito está associada a critérios de qualidade e contínua capacitação de especialistas, em todas as fases do processo de rastreamento.

A utilização de aparelhos voltados para o exame clínico da genitália feminina por meio de lentes de aumento e iluminação adequada iniciou-se por volta dos anos de 1920 e tem agregado resultados significativos na tarefa de detectar precocemente as lesões precursoras do colo uterino. O exame colposcópico é essencialmente examinador-dependente e preferencialmente deverá ser executado por profissional devidamente capacitado com especialização em Patologia do Trato Genital Inferior. Há que se assegurar a observância de protocolos clínicos que definam critérios de encaminhamento para colposcopia, interpretação dos achados normais e anormais, indicações para amostragem com biópsias teciduais e tratamento dos casos alterados.

Principalmente, o exame colposcópico deverá orientar a biópsia a ser realizada, localizando as regiões com alterações teciduais e indicando a área mais suspeita a ser amostrada. Embora habitualmente o termo colposcopia esteja associado ao exame do colo uterino, o uso da técnica poderá estender-se a todo o trato genital inferior (incluindo vulva, vagina e colo). A biópsia dirigida por exame colposcópico poderá aumentar substancialmente a acurácia do exame histopatológico, tendo sensibilidade e especificidade na distinção entre os achados normais e anormais do colo uterino, variando de 87% a 99% e 23% a 87%, respectivamente[22].

É de suma importância a proximidade entre os colposcopistas e médicos patologistas responsáveis pelos laudos citológicos e avaliação histopatológica. A adequada sintonia e troca de impressões entre esses profissionais irá propiciar a padronização dos laudos e estabelecer critérios diagnósticos mais confiáveis.

2.2 Indicações para a Colposcopia

As indicações para o exame colposcópico aqui descritas foram baseadas nas Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero[16] e estão condicionadas, fundamentalmente, as alterações identificadas na avaliação colpocitológica (tabela 4).

Tão importante quanto o conhecimento das recomendações para o exame colposcópico é o empenho em se garantir a correta convocação das mulheres com exames alterados que necessitam dessa avaliação complementar. Vários estudos demonstram a ineficiência dos programas oportunísticos de rastreamento em identificar e garantir o seguimento clínico adequado das mulheres em risco para o diagnóstico de lesões intraepiteliais ou câncer.

O Hospital de Câncer de Barretos, buscando aprimorar as ações de regulação das mulheres rastreadas para câncer cervical e organizar as estratégias de convocação e seguimento dos casos alterados, desenvolveu e aplica, desde 2012, um sistema informatizado próprio. Esse sistema engloba informações relativas à identificação, idade, dados de residência e resultados dos exames de citologia oncótica cervical (Papanicolaou) realizados pelas usuárias, objetivando acompanhar passo a passo o histórico de cada mulher no que diz respeito aos testes de colpocitologia cervical, avaliando continuamente a adequação e pontualidade dos exames de rastreio e convocando as usuárias, quando necessário, para exames complementares no Departamento de Prevenção do HCB.

Entre outras informações, essa ferramenta é capaz de identificar individualmente a data do último exame de Papanicolaou realizado por cada usuária e automaticamente gerar uma nova data na qual ela deverá repetir o exame baseando-se no laudo citológico anterior e no intervalo de tempo decorrido entre as duas coletas. Adicionalmente, o sistema é capaz de identificar as mulheres que estão em atraso com os exames de rastreamento, com a possibilidade de emissão de alertas para a atualização dos mesmos.

Os critérios reconhecidos internamente pelo sistema informatizado que determinam os períodos de repetição do Papanicolaou ou ainda a convocação dos casos suspeitos estão baseados nas recomendações estabelecidas pelo Ministério da Saúde, por meiodas Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer Cervical – Rio de Janeiro/2016[16].

2.3 Preparação e Equipamentos para a Colposcopia

Os principais materiais e equipamentos utilizados na realização dos exames de colposcopia estão listados na tabela 4. Habitualmente, os ambulatórios de colposcopia da rede pública de saúde estão associados a serviços secundários de atendimento que se estruturam em modelos de referenciamento previamente desenhados. O funcionamento correto dessa rede de referenciamento e diagnóstico complementar é condição fundamental para garantir o seguimento e tratamento dos casos suspeitos.

Idealmente os serviços de colposcopia devem contar com espaço físico adequado, equipamentos e insumos de boa qualidade, protocolos de atendimento sistematizados e formulários específicos para a especialidade de patologia do trato genital inferior. A anamnese deverá ser dirigida e englobar questões que envolvam os antecedentes gineco-obstétricos, histórico de lesões genitais e infecções sexualmente transmissíveis, adequação dos períodos e resultados prévios dos exames de colpocitologia, administração de vacina contra HPV, tabagismo e outras doenças associadas (incluindo condições de imunossupressão).

2.4 Padronização do Exame Colposcópico

O exame colposcópico não deve se limitar a observação e descrição dos acha-

Tabela 4. Principais recomendações para exame complementar de colposcopia baseadas no diagnóstico citopatológico.

<table>
<tr><th colspan="2">Diagnóstico citopatológico</th><th>Faixa etária</th><th colspan="2">Conduta</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS)</td><td rowspan="3">Possivelmente não neoplásicas (ASC-US)</td><td>< 25 anos</td><td>Repetir citologia em 3 anos</td><td rowspan="3">Encaminhar para colposcopia se persistência de atipia celular no novo exame</td></tr>
<tr><td>Entre 25 e 29 anos</td><td>Repetir citologia em 12 meses</td></tr>
<tr><td>≥ 30 anos</td><td>Repetir citologia em 6 meses</td></tr>
<tr><td>Não se podendo afastar lesão de alto grau</td><td rowspan="3">Indiferente</td><td colspan="2" rowspan="3">Encaminhar para colposcopia</td></tr>
<tr><td>Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC)</td><td>Possivelmente não neoplásicas ou não podendo afastar lesão de alto grau</td></tr>
<tr><td>Células atípicas de origem indefinida (AOI)</td><td>Possivelmente não neoplásicas ou não podendo afastar lesão de alto grau</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">Lesão de Baixo Grau (LSIL)</td><td>< 25 anos</td><td>Repetir citologia em 3 anos</td><td rowspan="2">Encaminhar para colposcopia se persistência de atipia celular no novo exame</td></tr>
<tr><td>≥ 25 anos</td><td>Repetir citologia em 6 meses</td></tr>
<tr><td colspan="2">Lesão de Alto Grau (HSIL)</td><td rowspan="4">Indiferente</td><td colspan="2" rowspan="4">Encaminhar para colposcopia</td></tr>
<tr><td colspan="2">Lesão intraepitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão</td></tr>
<tr><td colspan="2">Carcinoma escamoso invasor</td></tr>
<tr><td colspan="2">Adenocarcinoma in situ (AIS) ou invasor</td></tr>
</table>

dos, devendo ser sua padronização rigorosa afim de fornecer subsídios para a formulação de hipóteses diagnósticas pertinentes.

Imediatamente antes do exame, deve-se orientar a mulher sobre suas indicações e objetivos. Esclarecer dúvidas relacionadas a aquisição de exame citopatológico e biópsias. Alertar sobre a possibilidade de desconforto ou dor (cólicas) durante o exame. Informar sobre pequeno sangramento habitual após amostragem tecidual. Obter rotineiramente a anuência da mulher com aquisição de Termo de Consentimento detalhado por escrito.

Inspeção Inicial

- Sinalizar a paciente sobre o início do procedimento e proceder inspeção macroscópica da vulva e introito vaginal. Verificar a presença de discromias (áreas hipocrômicas e/ou hipercrômi-

cas), lesões verrucosas, nodulares, papilares, císticas, ulceradas ou tumorais.

- Introdução do espéculo vaginal delicadamente para exposição do colo uterino. Deve-se se atentar para o afastamento dos pequenos lábios, que podem causar desconforto e dor quando empurrados para o interior do canal pelo espéculo. Abrir o aparelho apenas o suficiente para promover adequada visualização da cérvix uterina. A limpeza da cavidade vaginal com solução salina (não obrigatório) e remoção do excesso de muco podem ser realizadas nesse momento.
- Promover inspeção macroscópica das paredes vaginais, colo e do conteúdo vaginal, anotando a presença de secreções fisiológicas, anormais ou sangramento espontâneo. Identificar o óstio cervical. Evitar traumatismos que possam obscurecer o exame.
- Quando indicada a coleta de nova amostra de esfregaço cervical para exame citopatológico (Papanicolaou), as Diretrizes Brasileiras para Rastreamento do Câncer do Colo do Útero orientam que seja realizada antes da colposcopia e do emprego de solução de ácido acético[16]. Porém, há poucos estudos que apoiem com segurança o prejuízo da aplicação do ácido acético antes da coleta de exame citopatológico. Além disso, o esfregaço do colo uterino pode comprometer a qualidade da análise colposcópica posterior ou mesmo impossibilitá-la em alguns casos.

Avaliação Colposcópica

- Opcionalmente, inicia-se a colposcopia com estudo dos vasos sanguíneos por meio do filtro verde, que permite detalhamento da angioarquitetura visível por transparência por meio do epitélio superficial.
- Promover aplicação generosa do ácido acético sobre o colo uterino e paredes vaginais (frequentemente por repetidas vezes), respeitando alguns segundos (aproximadamente 1 minuto) para sua potencial ação. Conduzir cuidadosa varredura dos epitélios cervical e vaginal, buscando identificar aspectos normais e anormais, com especial atenção para a zona de transformação e junção escamocolunar (JEC), em que se localizam a maioria das lesões relevantes.
- Anotar as minucias e características dos achados identificados, detalhando a extensão, localização, bordas, coloração e padrão de vascularização.
- A precisa identificação da JEC é passo fundamental da avaliação colposcópica e a impossibilidade de sua total visualização deve ser anotada. Não raramente será necessário inspecionar seguimentos mais altos do canal endocervical, podendo-se abrir mão de instrumentais para esse fim (espéculos cervicais ou mesmo a pinça Cheron) e promovendo o afastamento dos lábios anterior e posterior do colo. Outra possibilidade é a introdução de uma pequena bola de algodão embebida em ácido acético no seguimento externo do canal endocervical, para auxiliar na identificação da JEC e afastar o excesso de muco.
- Nas mulheres em pós-menopausa recomenda-se, quando possível, estrogenização via vaginal, antecedendo a colposcopia.
- No Ambulatório de Colposcopia do HCB indica-se especial atenção às mulheres com laudos citológicos sugestivos de lesão intraepitelial de alto grau ou atipias glandulares e JEC não totalmente visível. Orienta-se, especificamente para esses casos, a realização de esfregaço adicional do canal

com endoescova ou curetagem endocervical.

- Aplicar a solução de iodo (teste de Schiller) anotando as variáveis de coloração e vascularização. Apesar de ser a aplicação do ácido acético o pilar central da colposcopia, o Lugol poderá fornecer dados valiosos, sobretudo quando se consideram achados anormais da mucosa vaginal.
- Quando indicada, a realização da biópsia deve ser orientada pelos achados mais significativos anotados durante a colposcopia, podendo-se utilizar pinças saca-bocado, pinças tipo punch ou mesmo aparelho de alta frequência com alças diatérmicas. As amostras teciduais obtidas por biópsias cervicais são comumente pequenas, porém, é preciso assegurar que o espécime contenha representação adequada do epitélio em toda sua extensão, para garantir a correta graduação de possível lesão pelo patologista.
- Quando necessário, proceder hemostasia pela aplicação das soluções hemostáticas. Eventualmente e na dependência de sangramento relevante, será imperativo o posicionamento de tampões vaginais ou mesmo a realização de pontos de sutura.
- A conclusão da colposcopia se faz pela lenta retirada do espéculo vaginal parcialmente fechado, o que possibilita o exame das paredes vaginais anterior e posterior, anteriormente ocultas pelas pás do afastador.

2.5 Terminologia Colposcópica

A classificação da avaliação colposcópica baseia-se na nomenclatura estipulada pela *International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy* (IFCPC) – Rio de Janeiro, 2011[23] (tabela 6).

2.6 Conduta nos Casos Alterados

A maioria dos casos alterados com diagnóstico de lesões intraepiteliais cervicais confirmadas por exame anatomopatológico poderá ser acompanhada e tratada em ambiente ambulatorial. O *follow-up* é condição essencial para o sucesso das estratégias de prevenção e deve garantir um seguimento longitudinal das mulheres em risco com confirmação de lesões HPV induzidas. Os principais objetivos do tratamento das lesões epiteliais cervicais são reduzir as taxas de transmissão da infecção pelo HPV e evitar a progressão das lesões cervicais precursoras.

O advento dos procedimentos terapêuticos baseados na cirurgia de alta frequência (CAF) atribuiu facilidades adicionais aos tratamentos ambulatoriais que usualmente ocorrem em sistema de hospital-dia com emprego de anestesia local e baixos índices de complicações. A CAF engloba processos de corte/coagulação tecidual com uso de corrente alternada de alta frequência. Normalmente utiliza-se eletrodos em formatos de alças semicirculares com medidas variáveis que devem ser escolhidos de acordo com a extensão e aprofundidade da lesão cervical. A aquisição de espécime cirúrgica adequada para avaliação histológica constitui outra vantagem da CAF.

Lesão Intraepitelial Cervical de Baixo Grau (NIC1)

Ostor et al, em clássico estudo, demonstraram taxas de regressão espontânea da NIC1 da ordem de 57% e menos de 1% dos casos com diagnóstico de lesões invasivas durante o *follow-up* (figura 9)[24]. A lesão intraepitelial de baixo grau invariavelmente representa a manifestação histológica de infecção benigna causada pelo HPV. Não raramente, posterior confirma-

ção histológica de NIC2/3 ou mesmo câncer em mulheres com NIC1 prévia reflete equívoco nesse primeiro diagnóstico.

Rotineiramente recomenda-se conduta expectante para as pacientes com diagnóstico histológico de NIC1. No Departamento de Prevenção do HCB, mulheres com diagnóstico citológico, colposcópico e histológico concordante para lesão de baixo grau são acompanhadas com novos exames colpocitológico e colposcópico a cada 6 meses e normalmente retornam ao rastreio habitual após duas avaliações negativas. Ao contrário, recomenda-se tratamento das lesões de baixo grau, que poderá ser excisional ou destrutivo (dependendo da idade, paridade, características da lesão) nos seguintes casos:

- persistência de NIC1 por 24 meses;
- dificuldades em garantir o seguimento clínico/ambulatorial adequado (pacientes com alto risco de perda do acompanhamento);
- NIC1 diagnosticado por biópsia, porém com discordância cito-colposcópica que sugiram lesões mais graves (impõem-se tratamento excisional).

As Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo Uterino frente ao diagnóstico histológico de NIC1 em mulheres abaixo de 25 anos (que não fazem parte do grupo prioritário para o rastreio) orientam que o tratamento deve ser evitado e mantido o seguimento citológico trienal até que completem os 25 anos. A partir dessa idade devem ser conduzidas como as demais mulheres e, além disso, métodos excisionais habitualmente devem ser evitados antes dos 25 anos[16].

Qualquer que seja a conduta sugerida pelo profissional é fundamental orientar detalhadamente a paciente sobre o correto diagnóstico e todos os aspectos relacionados às particularidades da infecção pelo Papilomavírus Humano. Compartilhar com a mulher a responsabilidade sobre o adequado seguimento e/ou tratamento indicado poderá contribuir para melhorar a adesão à conduta proposta. Evitar termos genéricos como *"ferida"/"mancha"* e empoderar as mulheres fornecendo informações de qualidade, na medida certa e sem alardes desnecessários é, sem sombra de dúvidas, conduta valiosa atribuída ao médico assistente.

Lesão Intraepitelial Cervical de Alto Grau (NIC2/3)

De forma geral, as pacientes com diagnóstico histológico de lesão intraepitelial de alto grau deverão ser submetidas a tratamento pelo risco de progressão dessas lesões para doença invasiva. Recomenda-se preferencialmente o emprego de técnicas excisionais (CAF ou à bisturi frio) pela possibilidade de avaliação anatomopatológica após o procedimento. Evidentemente, a escolha da modalidade terapêutica está condicionada a disponibilidade de cada serviço e experiência do profissional assistente.

O tipo de excisão (tipo 1, 2 ou 3) da zona de transformação (ZT) do colo uterino deverá ser decidido de acordo com as características de lesão. A exérese da zona de transformação (EZT) tipo 1 está indicada para lesões restritas a ectocérvice e que não se estendam a mais de um centímetro do canal. Lesões que atingem o canal endocervical, porém totalmente visíveis (ZT tipo 2), deverão ser tratadas por excisão tipo 2 (normalmente com profundidade de até dois centímetros). A excisão tipo 3 (com profundidade maior ou igual a dois centíemtros) está reservada às lesões em que o componente endocervical não seja totalmente visível no canal.

No Departamento de Prevenção do HCB não adotamos rotineiramente a con-

duta "*Ver e Tratar*", entretanto, cabe aqui ressaltar a importância dessa medida, sobretudo em cenários com dificuldades de garantir o seguimento adequado das usuárias com testes de citologia sugestivos de lesão de alto grau (HSIL). Mulheres com Papanicolaou com atipias acentuadas que sugiram HSIL e achados colposcópicos maiores limitados a porção externa do canal (ZT tipo 1 ou 2) e sem suspeita de lesão glandular ou invasiva podem, a princípio, ser submetidas a procedimento excisional (EZT tipo 1 ou 2) já no momento da colposcopia. A adoção do "*Ver e Tratar*" dispensa a aquisição prévia de amostra por biópsia do colo do útero.

Entre as mulheres jovens, sobretudo naquelas até os 24 anos e com diagnóstico de NIC2 pela biópsia cervical, a conduta deverá ser individualizada. Em grande parte dos casos deverá ser adotada conduta expectante (principalmente entre as nulíparas), com seguimento citocolposcópico semestral por até 24 meses. Há evidente tendência de regressão desse tipo de lesão entre as mulheres mais jovens.

3. Testes Moleculares para Detecção de HPV

Diante das limitações do desempenho da citologia no rastreamento, seja pelas limitações intrínsecas do teste ou pela heterogênea qualidade oferecida pelos serviços de diagnóstico, a utilização de testes moleculares com objetivo de identificar a infecção pelo HPV (tipos oncogênicos) tem avançado em diferentes cenários.

Os testes para detecção de infecção pelo Papilomavírus Humano de alto risco oncogênico (HPV-AR) possuem maior sensibilidade que a citologia no rastreio primário de lesões intraepiteliais cervicais de alto grau e câncer (NIC2+)[17, 25-27] e comprovadamente conferem proteção ao desenvolvimento de lesões NIC3+ quando negativos[22]. Inúmeras pesquisas têm evidenciado as vantagens do emprego dos testes de HPV no rastreamento populacional de câncer do colo do útero, sobretudo entre mulheres acima de 30 anos de idade [24, 28].

Embora verifique-se uma crescente utilização dos testes moleculares para HPV em diversos programas de rastreamento, principalmente na Europa, não há consenso na escolha de uma estratégia ideal que combine os testes moleculares e o exame citopatológico tradicional. Habitualmente têm-se utilizado esquemas que exigem exames de triagem adicionais para mulheres testadas positivamente para HPV-AR. Seja pelo emprego da genotipagem do HPV ou realização de citologia cervical, esses testes adicionais buscam melhorar a especificidade das estratégias de rastreio, podendo ser empregados concomitantemente ao HPV (co-teste) ou direcionados a grupos definidos por testes iniciais positivos (teste reflexo). Na figura 10 estão esquematizados possíveis modelos baseados em co-teste ou testes reflexos.

A associação de testes iniciais com alta sensibilidade e exames subsequentes que garantam maior especificidade parece construir o modelo mais adequado para o rastreamento, sobretudo quando se leva em consideração programas de prevenção baseados em exames complementares para investigação diagnóstica por meio de colposcopia, como no Brasil. Adicionalmente, há ainda a necessidade de estudos que verifiquem a relação de custo-efetividade da implantação dos testes moleculares no rastreio habitual do câncer cervical. As Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer Cervical atualizada em 2016, a respeito de outras recomendações internacionais, não abordam detalhadamente essa opção como método de rastreio primário.

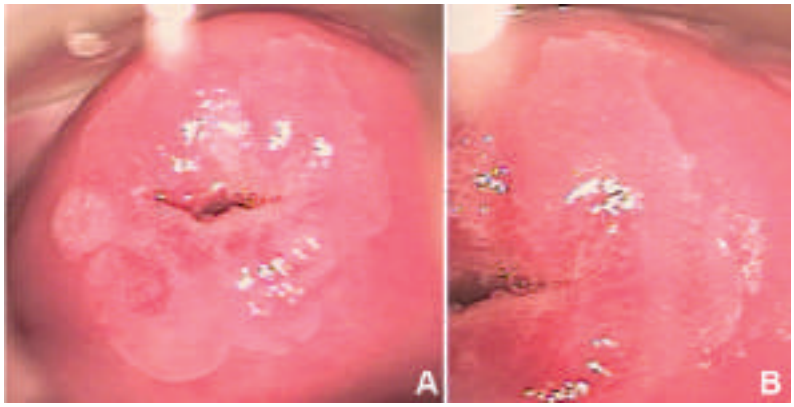


Figura 7. Exame de colposcopia com achados menores (tipo 1) com epitélio acetobranco predominantemente tênue (A) em região periorificial com aspecto micro papilar às 9 horas (condilomatose cervical). Em (B), bordas planas no detalhe.

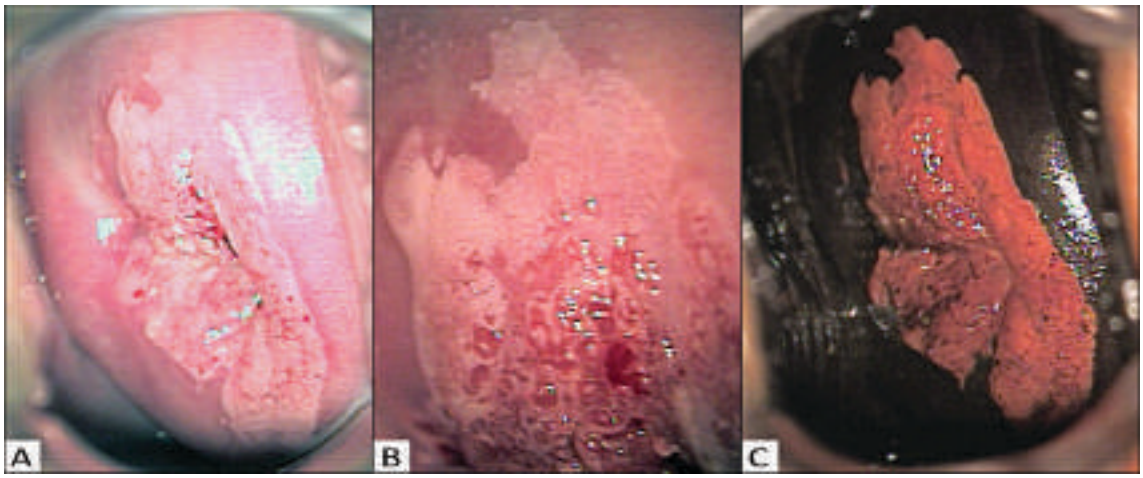


Figura 8. Exame de colposcopia com achados maiores (tipo 2) com extensa lesão (A) com acetobranqueamento denso associado a pontilhado grosseiro que atinge epitélio glandular (B). Em (C) o detalhe após aplicação da solução de Lugol.

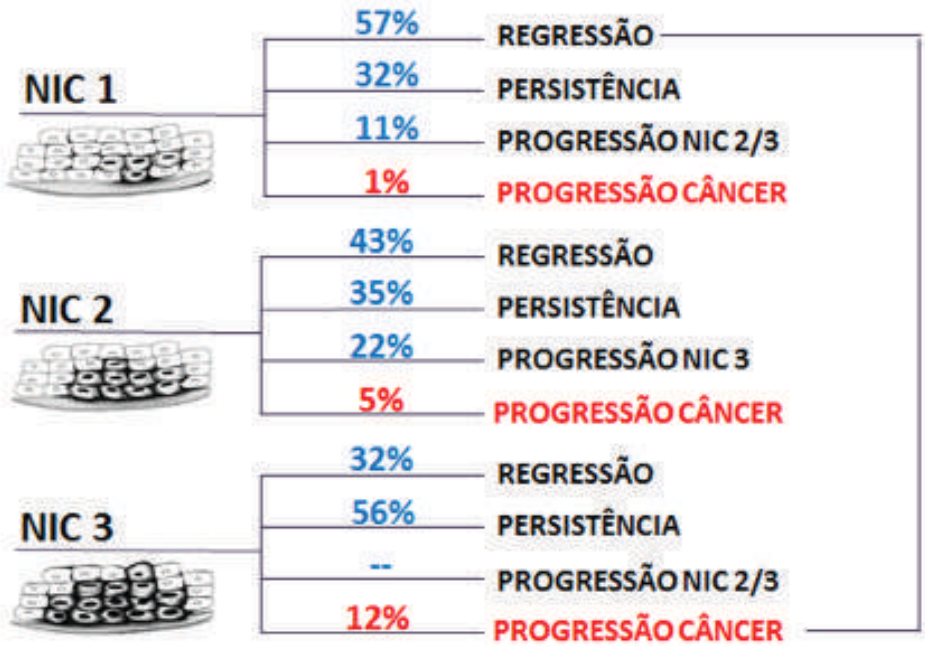


Figura 9. Taxas de regressão, persistência e progressão da lesão intraepitelial cervical de baixo grau (modificado de Ostor, 1993).

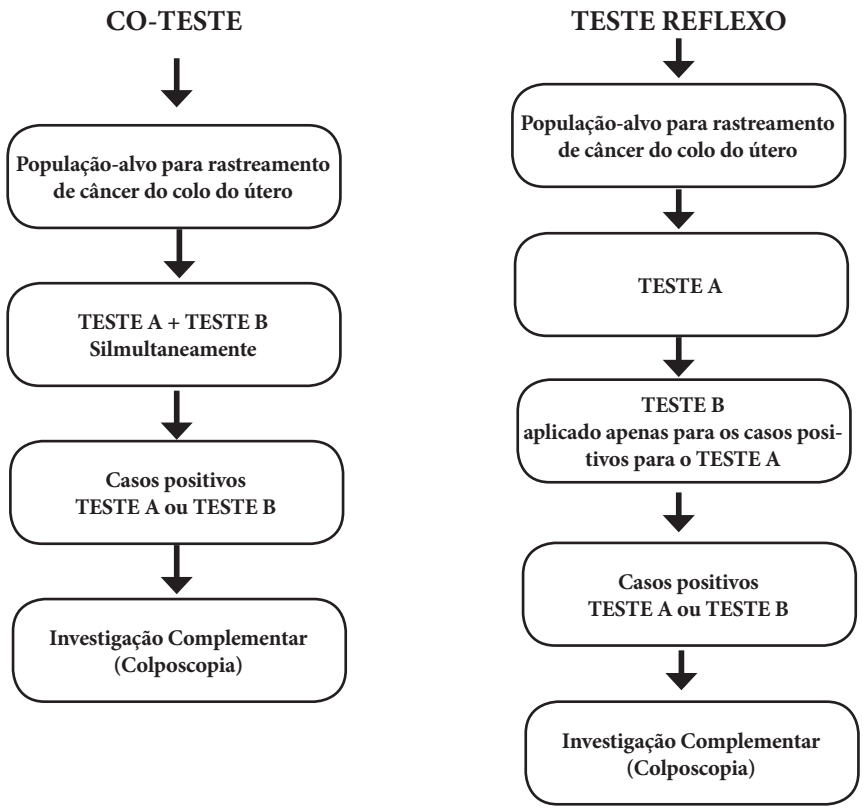


Figura 10. Modelos esquemáticos de rastreamento de câncer cervical pelo emprego de co-testes ou testes reflexos.

Tabela 5. Materiais e equipamentos necessários para o exame de colposcopia

Equipamentos gerais
Consultório adequado para exames (preferencialmente equipados com banheiro). Roupas (lençóis e camisolas apropriadas para o conforto e privacidade da paciente). Mesa de exame ginecológico (preferencialmente com altura ajustável e apoios das pernas acolchoados). Mesa auxiliar para acomodar os materiais e insumos utilizados durante o exame (vantajoso o uso de gavetas metálicas retráteis instaladas na própria maca ginecológica). Espéculos vaginais de diferentes tamanhos (preferencialmente descartáveis). Luvas de procedimento descartáveis.
Equipamentos específicos para a colposcopia
Colposcópio, preferencialmente com sistema de vídeo para captura de imagens. Pinças Cheron, pinças de biópsia (saca-bocado, Tischler etc.), curetas endocervicais finas, pinça Pozzi (eventual necessidade de apreensão do colo), espéculo cervical. Instiladores (frascos para borrifar em spray) para solução de ácido acético e Lugol (opcional)*.
Materiais específicos para a colposcopia
Solução de ácido acético diluído (3-5%). Solução iodada de Lugol diluída (solução de Schiller). Solução de Monsel (sulfato férrico, Hemogin) em gel. Solução salina para limpeza da cavidade vaginal (opcional). Algodão (em pequenos e médios chumaços). Palitos de dente (facilitam a remoção das amostras coletadas pelas pinças de biópsia). Hastes flexíveis (cotonetes). Frascos pequenos com formalina, para preservação das amostras teciduais. Gazes. Material para coleta de exame colpocitológico (descritos na tabela 3). Absorventes femininos descartáveis. Material para anestesia local (agulhas, seringas e anestésico). Recipientes para descarte do material utilizado (comum e perfurocortante).
**Utilizados no ambulatório de colposcopia do Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos para aplicação direta das soluções de ácido acético e Lugol, dispensando o uso de algodão para esse fim.*

Tabela 6. Nomenclatura colposcópica do colo do útero IFCPC-2011.

<table>
<tr><td>Avaliação geral</td><td colspan="3">• Colposcopia adequada ou inadequada (especificar o motivo sangramento, inflamação, cicatriz etc.).
• Visibilidade da junção escamocolunar: completamente visível, parcialmente visível e não visível.
• Zona de transformação: tipo 1, 2 ou 3.</td></tr>
<tr><td>Achados colposcópicos normais</td><td colspan="3">Epitélio escamoso original
• Maduro
• Atrófico
Epitélio colunar
• Ectopia
Epitélio escamoso metaplásico
• Cistos de Naboth
• Orifícios (glândulas) abertos
Deciduose na gravidez.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Achados colposcópicos anormais</td><td>Princípios Gerais</td><td colspan="2">Localização da lesão: dentro ou fora da ZT e de acordo com a posição do relógio.
Tamanho da lesão: número de quadrantes do colo uterino envolvidos pela lesão e tamanho da lesão em porcentagem do colo uterino.</td></tr>
<tr><td>Grau 1
Menor
(figura 7)</td><td>Epitélio acetobranco tênue, de borda irregular ou geográfica.</td><td>Mosaico fino.
Pontilhado fino.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Achados colposcópicos normais</td><td>Grau 2
Maior
(figura 8)</td><td>Epitélio acetobranco denso, acetobranqueamento de aparecimento rápido, orifícios glandulares espessados.</td><td>Mosaico grosseiro.
Pontilhado grosseiro.
Margem demarcada.
Sinal da margem interna.
Sinal da crista (sobrelevado).</td></tr>
<tr><td>Não específico</td><td colspan="2">Leucoplasia (queratose, hiperqueratose), erosão, captação da solução de lugol: positiva (corado) ou negativa (não corado); teste de Schiller negativo ou positivo</td></tr>
<tr><td>Suspeita de invasão</td><td colspan="3">Vasos atípicos
Sinais adicionais: vasos frágeis, superfície irregular, lesão exofítica, necrose, ulceração (necrótica), neoplasia tumoral/grosseira.</td></tr>
<tr><td>Miscelânea</td><td colspan="3">Zona de transformação congênita, condiloma, pólipo (ectocervical/endocervical), inflamação, estenose, anomalia congênita, sequela pós-tratamento, endometriose.</td></tr>
</table>

Referências Bibliográficas

1. Sankaranarayanan R, Black RJ, Parkin DM. Cancer survival in developing countries. IARC Scientific Publications N°. 15. Lyon: IARC Press; 1988.
2. Hakama M, Miller AB, Day NE. Screening for cancer of the uterine cervix. IARC Scientific Publications N°. 76. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1986.
3. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. Ann Intern Med. 2000;132(10):810-9.
4. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta -analysis. Obstet Gynecol. 1998;91(4):626-31.
5. Allen K, Holladay EB. Risk Management for the Cytology Laboratory. Raleigh, NC: American Society for Cytotechnology; 2002.
6. Sawaya GF, Grimes DA. New technologies in cervical cytology screening: a word of caution. Obstet Gynecol. 1999;94(2):307-10.
7. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. JAMA. 2001;285(11):1500-5.
8. Faria EF, Carvalhal GF, Vieira RA, Silva TB, Mauad EC, Carvalho AL. Program for prostate cancer screening using a mobile unit: results from Brazil. Urology. 2010;76(5):1052-7.
9. Fregnani JH, Scapulatempo C, Haikel RL, Jr., Saccheto T, Campacci N, Mauad EC, et al. Could alarmingly high rates of negative diagnoses in remote rural areas be minimized with liquid-based cytology? Preliminary results from the RODEO Study Team. Acta Cytol. 2013;57(1):69-74.
10. Haikel RL, Jr., Mauad EC, Silva TB, Mattos JS, Chala LF, Longatto-Filho A, et al. Mammography-based screening program: preliminary results from a first 2-year round in a Brazilian region using mobile and fixed units. BMC Womens Health. 2012;12:32.
11. Mauad EC, Nicolau SM, Gomes UA, da Costa Vieira RA, de Castro Mattos JS, Longatto-Filho A, et al. Can mobile units improve the strategies for cervical cancer prevention? Diagn Cytopathol. 2010;38(10):727-30.
12. Mauad EC, Nicolau SM, Moreira LF, Haikel RL, Jr., Longatto-Filho A, Baracat EC. Adherence to cervical and breast cancer programs is crucial to improving screening performance. Rural Remote Health. 2009;9(3):1241.
13. Mauad EC, Silva TB, Latorre MR, Vieira RA, Haikel RL, Jr., Vazquez VL, et al. Opportunistic screening for skin cancer using a mobile unit in Brazil. BMC Dermatol. 2011;11:12.
14. Silveira CE, Silva TB, Fregnani JH, da Costa Vieira RA, Haikel RL, Jr., Syrjanen K, et al. Digital photography in skin cancer screening by mobile units in remote areas of Brazil. BMC Dermatol. 2014;14:19.
15. Vieira RA, Lourenco TS, Mauad EC, Moreira Filho VG, Peres SV, Silva TB, et al. Barriers related to non-adherence in a mammography breast-screening program during the implementation period in the interior of Sao Paulo State, Brazil. J Epidemiol Glob Health. 2015;5(3):211-9.
16. Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica, editor. Rio de Janeiro: INCA; 2016. 111 p.
17. Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância, editor. Rio de Janeiro: INCA; 2012. 25 p.
18. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. CA Cancer J Clin. 2012;62(3):147-72.
19. Hoda RS, Loukeris K, Abdul-Karim FW. Gynecologic cytology on conventional and liquid-based preparations: a comprehensive review of similarities and differences. Diagn Cytopathol. 2013;41(3):257-78.
20. Biscotti CV, Dawson AE, Dziura B, Galup L, Darragh T, Rahemtulla A, et al. Assisted primary screening using the automated ThinPrep Imaging System. Am J Clin Pathol. 2005;123(2):281-7.
21. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System. JAMA. 2002;287(16):2114-9.
22. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta -analysis. Obstetrics & Gynecology. 1998;91(4):626-31.
23. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol. 2012;120(1):166-72.
24. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. International Journal of Gynecological Pathology. 1993;12(2):186.
25. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz M, Gravitt P, Jeronimo J, Lorincz AT, et al. New Technologies and Procedures for Cervical Cancer Screening. Vaccine. 2012;30, Supplement 5(0):F107-F16.
26. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. International Journal of Cancer. 2006;119(5):1095-101.
27. Mayrand M-H, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human papil-

lomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. New England Journal of Medicine. 2007;357(16):1579-88.
28. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry K-U, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. Bmj. 2008;337:a1754.

Capítulo 4

Câncer de Mama

Capítulo 4

4.1. Rastreamento para o Câncer de Mama

Idam de Oliveira Junior

René Aloisio da Costa Vieira

O câncer de mama é um problema de saúde pública mundial, atingindo aproximadamente 1.7 milhão de casos novos ao ano. Cerca de 60% das mortes ocorrem em países em desenvolvimento[1]. Fatores de risco conhecidos estão ligados à história e ao estilo de vida reprodutivos e dificilmente são modificáveis, pelo contrário, tendem a se tornar mais prevalentes com o desenvolvimento econômico[2]. Nos Estados Unidos estima-se 226.860 de casos novos[3], com uma sobrevida de 84% em cinco anos. A elevação da incidência tem se associado a uma mortalidade decrescente[4], fato atribuído a associação de diagnóstico precoce e da evolução do tratamento[5]. Em países com recursos limitados, o câncer de mama é diagnosticado em estadios avançados, devido a um déficit na capacidade de promover a detecção precoce, diagnóstico e tratamento[6], sendo, nestas regiões, a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres[1].

No mundo, o risco cumulativo de uma mulher, com idade de 74 anos, ter apresentado esse tipo de câncer durante a vida é de 4,62%, sendo nas regiões desenvolvidas de 7.92% e nas menos desenvolvidas de 3.25%. O risco vital é de 10% na Europa, 10.15% no Reino Unido, 10.3% nos Estados Unidos, 8.63% no Canadá e 6.33% no Brasil[7].

No Brasil espera-se que em 2017 irão ocorrer cerca de 58 mil novos casos de câncer de mama, apresentando grande variação de acordo com a região do país. Medidas de controle do câncer de mama vêm sendo implementadas no país, porém devido a limitações no sistema de diagnóstico, este continua sendo diagnóstico em estadio avançado, fato que influencia negativamente a sobrevida[8, 9].

Métodos de Rastreamento Mamário

O rastreamento por câncer se constitui na aplicação de um teste com poten-

cial de detecção da doença em uma população sem sinais ou sintomas da doença, constituindo uma prevenção secundária. Na sua forma ideal, deveria detectar todos os cânceres prevalentes em uma população, e nos subsequentes rastreamentos haveria a detecção dos tumores incidentes (casos novos), que desenvolveriam nesta coorte. Por esta razão, no início dos programas de rastreamento, há um maior número de tumores detectados, sendo considerado rastreamento de prevalência, e nos anos subsequentes, temos o rastreamento de incidência[4]. Para que estes benefícios ocorram faz-se necessária uma cobertura populacional superior a 70%, sendo realizado regularmente em faixa etária previamente estabelecida[10]. Por ser aplicado em assintomáticos e saudáveis, o rastreamento encontra-se associados a alguns desafios, onde o profissional de saúde e a paciente deve ter conhecimento sobre os riscos e benefícios relacionados a esta intervenção[11, 12].

O auto-exame das mamas (AEM) foi, durante muitos anos, promovido como método de rastreio geral para diagnosticar o câncer de mama numa fase inicial, afim de diminuir a morbidade e/ou a mortalidade[13]. Mais de 30 estudos não-randomizados produziram resultados conflitantes, não fornecendo nenhuma evidência forte para apoiar a prática o método com rastreio. Programas para apoiar e encorajar o AEM mensal foram estabelecidos pela primeira vez na Europa, Australia e América do Norte na década de 1950 e implementados até recentemente. Porém, apesar de um alto nível de consciência sobre o método, apenas uma pequena minoria de mulheres examinavam seus seios regularmente[14]. Também nunca houve um consenso sobre a regularidade do exame, sendo que a escolha mensal foi arbitrariamente escolhida, baseada no ciclo menstrual, apesar da maioria das mulheres que desenvolvem câncer de mama se apresentam na pós-menopausa[14].

Metanálise realizada pela Cochrane, onde foram incluídos dois grandes[14, 15] ensaios clínicos randomizados baseados em uma população de 388.535 mulheres, não mostrou diferença significativa na alteração da mortalidade por câncer de mama, observando-se um risco relativo (RR) de 1,05 [Intervalo de confiança (IC) 95% de 0,90 a 1,24] nas mulheres que realizavam o método regularmente. No grupo rastreado, se realizou quase duas vezes mais biopsias (3406 x 1856; RR 1.88; IC 95% 1.77 a 1.99). Conclui-se então não haver um efeito benéfico da triagem pelo AEM, com excesso de biópsias, não sendo recomendado com uma forma de rastreio[13]. Outras metanálises publicadas de estudos randomizados com AEM e não randomizados também indicam não haver diferenças significativas na mortalidade por câncer da mama entre as mulheres que realizam o AEM e os grupos controle[16].

Em relação ao exame clínico das mamas (ECM), como método de rastreio, poucos estudos avaliam a eficácia do mesmo na diminuição da mortalidade por câncer de mama. Em países com rastreio mamográfico amplamente ofertado, a utilidade do ECM baseia-se na sua contribuição adicional a mamografia para a redução da mortalidade. O estudo do *Canadian National Breast Screening Study-2* (CNBSS-2), comparando mamografia com ECM versus ECM sozinho, não mostrou diferença na mortalidade entre essas duas abordagens[16]. O exame clínico da mama é uma opção alternativa de triagem, naqueles países de baixa e média renda, onde a triagem mamográfica organizada não é nem acessível nem viável, mas sua eficácia na redução da mortalidade por câncer de mama não é conhecida.

O *Health Insurance Plan (HIP)* foi o primeiro estudo randomizado controlado de rastreamento para mostrar a redução da mortalidade por câncer de mama usan-

do mamografia combinada e ECM (por cirurgiões treinados). A proporção de casos detectados por MMG foi baixa, especialmente em mulheres mais jovens, enquanto o benefício pareceu estar associado com a detecção mais precoce de doenças avançadas do que inicias e, portanto, grande parte do benefício teria ocorrido de ECM na ausência de MMG. Outro estudo de 2005 verificou que a sensibilidade do ECM na prática clínica foi de 28%-36% comparado a 63% no *Canadian National Breast Screening Study (CNBSS)*, provavelmente devido à falta de treinamento e à duração inadequada do exame na prática clínica. Na realidade, cerca e 40% dos médicos que realizaram ECM em modelos de mama não conseguem usar um padrão de busca sistemática[17].

Um dos maiores estudos sobre o ECM foi realizado na cidade de Manila nas Filipinas com a finalidade de se avaliar uma possibilidade de redução na mortalidade por câncer de mama em um país em desenvolvimento, onde o exame físico foi realizado por enfermeiros e parteiras treinadas. A redução da mortalidade, entre as mulheres efetivamente rastreadas e acompanhadas, foi de 25%, efeito inferior aos 30-35% relacionados, naquela época, à mamografia[2].

O objetivo primário do rastreamento do câncer de mama consiste na redução da mortalidade pela doença. Outro objetivo secundário consiste em redução da extensão do tratamento cirúrgico, permitindo cirurgias menos mutiladoras e uma potencial redução no tratamento. Apesar de algumas controvérsias atuais, a mamografia, constitui o único método de rastreamento associado a redução absoluta na mortalidade pelo câncer de mama[18]. Outros exames de imagem como a ultrassonografia e a ressonância magnética demonstraram capacidade semelhante na detecção do câncer de mama inicial, entretanto não há estudos randomizados e prospectivos que tenham testado o impacto na redução da mortalidade. Sendo assim, o rastreio mamográfico é sensível (77% a 95%), específico (94% a 97%) e aceitável para maioria das mulheres[19, 20].

Rastreamento Mamográfico

A ênfase do papel da mamografia na detecção precoce do câncer de mama e a importância de obter evidências consistentes motivou a realização de ensaios clínicos randomizados objetivando analisar a eficácia da mamografia na detecção precoce desse câncer. Entre 1963 e 1993, 14 ensaios clínicos foram iniciados em diversos países para avaliar a eficácia do rastreamento mamográfico. Alguns desses ensaios clínicos indicaram a existência de eficácia do rastreamento na redução da mortalidade por câncer de mama e consolidaram a mamografia como o método de eleição para o rastreamento do câncer de mama[18, 21].

Há discordância frente a melhor faixa etária a ser realizar o rastreamento, principalmente na faixa etária dos 40 aos 49 anos. Nesta faixa observa-se uma redução da mortalidade com significância limítrofe, indicando não só um menor efeito, como também uma maior incerteza sobre a real existência desse efeito. Esta faixa etária quando comparada às mulheres maiores de 50 anos, apresentam uma menor redução mortalidade por câncer de mama, além disso, o intervalo entre o início do rastreio e o surgimento de qualquer redução significativa na mortalidade é mais longo para as estas mulheres mais jovens[22]. O menor efeito do rastreamento em mulheres de 40 a 49 anos pode ser explicado por diversos fatores: uma menor incidência de câncer de mama nessa faixa etária; menor sensibilidade da mamografia em mamas densas; e a existência de

mais casos de câncer agressivos que vão se manifestar como câncer de intervalo, diminuindo a efetividade do rastreamento. Além disso, o rastreamento na faixa etária de 40 a 49 anos apresenta maior proporção de resultados falso-positivos, excesso de exames de imagem e excesso de biópsias[23].

Na faixa etária de 50 a 59 anos, a redução absoluta do risco de morte por câncer de mama é maior do que na faixa etária de 40 a 49 anos, apresentando resultados intermediários quando comparada a faixa etária de 60 a 69 anos[19]. É controverso se realmente há redução da mortalidade nas mulheres com idades entre 70 e 74 anos ou se neste grupo a ausência de significância seria resultado de ter sido menos estudado nos ensaios clínicos realizados. O problema mais crítico do rastreamento de mulheres com mais de 70 anos são o sobrediagnóstico e o sobretratamento, em virtude da existência de causas competitivas de mortalidade[23].

Na literatura, observa-se divergência frente a idade do início e final do rastreamento, fato que procuramos sintetizar na Tabela 1. Observa-se consenso na faixa etária 50 a 69 anos, havendo diferenças entre outras faixas etárias, em função da agência ou sociedade de especialidade.

Em 2009, a *U.S. Preventive Services Task Force* concluiu que rastreamento de mamográfico indica benefício de mortalidade por câncer de mama em todas as faixas etárias entre 40 a 69 anos, com dados insuficientes para mulheres mais velhas. Os resultado falso positivo são comuns em todas as faixas etárias e levam a imagens e biópsias adicionais, sendo que mulheres entre 40 a 49 anos experimentam a maior taxa de imagens adicionais[19].

Avaliando-se os principais resultados apresentados na última revisão da *Cochrane*[18], observa-se que avaliando três estudos com randomização adequada, não se observou redução significante da mortalidade após 13 anos de seguimento (RR 0.90; IC 95% 0.79 a 1.02); avaliando quatro estudos com randomização sub-ótima, observou-se uma redução na mortalidade de 35% (RR 0.75; IC 95% 0.67 a 0.83); e ao se agrupar os estudos, a redução foi na ordem de 19% (RR 0.81; IC 95% 0.74 a

Tabela 1. Resumos das principais faixas etárias recomendadas para o rastreamento mamográfico e agencia que realizou a recomendação

Agência	***Ano***	***40-49***	***45-59***	***50-69***	***70-74***	***Exp. > 10 anos***
USPSTF[24]	2016			x	x	
CTFPHC[23]	2011			x	x	
União Européia[10]	2006			x		
MS Brasil[25]	2009			x		
ACS[26]	2015	x		x		x
ACS[27]	2016		x	x		x
CBR/ SBM[20]	2012	x		x	x	x

USPSTF = U.S.Preventive Services Task Force; CTFPHC = Canadian Task Force on Preventive Health Care; MS = Ministério da Saúde; ACS = American Cancer Society; CBR = Colégio Brasileiro de Radiologia; SBM = Sociedade Brasileira de Mastologia; Exp = Expectativa

0.87). O número de lumpectomias e mastectomias foi maior no grupo rastreado (RR 1.31; IC 95% 1.22 a 1.42), sendo o uso da radioterapia e quimioterapia similar nos grupos.

Mamografia Digital

Grande parte da literatura relacionada ao rastreamento mamográfico foi realizado com equipamentos de mamografia analógicos. Novas tecnologias foram criadas, melhorando a qualidade e resolução da imagem, surgindo questionamentos frente ao impacto destas novas tecnologias frente ao rastreamento mamográfico. O *Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST)* foi um estudo que procurou comparar a mamografia convencional com a digital. Estudo este realizado em 33 serviços nos Estados Unidos e Canadá, que recrutaram 49.528 mulheres, sendo estas selecionadas de forma randomizada a realização de mamografia digital e convencional. Os resultados mostraram que a acurácia da mamografia digital e convencional foram similares para a população geral, mas a mamografia digital foi superior em mulheres abaixo de 50 anos, nas com mamas heterogeneamente ou extremamente densas e em mulheres na pré e perimenopausa. Seguindo a mesma linha de pesquisa, em 2007, *Skaane et al*. apresentaram os resultados finais do estudo Oslo II, um ensaio clínico randomizado entre rastreio com mamografia convencional e digital, na faixa etária entre 45 e 69 anos. Observou-se uma diferença significativa na taxa detecção de câncer inicial entre a mamografia digital (0,59%) e a convencional (0,38%). Metanálise realizada em 2009, envolvendo oito grandes estudos randomizados, observou que a taxa de detecção da mamografia digital era superior à convencional, principalmente em mulheres abaixo dos 60 anos [20, 28, 29].

Controvérsias no Rastreamento Mamográfico

Nos últimos anos, cresceu o debate a respeito da validade dos resultados de eficácia e do balanço entre os possíveis benefícios (redução da mortalidade) e danos (sobrediagnóstico, sobretratamento, exames falso-positivos e falso-negativos e exposição à radiação) associados ao rastreamento mamográfico[21], pois qualquer que seja a redução da mortalidade, o rastreio do câncer de mama envolve um dano substancial na detecção em excesso de cânceres em estágio inicial adicionais que não foi acompanhado por uma redução nos estádios avançados[30]. Assim, observa-se na literatura muita discussão sobre conceitos relacionados ao sobrediagnóstico, o prognóstico do carcinoma in situ detectado em rastreamento mamográfico, bem como o real ganho em vidas salvas associado ao rastreamento mamográfico[11, 31-34].

O câncer de mama é uma doença heterogênea e com vasta variação de comportamento biológico, apresenta diferentes taxas de crescimento e potencial metastático distinto. Os tumores de crescimento lento são mais facilmente detectados no rastreamento, mas em oposto pode não haver benefício em sua detecção precoce. Já os cânceres mais agressivos, a detecção precoce com mamografia, além de mais difícil, pode não ser efetiva, em função da rápida taxa de crescimento e do potencial de gerar metástases em pouco tempo, mesmo quando os tumores primários são identificados ainda pequenos. Desta forma, o aumento da detecção de câncer de mama com o rastreamento não significa necessariamente, em prolongamento real da vida das mulheres[35], fato este avaliado em estudos randomizados[18]. Da mesma forma discute-se o papel do carcinoma ductal *in situ* (CDIS), frequentemente identificado no rastreamento mamográfico.

Este tipo de tumor se adequadamente tratado encontra-se associado a uma taxa de cura de 99%. Estima-se que 84% do CDIS de alto grau, progrida em 5 anos; a maioria do CDIS intermediário progrida em 10 anos; e o CDIS de baixo grau progrida em 15 anos. Porém, avaliando o grau do CDIS, observa-se que 60% é de alto grau, 20% de grau intermediário e somente 20% de alto grau; assim uma pequena porção dos CDIS teriam comportamento não agressivo[34].

Em 2012, importante estudo realizado por *Bleyer & Welch*, avaliando dados gerais da população americana (SEER), comparou nos Estados Unidos a incidência do câncer de mama, observando uma elevação importante na taxa de detecção por 100.000 mulheres, relacionada ao carcinoma *in situ* (7 para 56), doença localizada (105 para 178), porém discreta redução na doença regional (85 para 78; redução de 8%) e manutenção das taxas de doença avançada ao diagnóstico (17 para 17). Considerando uma taxa de crescimento anual de 1.0 ao ano, considerou uma taxa de sobrediagnóstico no período de 2008 a 2010, de 16 a 25%. Baseado nestes resultado o autor considerou que os benefícios da mamografia seriam apenas de 8% na redução da doença avançada, com uma taxa de sobrediagnóstico elevado[30, 31]. Vários contrapontos foram realizados a este estudo, como o fato deste avaliar a população americana, e não necessariamente as mulheres que realizaram rastreamento mamográfico; o fato das diferenças de mortalidade serem observadas de 5 a 7anos após o início do rastreamento; o agrupamento de lesões invasoras e in situ na análise; considerando um sobrediagnóstico de 1 a 10%[32, 36].

Há muita discussão frente o que seria superdiagnóstico/ sobrediagnóstico (*overdiagnosis*). Por definição, o sobrediagnóstico constitui a detecção de um tumor através do exame de rastreamento que não se tornaria clinicamente evidente na ausência do rastreio, visto características indolentes do tumor ou da competição de riscos de mortalidade atribuíveis à idade avançada e comorbidades[37]. Conforme a definição ou o que o autor considera sobrediagnóstico, este pode varia de 1 a 30%, o que diminui os benefícios relacionados ao rastreamento mamográfico[30, 33]. Entre os nove estudos randomizados de mamografia, observou-se no Estudo Malmö, com seguimento de 15 anos, que cerca de um quarto dos cânceres detectados mamograficamente foram superdiagnosticados[38]. Revisão avaliando o sobrediagnóstico na Europa, observou que, nestes países a taxa variou de 1 a 10%, relatando que os valores elevados observados na literatura, ocorrem devido a ausência de ajuste por idade, estadio ao diagnóstico, casos detectados pelo rastreamento e os tumores de intervalo[36].

A redução do risco relativo de aproximadamente 19% na mortalidade por câncer de mama associada à mamografia, ocorre a um preço de uma considerável cascata diagnóstica, com mamografias repetidas, biópsias subsequentes e sobrediagnóstico. Após 25 anos de seguimento, o *Canadian National Breast Screening Study (CNBSS)* constatou que 106 de 484 cânceres detectados (21,9%) foram sobrediagnosticados. Isso significa que 106 das 44.925 mulheres saudáveis no grupo de triagem foram diagnosticadas e tratadas para câncer de mama desnecessariamente, resultando em intervenções cirúrgicas desnecessárias, radioterapia, quimioterapia ou alguma combinação dessas terapias[39]. Apesar destes achados, e da observação da existência de um aumento não significativo da mortalidade geral com o rastreamento mamográfico[40, 41] considera-se que a educação, o diagnóstico precoce e os esforços clínicos, devem ser voltados ao diagnóstico de lesões inferiores a 2cm[41]. Cabe também re-

latar que este estudo também foi criticado, visto potencial contaminação na randomização, fato que poderia contribuir para os resultados negativos[32].

Outros pontos devem ser discutidos. O risco atribuído a irradiação é mínimo, sendo superior quando realizado em jovens. Mamografias anuais realizadas dos 40 aos 80 anos, seriam capazes de induzir de 20 a 25 casos fatais de câncer em cada 100 mil mulheres rastreadas[42]. No que se refere a ansiedade e estresse, sabe-se porém que as mulheres que recebem uma explicação clara sobre o exame, apresentam mínimos graus de ansiedade[19].

Epidemiologistas procuram avaliar a questão a partir dos resultados apresentados e de estimativas. Assim, considerando-se 1.000 mulheres, submetidas a rastreamento mamográfico, com início dos 50 aos 69 anos, associado a uma taxa de hiperdiagnóstico de 31% e uma redução da mortalidade na faixa de 13 a 17%, observa-se uma estimativa de 200 mulheres submetidas a exames falso-positivos, 30 biópsias falso-positivas, 3 tumores de intervalo, e 15 pacientes com sobrediagnóstico, resultando em uma redução da mortalidade específica de duas pacientes[12]. Estimativa semelhante, avaliando 1.000 mulheres por 10 anos, redução de 20% na mortalidade em mulheres na faixa 40-49 anos e 30% na faixa 50-69 anos, chegou ao demoninador de 2, 4 e 6 vidas salvas pela mamografia quando o início foi nos 40, 50 e 60 anos, respectivamente[43].

Ao se considerar a relação custo-benefício do rastreamento mamográfico, observam-se custos elevados. Assim considera-se que este rastreamento deva ser implementado em países onde há disponibilidade de recursos financeiros[6, 33], resultando em uma associação entre elevação do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) e elevado percentual de pacientes com estadio precoce[44]. Um estudo comparou a rastreamento a um detector de incêndio, onde muito pode ser gasto na aquisição e manutenção, porém o câncer pode nunca aparecer. O incêndio pode ocorrer, e o equipamento não funcionar (tumor de intervalo). Porém quando o incêndio ocorrer, espera-se que o equipamento funcione (tumores de latência curta)[33], justificando os custos relacionados ao rastreamento.

Profissionais que lidam com a mulher, cirurgiões e radiologistas, tendem a defender o rastreamento mamográfico[32, 44,] sendo que os epidemiologistas e gestores, tentem a ter uma visão mais negativa[9, 31, 34]. Diante de tanta discussão, alguns estudos tem colocado uma visão mais neutra, sugerindo que a mulher deve saber dos riscos e benefícios do rastreamento mamográfico, devendo ser responsável pela escolha ou não da adesão à mamografia[11].

Por se tratar de uma doença globalmente insidiosa, o câncer de mama é muito estudado, observando-se diversas controvérsias. Novas tecnologias em exames de imagem vêm sendo testadas e, certamente, avanços ocorrerão. Apesar de todos estes achados, a mamografia ainda é considerada como metodologia associada a elevação da sobrevida[11,18], fato atribuído ao diagnóstico precoce. Resultados falso-positivos e sobrediagnóstico devem ser informados as mulheres que serão submetidas a rastreamento mamográfico, lembrando que mesmo que considerado pequeno, os benefícios superam os riscos[12,34]. Os benefícios de se detectar um câncer de mama precocemente devem ser considerados não apenas em termos de redução de mortalidade, mas também em termos de diminuição da morbidade, diminuição da agressividade do tratamento, bem como a piora na qualidade de vida na presença de doença avançada, frequentemente encontrada em países em desenvolvimento.

Países em Desenvolvimento

Em países em desenvolvimento observa-se outra realidade, visto que estudos prospectivos são dificilmente realizados nestas regiões. Da mesma, forma a relação mortalidade em relação a incidência, é superior nestes países (42.9% x 28.8%)[45]. Assim apesar de apresentarem menor incidência, em relação aos países desenvolvidos, a sobrevida é inferior, devido às dificuldades em se realizar diagnóstico e tratamento de maneira efetiva.

Observa-se diferenças em relação a estratégia diagnóstica neste países, como auto-exame da mama ou exame clínico das mamas. A mamografia, apesar de presente em alguns países, em geral é utilizada de maneira diagnóstica, sendo incapaz de promover uma cobertura populacional adequada, onde pequeno número de mulheres realizam o exame regularmente. A principal barreira para não realização da mamografia constitui o acesso ao exame, e como múltiplas doenças disputam recursos limitados, bem como questionamentos frente ao real benefício do rastreamento mamográfico, e o câncer de mama, em geral não é considerado prioritário. Como resultado, observa-se grande quantidade de tumores palpáveis, com tamanho médio elevado e tempo elevado entre o aparecimento dos sintomas e o diagnóstico final. A taxa de pacientes com diagnóstico precoce é baixa, sendo superior nos países melhor estruturados e com melhor Índice de Desenvolvimento Humano (IDH)[44].

No Brasil

O Ministério da Saúde, tem implementado várias ações visando elevação da cobertura populacional, porém apesar dos esforços, a mamografia ainda é realizada de maneira diagnóstico, sendo a realização em assintomáticos uma exceção, visto que a cobertura mamográfica populacional é insatisfatória. Avaliando-se estudos na literatura, observa-se elevada taxa de pacientes acima de 40 anos que nunca fizeram mamografia, com baixa taxa de repetição bienal, associado a insatisfatória qualidade de exames. Associa-se a dificuldades no fluxo diagnóstico (mamografia-biópsia-centro de referencia), sendo que a maioria das pacientes chega para tratamento com diagnóstico avançado. Apesar de esforços, a estruturação da saúde é desigual, com melhores resultados e diminuição da mortalidade sendo observadas apenas no Sul e Sudeste[9].

Experiências com rastreamento mamográfico populacional são limitadas, mediante as dificuldades na implementação de começo-meio-fim, isto é, um sistema efetivo que permita a realização de exames bienais, em população alvo, dispondo de efetivo físico, financeiro e logístico para avaliação de assintomáticas, onde as mamografias sejam avaliadas visando rastreamento e não diagnóstico, associado a agilidade nos processos associados a avaliação e diagnósticos das alterações mamográficas e, que as pacientes sejam diagnosticadas em tempo curto, seguindo rapidamente para tratamento oncológico[4]. As experiências nacionais são limitadas[46], com destaque, a experiência no interior Paulista, onde observou-se nos primeiros dois anos do projeto, que 42.1% das mulheres nunca haviam realizado a mamografia em suas vidas. A utilização de mamografia a população permitiu uma alteração na taxa de estadio precoce (0+I) de 14.5% (serie histórica) para 43.2%[47]. Neste mesmo serviço, comparando pacientes tratadas institucionalmente com pacientes americanas, observou-se uma melhor sobrevida nas pacientes americanas, porém, avaliando-se isoladamente por estadiamento clínico, nota-se sobrevida semelhante, enfatizando o fato que em condições ideais, a sobrevida

por estadiamento foi semelhante, e que a sobrevida global é inferior, devido ao elevado número de mulheres que chegam aos serviços oncológicos com estadio avançado, limitando a sobrevida. Este estudo valoriza a necessidade de implementação de rede de rastreamento, a assintomáticas, sendo este um passo fundamental no diagnóstico precoce[48].

Referências Bibliográficas

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69-90.
2. Pisani P, Parkin DM, Ngelangel C, Esteban D, Gibson L, Munson M, et al. Outcome of screening by clinical examination of the breast in a trial in the Philippines. Int J Cancer. 2006;118(1):149-54.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012;62(1):10-29.
4. Vieira RAC, Mauad EC, Matthes AGZ, Mattos JSC, Haikel Jr RL, Bauab SP. Rastreamento mamográfico: começo – meio – fim. Rev Bras Mastol. 2010;20(2):92-7.
5. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med. 2005;353(17):1784-92.
6. Anderson BO, Shyyan R, Eniu A, Smith RA, Yip CH, Bese NS, et al. Breast cancer in limited-resource countries: an overview of the Breast Health Global Initiative 2005 guidelines. Breast J. 2006;12 Suppl 1:S3-15.
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359-86.
8. Lee BL, Liedke PE, Barrios CH, Simon SD, Finkelstein DM, Goss PE. Breast cancer in Brazil: present status and future goals. Lancet Oncol. 2012;13(3):e95-e102.
9. Vieira RAC, Formenton A, Bertolini SR. Breast cancer screening in Brazil. Barriers related to the health system. Rev Assoc Med Bras. 2017;63(5):470-8.
10. Perry N, Broeders M, Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. France: European Breast Cancer Network (EBCN) Coorination Office. International Agency for Research on Cancer. ; 2006. 415 p.
11. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghate S, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. JAMA. 2015;314(15):1615-34.
12. Loberg M, Lousdal ML, Bretthauer M, Kalager M. Benefits and harms of mammography screening. Breast Cancer Res. 2015;17:63.
13 .Kosters JP, Gotzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2003(2):CD003373.
14. Austoker J. Breast self examination. BMJ. 2003;326(7379):1-2.
15. Semiglazov VF, Moiseyenko VM, Bavli JL, Migmanova N, Seleznyov NK, Popova RT, et al. The role of breast self-examination in early breast cancer detection (results of the 5-years USSR/WHO randomized study in Leningrad). Eur J Epidemiol. 1992;8(4):498-502.
16. Schopper D, de Wolf C. How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. Eur J Cancer. 2009;45(11):1916-23.
17. Miller AB, Baines CJ. The role of clinical breast examination and breast self-examination. Prev Med. 2011;53(3):118-20.
18. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 2013;6:CD001877.
19. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L, et al. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2009;151(10):727-37, W237-42.
20. Urban LABD, Schaefer MB, Duarte DL, Santos RP, Maranhão NMA, Kefalas AL, et al. Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para rastreamento do câncer de mama por métodos de imagem. Radiol Bras. 2012;45(6):334-9.
21. Giordano L, von Karsa L, Tomatis M, Majek O, de Wolf C, Lancucki L, et al. Mammographic screening programmes in Europe: organization, coverage and participation. J Med Screen. 2012;19 Suppl 1:72-82.
22. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD001877.
23. Canadian Task Force on Preventive Health C, Tonelli M, Connor Gorber S, Joffres M, Dickinson J, Singh H, et al. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. CMAJ. 2011;183(17):1991-2001.
24. US Preventive Service Task Force. Recomendations for Primary Care Practice. [Internet] 2017 [cited 17/06/2017];Available from: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/recommendations.
25. Instituto Nacional de Câncer. Encontro Internacional sobre Rastreamento de Câncer de Mama. International Meeting on Breast Cancer Screening. Rev bras cancerol. 2009;55(2):99-113.

26. Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, Doroshenk M, Fedewa S, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American cancer society guidelines and current issues in cancer screening. CA Cancer J Clin. 2015;65(1):30-54.
27. Smith RA, Andrews K, Brooks D, DeSantis CE, Fedewa SA, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer screening in the United States, 2016: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. CA Cancer J Clin. 2016;66(2):95-114.
28. Vinnicombe S, Pinto Pereira SM, McCormack VA, Shiel S, Perry N, Dos Santos Silva IM. Full-field digital versus screen-film mammography: comparison within the UK breast screening program and systematic review of published data. Radiology. 2009;251(2):347-58.
29. Skaane P, Hofvind S, Skjennald A. Randomized trial of screen-film versus full-field digital mammography with soft-copy reading in population-based screening program: follow-up and final results of Oslo II study. Radiology. 2007;244(3):708-17.
30.Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. N Engl J Med. 2012;367(21):1998-2005.
31. Bleyer A. Were our estimates of overdiagnosis with mammography screening in the United States "based on faulty science"? Oncologist. 2014;19(2):113-26.
32. Kopans DB. Arguments against mammography screening continue to be based on faulty science. Oncologist. 2014;19(2):107-12.
33.Y affe MJ, Pritchard KI. Overdiagnosing overdiagnosis. Oncologist. 2014;19(2):103-6.
34. Feig SA. Overdiagnosis of breast cancer at screening is clinically insignificant. Acad Radiol. 2015;22(8):961-6.
35. Welch HG, Frankel BA. Likelihood that a woman with screen-detected breast cancer has had her "life saved" by that screening. Arch Intern Med. 2011;171(22):2043-6.
36. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, de Koning H, Lynge E, Zappa M, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. J Med Screen. 2012;19 Suppl 1:42-56.
37. Etzioni R, Gulati R, Mallinger L, Mandelblatt J. Influence of study features and methods on overdiagnosis estimates in breast and prostate cancer screening. Ann Intern Med. 2013;158(11):831-8.
38.Wu D, Perez A. A limited Review of Over Diagnosis Methods and Long Term Effects in Breast Cancer Screening. Oncol Rev. 2011;5(3):143-7.
39. Biller-Andorno N, Juni P. Abolishing mammography screening programs? A view from the Swiss Medical Board. N Engl J Med. 2014;370(21):1965-7.
40. Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. Lancet. 2001;358(9290):1340-2.
41. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. BMJ. 2014;348:g366.
42. Hendrick RE. Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. Radiology. 2010;257(1):246-53.
43. Fletcher SW, Elmore JG. Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer. N Engl J Med. 2003;348(17):1672-80.
44. Vieira RAC, Biller G, Uemura G, Ruiz CA, Curado MP. Breast cancer screening in developing countries. Clinics (Sao Paulo). 2017;72(4):244-53.
45. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55(2):74-108.
46. Mattos JSC, Caleffi M, Vieira RAC. Rastreamento mamográfico no Brasil: Resultados preliminares. Rev Bras Mastol. 2013;23(1):22-7.
47. Vieira RA, Lourenco TS, Mauad EC, Moreira Filho VG, Peres SV, Silva TB, et al. Barriers related to non-adherence in a mammography breast-screening program during the implementation period in the interior of Sao Paulo State, Brazil. J Epidemiol Glob Health. 2015;5(3):211-9.
48. Vieira RA, Uemura G, Zucca-Matthes G, Costa AM, Micheli RA, Oliveira CZ. Evaluating Breast Cancer Health System Between Countries: The Use of USA/SEER and Brazilian Women as a Cohort Sample. Breast J. 2015;21(3):322-3.

Capítulo 4

4.2 Exames Diagnósticos: Mamografia e Ultrassonografia

Selma di Pace Bauab

4.2.1 Sistema BI-RADS®

Introdução

Este capítulo do livro apresenta o BI-RADS® da mamografia e da ultrassonografia, sendo um resumo e apresentação prática da versão traduzida pelo Colégio Brasileiro de Radiologia, do Atlas do BI-RADS®. A referência bibliográfica é o Atlas, no intuito de ser fiel ao documento original. São apresentados o léxico e as categorias de conduta e avaliação, tanto da mamografia, quanto da ultrassonografia. Não são abordados temas de auditoria.

O BI-RADS® – *Breast Imaging Reporting and Data System* (Sistema de Laudos e Registro de Dados de Imagem da Mama) foi desenvolvido pelo Colégio Americano de Radiologia. A primeira edição, que continha apenas a mamografia, foi lançada em 1992, tendo sido adotada no Brasil em 1998. Em 2003 foram incorporadas a ultrassonografia e a ressonância magnética e, em 2013, foi lançada a quinta edição.

É uma ferramenta de garantia de controle de qualidade, que: padroniza os laudos, melhorando a comunicação entre os médicos e os pacientes; apresenta recomendações de conduta; monitora os resultados e avalia o desempenho dos médicos. Por meio da constante coleta de dados pode melhorar os critérios de avaliação e os cuidados a serem dispensados. Assim, em 2014 foi lançada a versão *on-line* do BI-RADS®, e as alterações que vão ocorrendo, já que se trata de um documento dinâmico, são incorporadas periodicamente, sem ter que se aguardar a nova edição.

4.2.1.1 BI-RADS® MAMOGRAFIA

Léxico de Imagem da Mama

1. Composição da Mama:

A. Mamas predominantemente adiposas;
B. Mamas com densidades fibroglandulares esparsas;
C. Mamas heterogeneamente densas, o que pode ocultar pequenos nódulos;
D. Mamas extremamente densas, o que

pode diminuir a sensibilidade da mamografia. (Figuras 1a e 1b).

A importância de se descrever a densidade mamária está diretamente relacionada à sensibilidade da mamografia. Quanto mais densa a mama, maior a chance de não se ver uma lesão não calcificada.

2. Achados Mamográficos:

- Nódulos;
- Calcificações;
- Distorção arquitetural;
- Assimetrias;
- Linfonodo intramamário;
- Lesão cutânea;
- Ducto único dilatado;
- Achados associados.

Na atual edição foi também incluída a localização da lesão.

NÓDULO

É uma estrutura tridimensional que ocupa espaço. É visto em duas incidências, tem margens convexas ou parcialmente convexas e, quando radiopaco, é mais denso no centro do que na periferia. As características do nódulo são: forma, margem e densidade, sendo as duas primeiras características, as mais importantes.

Forma: pode ser oval, redonda ou irregular (Figura 2.1 a, b e c).

Margem: pode ser circunscrita ou não circunscrita (obscurecida, microlobulada, indistinta e espiculada, como na Figuras 2.2 a, b, c, d & e). A avaliação das margens é mais efetiva com incidências mamográficas com compressão, com ou sem ampliação (Figura 2.3a). Hoje a tomossíntese é uma ferramenta importante na definição da margem da lesão e deve ser utilizada, quando disponível (Figura 2.3b). Na prática, quando se dispõe da ultrassonografia de imediato, esta agrega valor ao estudo do nódulo não espiculado. A avaliação da natureza cística, sólida ou sólido-cística dos nódulos com forma oval e redonda, com margens circunscritas ou obscurecidas, com densidade alta ou igual à do

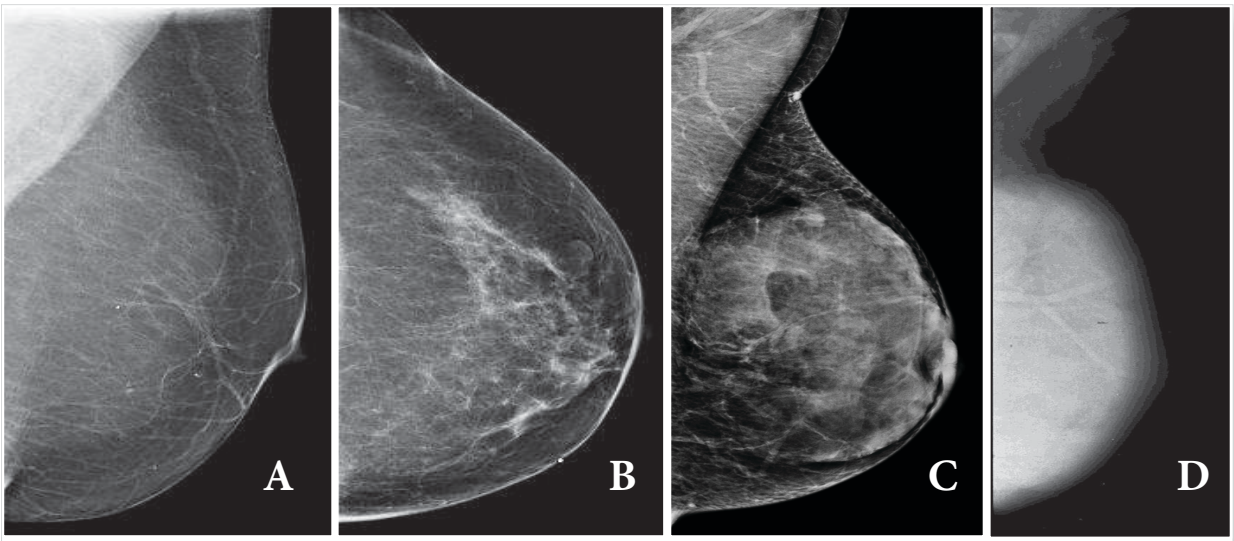


Figura 1a. . Composição mamária: na atual edição, os padrões de densidade mamária que eram numerados de 1 a 4 passaram a ser de A a D, para evitar confusão com as categorias finais de avaliação. A) Mamas quase inteiramente adiposas; b) Existem áreas esparsas de densidades fibroglandulares; c) Mamas heterogeneamente densas, o que pode obscurecer pequenos nódulos; d) Extremamente densas, o que reduz a sensibilidade mamográfica.

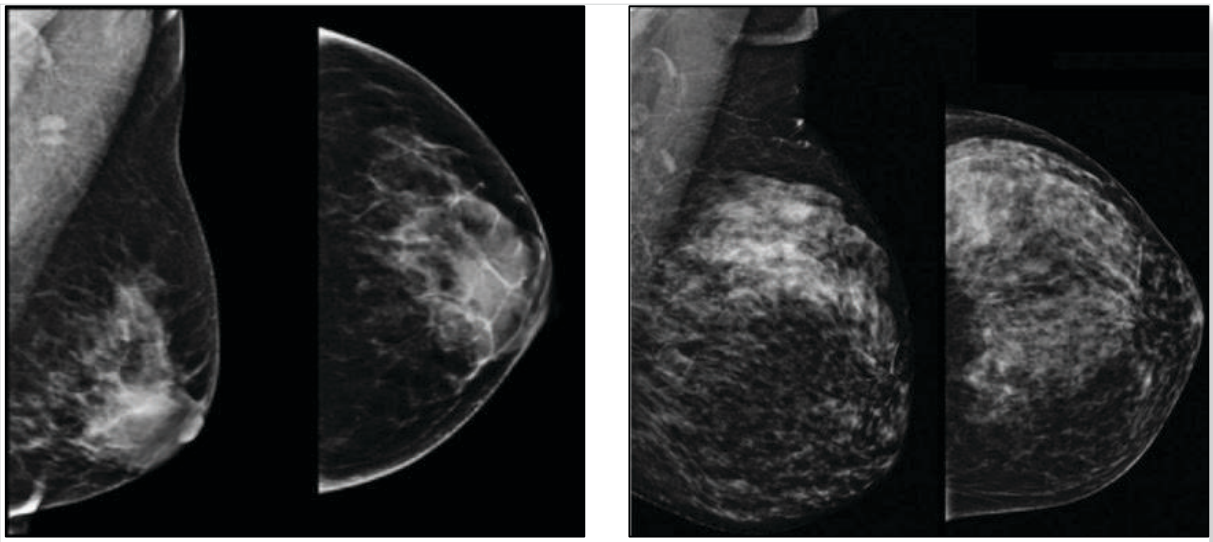


Figura 1b. O que há de novo: foi eliminada a divisão por quartis, podendo-se avaliar mamas como as da imagem, com a frase "O tecido denso está localizado anteriormente em ambas as mamas e a porção posterior é predominantemente adiposa" ou "O tecido denso está localizado nos quadrantes superiores laterais de ambas as mamas; áreas esparsas de tecido fibroglandular estão presentes no restante das mamas".

tecido fibroglandular, é feita pela ultrassonografia (Figura 2.3c).

Densidade: é avaliada em relação ao tecido fibroglandular. Ela pode ser alta (maior do que a do tecido fibroglandular); igual (isodensa), baixa, ou contendo gordura. Nem todos os cânceres têm alta radiodensidade: 22% têm densidade igual, ou seja, são isodensos, e a maioria, cerca de 70%, têm densidade alta e raramente (cerca de 8%) têm baixa radiodensidade (Figura 2.3d).

Etiologia dos nódulos de acordo com suas características:

Nódulos circunscritos com densidade gordura ou densidade mista: lipoma, cisto oleoso, galactocele, linfonodo intramamário e fibroadenolipoma ou hamartoma.

Nódulo sólido circunscrito, com densidade baixa, igual ou maior: fibroadenoma, alteração fibrocística, papiloma, tumor filóide, linfoma, carcinoma circunscrito (carcinoma ductal invasivo não especificado, carcinoma medular, papilar e colóide ou mucinoso).

Múltiplos nódulos circunscritos: cistos, fibroadenomas, papilomas, pseudonódulos (lesões de pele), múltiplos nódulos malignos invasivos, metástases (tamanhos variados, sem padrão de crescimento ductal).

Nódulo com margem indistinta: carcinoma (mais frequente), abscesso, hematoma, necrose gordurosa, alteração fibrocística, fibrose focal.

CALCIFICAÇÕES

As calcificações mamárias são um achado comum na mamografia, sendo frequentemente tipicamente benignas. A mamografia é o melhor método para detectar e avaliar as calcificações. As tipicamente benignas podem até não ser relatadas no laudo, se o radiologista assim preferir.

As calcificações que não são tipicamente benignas e são muito pequenas necessitam de avaliação com duas incidências ortogonais ampliadas, sendo que o perfil deve ser em 90 graus (Figura 3a). A incidência em perfil em 90 graus é útil para avaliar se as calcificações redondas vistas na incidência craniocaudal se depositam em formato semicircular na incidên-

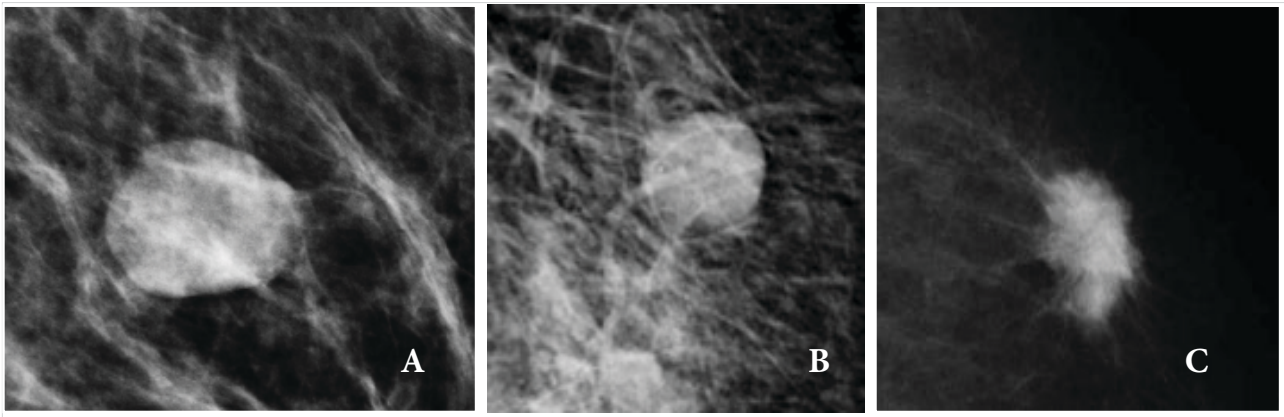


Figura 2.1. Forma do nódulo: a) Oval; b) Redonda; c) Irregular.

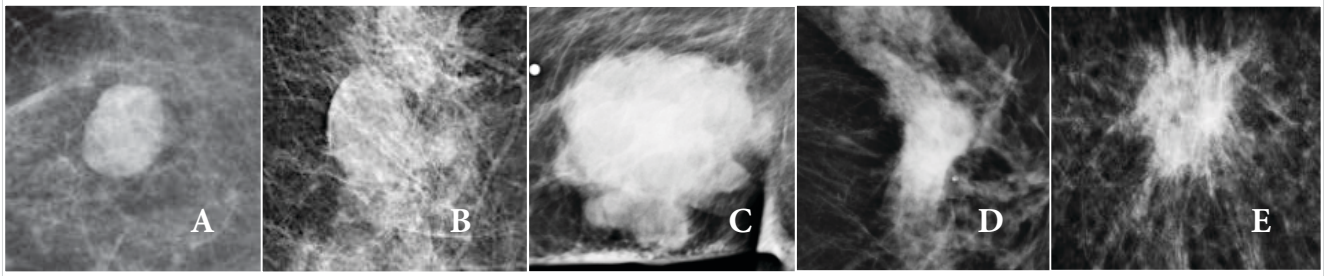


Figura 2.2. Margem do nódulo: a) Circunscrita: pelo menos 75% da margem é bem definida; b) Obscurecida: parte da margem é circunscrita, mas mais de 25% está obscurecida por tecido fibroglandular adjacente ou sobreposto; c) Microlobulada: pequenas ondulações, representando um achado preocupante; d) Indistinta: mal definida (indica um termo suspeito); e) Espiculada: linhas radiadas a partir do nódulo (achado suspeito).

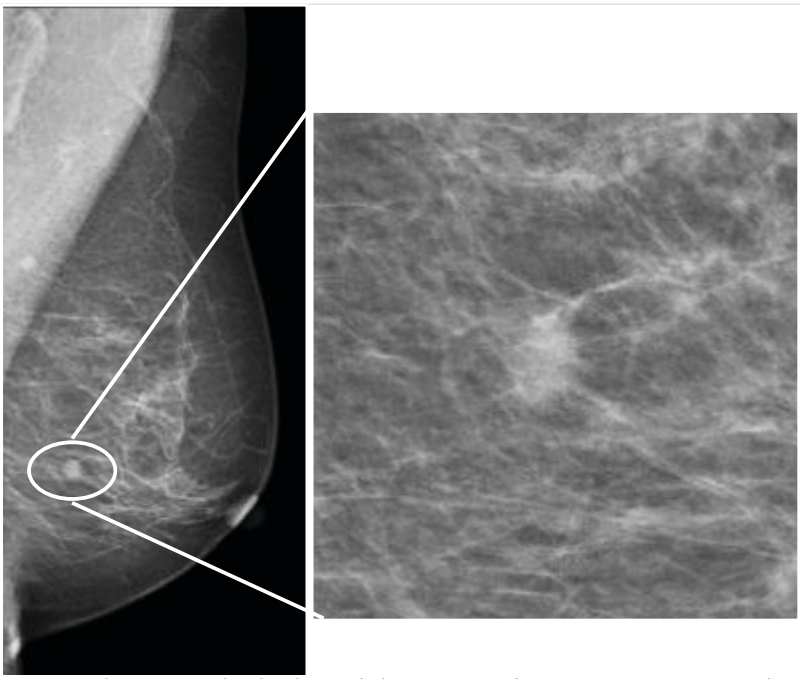


Figura 2.3a. Compressão seletiva ampliada do nódulo, para avaliar as margens, quando não for possível definir.

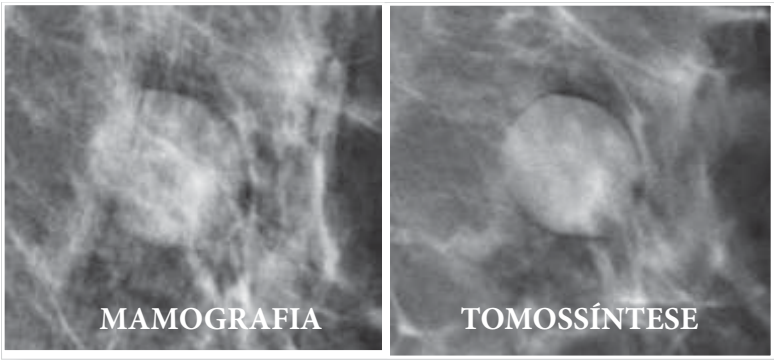


Figura 2.3b. A tomossíntese pode avaliar as margens da lesão.

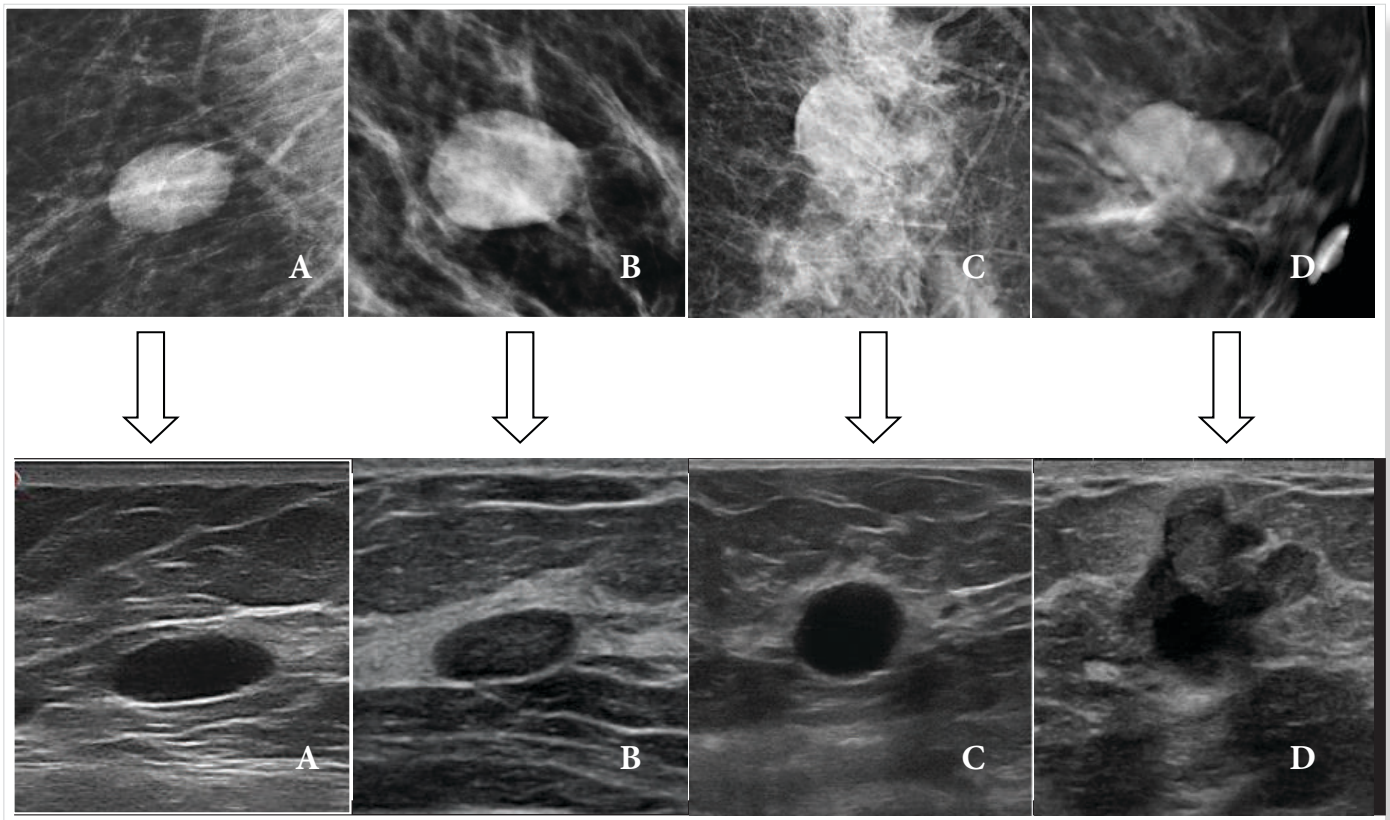


Figura 2.3c. Mamografia. Categoria BI-RADS® 0: a, b) Nódulo oval, com margens circunscritas e isodenso; c) Nódulo redondo, com margens obscurecidas e radiodensidade igual; d) Tomossíntese: nódulo oval com margens circunscritas, duas lobulações e isodenso.
Correlação com a ultrassonografia: a) Nódulo oval, anecóico, com margens circunscritas, compatível com cisto, BI-RADS® 2; b) Nódulo oval, hipoecóico, circunscrito, sem sombra ou reforço acústico posterior, sugestivo de fibroadenoma; BI-RADS® 3; c) Nódulo redondo, anecóico, com margens circunscritas e reforço acústico posterior, representando cisto; BI-RADS® 2; d) Nódulo lobulado, com margens circunscritas, complexo, sólido-cístico, representando papiloma intracístico; BI-RADS® 4.

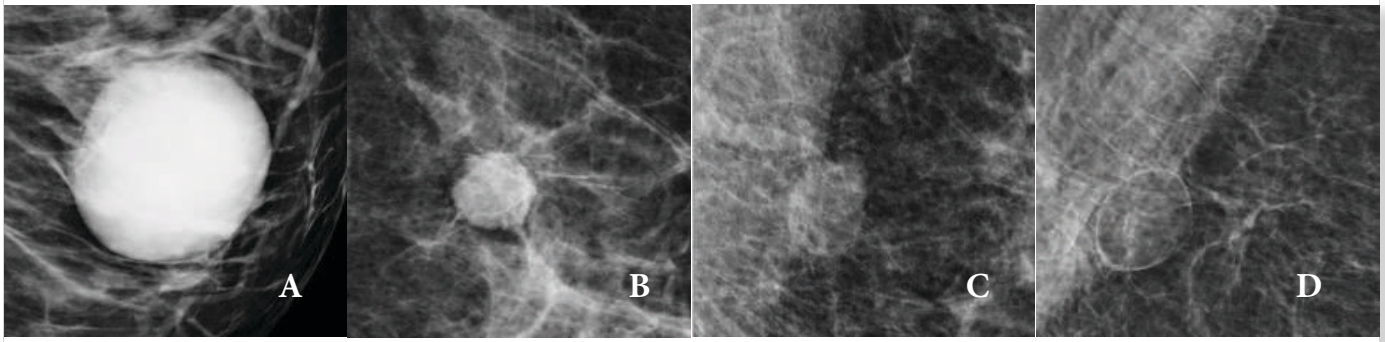


Figura 2.3d. A densidade pode ser: a) Alta (histopatologia: fibroadenoma); b) Igual (histopatologia: carcinoma secretor); c) Baixa; d) Contendo gordura.

cia em perfil, sugerindo "*leite de cálcio*" no interior de microcistos, indicando uma etiologia benigna, BI-RADS® 2 (Figura 3b).

Na atual edição do BI-RADS® as calcificações são divididas em tipicamente benignas e suspeitas de malignidade, devendo ser avaliadas segundo as características de morfologia e distribuição (Tabela 1).

Tabela 1. Calcificações Mamárias. Na atual edição são assim classificadas:

1. Tipicamente benignas
2. Suspeitas: Nestas, deve-se avaliar a morfologia e a distribuição.

1. Calcificações Tipicamente Benignas

São: cutâneas, vasculares, em bastão, redondas, anelares, distróficas, "*em pipoca*", em "*leite de cálcio*" e em sutura (Figura 4).

Cutâneas: geralmente têm o centro radiotransparente, sendo patognomônicas de benignidade. Estas são mais comuns na prega inframamária e na região paraesternal

Algumas vezes as calcificações cutâneas são agrupadas, irregulares e estão projetadas no parênquima mamário, podendo ser confundidas com calcificações suspeitas. Quando isto acontece, ocasionalmente a distância delas em relação à papila é muito discrepante nas duas incidências ortogonais, levando a suspeita de sua localização cutânea. Incidências mamográficas com ou sem compressão ampliada, tangenciais à pele, devem ser realizadas antes da indicação de uma biópsia.

Vasculares: são calcificações em linhas paralelas relacionadas a artérias. Geralmente são facilmente reconhecíveis. Quando muito iniciais podem ser confundidas com calcificações intraductais, necessitando incidências adicionais com compressão ampliada.

Grosseiras ou semelhantes a pipoca: são calcificações grandes, maiores que 2 a 3 mm, relacionadas a um fibroadenoma em involução.

Grandes, semelhantes a bastonetes: são calcificações relacionadas a ectasia ductal. Geralmente ocorrem em mulheres acima dos 60 anos, sendo bilaterais, mas podendo também ocorrer em uma só mama. Podem ter centro radiotransparente, quando calcificam apenas as paredes dos ductos e podem ser espessas, quando de formam dentro da luz do ducto. Estas calcificações têm distribuição ductal, irradiando-se em direção à papila. Por serem maiores, contínuas e espessas diferem das calcificações intraductais relacionadas ao carcinoma ductal *in situ*.

Redondas e Puntiformes: podem ser consideradas benignas quando são difusas e pe-

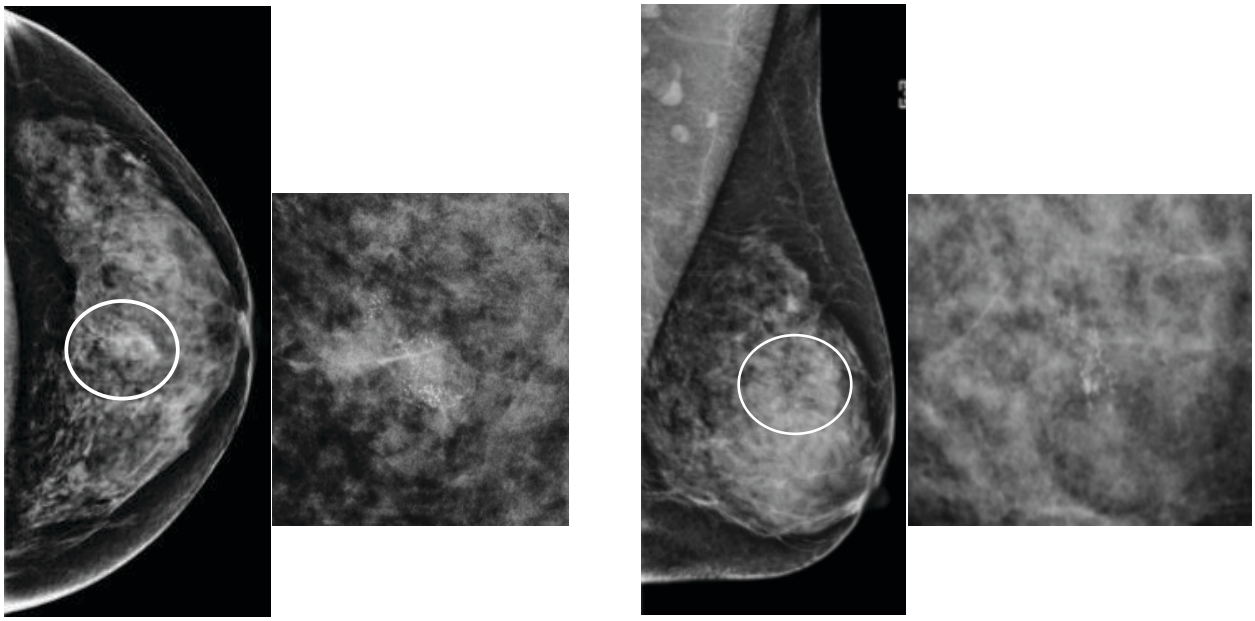


Figura 3a. Ampliação em duas incidências ortogonais. Calcificações amorfas agrupadas. BI-RADS® 4. Histopatologia: alteração fibrocística.

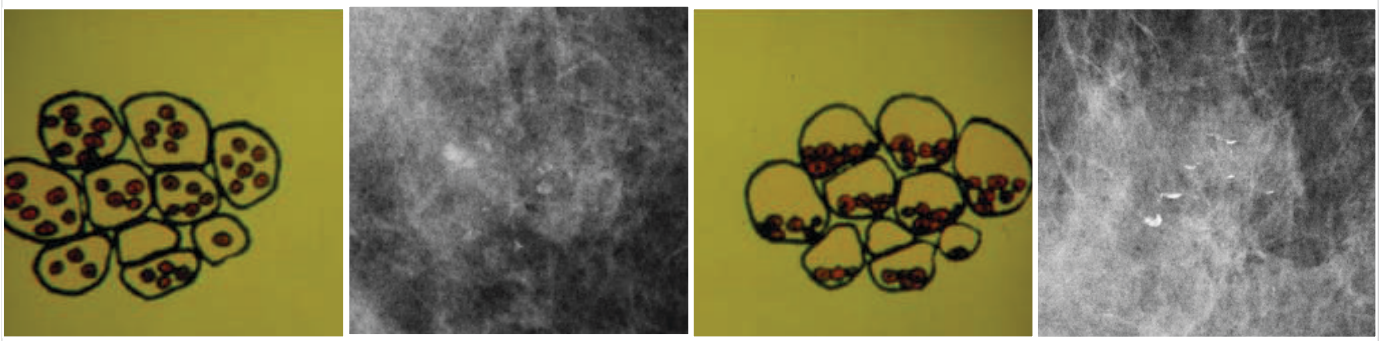


Figura 3b. Calcificações "em leite de cálcio". Na incidência craniocaudal apresentam-se redondas e puntiformes e na incidência em perfil em 90 graus se depositam em forma semicircular, pois representam calcificações sedimentadas no interior de pequenos cistos Categoria BI-RADS® 2.

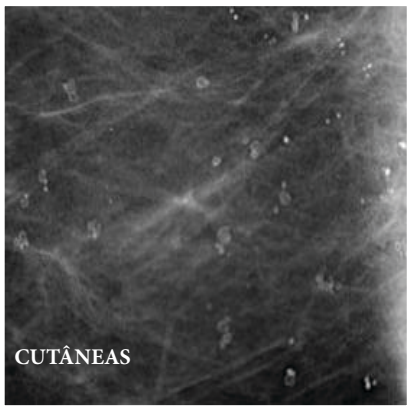
quenas. Diferem em tamanho, sendo que as puntiformes são menores que 0,5mm e as redondas menores que 1,0mm. Quando as puntiformes se apresentarem agrupadas, podem ser classificadas na categoria 3. Devem ser submetidas a biópsia percutânea nas seguintes situações: quando for um grupo novo ou não houver exames para comparação; se tiver aumentado em relação a exame anterior; apresentarem distribuição segmentar ou linear (Tabela 2).

Anelares: são calcificações finas, cujo tamanho vai de < 1,0mm a > 1,0cm, são redondas ou ovais e apresentam centro radiotransparente. Geralmente estão associadas a cistos ou necrose gordurosa. Os termos antigamente utilizados, como "*centro radiotransparente* e "*casca de ovo*", foram eliminados na nova edição.

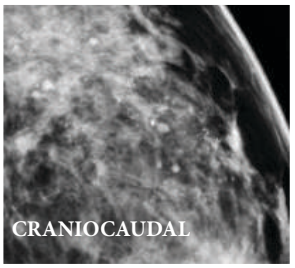
Distróficas: são irregulares, geralmente medem mais de 1,0mm e estão relacionadas a trauma, cirurgia e radioterapia.

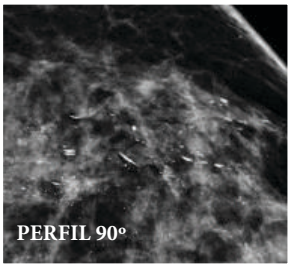
Em "Leite de Cálcio": são calcificações sedimentadas no interior de macro e microcistos. Na incidência craniocaudal aparecem como depósitos borrados e, na incidência em perfil, especialmente em perfil em 90 graus, aparecem depositadas na parede inferior dos

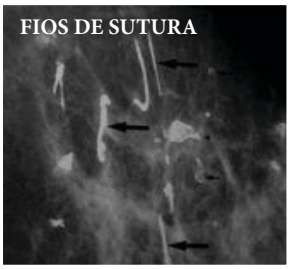
Figura 4. Calcificações tipicamente benignas



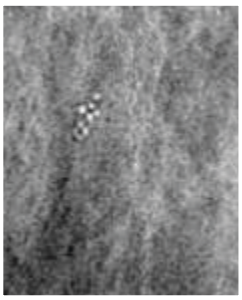
EM "LEITE DE CÁLCIO"

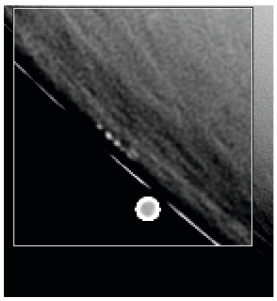


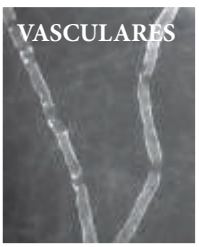


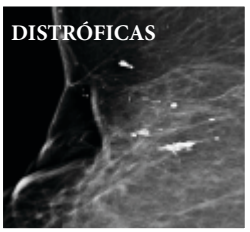


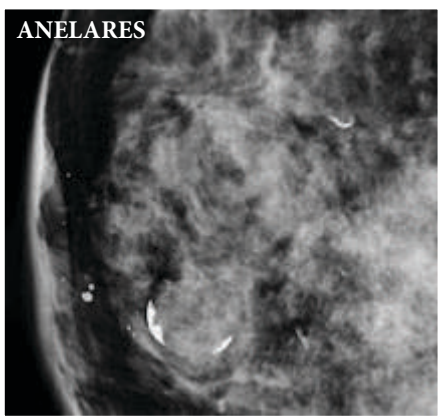
Mesmas calcificações: na incidência tangencial à pele demonstram sua situação cutânea.

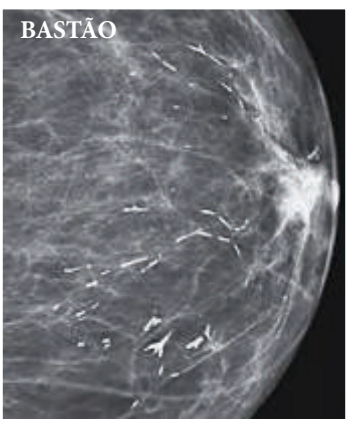


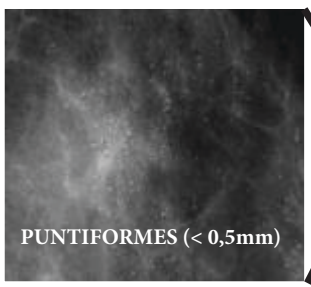












CONDUTA DEPENDE DA DISTRIBUIÇÃO

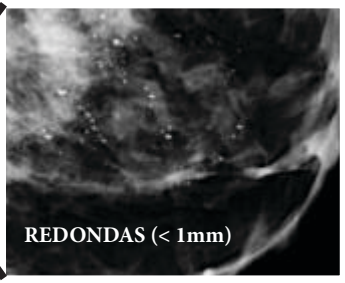
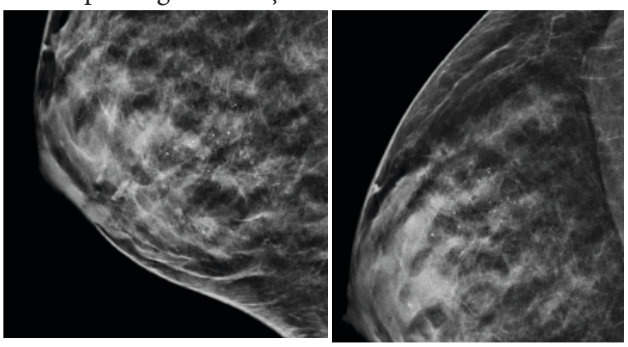


*Tabela 2. Conduta nas calcificações puntiformes.**

Distribuição	*Classificação*	*Conduta*
Esparsa	BI-RADS® 2	Rotina
Agrupada	BI-RADS® 3	Seguimento
Regional	BI-RADS® 3	Seguimento
Linear	BI-RADS® 4	Biópsia
Segmentar	BI-RADS® 4	Biópsia
**se grupo novo: BI-RADS® 4*		

Calcificações puntiformes de distribuição segmentar, unilaterais. BI-RADS 4b
Histopatologia: alterações fibrocísticas



Calcificações puntiformes agrupadas . BI-RADS 3
Conduta: seguimento

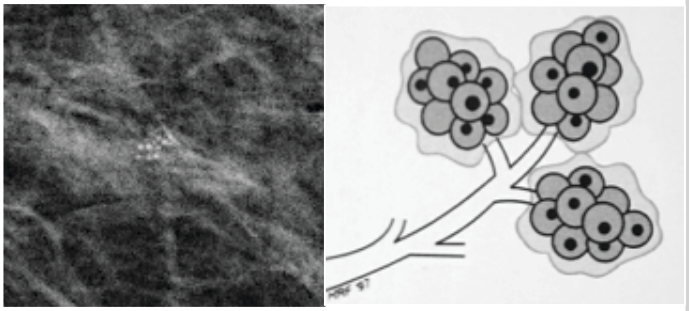


Figura 5. Critérios de avaliação das calcificações puntiformes

cistos, apresentando forma semicircular. Deve-se observar que todas estas calcificações se depositem, para confirmar sua etiologia.
Fios de sutura: ocorrem nos fios de sutura após cirurgia.

2. Calcificações Suspeitas

Morfologia da calcificações: amorfas; grosseiras heterogêneas; pleomórficas finas e finas lineares ou finas lineares ramificadas.

- **Amorfas:** são pequenas e indefinidas, não sendo possível determinar uma morfologia. Se difusas e bilaterais geralmente podem ser classificadas como benignas, merecendo avaliação com incidências ampliadas. Se em distribuição agrupada, linear ou segmentar, são suspeitas, com VPP de 21% e merecem biópsia, categoria 4B.

- **Heterogêneas grosseiras:** são irregulares, evidentes, medem entre 0,5 e 1,0mm. Geralmente estão associadas a fibroadenomas calcificados, áreas de fibrose e trauma. Quando são múltiplas e bilaterais podem ser classificadas como benignas. Quando um único grupo é encontrado, é um achado suspeito, com um VPP de aproximadamente 13%, categoria 4B.

- **Pleomórficas finas:** variam em forma e tamanho, sendo < 0,5mm, e são mais evidentes do que as amorfas, com um VPP de 29%, categoria 4B.

- **Lineares finas ou lineares finas e ramificadas:** são finas, lineares, irregulares,

podendo ser descontínuas e < 0,5mm. Algumas vezes são vistas ramificações que sugerem trajeto intraductal, sugerindo envolvimento dos ductos irregularmente pelo câncer. São as que têm o VPP mais alto (70%), categoria 4C (Tabela 3).

Distribuição das Calcificações

A distribuição das calcificações é tão importante quanto sua morfologia. Pode ser:

- **Difusa:** geralmente são bilaterais, estando associadas a benignidade.
- **Regional:** numerosas calcificações ocupando mais que 2,0cm em sua maior dimensão, não configurando uma distribuição ductal. Geralmente ocupam um quadrante ou mais da mama, sugerindo uma etiologia benigna. Deve-se, entretanto, observar também a morfologia destas calcificações.
- **Agrupada:** limite inferior – quando cinco calcificações estão agrupadas com menos de 1,0cm, ou quando um padrão definível é identificado. Limite superior– quando um número maior de calcificações está agrupado com até 2,0cm.

A edição anterior do BI-RADS® usava o termo "*agrupado*" para calcificações com menos de 1cm^3 de volume e o termo "*regional*" para calcificações com volume maior que 2cm^3. Estes termos deixavam sem classificação as calcificações que ocupavam entre 1 e 2 cm^3. A nova edição resolveu esta questão, expandindo a definição de "*agrupado*" para um volume que se estende até 2cm^3.

- **Linear:** calcificações dispostas em linha. Calcificações vasculares e em bastonetes têm esta distribuição, mas sua morfologia

Tabela 3. Análise da morfologia das calcificações.

Morfologia	*VPP*	*Categoria*
Amorfas	21%	4B
Heterogêneas grosseiras	13%	4B
Pleomórficas finas	29%	4B
Lineares finas ou lineares finas ramificadas	70%	4C

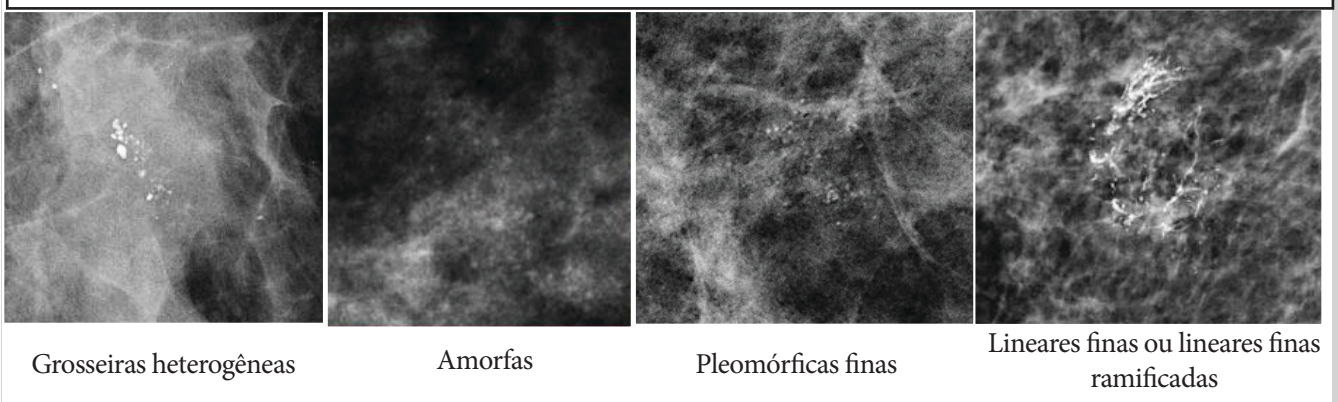


Figura 6. Critérios de avaliação das calcificações suspeitas

é tipicamente benigna. As demais são suspeitas de malignidade.

- **Segmentar:** sugerem depósitos em um ducto ou em um ducto e suas ramificações. As calcificações em bastonetes podem apresentar esta distribuição, mas sua morfologia benigna as distingue de calcificações malignas. As calcificações puntiformes e amorfas que apresentem esta distribuição são suspeitas de malignidade (Tabela 4).

DISTORÇÃO ARQUITETURAL

A distorção arquitetural manifesta-se na mamografia como:

- finas linhas ou espículas irradiando-se de um ponto;
- retração focal, distorção ou retificação da porção anterior ou posterior do parênquima;
- pode ser um achado associado a nódulo, assimetria ou microcalcificações;
- é SUSPEITO de malignidade ou de cicatriz radial, exceto se em local de trauma ou cirurgia prévia.

Relevância Clínica:

- Terceiro aspecto mais comum do câncer não palpável;
- Representa 6% das anormalidades detectadas na mamografia;

Tabela 4. Análise da distribuição das calcificações.

Distribuição	*VPP*	*Categoria*
Regional	26%	4B
Agrupada	31%	4B
Linear	60%	4C
Segmentar	74%	4C

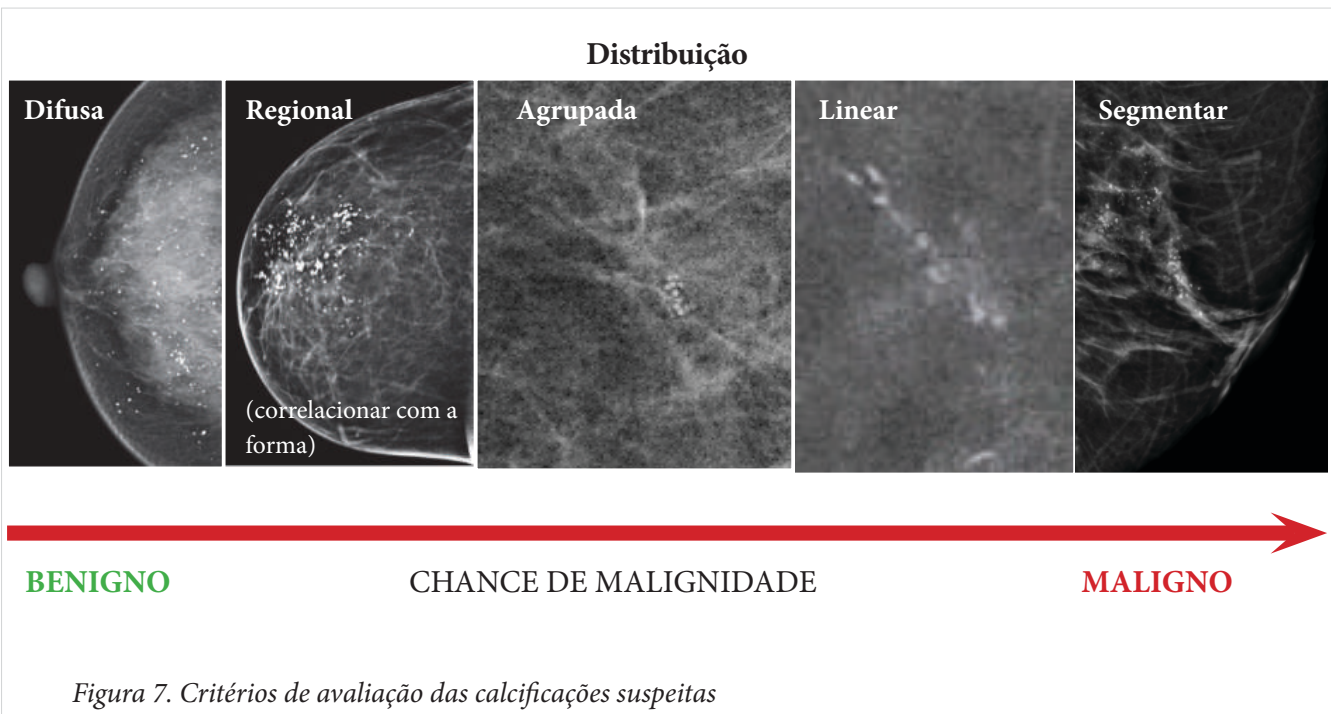


Figura 7. Critérios de avaliação das calcificações suspeitas

- Apesar de pouco comum, é mais difícil de diagnosticar por poder ser sutil e variável em apresentação.

Causas de Distorção Arquitetural:

- **Benigna**
- Tumor de células granulares
- Fibromatose
- Cicatriz radial/Lesão complexa esclerosante
- Necrose gordurosa
- Alterações pós-cirúrgicas
  (Figura 8 a, b, c, d, e)

- **Maligna**
- Carcinoma ductal *in situ*
- Carcinoma ductal invasivo
- Carcinoma lobular invasivo
  (Figura 9 a, b, c, d)

ASSIMETRIAS

Representam aumento unilateral de tecido com densidade fibroglandular, que não preenche a definição de nódulo.

Como analisar as mamas em busca de assimetrias: colocar as imagens "em espelho" e analisar a mamografia, dividindo mentalmente a mama em três partes, buscando assimetrias em um e no outro lado. Especial atenção deve ser dada ao espaço adiposo subcutâneo paralelo à musculatura peitoral, em que deve prevalecer o tecido adiposo (Figura 10).

Tipos de assimetrias:

Assimetria;
Assimetria focal;
Assimetria global;
Assimetria em desenvolvimento.

Assimetria: vista em apenas uma incidência. Comum, a maioria corresponde a sobreposição de tecidos; 80% são identificadas sem incidências adicionais (Figura 11).

Alguns cânceres são vistos em apenas uma incidência, ou por estarem fora do campo da mamografia, ou por serem mais evidentes em uma só incidência. Entre os achados que determinam a presença de câncer, observa-se uma porcentagem desproporcionalmente alta de carcinoma lobular invasivo (Figura 12).

Quando Investigar uma Assimetria:

- quando corresponder a uma massa com estabilidade incerta (sem exame anterior para comparação);

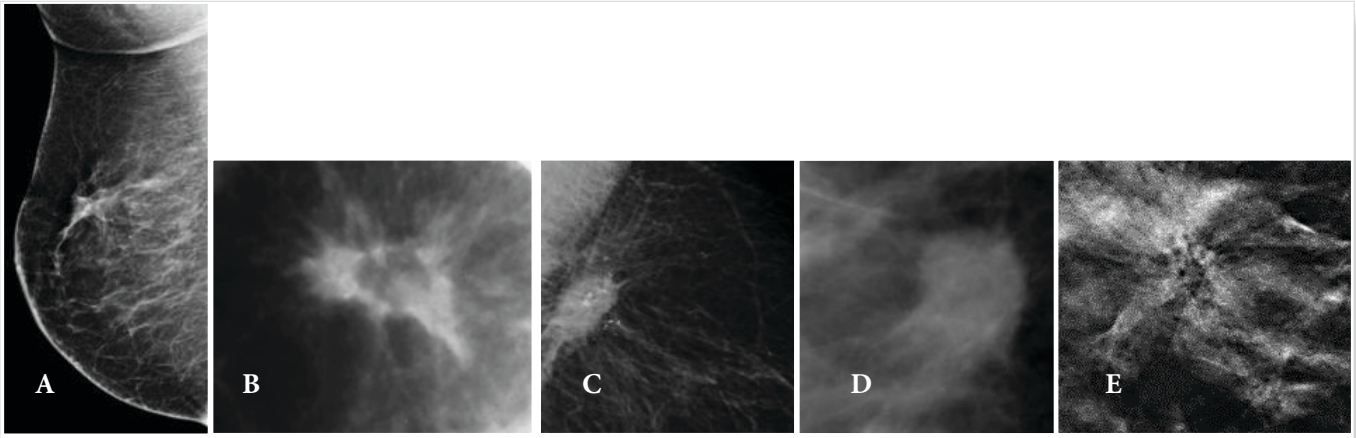


Figura 8. Distorção arquitetural benigna: a) Fibrose cicatricial; b, c) Esteatonecrose; d) Tumor de células granulares; e) Cicatriz radial ou radiada.

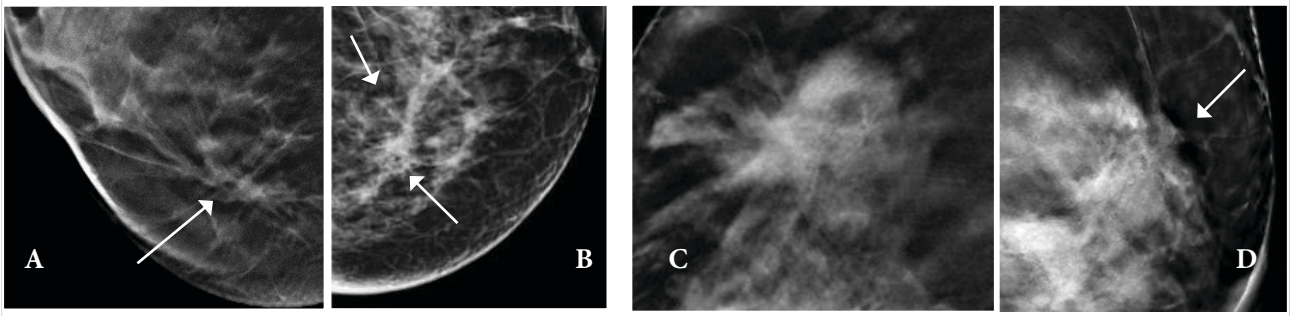


Figura 9. Distorção arquitetural maligna: a) Carcinoma ductal invasivo (seta); b) Carcinoma ductal in situ (setas); c, d) Carcinoma lobular invasivo. Notar em d a alteração do contorno anterior do parênquima (seta)

- quando for NOVA em relação ao exame anterior;
- quando tiver forma ou margens irregulares.

Assimetria Global: representa um grande volume de tecido com densidade de tecido fibroglandular, assimétrico, não associado a distorção, calcificação ou nódulo, ocupando pelo menos um quadrante. Geralmente representa uma variação da normalidade (Figura 13).

A assimetria global é suspeita de malignidade se:

- Sintomática: palpável/redução do volume mamário;
- Associada a outras modificações mamográficas (nódulos, calcificações suspeitas ou distorção arquitetural). (Figuras 14 e 15).

Assimetria Focal: representa um volume relativamente pequeno de tecido de densidade fibroglandular, ocupando menos de um quadrante, sendo vista nas duas incidências. Não corresponde a sobreposição de tecidos, pois é vista nas duas incidências, sendo classificada na categoria 3 (Figura 16a). No seguimento, se estabilizar ou diminuir, é classificada na categoria 2. Se aumentar, é classificada na categoria 4 (Figura16b). A assimetria focal pode ser identificada no ultrassom como uma área com ecogenicidade de tecido fibroglandular da

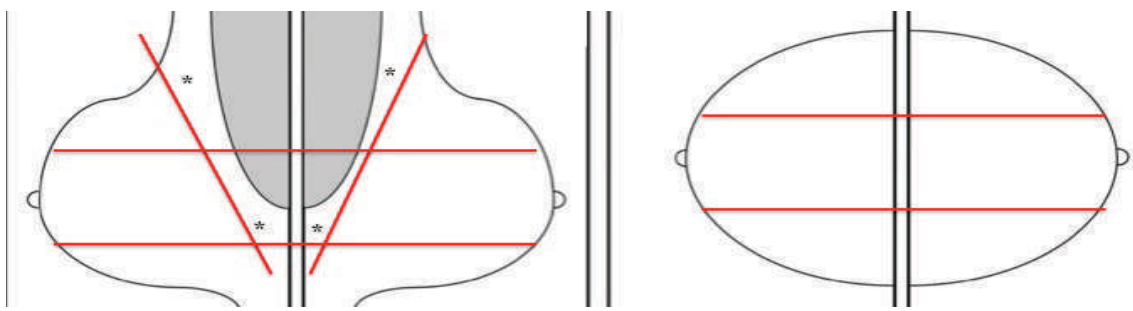


Figura 10. Mamas em "espelho". Comparar lado a lado. Dividir as mamas mentalmente em partes e analisar comparativamente.
**Áreas paralelas ao músculo peitoral, em que deve prevalecer o tecido adiposo. Assimetrias nesta localização devem ser melhor avaliadas.[10].*

mesma forma e tamanho do que a vista na mamografia (Figura16c). Ocasionalmente pode ser identificada no ultrassom como um nódulo. Se isto ocorrer, será analisada como nódulo, podendo ser desde cisto até lesão maligna, como no caso ilustrado na (Figura 16d).

A assimetria focal é um dos três achados da categoria 3 na mamografia e, estando estável por 2 a 3 anos, indica uma probabilidade de 0% de malignidade.

Assimetria em Desenvolvimento: é uma assimetria nova, maior ou mais evidente em relação a um exame anterior. Pode representar tecido fibroglandular ou alteração fibrocística, mas em 15% dos casos pode representar carcinoma invasivo, carcinoma *in situ* ou ambos. É um achado incomum, sendo a assimetria mais importante entre as quatro e justifica uma investigação adicional. A ausência de correlação no ultrassom, ou de achados normais, especialmente em casos de lesões pequenas, menores de 1,0cm, não deve evitar a realização da biópsia (Figura 17 a, b). Só se evita a biópsia de uma assimetria em desenvolvimento, se a investigação adicional demonstrar uma lesão patognomônica de benignidade, como um cisto, por exemplo. (Tabela 5)

Linfonodo Intramamário: nódulo circunscrito e reniforme, com gordura hilar. Geralmente são menores que 1,0 cm. Quando maiores e normais, apresentam maior substituição adiposa central. Ocorrem geralmente nas porções lateral e superior da mama, podendo estar em qualquer lugar da mama. Geralmente estão adjacentes a uma veia. O linfonodo intramamário deve apresentar região radiotransparente interna, estando classificado na categoria 2. Se não tiver radiodensidade mista, não pode ser patognomônico de linfonodo intramamário. (Figura 18 a, b)

Lesão de Pele: pode simular lesão mamária quando se projeta sobre a mama. Deve ser relatada pelo técnico e, se tiver alto relevo, marcada com marcador cutâneo radiopaco. Calcificações projetadas na mama podem confundir com lesões suspeitas. A mamografia tangencial à pele, com compressão seletiva, pode demonstrar a situação cutânea das mesmas, evitando a biópsia. A tomossíntese também é capaz de demonstrar a situação cutânea da lesão, cuja localização pode ser vista na "barra de rolagem" que mostra a localização da lesão em relação ao quadrante e à pele (Figura 19 a, b)

Ducto Único Dilatado: estrutura unilateral tubular que provavelmente representa um ducto dilatado ou aumentado. É um achado raro, havendo relatos de estar associado a carcinoma ductal *in situ* não calcificado. Como apesar de se tratar de um achado raro, parece apresentar uma probabilidade de malignidade maior que 2%, assim é classificado na categoria 4A (Figura 20 a, b, c).

ACHADOS ASSOCIADOS

São utilizados juntamente com nódulos, assimetrias ou calcificações, ou descritos simplesmente como achados, quando nenhuma outra anormalidade está presente.

São: retração da pele, retração da papila, espessamento da pele, espessamento trabecular, adenopatia axilar, distorção arquitetural e calcificações (Figura 21 a, b, c).

A adenopatia axilar corresponde a linfonodos aumentados e podem justificar um comentário, correlação clínica e avaliação adicional nas seguintes circunstâncias: se forem novos ou consideravelmente maiores ou mais redondos em relação a exames anteriores.

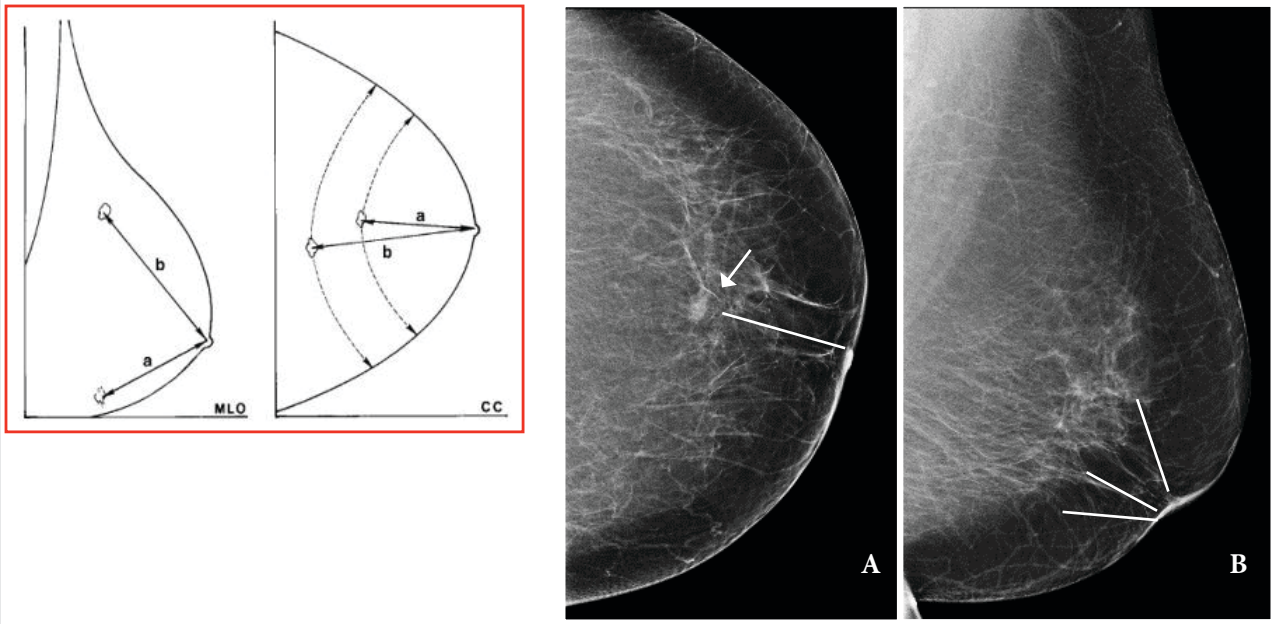


Figura 11. a) Assimetria na indidência craniocaudal, representando sobreposição de tecidos; b) Medir a distância na assimetria até a lesão e procurar da mesma profundidade na outra incidência.

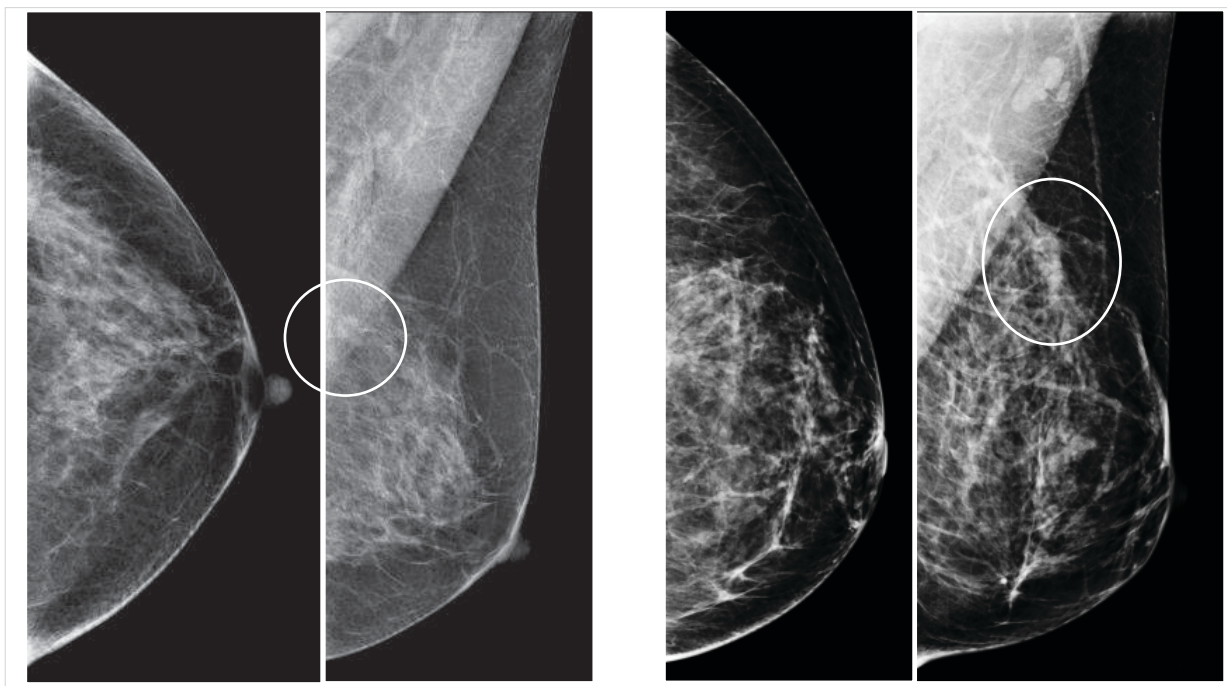


Figura 12. Assimetrias que correspondem a lesões malignas vistas em apenas uma incidência (círculos). Histopatologia: carcinomas ductais invasivos.

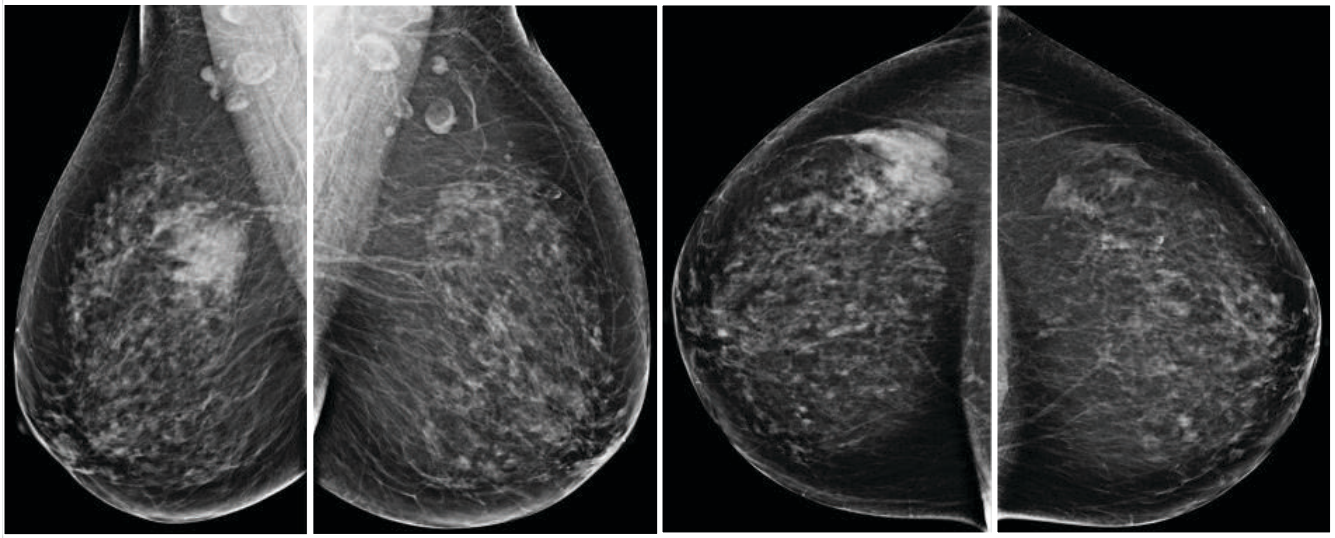


Figura 13. Assimetria global: tecido fibroglandular assimétrico sem distorção, nódulo ou calcificações

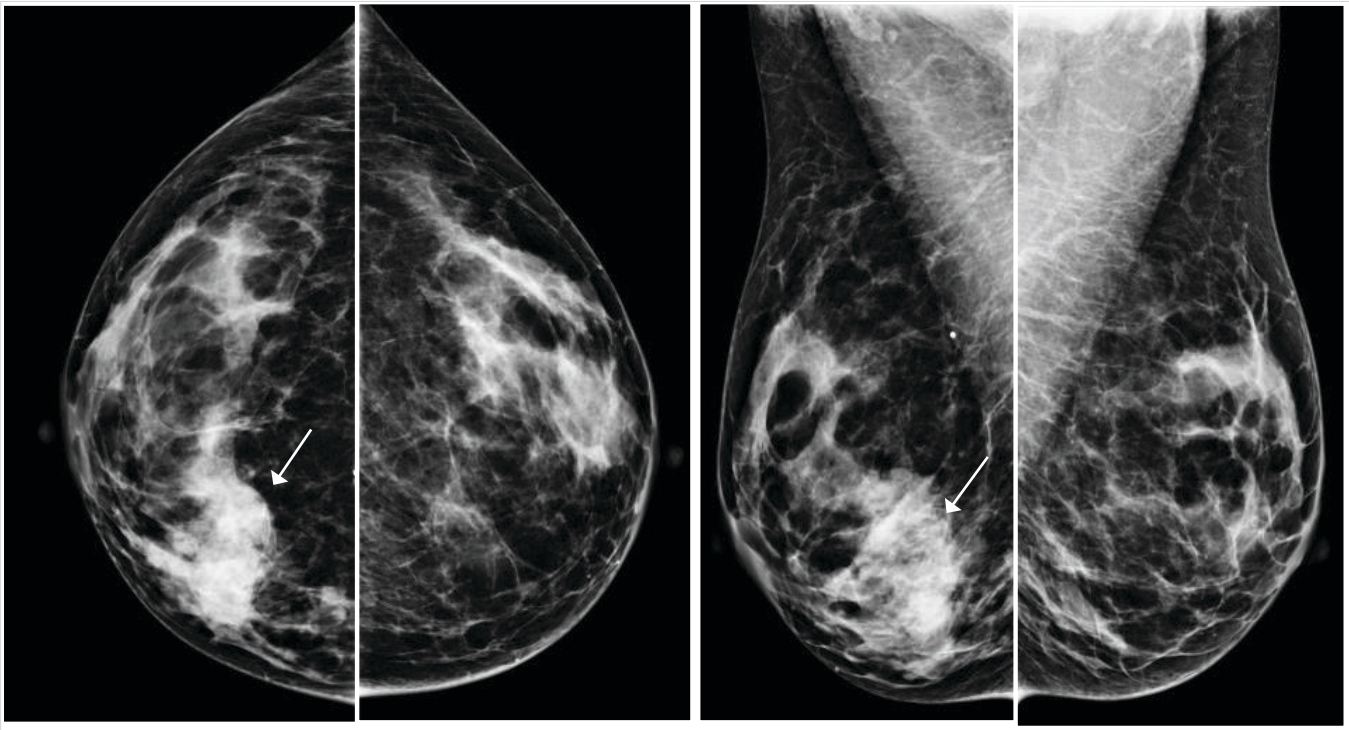


Figura 14. Assimetria global suspeita: associada a distorção arquitetural e calcificações (setas).

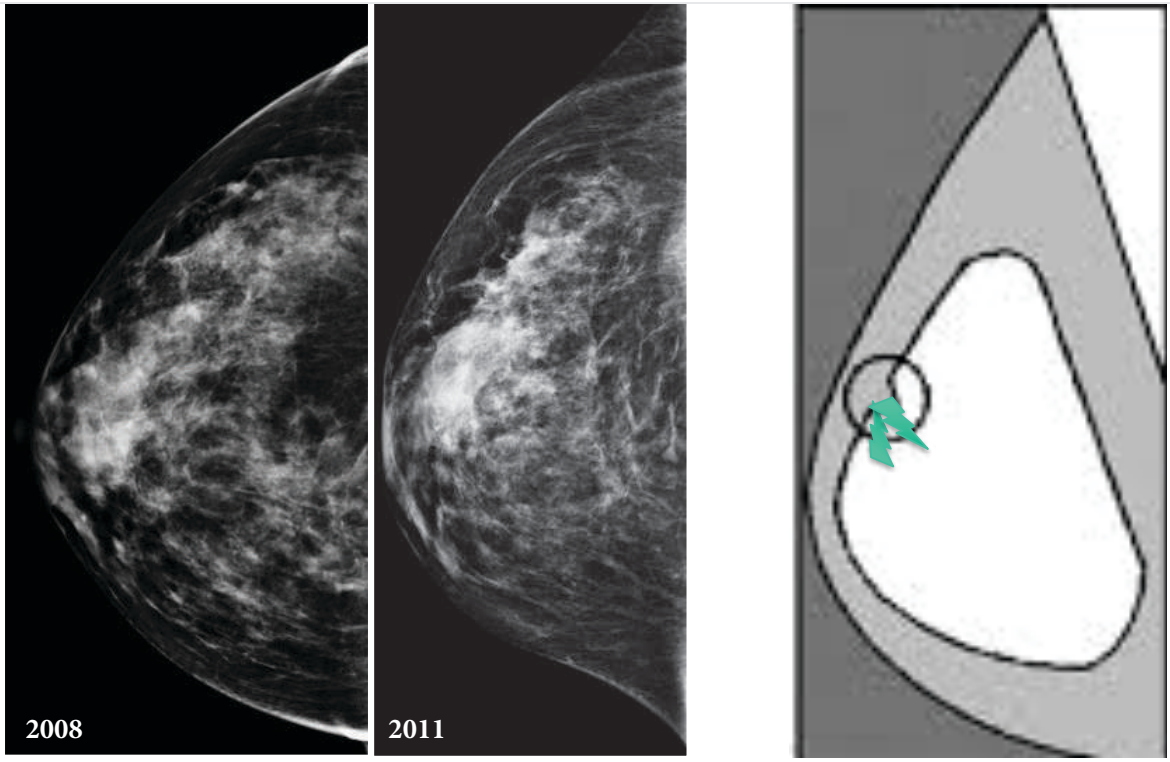


Figura 15. Assimetria global suspeita: distorção arquitetural com retração do contorno anterior do parênquima e aparente diminuição do volume da mama em comparação ao exame anterior realizado há 3 anos. Histopatologia: carcinoma lobular invasivo.

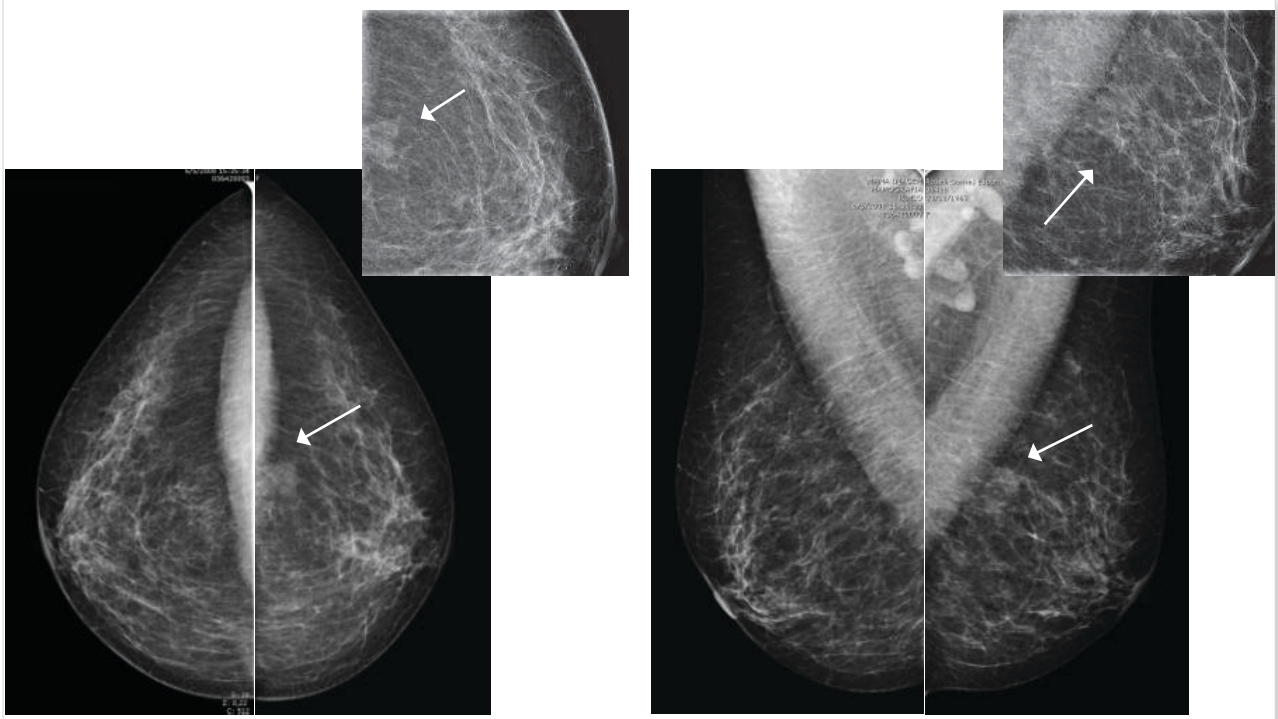


Figura 16a. Assimetria focal: tecido fibrogandular assimétrico no QSL da mama esquerda (setas). A compressão localizada demosntra tecido fibroglandular com tecido adiposo de permeio, sem calcificações ou distorção arquitetural, representando tecido fibroglandular assimétrico.

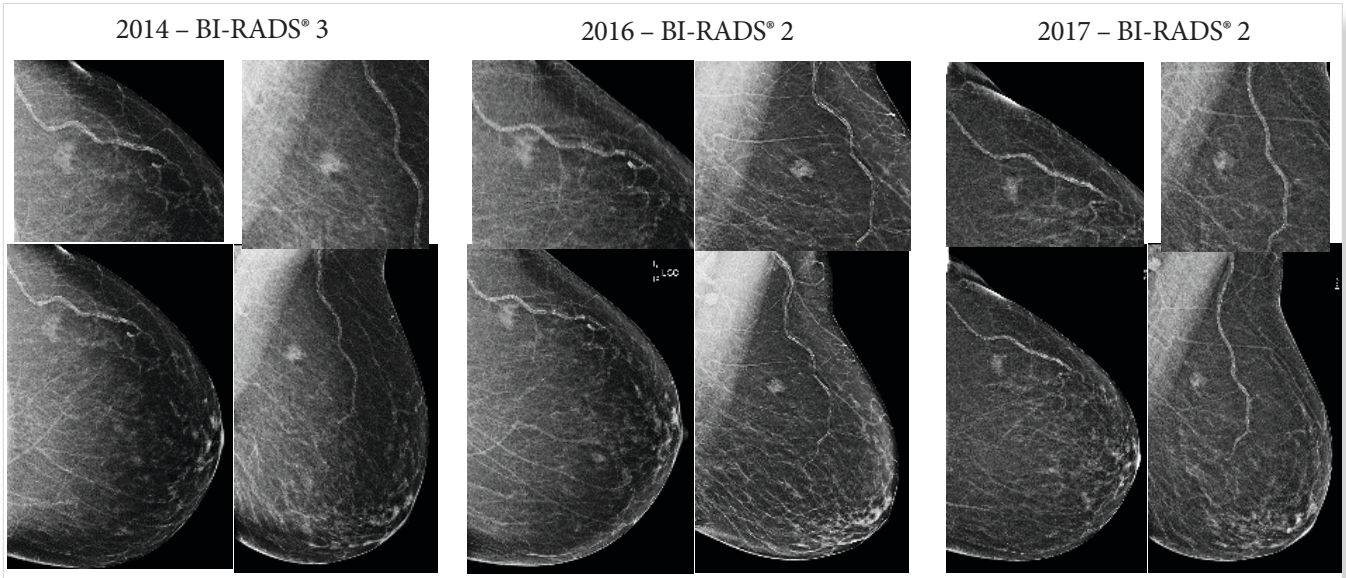


Figura 16b. Assimetria focal no seguimento, BI-RADS® 3.

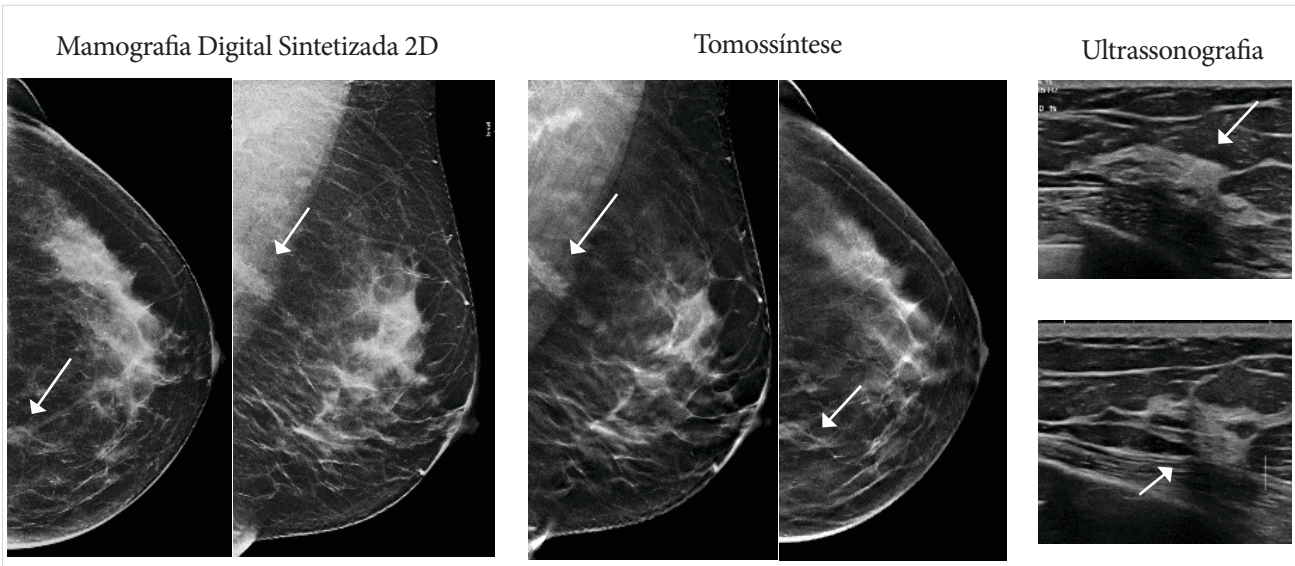


Figura 16c. Assimetria focal no QSM da mama esquerda, sem distorção ou calcificações, correspondendo no ultrassom a área com ecogenicidade de tecido fibroglandular, do mesmo tamanho e na mesma topografia da imagem vista na mamografia (setas).

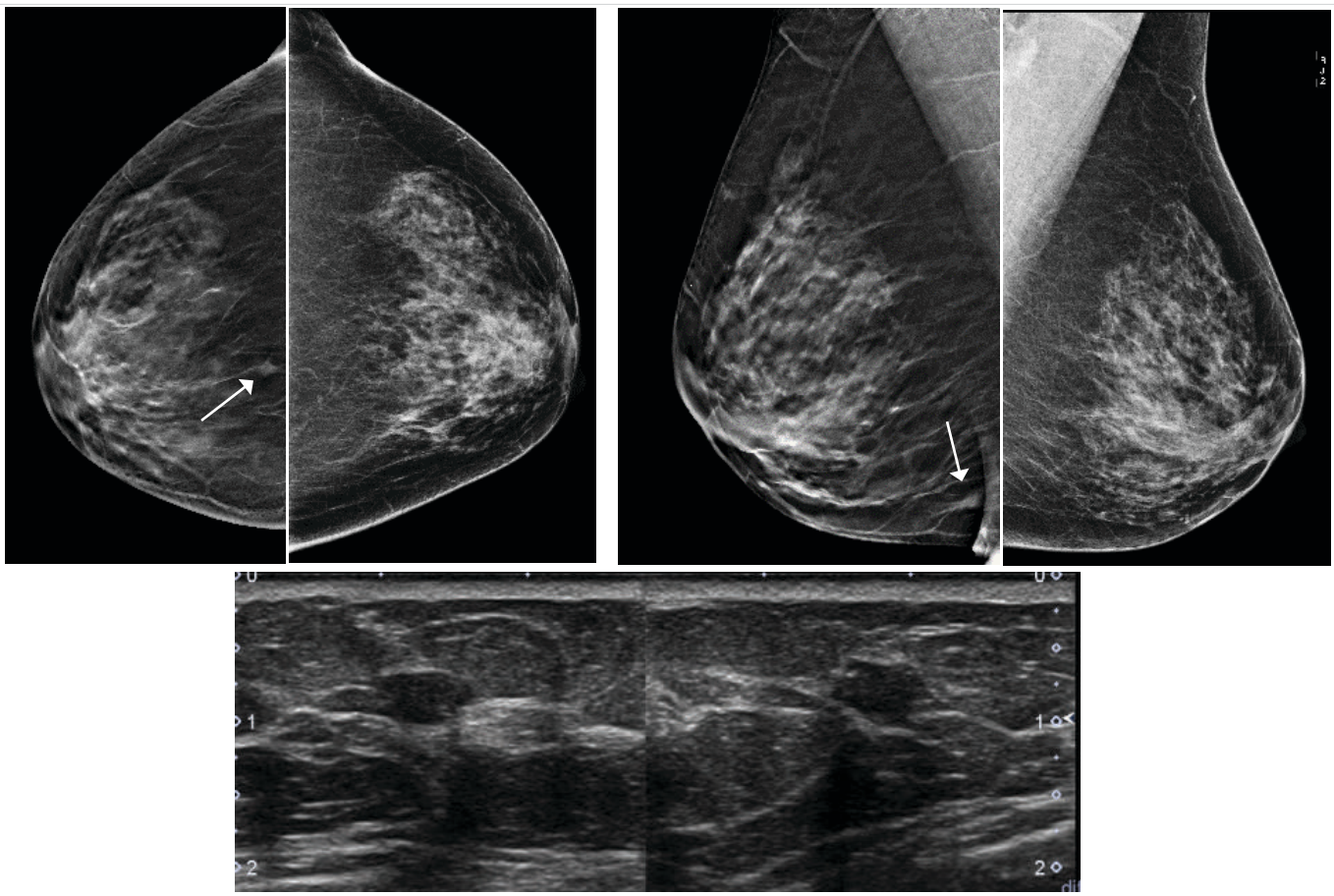


Figura 16d. Assimetria focal vista na tomossíntese no QIM da mama direita, que demonstrou se tratar de um nódulo suspeito ao ultrassom. Histopatologia: carcinoma micropapilífero invasivo.

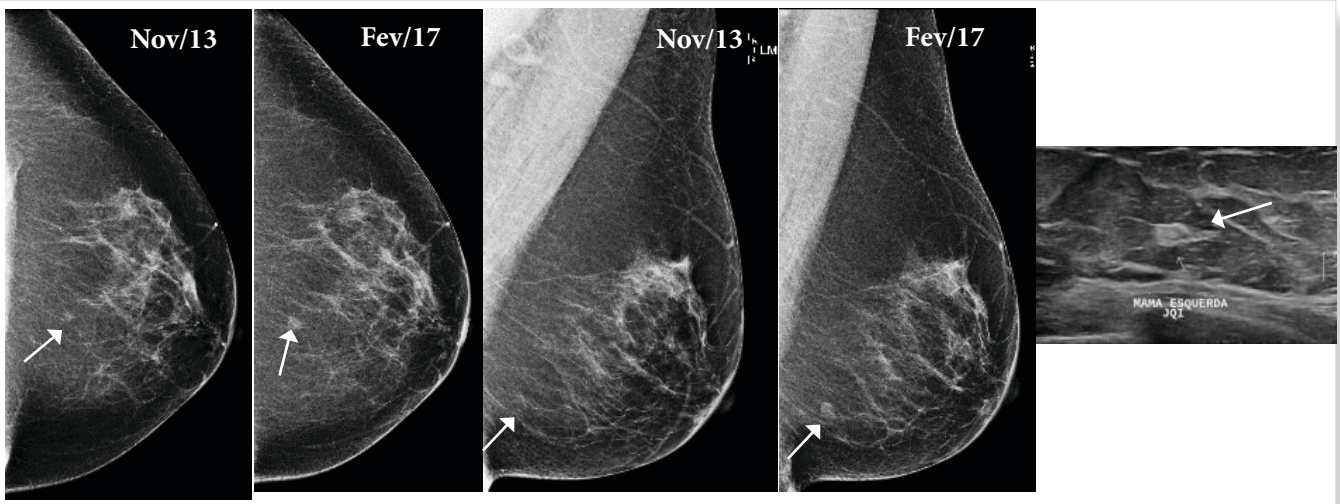


Figura 17a. Assimetria em desenvolvimento no QIM da mama esquerda (setas). Categoria: BI-RADS® 4. A não correspondência no ultrassom, ou a provável correspondência com área de ecogenicidade de tecido fibroglandular (seta) não excluem a necessidade de biópsia. Histopatologia: alteração fibrocística.

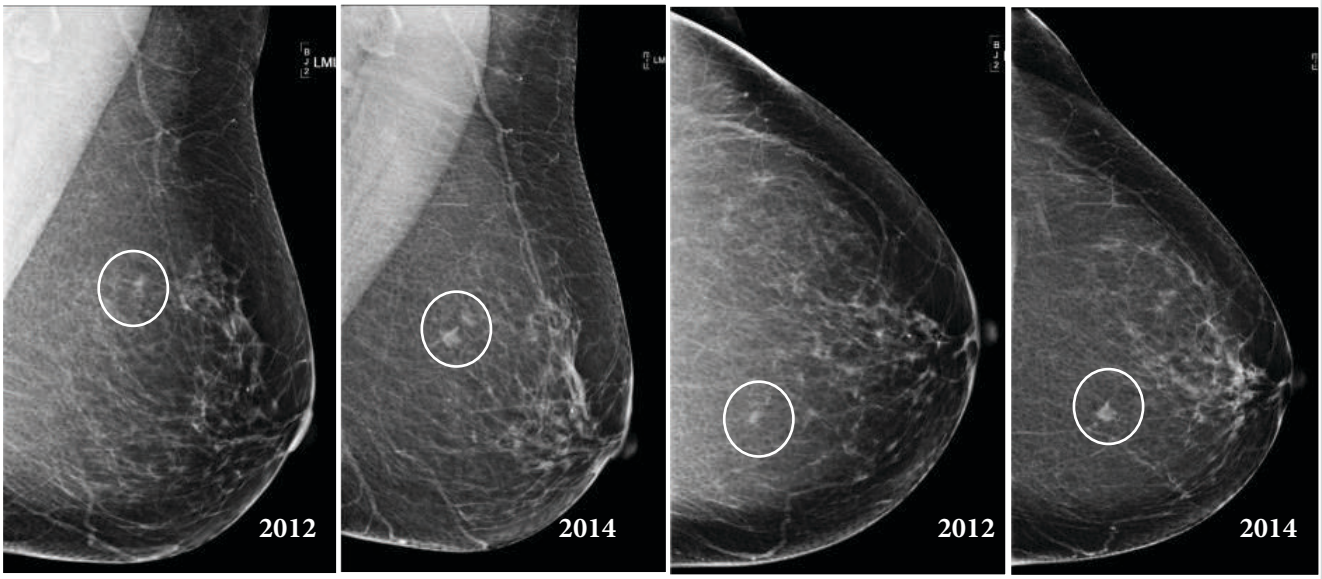


Figura 17b. Assimetria em desenvolvimento. Histopatologia: carcinoma ductal invasivo.

Tabela 5. Tipos de assimetrias.

Tipos de Assimetrias			
Tipos	***VPP***	***Classificação***	***Conduta***
Assimetria	0%	BIRADS 1	Rotina
Assimetria global	0%	BIRADS 2	Rotina
Assimetria focal	≤ 1,0%	BIRADS 3	Seguimento
Assimetria em desenvolvimento	15%	BIRADS 4B	Biópsia

Se estiver relacionada a causa inflamatória ou doença que elucide a causa da adenopatia ou forem grandes, mas compostos de gordura, afastam a indicação de avaliação adicional (Tabela 6).

A adenopatia axilar unilateral, sem evidência de causa inflamatória em mamografia de rastreamento, sem alterações na mama, segundo a última atualização do BI-RADS® realizada em 23 de julho de 2015, deve ser classificada na categoria zero e ir para exame diagnóstico, com avaliação ultrassonográfica para confirmar que o achado é assimétrico/unilateral e para investigação da mama. Confirmada esta avaliação, é classificada na categoria 4, indo para estudo cito ou histológico.

Se existem lesões malignas conhecidas, como linfoma, leucemia, melanoma metástases e sarcoma, mas a mamografia e a ultrassonografia são negativas, a categoria é BI-RADS® 1, com a frase: "com adenopatia axilar presumivelmente devido ao linfoma, ou leucemia, melanoma, metástases ou sarcoma conhecidos" (Figura 23).

Se existem lesões malignas conhecidas, mas há lesões também na mama, a classificação na categoria BI-RADS® é 4, pois pode se tratar de lesão maligna de outra etiologia, na mama (Figura 24).

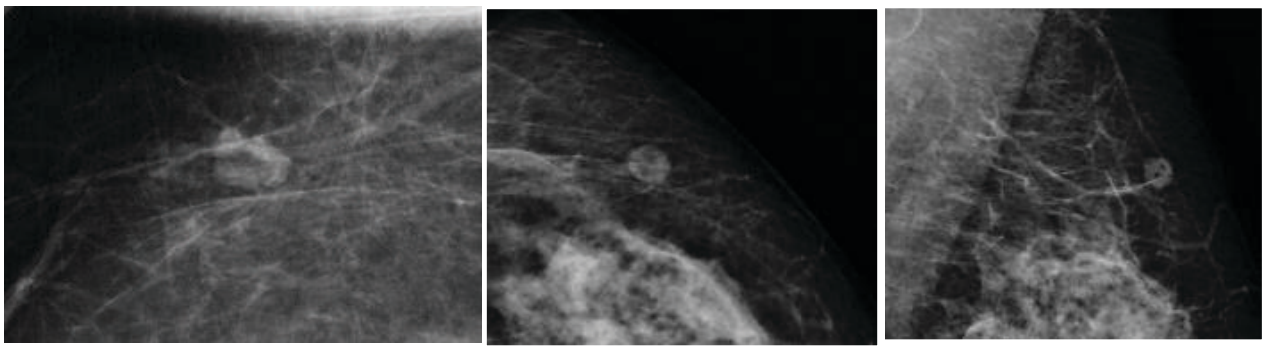


Figura 18a. Linfonodos intramamários típicos.

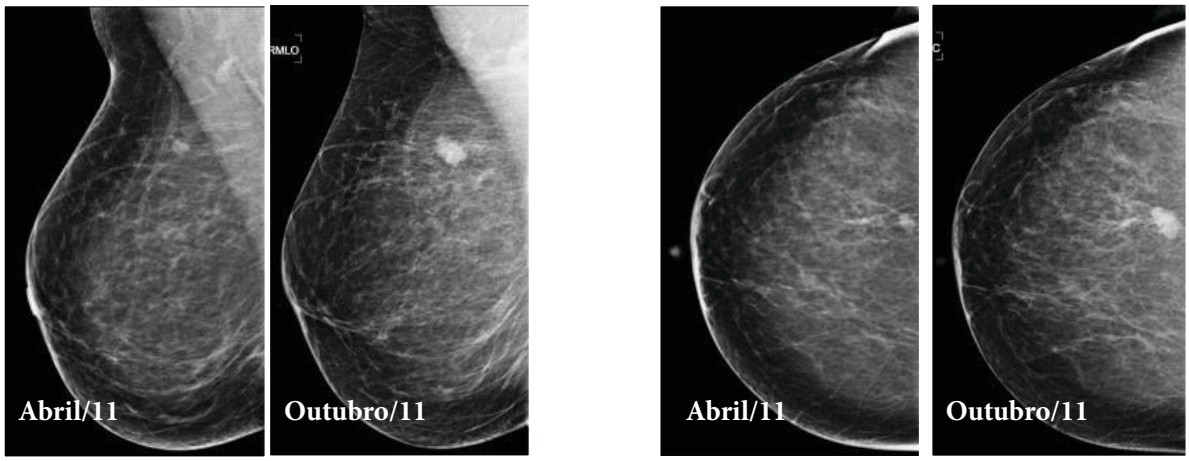


Figura 18b. Nódulo com aparência de linfonodo intramamário, porém em localização mais medial em relação a sua localização habitual, que aumentou no exame subsequente, realizado após 6 meses. O estudo histopatológico demonstrou tratar-se de carcinoma ductal invasivo.

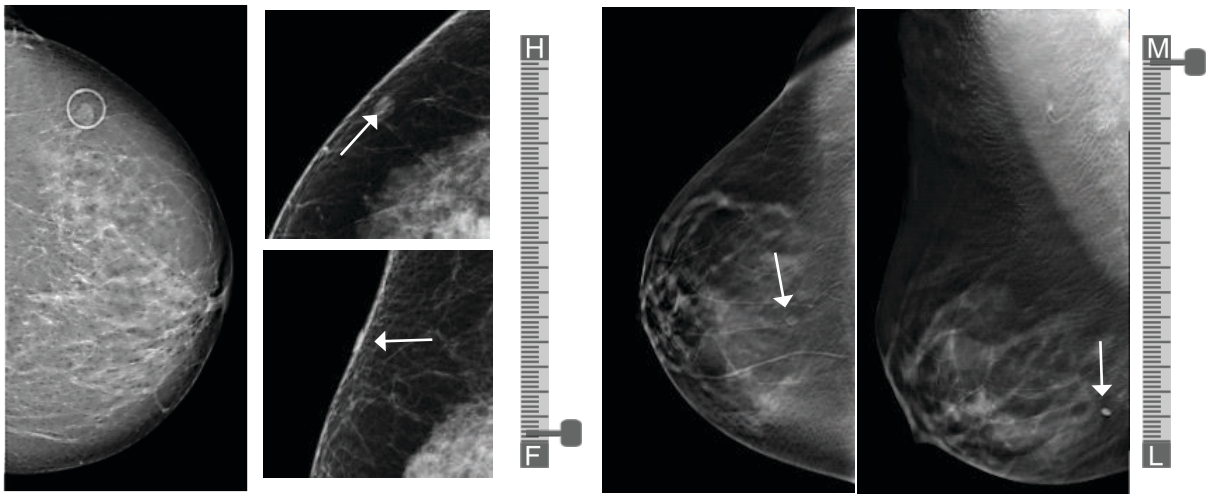


Figura 19a. Lesões cutâneas representando nevus. No primeiro caso, está marcado com marcador radiopaco. No segundo caso, é visto nas duas incidências ortogonais. No terceiro, na tomossíntese (setas), em que a "barra de rolagem" mostra a localização superficial.

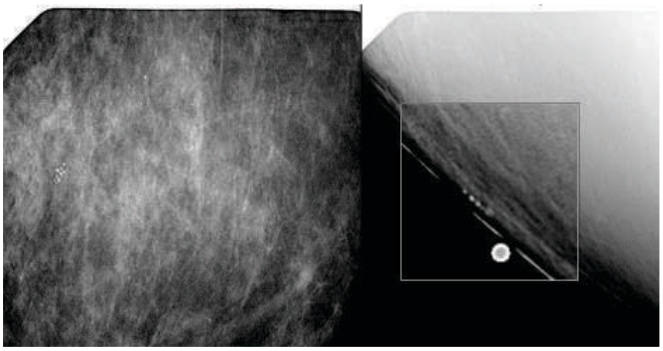


Figura 19b. Calcificações cutâneas podem se projetar na mama, simulando lesões suspeitas. A radiografia tangencial à pele demonstra sua localização cutânea. Categoria: BI-RADS 2.

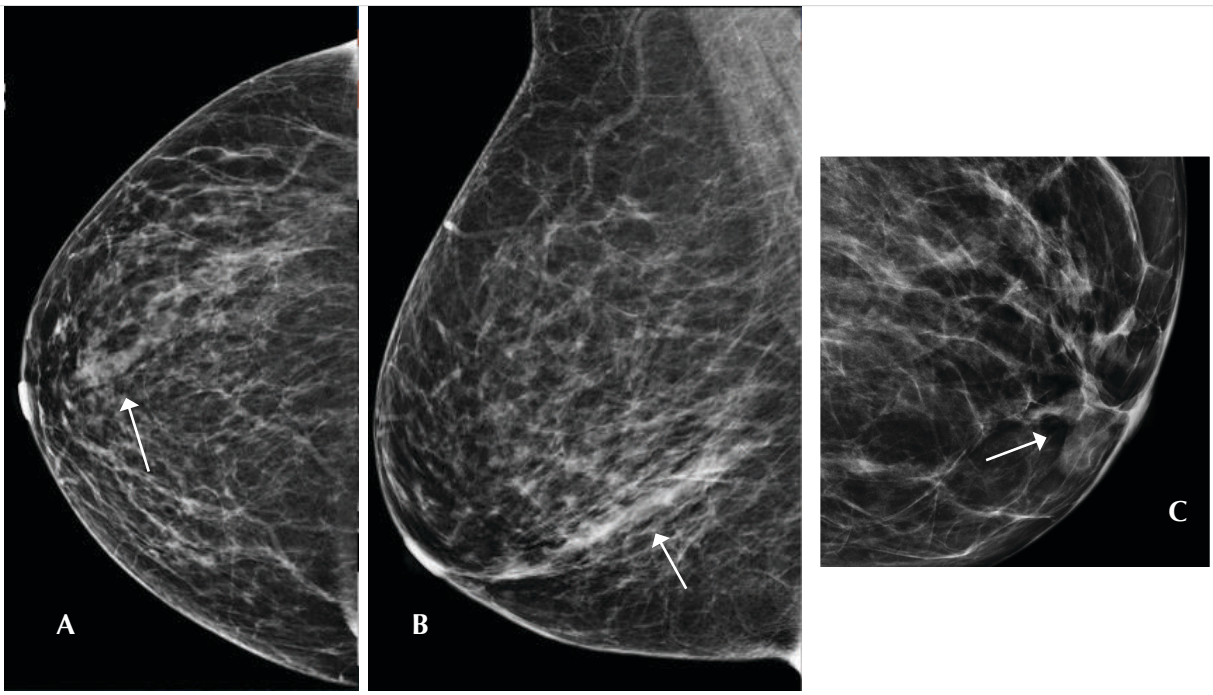


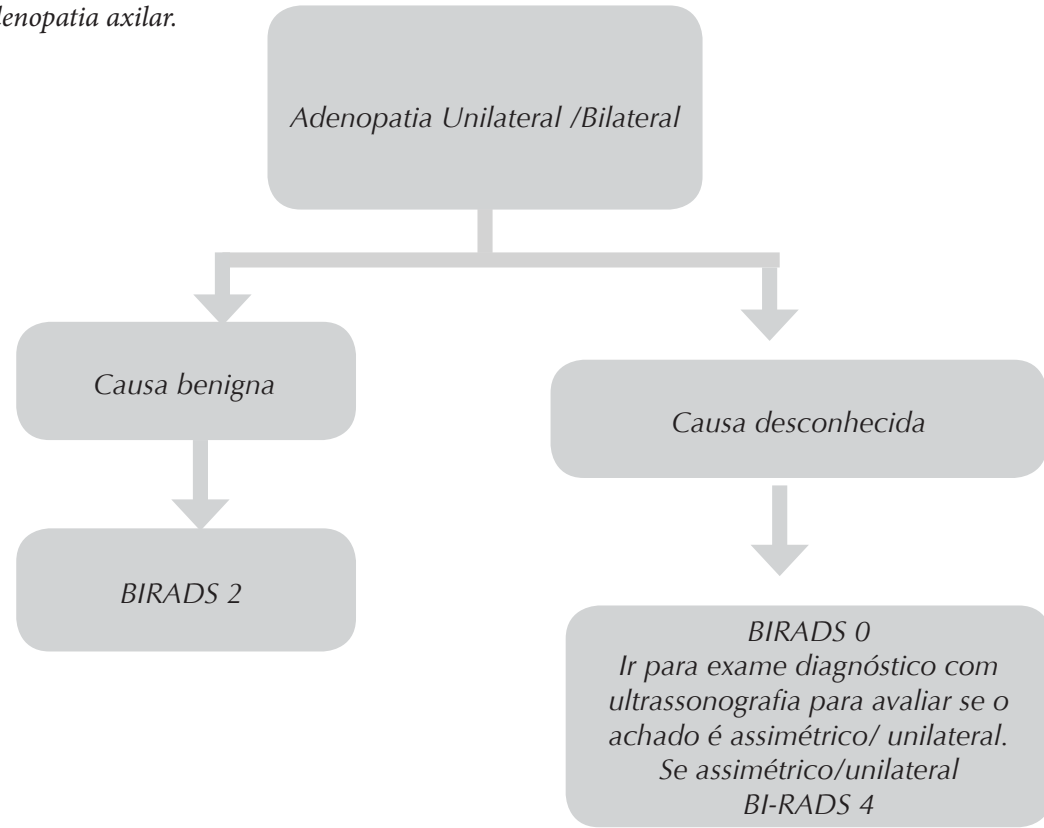
Figura 20. a e b) Demonstram ducto único dilatado, que representava ducto dilatado com papiloma intraductal (setas); c) Observa-se dilatação ductal retroareolar, representado ducto cistificado.

Localização da Lesão

Assim como na ultrassonografia, a atual edição do BI-RADS® incentiva a descrição da localização da lesão em relação à face do relógio e em relação à profundidade da lesão. A distância da papila também pode ajudar na descrição da posição da lesão.

É importante descrever a lateralidade (direita e esquerda) e, para este fim, sugerimos que seja escolhido um lado para começar sempre a descrição. Em nosso Serviço optamos por começar a descrever os achados, quando são bilaterais, sempre pela mama esquerda, para evitar confusão. A localização pela face do relógio pode evitar também a confusão com a lateralidade. Use quadrante súperolateral, quadrante superomedial, quadrante ínferolateral e quadrante inferomedial. Uma lesão às 12h e às 6h pode ser descrita como junção dos quadrantes superiores e dos quadrantes inferiores, respectiva-

Tabela 6. Adenopatia axilar.



mente; uma lesão às 3h ou às 9h pode ser descrita como na junção dos quadrantes mediais ou dos quadrantes laterais, dependendo da lateralidade.

Região central é a localização diretamente atrás do complexo aréolo-papilar em todas as incidências.

Retroareolar indica localização central, no terço anterior da mama, próximo à papila.

Prolongamento axilar indica localização no quadrante superior lateral, adjacente à axila, porém dentro do volume mamário.

Assim, a atual edição do BI-RADS® sugere um exemplo de descrição da localização da lesão: mama direita, quadrante súperolateral, 10h, terço anterior, a 3 cm da papila (Figura 25).

BI-RADS® ULTRASSONOGRAFIA

O uso efetivo da ultrassonografia da mama se baseia em uma excelente técnica ultrassonográfica e compreensão da anatomia da mama. É importante que o ultrassonografista tenha domínio do método e do uso das ferramentas do equipamento de ultrassom para utilizar corretamente o léxico do BI-RADS®.

Léxico do BI-RADS® da ULTRASSONOGRAFIA

- Composição do tecido;
- Nódulo;
- Calcificações;
- Achados associados;
- Casos especiais.

- **Composição do tecido mamário:** assim como o aumento da densidade das mamas diminui a sensibilidade da mamografia, a ecotextura de fundo heterogênea da mama pode afetar a sensibilidade da ultrassonografia de mama para a detecção de lesões. A seguir, tipos de composição do tecido mamário.

- **Ecotextura de Fundo Homogênea – Adiposa**: lóbulos de gordura e faixas uniformemente ecogênicas de estruturas de sustentação compreendem a maior parte do tecido mamário.

- **Ecotextura de Fundo Homogênea – Fibroglandular**: uma espessa zona de parênquima fibroglandular homogeneamente ecogênico estende-se sob a camada adiposa subcutânea

- **Ecotextura de Fundo Heterogênea**: a heterogeneidade pode ser focal ou difusa. Existem áreas de ecogenicidade aumentada e diminuída. Podem ocorrer áreas de atenuação sonora. Por vezes é interessante desligar o recurso da harmônica e ligar novamente, para melhor avaliação. Este padrão pode ocorrer em mamas mais jovens e naquelas com parênquima denso e heterogêneo observado à mamografia.

- **NÓDULO**: é uma lesão tridimensional e deve ser visto em dois cortes ortogonais – transversal e longitudinal – ou radial e antirradial. Deve ser diferenciado de lóbulo de tecido adiposo e de arco costal, sendo isto possível com manobras com o transdutor para diferenciação entre lóbulo de tecido adiposo e nódulo. É necessario conhecimento da anatomia e manobra com o transdutor, para diferenciar arco costal de nódulo (Figura 2 a, b, c).

Parâmetros de avaliação dos nódulos mamários: forma, margens, orientação, padrão de ecogenicidade e características acústicas posteriores.

A forma e a margem são descritores também dos nódulos vistos na mamografia, mas as demais características são exclusivas do ultrassom.

- **Forma**:

- oval, ou seja, tem forma elíptica e pode incluir duas ou três lobulações;

- redonda, quando o nódulo tem o diâmetro anteroposterior igual ao seu diâ-

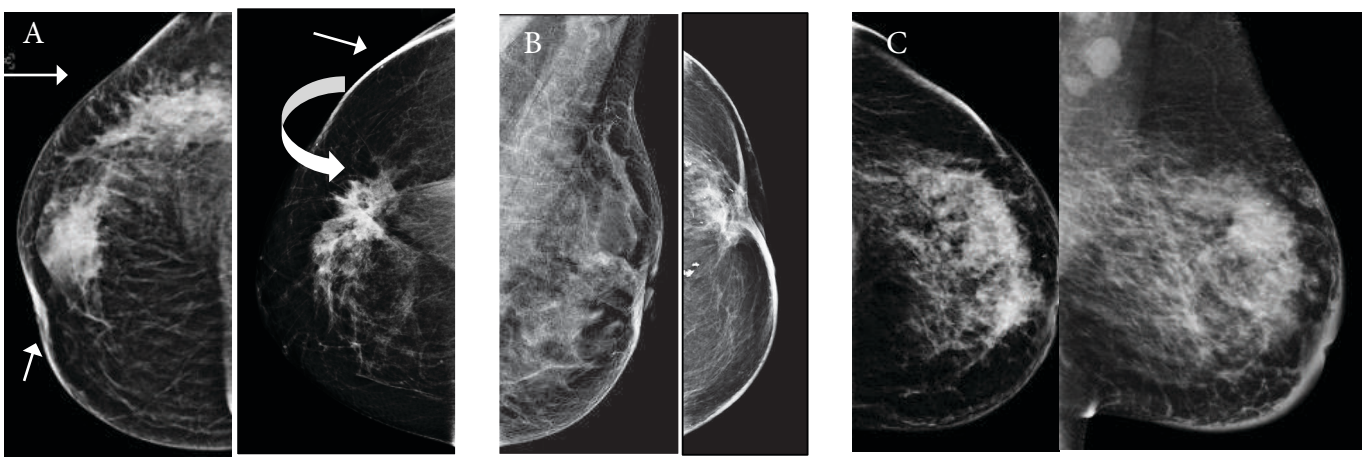


Figura 21a. Retração e espessamento da pele e da papila (setas finas); espessamento trabecular (seta grossa); distorção arquitetural (seta curva).

Figura 21b. Retração papilar de origem cirúrgica.

Figura 21c. Retração e espessamento da pele, retração da papila, espessamento trabecular, adenopatia axilar, distorção arquitetural e calcificações. Câncer avançado.

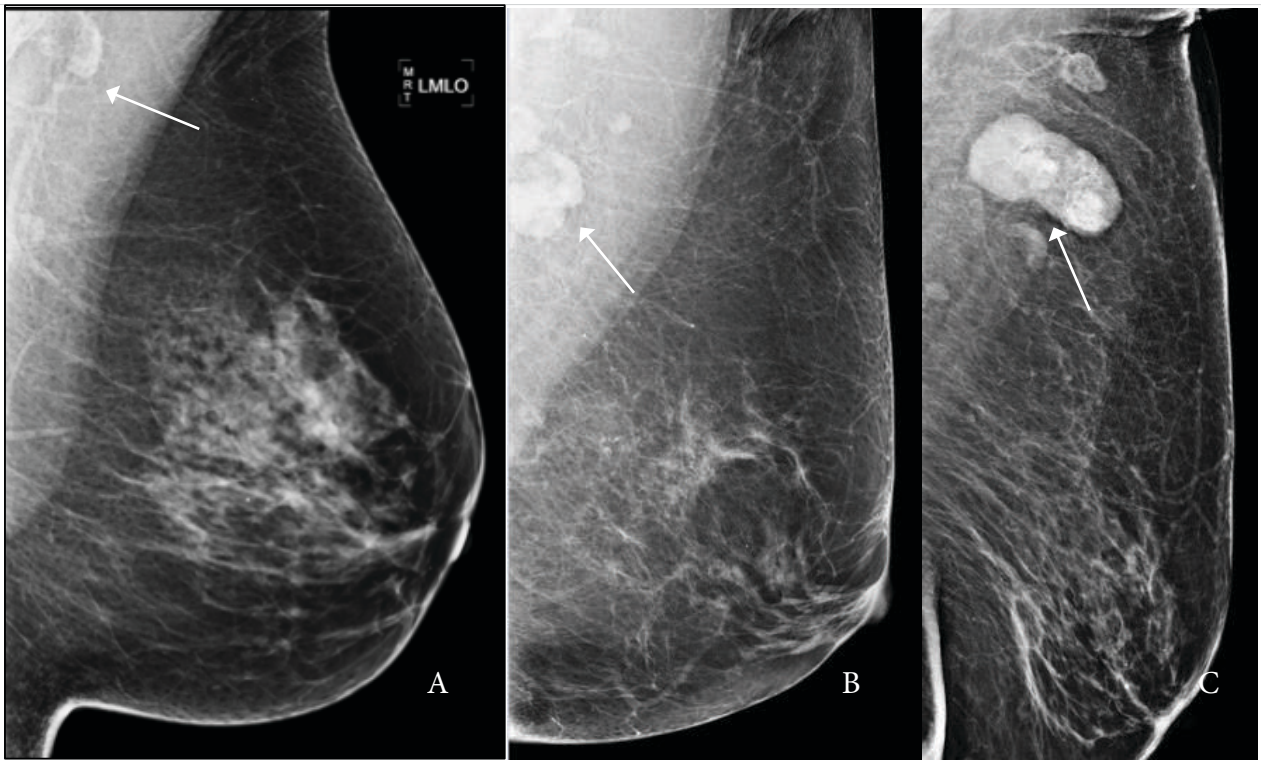


Figura 22. a) Linfonodo com centro radiotransparente, de aspecto habitual; b) Linfonodo com aumento em relação ao exame anterior, em paciente com história de mastectomia contralateral há 12 anos, a biópsia revelou carcinoma metastático; c) linfonodo grande, com alta radiodensidade e calcificações. Histopatologia: carcinoma metastático com diferenciação escamosa. Mamografia negativa.

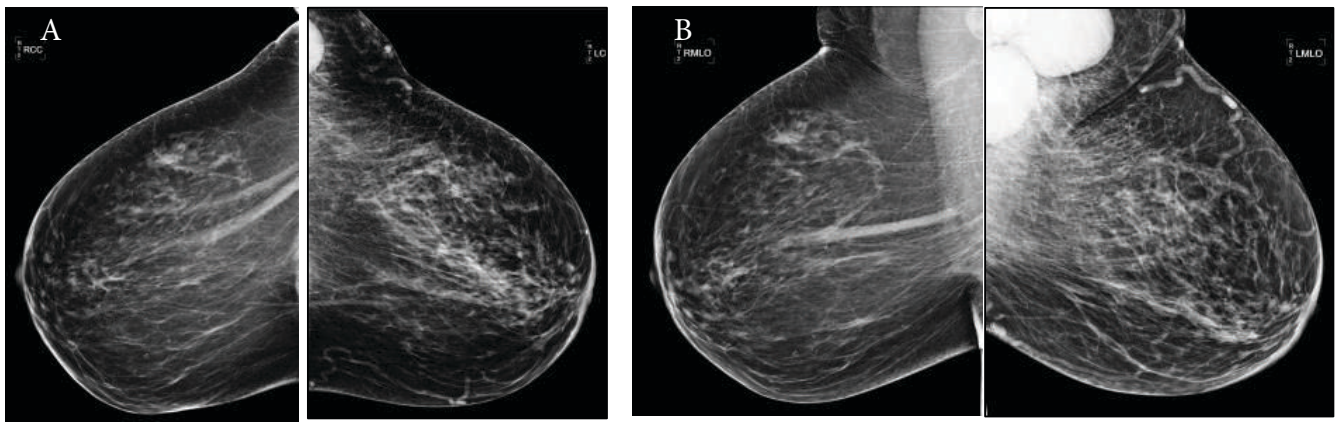


Figura 23. Adenopatia axilar, predominantimente á esquerda, devido a linfoma conhecido. Mamografia negativa. Categoria: BI-RADS® 1, com a frase "Com adenopatia axilar bilateral presumivelmente devido ao linfoma conhecido".

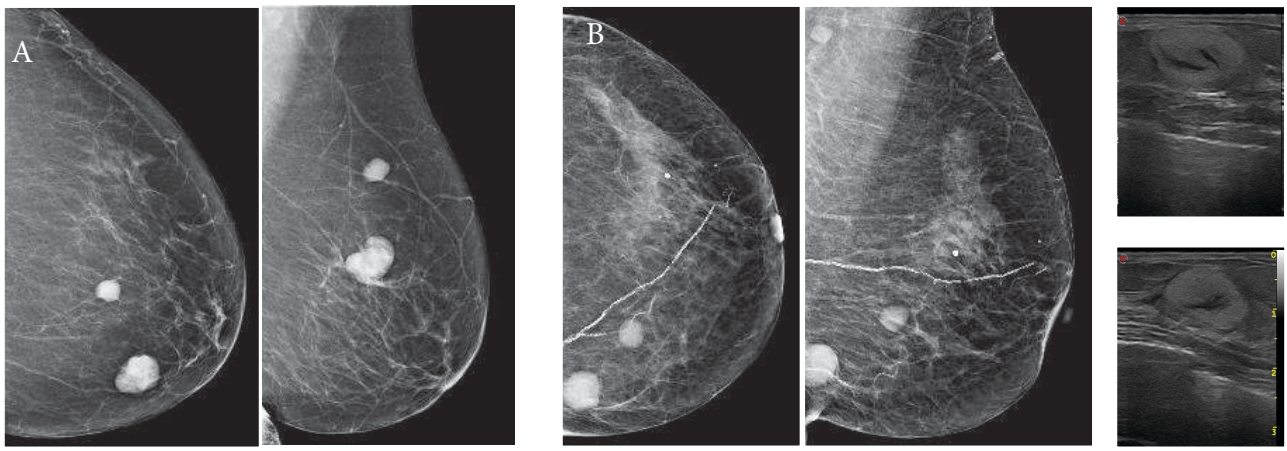


Figura 24. Categoria: BI-RADS® 4, porque tem lesão na mama, necessitando descartar lesão de origem mamária. A) Melanoma metastático; B) Linfoma não-Hodgkin de grandes células B.

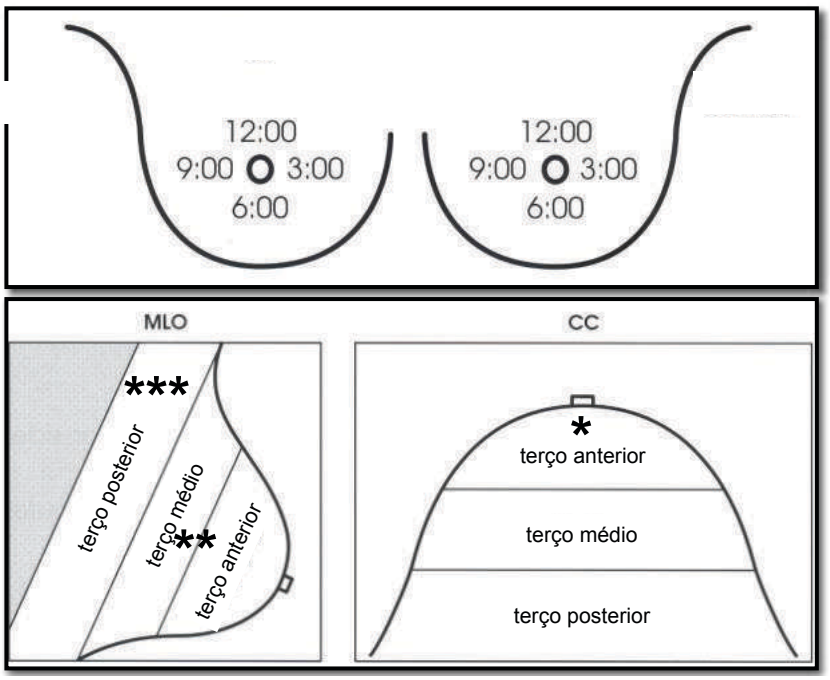


*Figura 25. Localização da lesão. *retroareolar| **central | ***prolongamento axilar*

metro transversal, devendo ser redondo nos dois cortes ortogonais. São pouco comuns;

- irregular, quando o nódulo não é redondo nem oval em sua forma. (Figura 3)

- **Margem:** a margem é a borda da lesão. Ela consiste em alguns tipos, listados a segui

- **Circunscrita:** uma margem circunscrita é aquela que é bem definida, sendo que toda sua margem deve ser nitidamente definida. A maioria destas lesões têm forma redonda e oval.

- **Não circunscrita:** se qualquer porção da margem for não circunscrita, o nódulo deve ser caracterizado como não circunscrito, podendo a margem ser: **indistinta, angulada, microlobulada e espiculada**.

- **Indistinta**: não há demarcação clara entre toda a margem ou uma porção da margem da lesão.

- **Angulada**: a margem inteira ou parte dela tem cantos acentuados

- **Microlobulada:** a margem é caracterizada por diminutas ondulações

- **Espiculada**: a margem é caracterizada por linhas nítidas, que se irradiam do nódulo. (Figura 4)

- **Orientação:** esta característica é específica para imagens de ultrassom. A referência para a orientação é definida pela linha da pele. A orientação pode ser:

- **paralela (**mais larga do que alta**)**: geralmente as lesões benignas têm orientação paralela à linha da pele, mas há câncer que também pode apresentar esta característica.

- não paralela (mais alta do que larga**)** : pode ser uma característica das lesões malignas. Lembrar que nódulos redondos não são paralelos à pele. (Figura 5)

Padrão de Ecogenicidade: a referência para a definição da ecogenicidade é o tecido adiposo mamário. Os padrões de ecogenicidade são: anecóico, hiperecóico, complexo sólido-cístico, hipoecóico, isoecóico e heterogêneo.

- Anecóico: sem ecos internos, representando cistos e outras lesões de conteúdo líquido.

- Hiperecóico: ecogenicidade aumentada em relação ao tecido adiposo. Deve-se avaliar em combinação com a forma e as margens, pois nem todas as lesões hiperecóicas são benignas.

- **Complexo Sólido-Cístico:** a lesão tem tanto componentes anecóicos (císticos ou líquidos) como ecogênicos (sólidos). Estas lesões apresentam uma gama variada de diagnósticos, que vão desde cistos com metaplasia apócrina, cistos oleosos a lesões benignas e malignas vegetantes intracísticas.

- Hipoecóico: menor ecogenicidade em relação ao tecido adiposo.

- Isoecóico: mesma ecogenicidade em relação ao tecido adiposo.

- Heterogêneo: mistura de padrões ecogênicos dentro de um nódulo sólido. Tem pouco valor prognóstico para diferenciar nódulos benignos de malignos. (Figura 6 a, b, c).

Figura US 1. Composição do tecido: assim como na mamografia, a ecotextura de fundo heterogênea pode afetar a sensibilidade da ultrassonografia.

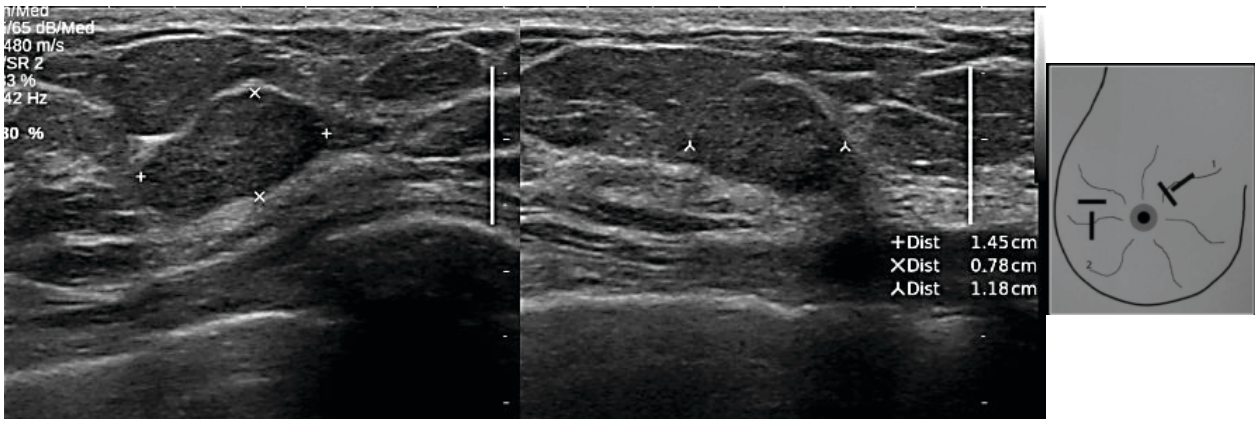


Figura US 2. a) Os cortes devem ser ortogonais (transversal e longitudinal) ou radial e anti-radial

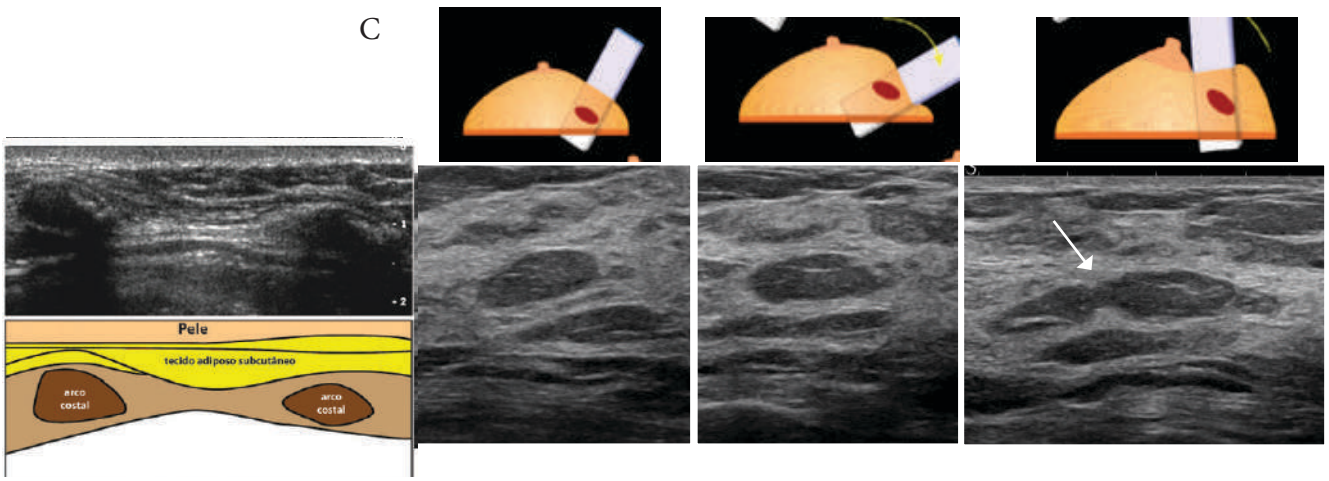


Figura US 2. b) Diferenciar arcos costais de nódulos; c) fazer manobras com o transdutor para diferenciar nódulo de tecido adiposo. O tecido adiposo se alonga (seta).

Característica acústica posterior: representa a característica de um nódulo em relação à transmissão acústica. São as seguintes: nenhuma característica; reforço acústico; sombra acústica e padrão combinado (reforço e sombra). Tem valor preditivo mais secundário do que primário, estando presente em lesões benignas e malignas.

- Nenhuma característica: ausência de atenuação ou sombra ou de reforço acústico posterior ao nódulo.

- Reforço acústico: o som se transmite por meio do nódulo e aparece como uma área mais ecogênica (branca) na porção posterior do nódulo. Exemplos de lesões com reforço acústico são os cistos, podendo também alguns carcinomas de alto grau e outras lesões sólidas homogêneas exibirem este achado.

- Sombra acústica: é a atenuação do feixe acústico. As sombras de refração lateral nos nódulos são efeito da diferença da velocidade do som nos nódulos em relação ao tecido adjacente, não tendo nenhuma importância. Exemplos de lesões com sombra acústica vão desde fibrose com ou sem carcinoma subjacente, macrocalcificações, fibrose de origem cirúrgica, cistos e fibroadenomas hialinizados, até câncer com ou sem rea-

ção desmoplásica, podendo, portanto, estar presente em lesões benignas e malignas. Quando presente, é um dado importante a ser considerado em combinação com outros achados.

- Padrão combinado: algumas lesões apresentam sombra e reforço. Lesões benignas, como um fibroadenoma contendo calcificação, apresentam este aspecto, assim como lesões malignas também podem apresentar. (Figura 7).

Medida do nódulo: medir o eixo mais longo de uma lesão, em seguida obter uma imagem ortogonal com uma medida que não está presente na imagem inicial. Registrar as medidas em milímetros ou centímetros. Arredondar as medidas como, por exemplo, 0,45 a 0,49cm arredondar para 0,5 cm, e 0,11 a 0,14cm arredondar para 0,1 cm. Quando possível, obter três medidas: o eixo mais longo, o ântero-posterior e a terceira medida é a da imagem em uma incidência ortogonal à primeira. Se a lesão apresentar uma sombra acústica intensa pode não ser possível medir o diâmetro ântero-posterior (Figura 8).

- CALCIFICAÇÕES:

A mamografia é muito superior à ultrassonografia na identificação e caracterização de calcificações, mas estas podem ser reconhecidas como focos hiperecóicos, principalmente quando localizados dentro de nódulos e de ductos.

- Calcificações em um nódulo: podem ser nitidamente demonstradas no ultrassom, mas não caracterizadas como na mamografia. São focos hiperecóicos que serão melhor vistos em um nódulo bem hipoecóico. Só determinam sombra acústica posterior se forem muito agrupadas ou muito grandes.

- Calcificações fora de um nódulo: são mais difíceis de serem detectadas do que quando dentro de um nódulo. As calcificações muito pequenas e individuais, que não são grosseiras, não produzirão sombra acústica posterior. Se forem vistas com se-

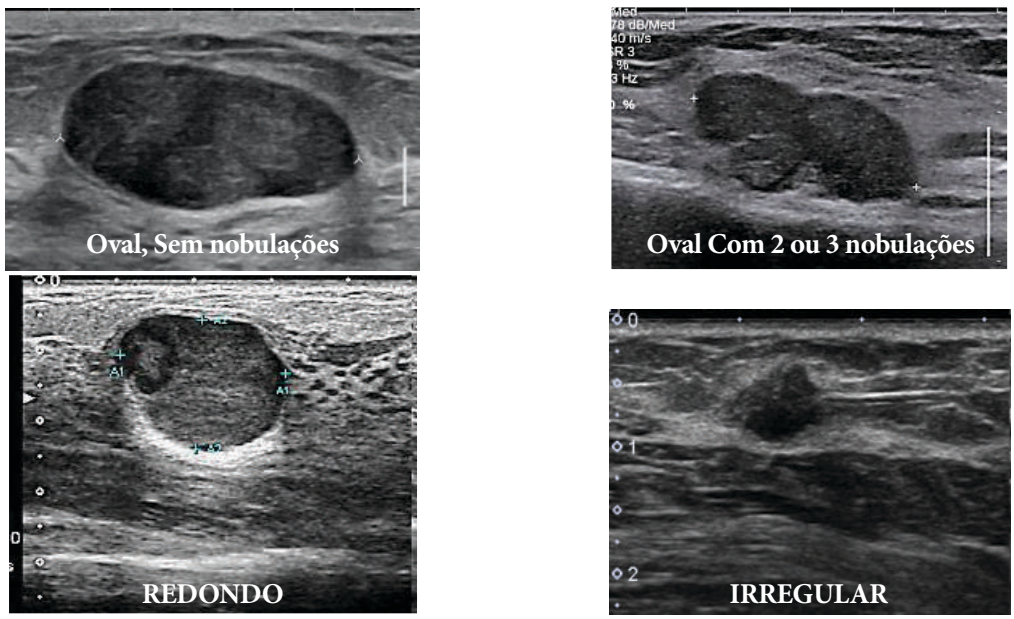


Figura US 3. Forma do nódulo.

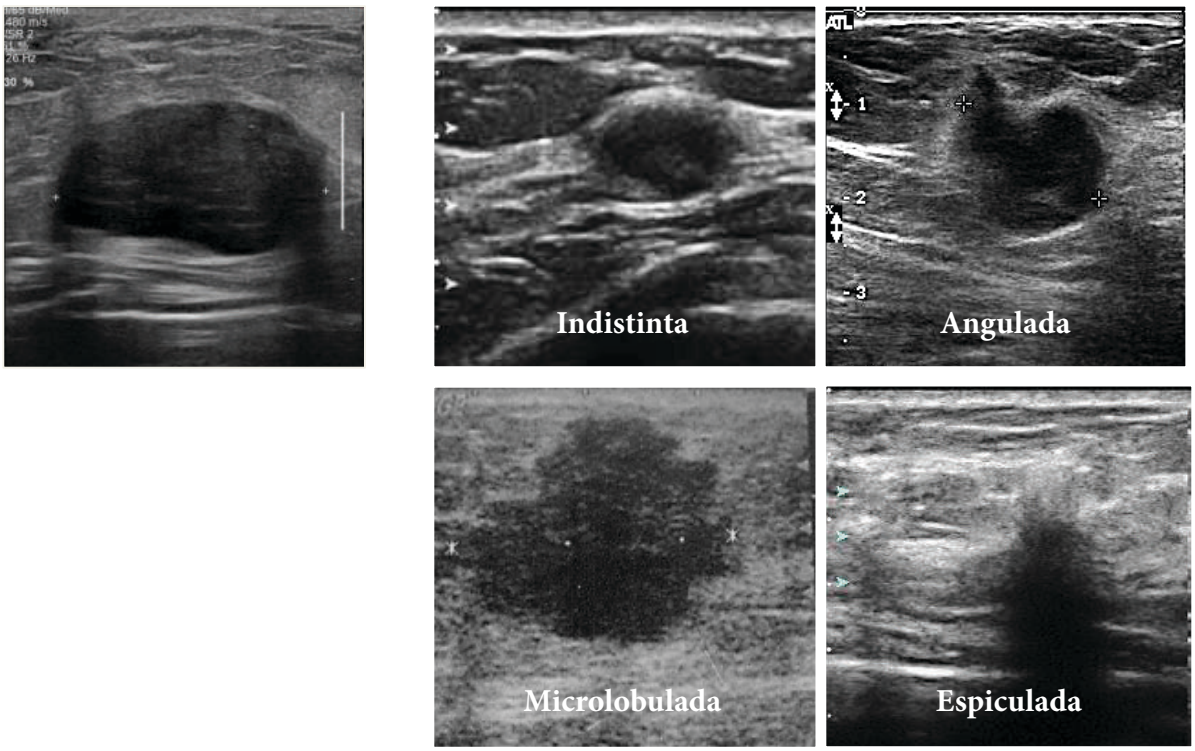
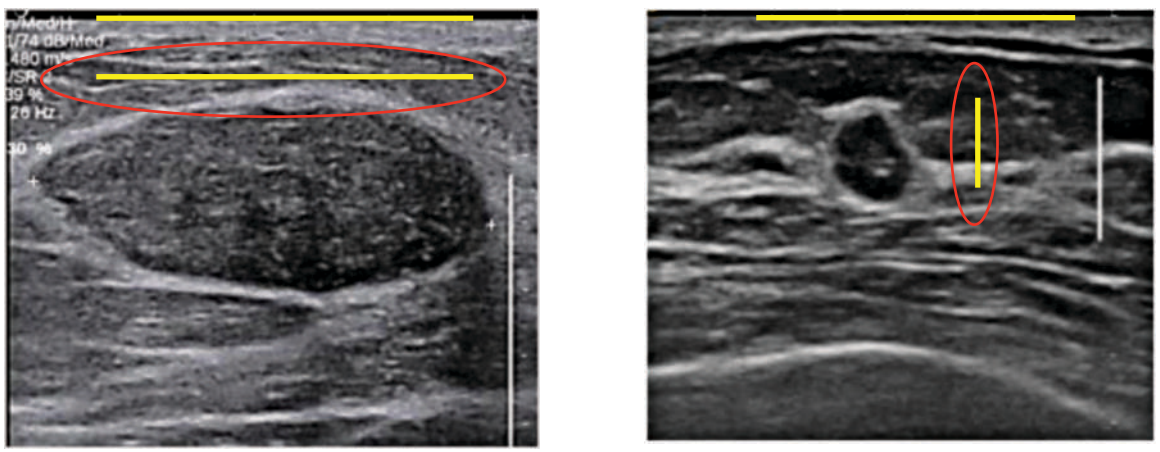


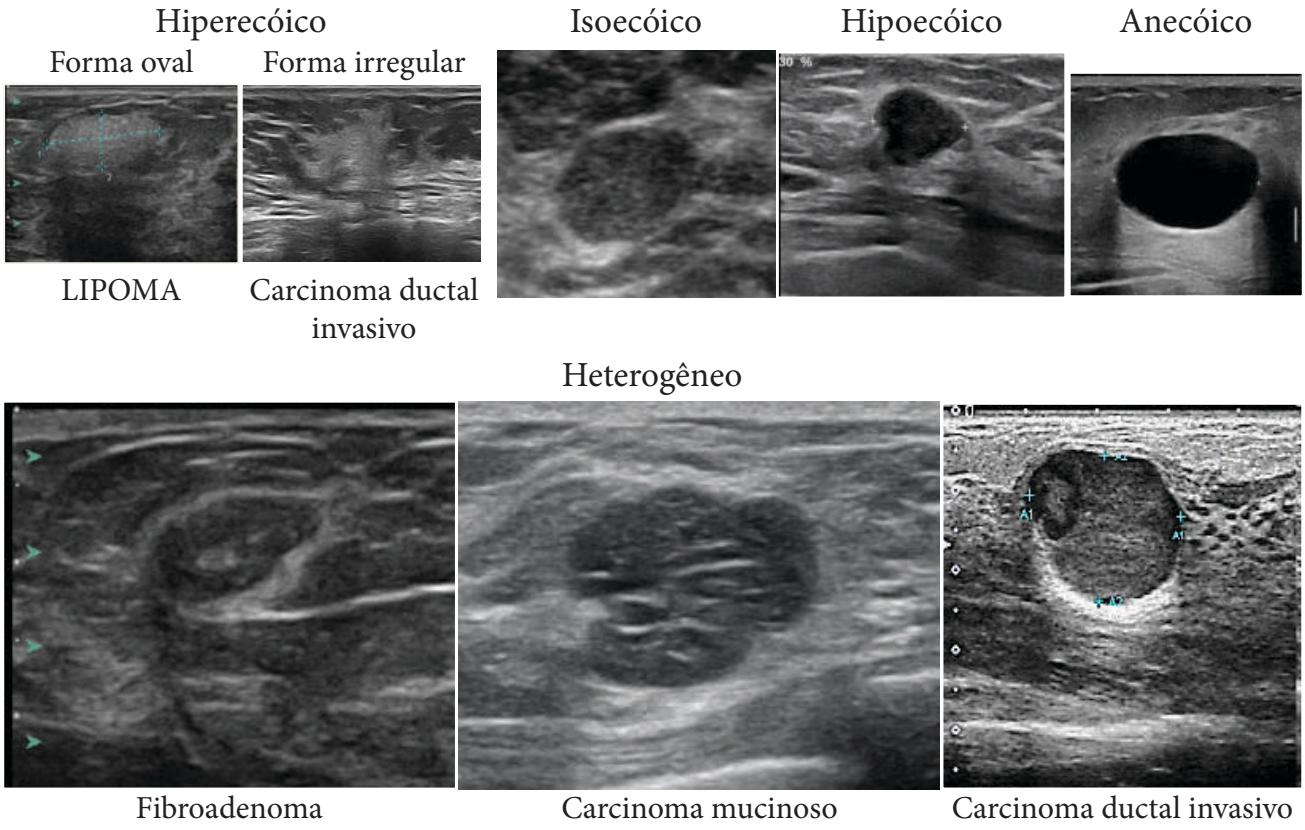
Figura US 4. Margem do nódulo.



Histopatologia: fibroadenoma.

Histopatologia: carcinoma ductal invasivo.

Figura US 5. A orientação é definida em relação à linha da pele. A orientação paralela é característica de nódulos benignos, mas também pode ser encontrada em câncer.



Padrão heterogêneo: há diferentes tipos, com pouco valor prognóstico para diferenciar lesão benigna de maligna.

Figura US 6. a) Padrões de ecogenicidade em relação ao tecido adiposo mamário.

gurança ao ultrassom e depois da correlação com a mamografia, podem ser abordadas para biópsia percutânea dirigida por ultrassom, sendo que nesta circunstância também é imprescindível a obtenção das radiografias dos espécimes para verificar se as calcificações estão presentes, ou não, nos mesmos.

- Calcificações intraductais: aparecem como pontos ecogênicos dentro de ductos ou áreas arredondadas e hipoecóicas. (Figuras 9.1 a, b, c; 9.2 a, b c; 9.3.)

ACHADOS ASSOCIADOS:

São efeitos de um nódulo sobre as áreas circunjacentes. São Eles:

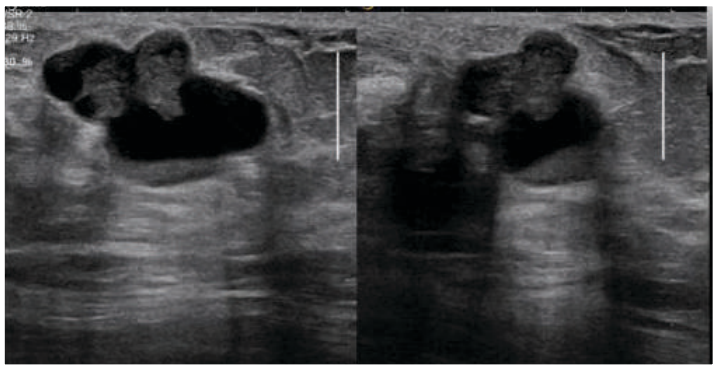
- Distorção Arquitetural: dada pela retificação dos ligamentos de Cooper, infiltração do tecido adiposo subcutâneo. Pode estar presente em lesão maligna e em lesão inflamatória.

- Alterações de Ductos: os ductos normais se ramificam de forma regular e gradual, tornando-se mais estreitos da base da papila em direção ao parênquima. Alterações anormais dos ductos: dilatação cística do ducto, irregularidades no calibre ou na ramificação do ducto, extensão de um ducto partindo de um nódulo maligno, presença de área ecogênica dentro do ducto.

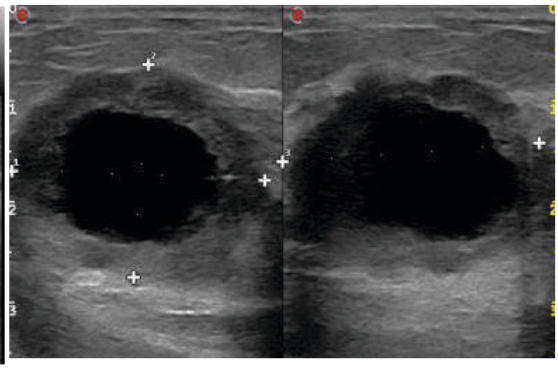
- **Alterações cutâneas:**

- **espessamento da pele**: espessura da pele > 2mm. Pode ser focal ou difusa. Observação: na área periareolar e nas pregas inframamárias o espessamento pode ser de até 4mm. Pode ser de origem maligna ou inflamatória.

Padrão de ecogenicidade complexo sólido-cístico

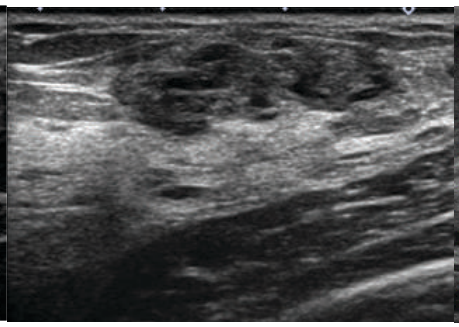


Histopatologia: papiloma intracístico

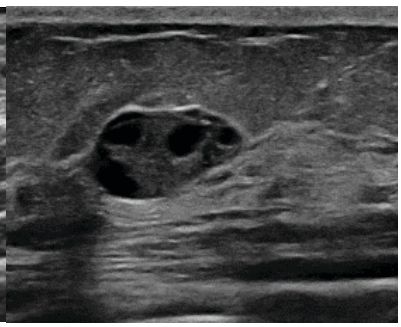


Histopatologia: carcinoma ductal invasivo

Histopatologia: carcinoma ductal invasive.

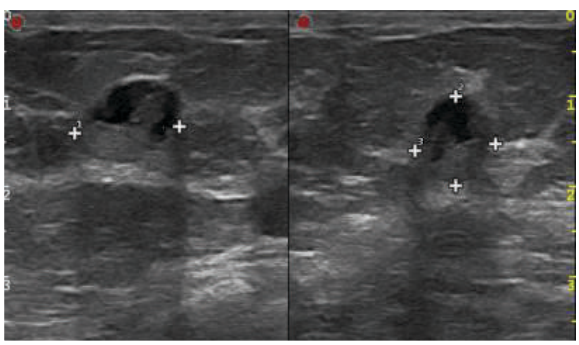


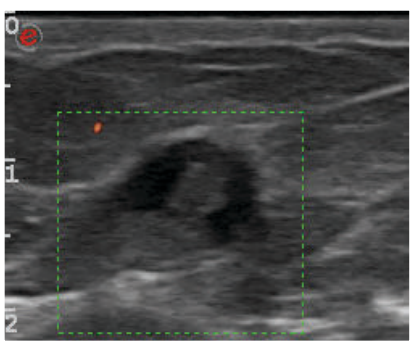
Hiperplasia ductal usual, esclerose estromal e cistos com metaplasia apócrina.

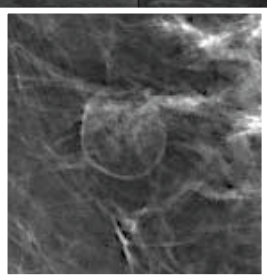


Fibroadenoma

Figura US 6. b) Padrão de ecogenicidade. Nódulo complexo sólido-cístico: componentes císticos e sólidos.







Cisto oleoso
BI-RADS® 2

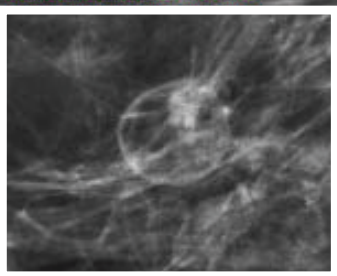


Figura US 6. c) Em pacientes com antecedentes de trauma, cirurgia ou sinais de infecções, apresentando lesões complexas sólido-císticas no ultrassom, deve ser descartada a possibilidade de necrose gordurosa ou abscessos. A correlação com a mamografia pode facilmente demonstrar o cisto oleoso (necrose gordurosa) de origem cirúrgica, como neste caso.

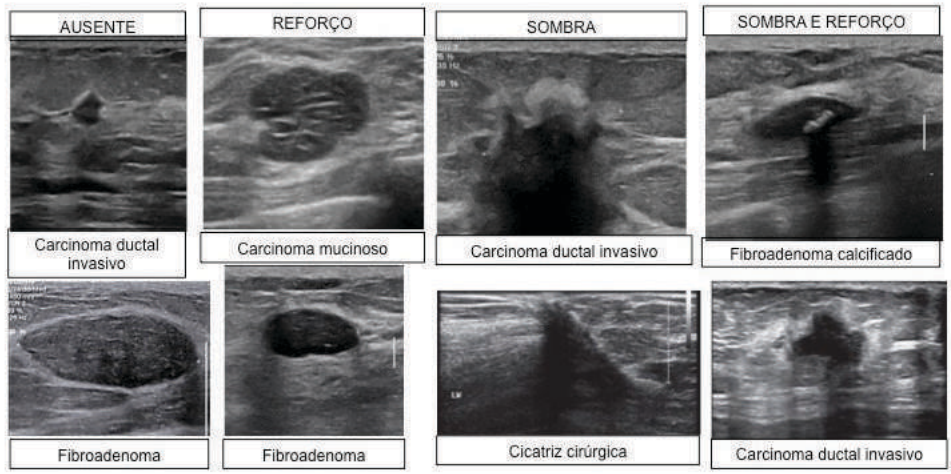


Figura US 7. Achados acústicos posteriores. Estão relacionados a lesões benignas e malignas, devendo ser analisados em combinação com outras características

- retração da pele: superfície côncava ou retraída da pele. Pode ser devido a lesão maligna ou a cicatriz cirúrgica.

- Edema: apresenta aumento da ecogenicidade e linhas hipoecóicas representando vasos linfáticos dilatados ou fluido intersticial. Pode estar associado a câncer, a lesões inflamatórias e distúrbios sistêmicos, como insuficiência cardíaca congestiva. (Figura 10 a, b, c, d, e).

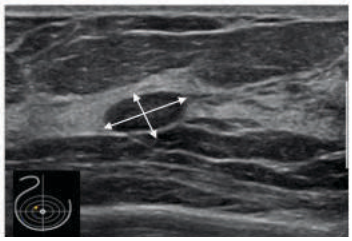
- **Vascularização:** a análise da vascularização depende de fatores técnicos e deve ser sempre analisada em comparação com uma área contralateral normal ou uma área não afetada. O padrão de vascularização não é específico de um diagnóstico, sendo que este achado deve ser sempre analisado em conjunto com outras características. Nos exames de Doppler em cores ou Power Doppler, deve-se aplicar pouca ou nenhuma compressão ao transdutor, pois os vasos são de fino calibre e, ao serem comprimidos, podem ocluir, não demonstrando os vasos. Tipos de vascularização:

- **ausente**: cistos são lesões avasculares e alguns nódulos sólidos também podem apresentar pouca ou nenhuma vascularização;

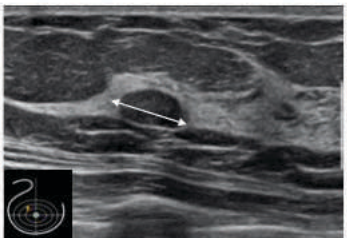
- **vascularização interna**: quando vasos são observados no interior do nódulo. Este achado, quando presente, deve ser valorizado para agregar mais um dado na avaliação do nódulo. Pode ser visto também associado a carcinoma in situ;

- **vascularização periférica**: os vasos circundam parte ou todo o nódulo. Geralmente está associada a processos inflamatórios, como cisto inflamado ou abscesso. (Figura 11).

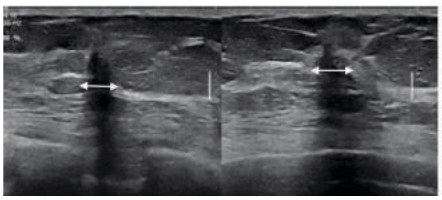
- Elasticidade: a avaliação do endurecimento do nódulo pode ser um achado associado a suas características morfológicas. Pode ser obtida por meio de compressão mecânica ou por meio de energia ultrassônica ("*onda de cisalhamento*"). Presume-se que nódulos mais endurecidos sejam mais suspeitos de malignidade e nódulos mais macios, de benignidade. Entretanto, este não é um achado específico. Deve-se observar também qual a padronização do equipamento utilizado. A cor azul é mais frequentemente utilizada para macio e a vermelha para dura, porém há equipamentos em que a padronização é inversa.(Figura 12 a, b, c).



Corte transversal



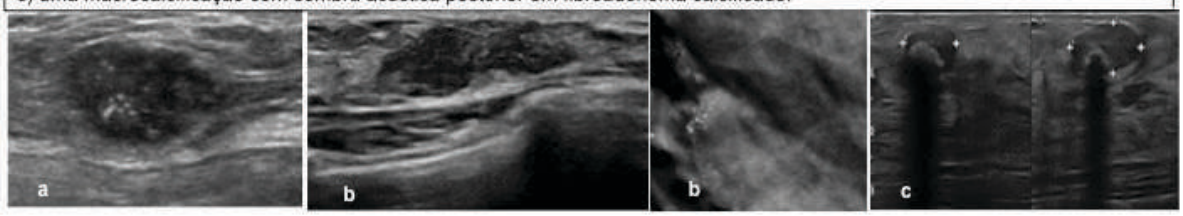
Corte longitudinal



Corte radial Corte anti-radial

Figura US 8. As medidas são tomadas nos maiores eixos transversal e longitudinal, ou radial e anti-radial, do eixo mais longo da lesão. Se a lesão apresentar forte sombra acústica posterior, pode não ser possível medir o diâmetro ântero-posterior

Fig. US 9.1. Calcificações dentro de um nódulo: a, b) mostram lesões malignas com microcalcificações no interior de nódulos; c) uma macrocalcificação com sombra acústica posterior em fibroadenoma calcificado.



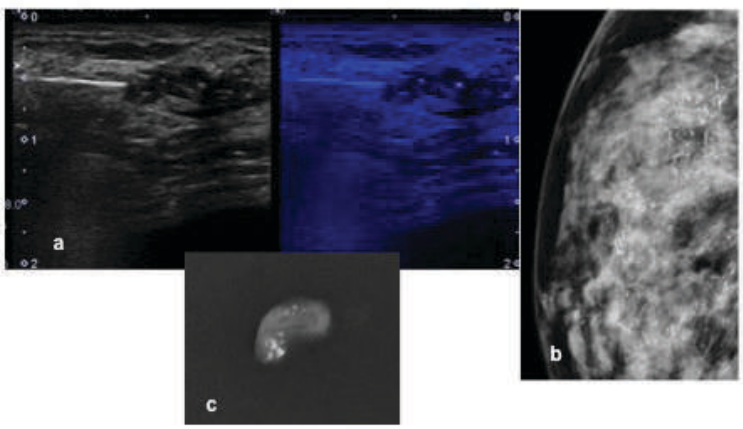


Fig. US 9.2. a) Calcificações fora de um nódulo: pontos hiperrefringentes vistos ao ultrassom, correlacionando-se com as calcificações finas e ramificadas vistas na mamografia; b) Radiografia do espécime da biópsia percutânea; c) Histopatologia: carcinoma ductal *in situ* extenso associado a carcinoma ductal invasivo.

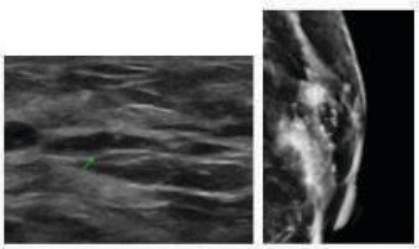


Fig. US 9.3. Calcificações em um ducto: pontos refringentes no interior de ductos dilatados (seta verde). Histopatologia: carcinoma ductal invasivo.

CASOS ESPECIAIS: são aqueles com aparência patognomônica. São eles:

- Microcistos Agrupados: agrupamento de nódulos anecóicos, medindo < 2 a 3 mm, entremeados com finas septações (< 0,5mm) e nenhum componente sólido distinto. As margens podem parecer microlobuladas devido à presença de pequenos cistos individuais, mas não devem ser indistintas. Podem representar alteração fibrocística e metaplasia apócrina.
- Cisto Complicado: cisto que contém líquido espesso, apresentando ecos de baixo nível, homogêneos, sem conteúdo sólido e com parede imperceptível. Por vezes, este conteúdo se modifica com as alterações de decúbito e outras vezes podem aparecer como ecos que brilham quando mudam de posição.
- **Nódulo na pele ou sobre a pele**: geralmente se tratam de nódulos benignos, que se podem ver ao exame clínico. Incluem: cistos sebáceos ou de inclusão epidérmica, queloides, nevus, neurofibromas e papilas acessórias. Raras vezes pode se tratar de metástase na pele, sendo necessária a história e o exame clínico para poder interpretar a imagem.
- Corpo Estranho: são clipes de marcação, fios, válvulas, *port-a-cath*, silicone injetado ou extravasado, metal ou vidro, relacionados a trauma e implantes de silicone.
- Linfonodos – intramamários: nódulos circunscritos, ovais e com centro ecogênico. Estão presentes em toda a mama, mais frequentemente no quadrante superior lateral. O tamanho varia de 3 e 4 mm a 1,0cm.
- **Coleção líquida pós-cirúrgica**: geralmente representando seroma pós-cirúrgico, podendo ser completamente anecóico, mas às vezes contendo ecos que podem representar produtos de sangue retidos, que são móveis.
- Necrose Gordurosa: pode ter aspecto ultrassonográfico suspeito de malignidade. Por isso, na mama operada, diante de uma lesão suspeita ao ultrassom, deve-se fazer a correlação com a mamografia, antes de se indicar uma biópsia, pois a imagem mamográfica geralmente demonstra tratar-se de cisto oleoso ou necrose gordurosa, evitando uma biópsia desnecessária. (Figura13 a, b, c, d, e, f, g, h).

Na nova edição do BI-RADS® foram incluídos novos casos especiais:

- Cisto Simples: é circunscrito, redondo ou oval, anecóico e apresenta reforço acústico posterior.
- Malformações arterio-venosas e pseudoaneurisma: apesar de pouco comum, pode ocorrer o desenvolvimento de um pseudoaneurisma após a biópsia percutânea, por dissecção da íntima de uma artéria.
- Síndrome ou Doença de Mondor: corresponde a tromboflebite de veia torácica lateral, formando um cordão doloroso no prolongamento/linha axilar anterior, estendendo-se ao hipocôndrio homolateral. Muitas vezes não se observa imagem correspondente nos exames de imagem. Outras vezes pode-se observar imagem correspondente ao cordão fibroso palpável.(Figura 14 a, b, c).
- Linfonodos axilares: quando aumentados podem necessitar maior atenção. Não há achado ultrassonográfico específico que diferencie com segurança uma metástase de um linfonodo reacional benigno.

Características dos Linfonodos:

- Tamanho: um linfonodo normal pode medir até 2,0 cm e conter áreas ecogênicas representando a gordura hilar. Linfonodos maiores que 2,0 cm podem ser normais, apresentando um córtex fino e hilo grande, ecogênico e central;
- Forma: oval, redonda, irregular. A forma irregular é suspeita;

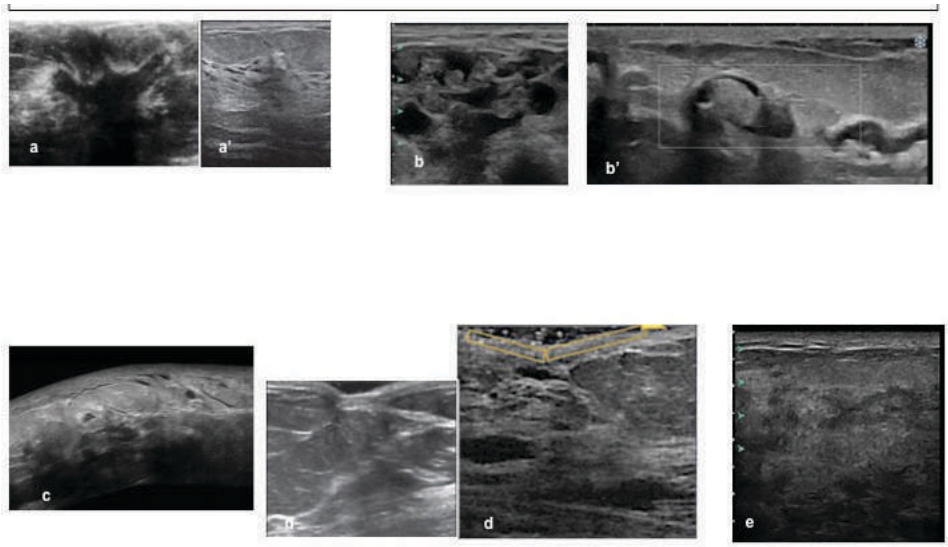


Figura US 10. Achados associados. Distorção arquitetural: a) Retificação dos ligamentos de Cooper e infiltração do tecido adiposo subcutâneo (carcinoma ductal invasivo); a') Aumento da ecogenicidade e borramento do tecido adiposo subcutâneo (mastite aguda). Alterações ductais: b) Ductos dilatados, contendo áreas ecogênicas (carcinoma ductal in situ); b') Ectasia ductal, contendo secreção espessa; c) Edema: aumento da ecogenicidade e dilatação dos vasos linfáticos; d) Retração da pele de origem cirúrgica; e) Espessamento da pele.

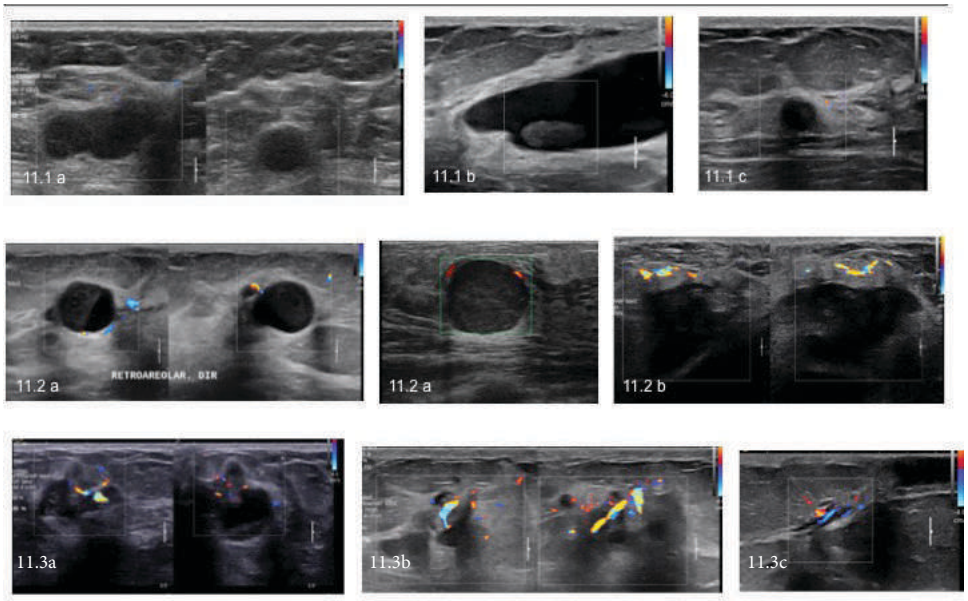


Figura US 11. Achados associados. Vascularização: achado não específico, devendo ser associado a outras características, que podem ser: ausente, 11.1a) Fibroadenoma; 11.1b) Cisto com metaplasia apócrina; 11.1c) Cisto com paredes hialinizadas.Vascularização periférica: 11.2a) Cistos com líquido espesso; 11.2b) Abscesso. Vascularização interna: 11.3a) Papiloma intraductal; 11.3b) Carcinoma ductal invasivo; 11.3c) Carcinoma ductal in situ.

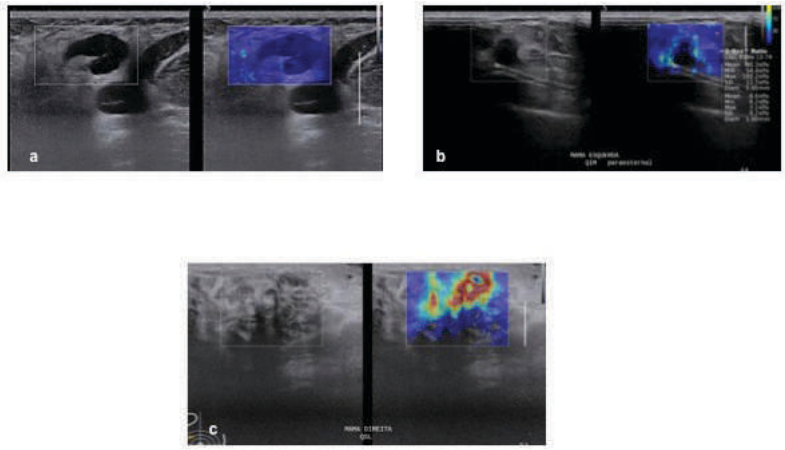


Figura US 12. Elastografia shearwave (ondas de cisalhamento). a) Macia; b) Intermediária; c) Dura; são descritores aplicáveis a todos os métodos e sistemas.
Atualmente, a velocidade da onda de cisalhamento pode ser medida em kilopaskal ou em m/s, havendo trabalhos em andamento para definir o valor de corte para distinguir lesões malignas de benigna, sendo que as características de forma, margem e ecogenicidade são muito mais específicas do que a elastografia.

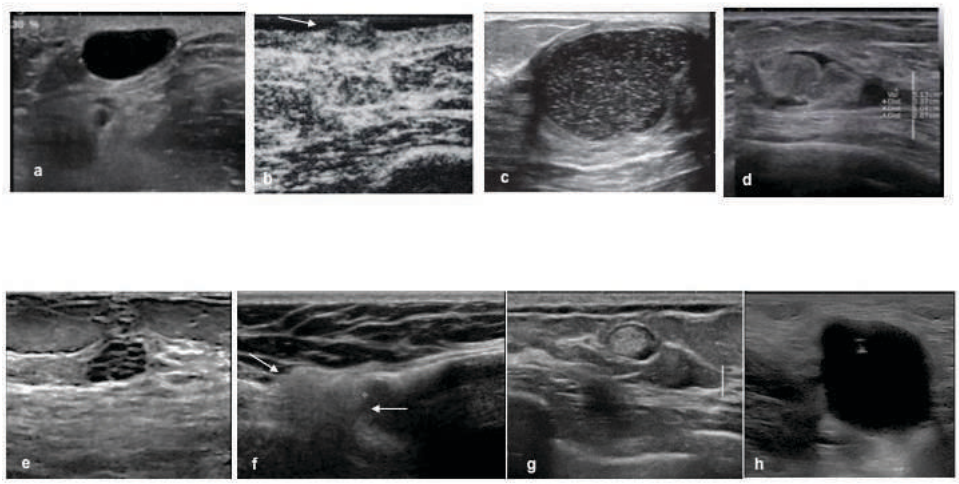


Figura US 13. Casos especiais são aqueles que têm aparência patognomônica. a) Nódulo cutâneo: cisto sebáceo; b) Recidiva na pele (seta); c) Cisto complicado; d) Necrose gordurosa; e) Microcistos agrupados; f) Corpo estranho: silicone livre (setas); g) Linfonodo intramamário; h) Coleção pós-cirúrgica.

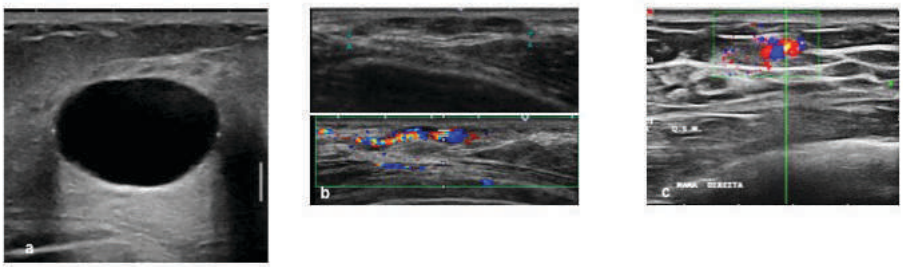


Figura US 14. Novos casos especiais incluídos na quinta edição: a) Cisto simples; b) Síndrome de Mondor; c) Pseudoaneurisma.

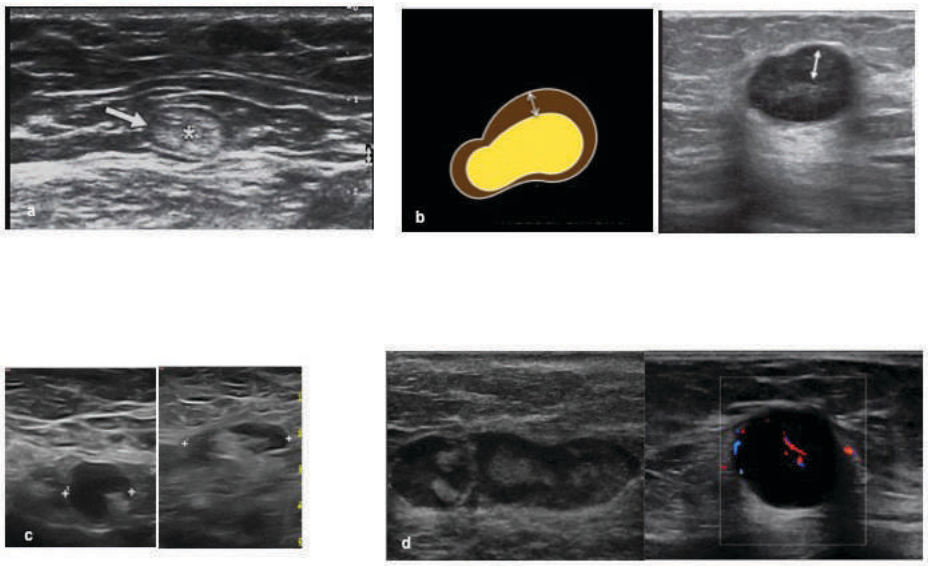


Figura US 15. Avaliação dos linfonodos axilares. a) Linfonodo normal; b) Medida do córtex do linfonodo; c) Linfonodos reacionais; d) Linfonodos metastáticos.

- **Espessamento cortical**:
  - uniforme,
  - concêntrico;
  - focal;
- **Margem**:
  - circunscrita
  - não circunscrita;
- **Compressão ou deslocamento hilar:** nesta circunstância deve-se suspeitar de linfonodo anormal, assim como quando o linfonodo for desprovido de hilo ecogênico. Entretanto, a presença de gordura em um hilo linfonodal não exclui envolvimento metastático, porque a gordura pode estar comprimida e deslocada pela metástase. (Figura 15)

Referências Bibliográficas

1. Atlas BI-RADS® do ACR. 5ª Edição. Segunda Edição Brasileira. Editora Manole, 2016.
2. Michaels AY, Birdwell RL, SungWon Chung,C et al. Assessment and Management of Challenging BI -RADS Category 3 Mammography Lesions. RadioGraphics 2016; 36:1261–1272
3. BI-RADS Update. Mercado, CL. Radiogical Clinics of North America. Breast Imaging, 2014
4. Winkler N, Raza S, Mackesy M et al. Birdwell RL Breast Density: Clinical Implications and Assessment Methods. RadioGraphics 2015; 35:316–324.

4.2.2 CATEGORIAS DE AVALIAÇÃO E RECOMENDAÇÃO NA MAMOGRAFIA E NO ULTRASSOM

Mamografia Categoria 0: avaliação mamográfica incompleta.

Usada quando há necessidade imprescindível de exame anterior para comparação (sendo entretanto esta situação menos comum), para o uso de compressão localizada (com ou sem ampliação), incidências mamográficas especiais e ultrassonografia.(Figura 1.1a e 1.2a).

Sempre que possível, o exame atual deve ser comparado com os exames anteriores, exceto nos casos em que a mamografia seja negativa ou apresente algum achado benigno.

Se for dada uma categoria 0 aguardando um exame anterior, deve-se assegurar que este exame anterior será comparado no máximo em 30 dias. Pode-se também optar por não dar categoria 0 nesta circunstância, o que é o mais comum.

A nova edição do BI-RADS® desencoraja o uso das categorias 4 e 5 nos exames de rastreamento, recomendando que todos os laudos de rastreamento, incluindo achados anormais, utilizem a categoria 0, para que se realizem exames adicionais. Esta nova recomendação reflete mais fielmente a natureza binária da avaliação de rastreamento (positiva versus negativa), assim como da recomendação de conduta (rastreamento de rotina versus ação imediata).

A categoria 0 nestes exames também serviria para esclarecer mais precisamente a extensão da doença antes da biópsia.

Ultrassonografia Categoria 0: avaliação incompleta. É menos comum no ultrassom, mas pode ser utilizada principalmente quando se necessita correlação com a mamografia. (Figura 1b).

Mamografia e Ultrassonografia: Categoria 1. Nada a comentar. Exame sem alterações.

Mamografia e Ultrassonografia: Categoria 2. Quando achados benignos são descritos no laudo. Calcificações redondas difusas, cistos simples, linfonodos intramamários, coleções líquidas pós-cirúrgicas, implantes mamários ou cistos complicados/ prováveis fibroadenomas estáveis por 2 a 3 anos.

Assim como na mamografia, múltiplos nódulos circunscritos bilaterais (pelo menos 2 em uma mama e um na outra) são geralmente avaliados como benignos (categoria 2), a menos que um nódulo tenha características de imagem diferentes de todos os demais. Em nossa prática, optamos por descrever os múltiplos nódulos de aparência benigna individualmente no laudo de ultrassom, com suas medidas e localização, facilitando o controle dos mesmos. (Figuras 2.1 ; 2.2 e 2.3).

Para as categorias 1 e 2 a recomendação é exame periódico de rotina.

Mamografia e Ultrassonografia: Categoria 3. Achado provavelmente benigno. Esta não é uma categoria indeterminada usada simplesmente quando o radiologista não está seguro sobre a benignidade ou não da lesão. Está reservada para achados onde a probabilidade de malignidade é maior que 0 e menor que 2%.

Para a mamografia são descritos três achados nesta categoria:

1. Nódulo sólido, circunscrito, não calcificado
2. Assimetria Focal
3. Agrupamento solitário de calcificações puntiformes. (Figura 3.1 a, b, c e d)

Para a ultrassonografia, a literatura é menos robusta do que para a mamografia, mas são três os descritos nesta categoria:

1. Nódulo sólido, com margens circunscritas, forma oval e orientação paralela à pele
2. Cisto complicado isolado
3. Microcistos Agrupados (estes com menor evidência na literatura). (Figura 3.2)

Na prática, a maioria dos microcistos agrupados é classificada na categoria 2, devido à baixa taxa malignidade do achado em todas as séries publicadas (0,4% - Berg et al, 2010). Entretanto, a categoria recomendada no BI-RADS®, é a categoria 3 e, se representarem achado novo, ou em mulheres na pós-menopausa, principalmente se não estiverem em terapia hormonal, ou se for difícil de caracterizá-los como microcistos, devem ser classificados na categoria BI-RADS® 4.

Outros achados nesta categoria envolvem apenas a opinião de especialistas e não dados de estudos clínicos prospectivos, sendo:

- Nódulo hiperecóico com componentes centrais hipoecóicos e anecóicos e edema circundante, sugestivo de esteatonecrose
- Atenuação sonora inespecífica
- Distorção arquitetural devido a cicatriz cirúrgica.

Como os exames de ultrassonografia são interpretados em tempo real, o exame de diagnóstico completo geralmente é concluído enquanto a paciente ainda está no Serviço, combinando os achados de rastreamento e diagnóstico, não havendo razão para contraindicar a utilização da categoria 3.

A avaliação na categoria 3 não deve ser dada em exames de rastreamento mamográfico, pois necessita da avaliação completa da imagem, com exames diagnósticos, com incidências com compressão ampliada, nos casos de calcificações, compressão ampliada ou não nos casos de assimetria focal e com ultrassonografia nos casos de nódulos e de assimetrias focais. A abordagem imediata destas lesões tem as seguintes vantagens: identificar-se mais rapidamente os casos que são benignos, como cistos e calcificações cutâneas ou "*em leite de cálcio*" e identificar-se mais rapidamente tumores de crescimento rápido, ou aqueles em que as incidências adicionais já são capazes de identificar lesões suspeitas prontamente, não tendo que se aguardar 6 meses para seu diagnóstico. (Figura 4).

A recomendação de seguimento é a mesma, da mamografia e da ultrassonografia.

Nódulo sólido com características pela ultrassonografia de lesão provavelmente benigna, mas palpável, pode ser incluído na categoria 3 em mulheres abaixo dos 40 anos, onde a literatura é sólida. Entretanto, acima dos 40 anos a literatura não é suficientemente sólida para dar suporte ao seguimento, sendo preferível a indicação da biópsia. Outras situações em que nódulos com características de imagem de lesão provavelmente benigna devem ser submetidos a biópsia: nódulos que apresentam crescimento ou mudança de forma em relação a exame anterior, ou que se tornaram palpáveis no seguimento, ou que tenham achados clínicos suspeitos, nódulos em mulheres portadoras de mutação dos genes BRCA 1 e 2 (pois nestas o câncer pode mimetizar fibroadenoma). (Figura 5 a e b)

Nódulos palpáveis em homens merecem avaliação criteriosa para diferenciação entre ginecomastia e câncer.

Assim como na ultrassonografia, há algumas lesões, como estabelece a quinta edição do BI-RADS®, que podem ser classificadas na categoria 3 na prática diária, que não são as três clássicas já descritas, "*se o radiologista tem experiência pessoal para justificar uma conduta de seguimento*". Tais

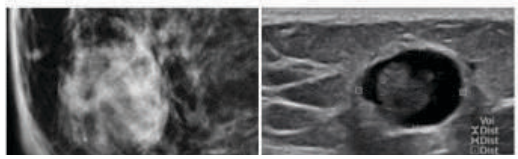


Figura 1.1 a. Mamografia. BI-RADS® 0. Nódulo oval, isodenso, com margens parcialmente bem definidas. Necessita avaliação adicional com ultrassonografia.
US: Lesão complexa sólido-cística. Histopatologia.: Papiloma intra-císitico

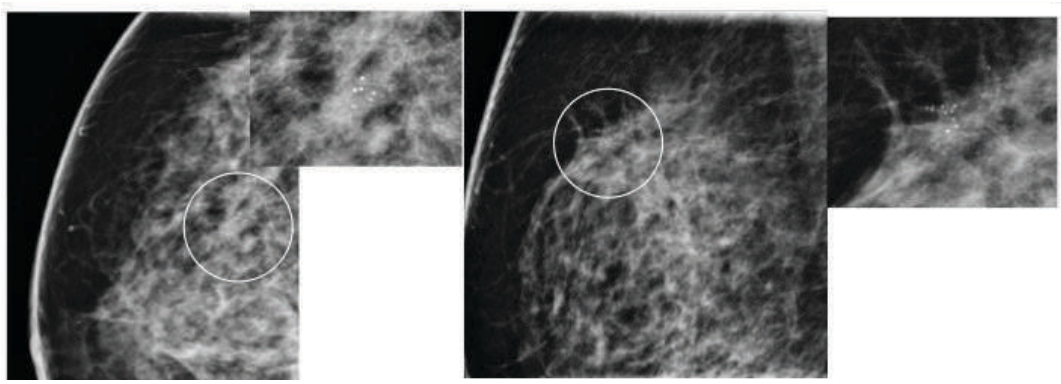
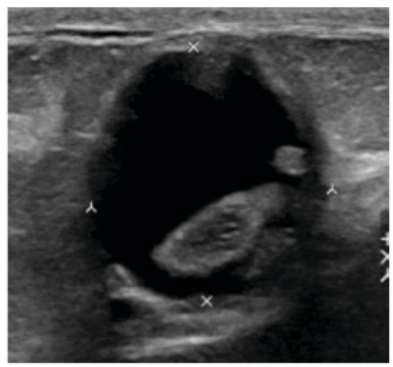


Figura1.2 a. Mamografia. BI-RADS® 0. Calcificações redondas agrupadas, novas em relação a exame anterior. Necessitam avaliação adicional com ampliação em duas incidências ortogonais. Histopatologia: Carcinoma Ductal "in situ" grau 2.



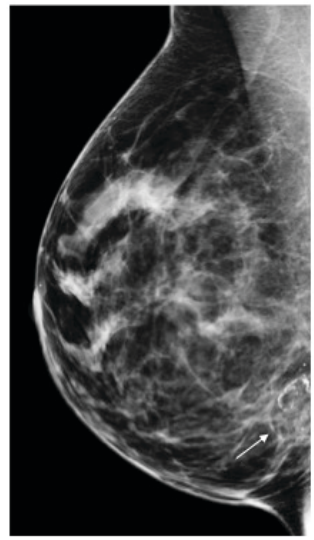


Figura 1b. Ultrassonografia. Categoria 0. No ultrassom: Lesão complexa sólido-cística, em paciente com história de mamoplastia prévia. A correlação com a mamografia demonstra tratar-se de esteatonecrose calcificada, de origem cirúrgica (seta). É importante a correlação antes de se tomar a iniciativa de realizar uma biópsia desnecessária. Categoria final: BI-RADS® 2.

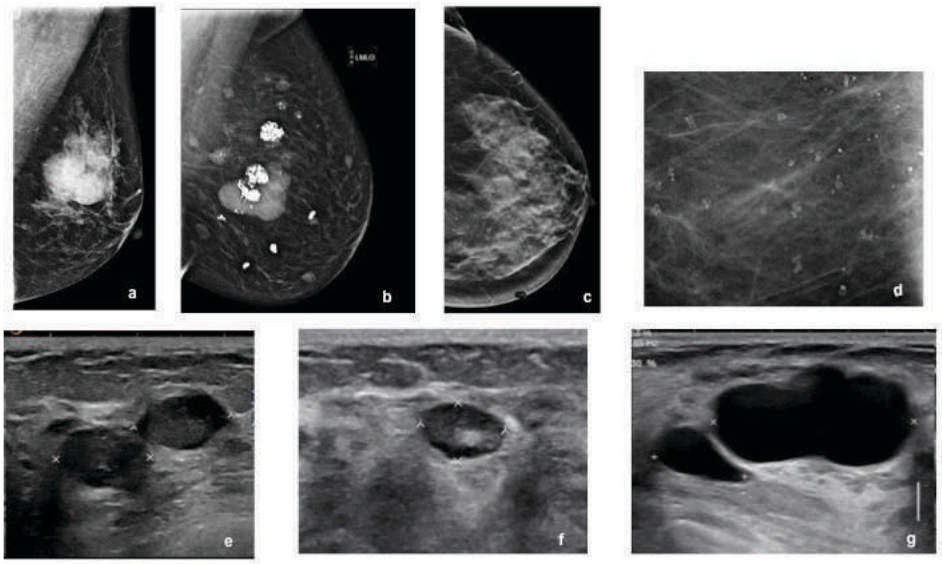


Figura 2.1 a. Mamografia e US. Lesões na categoria BI-RADS® 2: a) múltiplos nódulos circunscritos sugestivos de cistos, b) múltiplos fibroadenomas e fibroadenomas calcificados, c) calcificações redondas difusas, d) calcificações cutâneas, e) múltiplos cistos complicados bilaterais e f) linfonodo intramamário, g) múltiplos cistos.

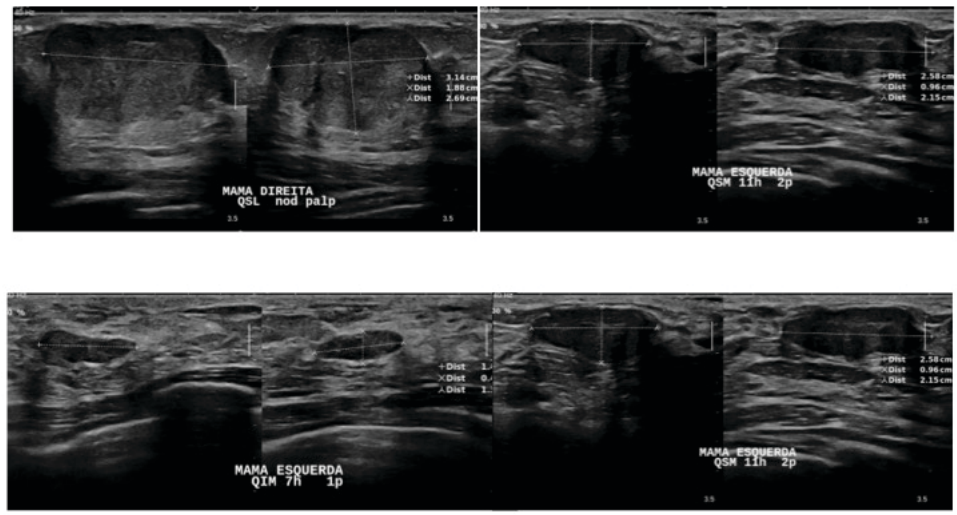


Figura 2.2b. Ultrassonografia: Nódulos sólidos múltiplos bilaterais semelhantes entre si, pelo menos 2 em uma mama e 1 na outra. Categoria 2.

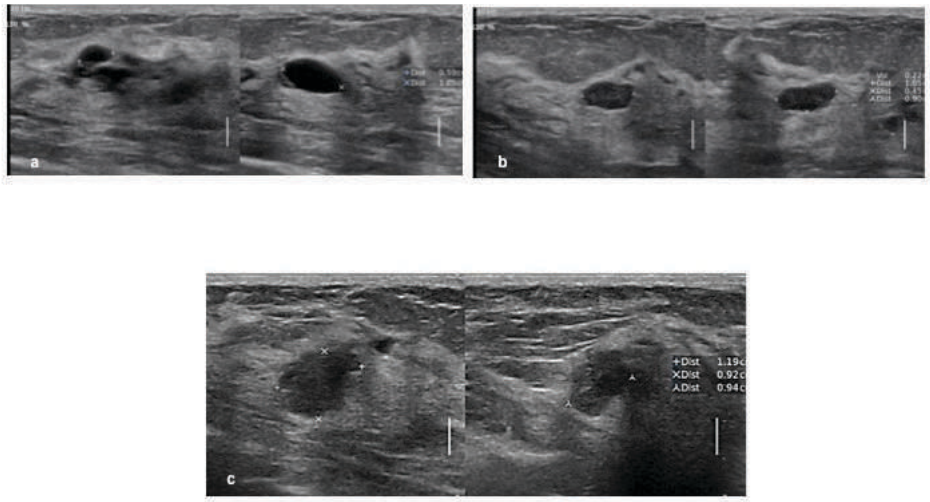


Figura 2.3c. A avaliação deve ser criteriosa. A mesma paciente apresenta: a) cistos (BI-RADS® 2, b) lesão provavelmente benigna (BI-RADS® 3 e c) lesão suspeita (BI-RADS® 4) Histopatologia: carcinoma ductal invasivo. Se não houver achados definitivamente benignos, classificar a lesão em uma categoria intermediária

lesões podem incluir as seguintes: a) calcificações em desenvolvimento que parecem ser, mas não têm aspecto definitivo de serem de origem vascular; b) calcificações sugestivas de necrose gordurosa inicial; c) lesões em que a avaliação da estabilidade é difícil devido a diferenças técnicas entre os exames. Como já foi dito, nestes casos, a experiência do radiologista é fundamental.

Deve-se considerar a biópsia para lesões na categoria 3, nas seguintes situações:

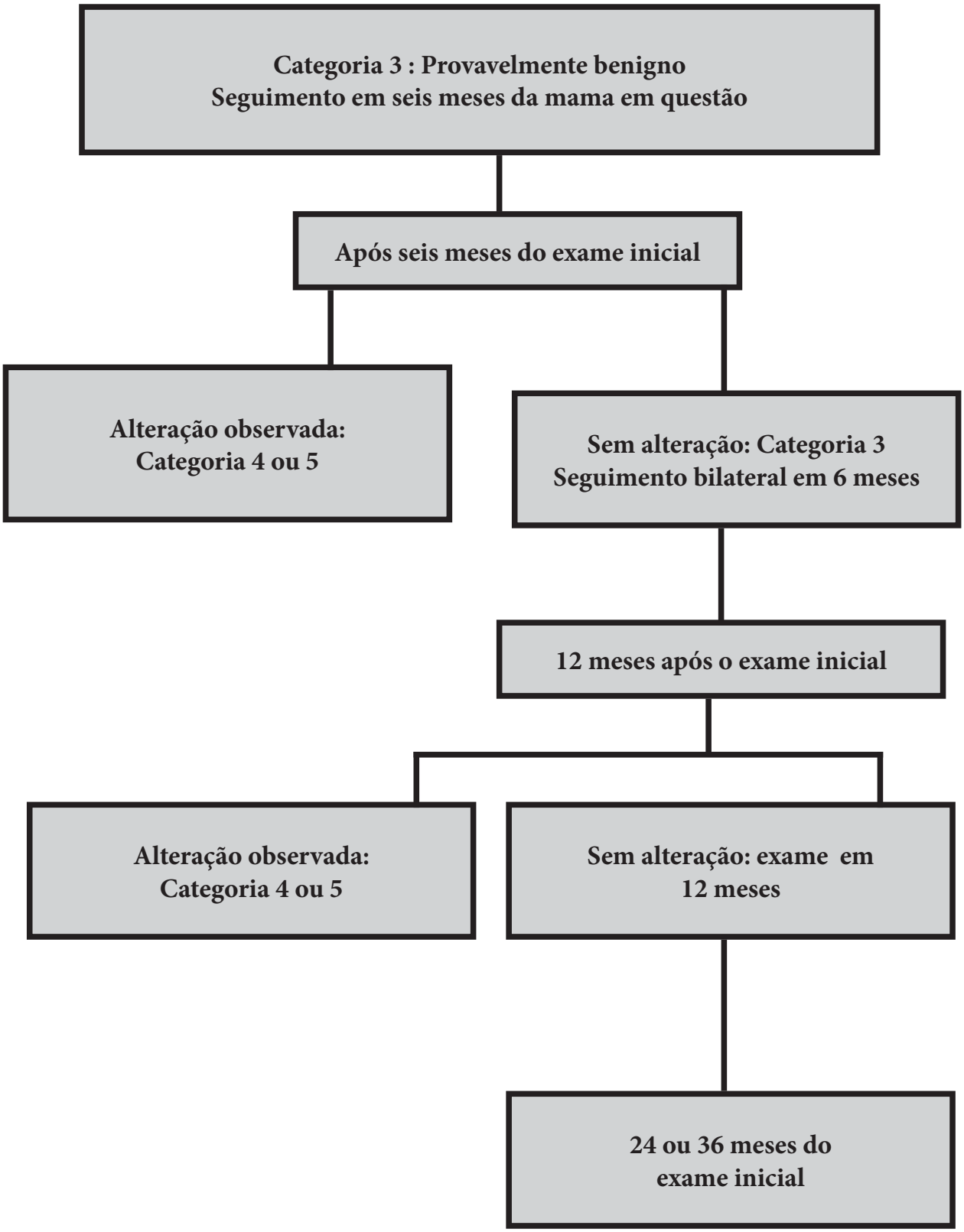
- Na impossibilidade de poder fazer o seguimento; quando a paciente é muito ansiosa e não quer esperar o controle em seis meses; no planejamento de gravidez, de mamoplastia (de redução ou de aumento) ou abdominoplastia; quando a paciente for doadora ou receptora de órgãos para transplante.

As lesões na categoria BI-RADS® 3 devem ser cuidadosamente avaliadas no seguimento, pois muitas destas lesões representam casos desafiadores. A avaliação completa e a abordagem objetiva destes achados são críticas. O radiologista avaliando uma lesão no seguimento da categoria 3 deve determinar se a lesão realmente está nesta categoria.

Outra questão é que apesar de que na definição original da categoria BIRADS®3 assume-se que não há exame anterior para comparação, na prática clínica, muitas lesões com exames anteriores para comparação são classificados na categoria. Em um contexto clínico correto, isto pode evitar muitas biópsias desnecessárias, quando se suspeita de causas benignas. Apesar de que alterações na imagem são uma importante característica de malignidade, muitas lesões benignas se modificam com o tempo. Neste contexto deve haver um equilíbrio entre morfologia, história clínica e experiência clínica na avaliação e conduta.

Categoria 4: achado supeito. Mamografia e ultrassonografia.Utilizada para achados que não tenham a aparência clássica de malignidade, mas que sejam suficientemente suspeitos para se justificar a realização de biópsia. É uma categoria que abrange um espectro amplo de faixa de probabilidade

Tabela 7. Fluxograma e protocolo de acompanhamento das lesões na Categoria BI-RADS® 3



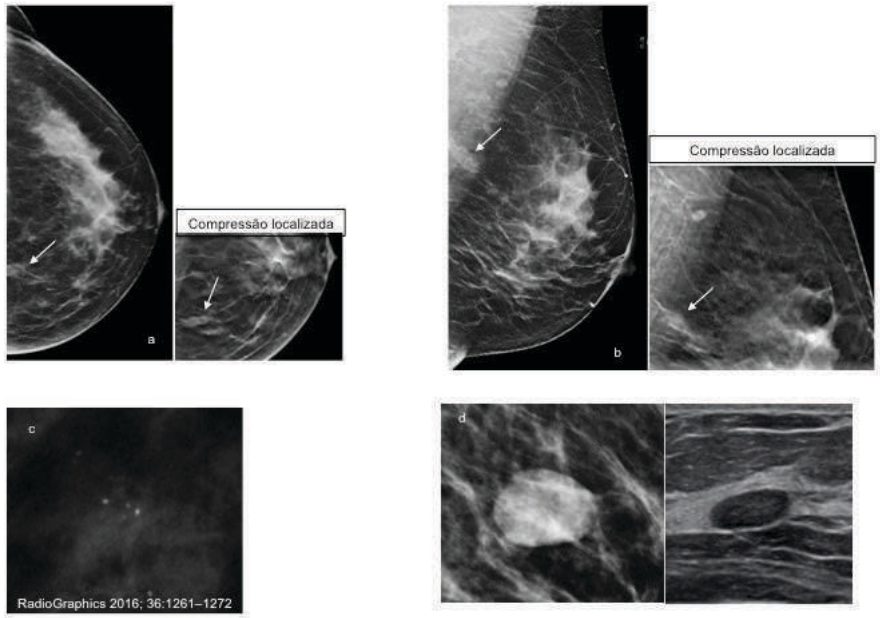


Figura 3.1. Mamografia: a) Assimetria focal após compressão localizada e sem nódulo ao ultrassom; b) agrupamento solitário de calcificações puntiformes e d) Nódulo sólido, circunscrito, não calcificado

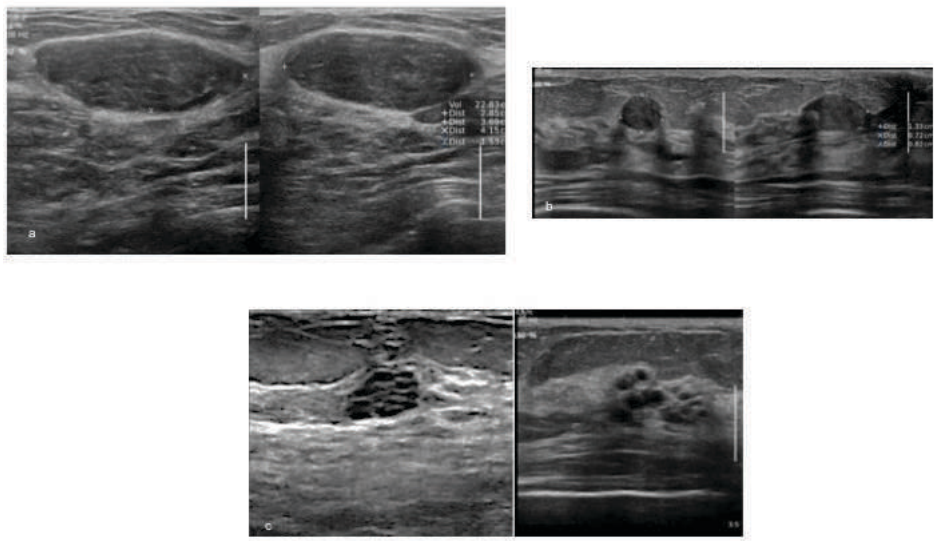


Figura 3.2. Lesões ultrassonográficas na categoria BI-RADS® 3: a) Nódulo sólido, oval, circunscrito, paralelo à pele, sem características acústicas posteriores ou com realce posterior mínimo. Provável fibroadenoma, b) Cisto complicado isolado e c) microcistos agrupados.

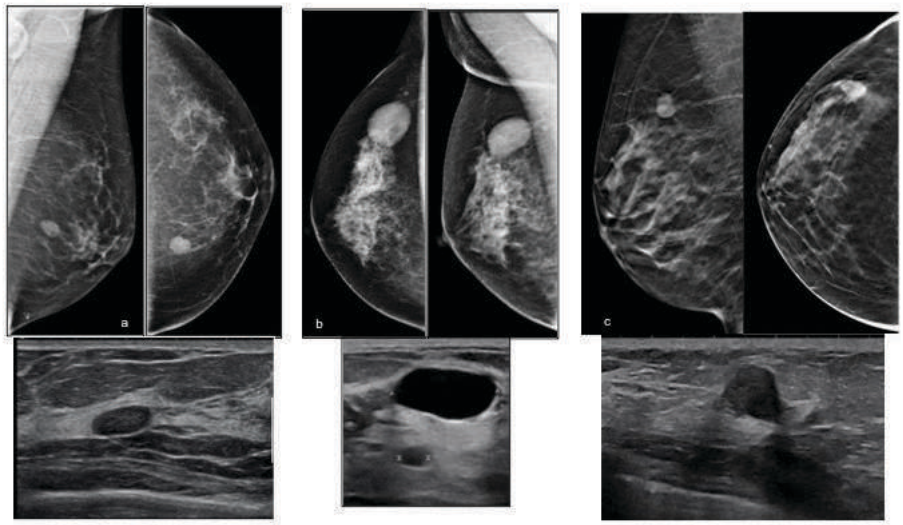


Figura 4. A avaliação completa da imagem permite identificar rapidamente as lesões benignas e as suspeitas de malignidade a) nódulo circunscrito na mamografia; sólido, circunscrito ao ultrassom (BI-RADS® 3), b) nódulo circunscrito na mamografia, cisto ao ultrassom (BI-RADS® 2) e c) nódulo com margens parcialmente definidas na mamografia e sólido, com margens indistintas ao ultrassom (BI-RADS® 4)

de malignidade, que vai de 3 a 94%. Por esta razão, a categoria 4 foi subdivida e A , B e C, com os seguintes pontos de corte :

- **Categoria 4A**: chance de malignidade : > 2 e < ou = 10%. Exemplos : nódulo sólido parcialmente circunscrito (< 75%), com características ultrassonográficas sugestivas de fibroadenoma, cisto complicado palpável único e provável abscesso. (Figura 6.1 a, b e c e figura 6.2 a, b e c).
- **Categoria 4B** : inclui lesões com moderada suspeita de malignidade, variando entre > 10 e < ou = a 50%, justificando uma cuidadosa correlação radio-patológica. Exemplos :
- calcificações amorfas ou pleomórficas finas e um nódulo com margem indistinta. (Figura 6.3 a,b,c e d).
- **Categoria 4C**: inclui achados com alta suspeita de malignidade, porém menor do que da categoria 5. A faixa de probabilidade de malignidade vai de > 50% a < 95%. Exemplos : nódulo sólido novo, indistinto e irregular e um novo grupo de calcificações lineares finas. (Figura.. 6.4 a, b e c).

A subdivisão da categoria 4 é opcional e interna, sendo útil para a auditoria dos serviços de mamografia, no sentido de pesquisa para a avaliação de sensibilidade e especificidade além de representar uma ajuda para os médicos envolvidos, incluindo o patologista. Atualmente, após vários estudos, o Comitê do BI-RADS® acredita que já se esteja maduro para identificar as porcentagens de corte entre as subdivisões da categoria 4.

Ainda em relação à categoria 4, nesta nova edição, houve uma mudança na frase de recomendação. Na edição anterior a recomendação era "*considerar a realização de biópsia*". Na edição atual a recomendação é "*biópsia deve ser realizada na ausência de contraindicações clínicas*".

Categoria 5: altamente sugestivo de malignidade. Probabilidade > ou = a 95%.

Utilizada atualmente somente para identificar lesões para as quais qualquer diagnóstico não maligno realizado por meio de biópsia percutânea é automaticamente considerado discordante, resultando na recomendação de biópsia, geralmente

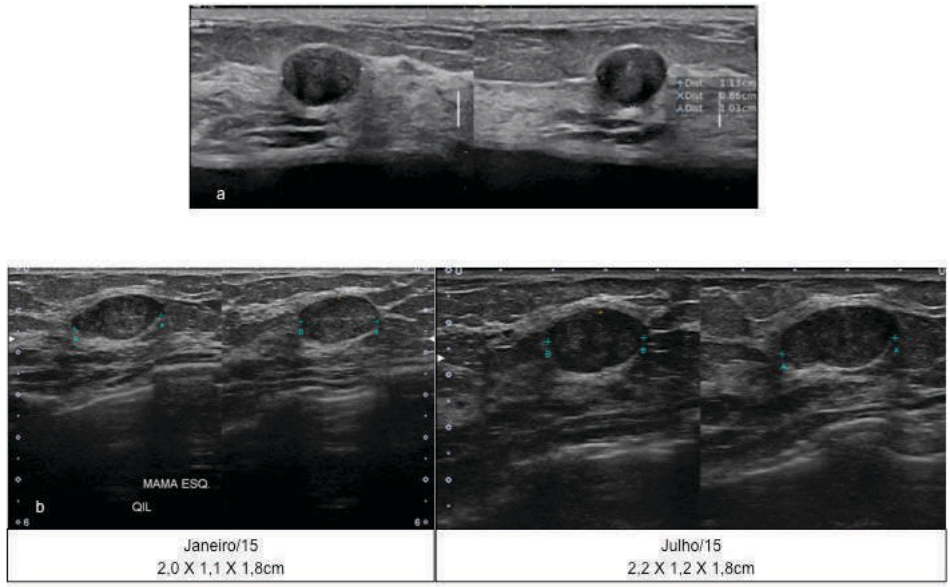


Figura 5. a) Nódulo palpável, mulher acima dos 40 anos. Além disso, o nódulo é mais redondo do que oval, o que já o classifica na categoria 4, pois na categoria 3 o nódulo deve ser essencialmente oval. Histopatologia: fasciíte nodular; b) Aumento de 20% do diâmetro do nódulo no primeiro controle, em seis meses. Histopatologia: Fibroadenoma

cirúrgica. Exemplos : nódulo de alta densidade, irregular, espiculado, associado com microcalcificações e novas calcificações finas, lineares e ramificadas em distribuição segmentar. Notar que não existe um achado isolado com probabilidade > ou = a 95%, mas sim uma combinação de achados. No ultrassom, nódulos irregulares, com margens espiculadas ou anguladas, hipoecóicos, com sombra acústica posterior.

Na edição anterior a recomendação era "*uma ação apropriada deve ser tomada*" e na edição atual, "*biópsia deve ser realizada na ausência de contraindicações clínicas*". (Figura 7.1a e 7.1b).

- **Categoria 6**: utilizada para lesões já biopsiadas com diagnóstico de câncer, mas que ainda não foram submetidas a cirurgia. É utilizada : em casos onde se solicita uma segunda opinião sobre achados anteriormente biopsiados com diagnóstico de malignidade; após tentativa de remoção completa da lesão-alvo por meio de biópsia percutânea, ou por meio de cirurgia, quando o laudo patológico indica margem de ressecção positiva e para o monitoramento da resposta à quimioterapia neoadjuvante.

A mamografia e a ultrassonografia são utilizadas no monitoramento da resposta à quimioterapia neoadjuvante, mas a ressonância magnética, realizada antes e após a quimioterapia é considerada o melhor método para avaliação da resposta à quimioterapia neoadjuvante.

Em janeiro de 2017 houve uma revisão do Comitê do BI-RADS® em que mesmo se não houver na imagem a presença de tumor residual, a categoria continua sendo 6, até que o tratamento cirúrgico seja realizado. Isto porque com os atuais conhecimentos, mesmo que uma lesão não seja mais vista nos exames por imagem, não se pode afirmar que não esteja presente antes da realização da cirurgia.

Por outro lado, se forem encontrados outros achados de lesão suspeita, que não a lesão-alvo já biopsiada, a categoria será BI-RADS® 4 devido à presença da lesão suspeita.

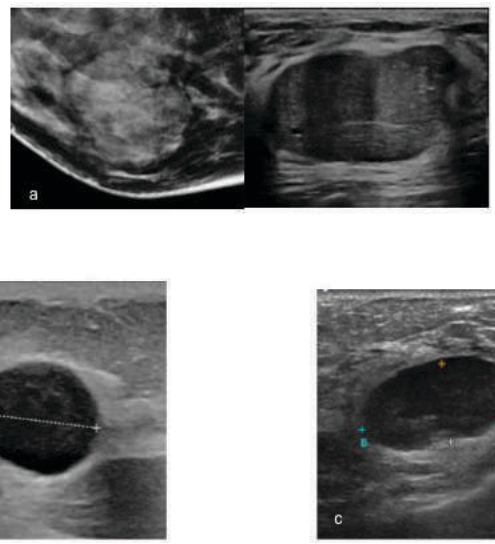


Figura 6.1. Categoria 4a. a) nódulo sólido parcialmente circunscrito (<75%) e ultrassonografia sugestiva de fibroadenoma, b) Cisto Complicado Palpável Único e c) carcinoma ductal invasivo, subtipo molecular triplo negativo. É importante a investigação de cisto complicado solitário, pois faz diagnóstico diferencial com alguns tipos de câncer.

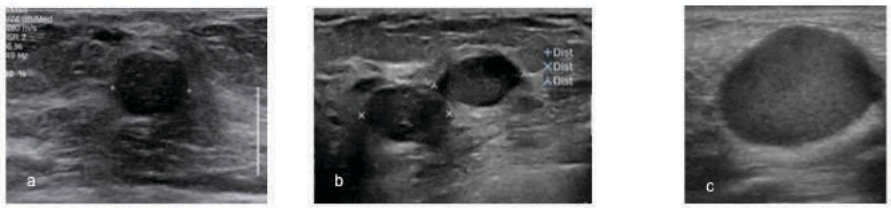


Figura 6.2. Resumo da avaliação de cistos complicados ao ultrassom. a) Cisto Complicado Isolado Assintomático (BI-RADS® 3), b) Cistos Complicados Múltiplos, Uni ou Bilaterais (BI-RADS® 2) e c) Cisto Complicado Palpável Único (BI-RADS® 4a).

Nesta edição, em relação à recomendação, também houve uma mudança : na edição anterior era "*uma ação apropriada deve ser tomada*" e, na edição atual : "*ressecção cirúrgica quando clinicamente apropriada*". (Figura 8 a e b).

Conclusão

O BI-RADS® é um documento dinâmico que forma a base do estudo da mama. Se utilizado adequadamente, promove boa correlação anátomo-patológica, com boa reprodutibilidade.

Referências Bibliográficas

1. Atlas BI-RADS® do ACR. Quinta Edição. Segunda Edição Brasileira.Editora Manole, 2016.
2. Michaels AY, Birdwell RL, SungWon Chung,C et al. Assessment and Management of Challenging BI-RADS Category 3 Mammography Lesions. RadioGraphics 2016; 36:1261–1272
3. BI-RADS Update .Mercado, CL. Radiogical Clinics of North America. Breast Imaging, 2014
4. Winkler N, Raza S, Mackesy M et Birdwell RL Breast Density: Clinical Implications and Assessment Methods. RadioGraphics 2015; 35:316–324 .

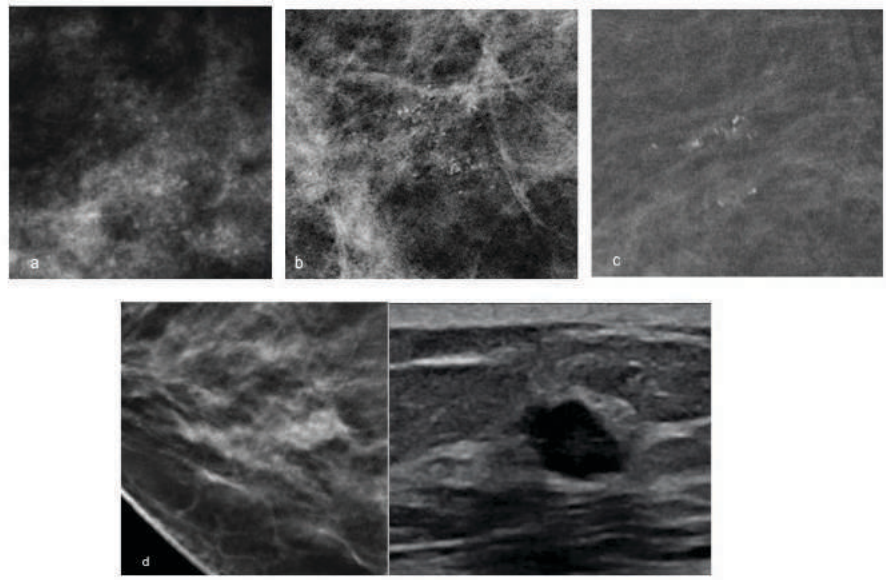


Figura 6.3. Categoria 4b. a) Calcificações amorfas (histopatologia: alterações fibrocísticas), b) calcificações pleomórficas finas (hist.: carcinoma ductal in situ, c) Calcificações Amorfas e Pleomórficas Finas. Histopatologia: Fibroadenoma, d) nódulo com margens indistintas – mamografia e ultrassonografia - (carcinoma ductal invasivo).

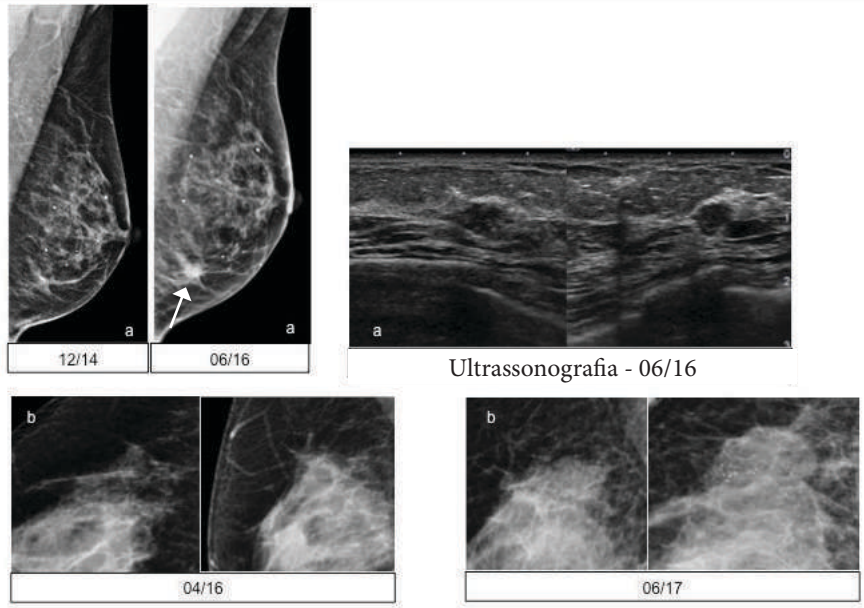


Figura 6.4. Categoria 4C. a) Nódulo novo, indistinto e irregular(seta) (histopatologia : carcinoma ductal invasivo) e b) um novo grupo de calcificações lineares finas, histopatologia : carcinoma ductal invasivo com componente in situ.

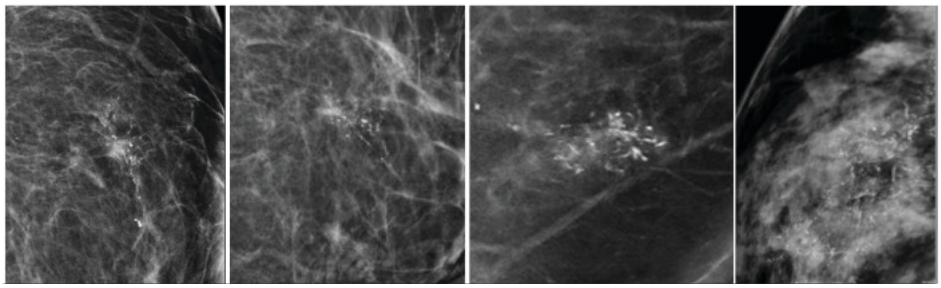


Figura 6.4c. Calcificações finas, lineares, formas ramificadas, que podem ser descontínuas e com calibre < 0,5mm. BI-RADS® 4c

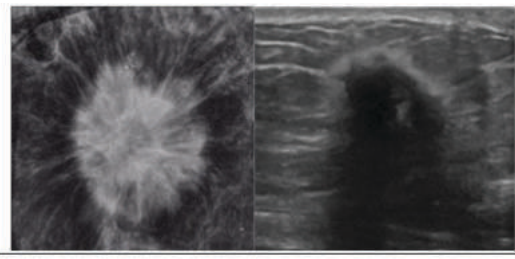


Figura 7.1a. Categoria BI-RADS® 5. Nódulo espiculado associado a microcalcificações na mamografia e nódulo irregular com margens espiculadas e sombra acústica posterior no ultrassom.

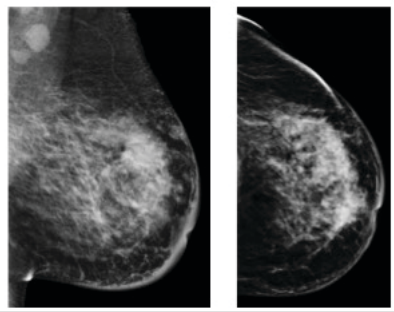


Figura 7.1b. Categoria BI-RADS® 5. Mama exibindo todos os achados associados : retração da papila, espessamento da pele, espessamento trabecular, adenopatia axilar, distorção arquitetural e calcificações.

Tabela 8. Resumo das categorias.

Resumo das Categorias		
0	Avaliação incompleta	Não se aplica
1	Negativo	0%
2	Benigno	0%
3	Provavelmente Benigno	> 0% e ≤ 2%
4	Suspeito	> 2% e < 95%
5	Altamente suspeito	≥ 95%
6	Diagnóstico Estabelecido de Câncer	Não se aplica

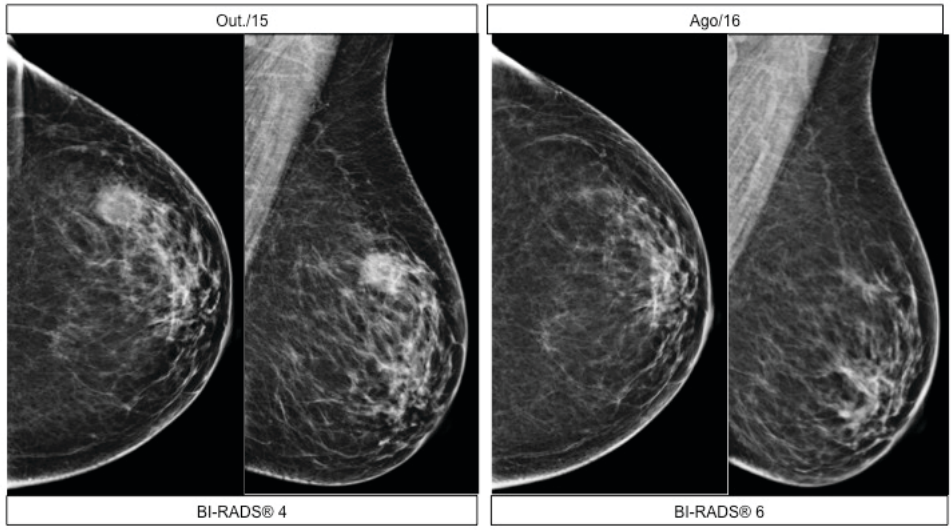


Figura 8a. Categoria BI-RADS® 6. Mamografia . Controle de resposta à quimioterapia neoadjuvante. Primeiro exame em outubro de 2015 e segundo exame, após o término da quimioterapia neoadjuvante, em agosto de 2016, demonstrando, na mamografia, resposta completa à quimioterapia neoadjuvante.

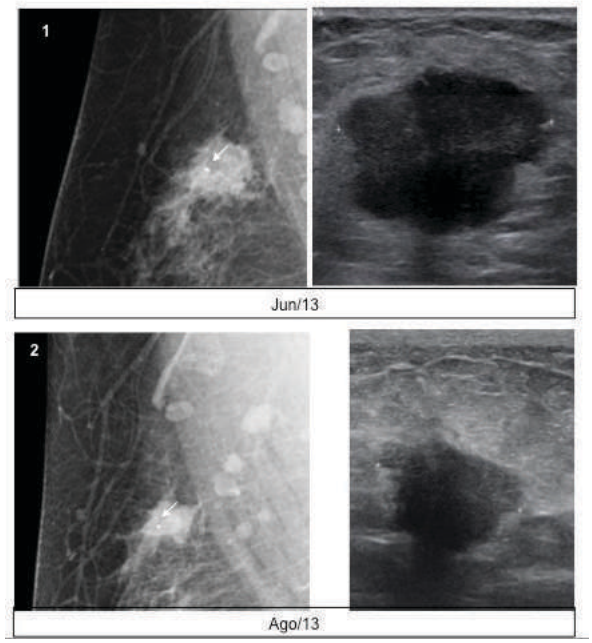


Figura 8b. Categoria 6. Mamografia e Ultrassonografia : 1) Mamografia e US em junho/13, no dia da inserção do clipe metálico (seta) para marcação da lesão em caso de resposta completa e 2) controle mamográfico e ultrasonográfico durante a quimioterapia neoadjuvante, demonstrando resposta parcial ao tratamento.

Capítulo 4

4.3 Aspectos Específicos da Imagem no Rastreamento

Ana Paula Hidemi Uema Watanabe

Silvia Maria Prioli de Souza Sabino

4.3.1. Qualidade da Mamografia

Segundo Dershaw[1], a mamografia é considerada o único exame radiológico em que é possível buscar, de modo sistemático, o tumor de mama em estágio inicial, passível de cura. No entanto a chance de detecção de uma alteração está diretamente relacionada à qualidade do exame mamográfico obtido. Enquanto um exame sem o adequado rigor de qualidade pode apresentar um valor preditivo positivo de 66%, um perfil mais criterioso em relação ao padrão de qualidade pode elevar a acurácia diagnóstica para 85% a 90% em mulheres com mais de 50 anos de idade, possibilitando a detecção do tumor até 02 anos antes de ocorrer acometimento linfonodal[2-3].

Dentre as possíveis causas para um exame falso negativo em mamografia estão o parênquima denso ocultando a lesão, posicionamento ou técnica de exame falha, erro de percepção, interpretação incorreta de um achado suspeito, características sutis de malignidade ou crescimento lento da lesão[2-3]. Assim, o bom posicionamento e adequado contraste são absolutamente necessários na obtenção da imagem mamográfica e o técnico de Radiologia deve aderir aos padrões de posicionamento para maximizar a quantidade de tecido incluído na imagem.

Historicamente, a questão da qualidade das mamografias no Brasil passou a chamar a atenção a partir de 1990 quando se notou aumento da procura das mulheres pelo exame e do volume de equipamentos dedicados, e o Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR) iniciou avaliação do número e da qualidade dos mamógrafos em funcionamento no país. Além da revelação de um número insuficiente de equipamentos, o maior problema detectado foi a baixa qualidades dos exames mamográficos obtidos, o que estimulou a criação da Comissão de Mamografia em 1992. Esta ação conjunta do CBR com o INCA e o Instituto de Radioproteção e Dosimetria da Comissão Nacional de Energia Nuclear

visava à emissão de um selo de qualidade para as instituições que tivessem seus exames aprovados. Em 1997, foi atingida a meta histórica de 75% dos equipamentos de mamografia no Brasil certificados com o selo de qualidade do CBR.

Em 2006, a imprensa nacional noticiou que 60% dos exames que chegavam ao INCA, vindos tanto do Sistema Único de Saúde (SUS) como de clínicas particulares apresentavam falhas que prejudicavam a interpretação da imagem como a dose da radiação e na calibragem dos equipamentos, erros no posicionamento das pacientes e de interpretação pelos radiologistas[4].

Um novo estudo realizado pelo INCA, em parceria com o Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Instituto Avon, feito com 53 serviços do SUS que passaram por um projeto-piloto de qualidade em mamografia entre 2007 e 2008, mostrou que 30% apresentaram qualidade abaixo dos padrões satisfatórios - índice três vezes maior que o porcentual de falhas tolerado pela OMS.

A partir dessa constatação, em 2009 foi lançado o Programa Nacional de Qualidade em Mamografia que se amparava em três pilares: qualidade da dose de radiação, qualificação dos profissionais e avaliação da infraestrutura dos equipamentos.

A avaliação de dose e do funcionamento dos mamógrafos é realizada anualmente pelas Vigilâncias Sanitárias, que aceitam certificados emitidos por empresas terceirizadas, as quais não apresentam regulamentação específica, estando a critério das Vigilâncias Sanitárias regionais aceitarem ou não a participação das mesmas.

Um dos maiores problemas nos países em desenvolvimento é a capacitação profissional pois geração de mão de obra qualificada e especializada requer tempo e investimento financeiro. A capacitação dos técnicos brasileiros de Radiologia envolvidos na realização das mamografias através de formação generalista em curto espaço de tempo, muitas vezes 18 meses de um curso técnico sem qualificação específica para a área de mamografia contra até 4 anos de graduação com especialização em mamografia de certos países desenvolvidos, parece ser um fator determinante para a qualificação profissional.

O selo de certificação de qualidade dos serviços de mamografia fornecido CBR, onde exames e relatórios médicos passam por criteriosa avaliação, apesar da extrema importância, não se tornou obrigatório no país e, segundo dados de maio de 2017, apenas 3,5% (113) dos cerca de 3.200 serviços de mamografia no Brasil apresentam o selo[5].

Em 26 de março de 2012 o Ministério da Saúde publicou a Portaria 531 que regulamentou o Programa Nacional de Qualidade em Mamografia (PNQM)[6] quando, pela primeira vez se tornava obrigatória a análise técnica (adequado funcionamento dos equipamentos) e clínica (qualidade final da mamografia obtida), bem como dos laudos de mamografia produzidos nos serviços públicos e privados no Brasil, participantes ou não do SUS. A Portaria 531 foi atualizada em 28 de novembro de 2013 através da Portaria 2.898.

O controle de qualidade técnico é frequentemente realizado no Brasil e inclui a avaliação dos equipamentos envolvidos na produção e leitura da mamografia (mamógrafos, processadoras, negatoscópios e estações de trabalho) através de testes periódicos bem estabelecidos.

A avaliação de critérios clínicos de qualidade de imagem mamográfica envolve a revisão dos filmes produzidos considerando-se posicionamento mamográfico, compressão, exposição, artefatos e definição de imagem. Esta avaliação é contro-

versa, pois é considerada subjetiva, estando vinculada a variações de percepção individual dos observadores[7]. Na tentativa de criar um sistema padronizado rigoroso diversos modelos foram propostos, sendo que atualmente são preponderantes o do Colégio Americano de Radiologia (ACR)[8] e o da Comissão Europeia (*European Guidelines*)[9]. Ambos incluem critérios de posicionamento e exposição, sendo que o da Comissão Europeia, mais antigo e responsável pela orientação dos protocolos de rastreamento na Europa, mostra-se mais criterioso em suas análises.

Os critérios de posicionamento utilizados pelo *European Guidelines* incluem itens de qualidade que devem ser atingidos nas incidências craniocaudais e mediolateral oblíquas. Para a incidência craniocaudal a demonstração dos tecidos mamários deve ser maximizada, devendo haver adequada visualização dos tecidos mamários nas bordas medial e lateral, papila mamária perfilada e, preferencialmente, que a musculatura peitoral seja identificada. A incidência mediolateral obliqua adequadamente posicionada requer que todo o tecido mamário seja claramente demonstrado, a musculatura peitoral seja identificada até no nível da papila mamária e o ângulo inframamário esteja adequadamente aberto. Itens comuns às duas incidências também são observados como aquisição de imagens simétricas com adequada compressão e exposição, ausência de dobras de pele e inexistência de artefatos de pré ou pós-processamento, inclusive artefatos de movimento[9].

Todos os serviços de diagnóstico por imagem que realizam mamografia deverão:

I – participar do PNQM;
II – inserir as informações sobre os exames mamográficos realizados mensalmente no sistema de informação SISCAN para os participantes do SUS ou no sistema simplificado do SISCAN para aqueles não participantes;
III – enviar anualmente ao órgão de vigilância sanitária competente o relatório do PGQ definido pela Portaria nº 453/SVS/MS, de 1º de junho de 1998, contemplando todos os testes de aceitação, constância e desempenho realizados no período; e
IV – enviar trienalmente, para o INCA/SAS/MS, uma amostra de 5 (cinco) exames completos (imagem radiográfica e laudo) realizados em sistema digital ou 5 (cinco) incidências para os sistemas convencionais, sendo 2 (duas) incidências em craniocaudal e 3 (três) incidências em médio-lateral-oblíqua, para que se procedam às respectivas avaliações.

O Ministério da Saúde publicará anualmente a listagem dos serviços de diagnóstico por imagem que realizam mamografia que estão em conformidade com PNQM.

Todos os serviços de diagnóstico por imagem que realizam mamografia deverão atender aos seguintes requisitos de qualidade das imagens radiográficas:

1. Identificação

Adequada identificação do exame, do serviço de diagnóstico por imagem e do paciente, incluindo a data do exame, incidência radiográfica e lateralidade da mama, não se sobrepondo às estruturas anatômicas;

O exame deve ser composto, no mínimo, por 2 imagens nas incidências craniocaudal e a mediolateral oblíqua de cada mama, ressaltando-se que se as imagens forem analógicas devem ser documentadas em filmes separados e se forem digitais, impressas em filme específico sem

redução ou gravadas em mídia magnética. Incidências radiográficas complementares ou manobras devem ser realizadas, por orientação do médico radiologista, sempre que forem detectadas alterações nas incidências básicas que mereçam melhor avaliação. Nas mulheres com implantes mamários devem ser realizadas, para cada mama, as duas incidências básicas e duas incidências com a manobra de deslocamento posterior do implante (manobra de *Eklund*), salvo quando impossível a manobra, caso em que fica recomendada a realização de incidências em perfil complementares bilaterais.

A compressão e exposição mamárias devem ser adequadas no intuito de promover imagens com definição e contraste, não podendo ser observado artefato, ruído ou dobra de tecido cutâneo.

2. Posicionamento

Em ambas as incidências os corpos mamários devem estar simétricos, apresentando visualização da gordura retromamária, demonstrando assim que a porção glandular da mama foi completamente radiografada. As estruturas vasculares devem ser vistas em regiões de parênquima denso.

A incidência craniocaudal deve contemplar os seguintes critérios:

- o músculo peitoral maior deve ser visto em cerca de 30% (trinta por cento) dos exames;
- a papila deve estar paralela ao filme e posicionada no raio de 12 (doze) horas, como demonstrado na figura 1.

A incidência mediolateral oblíqua deve observar os seguintes requisitos:

- as mamas devem estar simétricas;
- o músculo peitoral maior deve ser visto, no mínimo, até a altura da papila, com borda anterior convexa;
- o sulco inframamário deve ser visto aberto na borda inferior da imagem;

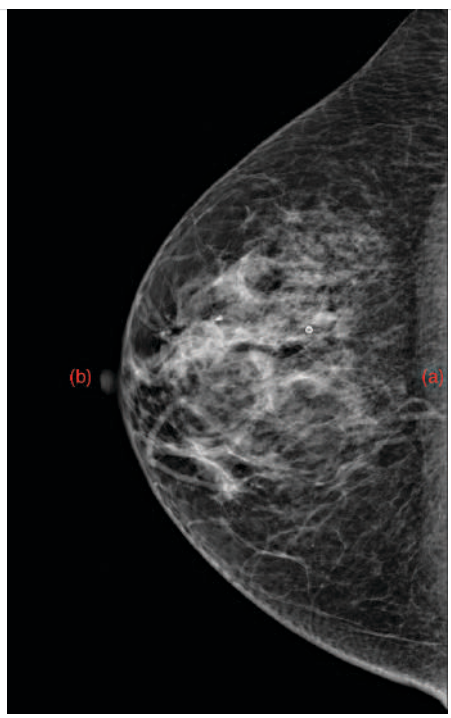


Figura 1: Mamografia em incidência craniocaudal demonstrando (a) músculo peitoral maior evidente e (b) papila mamária centrada e perfilada, expondo adequadamente as porções medial e lateral da mama.

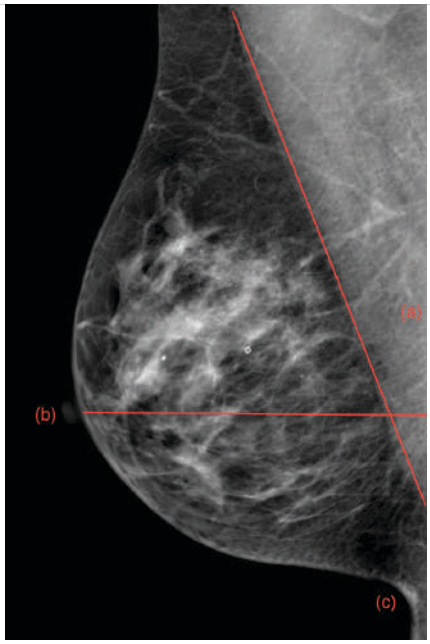


Figura 2: Mamografia em incidência mediolateral oblíqua demonstrando (a) músculo peitoral maior exposto até o nível da papila mamária (b), a qual encontra-se paralela à base do filme permitindo que a mama permaneça elevada, evidenciando o ângulo inframamário (c) aberto na borda inferior da imagem.

- a papila deve estar paralela à base do filme e a mama não deve estar pêndula, como observado na figura 2.

3. Laudo Mamográfico

A leitura dos exames em filmes fica reservada aos exames analógicos e deve ser realizada em negatoscópios com luminescência apropriada.

A leitura dos exames realizados em equipamentos com tecnologia digital deve ser feita, obrigatoriamente, em monitores de 3 a 5 megapixel, específicos para interpretação das imagens das mamas.

O laudo radiográfico deve conter a identificação do serviço, da idade do examinado e data do exame, se exame de rastreamento ou de diagnóstico e o número de filmes ou imagens. As informações referentes ao exame deverão ser seguidas pela descrição do padrão de densidade mamária, achados radiográficos, classificação BIRADS®, recomendação de conduta, bem como nome e assinatura do médico interpretador do exame.

Vale a pena ressaltar que compete à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) deliberar acerca da obrigatoriedade das operadoras de planos de saúde de somente contratar ou manter contratados serviços de diagnóstico por imagem que realizam mamografia que cumpram integralmente o PNQM.

Finalmente, a adesão ao PNQM apesar de compulsória, tem um propósito nobre, visando garantir a oferta de exames mamográficos de qualidade à população, favorecendo o diagnóstico precoce do câncer de mama, e minimizar o risco inerente à exposição à radiação. O caminho será árduo visto o elevado número de equipamentos de mamografia em funcionamento no país e a importante variação de qualidade observada nos exames produzidos, mas merece o apoio e respeito de todos os segmentos envolvidos.

Referências Bibliográficas

1 Dershaw DD. Mammographic screening in women 40 to 49 years old. Ann N Y Acad Sci. [Comparative Study]. 1995 Sep 30;768:53-9.

2 Farria DM, Bassett LW, Kimme-Smith C, DeBruhl N. Mammography quality assurance from A to Z. Radiographics. 1994 Mar;14(2):371-85

3 Taplin SH, Rutter CM, Finder C, Mandelson MT, Houn F, White E. Screening mammography: clinical image quality and the risk of interval breast cancer. AJR Am J Roentgenol. [Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2002 Apr;178(4):797-803.

4 Collucci C. Erro na mamografia põe laudos em xeque Jornal Folha de São Paulo; 2006 [updated 06/11/2006; cited 2011]; Available from: http://www1.folha.uol.com.br/fsp/cotidian/ff1106200601.htm.

5 Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR). Departamento de Diagnóstico por Imagem e Radioterapia da Associação Médica Brasileira. Programa de certificação de qualidade do CBR – especialidade Mamografia; Available from: http://www.unimagem-net.com.br/cbrportal/upload/2017_05_28_mm.pdf.

6 Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). INCA propõem criação de Programa Nacional de Garantia de Qualidade em Mamografia. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer (INCA); 2008; Available from: http://www.inca.gov.br/releases/press_release_view.asp?ID=1970.

7 Grahn A, Hemdal B, Andersson I, Ruschin M, Thilander-Klang A, Borjesson S, et al. Clinical evaluation of a new set of image quality criteria for mammography. Radiat Prot Dosimetry. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005;114(1-3):389-94.

8 American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system (BIRADS). 3rd edition ed. Reston, VA1998.

9 European Commission and Directorate-General XII: science rad. European guidelines on quality criteria for diagnostic radiographic images. EUR 16260 ed. Luxembourg Office for Official Publications of the European Communities; 1996.

4.3.2. Discordância Clínico-Radiológica-Patológica

A análise do material proveniente das biópsias percutâneas deve contemplar a correlação com a imagem radiológica. A avaliação de concordância ou discordância clínico-radiológica-patológica deverá estar presente no relatório final da biópsia e deve ser definido pelo radiologista após os subsídios patológicos que permitirão identificar casos de re-biópsia ou indicações de prosseguimento de investigação através de biópsia cirúrgica. Ao patologista cabe, então, a definição diagnóstica através das análises citológica, histológica, imunoistoquímica e molecular, fornecendo as informações necessárias para o adequado manejo clínico (seguimento, definição de categorias de risco, e os fatores prognósticos e preditivos nos casos de câncer de mama). [1]

A Tabela 1 demonstra as categorias diagnósticas determinadas pelo *National Health Service Breast Screening Programme (NHSBSP)* do Reino Unido, que não é obrigatório, porém muito útil nos programas de rastreamento, tendo em vista a orientação mais objetiva da conduta após o diagnóstico patológico. [2,3]

As categorias C1 e B1 correspondem as amostras com material insuficiente ou tecido mamário normal, também conhecidas como benignas não neoplásicas. P. Ex. Amostra com tecido glandular e/ou estromal mamário benigno – possibilidades de hamartoma ou lipoma, porém frente a imagem radiológica não compatível, a amostra insuficiente deverá ser considerada e a propedêutica diagnóstica deverá prosseguir.

- As categorias C2 e B2 refletem alterações benignas e são compatíveis com a imagem suspeita, contempla grande variedade de lesões, inclusive as alterações funcionais benignas (displasia/

Tabela 1 – Categorias diagnósticas dos espécimes citológicos e histológicos de biópsias percutâneas, segundo National Health Service Breast Screening Programme (NHSBSP)

Categoria citológica	*Categoria histológica*
C1 – Insatisfatório	B1 – Insatisfatório/tecido normal
C2 – Benigno	B2 – Benigno
C3 – Atipia, provavelmente benigno	B3 – Benigno, potencial incerto de malignidade
C4 – Suspeito para malignidade	B4 – Suspeito de malignidade
C5 – Maligno	B5 – Maligno

doença fibrocística), processos inflamatórios e reacionais, linfonodos intramamários, etc também conhecidas por neoplasias benignas.

A categoria C3 corresponde à citologia com atipias, mas provavelmente benignas. Já a categoria C4 apresenta atipias com maior probabilidade de malignidade.

A categoria histológica B3 corresponde ao grupo de alterações benignas associadas ao risco de subestimação, e a necessidade de ampliação cirúrgica deve ser discutida, também conhecidas como lesões borderline (Tabela 2), onde o risco é variável, porém baixo de associação com o câncer de mama. São elas:

- Hiperplasia Ductal Atípica (HDA),
- Atipia Epitelial Plana (AEP),
- Neoplasia Lobular Clássica (NLC),
- Lesões Papilíferas (LP),
- Tumor Filóides Benigno (TFB) ou Lesões fibroepiteliais nodulares com estroma hipercelular
- Cicatriz Radiada (CR)/lesões esclerosantes complexas.
- Mucocele

O diagnóstico histológico de uma lesão B3 pode ser feito por CB, a maioria obtida por agulha de 14G ou por BAV, com agulhas de 7-11G, guiadas por mamografia (MMG) ou estereotaxia, ultrassonografia (US) ou ressonância magnética (RM). Ocasionalmente, podem ser diagnosticados de maneira incidental após exérese cirúrgica.[4]

As lesões borderline (B3), representam 4 a 9% de todas as CB, sendo observado um aumento gradual com o advento de novas tecnologias na radiologia mamária (mamografia digital, tomossíntese, mamo-

Tabela 2. Lesões mamárias benignas da categoria B3 do National Health Service Breast Screening Programme (NHSBSP) e taxas aproximadas de subestimação

Lesão	*Taxas aproximadas de subestimação*
Hiperplasia ductal atípica	4-54%
Atipia epitelial plana	0-20%
Neoplasia intraepitelial lobular	0-38%
Lesões papilíferas	18-38% (com atipia)
	0-13% (sem atipia)
Cicatriz radiada	39% (com atipia)
	9% (sem atipia)
Lesão fibroepitelial	2%

grafia espectral com contraste, aumento da sensibilidade da RM e dos equipamentos de US). Em contrapartida, o valor preditivo positivo (VPP) dessas lesões tem reduzido de 29 para 10%, após a excisão completa das mesmas por cirurgia aberta, considerado por muito tempo o padrão ouro de tratamento. Atualmente tem se discutido a necessidade de cirurgia nesses casos, uma vez que 70 a 90% delas se mostram dispensáveis, o que onera o sistema sobremaneira.[5,6]

A categoria B4 é caracterizada por tecido provavelmente maligno, mas que por motivos de limitação técnica (volume insuficiente da amostra ou má condição de preparo), não permite conclusão diagnóstica segura.

As categorias C5 e B5 contém amostras claramente malignas. Na citologia como regra geral, não é possível diferencial lesões "*in situ*" das invasivas. Nas biópsias de categoria B5, os dados morfológicos prognósticos e o perfil imunohistoquímico prognóstico e preditivo devem ser informados – determinação dos receptores hormonais (estrógeno e progesterona) e expressão do oncogene *Human Epidermal Growth Factor Receptor-type 2 (HER2)*.

A realização da biópsia percutânea nos casos de carcinoma melhora a qualidade da cirurgia oncológica, em relação às margens cirúrgicas e a avaliação axilar.

A Primeira Conferência Internacional de Consenso em Lesões de Potencial de Malignidade Incerta (lesões B3), ocorrida em Janeiro de 2016 em Zurique – Suíça, elaborou as recomendações para manejo e acompanhamento dessas entidades. As discussões prévias, entre as entidades envolvidas, sugeriram que após o diagnóstico histológico, poderiam ocorrer os seguintes desdobramentos:[7]

1 - seguimento radiológico com 6 ou 1 ano por MMG, US ou RM, dependendo dos achados de imagens.
2 - exérese terapêutica com BAV
3 - exérese cirúrgica aberta

Após longas discussões e análise dos dados das 6 diferentes instituições participantes, as recomendações finais indicam:

1 - exérese por biópsia cirúrgica, das Hiperplasia ductal atípica (HDA) e tumor filóides (TF), com algumas exceções
2 - excisão terapêutica através de BAV, das lesões com resultado anatomopatológico (AP) de AEP, NLC, LP e CR obtidas após CB ou BAV e não mais excisão cirúrgica, associado a seguimento por imagem por 5 anos.

O manejo minimamente invasivo das lesões B3 com BAV terapêutica mostrou-se aceitável como alternativa á excisão cirúrgica.

A BAV tem se mostrado uma importante ferramenta como procedimento minimamente invasivo capaz de retirar maior quantidade de tecido em relação a CB, com acurácia comparável ao de uma biópsia cirúrgica excisional (BCE), devendo-se considerar também as reduções do impacto psicológico à paciente e nos custos desse procedimento, esse último ainda controverso em nosso dia a dia.[8,9]

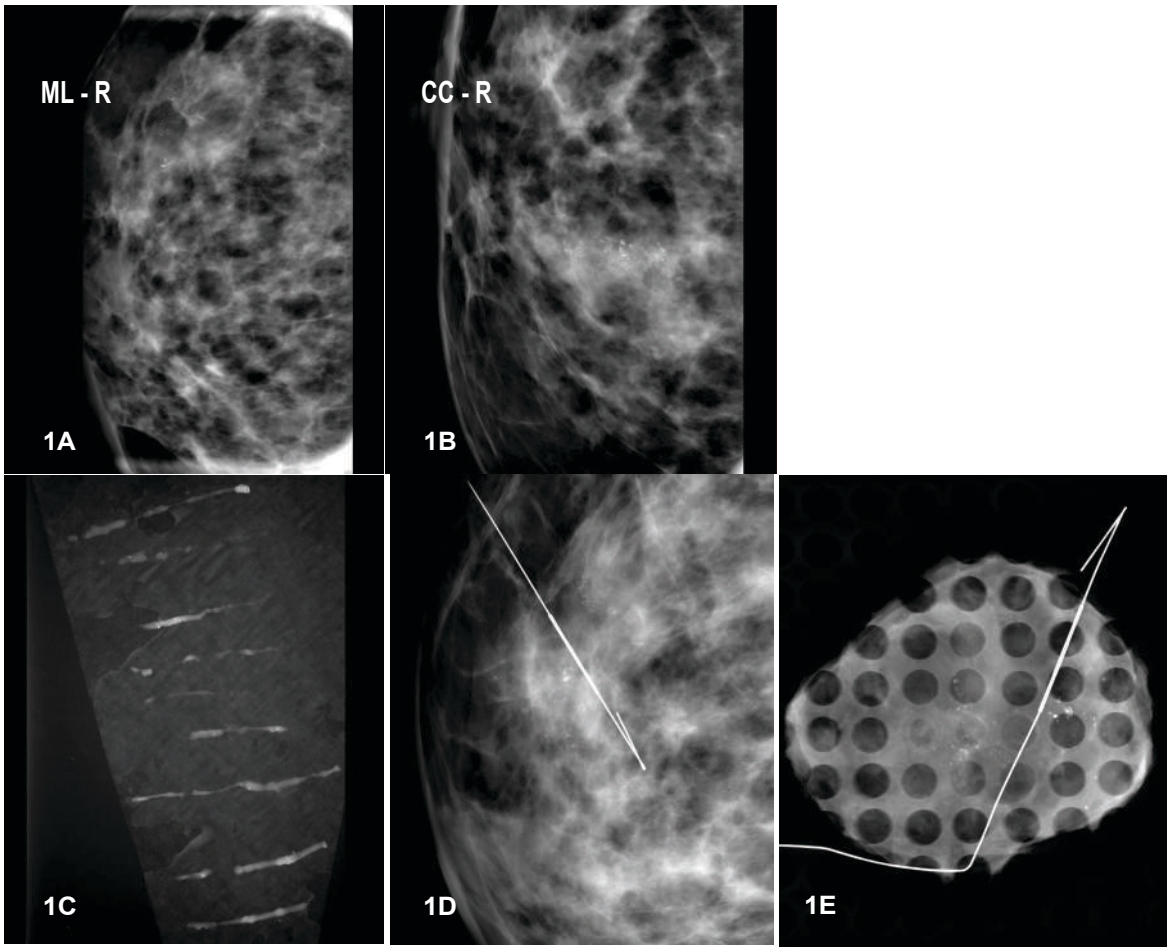
Hiperplasia Ductal Atípica (HDA)

Os achados histopatológicos da HAD são essencialmente os mesmos do Carcinoma Ductal *in situ* (CDIS). Se menor que 2 mm, a lesão é classificada como HDA e se maior que 2 mm, nomeia-se de CDIS de baixo grau. Esse é o grande problema em se diagnosticar a HDA através de CB, quando somente uma parte da lesão é amostrada, pois a probabilidade de subestimação do CDIS varia em torno de 9 a 58%, dado esse obtido após a exérese terapêutica ou

cirúrgica aberta e é o que justifica a recomendação da maioria dos guidelines para prosseguir com excisão completa desse tipo de lesão (Figura 1). No caso de microcalcificações, a remoção completa das mesmas por biópsia assistida a vácuo reduz a subestimação para 17%. Interessante destacar que as maiores taxas de subestimação formam obtidas por amostras de CB guiadas por US, utilizando agulhas de 14G, que variam entre 22 a 65%, enquanto as menores taxas de subestimação foram provenientes de amostras de biópsias assistidas a vácuo, (0 a 22%).[5]

Dos 736 casos de HAD do banco de dados coletado para a elaboração do consenso, 60% foram submetidas a exérese cirúrgica completa, com obtenção de 5% de malignidade invasiva.

Como recomendação estabelecida, as lesões com diagnósticos de HAD, obtidas tanto por CB como por biópsia assistida a vácuo, devem ser excisadas completamente por biópsia cirúrgica. Exceção se faz para os casos de HDA unifocal, em amostras de biópsias assistidas a vácuo, sendo que o seguimento radiológico deve ser indicado por 5 anos.



*Figuras **1A e 1B-)** Grafias AMPLIADAS em ML e CC - Foco de microcalcificações amorfas e pleomórficas finas, com distribuição regional, no QSM da mama direita - BIRADS® 4B.* **1C-)** *Fragmentos de CORE BX guiada por MMG – AP – Hiperplasia Ductal com Atipias e Atipia Epitelial Plana;* ***1D-)*** *Localização pré operatória guiada por MMG através de fio metálico;* ***1E –)*** *Radiografia de espécime demonstrando presença das microcalcificações suspeitas – AP de CDIS, grau nuclear 2, padrões cribriforme e micropapilar, sem comedonecrose + Atipia Epitelial Plana.*

Atipia Epitelial Plana (AEP)

Descrita como proliferação neoplásica da unidade ducto-lobular terminal (UDLT), por poucas camadas de células com atipia de baixo grau. Geralmente representada por microcalcificações irregulares ou ramificadas, comparáveis a dilatação de ductos. O risco de desenvolver o câncer de mama em mulheres com diagnóstico de AEP é de 1 a 2 vezes. A taxa de subestimação é em torno de 0 a 20% tanto na CB como nas biópsias assistidas a vácuo. Em cerca de 40% das amostras obtidas após excisão cirúrgica completa, a HDA e o CDIS estavam presentes (Figura 2).

Dos casos de AEP disponíveis no banco de dados do consenso, 23% foram submetidas a exérese cirúrgica, sendo que em 9% obtiveram malignidade invasiva.

A recomendação do consenso é que não se proceda à excisão cirúrgica, se a lesão for pequena (máximo de 2 UDTL envolvidas). Exceção se faz para os casos de discordância anatomoradiológica.

Neoplasia Lobular Clássica (NLC)

Caracterizada por um espectro de proliferações epiteliais atípicas na UDLT. Compreende todas as lesões lobulares,

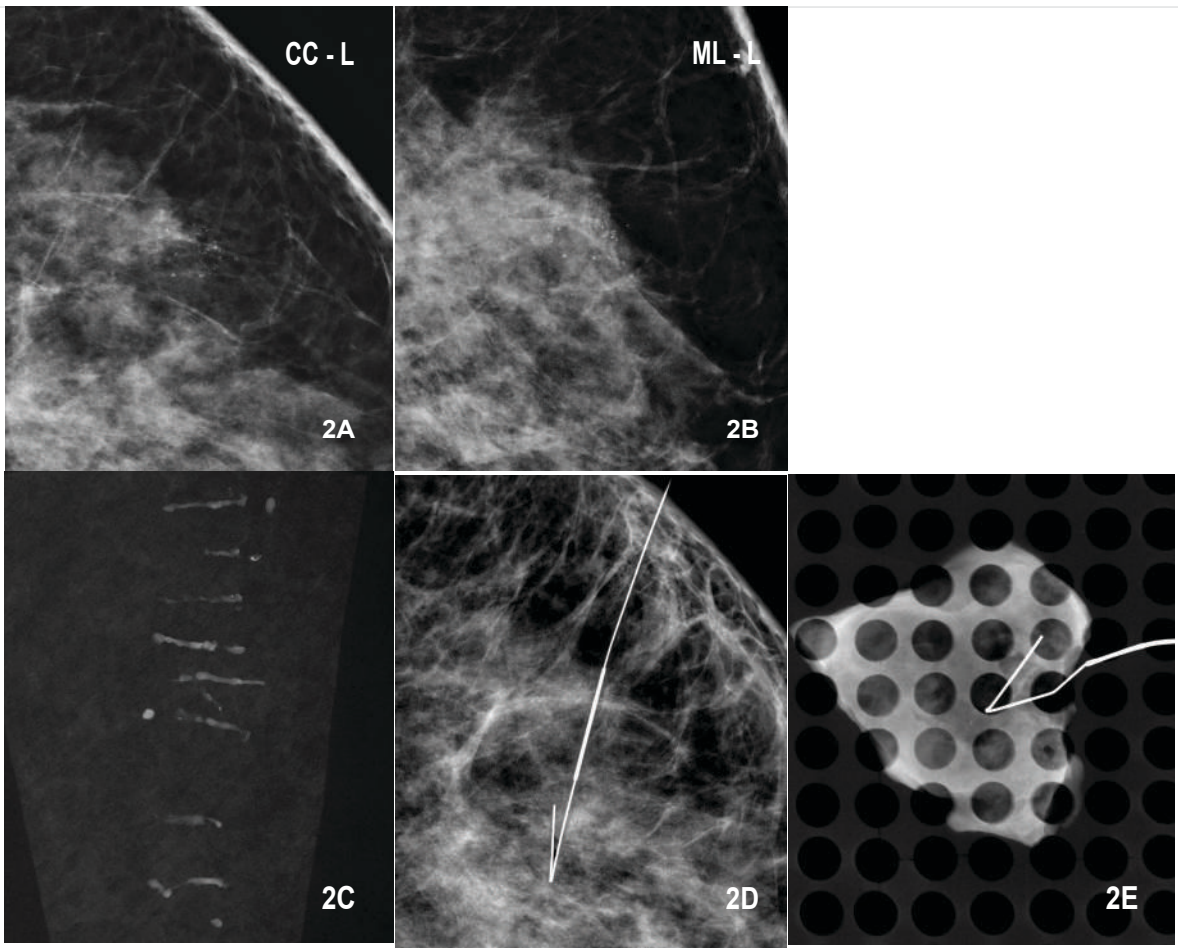


Figura 2A e 2B –) Grafias AMPLIADAS em CC e ML - Foco de microcalcificações pleomórficas finas, agrupadas no QSL da mama esquerda - BIRADS® 4B; 2C –) Fragmentos de CORE BX guiada por MMG – AP – Atipia Epitelial Plana; 2D –) Localização pré operatória guiada por MMG através de fio metálico; 2E –) Radiografia de espécime demonstrando presença das microcalcificações suspeitas – AP de CDIS, grau nuclear 2, padrão cribriforme, sem comedonecrose + Atipia Epitelial Plana + Hiperplasia Ductal Atípica.

incluído a Hiperplasia Lobular Atípica (HLA), o Carcinoma Lobular in situ (CLIS), as quais diferem entre si pela extensão das lesões, sendo menor que 50% para a primeira e maior que 50% para a última. Há exceção para aquelas com as variantes pleomórfica ou extensa.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) utiliza o termo Lesão Intraepitelial Lobular (LIL), a qual pode ser subdividida em LIL 1,2 e 3, sendo que a LIL 1 equivale a HLA, LIL 2 ao CLIS e a LIL 3 abrange as variantes pleomórfica ou extensa, com ou sem necrose.

A recomendação do consenso e da OMS é que todas as categorias de NL, exceto as variantes pleomórfica ou extensa, sejam categorizadas em lesões B3 e que essas últimas sejam consideradas B5a.

A incidência da NLC têm aumentado, variando entre 0,5 a 4%, principalmente em mulheres na pré-menopausa. Geralmente são surpreendidas como achado incidental (18%), não associadas a lesões palpáveis ou nódulos, sendo menos da metade na forma de calcificações. A taxa de subestimação é de 4%, sendo maior nos casos de discordância anatomopatológica, quando os achados radiológicos revelam calcificações associadas a massas palpáveis (Figura 3).

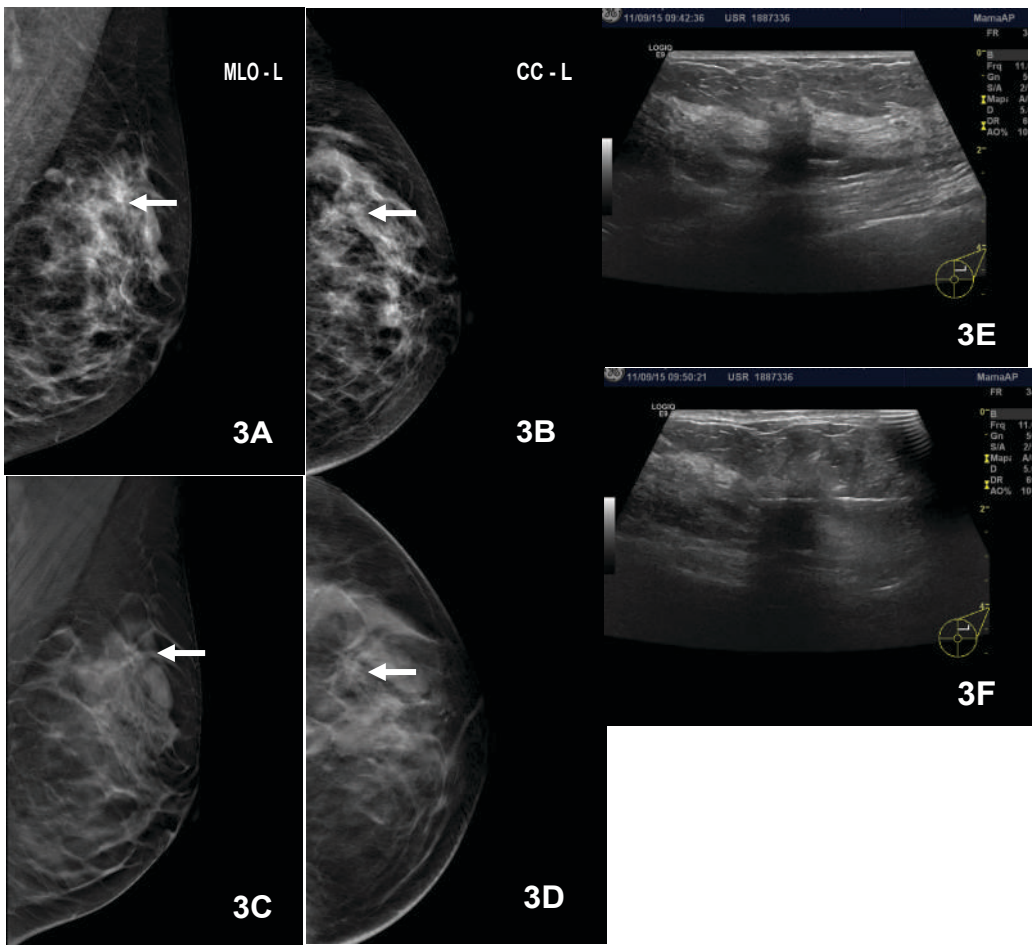


*Figura **3A e 3B** –) Mamografia em MLO e CC – Distorção Arquitetural em QSL da mama esquerda, melhor caracterizada em TOMOSSÍNTESE (círculo); **3C e 3D** -) MLO e CC) - BIRADS® 4B; **3E -)** Ultrassonografia – Distorção arquitetural no raio de 2 horas da mama esquerda, em correspondência ao achado mamográfico - BIRADS® 4B; **3F –)** CORE BX guiada por ultrassonografia – AP de Carcinoma Lobular in situ , sendo que a exérese da lesão revelou Carcinoma Lobular in situ + Hiperplasia Ductal Atípica + Atipia Epitelial Plana.*

A OMS recomenda a exérese cirúrgica após o diagnostico de NLC, quer por CB ou biópsia assistida a vácuo, se houver associação com outra lesão borderline, nos casos de nódulos ou massas e nas discordâncias anatomoradiológicas.

Para as recomendações do consenso, 546 casos de NLC foram revisados, sendo que 35% foram submetidas a exérese cirúrgica, com 12,6% dos casos diagnosticados malignidade invasiva, o que levou a indicação de exérese terapêutica com biópsia assistida a vácuo, nos casos de lesão radiológica identificável, passível de seguimento futuro.

Lesões Papilíferas (LP)

As LP representam 5% de todas as lesões mamárias biopsiadas. Compreendem um grupo heterogêneo de lesões epiteliais como o papiloma intraductal, papiloma intraductal com HDA, papiloma intraductal com CDIS, CDIS de padrão papilífero, carcinoma papilífero encapsulado, carcinoma papilífero sólido e carcinoma papilífero invasivo.

Taxa de subestimação das lesões papilíferas diagnosticadas através de CB ou biópsia assistida á vácuo e submetidas á exérese com biópsia cirúrgica, encontra-se entre 0 a 28% para atipia e 0 a 20% para câncer invasivo.

Algumas considerações devem ser ressaltadas a respeito das LP e justificam a recomendação de exérese completa, quer por BAV ou cirúrgica, dentre elas: a dificuldade de se excluir malignidade em amostras por CB, a heterogeneidade interna da lesão, a taxa de upgrade para carcinoma em torno de 20% (Figura 4).

A recomendação do consenso é de

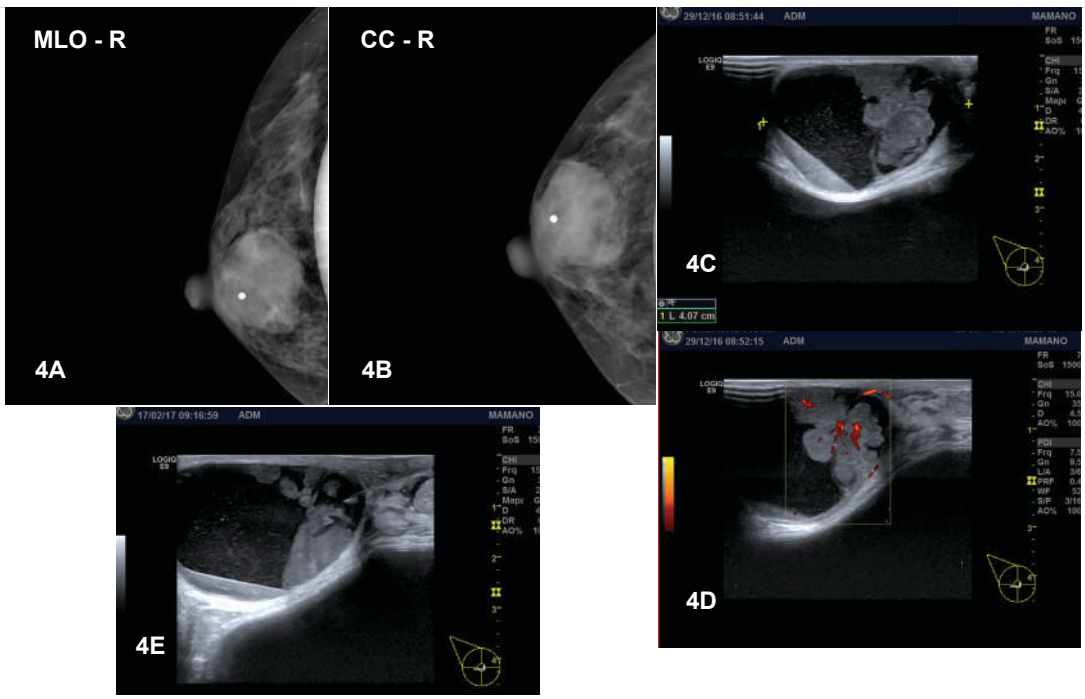


Figura 4A e 4B –) Mamografia em MLO e CC, com Manobras de Eklund – Nódulo ovalado de margens circunscritas, em RRA da mama direita, referido como palpável (marcador metálico); (4C -) Ultrassonografia – Lesão nodular complexa sólido-cística, com fluxo ao Doppler; (4D -), junto a porção parietal sólida, em topografia RRA da mama direita, em correspondência ao achado mamográfico - BIRADS® 4B; (4E –) CORE BX guiada por ultrassonografia – AP de Lesão Papilífera com Atipias, sendo que a exérese completa da lesão revelou Carcinoma Papilífero in situ, grau nuclear 2, intracístico, sem comedonecrose + Carcinoma Ductal in situ, grau nuclear 2, padrões sólido e cribriforme, sem comedonecrose.

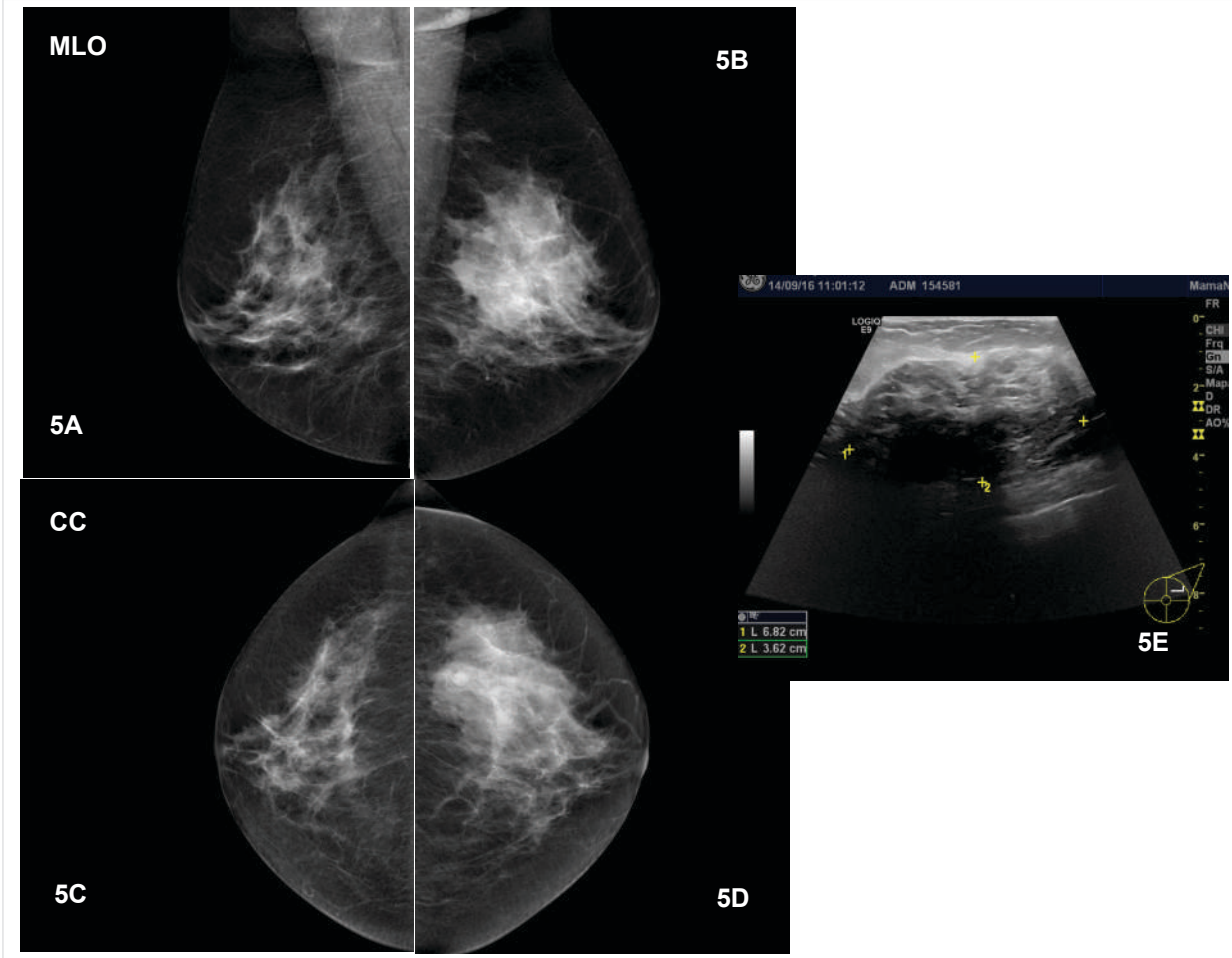
excisão terapêutica com biópsia assistida á vácuo para LP com achados radiológicos remanescentes pós CB ou biópsia assistida á vácuo, seguida de monitoramento através de exames de imagem.

Tumor Filóide (TF)

Neoplasia fibroepitelial rara que acomete menos de 1% dos tumores primários da mama[2,66]. Histologicamente, eles são classificados como benigno (63-78%), borderline (11-30%) e maligno. Acomete mais frequentemente mulheres entre 40-51 anos (Figura 5). A taxa de subestimação pós CB é de 8 a 39%. A taxa de concordância entre a CB e a exérese cirúrgica aberta para os subtipos benigno/borderline é de 38,5-82% e maligno é de 74,7-100% e para a pós biópsia assistida á vácuo é de 90%.

A taxa de recorrência pra TF benigno pós biópsia assistida a vácuo é de 0-19,4% e pós exérese cirúrgica de 5-17%, porém elevada para o subtipo borderline que é de 14-25%.

Para os TFs, a recomendação do consenso é de exérese completa através de biópsia cirúrgica para avaliação de margens, nos casos de abordagem por CB e



Figuras 5A, 5B, 5C e 5D –) Mamografia em MLO e CC – Assimetria Global no QSL da mama esquerda; 5E -) Ultrassonografia – Nódulo ovalado e circunscrito, hipoecogênico e heterogêneo, no quadrante súpero lateral da mama esquerda - BIRADS® 4B, com AP de Lesão Fibroepitelial com Atipias do estroma através de CORE BX. A biópsia incisional evidencia Tumor Filóides Borderline, com margens comprometidas. O resultado AP após procedimento cirúrgico de mastectomia revelou tratar-se de Tumor Filóides Maligno, com áreas sarcomatóides e margens livres.

pós biópsia assistida a vácuo com subtipo benigno com remanescente por imagem, indica-se o seguimento, porém para aqueles TFs borderline ou maligno, a excisão cirúrgica completa é mandatória para garantir margens livres.

Cicatriz Radial (CR) ou Lesão Eclerosante Complexa (LEC)

Radiologicamente descritas como distorção arquitetural (Figura 6), permitindo diferencial com os carcinomas invasivos. Histopatologicamente diferem pelo tamanho da lesão, se < 1,0 cm denomina-se cicatriz radial e se > 1,0 cm, recebem a denominação de lesão esclerosante complexa, sendo que o prognóstico depende da presença ou não de atipias. O risco relativo para o desenvolvimento de malignidade associada a CR e LEC é de 1,1 e 3,0% e quando houver atipia concomitante sobe para 2,8-6,7%, particularmente nas pacientes acima de 50 anos.

A recomendação de consenso para CR e LEC sem atipias, pós biópsia assistida a vácuo, sem lesão residual em avaliação radiológica, a observação estaria indica-

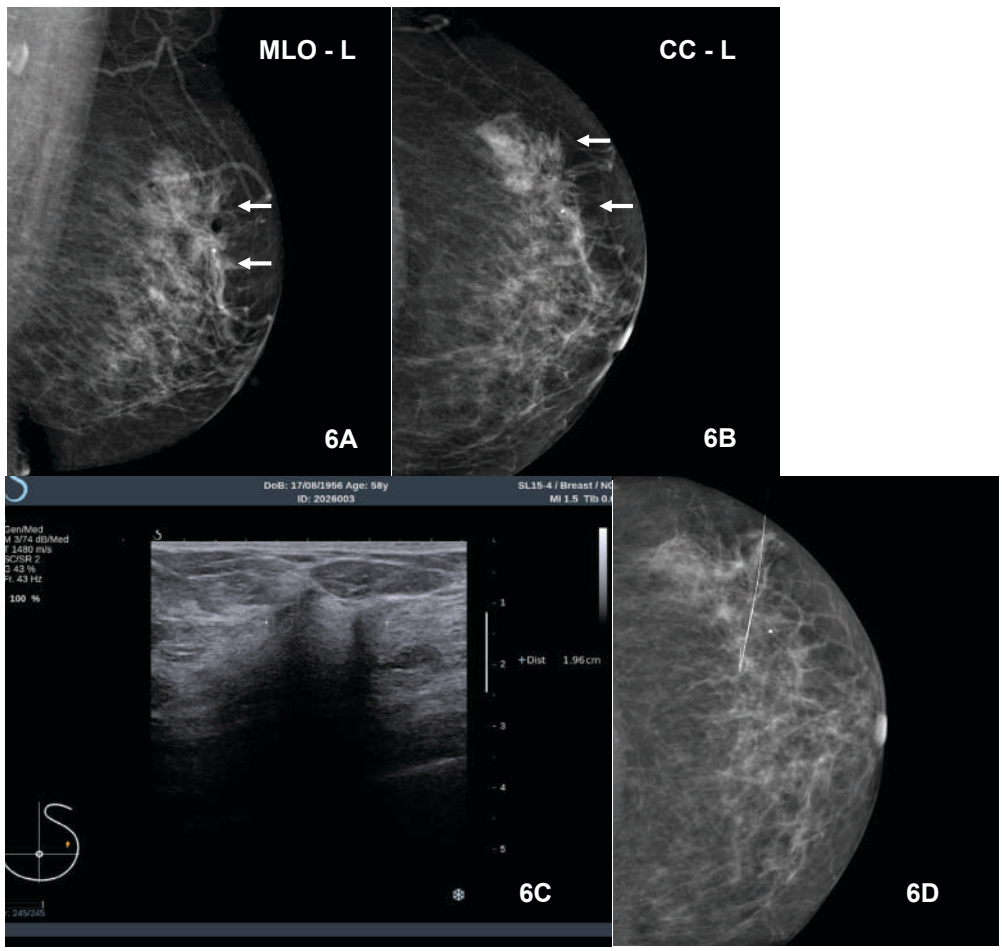


Figura 6A e 6B –) Mamografia em MLO e CC – Distorção Arquitetural no QSL da mama esquerda (setas); 6C -) Ultrassonografia – Distorção Arquitetural no raio de 2 horas da mama da mama esquerda - BIRADS® 4C – AP de Cicatriz Radiada por CORE BX guiada por ultrassonografia; 6D -) Exérese com agulhamento pré-cirúrgico guiado por mamografia – AP de CDIS, grau nuclear 2, tipos cribriforme e aderente, sem comedonecrose + CLIS, grau nuclear 2 + Cicatriz Radiada + Atipia Epitelial Plana.

da. Na presença de atipia, a exérese cirúrgica é mandatória tanto pós CB como por BAV.

Para a maioria das lesões B3 (exceto HDA e TF), a cirurgia poderia ser evitada e a exérese terapêutica com biópsia assistida a vácuo em lesões radiologicamente identificáveis seria uma alternativa aceitável.[11]

No que diz respeito ao CDIS de baixo grau, estudos promissores tem mostrado excelentes taxas de sobrevida de mais de 98% em 10 anos, sem cirurgia, o que corrobora com alguns randomizados, em fase III, com grupos com e sem cirurgia em pacientes com CDIS de graus baixo e intermediário. Está claro que a tendência é evitar procedimentos cirúrgicos abertos e o *overtreatment* em algumas mulheres., sendo importante esclarecer que tais recomendações não excluem eventuais falso-negativos. O importante é ressaltar que cada caso deverá ser discutido individualmente, sob a ótica de um time multidisciplinar, com base em dados de características de imagem, tamanho da lesão, viabilidade e aplicabilidade do manejo conservador, minimamente invasivo, respeitando sobretudo a vontade da paciente.[11]

Referências Bibliográficas

1. Carvalho FM, Keer LM. The Pathology and Cytology in the screening and diagnosis of breast alterations. Rev Bras Mastologia. 2013;23(2):42-47.
2. Ellis IO, Humphreys S, Michell M, Pinder SE, Wells CA, Zakhour HD, et al. Best Pratice No 179. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment J Clin Pathol 2004;57(9):897-902.
3. Bianchi S, Caini S, Cattani MG, Vezzosi V, Biancalani M, Palli D. Diagnostic concordance in reporting breast needle core biopsies using the B classification – A panel in Italy. Pathol Oncol Res. 2009;15(4):725-32.
4. Londero V, Zuiani C, Linda A, Battigelli L, Brondani G, Bazzocchi M. Borderline breast lesions: comparison of malignancy underestimation rates with 14-gauge core needle biopsy versus 11-gauge vacuum-assisted device. Eur Radiol. 2011;21(6):1200-1206.
5. Brem RF, Behrndt VS, Sanow L, Gatewood OMB. Atypical ductal hyperplasia: histologic underestimation of carcinoma in tissue harvested from impalpable breast lesions using 11-gauge stereotactically guided directional vacuum-assisted biopsy. AJR 1999;172:1405–7.
6. Ciatto S, Houssami N, Ambrogetti D, Bianchi S, Bonardi R, Brancato B, et al. Accuracy and underestimation of malignancy of breast core needle biopsy: the Florence experience of over 4000 consecutive biopsies. Breast Cancer Res Treat. 2007;101(3):291-7.
7. Rageth CJ et al. – First International Consensus Conference on lesions of unvertain malignat potencial in the breast (B3 lesions) – Breast Cancer Res Treat (2016) 159:203-213.
8. Gonçalves AVB, Thuler LCS, Kestelman FP, Carmo PAO, Lima CFF. Underestimation of malignancy of core needle biopsy for nonpalpable breast lesions. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. vol.33 no.7 Rio de Janeiro July 2011.
9. Cipolla C, Fricano S, Vieni S, Amato C, Napoli L, Graceffa G, et al. Validity of needle core biopsy in the histological characterisation of mammary lesions. Breast. 2006;15(1):76-80.
10. Houssami N, Ambrogetti D, Marinovich ML, et al. Accuracy of a preoperative model for predicting invasive breast cancer in women with ductal carcinoma-in-situ on vacuum-assisted core needle biopsy. Ann Surg Oncol 2011;18:1364-71.

Capítulo 4

4.4 Outros Procedimentos Radiológicos

Anapaula Hidemi Uema Watanabe

Márcio Mitsugui Saito

4.4.1 Procedimentos Diagnósticos

A mamografia (MMG) ainda é consagrada como o único método para a detecção precoce do câncer de mama, utilizada como ferramenta para o rastreio populacional, possibilitando uma redução significativa da mortalidade, em torno de 25%.

O número cada vez maior de mulheres que são submetidas à mamografia digital e mais recentemente o uso da ressonância magnética pré operatória, permitem a melhora da detecção de lesões suspeitas não-palpáveis e consequente aumento dos diagnósticos de carcinomas minimamente invasivos e ductais *in situ*, bem como das lesões borderline, obtidos através de procedimentos de biópsias minimamente invasivas.

O diagnóstico do câncer de mama é o passo inicial para o tratamento definitivo, dessa maneira, a biópsia mamária é consagrada como padrão ouro para aquisição de amostra tecidual das lesões suspeitas. Ao longo da história, os métodos de biópsia passaram por uma transição gradual da cirurgia aberta para os métodos minimamente invasivos, buscando sempre atingir um diagnóstico preciso, através de danos mínimos à paciente, exemplo disso foi a publicação de Park et al., em 1990, com os primeiros resultados do uso da *core needle biopsy (CB)* em comparação com a biópsia cirúrgica aberta (BCA), mostrando que a primeira teria um futuro promissor sob a ótica de obtenção de diagnóstico anatomopatológico de qualidade através de um procedimento mais ágil, rápido e muito bem tolerado pelas pacientes, com a possibilidade de menor alteração da arquitetura mamária[1]. Mais tarde, em 1995, Parker apresenta à sociedade médica uma nova modalidade de biópsia, a assistida à vácuo, agora voltada para a melhora da acurácia do diagnóstica das microcalcificações em mamas adiposas[2].

Nas lesões mamárias não palpáveis a representatividade da amostra foi viabilizada pelo desenvolvimento das técnicas de localização precisa, guiadas pelos di-

ferentes métodos de imagem disponíveis, mamografia (MMG), ultrassonografia (US) e ressonância magnética (RM). A punção aspirativa por agulha fina (PAAF), a biópsia percutânea por agulha grossa ou *core needle biopsy (CB)*, a biópsia assistida a vácuo (BAV) e as biópsias cirúrgicas incisionais ou excisionais, com agulhamento pré-operatório ou *Radioguided Ocult Lesion Localization (ROLL)* com radiotraçador, são os procedimentos disponíveis para a abordagem cito e anatomopatológica para tais lesões, cada qual com suas porcentagens de subestimação diagnóstica.

Importante ressaltar que, sempre que possível, visando o maior conforto e a agilidade do procedimento, a melhor opção de abordagem seria a ultassonográfica, seguida da estereotaxia e da RM. Destaca-se, ainda, mais recentemente com o surgimento de novas tecnologias como a Tomossíntese e a Mamografia espectral com contraste (CESM), tornou-se obrigatório o desenvolvimento e implementação de métodos diagnósticos guiados por esses dois exames, nos casos de lesões que tenham representação apenas por um deles. (Figura 1)

Até a publicação do Primeiro consenso internacional de lesões mamárias de potencial de malignidade incerta (lesões B3), em agosto de 2016[3], a exérese cirúrgica guiada por agulhamento das lesões não-palpáveis, orientadas por MMG, US ou RM, era referida como padrão ouro, na análise anatomopatológica. A partir de então, a exérese terapêutica através da BAV toma lugar de destaque como opção minimamente invasiva, onde as pacientes não mais se submeteriam a riscos cirúrgicos por lesões benignas, reduzindo o que se chama de *overdiagnosis*.

Com o indiscutível aumento da demanda das biópsias percutâneas, tornou-se inevitável o surgimento de alguns proble-

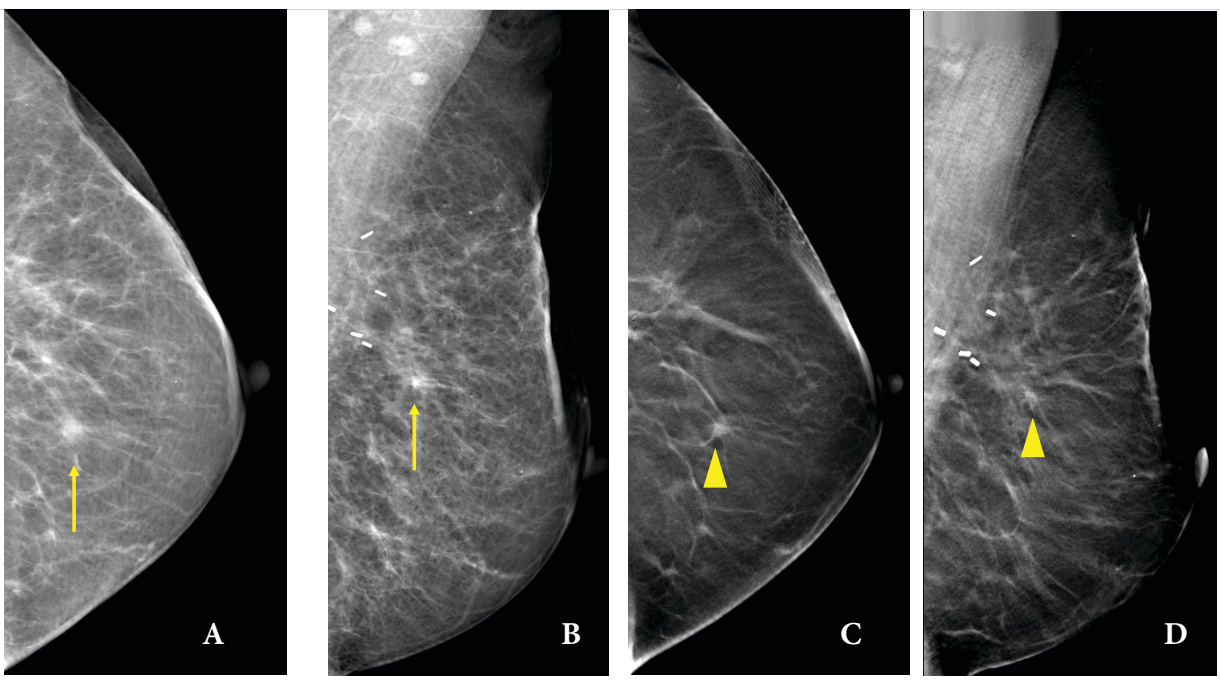
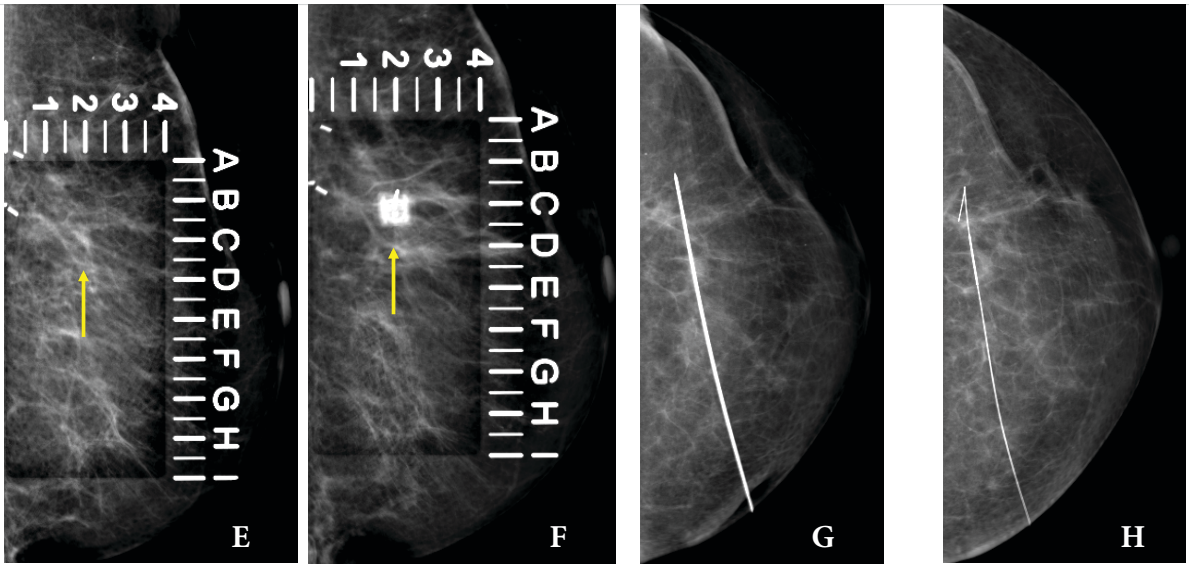


Figura Figuras. 1A e 1B - Assimetria focal na união dos quadrantes superiores da mama esquerda (setas), melhor caracterizadas nas incidências com tomossíntese (cabeça de seta em Figuras. 1C e 1D);



Figuras 1E e 1F - Assimetria focal localizada na coordenada 2C, em placa fenestrada alfanumérica (setas); Figuras 1G e 1H - Assimetria focal na altura da parte espessa do fio. AP de Carcinoma in situ

mas: a) resultados falso negativos, levando a eventuais diagnósticos tardios do câncer de mama, b) aumento dos custos inerentes aos métodos mais modernos disponíveis como a biópsia assistida à vácuo c) ausência de correlação clínico anátomo radiológica após o resultado AP, papel do radiologista para validar se o dado obtido é satisfatório ou se o prosseguimento diagnóstico será necessário e, finalmente, d) falta de auditoria de resultados para avaliar o desempenho dos médicos e identificar erros a serem corrigidos[4,5].

A seguir os principais métodos diagnósticos utilizados na radiologia mamária para a obtenção do diagnóstico cito e anatomopatológico das lesões suspeitas.

1. Punção Aspirativa por Agulha Fina - PAAF

Método diagnóstico indicado para aspiração de conteúdos líquidos, nos casos de formações císticas sintomáticas (PAAF de alívio – Figura 2), na suspeita de cisto de conteúdo espesso como diferencial para nódulo sólido, avaliação de linfonodos axilares suspeitos e, menos frequente, para abordagem de nódulos com quadro clínico imaginológico bem definidos de benigno ou maligno. A PAAF não deve ser método de escolha para abordagem de microcalcificações e distorções arquiteturais[6].

Para a realização da PAAF, utilizam-se agulhas de calibres 22 a 25G, razão pela qual, são mais frequentes os casos de material considerado insuficiente para o diagnóstico nas preparações citológicas obtidas, como também é menos precisa a definição de subtipagem histológica nesse tipo de material. Outra dificuldade inerente ao exame citológico consiste na distinção entre neoplasias *in situ* e invasiva.

2. Biópsia Percutânea Guiada por Agulha Grossa – *Core Needle Biópsia (CB)*

O primeiro relato do papel da CB, no diagnóstico de lesões mamárias não palpáveis foi feito por Parker et. al[3], em 1990, que inicialmente utilizaram agulhas

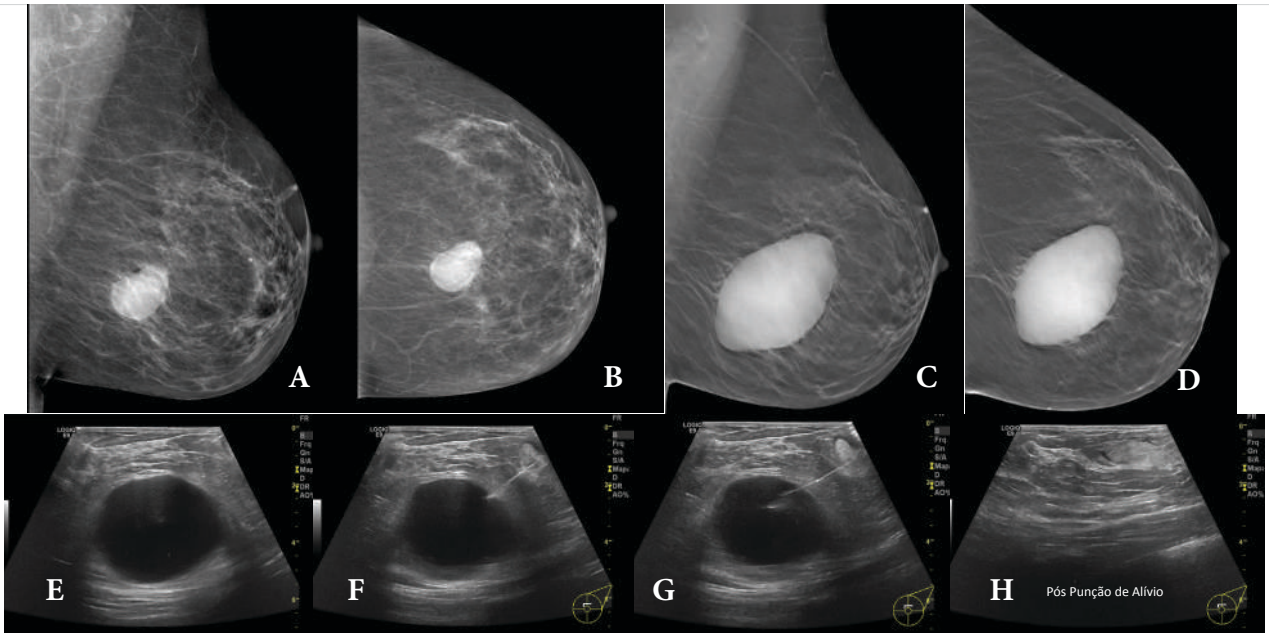


Figura 2. Mamografia à Esquerda – Nódulo ovalado e circunscrito, medindo 3,0 cm, localizado no QIM da MD (16/05/2017) Figura. 2A – MLO e Figura. 2B – CC. A ultrassonografia complementar evidencia natureza cística ao achado. Cerca de 50 dias retorna com queixa de palpação de nódulo com crescimento progressivo e doloroso, sem sinais flogísticos associados. TOMOSSÍNTESE do dia 05/07/2017 caracteriza aumento importante do nódulo que mede agora 8,0 cm e ocupa a região central (Figuras. 2C e 2D). Indicada PAAF de alívio cuja avaliação citológica não demonstra celularidade suspeita para malignidade – Figuras. 2E, 2F, 2G e 2H – esvaziamento completo da lesão cística).

de calibre 16 e 18G, originalmente destinadas a biópsia da próstata, obtendo, porém amostragem muito fragmentada e com pouca representatividade de tecido mamário passível de diagnóstico AP. Ao adaptarem o método para agulhas de calibre maior, conseguiram espécimes adequados para um diagnóstico anatomopatológico confiável.

Na CB estereotáxica pode-se verificar a quantidade de tecido a olho nu e confirmar a representatividade da amostra através da radiografia dos espécimes que deverão conter microcalcificações adequadas, o que não é possível em material citológico. (Figura 3)

O volume de tecido da amostra depende do calibre da agulha e do número de disparos, fatores que influenciam na acurácia. Abreu-e-Lima et al.[7], ao compararem os resultados AP das biópsias realizadas com agulhas de calibre 14 e 12G, observaram que a utilização dessa última, nas CB por estereotaxia de lesões não palpáveis, proporcionou fragmentos significativamente maiores, e eliminou os casos considerados insuficientes para diagnóstico (Figura 4).

Notaram, ainda, um aumento significativo na frequência de carcinomas nos fragmentos oriundos de agulhas 12G (17,6% vs. 37,6%), bem como aumento do número de carcinomas *in situ* (2,78% vs. 7,33%) e invasivos (14,8% vs. 30,2%). Esses achados podem confirmar a maior acurácia no diagnóstico, obtida pela melhor representatividade da amostra, sobretudo no que diz respeito aos carcinomas *in situ* e, em particular, aos de baixo grau, em que as dificuldades no diagnóstico diferencial com a hiperplasia atípica são bem conhecidas.

Em nosso serviço, em consonância com o que observa em outros centros, adota-se agulhas 14G para as CB guiadas por US e 12G para aquelas guiadas por MMG.

É um procedimento rápido e con-

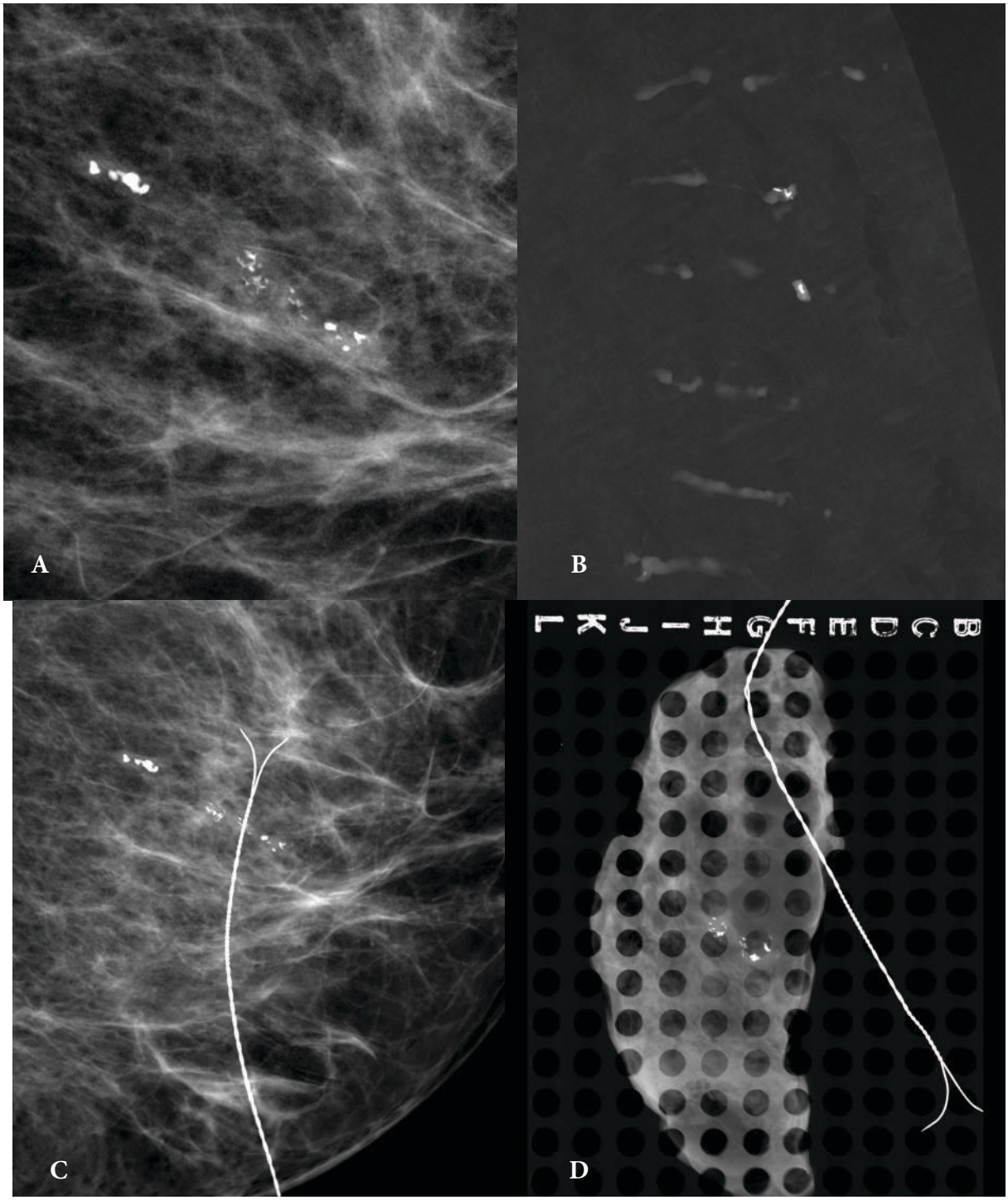


Figura 3A – Grafia AMPLIADA demostra foco de microcalcificações pleomórficas com distribuição segmentar – BI-RADS 4C. Figura 3B – Radiografia dos espécimes obtidos pós core needle biopsy evidencia 20 fragmentos (selecionados apenas 6), sendo 3 deles com microcalcificações representativas do foco suspeito – AP de Papiloma Esclerosante com Hiperplasia Epitelial Atípica de padrão ductal – indicada excisão completa da lesão guiada por agulhamento pré operatório guiado por estereotaxia – Figuras 3C e 3D. Figura. 3C – Agulhamento pré cirúrgico guiado por estereotaxia de microcalcificações com AP pós core biopsy de Atipia – o foco de microcalfições encontra-se junto da parte espessa do fio. Figura. 3D – Radiografia da peça cirúrgica evidencia retirada do foco de microcalcificações, confirmando o AP inicial de Hiperplasia epitelial atípica, sem lesões malígnas associadas.

Figura 4A –Dispositivo de disparo automático – Magnum – BARD – pode ser utilizada para as CORE biopsys guiadas por estereotaxia (12G) e ultrassonografia (12 ou 14G). Figura 4B – Dispositivo semi-automático – descartável – Max-Core – BARD – utilizada apenas para core biopsy guiadas por ultrassonografia (14G).

fiável, minimamente invasivo, tendo como principais objetivos evitar a biópsia cirúrgica em pacientes com lesões benignas e, ao mesmo tempo, permitir um diagnóstico definitivo de câncer por meio de métodos não-cirúrgicos.

Cabe a CB distinguir o carcinoma ductal *in situ* do invasivo, permitir testes imuno-histoquímicos, proporcionando ao cirurgião informação necessária para a decisão terapêutica pré cirúrgica e estabelecer o grau histológico dos carcinomas invasivos. Apresenta resultado histopatológico concordante com a cirurgia na maior parte das vezes, evitando cirurgias desnecessárias em até 60% dos casos, e, por isso, é considerada a melhor ferramenta no diagnóstico de lesões da mama com elevada acurácia (>90%).

A possibilidade de se estabelecer um diagnóstico anatomopatológico (AP) correto e conclusivo depende, primordialmente, da certeza de se ter atingido o alvo corretamente e da representatividade da amostra enviada para exame histopatológico, a qual deve ser suficiente em tamanho e número de fragmentos. Remover mais que 50% da lesão alvo também poderá diminuir o risco de subestimação diagnóstica.

O número de fragmentos necessários para o diagnóstico histopatológico depende de cada caso e, também, em grande parte, do grau de tolerância do paciente. A maior parte da literatura especializada considera cinco fragmentos um número adequado para diagnóstico da maior parte das lesões. Brenner et al. observaram que o aumento da acurácia diagnóstica é diretamente proporcional ao número de fragmentos obtidos (97% para 5 fragmentos), especialmente para as calcificações agrupadas. O estudo mostrou, ainda, certa variabilidade em cada uma das cinco lesões mamograficamente conhecidas – massas (98%), massas associadas a microcalcificações (100%), foco de microcalcificações (91%), assimetrias focais (100%) e distorções da arquitetura (86%).

O valor preditivo positivo (VPP) das biópsias da mama varia entre 10 a 40%. As biópsias com resultados benignos, devem ser lembradas como importante fator de agregação econômica aos programas de rastreamento, bem como associação com os aumentos da morbidade e da ansiedade das pacientes.

3. Biópsia Percutânea Assistida à Vácuo (BAV)

A BAV difere da CB pelo maior volume de tecido na amostra e por permi-

tir que os fragmentos obtidos sejam contíguos, mais confortável para a anáise do patologista. Indicada para a abordagem de qualquer tipo de alteração imaginológica, sobretudo aquelas menores que 1,0 cm, sendo ainda, considerado o método de escolha para microcalcificações agrupadas[4].

A utilização de equipamentos de BAV, permite o uso de agulhas de maior calibre – 11, 8 e, mais recentemente estão disponíveis as de 7G, permitindo não só a obtenção de maior volume de tecido, como também, em algumas situações, a retirada completa das lesões. A colocação de clipe metálico no sítio da biópsia, permite a marcação pré-cirúrgica posterior nessa última situação descrita. Estima-se, dessa maneira, uma melhor definição das lesões, sobretudo dentro do espectro hiperplasia atípica/carcinoma ductal *in situ* de baixo grau, resultando numa menor proporção de casos cujo diagnóstico de hiperplasia atípica na CB foi modificado para carcinoma *in situ* ou invasivo na peça cirúrgica subseqüente. Todavia, os melhores resultados obtidos por esse método não eliminam a necessidade de excisão cirúrgica diante de um diagnóstico de hiperplasia atípica. (Figura 5)

A taxa de subestimação na CB foi

Figuras 5A e 5B – Biópsia assistida á vácuo – realizada em mesa dedicada para procedimentos guiados por estereotaxia, permitindo maior conforto para paciente. A coleta do material é programada para ocorrer de maneira seriada, em raios de relógio, podendo ser selecionados quantos fragmentos desejar. Figura 5C - O anestésico é injetado previamente e durante o procedimento, no próprio dispositivo de coleta. Pode-se realizar a lavagem do leito da biópsia através de injeção de soro fisiológico, bem como a aspiração do conteúdo hemático, durante qualquer momento do procedimento. Figura 5D - Todo materail coletado é reservado em uma "cesta". Figura. 5E - A agulha utilizada é de 11 G o que permite fragmentos mais representativos, reduzindo o risco de subestimação.

de 50% para a HDA e 28,57% para o CDIS e na BAV a mesma foi de 25% para a HDA e de 14,28% para o CDIS. A remoção de mais de 50% da lesão alvo permite a redução do risco de subestimação. A confirmação do alvo atingido através da avaliação da amostra coletada, principalmente através da radiografia de espécimes que confirma a retirada das microcalcificações suspeitas, no caso das biópsias estereotáxicas, é determinante para um diagnóstico preciso[8].

4. Biópsia Cirúrgica Excisional (BCE)

Esse método tem como objetivo a excisão completa da lesão, podendo ou não resultar em margens livres. Muito indicado no tratamento cirúrgico das lesões benignas palpáveis, deve ter o agulhamento pré-cirúrgico precedendo-a, naquelas não palpáveis. Por muito tempo foi chamado de padrão ouro para o diagnóstico do câncer de mama, porém, como já citado, perdeu essa conotação na medida que os métodos menos invasivos de coleta de material, foram mostrando resultados satisfatórios, através de dados patológicos precisos (diferenciação entre lesões atípicas e CDIS, lesões *in situ* e invasivas, p.ex.), com menor dano para as pacientes, evitando-se cicatrizes e imperfeições cosméticas desnecessárias. (Figura 6)

Em Janeiro de 2016, em Zurique, na Suiça, a Escola Internacional de Ultrassonografia mamária e o grupo Suéco de Biópsias Mamárias Minimamente Invasivas, após discussões, votações e análise de dados do manejo de lesões *borderlines*, envolvendo 6 diferentes instituições estabeleceram algumas diretrizes. Dessa maneira, estabeleceu-se que algumas lesões mamárias requerem o uso da biópsia excisional após o resultado pós biópsia percutânea (CB ou BAV): Hiperplasia Ductal Atípica e Tumor filóides.

Hiperplasia Ductal Atípica

Observou-se que 60% das HDA foram submetidas a exérese cirúrgica completa, com obtenção de 5% de malignidade invasiva.

Quando somente uma parte da lesão é amostrada, a probabilidade de subestimação do CDIS varia em torno de 9 a 58% (dado obtido pós BCE ou BAV).

As maiores taxas de subestimação foram obtidas por amostras de CB guiadas por US, utilizando-se agulhas de 14G, que variam entre 22 a 65%, enquanto as menores taxas de subestimação foram provenientes de amostras de BAV, 0 a 22%.

Como recomendação estabelecida, as lesões com diagnósticos de HAD, obtidas tanto por CB como por BAV, devem ser excisadas completamente por biópsia cirúrgica. Exceção se faz para os casos de HDA unifocal, em amostras de biópsias assistidas a vácuo, sendo que o seguimento radiológico deve ser indicado por 5 anos.

Tumor Filóides (TF)

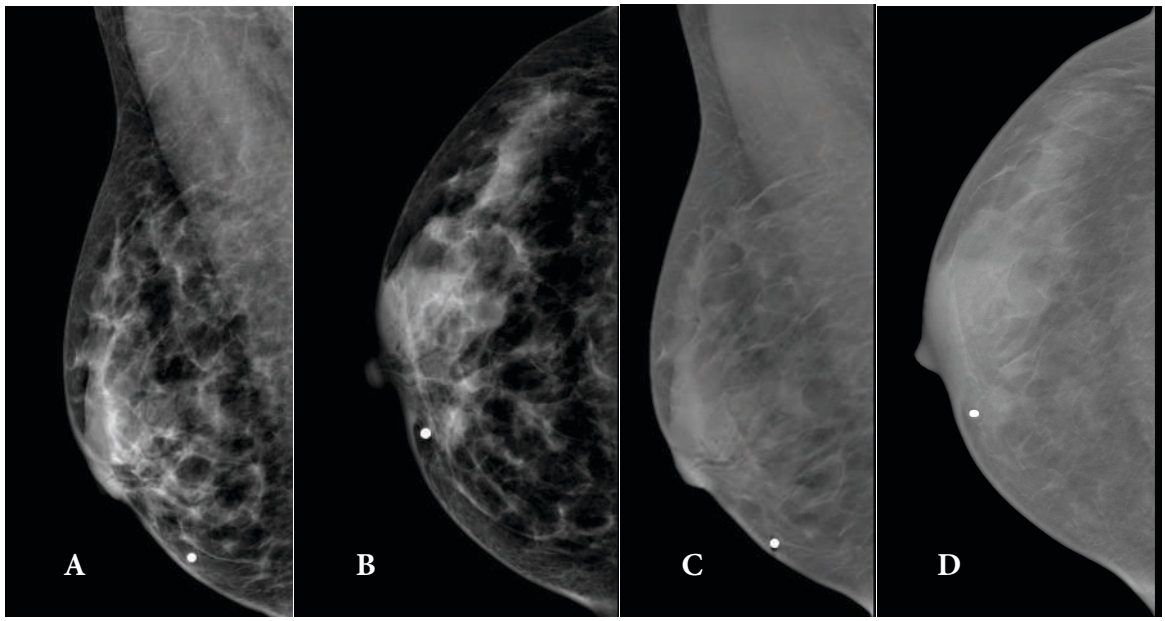
Raramente diagnosticado por CB, quando se observa a dificuldade de diferenciação entre o fibroadenoma e o tumor filóide, sem a avaliação patológica de toda lesão.

Para os TFs, a recomendação do consenso é de exérese completa através de BCE para avaliação de margens, nos casos de abordagem por CB e pós BAV com subtipo benigno com remanescente por imagem, indica-se o seguimento, porém para aqueles TFs *borderline* ou maligno, a BCE completa é mandatória para garantir margens livres.

A melhora das tecnologias diagnósticas empregadas no rastreamento mamográfico e complemento diagnóstico são responsáveis pela detecção de tumores cada vez menores, caracterizadas por le-

sões não palpáveis. As técnicas de abordagem anatomopatológica, também acompanham as modernizações acima, podendo gerar duas vertentes, de uma lado, o que se chama de *overdiagnosis*, muitas vezes inevitável e do outro, a subestimação diagnóstica nos casos dos CDIS e das atipias. Cabe ao médico radiologista minimizar quaisquer dessas realidades. A tentativa de reduzir o impacto psicológico da paciente através da busca por procedimentos menos invasivos, porém com a mesma acurácia diagnóstica das BCE, buscando sempre a decisão terapêutica segura, é imperiosa nos dais atuais, fato esse fortalecido pelo consenso de 2016, na Suiça, quando se trata do manejo seguro das lesões de potencial de malignidade incerto.

A chamada tripla avaliação é o método padrão de escolha para a abordagem das lesões mamárias suspeitas, envolvendo a correlação entre dados clínicos, radiológicos e patológicos[9].



Figuras 6A e 6B – Mamografia à direita para avaliação de queixa palpável em QIM (quadrante ínfero medial) como demonstra marcador metálico. Assimetria em CC (seta) – Figura 6B. Cortes de TOMOSSÍNTESE em MLO (Figura 6C) e CC (Figura 6D) – confirmam a tênue assimetria em CC.

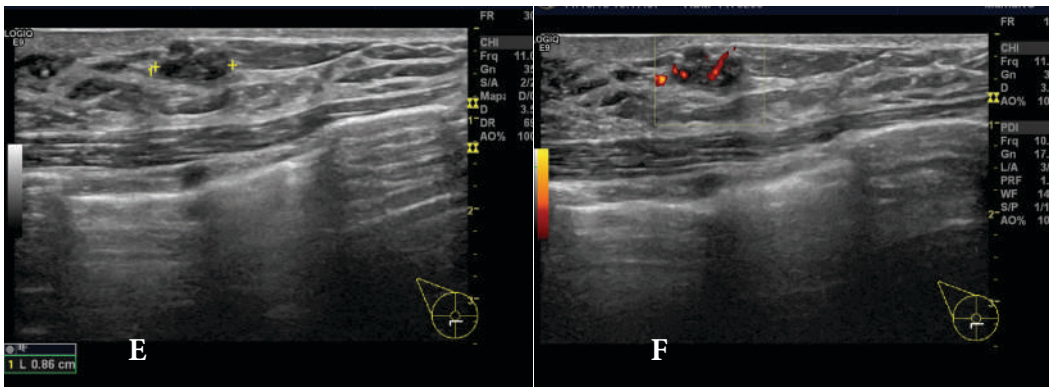
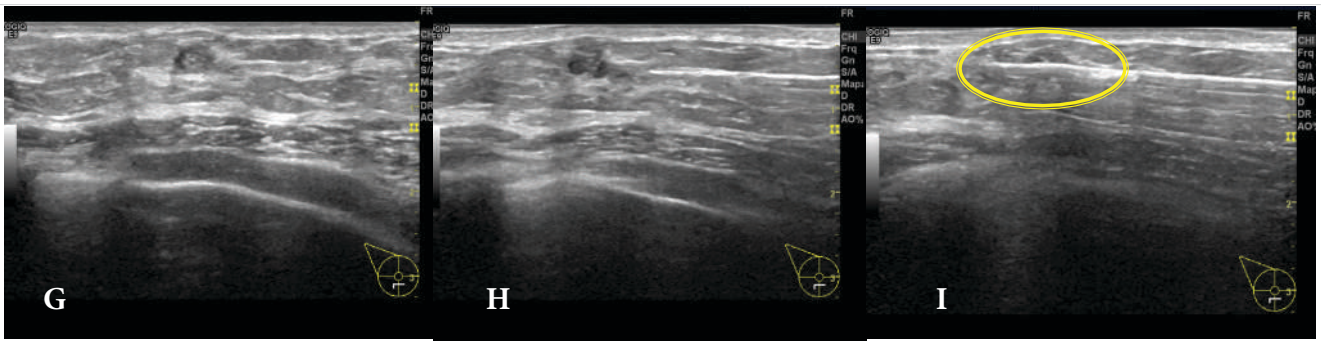
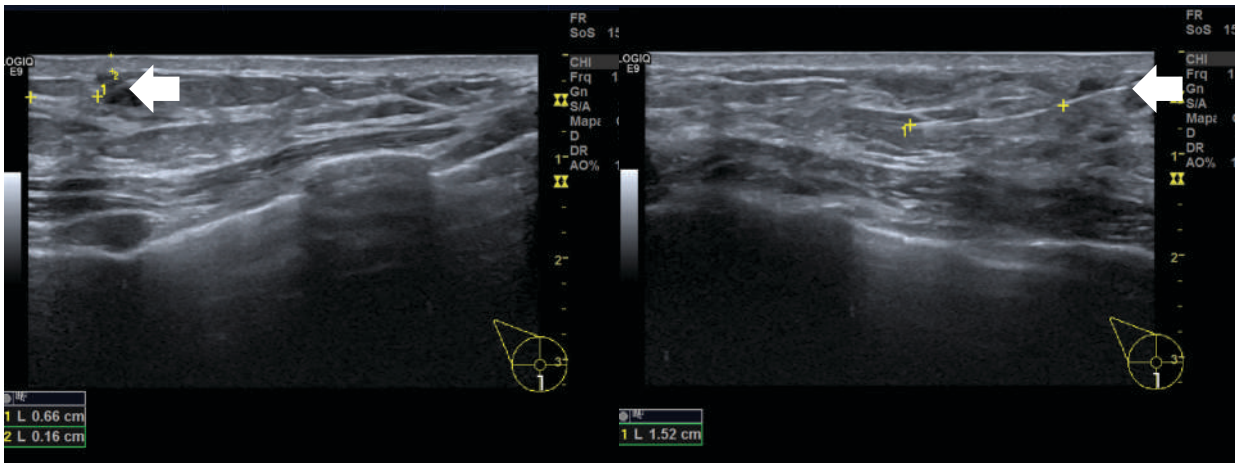


Figura 6E – Ultrassonografia evidencia pequeno nódulo hipoecogênico e heterogêneo, ovalado e circunscrito, no 1/3 anterior, no raio de 6 horas, em correspondência a queixa palpável referida. A avaliação com Doppler evidencia fluxo interno e periférico. Figura 6F – BIRADS 4A.



Figuras 6G, 6H e 6I – Core biopsy guiada por ultrassonografia – Agulha 14 Gauge transfixa o nódulo (círculo amarelo) - AP de Lesão Papilífera associada a Hiperplasia Ductal Atípica.



Figuras 6J e 6K – Agulhamento pré cirúrgico guiado por ultrassonografia – demonstra o nódulo (seta), sendo transfixado pelo fio de 20 Gauge , sendo que a ponta do mesmo encontra-se a 1,5 cm de distância do mesmo, ou seja, junto da sua parte espessa – AP de Carcinoma Ductal in situ. Grau 3, com padrões sólido e microcpapilar com comedonecrose.

Referências Bibliográficas

1. Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, et al. – Stereotactic breast biopsy with a biopsy gun. Radiology. 1990;176:741-747.
2. Parker SH, Stravos AT, Dennis MA. – Needle biopsy techniques. Radiol Clin North Am. 1995;33:1171-1186.
3. Rageth CJ et al. – First International Consensus Conference on lesions of unvertain malignat potencial in the breast (B3 lesions) – Breast Cancer Res Treat (2016) 159:203-213.
4. Canella EO – Percutaneous biopsy in radiological imaging of the breast – Raodiol Bras 2016; 49(2)
5. Perry N, Broeders M, Wolf c, tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast câncer screening and diagnosis. Fourth edition-summary doument. Ann oncol. 2008; 19:614-22.
6. Carvalho FM, Kerr LM – The Pathology and Cytology in the screening and diagnosis of breast alterations – Revista Brasileira de Mastologia 2013; 23(2):42-47.
7. Abreu-e-Lima MC et al. – Comparison between the fragments obtained by stereotactic core biopsy of nonpalpable breast lesons using 14 and 12-gauge needles: diferences on the length of the fragments obtained and the types of diagnosed lesions – Radiol Bras 2001;34(5):255-260.
8. Badan GM et al. – Diagnostic underestimation of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ at percutaneous core needle and vacum -asisted biopsis of the breast in a Brazilian reference institution. Radiol Bras. 2016; 49(!):6-11.
9. Zhang YJ et al. – Status quo and development trend - of breast biopsy technology. Gland Surgery 2013;2(1);15-24.

4.4.2 Novas Tecnologias

A mamografia é o único exame de rastreamento com capacidade de reduzir a mortalidade através da detecção precoce do câncer de mama[1]. O parênquima mamário é heterogêneo em sua composição e varia acentuadamente entre as mulheres, seja na quantidade de tecido fibroglandular e/ou de tecido adiposo. Sabe-se que a sensibilidade mamográfica depende dessa variação de composição, podendo variar de 48% para mamas extremamente densas até 98% para mamas lipossubstituídas[2]. Essa variação de sensibilidade é justificada pelo fato da mamografia ser um método de imagem no qual estruturas em três dimensões, que estão sobrepostas na mama, são projetadas formando imagens em duas dimensões, o que pode causar obscurecimento de pequenos nódulos[3,4].

Durante muito tempo a mamografia foi realizada em películas, também denominada mamografia analógica. No entanto, a possibilidade da conversão do raio-x em um sinal elétrico, juntamento com avanços nos detectores e nos softwares de processamento de imagem, trouxeram o advento da mamografia digital, que possibilitou uma série de melhorias e avanços em relação à mamografia analógica[5]. Entre essas melhorias, destaca-se uma melhor performance diagnóstica nos subgrupos de mulheres com idade inferior a 50 anos, mulheres com mamas extremamente densas ou heterogeneamente densas e mulheres em idade pré e peri-menopausa[6]. Além disso, a mamografia digital possibilitou maior facilidade no acesso, armazenamento e transmissão dos exames, uso de menor dose de radiação sem afetar a qualidade de imagem, possibilidade de manipulação das imagens, redução da taxa de reconvocação[4,7].

Ressalta-se ainda que o processamento da imagem digital possibilitou que a mamografia digital se transformasse em uma plataforma para o desenvolvimento de novos métodos de imagem da mama, tais como a mamografia espectral com contraste (CESM) e a tomossíntese, antes impossibilitados na tecnologia analógica [3].

Mamografia Espectral com Contraste

A neoangiogênese é vital para o crescimento e sobrevivência tumoral[8]. Do ponto de vista de imagem, o processo de neoangiogênese nos permite utilizar a biologia tumoral como subsídio para detecção e caracterização de tumores, bem como estudar o comportamento dinâmico vascular no interior do tumor, fornecendo dados com potencial para caracterizar a probabilidade de malignidade do tumor[9,10,11].

Contrastes radiológicos são substâncias a base de iodo ou gadolíneo amplamente utilizados na radiologia, mais frequentemente por via endovenosa, com o intuito de realçar e melhor caracterizar as imagens radiológicas[12]. Os meios de contraste tem sido bem consolidados em técnicas como a tomografia computadorizada e ressonância magnética (RM), no qual permitem explorar o processo angiogênico no carcinoma de mama. Ambas as técnicas melhoram a detecção e caracterização de carcinomas mamários, das quais a ressonância magnética com uso de contrastes a base de gadolíneo é considerada atualmente o método de imagem mais sensível para a detecção do câncer de mama. No entanto, a RM é limitada pelo seu alto custo, acesso limitado, bem como pelas altas taxas de falso-positivos[13-17].

Atualmente, o contraste iodado endovenoso tem sido utilizado também em uma tecnologia inovadora, a mamografia espectral com contraste (CESM). Esta nova abordagem foi desenvolvida a partir da mamografia digital, utilizando a injeção endovenosa de contraste iodado em con-

junto com um exame de mamografia[18]. Os exames de CESM são realizados em aparelhos de mamografia que foram submetidos a duas atualizações: aquisições de imagem de dupla energia (baixa e alta energia) e processamento de imagem do tipo recombinação. Essas atualizações são necessárias uma vez que as exposições de baixa energia utilizadas na mamografia convencional não são adequadas para a visualização do contraste iodado. Dessa forma, na técnica de CESM, além dos filtros de molibdênio e ródio usualmente utilizados para a mamografia digital, é necessária adição de um filtro de cobre a fim de modificar o espectro de raios-x, para proporcionar energias logo acima do nível K do iodo (33,2 keV). Além disso, algumas adaptações de *software e hardware* específicos para aquisição e processamento de imagens são necessárias para que as imagens de baixa e alta energia sejam recombinadas, a fim de proporcionar as imagens de mamografia contrastada[18]. Estudos recentes apontam que a sensibilidade e a especificidade da mamografia contrastada variam de 93% a 100% e 41% a 94%, respectivamente[19-25].

Para a realização da CESM, o contraste iodado endovenoso é injetado por meio de um acesso venoso na veia antecubital do braço. A dose administrada é de 1,5 mL/kg de peso corporal, utilizando uma bomba injetora automática a uma taxa infusão de 3 ml/s. A aquisição das imagens é realizada após dois minutos do início da administração do contraste iodado. Assim, o estudo inicia-se na mama suspeita com a realização das imagens nas incidências médio-lateral oblíqua (MLO) e crânio-caudal (CC); em seguida, prossegue-se para a mama contralateral com a realização de imagens nas incidências CC e MLO. Por fim, uma nova incidência MLO da mama suspeita é adquirida para avaliar a cinética da captação do contraste. Uma combinação de imagens de baixa energia e de alta energia por meio de um processamento de imagem específico é realizada a fim de gerar imagens recombinadas em todas as cinco incidências, para avaliar possíveis lesões com captação de contraste iodado (Figura 1)[18,25,26].

Quando comparada à RM, a CESM possui inúmeras vantagens, tais como: a possibilidade de ser realizada imediatamente após mamografia de rastreio, com as mesmas incidências (CC e MLO); facilidade de comunicação e entendimento entre radiologista e clínico/cirurgião; rápida curva de aprendizado; tempo de duração menor que a da RM, em geral em torno de 7 a 10 minutos; mais conforto durante o exame; ser uma boa opção de exame com contraste para pacientes com contraindicação para realização de RM de mamas[18]. A mamografia contrastada apresenta, ainda, menores taxas de falso-positivo, com acurácia e estimativa de tamanho tumoral equiparáveis, sendo um potencial substituto à ressonância magnética de mamas, com um custo de cerca de quatro vezes menor[25,27].

Ressalta-se várias aplicações clínicas potenciais para CESM, tais como avaliação de leito cirúrgico; avaliação de lesões ocultas, multifocais, multicêntricas (Figura 2); avaliação de lesões palpáveis em exames mamográficos normais (Figura 3); avaliação de extensão de lesão; avaliação de tratamento cirúrgico, quimio ou radioterápico; correlação com achados de ressonância magnética para orientação de procedimentos mamográficos (Figura 4), entre outras[18].

Tomossíntese

A detecção do câncer pela mamografia, seja ela digital ou analógica, depende primariamente do contraste entre o tecido fibroglandular saudável e o tumor. No entanto, a semelhança na atenuação mamográfica entre o tecido tumoral e o

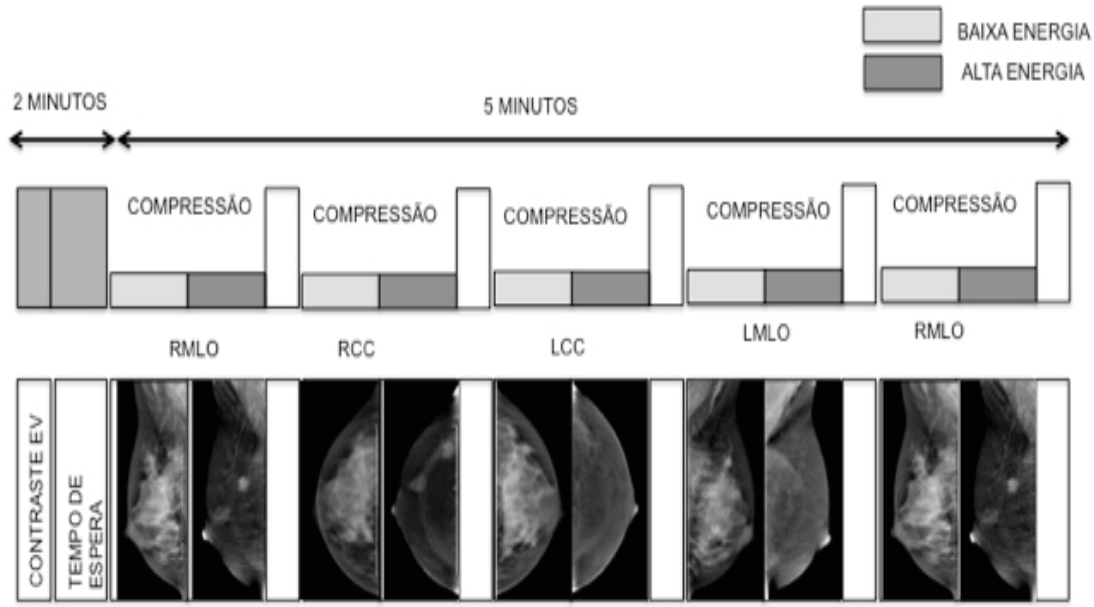


Figura 1. Etapas da realização da mamografia contrastada (adaptado de Fallenberg et al; 2014).

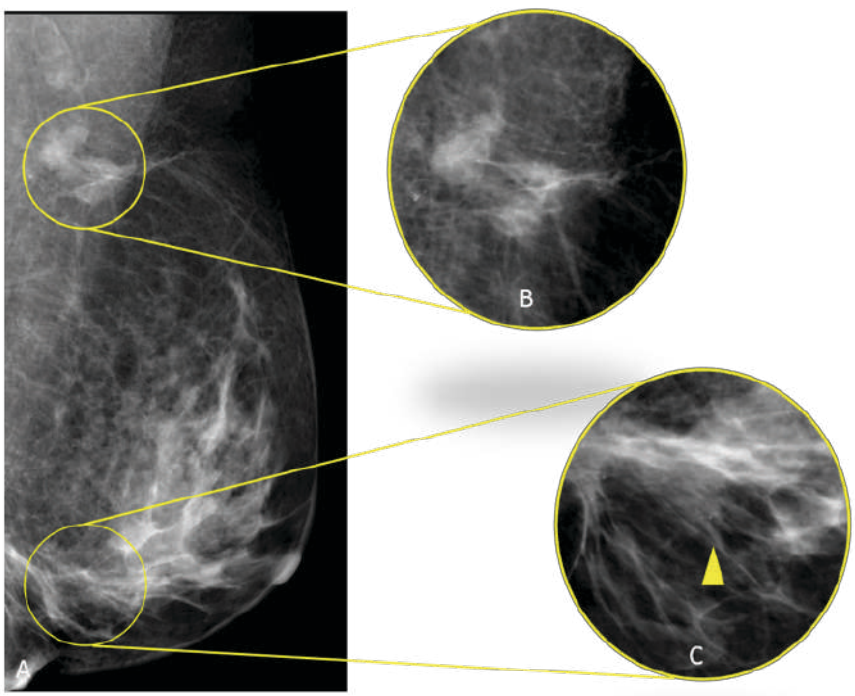


Figura 2. Paciente de 47 anos, com diagnóstico prévio de carcinoma ductal invasivo na mama esquerda, tratada em outro serviço com quadrantectomia, quimioterapia e radioterapia em 2012, evoluindo com linfonodomegalia axilar esquerda em 2014, submetida a PAAF com resultado de carcinoma. Mamografia na incidência médio-lateral oblíqua esquerda evidencia linfonodopatia axilar (B) e microcalcificações puntiformes em leito cirúrgico (cabeça de seta) (C), as quais foram submetidas a core biopsy com resultado benigno.

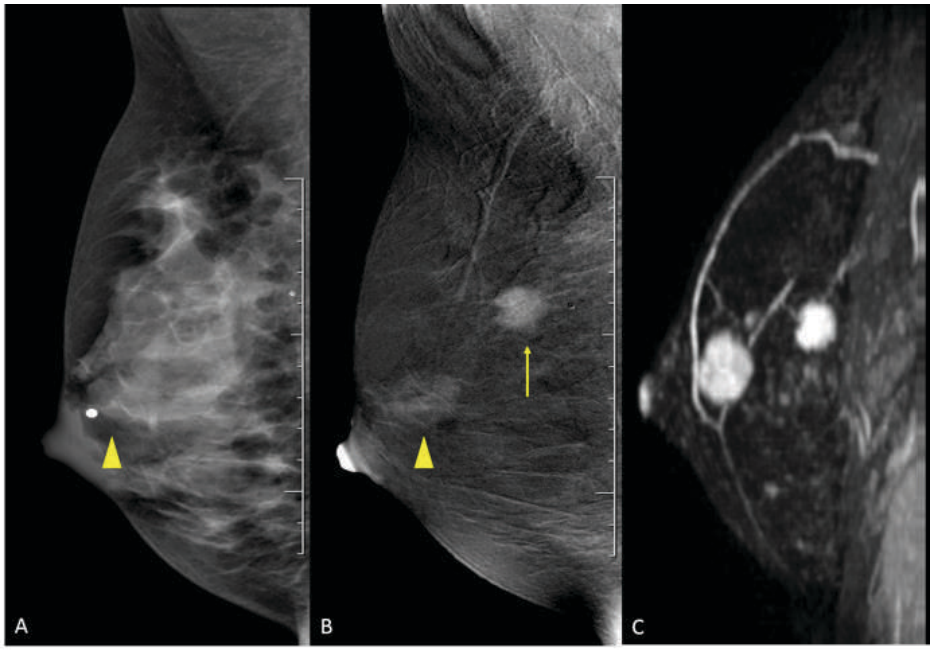


Figura 2 (continuação). CESM na incidência médio-lateral oblíqua esquerda (B) evidencia áreas irregulares espiculadas com realce pós-contraste, localizadas no quadrante superior lateral (cabeças de seta), bem como realce de linfonodopatia axilar esquerda (seta). Não houve realce de leito cirúrgico (estrela). Core biopsy das lesões revelou carcinoma ductal invasivo. Ressonância magnética de mamas evidenciando os mesmos achados da CESM (C).

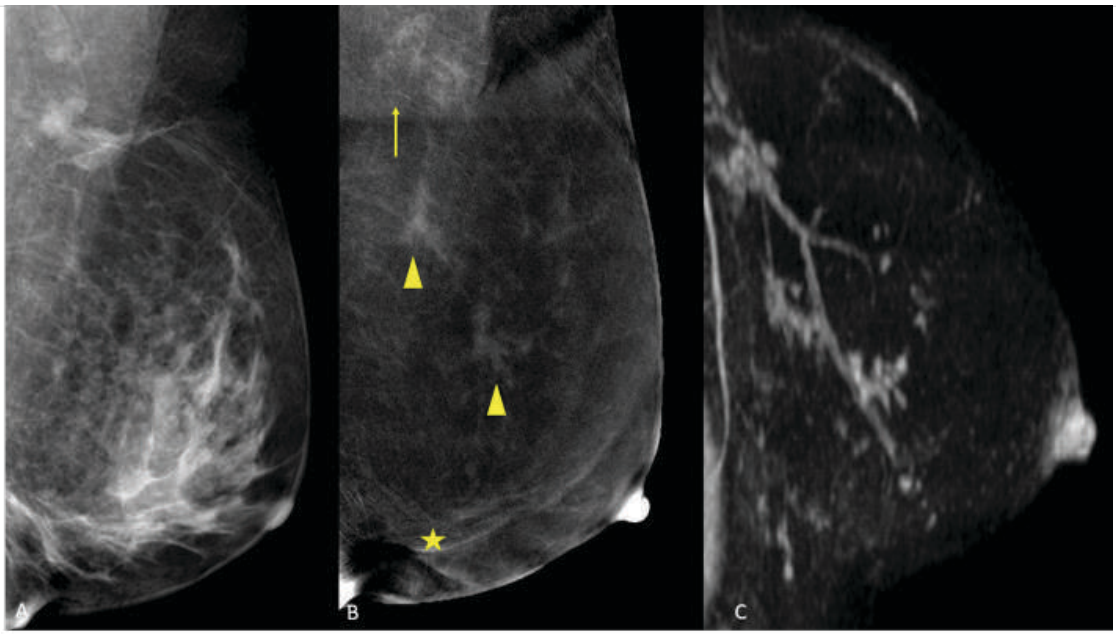


Figura 3. Paciente de 40 anos, com queixa palpável na região retroareolar da mama direita. Imagens nas incidências médio-lateral oblíqua direita (A-C). Mamografia digital com marcador cutâneo sobre a queixa palpável referida pela paciente (cabeça de seta – A). CESM evidenciando nódulo com realce pós-contraste no local referido como palpável (cabeça de seta), bem como outro nódulo, mais posterior, que não foi detectado pelo exame físico (seta) (B). Ressonância magnética de mamas evidenciando os mesmos achados da CESM (C). Os dois nódulos foram submetidos a core biopsy, com resultados de carcinoma ductal invasivo

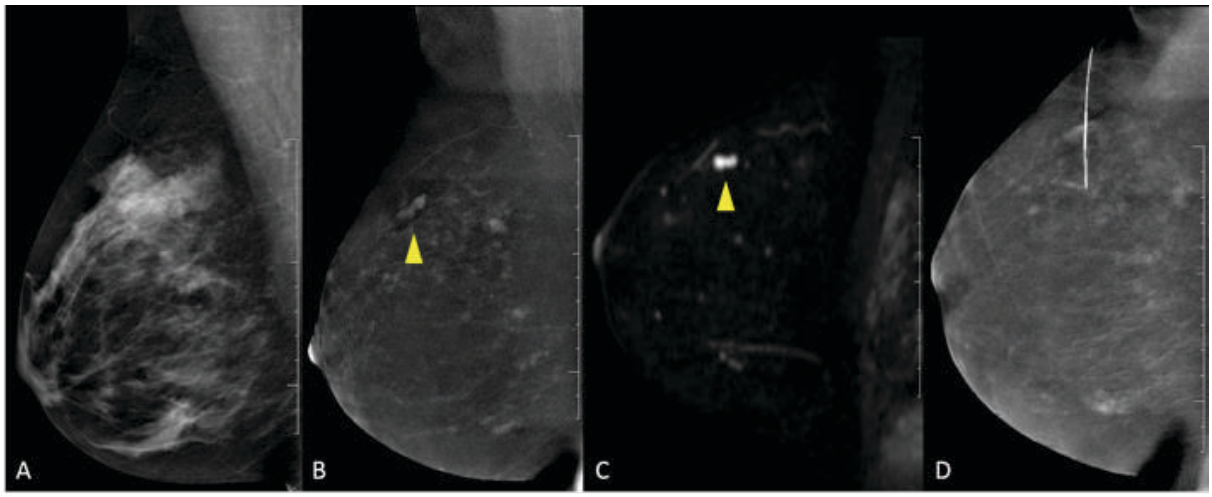


Figura 4. Paciente de 41 anos, com suspeita clínica de Síndrome de Cowden. Imagens da mama direita na incidência MLO (A-D). Mamografia digital (A) evidencia parênquima heterogeneamente denso, sem achados significativos. CESM (B) evidencia nódulo ovalado, lobulado, localizado na união de quadrantes superiores (cabeça de seta em B e C), idêntico ao achado de RM de mamas (C). Foi realizado agulhamento do nódulo guiado por CESM. Resultado anatomopatológico: atipia epitelial plana.

parênquima mamário pode ocultar tumores, principalmente em mamas extremamente densas e heterogeneamente densas, dificultando sua detecção pelo radiologista. Este artefato de sobreposição de imagens já é bem reconhecido por aumentar as taxas de falso-positivos e reconvocação, bem como reduzir a sensibilidade da mamografia de rastreio[3,4]. Assim, visando a redução destes artefatos de sobreposição e de obscurecimento de pequenos nódulos, foi desenvolvida uma nova tecnologia derivada da mamografia digital denominada tomossíntese.

Na tomossíntese, o tubo de raios-x move-se sobre a mama em um movimento em arco, variando de 15° a 50°, dependendo do fabricante, possibilitando a aquisição de múltiplas imagens que, após reconstrução com algoritmo específico, permitem ao radiologista a visualização de toda a mama em finas camadas paralelas, tipicamente com 1 mm de espessura (Figura 5). As imagens de tomossíntese são adquiridas nas mesmas incidências convencionais mamográficas, o que permite compará-las com a mamografia[5,28-31].

A possibilidade de avaliar a mama em finas camadas elimina o artefato de sobreposição, permitindo que pequenos tumores sejam mais perceptíveis ao radiologista (Figura 6) e, com isso, haja aumento de sensibilidade; permite melhor caracterização da morfologia dos nódulos, otimizando o discernimento entre lesões malignas e benignas (Figura 7), aumentando a especificidade; permite também a caracterização de achados falso-positivos, como a sobreposição de partes de parênquima normal que podem formar imagens que mimetizam achados anormais (Figura 8)[28-34]. Neste contexto, a tomossíntese possui o potencial de superar as limitações da mamografia digital.

Os avanços tecnológicos nos permitiram evoluir da mamografia analógica para a mamografia digital, que nos possibilitou uma revolução diagnóstica com o advento da mamografia espectral com contraste e da tomossíntese. Notadamente, essas tecnologias possuem algumas limitações, tais como custo maior em relação à ma-

mografia digital, maior tempo de leitura de imagens na tomossíntese e possibilidade de reações alérgicas na mamografia contrastada, porém com incremento de sensibilidade, especificidade e acurácia diagnóstica.

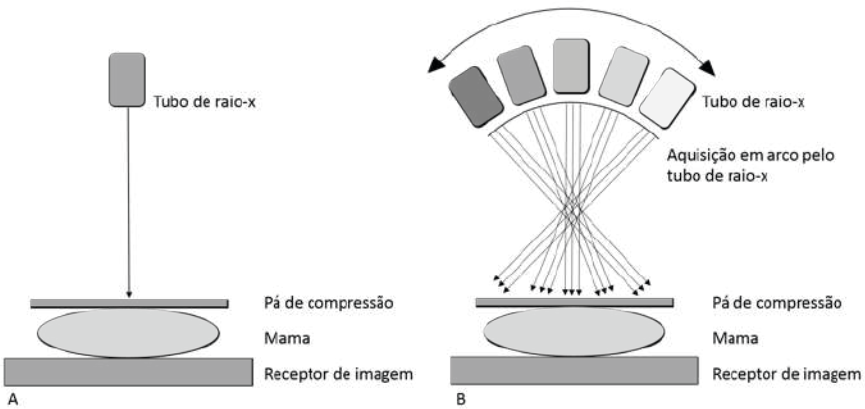


Figura 5. Aquisição de imagens mamográficas. Na mamografia digital (A), o tubo de raio-x permanece parado. Os feixes de raio-x atravessam a mama comprimida e alcançam o receptor de imagens, produzindo imagens projetadas da mama em duas dimensões. Na tomossíntese (B), o tubo de raio-x faz um movimento em arco, disparando os feixes de raio-x, produzindo uma série de imagens que são subsequentemente reformatadas para produzir imagens em três dimensões (adaptado de Rafferty, 2007).

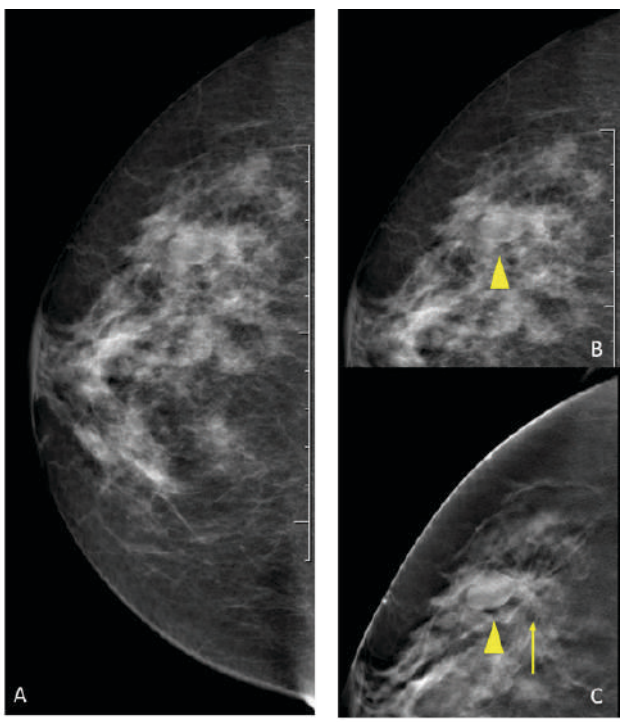


Figura 6. Paciente de 43 anos, assintomática. Mamografia de rastreamento na incidência crânio-caudal direita (A) evidencia possível nódulo no quadrante superior lateral (cabeça de seta) (B). Tomossíntese evidencia nódulo ovalado, isodenso e circunscrito (cabeça de seta), com achado incidental de nódulo irregular, isodenso, espiculado adjacente (seta). Resultado anatomopatológico: carcinoma ductal invasivo.

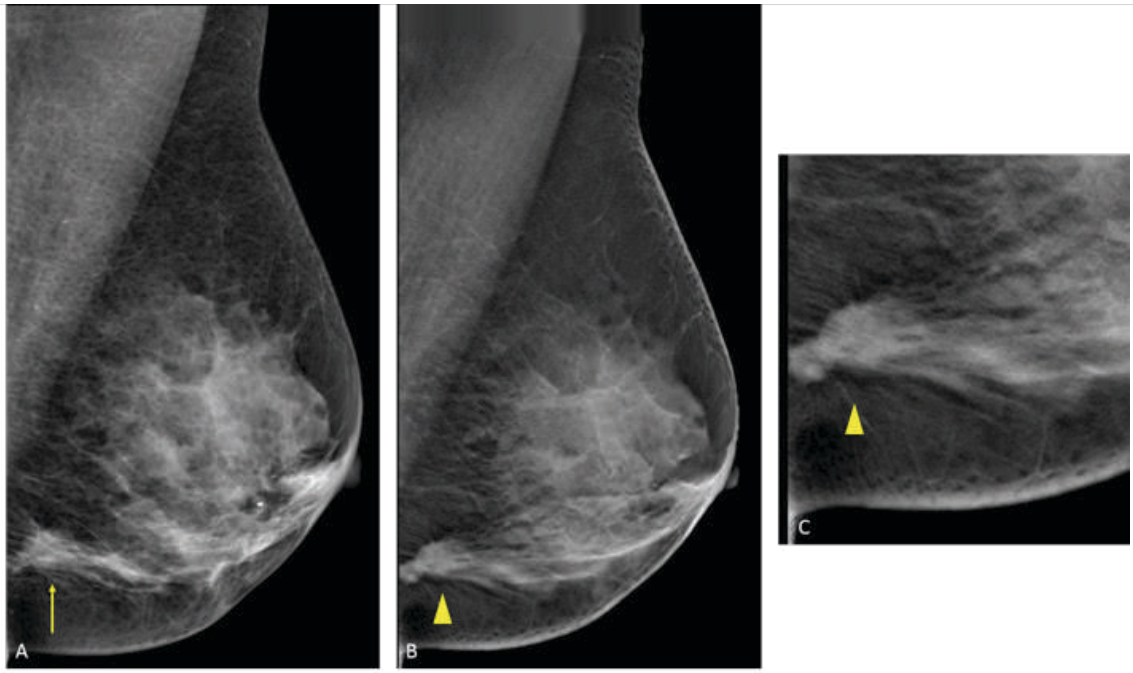


Figura 7. Paciente de 50 anos, com volumosa lesão espiculada na mama direita (imagens não mostradas). Mamografia contralateral (A) evidencia assimetria focal na união de quadrantes inferiores (seta), que foi melhor caracterizada na tomossíntese (B e C) como nódulo irregular, isodenso e espiculado (cabeça de seta). Classificação do achado: BI-RADS® 5. Resultado anatomopatológico carcinoma ductal invasivo

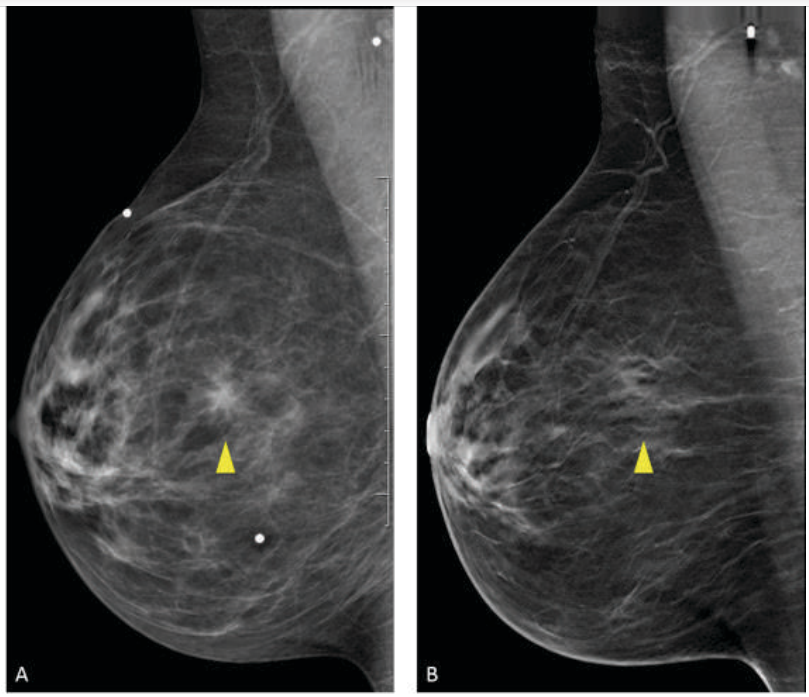


Figura 8. Paciente de 45 anos com queixas palpáveis na mama direita. Mamografia na incidência médio-lateral oblíqua direita (A) evidencia assimetria focal na região central (cabeça de seta), a qual sofre atenuação na tomossíntese (B), caracterizando um achado falso-positivo por artefato de sobreposição de imagens.

Referências Bibliográficas

1. Tabár L1, Vitak B, Chen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. Cancer. 2001 May 1;91(9):1724-31.
2. Kolb TM1, Lichy J, Newhouse JH. 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 evaluations. Radiology. 2002 Oct;225(1):165-75.
3. Rafferty EA. Digital mammography: novel applications. Radiol Clin North Am. 2007 Sep;45(5):831-43, vii.
4. Lewin JM, Niklason L. Advanced applications of digital mammography: tomosynthesis and contrast-enhanced digital mammography. Semin Roentgenol. 2007 Oct;42(4):243-52.
5. Yaffe MJ1, Mainprize JG, Jong RA. Technical developments in mammography. Health Phys. 2008 Nov;95(5):599-611. doi: 10.1097/01.HP.0000327648.42431.75.
6. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, Conant EF, Fajardo LL, Bassett L, D'Orsi C, Jong R, Rebner M; Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) Investigators Group. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. N Engl J Med. 2005 Oct 27;353(17):1773-83.
7. Bloomquist AK1, Yaffe MJ, Pisano ED, Hendrick RE, Mawdsley GE, Bright S, Shen SZ, Mahesh M, Nickoloff EL, Fleischman RC, Williams MB, Maidment AD, Beideck DJ, Och J, Seibert JA. Quality control for digital mammography in the ACRIN DMIST trial: part I. Med Phys. 2006 Mar;33(3):719-36.
8. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis--correlation in invasive breast carcinoma. N Engl J Med. 1991 Jan 3;324(1):1-8.
9. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, Schild HH. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? Radiology. 1999 Apr;211(1):101-10.
10. Yabuuchi H, Matsuo Y, Okafuji T, Kamitani T, Soeda H, Setoguchi T, Sakai S, Hatakenaka M, Kubo M, Sadanaga N, Yamamoto H, Honda H. Enhanced mass on contrast-enhanced breast MR imaging: Lesion characterization using combination of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR images. J Magn Reson Imaging. 2008 Nov;28(5):1157-65. doi: 10.1002/jmri.21570.
11. Morris EA, Comstock CE, Lee CH, et al. ACR BI-RADS® Magnetic Resonance Imaging. In: ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology; 2013.
12. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR manual on contrast media: version 10.2. American College of Radiology Web site. https://www.acr.org/~/media/37D84428BF1D4E1B9A3A2918DA9E27A3.pdf Publicado em 2016. Acessado em 29 de maio de 2017.
13. Hagay C, Cherel PJ, de Maulmont CE, et al. Contrast-enhanced CT: value for diagnosing local breast cancer recurrence after conservative treatment. Radiology 1996;200:631–8.
14. Chang CH, Nesbit DE, Fisher DR, et al. Computed tomographic mammography using a conventional body scanner. AJR Am J Roentgenol 1982;138:553–8.
15. Harms SE, Flamig DP. MR imaging of the breast. J Magn Reson Imaging 1993;3:277–83.
16. Heywang SH, Wolf A, Pruss E, et al. MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations. Radiology 1989;171:95–103.
17. Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. Radiology 2001;220:13–30.
18. Dromain C, Balleyguier C, Adler G, Garbay JR, Delaloge S. Contrast-enhanced digital mammography. Eur J Radiol. 2009 Jan;69(1):34-42. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.07.035. Epub 2008 Sep 13.
19. Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, Engelken F, Krohn M, Singh JM, et al. Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size. European radiology. 2014;24(1):256-64.
20. Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, et al. Contrast-enhanced spectral mammography: does mammography provide additional clinical benefits or can some radiation exposure be avoided? Breast Cancer Res Treat 2014; 146:371–381
21. Badr S, Laurent N, Regis C, Boulanger L, Lemaille S, Poncelet E. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography in routine clinical practice in 2013. Diagn Interv Imaging 2014; 95:245–258;
22. Łuczy□ska E, Heinze-Paluchowska S, Hendrick E, et al. Comparison between breast MRI and contrast-enhanced spectral mammography. Med Sci Monit 2015; 21:1358–1367;
23. Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, et al. Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. Radiology 2013; 266:743–751;
24. Dromain C, Thibault F, Muller S, et al. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results. Eur Radiol 2011; 21:565–574;
25. Fallenberg EM, Schmitzberger FF, Amer H, Ingold-Heppner B, Balleyguier C, Diekmann F, Engelken F, Mann RM, Renz DM, Bick U, Hamm B, Dromain C4 Contrast-enhanced spectral mammography vs. mam-

mography and MRI - clinical performance in a multi-reader evaluation. Eur Radiol. 2016 Nov 28. [Epub ahead of print].
26. Dromain C, Balleyguier C, Muller S, Mathieu MC, Rochard F, Opolon P, Sigal R. Evaluation of tumor angiogenesis of breast carcinoma using contrast-enhanced digital mammography. AJR Am J Roentgenol. 2006 Nov;187(5):W528-37.
27. Patel BK, Gray RJ, Pockaj BA. Potential Cost Savings of Contrast-Enhanced Digital Mammography. AJR Am J Roentgenol. 2017 Apr 5:1-7. doi: 10.2214/AJR.16.17239. [Epub ahead of print]
28. Niklason LT, Christian BT, Niklason LE, et al. Digital tomosynthesis in breast imaging. Radiology 1997; 205:399–406.
29. Niklason LE, Kopans DB, Hamberg LM. Digital breast imaging: tomosynthesis and digital subtraction mammography. Breast Dis 1998;10:151–64.
30. Wu T, Moore RH, Rafferty EA, et al. A comparison of reconstruction algorithms for breast tomosynthesis. Med Phys 2004;31:2636–47
31. Dobbins 3rd JT. Tomosynthesis imaging: at a translational crossroads. Med Phys 2009 Jun;36(6):1956e67. PubMed PMID: 19610284.
32. Helvie MA. Digital mammography imaging: breast tomosynthesis and advanced applications. Radiol Clin North Am. 2010 Sep;48(5):917-29. doi: 10.1016/j.rcl.2010.06.009.
33. Poplack SP, Tosteson TD, Kogel CA, Nagy HM. Digital breast tomosynthesis: initial experience in 98 women with abnormal digital screening mammography. AJR Am J Roentgenol. 2007 Sep;189(3):616-23.
34. Gur D1, Abrams GS, Chough DM, Ganott MA, Hakim CM, Perrin RL, Rathfon GY, Sumkin JH, Zuley ML, Bandos AI. Digital breast tomosynthesis: observer performance study. AJR Am J Roentgenol. 2009 Aug;193(2):586-91. doi: 10.2214/AJR.08.2031.

Capítulo 4

4.5 Risco Aumentado para Câncer de Mama

Henrique C. R. Galvão

Cristiano de Pádua Souza

Rodrigo Augusto Depieri Micheli

Na realidade do sistema de saúde brasileiro, de escassez de recursos crônica, a seleção de um subgrupo populacional de maior risco para utilização de tecnologias, mesmo dispendiosas, que se traduzam em maior taxa de detecção precoce, redução dos custos de tratamento e, em última análise, redução de mortalidade, é um dos grandes objetivos da medicina preventiva. Sob esta óptica, o uso racional de tecnologias de saúde para o rastreamento de câncer de mama (CM) em uma população estrita poderia ser revertido em economia de custos e maior benefício clínico para pacientes[1].

A procura por fatores que influenciem o desenvolvimento de CM e que, desta forma, possam ser utilizados como variáveis para alocação de indivíduos em diferentes subgrupos de risco, mantém-se como um desafio para clínicos e epidemiologistas. Diversas variáveis têm sua presença significativamente relacionada a indivíduos afetados. Este é o caso de fatores sociodemográficos, hormonais e de história reprodutiva. Todavia, a maioria destes fatores, ou têm pequena magnitude de influência na predição de risco, ou são observados em uma quantidade tão grande de afetados, que tornam impossível uma adequada separação de indivíduos em subgrupos de risco.

Idade avançada (ou o avançar da idade), é o principal fator isolado associado ao risco de CM. A expectativa de exposição a eventuais substâncias e/ou situações carcinogênicas ao longo da vida, somada ao aumento cumulativo do número de divisões celulares às quais o epitélio mamário se submete (com risco intrínseco de mutações ocorrerem ao acaso em oncogenes e genes supressores tumorais), justificaria este aumento de risco[2].

A influência dos estrogênios no desenvolvimento do CM é óbvia na observação do maior número casos de CM no gênero feminino quando comparado ao gênero masculino. Evidências não tão diretas, mas também claras, são vistas nos estudos epi-

demiológicos da história gineco-obstétrica. Devido a um maior período de exposição hormonal, menarca precoce e menopausa em idade avançada dobram o risco (risco relativo - RR de 2) quando os extremos de idade nestas variáveis são comparados. Da mesma forma, o aumento da probabilidade de CM ocorre por utilização de hormônios exógenos, na terapia de reposição hormonal pós-menopausa[3] e em múltiplos ciclos para indução de ovulação[4]. A alta dosagem de estradiol circulante (e de outros hormônios sexuais), por si só, constitui importante fator de risco, porém, devido a dificuldades de reprodutibilidade dos estudos, ainda são necessários maiores ajustes para considerar esta variável nos cálculos de risco[5, 6].

Mulheres com primeira gestação a termo em idade tardia (após os 30 anos), ou nuliparidade, ou ainda curto período de lactação, apresentam risco aumentado, não só pela maior exposição hormonal direta, como também por terem alterada a diferenciação completa das unidades ducto-lobulares terminais das mamas[7].

Apesar de ancestralidade caucasiana ser um fator de risco, aspectos socioeconômicos podem atuar como confundidores nestes estudos[8]. Em relação a fatores ambientais e estilo de vida, obesidade (índice de massa corporal $\geq 30 Kg/m^2$) e ganho de peso na peri-menopausa relacionam-se aumento no risco CM na pós-menopausa. Consumo de álcool aumenta as chances de CM de modo progressivo (dose-resposta), não havendo limites recomendados para seu uso "seguro". Sedentarismo provavelmente está associado a aumento do risco de CM pós-menopausa[9]. Mulheres submetidas a radioterapia torácica para tratamento de linfoma de Hodgkin antes dos 30 anos compõem um grupo de alto risco à parte, com valores de RR de 55,5[10].

Densidade mamária à mamografia, que é relacionada à proporção de tecido fibroepitelial vista na mama, é usada como fator de segregação em grupos de risco apenas em mulheres após os 40 anos. Várias classificações já foram propostas para estratificação a densidade mamária, sendo a classificação de BI-RADS a comumente utilizada. Estima-se que alta densidade à mamografia leve a um RR de 4, comparadas a mulheres com baixa densidade mamária. Este risco não se deve exclusivamente à maior dificuldade de detecção de neoplasia porventura já presente na mama, mas representa uma tendência intrínseca do tecido mamário[11, 12].

Lesões benignas proliferativas com atipias (hiperplasia ductal atípica, hiperplasia lobular atípica, carcinoma lobular in situ) detectas em biópsia de mama trazem consigo um RR de 3,7 a 5,3, quando comparadas a mulheres assintomáticas, sem imagem suspeita e, desta forma, não submetidas a biópsia[13].

A partir da década de 1990, a descoberta de genes que, quando mutados, levam a síndromes de predisposição um RR de CM maior que 4, tornou mais clara e prática a definição de condutas para este grupo de alto risco (maiores detalhes serão abordados no capítulo 4.6, relacionado ao câncer de mama hereditário). Até então, o grupo de mulheres com história familiar de CM tinha o risco empírico calculado de acordo com o número de familiares afetadas, a idade destes diagnósticos e o grau de parentesco em relação à consulente. Todavia, o esclarecimento molecular de CM padrões de herança bem definidos é obtido em apenas 10% a 30% das famílias. Nos outros 70% a 90% dos casos, a agregação de casos pode se justificar por síndromes mendelianas ainda não descritas, influência de múltiplas variantes gênicas de baixa/moderada penetrância, exposição ambiental a fatores compartilhada não conhecidos e também pelo acaso, uma vez que a prevalência CM não é tão rara na população feminina acima de 50 anos.

Deste modo, ainda que estejamos vivenciando a descoberta de novos genes de predisposição ao câncer de mama, uma parcela significativa de mulheres enquadra-se no grupo de alto risco, mesmo quando têm resultado negativo para os testes de mutação germinativa nestes principais genes. Na prática, em um contexto de história familiar significativa, com mulheres afetadas com CM, nas quais não foram detectadas mutações em *BRCA1, BRCA2 e TP53*(dentre outros menos prevalentes, vide capítulo 4.6) ainda deve haver uma preocupação quanto ao risco de CM naquelas não afetadas, e esta avaliação depende da análise do heredograma (tanto do lado materno, quanto do lado paterno), bem como dos demais fatores de risco citados até aqui.

Modelos de Estimativa de Risco

Muitos destes fatores mencionados servem de base para a criação de ferramentas digitais capazes de medir o risco de CM. A consideração do tempo futuro, usado como denominador nestas estimativas, é parte fundamental da análise. A própria ideia de utilidade da predição para induzir modificação de hábitos de vida e estimular aderência a protocolos de rastreamento depende da noção do tempo de vida expectado. Pode-se comparar a chance pontual de CM relacionando-se grupos com ou sem um fator de exposição, como mostrado nos valores de RR citados neste capítulo. Pode-se também utilizar estimativa para os próximos 5 anos, 10 anos, ou ainda para risco ao longo da vida a partir da idade atual da paciente (risco cumulativo vital). De forma simplificada, a Tabela 1 mostra os grupos de risco, de acordo com período de vida a ser estimado.

Dentre as inúmeras ferramentas disponíveis, o clínico deve ter em mente a praticidade e a finalidade para suas demandas. Algumas delas são mais úteis no caso de ausência de história familiar significativa (Gail, por exemplo); já outras, podem subestimar o risco, na tentativa de simplificação do cálculo (tabelas de risco Myriad, p. ex.); enquanto algumas, devido à abrangência, requerem trabalho dispendioso para preenchimento (BOADICEA, p. ex.). Para a prática de consultório de atenção primária, tendo em vista a triagem de potenciais pacientes para encaminhamento para clínicas de alto risco / aconselhamento genético, consideramos a utilização do modelo de Tyrer-Cuzick (IBIS) como um preditor eficiente. Lembrando, todavia, que as estimativas são validadas para população caucasiana, com prevalência de CM superior à da população brasileira[14]. Cabe também ressaltar que a utilização destas tecnologias é complementar, e que o ponto fundamental reside em uma anamnese abrangente, que inclua coleta detalhada de dados de história pessoal e familiar com confecção de heredograma[15]. Além do cálculo do risco de CM, algumas destas ferramentas avaliam também a probabilidade de determinada paciente (e de sua família) ser portadora de mutação nos genes *BRCA1 e BRCA2*. A estimativa a priori de um indivíduo ser portador de mutação germinativa em genes de predisposição hereditária é essencial para se decidir se um teste deve ser solicitado ou não. O valor preditivo positivo acima de 10% representa um limite razoável para uma indicação bem fundamentada.

Condutas em Pacientes de Alto Risco

A inclusão de pacientes em um grupo de alto risco tem por objetivo a indicação de protocolo mais estrito de seguimento e proposição de estratégias de redução deste risco. As orientações incluem: mudanças de hábitos de vida, métodos de

imagem específicos de rastreamento, utilização profilática de medicamentos e cirurgia redutora de risco.

Mudanças de hábito de vida – recomenda-se para todas as mulheres, independentemente do grupo de risco, as seguintes atitudes: manter peso adequado para a altura (IMC entre 18,5 e 24,9Kg/m^2), realizar atividade física regular, alimentar-se de forma saudável (evitando alimentos de com alto teor de ácidos graxos saturados, alto valor calórico e bebidas com açúcar, priorizando alimentos ricos em fibras), limitar a ingestão de álcool (preferencialmente, abolir a ingestão de álcool) e amamentar os filhos por no mínimo seis meses[9].

Rastreamento por métodos de imagem com mamografia em mulheres em alto risco deve ser iniciado 10 anos antes da idade mais precoce de diagnóstico de CM na família, mas não antes dos 30 anos de idade[15]. Suplementação com ressonância nuclear magnética (RNM) das mamas anualmente é recomendada para as mulheres em alto risco. Porém, limite de risco cumulativo vital (RCV) para inclusão no grupo de alto risco varia conforme o guideline consultado[16, 17]. Em nosso serviço, consideramos RCV≥20% para indicação de rastreamento com RNM complementar[18].

O bloqueio da ação estrogênica para prevenção do CM fundamenta a busca por medicamentos de quimioprofilaxia. Atualmente, os moduladores seletivos de receptor estrgênico tamoxifeno e raloxifeno, bem como os inibidores de aromatase anastrozol e exemestano apresentam evidências de reduzir em aproximadamente 50% o risco de CM em grupos seletos de mulheres[19-22]. Todavia, a baixa adesão à utilização diária do medicamento, bem como a gravidade dos efeitos colaterais descritos (cataratas, eventos tromboembólicos, carcinoma de endométrio), e a possibilidade de interações medicamentosas com drogas comuns, dificultam a disseminação deste método.

Cirurgia redutora de risco é indicada para populações estritas de mulheres de alto risco, e requerem abordagem

Tabela 1 – Classificação de risco de câncer de mama em diversos parâmetros temporais

Classificação	***Risco relativo****	***Risco em 10 anos*****	***Risco cumulativo vital (EUA) ******	***Risco cumulativo vital (Reino Unido)******
Risco habitual	<2	<3%	≤15%	≤17%
Risco moderado	2-4	3% - 8%	15,1% - 19,9%	17,1% - 29,9%
Alto risco	>4	>8%	≥ 20%	≥ 30%

*Pareado por idade[23], **aos 40 anos, pelo modelo de *Tyrer-Cuzick*[24], *** a partir dos 20 anos[16, 17].

de grupo multidisciplinar bem integrado. Mais detalhes serão discutidos no capítulo 4.6, relacionado ao câncer de mama hereditário.

Referências Bibliográficas

1. Pharoah PD, Antoniou A, Bobrow M, Zimmern RL, Easton DF, Ponder BA. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. Nat Genet. 2002;31(1):33-6.
2. Tomasetti C, Li L, Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. Science. 2017;355(6331):1330-4.
3. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. N Engl J Med. 2009;360(6):573-87.
4. Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS, Westhoff CL, Niwa S, Ruggieri D, et al. Long-term relationship of ovulation-stimulating drugs to breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014;23(4):584-93.
5. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. N Engl J Med. 2001;344(4):276-85.
6. Endogenous H, Breast Cancer Collaborative G, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. Lancet Oncol. 2013;14(10):1009-19.
7. Figueroa JD, Pfeiffer RM, Patel DA, Linville L, Brinton LA, Gierach GL, et al. Terminal duct lobular unit involution of the normal breast: implications for breast cancer etiology. J Natl Cancer Inst. 2014;106(10).
8. Centers for Disease C, Prevention. Vital signs: racial disparities in breast cancer severity--United States, 2005-2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012;61(45):922-6.
9. Research. WCRFAIfC. Continuous Update Project Report: Diet Nutrition, Physical Activity and Breast Cancer. 2017 [cited 2017 04/07/2017]. Available from: wcrf.org/breast-cancer-2017.
10. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birch JM, Bogue MK, Diller L, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. J Clin Oncol. 2003;21(23):4386-94.
11. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(6):1159-69.
12. Barlow WE, White E, Ballard-Barbash R, Vacek PM, Titus-Ernstoff L, Carney PA, et al. Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography. J Natl Cancer Inst. 2006;98(17):1204-14.
13. Menes TS, Rosenberg R, Balch S, Jaffer S, Kerlikowske K, Miglioretti DL. Upgrade of high-risk breast lesions detected on mammography in the Breast Cancer Surveillance Consortium. Am J Surg. 2014;207(1):24-31.
14. Bray F, Pineros M. Cancer patterns, trends and projections in Latin America and the Caribbean: a global context. Salud Publica Mex. 2016;58(2):104-17.
15. Daly MB, Pilarski R, Berry M, Buys SS, Farmer M, Friedman S, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(1):9-20.
16. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, Nathanson KL, Couch F, Garber JE, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. Nat Rev Clin Oncol. 2016;13(9):581-8.
17. Familial Breast Cancer: Classification and Care of People at Risk of Familial Breast Cancer and Management of Breast Cancer and Related Risks in People with a Family History of Breast Cancer. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Cardiff (UK)2013.
18. Michelli RAD, Viana DV, Brandão ACC, Palmero EI. Câncer de mama hereditário e rastreamento em população de alto risco. Rev Bras Mastol. 2013;23(2):52-8.
19 Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cacer Inst. 1998;90(18):1371-88.
20. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. Cancer Prev Res (Phila). 2010;3(6):696-706.
21. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. N Engl J Med. 2011;364(25):2381-91.
22. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2014;383(9922):1041-8.
23. Chagas C, Vieira R, MN S, Wajnberg M, Saraiva M, JRC S. Fatores de Risco. Abordagem do Risco de Câncer de Mama. In: Chagas C, Menke C, Vieira R, Boff R, editors. Tratado de Mastologia da SBM. 1. Rio de Janeiro: Revinter; 2011. p. 543-83.
24. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. Lancet. 2013;381(9880):1827-34.

Capítulo 4

4.6 Câncer de Mama Hereditário

Henrique de Campos Reis Galvão

Cristiano de Pádua Souza

Rodrigo Augusto Depieri Micheli

A observação de famílias com vários membros portadores de tipos específicos de neoplasias vem sendo descrita desde o século XIX[1]. Todavia, apenas a partir da década de 1990, síndromes de predisposição ao câncer de mama (CM) passaram a ter sua etiologia conhecida: mutações germinativas de alta penetrância em genes supressores tumorais (genes relacionados ao controle da divisão celular e correção de erros no código genético). Indivíduos portadores de variantes patogênicas nestes genes já apresentariam, desde o nascimento, e em todas as células de seu organismo, um distúrbio molecular que os tornariam mais propensos a desenvolver determinados tipos de tumor.

Recentemente, com o advento de novas técnicas de análise genômica de alto rendimento (exames *NGS – next generation sequencing*), múltiplas variantes genéticas hereditárias de menor penetrância vem sendo descritas como influentes na predisposição ao CM. Porém, a imensa maioria destes novos marcadores ainda requer validação no que concerne à parcela do aumento de risco relativo de CM a eles atribuída, bem como a quais outros tipos de neoplasia cada marcador se relaciona[2].

Conforme mencionado no capítulo anterior, a presença de história familiar positiva para CM influencia a estimativa de risco para determinada pessoa. Quanto maior o número de parentes afetados e mais precoce forem as idades ao diagnóstico, maior será a probabilidade de o indivíduo desenvolver CM. Uma parcela considerável destes indivíduos será portadora das mencionadas síndromes de predisposição hereditária ao câncer (SPHC).

Alguns dos aplicativos digitais disponíveis para cálculo de risco de desenvolvimento de CM oferecem, como ferramenta adicional, a possibilidade de se estimar a probabilidade de indivíduos serem portadores de tais síndromes (BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, PennII, entre outras). Este parâmetro é útil para indicação de um teste molecular preditivo. Todavia, a solicitação

do exame deve considerar aspectos mais abrangentes da história clínica, psicossocial, educacional, econômica e mesmo religiosa dos consulentes e de seus familiares, para a tomada de decisão responsável e compartilhada. Por isso, os guidelines especializados são unânimes em considerar fundamental a realização de aconselhamento genético pré-teste[3-7].

Síndromes de Predisposição

A SPHC mais frequentemente relacionada ao CM é vista em portadoras de mutação germinativa no gene *BRCA1* ou no gene *BRCA2*, sendo denominada Síndrome dos Cânceres de Mama e Ovário Hereditária (HBOC, na sigla em inglês). Estima-se que mutação em um destes genes esteja presente em 1:400 a 1:600 indivíduos[8,9]. *BRCA1* e *BRCA2* são genes supressores tumorais envolvidos no reparo de quebras de fita dupla de DNA por recombinação homóloga. Quando têm sua função prejudicada, ocorre acúmulo de erros no genoma, o que propicia a carcinogênese em determinados tecidos do organismo[10].

Mulheres portadoras de mutação em *BRCA1* apresentam risco cumulativo vital (RCV) de CM de 72%, RCV de carcinoma de ovário / tuba uterina / primário de peritônio de 44% e risco de CM contralateral de 40%. Há ainda relatos de risco aumentado de câncer de pâncreas, além de próstata e mama em homens. Portadoras de mutação em *BRCA2*, por sua vez, apresentam RCV de CM de 69%, de carcinoma de ovário / tubas uterinas / primário de peritônio de 17% e de CM contralateral de 26%. Portadores de mutação em *BRCA2* ainda apresentam risco aumentado para câncer de pâncreas, vias biliares, estômago, melanoma maligno, além de próstata e mama em homens. Cabe ressaltar que, mesmo com mutação presente, a estimativa de risco varia entre famílias que apresentem diferentes fenótipos, sendo maior naquela com mais casos de câncer já previamente diagnosticados[11].

No Brasil, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) define critérios mínimos para obrigatoriedade de cobertura do teste molecular para investigação de mutação em *BRCA1* e *BRCA2* pelos planos de saúde (vide tabela 1). São considerados os seguintes fatores relacionados à síndrome, para indicação para teste: múltiplos casos de CM na família, idade jovem ao diagnóstico, ausência de expressão de receptores de estrógeno, progesterona e HER2 no tumor (fenótipo "triplo negativo"), casos de carcinoma de ovário, próstata ou pâncreas, casos de CM em indivíduos do sexo masculino ou ainda ascendência judaica asquenazita[7]. O Sistema Único de Saúde, por sua vez, ainda não conta com programa de assistência aos pacientes com suspeita de SPHC, ficando a cargo de entidades filantrópicas e instituições de pesquisa a busca de financiamento para apoio a estas famílias.

Um segundo distúrbio de significativa relevância para nossa população é a Síndrome de Li-Fraumeni (SLF), causada por mutação germinativa no gene *TP53*. A presença de uma variante específica com prevalência estimada de 0,3% na população das regiões Sul e Sudeste do Brasil (mutação p.Arg337His no éxon 10 de *TP53*), é explicada por efeito fundador[12].

A proteína p53, expressa pelo gene *TP53*, tem múltiplas funções na manutenção da integridade do genoma, por meio de reparo do DNA, controle do ciclo celular, indução a senescência celular e apoptose[13]. A deficiência congênita de um dos alelos leva à predisposição a variados tipos de neoplasia, estando entre as mais frequentes o CM em idade jovem, os sarcomas de partes moles e os sarcomas ósseos, tumores de sistema nervoso central,

Tabela 1. Critérios clínicos mínimos para cobertura de teste molecular para os genes BRCA1 e BRCA2, conforme a ANS[7].

1. Cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama quando preenchido pelo menos um dos seguintes critérios.
a. Diagnóstico de câncer de mama em idade ≤ 35 anos.
b. Diagnóstico de câncer de mama em idade ≤ 50 anos e mais um dos seguintes critérios:
I. um segundo tumor primário da mama (*);
II. ≥ 1 familiar de 1º, 2º e 3º graus com câncer de mama e/ou ovário;
c. Diagnóstico de câncer de mama em idade ≤ 60 anos se câncer de mama triplo negativo (Receptor de estrogênio (RE), Receptor de progesterona (RP) e Receptor HER2 negativos);
d. Diagnóstico de câncer de mama em qualquer idade e mais um dos seguintes:
I. ≥ 1 familiar de 1º, 2º e 3º graus com câncer de mama feminino em idade ≤ 50 anos;
II. ≥ 1 familiar de 1º, 2º e 3º graus com câncer de mama masculino em qualquer idade;
III. ≥ 1 familiar de 1º, 2º e 3º graus com câncer de ovário em qualquer idade;
IV. ≥ 2 familiares de 1º, 2º e 3º graus do mesmo lado da família com câncer de mama em qualquer idade;
V. ≥ 2 familiares de 1º, 2º e 3º graus do mesmo lado da família com câncer de pâncreas ou próstata (escore de Gleason > 7) em qualquer idade.
(*) No caso de câncer de mama bilateral ou duas neoplasias primárias na mesma mama (comprovado por laudos anatomo-patológicos), cada um dos tumores deve ser considerado independentemente.
2. Cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de ovário (tumor epitelial) em qualquer idade e independente da história familiar.
3. Cobertura obrigatória para homens com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama em qualquer idade e independente da história familiar.
4. Cobertura obrigatória para pacientes com câncer de pâncreas e ≥ 2 familiares de 1º, 2º e 3º graus do mesmo lado da família com câncer de mama e/ou ovário e/ou pâncreas ou próstata (escore de Gleason ≥ 7) em qualquer idade.
5. Cobertura obrigatória para pacientes com câncer de próstata (escore de Gleason ≥ 7) e ≥ 2 familiares de 1º, 2º e 3º graus do mesmo lado da família com câncer de mama e/ou ovário e/ou pâncreas ou próstata (escore de Gleason ≥ 7) em qualquer idade.
6. Cobertura obrigatória para teste das 3 mutações fundadoras Ashkenazi nos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes de origem judaica Ashkenazi quando preenchido pelo menos um dos seguintes critérios:
a. câncer de mama em qualquer idade e independente da história familiar;
b. câncer de ovário em qualquer idade e independente da história familiar;
c. câncer de pâncreas em qualquer idade com ≥ 1 familiar de 1º, 2º e 3º graus com câncer de mama, ovário, pâncreas ou próstata (escore Gleason ≥ 7).
7. Cobertura obrigatória para pacientes maiores de 18 anos, diagnosticados ou não com câncer, independente do sexo, quando houver mutação deletéria em BRCA1 ou BRCA2 em familiar de 1º, 2º e 3º graus.
8. Cobertura obrigatória para indivíduos com câncer de mama, mas com estrutura familiar limitada (ausência de 2 familiares de 1º, 2º ou 3º graus do sexo feminino em uma das linhagens – materna ou paterna – que tenha vivido além dos 45 anos de idade).

carcinoma de suprarrenal, carcinoma de pulmão e transtornos hematológicas (leucemias, linfomas e síndromes mielodisplásicas).

O CM representa 30% dos tumores detectados em indivíduos com SLF e a mediana de idade ao diagnostico deste tumor é de 33 anos, na síndrome. O risco de CM contralateral chega a 31%[14]. Evidências de tendência ao desenvolvimento de segundo tumor primário em campo irradiado levam à sugestão de se evitar radioterapia nessas pacientes, quando possível, dando-se preferência para a realização de mastectomia total para tratamento de CM porventura detectados[15]. Em pacientes que tenham tido diagnóstico de câncer de mama com 35 anos de idade ou menos, independentemente da história familiar, é indicado teste para mutação germinativa em *TP53*, além da recomendação de teste para *BRCA1* e *BRCA2*[16, 17].

As pacientes afetadas por síndrome de Cowden, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome do câncer gástrico difuso hereditário também apresentam alto risco cumulativo vital de desenvolvimento de câncer de mama (variando entre 40% e 70%), e média de idade jovem ao diagnóstico (geralmente, na pré-menopausa)[18, 19, 20]. Os achados clínicos e os tipos de neoplasias descritos na história familiar guiarão a suspeita clínica e trilharão a sugestão de teste molecular específico (genes *PTEN, STK11 e CDH1*, respectivamente).

Mulheres com neurofibromatose tipo 1, uma síndrome hereditária relativamente comum (prevalência de 1:5000 indivíduos), apresentam RCV de 60% para CM. A maior diferença de incidência de CM em relação à população geral é observada entre os 30 e os 50 anos de idade. Após esta idade, o risco se aproxima daquele da média populacional. Desta forma, entre os 30 e os 50 anos, tais pacientes são consideradas grupo de alto risco[21].

A detecção de mutações nos genes *PALB2, CHEK2 e ATM* está associada a aumento no risco de CM, porém, em magnitude teoricamente menor que mutações nos outros genes mencionados até aqui. Desta forma, estas são consideradas mutações em genes de moderada penetrância. A tabela 2 mostra estudos recentes de avaliação de risco associados a estes e outros genes de provável moderada pene-

Tabela 2. Estimativa de risco de câncer de mama em caso de presença de mutação nos genes relacionados. RR - risco relativo; OR – odds ratio.

Gene	***RR (Tung, 2016)[22]***	***OR (Couch, 2017)[23]***
PALB2	5.3 (3.0-9.4)	7.46 (5.12-11.19)
ATM	2.8 (2.2-3.7)	2.78 (2.22-3.62)
CHEK2 (truncada)	3.0 (2.6-3.5)	2.26 (1.88-2.85)
CHEK2 (missense)	1.6 (1.4-1.8)	1.48 (1.31-1.67)
NBN	2.7 (1.9-3.7)	Sem associação
BARD1	Desconhecido	2.16 (1.31-3.63)
RAD51D	Desconhecido	3.07 (1.21-7.88)
MSH6	Não avaliado	1.93 (1.16-3.27)
BRIP1	Sem associação	1.63 (1.11-2.41)

trância[22,23]. Há ainda várias outras regiões do genoma em investigação como possíveis fatores de predisposição ao CM. Muitas destas regiões genômicas já estão presentes em testes comerciais disponíveis para a população. Na prática diária, recomenda-se cautela no aconselhamento pós-teste contendo estes resultados, considerando que os dados de anamnese com heredograma são capazes de fornecer informações mais úteis em termos de programação de seguimento[3].

Teste Genético

O diagnóstico das síndromes mencionadas acima é definido pela detecção de mutação nos respectivos genes a elas relacionados. Ao se aventar a hipótese de alguma das síndromes em particular, a investigação molecular do gene específico está indicada. Como exceções, temos as síndromes de Peutz-Jeghers e neurofibromatose tipo 1, cujo diagnóstico é clínico. Porém, mesmo nestas últimas, pode ser necessário o teste molecular, para identificação de familiares em risco ou para diagnóstico pré-natal / pré-implantacional. Cabe ressaltar que, para uma adequada avaliação de presença de mutações, o exame de sequenciamento de determinado gene deve ser complementado com análise de grandes rearranjos (geralmente teste por MLPA).

Quando a suspeita clínica está entre duas ou mais síndromes, ou quando os exames para as síndromes mais prevalentes (como HBOC, por exemplo) já resultaram negativos e a suspeita de SPHC permanece, a realização de painéis multigênicos se justifica[3]. O uso desta tecnologia vem ganhando cada vez mais espaço devido aos menores custos envolvidos em sua execução e à agilidade na obtenção dos resultados[2].

Devemos ter em mente, porém, que esta tecnologia apresenta limitações: nota-se que a sensibilidade do teste não é ótima, principalmente para grandes rearranjos gênicos e para regiões repetitivas do DNA genoma, podendo haver resultados falso-negativos. Além disso, quanto mais genes um painel se propõe a analisar, maior a chance de resultados com variantes de significado incerto, complicando, mais do esclarecendo, os argumentos para tomada de decisões clínicas. Por fim, para uma adequada interpretação, deve estar clara, no laudo destes painéis, qual a cobertura mínima das regiões analisadas (quantas vezes determinada região foi "lida" e qual porcentagem de cada gene foi sequenciada)[24].

Estratégias de Rastreamento e Redução de Risco

Durante o aconselhamento genético pós-teste de um exame positivo, os diversos cenários possíveis de rastreamento e opções de redução de risco são discutidos com o consulente. São estimadas as chances de incidência de novas neoplasias e reforçada a necessidade de informar os familiares que estão em risco. Vale a pena enfatizarmos, neste ponto, que o médico que deixa de alertar sobre a alta probabilidade de ocorrência de tumores nos familiares de seus pacientes pode ser responsabilizado pela perda de uma a chance de prevenção ou detecção precoce de câncer[25].

Cada uma das síndromes mencionadas apresenta risco aumentado para tipos específicos de tumores, e a orientação para rastreamento de cada tipo está fora do escopo deste capítulo. Em relação à investigação para CM, as recomendações envolvem mudanças de hábitos de vida, conforme discutido no capítulo anterior, aplicação de métodos mais estritos de rastreamento por imagem, utilização profilática de medicamentos e cirurgia redutora de risco.

De uma forma geral, para rastreamento de mulheres em alto risco, recomenda-se a realização de mamografia anual, iniciada 10 anos antes da idade mais precoce de diagnóstico de CM na família, mas não antes dos 30 anos de idade; além de complementação com ressonância nuclear magnética (RNM) das mamas anualmente. Porém, de forma mais direcionada, a idade sugerida para início da RNM anual é de 20 anos para portadoras de mutação em *TP53*, 25 anos para portadoras de mutação em *BRCA1, BRCA2* ou *STK11*, 30 anos para *PTEN, CDH1 ou PALB2*, e 40 anos para *ATM ou CHEK2*. Após os 75 anos de idade, o rastreamento deve ser individualizado[3,22]. Para as pacientes com neurofibromatose tipo 1, a recomendação é de mamografia e RNM anuais dos 30 aos 50 anos[21].

Quimioprevenção

Podemos definir quimioprevenção como o uso de agentes químicos naturais ou sintéticos capazes de inibir ou prevenir a progressão carcinogênica para carcinoma invasor em mulheres de alto risco para câncer de mama. Grandes estudos clínicos de adjuvância demonstraram que o uso tamoxifeno reduziu a incidência de câncer de mama contralateral. Este dado levantou a hipótese de que esta droga poderia reduzir a incidência de câncer de mama em mulheres de alto risco. Esta hipótese veio a ser confirmada em estudos posteriores com a demonstração de que o uso de moduladores seletivos do receptor de estrógeno (tamoxifeno e raloxifeno) reduziu o diagnóstico do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, principalmente CM receptor de estrógeno positivo, e com nenhum impacto na redução do fenótipo triplo negativo [26-29].

Entretanto, as evidências atuais são limitadas para o uso destes agentes em pacientes com HBOC. O uso do tamoxifeno reduziu em 58% o risco de câncer de mama contralateral para pacientes com mutação em *BRCA1* e em 37% para pacientes com mutação em BRCA2[30, 31]. Ainda não temos estudos mostrando o efeito do uso do tamoxifeno em pacientes com a mutação em *BRCA1/2* submetidas a salpingo-ooforectomia bilateral redutora de risco e nem estudos com avaliação do perfil de expressão do receptor de estrógeno do tumor destas pacientes.

Uma avaliação em pacientes saudáveis portadoras de mutação em *BRCA1/2* mostrou que o uso de tamoxifeno, quando comparado ao placebo, reduziu o risco de câncer de mama em 62% para mulheres saudáveis com mutação em *BRCA2*. No entanto, uma análise de 288 mulheres que desenvolveram câncer de mama neste estudo mostrou que este mesmo efeito não foi observado em pacientes com mutação em *BRCA1*. Este achado pode ser justificado pelo fato que 60% dos casos de câncer de mama em mulheres com mutação em *BRCA1* são de fenótipo triplo negativo. Contudo, o estudo apresenta limitações dado ao pequeno número de mulheres com mutação (n=19) avaliadas[32]. Apesar dos resultados conflitantes, a quimioprevenção com tamoxifeno ou raloxifeno torna-se uma estratégia atraente, principalmente em pacientes com mutação em *BRCA2*.

Uma estratégia em potencial para reduzir o risco de câncer de ovário em mulheres com alto risco genético, com desejo de evitar a salpingo-ooforetomia bilateral redutora de risco, é a quimioprevenção com contraceptivos orais. Tais medicamentos têm sido associados a um aumento moderado no risco de câncer de mama, que tende a diminuir progressivamente após a cessação do seu uso, e com a redução de 30% no risco de câncer de ovário[33, 34].

Com relação ao uso de contraceptivos orais por mulheres com mutação em *BRCA1/2*, um estudo caso controle demonstrou diminuição do risco de câncer de ovário em 45% para portadoras de mutação em *BRCA1* e em 60% para portadoras de mutação em *BRCA2*[35,36]. Além disso, este risco parece diminuir com o maior tempo de uso dos contraceptivos orais. Diversas metanálises discutiram o papel dos contraceptivos orais na redução do câncer de ovário. Uma delas avaliou pacientes portadoras de mutação em *BRCA1/2* com câncer de ovário e sem câncer de ovário (n=6315). Os autores concluíram que o uso de contraceptivos orais diminuiu o risco para câncer de ovário em 50% das pacientes com a mutação em *BRCA1/ 2*[35]. Outra metanálise, que incluiu um estudo de coorte e três estudos caso-controle, mostrou uma associação inversa entre câncer de ovário e uso de contraceptivo oral[36].

Estudos que discutiram os efeitos do uso de contraceptivos orais e o risco de câncer de mama entre portadoras de mutação em *BRCA1/2* mostraram dados divergentes. Em um estudo caso-controle, o uso de contraceptivos orais foi associado com um aumento modesto, porém significativo no risco de câncer de mama em mulheres portadoras de mutação em *BRCA1*, mas não entre portadoras de mutação em *BRCA2*[36]. Entre as portadoras da mutação em *BRCA1*, o risco foi maior para o uso do contraceptivo oral por mais de 5 anos e câncer de mama antes dos 40 anos de idade[37]. Em outro estudo caso-controle, o uso de contraceptivos orais por pelo menos 1 ano não foi associado ao risco de câncer de mama em mulheres portadoras da mutação em *BRCA1/2*[38]. No entanto, entre portadoras da mutação em *BRCA2*, o uso de contraceptivos orais por pelo menos 5 anos aumentou o risco de câncer de mama. Em outro estudo caso-controle, o uso de contraceptivos orais de baixa dose não foi associado com o risco de câncer de mama em portadoras de mutação em *BRCA1/2* [39, 40].

Diferenças metodológicas entre estudos de caso-controle limitam acomparação dos resultados e mostram dados conflitantes. Estas diferenças são baseadas nos critérios de inclusão das populações de cada estudo (p. ex.: portadores de mutação não *BRCA1/2* versus portadores de mutação sem diagnóstico de câncer), história familiar de câncer mama ou ovário, características demográficas da população estudada (nacionalidade, etnia, região geográfica, etc.), idade ao diagnóstico de câncer e duração do uso de contraceptivos orais.

Cirurgia Redutora de Risco

A opção de realização de mastectomia redutora de risco (MRR) é uma realidade factível, mas de indicação bastante criteriosa. Se, por um lado, a presença de mutação de alta penetrância (em *BRCA1, BRCA2, TP53 e PTEN*[3]) é fator quase que exclusivo para propor o procedimento, história familiar significativa e presença de lesão com atipia são situações motivadoras para pacientes engajadas na busca prevenção e alívio de sofrimento, mesmo quando os testes moleculares não revelam mutação. A redução no risco de CM obtida com o procedimento é da ordem de 95%[41]. Abordagem abrangente, com análise aprofundada e profissional das questões psicossociais intrínsecas, é mandatória ao se cogitar MRR.

Quanto às questões clínicas, exame físico e de imagem das mamas devem estar atualizados (realizados não mais do que 6 meses antes da cirurgia programada). O objetivo da cirurgia é a remoção da maior quantidade de tecido mamário possível. Todavia, preservação do complexo

areolopapilar pode ser almejado, às custas da preservação de tecido mamário subjacente. Nestas situações, alto índice de suspeição clínica deve ser mantido, no seguimento destas pacientes. A reconstrução mamária é desejável no mesmo tempo cirúrgico. Avaliação do status linfonodal não é necessária, a menos que seja detectada neoplasia na mama ressecada.

No planejamento da cirurgia, convém pontuar para a paciente que a sensibilidade das papilas reduz consideravelmente, e que o risco de complicações, como contratura capsular, infecção ou resultados cosméticos desfavoráveis, varia entre 10% a 70%[42].

Referências Bibliográficas

1. Krush, AJ. Contributions of Pierre Paul Broca to Cancer Genetics. Transactions of the Nebraska Academy of Sciences- Volume VII, 1979:125-129.
2. Axilbund JE. Panel Testing Is Not a Panacea. J Clin Oncol. 2016 May 1;34(13):1433-5.
3. Daly MB, Pilarski R, Berry M, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017. J Natl Compr Canc Netw. 2017 Jan;15(1):9-20.
4. U.S. Preventive Services Task Force. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: Recommendation Statement. Am Fam Physician. 2015 Jan 15;91(2)
5. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Familial Breast Cancer: Classification and Care of People at Risk of Familial Breast Cancer and Management of Breast Cancer and Related Risks in People with a Family History of Breast Cancer. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2013 Jun.
6. Scharl A, Thomssen C, Harbeck N. AGO Recommendations for Diagnosis and Treatment of Patients with Early and Metastatic Breast Cancer: Update 2012. Breast Care (Basel). 2012 Aug;7(4):322-35.
7. Agência Nacional de Saúde Suplementar (Brasil). Rol de procedimentos e eventos em saúde 2016 [recurso eletrônico] / Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rio de Janeiro: ANS, 2016.
8. Whittemore AS, Gong G, John EM, et al. Prevalence of BRCA1 mutation carriers among U.S. non-Hispanic Whites. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004;13(12):2078–2083.
9. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DEC, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. J Natl Cancer Inst. 2006;98(23):1694–1706.
10. Foulkes WD, Shuen AY. In brief: BRCA1 and BRCA2. J Pathol. 2013 Aug;230(4):347-9.
11. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416.
12. Pinto EM, Billerbeck AE, Villares MC, Domenice S, Mendonça BB, Latronico AC. Founder effect for the highly prevalent R337H mutation of tumor suppressor p53 in Brazilian patients with adrenocortical tumors. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2004 Oct;48(5):647-50.
13. Malkin D. Li-fraumeni syndrome. Genes Cancer. 2011 Apr;2(4):475-84.
14. Bouaoun L, Sonkin D, Ardin M, et al. TP53 Variations in Human Cancers: New Lessons from the IARC TP53 Database and Genomics Data. Hum Mutat. 2016 Sep;37(9):865-76.
15. Heymann S, Delaloge S, Rahal A, et al: Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. Radiat Oncol 5:104, 2010 27.
16. Lee DS, Yoon SY, Looi LM, et al. Comparable frequency of BRCA1, BRCA2 and TP53 germline mutations in a multi-ethnic Asian cohort suggests TP53 screening should be offered together with BRCA1/2 screening to early-onset breast cancer patients. Breast Cancer Res. 2012 Apr 16;14(2):R66.
17. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome from TP53 Mutation Carriers. J Clin Oncol. 2015 Jul 20;33(21):2345-52.
18. Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan M, et al. Cancer risk and genotype-phenotype correlations in PTEN hamartoma tumor syndrome. Fam Cancer. 2014 Mar;13(1):57-63.
19. van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. Am J Gastroenterol. 2010 Jun;105(6):1258-64.
20. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. J Med Genet. 2010 Jul;47(7):436-44.
21. Sharif S, Moran A, Huson SM, Iddenden R, Shenton A, Howard E, Evans DG. Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. J Med Genet. 2007 Aug;44(8):481-4.
22. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, Nathanson KL, Couch F, Garber JE, Offit K, Robson ME. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-

susceptibility mutations. Nat Rev Clin Oncol. 2016 Sep;13(9):581-8.
23. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. JAMA Oncol. 2017 Apr 13.
24. Matthijs G, Souche E, Alders M, Corveleyn A, Eck S, Feenstra I, Race V, Sistermans E, Sturm M, Weiss M, Yntema H, Bakker E, Scheffer H, Bauer P. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. Eur J Hum Genet. 2016 Oct;24(10):1515.
25. Colucci, C. Estado deve ser responsabilizado por perda de chance de cura de doente? Folha de São Paulo. 04 de abril de 2017. www1.folha.uol.com.br/colunas/ claudiacollucci/2017/04/1872370-estado-deve-ser-responsabilizado-por-perda-de-chance-de-cura-de-doente.shtml. [Acessado em 18/07/2017].
26. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. Jama. 1999;281(23):2189-97.
27. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. Lancet. 2013;381(9880):1827-34.
28. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. Jama. 2006;295(23):2727-41.
29. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. Cancer prevention research. 2010;3(6):696-706.
30. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, Offit K, Gershoni R, Daly M, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. International journal of cancer. 2006;118(9):2281-4.
31. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet. 2000;356(9245):1876-81.
32. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owes K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. Jama. 2001;286(18):2251-6.
33 Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian C, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Lancet. 2008;371(9609):303-14.
34. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet. 1996;347(9017):1713-27.
35. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. The Lancet Oncology. 2007;8(1):26-34.
36. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. The New England journal of medicine. 1998;339(7):424-8.
37.I odice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta- analysis. European journal of cancer. 2010;46(12):2275-84.
38. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. Journal of clinical oncology. 2013;31(33):4188-98.
39. Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT Ghadirian P, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Journal of the National Cancer Institute. 2002;94(23):1773-9.
40. Haile RW, Thomas DC, McGuire V, Felberg A, John EM, Milne RL, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. Cancer epidemiology, biomarkers and prevention. 2006;15(10):1863-70.
41. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, Evans GR, Narod SA, Isaacs C, Matloff E, Daly MB, Olopade OI, Weber BL. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol. 2004 Mar 15;22(6):1055-62.
42. Freitas Jr RF, Paulinelli RR, Lucena CEM, Rosa VDL. Prevenção primária. In: Chagas CR, Menke CH, Vieira RJS, Boff RA. Tratado de Mastologia da SBM – Volume 1. Rio de Janeiro: Revinter; 2011. pp. 502-505.

Capítulo 4

4.7 Controle de Qualidade em Rastreamento Mamográfico

René Aloisio da Costa Vieira

Audrey Tieko Tsunoda

Gustavo Zucca-Matthes

O rastreamento para o câncer de mama, por meio da mamografia, consiste na melhor metodologia de prevenção secundária para a população, como medida de intervenção da doença, promovendo a detecção precoce na fase assintomática, implicando na redução substancial da morbi-mortalidade causada pelo diagnóstico tardio. O estudo HIP (*Health Insurance Plan*) foi o primeiro a demonstrar uma diminuição da mortalidade do câncer de mama, demonstrando uma diminuição de 30% na mortalidade. Nas revisões da Cochrane de 2006, 2009 e 2015, a redução se mostrou em torno de 15%. Na última revisão, avaliando estudos de randomização adequada, observou-se ausência de redução na mortalidade, porém ao incluir estudos observacionais, observou-se uma redução na ordem de 35%, e ao agrupar todos os estudos esta ordem foi de 19%[1]. A maior probabilidade de redução da mortalidade por câncer de mama em vários países desenvolvidos pode ser atribuída aos programas de rastreamento e da evolução da terapêutica adjuvante [2, 3]. Estudos mais recentes vem questionar estes números, considerando que o mesmo é na ordem de 8%, porém tais estudos são provenientes de países desenvolvidos e muitos questionamentos ocorreram em relação a metodologia utilizada [4].

Observa-se que a alteração da mortalidade ocorre, principalmente, a partir dos 50 anos, sendo a idade limite 69 a 74 anos. Assim, para se obter a redução da mortalidade do câncer de mama, a mamografia deve ser realizada em larga escala, a nível populacional. A Sociedade Brasileira de Mastologia sugere a que a idade inicial seja a partir dos 40 anos[5], fato este também sugerido pela *American Cancer Society* até o ano de 2015[6], sendo que em 2016 esta sugestão passou para os 45 anos[7]. A *European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA)*[8], o *U.S. Preventive Services Task Force*[9] e o Ministério da Saúde do Brasil[10] sugerem que o mesmo deva ser realizado a partir dos 50 anos.

O rastreamento mamográfico é uma realidade na Europa. Visando adequação e controle de qualidade, a EUSOMA construiu um manual apontando vários aspectos qualitativos que devem ser levados em conta ao se realizar um rastreamento mamográfico. Este manual é dividido em 12 capítulos, discutindo-se aspectos epidemiológicos, radiológicos relacionadas ao físico e ao radiologista, aspectos multidisciplinares ligados ao cirurgião, ao patologista, a coleta de dados, monitoramento do programa e comunicação ao paciente, bem como a adequação, dimensionamento e hierarquia de unidades de mama (*Breast Units*), treinamento e certificação[11]. Nos Estados Unidos, temos o *National Accreditaion Program of Breast Centers (NAPBC*), acreditado pelo Colégio Americano dos Cirúrgiões, que visa reconhecer centros de mama, visando monitoramento e melhoria da qualidade[12].

Existem vários indicadores a serem utilizados no rastreamento mamográfico, no tratamento e pós-tratamento, fato que procuraremos apresentar e sintetizar os principais pontos a serem considerados, no modelo Europeu de rastreamento[8, 11]. Este modelo avalia mulheres assintomáticas, na faixa etária dos 50 aos 69 anos, de maneira bienal. Seguindo este manual, dentre outros, são condições qualitativas aceitáveis para o rastreamento:

- 70% das mulheres convidadas atendem ao rastreamento;
- 97% de imagens radiológicas aceitáveis;
- < 5% das mulheres necessitam de exames de imagem adicional para dúvidas frente a mamografia;
- < 7% de reconvocação no rastreamento inicial e < 5% nos rastreamentos subsequentes;
- > 70% de sensibilidade e > 75% especificidade da biópsia core;
- 90% de lesões impalpáveis excisadas com sucesso no primeiro procedimento;
- 90% das lesões diagnósticas impalpáveis devem ter peso menor de 30 gramas;
- 70% do diagnóstico dos tumores devem ocorrer por citologia ou biópsia core;
- 90% dos tumores devem ser invasivos, sendo que 50% devem ser ≤15 mm;
- o carcinoma ductal "in situ" deve representar até 15% dos casos;
- reduzido tempo entre os exames, sendo 15 dias uteis para o resultado da mamografia de rastreamento, 5 dias uteis no caso de sintomáticos, 15 dias uteis da decisão de operar à cirurgia;
- 30% de tumores de intervalo;
- A paciente deve ter a garantia de tratamento oncológico.

No Brasil

No Brasil, temos experiências isoladas relacionadas ao rastreamento mamográfico. Avaliando-se uma população de 4.037 mulheres da cidade de Porto Alegre, em que as pacientes foram separadas em sintomáticas e assintomáticas, observou-se 9 casos em 7.656 mulheres/ano, com adesão de 60% em um ano e 80% em dois anos[13]. Avaliando-se os anos perdidos de vida, observou-se significante elevação do risco na faixa dos 50 a 59 anos, com elevação importante na faixa dos 40 a 49 anos[14].

Experiência positiva ocorre em regional no interior Paulista[10,15,16]. No ano de 2003, iniciou-se programa de rastreamento mamográfico a mulheres na faixa etária dos 40 a 69 anos, de maneira bienal. Nos dois primeiros anos do projeto, avaliaram 17.964 mulheres, observando-se 76 casos diagnosticados, onde a taxa de estádio precoce elevou-se de 14,5% para

43,2%. Desta população 42,1% nunca haviam realizado o exame de mamografia prévio na vida[10]. O programa vem se estruturando gradativamente, valorizado a necessidade de começo-meio-fim para um programa de rastreamento[17]. Após anos do início do projeto, observou-se que a taxa de estádio precoce, em mulheres assintomáticas foi de 70,8%[16]. O mesmo programa procurou avaliar aspectos relacionados ao controle de qualidade no período de 2003 a 2010, fase de estruturação do programa de rastreamento, onde 257 casos foram diagnosticados em programa de rastreamento. Devido a fato da estruturação local, 71 mulheres eram sintomáticas. O estádio clínico precoce foi de 68,3% e 33,8% nas assintomáticas e sintomáticas, respectivamente. Na Tabela 1, observa-se os indicadores aceitáveis para o EUSOMA e os resultados observados. O autor relata a limitação do serviço, onde pacientes não presentes no rastreamento, e mulheres sintomáticas competem com os horários cirúrgicos de pacientes do rastreamento, visto ser um hospital aberto. Da mesma forma, a realização do rastreamento em mulheres na faixa dos 40 a 49 anos pode levar a diferenças nos resultados, visto densidade mamográfica diferente nesta faixa etária. Conclui-se ter observado uma adequação parcial dos processos de diagnóstico e tratamento[18, 19]. Outro resultado observado deste programa, refere-se a faixa etária, observando-se que o risco de detecção das mulheres na faixa etária dos 45 a 49 anos, foi semelhante ao das pacientes na faixa etária 60 a 69 anos, indicando o rastreamento poderia no mínimo se iniciar aos 45 anos[20], idade inferior ao proposto no modelo Europeu, porém adotado pela *American Cancer Society* desde 2015[7]. Concluiu-se que o uso de indicadores é fundamental para o aprimoramento dos processos internos relacionados a qualidade de qualquer programa de rastreamento.

Tabela 1. Resultados dos principais indicadores observados em pacientes assintomáticas diagnosticadas em programa de rastreamento. Adaptado de Tsunoda AT[18].

Indicador de qualidade	***Nível aceitável***	***Assintomáticas***
% de câncer invasivo detectado	90%	71.1%
% de cânceres com estádio II ou maior	< 30%	19.9%
% de cânceres invasivos < 15 mm	> 50%	48.4%
% de câncer invasivo com linfonodo N0	> 70%	72.5%
% lesões impalpáveis excisadas com sucesso	> 90%	> 95%
% pacientes que necessitam mais de um procedimento para exerese	10%	4.5%
% laudos com grau histológico	≥ 95%	90.4%
% intervalo entre biópsia e AP ≤ 10 du	≥ 80%	98.3%
1a avaliação e resultados dos exames	5 du	Média 27 du
Decisão de operar e data da cirurgia	15 du	Média 17.9 du
AP= anatomopatológico; du = dias úteis.		

Países em Desenvolvimento

O *Breast Health Global Initiative* (BHGI)[21] procurou categorizar os níveis de organização dos países, em relação ao câncer de mama, em que o nível básico estimula o autoexame da mama, o nível limitado possui ultrassonografia e mamografia diagnósticas, o nível aumentado possui mamografia diagnóstica com rastreamento mamário oportunístico e o nível máximo possui rastreamento mamário organizado populacional[21]. As limitações econômicas e logísticas, em muitos países em desenvolvimento, limitam o rastreamento mamográfico, visto a limitação de uma rede organizada que vise o diagnóstico precoce do câncer de mama, determinando elevado número de pacientes diagnosticadas em estádio elevado. Estudo realizado em nosso meio, comparou a sobrevida de população brasileira, tratada em hospital oncológico terciário, com população americana, observando sobrevida superior na americana, porém quando comparados os grupos por estadio clínico ao diagnóstico, a sobrevida foi semelhante, sugerindo que no Brasil um dos principais problemas constitui o elevado número de pacientes que chegam aos serviços em estádio avançado, limitando assim os resultados globais de sobrevida[22].

Em países em desenvolvimento faltam reais indicadores indiretos relacionados ao rastreamento e que possam avaliar progressivas melhoria do sistema de saúde. Revisão sistemática da literatura identificou-se potenciais indicadores relacionados ao rastreamento, sendo estes indicadores relacionados a epidemiologia, metodologia ou condição do diagnóstico, controle e sobrevida (Tabela 2). Os autores consideraram que apesar de apresentar e discutir o rastreamento sob uma visão global, os indicadores apresentados podem ser considerados em países ou locais onde o rastreamento mamográfico organizado ainda não é uma realidade[23].

Tabela 2. Indicadores relacionados ao câncer de mama em países em desenvolvimento. Adaptado de Vieira et al[23].

Fator	***Indicador***
Epidemiologia	Incidência do câncer de mama.
Diagnóstico	Metodologia de estratégia diagnóstica.
	Diretrizes Nacionais; faixa etária de rastreamento.
	Infraestrutura de mamógrafos; % de cobertura populacional
	% de realização de mamografia.
	Estruturação da rede com rodadas de rastreamento.
Qualidade	Forma de apresentação dos sintomas ao diagnóstico.
	Tempo até o diagnóstico.
	Percentagem de casos em estádio precoce (EC0, EC0+I, doença localizada).
Controle	Curvas de tendência/ dados temporais.
	Subpopulações vulneráveis.
	Comparação entre países.
Desfecho final	Relação mortalidade/Incidência.
	Sobrevida em função do estadiamento.

Referências Bibliográficas

1. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. The Cochrane database of systematic reviews. 2009(4):CD001877.
2. de Koning HJ. Mammographic screening: evidence from randomised controlled trials. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2003;14(8):1185-9.
3. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. The New England journal of medicine. 2005;353(17):1784-92.
4. Kopans DB. Arguments against mammography screening continue to be based on faulty science. The oncologist. 2014;19(2):107-12.
5. Vieira RAM, E.C.; Zucca-Matthes, A.G.; Mattos, J.S.C.; Haikel Jr.,R.L.; Bauab, S.P. Rastreamento mamográfico: começo-meio-fim. Rev Bras Mastol. 2010;20(2):92-7.
6. Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, Doroshenk M, Fedewa S, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American cancer society guidelines and current issues in cancer screening. CA: a cancer journal for clinicians. 2015;65(1):30-54.
7. Smith RA, Andrews K, Brooks D, DeSantis CE, Fedewa SA, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer screening in the United States, 2016: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. CA: a cancer journal for clinicians. 2016;66(2):95-114.
8. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2008;19(4):614-22.
9. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Annals of internal medicine. 2009;151(10):716-26, W-236.
10. Vieira RA, Lourenco TS, Mauad EC, Moreira Filho VG, Peres SV, Silva TB, et al. Barriers related to non-adherence in a mammography breast-screening program during the implementation period in the interior of Sao Paulo State, Brazil. Journal of epidemiology and global health. 2015;5(3):211-9.
11. Perry N, Broeders M, Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. France: European Breast Cancer Network (EBCN) Coorination Office. International Agency for Research on Cancer. ; 2006. 415 p.
12. Vieira RAC, Zucca-Mattes G, Uemura G. Breast Units: unidades de diagnóstico e tratamento do câncer de mama. Rev Bras Mastol. 2013;23(2):48-51.
13. Caleffi M, Ribeiro RA, Duarte Filho DL, Ashton-Prolla P, Bedin AJ, Jr., Skonieski GP, et al. A model to optimize public health care and downstage breast cancer in limited-resource populations in southern Brazil. (Porto Alegre Breast Health Intervention Cohort). BMC public health. 2009;9:83.
14. Gravena AA, Brischiliari SC, Gil LM, Lopes TC, Demitto Mde O, Agnolo CM, et al. Years of potential life lost due to breast and cervical cancer: a challenge for Brazilian public policy. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2014;15(23):10313-7.
15. Lourenco TS, Vieira RAC, Mauad EC, Silva TB, Costa AM, Peres SV. Barreiras relacionadas à adesão ao exame de mamografia em rastreamento mamográfico na DRS-5 do estado de São Paulo. Revbras mastologia. 2009;19(1):2-9.
16. Silva TB, Mauad EC, Carvalho AL, Jacobs LA, Shulman LN. Difficulties in implementing an organized screening program for breast cancer in Brazil with emphasis on diagnostic methods. Rural and remote health. 2013;13(2):2321.
17. Vieira RAC, Mauad EC, Matthes AGZ, Mattos JSC, Haikel Jr RL, Bauab SP. Rastreamento mamográfico: começo – meio – fim. Rev Bras Mastol. 2010;20(2):92-7.
18. Tsunoda AT. Estudo de indicadores de qualidade nas mulheres com câncer de mama detectado pelo programa de rastreamento mamográfico do Hospital de Câncer de Barretos. Faculdade de Medicina: Universiade de São Paulo; 2011.
19. Tsunoda AT, Nunes JS, Watanabe APHU, Santos-Junior LAS, Mauad EC, Brentani RR. Controle de qualidade em rastreamento mamográfico no Brasil: experiência do Hospital de Câncer de Barretos. Rev Bras Mastol. 2013;23(1):12-8.
20. De Castro Mattos JS, Mauad EC, Syrjanen K, Longatto-Filho A, Haikel RL, Da Costa Vieira RA, et al. The impact of breast cancer screening among younger women in the Barretos Region, Brazil. Anticancer research. 2013;33(6):2651-5.
21. Anderson BO, Shyyan R, Eniu A, Smith RA, Yip CH, Bese NS, et al. Breast cancer in limited-resource countries: an overview of the Breast Health Global Initiative 2005 guidelines. The breast journal. 2006;12 Suppl 1:S3-15.
22. Vieira RA, Uemura G, Zucca-Matthes G, Costa AM, Micheli RA, Oliveira CZ. Evaluating Breast Cancer Health System Between Countries: The Use of USA/SEER and Brazilian Women as a Cohort Sample. The breast journal. 2015;21(3):322-3.
23. da Costa Vieira RA, Biller G, Uemura G, Ruiz CA, Curado MP. Breast cancer screening in developing countries. Clinics (Sao Paulo, Brazil). 2017;72(4):244-53.

Capítulo 5

Câncer do Cólon e Reto

Capítulo 5

5. Câncer de Cólon e Reto

Denise Peixoto Guimarães

Edmundo Carvalho Mauad

Introdução

O câncer colorretal (CCR) é um importante problema de saúde pública em vários países do mundo. Estudos randomizados em pessoas de médio risco para o CCR (acima de 50 anos, sem história familiar para o CCR) demonstraram que o rastreamento é capaz de reduzir tanto a mortalidade[1-4,5] quanto a incidência[4,6] pelo CCR. Além disso, evidências sugerem que a disseminação dos testes de rastreamento pode ser responsável, em parte, pela redução da mortalidade atribuída ao CCR[7]. Em contrapartida, nos países em que o rastreamento não foi implementado, a tendência vem sendo de aumento da incidência do CCR[8]. Por isso, o rastreamento do CCR é recomendado, atualmente, por várias sociedades médicas[9-11]. Neste capítulo, será feita uma revisão sobre as evidências existentes e como está sendo recomendada a realização do rastreamento do CCR no mundo. As recomendações para o rastreamento do câncer colorretal descritos neste capítulo serão aquelas mais atuais definidas pela Força-Tarefa dos Serviços de Prevenção dos Estados Unidos (*USPSTF, "United States Preventive Services Task Force") e NCCN ("National Comprehensive Cancer Network")*, com as eventuais variações das recomendações da Força tarefa do Canadá ("*Canadian Task Force on Preventive Health Care*") e Força-Tarefa de várias Sociedades do CCR dos Estados Unidos (*US MSTF do CCR, "Multi-Society Task Force*") [9-12] e da União Européia (EU)[13].

Situação Epidemiológica e Clínica do Câncer Colorretal

Mundialmente, segundo estimativas de 2012 do Globocan, o câncer colorretal (CCR) aparece como o terceiro câncer mais incidente, em ambos os sexos, com um número estimado de 1.360.000 casos novos e de 694.000 mortes (8,5% do total), neste período, sendo o terceiro câncer mais frequente nos homens (746.000 casos) e o segundo nas mulheres (614.000

casos)[14,15]. Existe uma variação da incidência entre os países do mundo em torno de 10 vezes, com quase 55% dos casos ocorrendo nos países mais desenvolvidos. As maiores incidências são encontradas na Austrália e na Nova Zelândia (48,8 e 32.2 por 100.000, respectivamente) e as menores no Oeste da África (4,5 e 3,8 por 100.000). A variação da mortalidade entre os países do mundo é menor do que a da incidência, em seis vezes nos homens e quatro vezes nas mulheres, e a maioria (52%) dos óbitos por CCR ocorrem nos países menos desenvolvidos[15].

Nos Estados Unidos (EUA), a estimativa para o ano de 2014 foi de 71.830 novos casos em homens e 65.000 novos casos em mulheres[16]. O câncer colorretal aparece como a terceira causa de morte por câncer nos EUA, com estimativa, para 2014, de 26.270 mortes em homens e 24.070 em mulheres[16]. Entretanto, a taxa de mortalidade vem reduzindo nas últimas décadas neste país, com uma redução de 51% entre os anos de 1976 e 2014[7]. A redução da mortalidade tem sido amplamente atribuída ao rastreamento, mas outras justificativas parecem explicar a magnitude dessa redução além do simples aumento do rastreamento. Três explicações vem sendo levantadas para a redução da mortalidade pelo CCR nos EUA, tais como a melhora do tratamento com os avanços nas técnicas cirúrgicas e a adição da quimioterapia adjuvante, o aumento na detecção precoce por meio do aumento de colonoscopias e retossigmoidoscopias diagnósticas, este visto na década de 80 e, por fim, a redução na incidência pela mudança nos hábitos de vida e redução dos fatores de risco, como a redução da ingesta de carne vermelha e consumo do tabaco, além do uso de antiflamatórios não esteroidais (ex. aspirina) e de estatinas, os quais parecem ter um papel protetor para o CCR [7].

Na América do Sul e Central, o CCR aparece entre os oito cânceres mais incidentes. Durante o período entre 2003 e 2007, as taxas de incidência na maioria dos países foram entre 10,3 a 16,8 por 100.000 habitantes para homens e mulheres, respectivamente. As maiores taxas para homens e mulheres foram encontradas no Uruguai (34,3 e 24,7, respectivamente), Brasil (27,7 e 21,5, respectivamente) e, nos homens, na Argentina (25,2)[8]. A taxa de incidência vem aumentando, para ambos o sexos, no Brasil (1997 a 2007), Chile (1997 a 2008), e na Costa Rica (1985 a 2007). Os maiores aumentos nas taxas de incidência foram observados no Chile, Costa Rica e Argentina. Já os maiores aumentos nas taxas de mortalidade foram vistos no Chile e no Brasil, com um aumento em torno de 2% ao ano[8].

No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer, a estimativa de casos novos do CCR para o ano de 2016 foi de 16.660 nos homens (7,8%) e de 17.620 nas mulheres (8,6%), sendo também o terceiro câncer mais comum entre os homens e o segundo entre as mulheres (INCA, 2016)[17]. Segundo o GLOBOCAN, o total de mortes estimado por CCR no Brasil, em 2012, foi de 8.549 nos homens e 9.058 mulheres[14].

Enquanto a incidência do CCR no Brasil permanece inferior aquela de países desenvolvidos, de renda elevada, incluindo EUA, Alemanha e Holanda, a mortalidade é similar, refletindo a disparidade na relação mortalidade-incidência que ocorre no Brasil. É estimado que nos próximos 20 anos o número de óbitos por CCR aumentará em 75% nos homens e 67,5% nas mulheres[18], justificando a introdução de políticas de rastreamento e de seguimento para este câncer.

Cerca de 85% dos tumores colorretais são esporádicos. Alguns fatores têm sido associados ao risco de desenvolver o câncer colorretal, incluindo a obesidade,

o consumo elevado de carne vermelha e de carnes processadas, de bebidas alcoólicas, o tabagismo e o sedentarismo. A idade aparece como um importante fator de risco para o CCR esporádico, acometendo principalmente pessoas entre 50 e 70 anos.

O CCR manifesta-se de forma silenciosa até atingir estádios mais avançados, quando o tratamento curativo, na maioria dos casos, não é possível.

A sobrevida do CCR é extremamente influenciada pelo estádio no momento do seu diagnóstico. Tumores localizados apresentam sobrevida em 5 anos de 90,3% comparado com 70,5% nos tumores com disseminação regional e de apenas 12,57% de sobrevida em 5 anos nos tumores com disseminação à distância[16]. Com isso, o rastreamento do câncer colorretal em pessoas assintomáticas acima de 50 anos é de fundamental importância para diminuir a incidência e consequentemente a mortalidade desta doença, por meio da detecção precoce do câncer e das lesões precursoras com sua remoção.

História Natural do CCR: da Mucosa Normal ao Câncer (Alvos Morfológicos do Rastreamento)

O câncer colorretal se desenvolve por um longo período de tempo (7 a 10 anos), por meio de múltiplas etapas, desde a mucosa normal até o câncer, passando pelo adenoma, na maioria dos casos[19]. Em menor frequência, o câncer pode ter origem "de novo" e não passar por um adenoma, com a transformação neoplásica ocorrendo diretamente a partir da mucosa normal, em apenas uma etapa[20-22].

O conhecimento das etapas histológicas bem definidas durante o processo de transformação neoplásica do CCR torna esse câncer altamente susceptível ao rastreamento. O período de tempo longo em que essa transformação ocorre, durante a sequência adenoma-carcinoma, permite um amplo período de tempo para detectar o câncer precocemente ou ainda nas fases pré-malignas[23]. Estas características tornam o CCR um cenário ideal para se alcançar a redução da mortalidade pelo câncer através do rastreamento.

Existem duas principais lesões precursoras do CCR, os adenomas e as lesões serrilhadas, os quais apresentam diferenças nas características morfológicas, histológicas, e de distribuição ao longo do cólon e reto.

Os adenomas, da clássica sequência histopatológica adenoma-carcinoma, são as principais lesões precursoras e representam o principal alvo do rastreamento do CCR. Os adenomas estão localizados em todos os segmentos do cólon e reto e, morfologicamente, podem ser polipóides ou não polipóides. As lesões não polipóides estão predominantemente localizadas no cólon proximal (ceco, ascendente e transverso) e podem ser levemente elevadas, deprimidas ou espraiadas (de crescimento lateral) e, por isso, são mais difíceis de serem visualizadas do que as polipóides[24]. Histologicamente, os adenomas podem ser classsificados em tubulares, vilosos ou tubulo-vilosos. Os adenomas vilosos apresentam mais de 25% de componente viloso. Os adenomas túbulo-vilosos apresentam características histológicas de ambos os subtipos. A grande maioria dos adenomas é tubular, correspondendo de 65% a 80% de todos os pólipos[25]. Por definição, todo adenoma apresenta algum grau de displasia, podendo ser de baixo ou alto grau. Adenomas vilosos possuem uma maior predisposição a desenvolverem displasia de alto grau. Já os adenomas com displasia de alto grau podem ter focos de crescimento invasivo e serem considerados como lesões precursoras do câncer. O tamanho da lesão também pode influen-

ciar o risco de desenvolvimento do câncer. O risco do desenvolvimento de câncer em lesões menores do que 5 mm, e entre 6 e 9 mm, é raro[24,26]. Os adenomas maiores do que 1cm ou que apresentam componente viloso, ou displasia de alto grau, são denominados adenomas avançados. Os adenomas avançados são aqueles que apresentam maior probabilidade de progressão para o câncer. O risco de desenvolver o carcinoma em um adenoma viloso maior do que 2cm pode atingir 50%[27]. Por outro lado, os adenomas túbulo-vilosos têm um risco de 22% de desenvolver o câncer invasivo[27].

Pelo maior risco, quando comparado com os adenomas diminutos, os adenomas avançados têm sido o principal alvo morfológico dos testes de rastreamento que visam reduzir a incidência e mortalidade relacionados ao CCR. As vantagens de se procurar os adenomas são por eles serem 30 vezes mais prevalentes do que o CCR, à facilidade na qual são detectados por colonoscopia, à possibilidade de remoção, causando uma redução na incidência e no custo do tratamento cirúrgico, e ao tempo prolongado de progressão adenoma-carcinoma, de 7 a 10 anos.

A via dos serrilhados é considerada a segunda principal via que leva ao câncer colorretal e representam 30% de todas as lesões do cólon[28,29]. As lesões serrilhadas são morfologicamente relacionadas e incluem foco de criptas aberrantes, pólipos hiperplásicos, adenoma serrilhado tradicional (TSA) e adenoma serrilhado séssil (SSA). Embora semelhantes em sua morfologia, são distintas nos aspectos moleculares e, mais importante, têm comportamento biológico diferente entre elas e dos adenomas convencionais. O potencial maligno deste novo grupo de lesões tem sido descrito e, devido a predominância de localização no cólon proximal, tem justificado o aumento da incidência de câncer no cólon proximal em programas de rastreamento que visam erradicar apenas os adenomas convencionais, por exemplo, com retossigmoidoscopia, que examina apenas o cólon distal (do reto ao ângulo esplênico).

Dentre as lesões serrilhadas, os adenomas serrilhados séssil e tradicional são aqueles considerados como lesões precursoras do CCR. Os pólipos hiperplásicos do cólon distal não apresentam potencial maligno. Acredita-se que um pequeno grupo dos pólipos hiperplásicos possa progredir para outras lesões serrilhadas como o SSA e então ao câncer colorretal[30]. Pólipos hiperplásicos de maiores dimensões e frequentemente aqueles localizados no cólon direito seriam aqueles que potencialmente apresentariam risco de malignidade[31].

Os pólipos hiperplásicos são os mais frequentes, representam 70% a 95% das lesões serrilhadas e estão predominantemente localizadas no cólon distal[32]. Os SSAs são frequentemente localizados no cólon direito e correspondem a 9% de todos os pólipos colorretais e de 15% a 25% de todos os pólipos serrilhados[33]. SSAs são encontrados em 8% a 9% das colonoscopias de rastreamento, são as principais lesões precursoras entre os serrilhados e a maioria não apresenta displasia[34]. São geralmente lesões planas e de difícil visualização por colonocoscopia[35-38]. Ainda, existe uma baixa concordância entre os patologistas na diferenciação entre os SSA e os pólipos hiperplásicos[38]. Sugere-se que pólipos hiperplásicos maiores do que 5 mm e localizados no cólon direito deveriam ser reavaliados para melhor diagnóstico a seguimento apropriado[38]. Cerca de 15% dos pacientes com SSA desenvolvem CCR ou pólipos adenomatosos com displasia de alto grau[32]. Por outro lado, os TSAs são lesões infrequentes e correspondem a menos de 1% das lesões serrilhadas. Os TSAs se comportam como lesões de alto risco, a maioria apresentando displasia.

Testes de Rastreamento

Várias opções de testes são atualmente disponíveis para o rastreamento do CCR. Os testes podem ser divididos em duas categorias: os testes estruturais (exemplo, colonoscopia) os quais são capazes de detectar câncer ou adenomas por meio de imagem endoscópica ou radiológica; e os testes baseados em amostras de fezes (por exemplo, pesquisa de sangue oculto nas fezes), que são capazes de detectar câncer e adenomas avançados[11]. Não existe um teste melhor do que o outro, mas estes variam nos níveis de evidências que suportam sua eficácia, nas suas limitações e riscos[12]. A tabela 1 resume as principais características dos testes de acordo com as recomendações atuais da USPSTF e NCCN[10,11].

Testes Estruturais

Colonoscopia

A colonoscopia tem como principal vantagem a elevada sensibilidade para a detecção de lesões adenomatosas, permitindo o seu diagnóstico e tratamento no mesmo procedimento. Outra vantagem importante é o intervalo longo entre os testes, quando negativo, reduzindo assim o número de procedimentos. Recomenda-se que, se o exame for negativo, com preparo adequado, o intervalo deverá ser de 10 anos entre os procedimentos[11,12]. Apesar de ainda não haver evidências diretas a partir de estudos randomizados e controlados, que demonstrem a redução da mortalidade e de incidência do CCR com o uso da colonoscopia, estudos caso-controle e de coorte mostram um significante impacto e benefício da colonoscopia e polipectomia na redução na incidência e mortalidade pelo CCR[39-45]. Estudos randomizados e controlados avaliando o benefício da colonoscopia na mortalidade do CCR estão atualmente, em andamento. Resultados a partir desses estudos podem mostrar evidências diretas da colonoscopia na mortalidade pelo CCR.

As desvantagens da colonoscopia como um método de rastreamento incluem a necessidade de preparo intestinal, os riscos inerentes à sedação, e complicações como sangramento pós-polipectomia e perfuração[12]. Resultados de uma revisão sistemática recente mostram que a perfuração ocorre em 0,5 por 1000 colonoscopias e o sangramento em 2,6 por 1000 colonoscopias, sendo mais frequentes nas colonoscopias diagnósticas (1,3 /1000 e 4,6 /1000), respectivamente, do que nas colonoscopias de rastreamento (0,3 /1000 e 2,4 /1000)[46], respectivamente. Uma das principais desvantagens da colonoscopia é que ela é operador dependente, ou seja, a detecção de adenomas, de lesões serrilhadas, e a ressecção completa das lesões variam entre os endoscopistas[47-50]. Essa variação pode afetar diretamente o benefício da colonoscopia na redução da incidência e da mortalidade pelo CCR. Com o objetivo de minimizar esta característica, alguns indicadores de desempenho técnico e de qualidade das colonoscopias devem ser levadas em conta, como a taxa de detecção de adenoma (≥25% em geral, ≥30% nos homens e ≥20% nas mulheres) e de entubação do ceco (≥90% nas colonoscopias em geral, ≥95% nas colonoscopias de rastreamento e ≥90%) para os endoscopistas de rastreamento[10]. Além disso, nos laudos de colonoscopias, para avaliar a qualidade da colonoscopia, devem estar registradas imagens de elementos que comprovem a chegada ao ceco, como orifício apendicular e do íleo terminal e a qualidade do preparo intestinal[10].

Retossigmoidoscopia Flexível (RSG)

Diferentemente da colonoscopia, resultados de quatro estudos controlados

Tabela 1. Testes de rastreamento para o CCR e suas características

Teste	***Intervalo***	***Evidências***	***Outras características***
Testes baseados em fezes			
gFOBT	Anual	Estudos randomizados e controlados mostrando redução da mortalidade.	- Se positivo, deve ser seguido de colonoscopia. Desvantagem: é necessário restrição dietética antes do teste
FIT	Anual	Estudos mostrando: - melhor acurácia em relação ao teste baseado em guáiaco; - pode ser feito com apenas uma amostra	-Teste não invasivo - Maior taxa de participação quando comparado com o gFOBT ou a colonoscopia. - Se positivo, deve ser seguido de colonoscopia. - Desvantagem: repetição anual.
DNA fecal	3 anos	Estudos mostram: - menor especificidade, resultando em um maior número de falso-positivos e maior número de colonoscopias diagnósticas; -maior sensibilidade em relação ao FIT isolado.	- Se positivo, deve ser seguido de colonoscopia. Desvantagens - custo elevado; - menor especificidade quando comparado ao FIT.
Testes estruturais			
Colonoscopia	10 anos	Estudos caso-controle e de coorte prospectivo: evidências indiretas do impacto da colonoscopia na redução da incidência e mortalidade.	Desvantagens: - requer sedação, preparo intestinal; - risco de complicações. Vantagens: - intervalo maior entre os testes, se for normal; - permite rastreamento e diagnóstico no mesmo momento.
Retossigmoidoscopia	5 anos	Estudos randomizados, controlados, mostrando redução da incidência e da mortalidade	-Se positivo (lesões de alto risco, adenomas ou lesões >10mm), deve ser seguido de colonoscopia. Vantagens: - menor risco do que o da colonoscopia; - não requer sedação. Desvantagem: - proteção menor no cólon proximal.
Colono-CT	5 anos	Ausência de estudos que mostram redução da incidência ou mortalidade.	-Evidências limitadas sobre o beneficio X o dano de se detectar lesões extracolônicas. - Limitação na detecção de lesões espraiadas. - Exposição à radiação.

e randomizados mostram importantes evidências do papel da retossigmoidoscopia flexível (RSG) no rastreamento do câncer colorretal com redução significativa tanto na incidência quanto na mortalidade[4,51–53]. Schoen e colaboradores mostraram uma redução de 26% na mortalidade pelo CCR e 21% na redução da incidência do CCR[51]. Nesse estudo, houve uma redução da mortalidade pelo CCR distal em 50% mas não foi vista redução da mortalidade pelo CCR proximal, apesar de ter sido vista uma redução mais modesta na incidência em 14%[51]. Atkin e colaboradores mostraram uma redução na incidência em 33% (50% no cólon distal) e 43% na mortalidade pelo CCR[4]. Uma revisão sistemática e metanálise por Elmunzer BJ e colaboradores demonstraram, com o uso da retossigmoidosopia uma redução de 32% da incidência, e 50% da mortalidade[54].

A RSG examina o cólon distal, do reto ao ângulo esplênico. Nos casos positivos (lesões de alto risco, incluindo adenomas e lesões maiores do que 10 mm), o exame deve ser seguido pela colonoscopia. O intervalo recomendado entre os exames, se negativo, é de 5 anos.

As vantagens da retossigmoidoscopia são menor custo e menor risco quando comparado com a colonoscopia, um preparo mais restrito e a não necessidade de sedação. A principal desvantagem é uma menor proteção contra o cólon proximal.

Colonografia por Tomografia Computadorizada

A colonografia por tomografia computadorizada (CTC) ou colonoscopia virtual é um teste promissor, porque tem a capacidade de combinar a avaliação da mucosa com a detecção de lesões precursoras `a característica de um teste não invasivo, e dessa forma com baixo risco de complicações[55]. Também parece ser custo-efetivo quando comparado com a colonoscopia. Mas ainda há várias questões em aberto sobre a CTC no rastreamento, incluindo a baixa detecção de lesões planas de crescimento lateral e a detecção de lesões extracolônicas em 5% a 35% dos casos, necessitando de investigação diagnóstica adicional[56]. Além disso, não existem estudos que mostram redução da incidência ou da mortalidade pelo CCR com o uso da CTC. E, ainda, não se sabe se a detecção de lesões extracolônicas representa benefício ou dano desse exame. As melhores evidências sobre a CTC no rastreamento indicam que ela deve ser feita em intervalos de 5 anos, e os casos onde são detectadas lesões maiores do que 5 mm devem ser encaminhados para colonoscopia diagnóstica[11].

Testes nas Fezes

Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes

O gFOBT (pesquisa de sangue oculto nas fezes baseada no guáiaco) é baseado na reação de oxidação do guáiaco (impregnado no cartão de depósito das fezes) pelo peróxido de nitrogênio, catalisada pela atividade de peroxidase da hemoglobina. A principal desvantagem desse teste é que essa reação pode ser catalisada por qualquer atividade de peroxidase existente nas fezes (por exemplo, heme da carne vermelha) ou afetada por substâncias como a vitamina C[57]. Dessa forma, o gFOBT não é específico para hemoglobina humana, sendo necessária restrição dietética prévia ao exame e, ainda, pode detectar sangramento de qualquer parte do trato digestório[57]. Além disso, é necessário coletar amostras de três fezes consecutivas. Em contraste, o FIT (teste imunoquímico de sangue oculto nas fezes), por sua vez, é baseado na reação de anticorpos a globina humana e, por isso, é específico para hemoglobina humana e também mais específico

para o sangramento do cólon e reto do que o gFOBT. Pode ser coletado uma amostra ou várias delas. Atualmente, existem diferentes marcas comercializáveis de FIT, alguns destes analisados de forma automatizada (quantitativo), em laboratório. O resultado do teste quantitativo é um valor numérico e, por isso, é necessário definir um nível de corte para a concentração da hemoglobina acima do qual o teste é considerado positivo. Para os testes qualitativos, as concentrações são pré-definidas e a análise é feita a "olho nu" como com o gFOBT, podendo ser feita, por exemplo, em um consultório[58].

O teste baseado em guaiaco (gFOBT) foi o pioneiro dentre os dois tipos e mostrou-se, por meio de estudos randomizados e controlados, estar associado à redução na mortalidade por CCR em 15% a 33%[1,5,59]. Entretanto, o gFOBT somente detecta cerca de 15% a 50% do CCR em pessoas assintomáticas e tem uma baixa aderência devido `a frequência de repetição (anual), `a necessidade de restrição dietética pela ausência de especificidade para hemoglobina humana e `a necessidade de três amostras[60].

Apesar de não haver um estudo robusto, randomizado, que demonstre uma redução da mortalidade e da incidência pelo FIT, como existe para o gFOBT, já foi demonstrado, por diferentes estudos, que o FIT é superior ao gFOBT na taxa de detecção de adenoma avançado e de câncer, bem como nas taxas de aderência ao teste pela população[58,61,62]. Quando comparado o FIT com a colonoscopia, o FIT foi superior na taxa de participação ao programa de rastreamento (40,7% x 24,6), similar em relação a taxa de detecção de câncer (0,4 x 0,4) e, inferior na taxa de detecção de adenoma avançado quando realizado apenas uma vez (1,3 x 0,8)[63]. Recentemente, a Forca Tarefa das Sociedades Americanas publicou as recomendações para o uso do FIT no rastreamento do CCR[64]. Atualmente, por todas as características já mencionadas, o FIT é o teste preferível em relação ao gFOBT para muitas sociedades médicas.

Apesar da heterogeneidade entre os estudos e entre as diferentes marcas de FIT disponíveis no mercado, tanto qualitativo quanto quantitativo, uma metanálise recente descreveu a performance dos FITs e mostrou que a sensibilidade para o CCR é de 79%, com uma especificidade de 94%[65]. Sensibilidade e especificidades não foram diferentes com uma ou mais amostras, independentemente da marca utilizada[65]. O FIT tem uma sensibilidade de 20% a 30% para a detecção de adenoma quando usado em apenas uma vez, por isso deve ser repetido anualmente[64]. Entre os testes quantitativos, a sensibilidade por variar a medida que varia o nível de corte da concentração da hemoglobina definida, para qual o teste é positivo, com menores valores associado a maior sensibilidade, mas também a menor especificidade.

É recomendado que o FIT e gFOBT devam ser feitos a cada 1 ou 2 anos. Nos EUA, a recomendação é para que o FIT seja feito a cada ano[10]; no Canadá, ambos são realizados a cada 1 ou 2 anos [9].

Falso-positivo e falso-negativos são os principais danos dos testes de sangue oculto nas fezes. As taxas de falso-positivo do FIT podem variar de 5,5% a 12,8%, dependendo dos níveis de corte para a concentração de hemoglobina (100ng⁄ml a 50ng⁄ml). As taxas de falso-negativos variam entre 0,02% e 0,13%)[9].

Teste de DNA Fecal

Os testes de DNA Fecal são uma modalidade emergente e promissora no rastreamento do CCR, mas ainda com estudos limitados na avaliação da sua eficácia e definição do intervalo. O principio seria a detecção, nas fezes, de alterações moleculares frequentemente encontradas no CCR e nas suas lesões precursoras. Como vantagem,

é um teste não invasivo, e como desvantagem é um teste de custo elevado.
Recentemente, o FDA ("*Federal Drug Administration*") nos EUA aprovou o uso de um teste de DNA-fecal para o rastreamento do CCR (*cologuard, Exact Sciences, Boston, EUA*)[66]. O teste associa a análise da metilação aberrante dos genes NDRG4 e BMP3 e a mutação do gene KRAS ao FIT. Resultados do estudo por Imperiale e colaboradores mostraram que a sensibilidade para o CCR foi de 92%, mais elevada do que o FIT utilizado no mesmo teste, e que a sensibilidade para o adenoma avançado foi de 69,2% comparado com 46,2% do FIT[66]. A principal desvantagen do teste é o custo elevado, quando comparado ao FIT. Outra desvantagem é a menor especificidade comparado ao FIT isolado (86,6% X 96%). Apesar do intervalo entre os testes recomendado ser de 3 anos, ainda existem dados limitados em relação ao intervalo ideal e a taxa de aderência ao teste e, por isto, ainda não e amplamente recomendado para os programas organizados de rastreamento[10,11].

Outros Testes

Assim como nas fezes, testes moleculares no sangue para o rastreamento para o câncer colorretal vem sendo estudados. O ensaio de Septin9 (*Epigenomics, Seattle, EUA*) foi recentemente aprovado pelo FDA nos EUA. Os estudos ainda são limitados e mostram uma baixa sensibilidade para o CCR (48%)[10].

Avaliação de Risco e Idade de Início do Rastreamento (População Alvo)

A incidência do CCR está fortemente associado a idade, sendo maior a medida que a idade aumenta. Além da idade, a presença de história familiar de CCR e de adenomas pode aumentar o risco para o CCR. A história de CCR em um familiar de primeiro grau aumenta o risco. Quanto mais jovem o familiar, no momento do diagnóstico, maior é o risco[67].

Nesse contexto, o rastreamento do CCR deve começar com classificação do indivíduo baseado no risco em desenvolver o CCR, considerando a história pessoal, familiar e médica. A estratificação por risco permite direcionar o rastreamento/seguimento para os indivíduos de médio, alto risco e de risco aumentado, definir o melhor teste a ser utilizado, a idade de início e o intervalo entre os testes. Na Tabela 2 estão resumidas as características dos grupos de risco com os testes e intervalos recomendados pelas diferentes sociedades médicas[9–11].

Os de baixo risco podem ser rastreados com métodos menos invasivos ou não serem rastreados. Os critérios para o baixo risco incluem idade <50 anos, ausência de história pessoal de CCR ou adenoma, de história de doença inflamatória intestinal e de história familiar para o CCR.
Os de risco médio são aqueles com idade ≥ 50 anos, sem história de CCR ou adenoma ou de doença inflamatória intestinal e história familiar negativa para o CCR. É recomendado que indivíduos de médio risco devam começar o rastreamento do CCR a partir do 50 anos, com qualquer um dos testes aqui já descritos ou na tabela 1. Algumas exceções vem sendo estudadas, como, por exemplo, para a população afro-americana, que pelo maior risco de desenvolver o CCR é sugerido que o rastreamento deva ser iniciado aos 45 anos. Mais recentemente, vem se tentando estratificar os indivíduos de médio risco de acordo com outros fatores associados ao CCR além da idade, como o tabagismo, diabetes, obesidade e gênero, acreditando que o grupo de médio risco representa uma variedade de riscos, que os de menor risco se beneficiariam com a pesquisa de sangue oculto nas fezes e que aos de maior risco deveria ser oferecido colonoscopia como primeira opção[68,69]. Entretanto, essa estratificação ainda não é usada

Tabela 2. Descrição dos grupos de risco para o CCR, idade de início e os testes recomendados.

Risco	*Fator de risco*	*Idade início*	*Teste recomendado*	*Intervalo*
Médio	Idade > 50	50 anos	FOBTg, FIT, RSG, colonoscopia.	Dependente do teste.
Aumentado	História familiar de CCR ou adenoma avançado: - um de 1° grau <60 anos; ou - dois de 1° grau de qualquer idade.	40 anos ou 10 anos abaixo da idade de diagnóstico do familiar.	Colonoscopia	5 anos
Aumentado	História familiar de CCR ou adenoma avançado: um de 1° grau ≥ 60 anos.	50 anos	Colonoscopia	5 ou 10 anos
Alto	Sindrome de Lynch	20-25 anos ou 2-5 anos abaixo da idade de diagnóstico do familiar mais jovem ao diagnóstico.	Colonoscopia	1-2 anos
Alto	Polipose Adenomatosa Familiar	- Se mutação confirmada, 10-15 anos. - Se por algum motivo não fez o teste genético, 10-15 anos.	Colonoscopia ou RSG.	1 ano. 1 ano até 24 anos. 2 anos. >24 ≤34 anos. 3 anos >34 ≤44 anos. 3 e 5 anos > 44 anos

na prática clínica, sendo necessários mais estudos que evidenciem o benefício dessa estratégia nas diferentes populações[10].

Os de risco aumentado são aqueles com história pessoal de adenomas convencionais/adenomas serrilhados, de CCR, de doença inflamatória intestinal e de história familiar de CCR ou adenomas. As pessoas com história de CCR ou adenoma avançado bem documentado em um parente de 1° grau com idade <60 anos são consideradas como de risco aumentado e devem iniciar o rastreamento com colonoscopia aos 40 anos ou 10 anos abaixo da menor idade de diagnóstico do familiar, e continuar a cada 5 anos, se negativo[10]. As pessoas com história familiar em parente de primeiro grau ≥60anos devem iniciar o rastreamento aos 50 anos e manter o intervalo entre 5 e 10 anos[10]. História de adenomas serrilhados com displasia, apesar de ainda pouco estudado, são tratados como adenomas convencionais avançados e seguem as mesmas recomendações.

O grupo de alto risco inclui as pessoas com síndromes hereditárias e será discutido a seguir, separadamente.

Término do Rastreamento do CCR

A recomendação é para finalizar o rastreamento aos 75 anos ou até a idade com expectativa de vida maior de 10 anos.

Entre 75 anos e 85 anos, para quem nunca fez rastreamento, a indicação deve ser individualizada e devem ser consideradas as comorbidades e as condições para um possível tratamento de CCR e a expectativa de vida de pelo menos 10 anos. Acima de 85 a recomendação é para não fazer rastreamento do CCR[10].

Rastreamento no Grupo de Alto Risco (síndromes Hereditárias)

A maioria dos CCRs ocorre de forma esporádica, mas existe uma porcentagem de câncer colorretal que está associada a síndromes familiares, incluindo a síndrome de Lynch (ou câncer colorretal familiar não polipose), a polipose adenomatosa familiar e a síndrome de Cowden[70]. Características que levam à suspeita da presença de síndromes hereditárias são: mutação germinativa na família, história pessoal de CCR abaixo de 50 anos ou de mais de 10 adenomas colorretais, elevada instabilidade de microssatélites (MSI-H), tumores sincrônicos ou metacrônicos associados à síndrome de Lynch, história familiar de tumores associados a síndrome de Lynch, dois ou mais parentes de primeiro ou segundo grau com tumores associados à síndrome de Lynch em qualquer idade (endométrio, intestino delgado, ureter e pelve renal) e um familiar de primeiro grau com tumor associado à síndrome de Lynch < 50 anos [71].

Syndrome de Lynch é a causa mais comum de CCR hereditário, representando 2% a 4% de todos os casos de CCR. É uma doença autossômica dominante, resultante da mutação germinativa de um dos 4 genes do reparo do DNA (MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2). Se a Sindrome de Lynch é confirmada, o rastreamento deve começar por volta dos 20, 25 anos de idade, ou 2 a 5 anos abaixo do familiar de menor idade ao diagnóstico, com colonoscopia, e repetir a cada 1 a 2 anos (Tabela 2).

A polipose adenomatosa familiar é uma doença autossômica dominante caracterizada pela presença de mutação germinativa no gene APC ou MUTH, e é encontrada em menos de 1% de todos os casos de CCR. Clinicamente, é caracterizada por polipose colorretal, com números de adenomas de 10 a 100 na polipose atenuada e mais de 100 na polipose clássica. A PAF pode estar associada a outros tipos de tumores além do CCR. O risco de CCR na vida é de 100% aos 50 anos na clássica e de 70% aos 80 anos na atenuada. Dessa forma, o início do rastreamento para quem tem alto risco (mutação germinativa) deve ser entre 10 e 15 anos com colonoscopia ou retossigmoidoscopia. Se o teste não puder ser feito, a NCCN propõe um intervalo variado, dependendo da faixa etária. Entretanto, essa recomendação é baseada em fracas evidências[72]. Dessa forma, o ideal é fazer o teste genético para as pessoas com suspeita elevada de ter PAF.

Qualidade e Desempenho dos Programas de Rastreamento

Além da demonstração de que os programas de ratreamento efetivamente reduzem a incidência e mortalidade pelo câncer colorretal, também foi demonstrado que o rastreamento do CCR é custo-efetivo quando comparado a não fazer rastreamento[73,74]. Os resultados de um programa de rastreamento dependem do desempenho do programa, mostrando resultados dentro dos limites desejáveis ou aceitáveis. Um programa de rastreamento deve garantir, por exemplo, que uma determinada porcentagem das pessoas convidadas realizem efetivamente o teste, e uma vez realizado, que as pessoas sejam seguidas adequadamente após a realização do teste. A qualidade de um programa de rastreamento depende do desempenho

de cada etapa do processo. Recomendações para o desempenho do teste de FIT e indicadores de qualidade das colonoscopias foram publicadas por diferentes sociedades [64,75,76].

A União Europeia (EU) junto com a Agência Internacional de Pesquisa contra o Câncer (IARC) publicaram as recomendações para avaliação periódica de rotina de um programa de rastreamento, utilizando diferentes testes, com a definição de valores desejáveis ou aceitáveis[13]. Dentre os indicadores recomendados são priorizados a participação da população convidada, a taxa de positividade do teste, a taxa de realização de colonoscopia após um teste positivo e as taxas de detecção de lesões[13]. Na tabela 3 estão descritos alguns dos indicadores propostos para os programas de rastreamento, incluindo os valores desejáveis e aceitáveis definidos pela EU e OMS (IARC)[13].

Exemplos de Programas de Rastreamento em Todo o Mundo

Atualmente, existem programas de rastreamento em vários países, oportunísticos e organizados, utilizando, na maioria, os testes de sangue oculto nas fezes ou a colonoscopia[77].

Nos EUA, o programa de rastreamento é na grande maioria de forma oportunística, com alguns programas organizados regionais, como o da Califórnia, utilizando o FIT como principal teste de rastreamento[78]. Apesar do potencial benefício de um programa organizado ser relatado, os EUA têm conseguido um aumento da cobertura do rastreamento e redução da incidência e mortalidade pelo CCR. De acordo com os Centros de Controle e Prevenção das Doencas (CDC, "*Centers for Disease Control and Prevention*"), a taxa de rastreamento entre adultos americanos entre 50 e 75 anos tem aumentado de aproximadamente 42% no ano de 2000 a 59% em 2010[79]. O objetivo nacional é de aumentar para 80% as taxas de rastreamento do câncer colorretal até o ano de 2018. Se isso acontecer, estima-se que será alcançada uma redução de 22% na incidência e 33% na mortalidade no ano de 2030[44].

Na Europa, vários países apresentam programas nacionais organizados, incluindo a Inglaterra e a Holanda, que utilizam a pesquisa de sangue oculto nas fezes como teste primário de rastreamento. Na Inglaterra, um programa nacional organizado baseado na pesquisa de sangue oculto nas fezes foi introduzido em 2006. O programa baseia-se no envio do convite, pelo correio, para participar, associado a três testes de FOBT baseado no guaiaco à população-alvo entre 60 e 74 anos. O rastreamento é repetido a cada 2 anos[80].

No Canadá, existem programas organizados em diferentes regiões. A população-alvo assintomática de médio-risco entre 50 e 75 anos é convidada pelo médico de família para realização da pesquisa de sangue oculto nas fezes (gFOBT ou FIT). Em Ontário, o programa garante o convite à participação, ratreia os participantes para realizar o reteste se negativo, contata para entrega do resultado do teste, e, em todas as etapas, são avaliados os indicadores de desempenho e de qualidade do programa[81].

No Brasil, não existe um programa nacional de rastreamento, apenas iniciativas isoladas, geralmente com a pesquisa de sangue oculto nas fezes. Recentemente, o Hospital de câncer de Barretos, em Barretos, São Paulo, iniciou um programa-piloto de ratreamento do CCR em pessoas entre 50 e 65 anos de idade, na região da DRS (Divisão Regional de Saúde) de Barretos. Resultados do primeiro ano mostraram indicadores de performance e de qualidade próximos ao que se recomenda pela literatura, sugerindo que o rastreamento do CCR no Brasil é possível.

Conclusões e Considerações Finais

Demonstrado por vários estudos, o rastreamento do câncer colorretal (CCR) tem importante benefício na redução da mortalidade e incidência por este câncer que representa importante problema de saúde por todo o mundo.

Vários testes são disponíveis e não há um melhor que o outro, pelo menos demonstrado até o momento. Cada um dos testes tem vantagens e limitações; até que estudos randomizados e controlados comprovem a superioridade de um sobre o outro, o melhor teste é aquele que é feito.

Vários países vem conseguindo implementar programas organizados ou oportunísticos de rastreamento do CCR com resultados importantes. No Brasil, até que se consiga organizar um programa nacional, é importante a conscientização do papel do médico na prevenção primária com redução dos fatores de risco e da sugestão de um teste de rastreamento, disponível a partir do 50 anos, para as pessoas assintomáticas sem história familiar ou pessoal do CCR, e anteriormente quando houver suspeita de síndromes hereditárias associadas ao CCR.

Tabela 3. Exemplos de alguns indicadores importantes para avaliação de desempenho e qualidade de um programa de rastreamento (adaptado de European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis. First Editition. European Union; 2010).

Indicador	***Aceitável***	***Desejável***
Cobertura do recrutamento	95%	>95%
Taxa de participação	>45%	>65%
Taxa de FOBT inadequado	<3%	<1%
Máximo de tempo entre o teste e o resultado de 15 dias	>90%	
Taxa de colonoscopias de seguimento após um teste positivo	90%	>95%
Tempo entre um teste positivo e a colonoscopia de seguimento de 31 dias	>90%	>95%
Aderência da colonoscopia após uma retossigmoidoscopia positiva	85%	>90%
Taxa de colonoscopias completas	>90%	>95%
Intervalo de tempo entre uma colonoscopia positiva e o tratamento definitivo de 31 dias	>95%	
Endoscopistas participando do programa de rastreamento deve ter um mínimo de colonoscopias por ano	300	>300

Referências Bibliográficas

1. Scholefield, J. H., Moss, S. M., Mangham, C. M., Whynes, D. K. & Hardcastle, J. D. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. Gut 61, 1036–1040 (2012).
2. Jorgensen, O. D., Kronborg, O. & Fenger, C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. Gut 50, 29–32 (2002).
3. Mandel JS, Church TR, Ederer F, B. J. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. J Natl Cancer Inst. 91, 434–7 (1999).
4. Atkin, W. S. et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. Lancet 375, 1624–1633 (2010).
5. Mandel, J. S. et al. Reducing Mortality from Colorectal Cancer by Screening for Fecal Occult Blood. N. Engl. J. Med. 328, 1365–1371 (1993).
6. Mandel, J. S. et al. the Effect of Fecal Occult-Bl Ood Sc R Eening on Th E Incid Enc E of Color Ec Ta L Ca Ncer the Effect of Fecal Occult-Blood Screening on the Incidence of Colorectal Cancer. N. Engl. J. Med. 343, 1603–1607 (2000).
7 .Siegel, R. L. et al. Colorectal Cancer Statistics , 2017. 67, 177–193 (2017).
8. Sierra, M. S. & Forman, D. Burden of colorectal cancer in Central and South America. Cancer Epidemiol. 44, S74–S81 (2016).
9. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care. Can. Med. Assoc. J. 188, 1–9 (2016).
10. Rex, D. K. et al. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastrointest. Endosc. 1–17 (2017). doi:10.1016/j.gie.2017.04.003.
11. Provenzale, D, Jasperson, K, Ahnen, DJ, Aslanian, H, Bray, T, Cannon, JA, David, DS, Early, DS, Erwin, D, Ford, J., Giardiello, FM, Gupta, S, Halverson, AL, Hamilton, S., Hampel, H, Ismail, MK, ; Klapman, JB, Larson, D. & Lazenby, AJ, Lynch, PM, Mayer, RJ, Ness, RM, Rao, MS, Regenbogen, SE, Shike, M, Steinbach, G, Weinberg, D , Dwyer, MA, ; Freedman-Cass, DA, and Darlow, S. Colorectal Cancer Screening, Version 1.2015. Featured Updates to the NCCN Guidelines. J. Natl. Compr. Cancer Netw. 13, 959–968 (2015).
12. Bibbins-Domingo, K. et al. Screening for Colorectal Cancer. Jama 315, 2564 (2016).
13.European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis. (European Union, 2010).
14. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
15. Ferlay, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int. J. Cancer 136, E359–E386 (2015).
16. Siegel, R., Desantis, C. & Jemal, A. Colorectal Cancer Statistics, 2014. CA Cancer J. Clin. 64, 104–17 (2014).
17. Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva. INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2016. Ministério da Saúde Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva (2016). doi:978-85-7318-283-5.
18. Souza, D. L. B. et al. Colorectal Cancer Mortality in Brazil. Dis. Colon Rectum 57, 1082–1089 (2014).
19. Fearon ER, V. B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 61, 759–67 (1990).
20.Kuramoto, S, and Oohara, T. M. Minute Cancers Arising De Novo in the Human Large Intestine. Cancer 61, 829–834 (1988).
21. Goto, H. et al. Proportion of De Novo Cancers Among Colorectal Cancers in Japan. Gastroenterology 131, 40–46 (2006).
22. Chen, C.-D., Yen, M.-F., Wang, W.-M., Wong, J.-M. & Chen, T. H.-H. A case-cohort study for the disease natural history of adenoma-carcinoma and de novo carcinoma and surveillance of colon and rectum after polypectomy: implication for efficacy of colonoscopy. Br. J. Cancer 88, 1866–73 (2003).
23.Lambert, R, Provenzale, D., Ectors, N, H., Vainio, V, D. M., Atkin, W, M., Werner, M. & Franceschi, S, H., Watanabe, H, G.N., Tytgat, GN, Axon, AT, Neuhaus, N. Early diagnosis and prevention of sporadic colorectal cancer. Endoscopy 33, 1042–1064 (2001).
24. Kudo, S. et al. Colonoscopic diagnosis and management of nonpolypoid early colorectal cancer. World J Surg 24, 1081–1090 (2000).
25. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, Fourth Edition. (2010).
26.Ponugoti, P. L., Cummings, O. W. & Rex, D. K. Risk of cancer in small and diminutive colorectal polyps. Dig. Liver Dis. 49, 34–37 (2017).
27. Shussman, N, Wexner, S. Update on colorectal polyps and polyposis syndromes. Gastroenterol Rep (Oxf). 2, 1–15 (2014).
28.Hawkins NJ, Bariol C, W. R. The serrated neoplasia pathway. Pathology 34, 548–55 (2002).
29. Yamane, L., Scapulatempo-Neto, C., Reis, R. M. & Guimarães, D. P. Serrated pathway in colorectal carcinogenesis. World J. Gastroenterol. 20, (2014).
30. Gurudu, S. R. et al. Sessile serrated adeno-

mas: Demographic, endoscopic and athological characteristics. World J. Gastroenterol. 16, 3402–3405 (2010).
31. Goldstein NS. Serrated pathway and APC (conventional)-type colorectal polyps: molecular-morphologic correlations, genetic pathways, and implications for classification. Am J Clin Pathol. 125, 146–53 (2006).
32. Carr, N. J., Mahajan, H., Tan, K. L., Hawkins, N. J. & Ward, R. L. Serrated and non-serrated polyps of the colorectum: their prevalence in an unselected case series and correlation of BRAF mutation analysis with the diagnosis of sessile serrated adenoma. J. Clin. Pathol. 62, 516–518 (2009).
33 .Ensari, A., Bosman, F. T. & Offerhaus, G. J. A. The serrated polyp: getting it right! J. Clin. Pathol. 63, 665–668 (2010).
34. Abdeljawad, K. et al. Sessile serrated polyp prevalence determined by a colonoscopist with a high lesion detection rate and an experienced pathologist. Gastrointest. Endosc. 81, 517–524 (2015).
35. Rex, D. et al. Serrated Lesions of the Colorectum: Review and Recommendations From an Expert Panel. Am J Clin Pathol. 107, 1315–1330 (2012).
36. Hetzel, J. T. et al. Variation in the detection of serrated polyps in an average risk colorectal cancer screening cohort. Am. J. Gastroenterol. 105, 2656–2664 (2010).
37. Kahi, C. J., Hewett, D. G., Norton, D. L., Eckert, G. J. & Rex, D. K. Prevalence and Variable Detection of Proximal Colon Serrated Polyps During Screening Colonoscopy. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 9, 42–46 (2011).
38. Tinmouth, J. et al. Sessile Serrated Polyps at Screening Colonoscopy: Have They Been Under Diagnosed? Am. J. Gastroenterol. 109, 1698–1704 (2014).
39. Nishihara, R. et al. Long-Term Colorectal-Cancer Incidence and Mortality after Lower Endoscopy. N. Engl. J. Med. 369, 1095–1105 (2013).
40. Brenner, H, Chang-Claude, J, Seiler, CM, Rickert, A and Hoffmeister, M. Protection From Colorectal Cancer After Colonoscopy A Population-Based, Case–Control Study. Ann. Intern. Med. 154, 22–30 (2011).
41. Citarda, F., Tomaselli, G., Capocaccia, R., Barcherini, S. & Crespi, M. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. Gut 48, 812–5 (2001).
42. Winawer, S, Zauber, G, Ho, MN, O Brien, MJ, Gottlieb, LS, Sternberg, SS, Waye, JD, Schapiro, M, Bond, JH, Panish, JF, Ackroyd, F, Shike, M, Kurtz, RC, Hornsby-Lewis, L, Gerdes, H, Stewart, ET, and T. N. P. S. W. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. N. Engl. J. Med. 329, 1977–81 (1993).
43. Zauber, AG, Winawer, SJ, O'Brien, MJ, Lansdorp-Vogelaar, I, van Ballegooijen, M, Hankey, BF, Shi, W, Bond, JH, Schapiro, M, Panish, JF, Stewart, ET, and Waye, J. Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. N. Engl. J. Med. 366, 687–696 (2012).
44. Meester, R. G. et al. Impact of Achieving 80% Colorectal Cancer Screening RATES in the United States by 2018. CANC 81, 2281–5 (2015).
45. Rabeneck L, Paszat LF, Saskin R, S. T. Association Between Colonoscopy Rates and Colorectal Cancer Mortality. Am. J. Gastroenterol. 105, 1627–32 (2010).
46. Reumkens, A. et al. Post-Colonoscopy Complications: A Systematic Review, Time Trends, and Meta-Analysis of Population-Based Studies. Am. J. Gastroenterol. 111, 1092–1101 (2016).
47 .Chen, S. C. & Rex, D. K. Endoscopist can be more powerful than age and male gender in predicting adenoma detection at colonoscopy. Am. J. Gastroenterol. 102, 856–861 (2007).
48. Barclay, RL, Vicari, JJ, Doughty, AS., Johanson, JF, and Greenlaw, R. Colonoscopic Withdrawal Times and Adenoma Detection during Screening Colonoscopy. N. Engl. J. Med. 355, 2533–2541 (2006).
49. Butterly, L. et al. Serrated and Adenomatous Polyp Detection Increases With Longer Withdrawal Time: Results From the New Hampshire Colonoscopy Registry. Am. J. Gastroenterol. 109, 417–426 (2014).
50. Pohl, H. et al. Incomplete polyp resection during colonoscopy - Results of the complete adenoma resection (CARE) study. Gastroenterology 144, 74–80.e1 (2013).
51. Schoen, RE, Pinsky, PF, Weissfeld, JL, Yokochi, LA, Church, T, Laiyemo, AO, Bresalier, R, Andriole, GL, Buys, Crawford, ED, Carrick, DM, Wright, P, Riley, TL, Purdue, MP, Izmirlian, G, Kramer, BS, Miller, AB, Gohagan, JK, Prorok, PC, and Berg, CD, for the P. P. T. Colorectal-Cancer Incidence and Mortality with Screening Flexible Sigmoidoscopy. N. Engl. J. Med. 366, 2345–2356 (2012).
52. Segnan, N. et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: Follow-up findings of the italian randomized controlled trial - SCORE. J. Natl. Cancer Inst. 103, 1310–1322 (2011).
53. Holme, O, Løberg, M, Kalager, M, Bretthauer, M, Hernán, MA, Aas, E, Eide, TJ, Skovlund, E, Schneede, J, Tveit, KM, A. & Geir, H. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: A randomized clinical trial. Jama 312, 606–615 (2014).
54. Elmunzer, B. J. et al. Effect of Flexible Sigmoidoscopy-Based Screening on Incidence and Mortality of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS Med. 9, 1–9 (2012).
55. Kriza, C., Emmert, M., Wahlster, P., Niederl??nder, C. & Kolominsky-Rabas, P. An international review of the main cost-effectiveness drivers of virtual

colonography versus conventional colonoscopy for colorectal cancer screening: Is the tide changing due to adherence? Eur. J. Radiol. 82, e629–e636 (2013).
56. Togashi, K. et al. Laterally spreading tumors: Limitations of computed tomography colonography. World J. Gastroenterol. 20, 17552–17557 (2014).
57. Young, G. P. & Cole, S. New stool screening tests for colorectal cancer. Digestion 76, 26–33 (2007).
58. Rabeneck, L. et al. Fecal immunochemical tests compared with guaiac colorectal cancer screening. Can. J. Gastroenterol. 26, 131–147 (2012).
59. Kronborg, O., Fenger, C., Olsen, J., Jørgensen, O. D. & Søndergaard, O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. Lancet 348, 1467–1471 (1996).
60. Lieberman, D. A. & Weiss, D. G. One-Time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. English J. 345, 555–560 (2001).
61. Park, D. Il et al. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. Am. J. Gastroenterol. 105, 2017–2025 (2010).
62. Brenner, H. & Tao, S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. Eur. J. Cancer 49, 3049–3054 (2013).
63. Gupta, S, Halm, EA, Rockey, DC, Hammons, M, Koch, M, Carter, E, Valdez, L, Tong, L, Ahn, C, Kashner, M, Argenbright, K, Tiro, J, Geng, Z, Sandi, P, Skinner, C. Comparative Effectiveness of Fecal Immunochemical Test Outreach, Colonoscopy Outreach, and Usual Care for Boosting Colorectal Cancer Screening Among the Underserved: A Randomized Clinical TrialC. Curr. Drug Targets 16, 700–710 (2015).
64. Robertson, D. J. et al. Recommendations on fecal immunochemical testing to screen for colorectal neoplasia: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. Gastrointest. Endosc. 85, 2–21.e3 (2017).
65 .Lee, J. K., Liles, E. G., Bent, S., Levin, T. R. & Corley, D. A. Accuracy of Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer. Ann. Intern. Med. 160, (2014).
66. Imperiale, T. F. et al. Multitarget Stool DNA Testing for Colorectal-Cancer Screening. N. Engl. J. Med. 370, (2014).
67. Lowery, J. T. et al. Understanding the contribution of family history to colorectal cancer risk and its clinical implications: A state-of-the-science review. Cancer 122, 2633–2645 (2016).
68. Imperiale, T. F., Monahan, P. O., Stump, T. E., Glowinski, E. A. & Ransohoff, D. F. Derivation and validation of a scoring system to stratify risk for advanced colorectal neoplasia in asymptomatic adults a cross-sectional study. Ann. Intern. Med. 163, 339–346 (2015).
69. Chiu, H. M. et al. A Risk-Scoring System Combined with a Fecal Immunochemical Test Is Effective in Screening High-Risk Subjects for Early Colonoscopy to Detect Advanced Colorectal Neoplasms. Gastroenterology 150, 617–625e3 (2016).
70. Burt, R. & Neklason, D. W. Genetic testing for inherited colon cancer. Gastroenterology 128, 1696–1716 (2005).
71. Provenzale, Dawn, Gupta, Samir, Ahnen, D. J. et al. Genetic / Familial ment : Colorectal. 14, 1010–1030 (2016).
72. Genetic / Familial High-Risk Assessment : Colorectal. NCCN Guidelines Version 1.2017 Panel Members Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal NCCN (2017).
73. Patel, S. S. & Kilgore, M. L. Cost Effectiveness of Colorectal Cancer Screening Strategies. Cancer Control 22, 248–58 (2015).
74. Lansdorp-Vogelaar, I., Knudsen, A. B. & Brenner, H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. Epidemiol. Rev. 33, 88–100 (2011).
75. Rex, D. K. et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: Recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Am. J. Gastroenterol. 97, 1296–1308 (2002).
76 .Kaminski, M. F. et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. Endoscopy 49, 378–397 (2017).
77. Levin, T. R. et al. Organized colorectal cancer screening in integrated health care systems. Epidemiol. Rev. 33, 101–110 (2011).
78. Jensen, C. D. et al. Fecal immunochemical test program performance over 4 rounds of annual screening: A retrospective cohort study. Ann. Intern. Med. 164, 456–463 (2016).
79 .Morbidity and Mortality Weekly Report. Gang homicides - United States, 2010. MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 61, 41–5 (2012).
80 .NHS bowel cancer screening programme (BCSP). https://www.gov.uk/topic/population-screening-programmes/bowel
81. ColonCancerCheck. Acesso em agosto de 2017. Disponível em: https://www.cancercare.on.ca/pcs/screening/coloscreening/cccworks/

Seção III

Detecção Precoce. Rastreamento Populacional com Nível de Evidência Insuficiente

6 Câncer Prostático
6.1 Rastreamento do Câncer Prostático
6.2 Antígeno Prostático Específico e Relações com Exames Adicionais na Condução Diagnóstica
6.3 Marcadores e Novas Tecnologias para o Diagnóstico
6.4 Nomogramas para o Câncer de Próstata

7 Câncer da Pele
7.1 Rastreamento para o Câncer de Pele não Melanoma
7.2 Rastreamento e Prevenção do Melanoma
7.3 Síndromes Genéticas Cutâneas
7.4 Dermatoscopia

8 Câncer da Cavidade Oral e Orofaringe

9 Câncer de Pulmão

Capítulo 6

Câncer Prostático

Capítulo 6

6.1 Rastreamento de Câncer de Próstata

Marcel Cabral Cognette

Eliney Ferreira Faria

1. Introdução

Até metade dos anos 80, o rastreamento do câncer de próstata (CAP) raramente era discutido, pois antes desse período o único método diagnóstico era o toque retal (TR). Muitos homens morreram de CAP, sem nunca terem realizado o diagnóstico[1]. Quando somente o TR era usado como ferramenta de rastreamento, em torno de 30 a 35% dos homens eram encontrados com metástases ósseas, 40% a 45% com doença linfonodal; e somente um terço tinham tumor confinado ao órgão na prostatectomia radical[2,3]. O Antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen –PSA*) foi aprovado pelo *United States Food and Drug (FDA)* em 1986 para monitorizar a doença, mas rapidamente foi adotado para detecção precoce, aumentando o índice de diagnóstico de CAP[4]. Em contrapartida, atualmente o rastreamento para o câncer de próstata passou a ser um dos tópicos mais controversos da literatura urológica e ainda existem muitos questionamentos em relação aos seus méritos e sobre suas consequências com o "*overdiagnosis*" e "*overtreatment*" nos casos de tumores de baixo risco e, em contrapartida, o atraso do diagnóstico e tratamento de tumores de alto risco [5,6].

2. Epidemiologia do câncer de próstata

Com a melhoria da expectativa de vida e o significativo aumento da importância das neoplasias no perfil de mortalidade da população brasileira, o Ministério da Saúde Brasileiro propôs a Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer, cujo objetivo era reduzir a incidência e a mortalidade por câncer no Brasil por meio de ações contínuas que levassem à conscientização da população quanto aos fatores de risco de câncer, que promovessem a detecção precoce das neoplasias passíveis de rastreamento e que propiciassem o acesso ao seu tratamento. Porém, para o câncer da próstata ainda não existe

uma sistematização governamental ou de órgãos de saúde ligados à oncologia em relação ao rastreamento. Um dos maiores desafios em relação à detecção precoce do CAP é a escassez de conhecimentos sobre sua história natural, pois esta patologia tem comportamento variável e imprevisível, podendo apresentar-se na forma de tumores assintomáticos com alta agressividade até aqueles com baixo potencial biológico diagnosticados precocemente[6-8].

Historicamente, houve duas fases de aumento de incidência de CAP: a primeira, nos anos 70 e 80 devido ao uso da ressecção transuretral de próstata (RTU) para tratamento da hiperplasia prostática benigna (HPB), quando em torno de 10% dos pacientes que realizavam este procedimento portavam CAP no exame anátomo -patológico. A segunda e mais importante foi após 1980, quando houve a aprovação e disseminação do uso do PSA, como teste para detecção e estadiamento desta neoplasia, conhecida como "a era do PSA"[(9)].

A história natural desta doença ainda não está consistentemente entendida. Uma análise de autópsias mostrou que, aproximadamente, um em três homens após 50 anos tem evidência histológica de CAP, com até 80% destes tumores clinicamente insignificantes em grau e tamanho[10,11]. Um outro estudo em doadores de órgãos encontrou CAP incidental em um terço dos homens de 60 a 69 anos, e esta taxa se elevava para 46 % para homens acima de 70 anos[12].

A estimativa mostra o CAP como a neoplasia mais comum em homens (excluindo o câncer de pele não-melanoma), com mais de 180 mil casos novos esperados em 2017 nos Estados Unidos (EUA), correspondendo a quase 25% de todos os tipos de câncer diagnosticados em homens, e que mais de 26 mil morrerão em decorrência da doença[13]. Em torno de 16% dos homens nascidos hoje nos EUA têm probabilidade de desenvolver CAP no decorrer da vida, ou seja, aproximadamente 1 em cada 6 terão esta neoplasia[14]. No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), espera-se mais de 61 mil casos novos de CAP em 2017[15].

3. Rastreamento para câncer de próstata

3.1. Toque retal

O exame digital da próstata por meio do toque retal (TR) permanece como método propedêutico primário desde antes da popularização do PSA. Este exame ainda tem importância no rastreamento e no estadiamento, apesar de sua subjetividade, variabilidade interpessoal entre examinadores e da existência de doenças prostáticas associadas como a hipertrofia benigna, prostatite, biópsias ou cirurgias prévias tornar o exame menos conclusivo[16]. Avaliando a relação de positividade dos critérios para biópsia, um dos maiores estudos sobre rastreamento, o estudo europeu (ERSPC) mostrou que o TR associado ao valor de PSA acima de 3,0 ng/ml tem valor preditivo positivo de 48,6% e que 71% dos CAP com Gleason maior que 7 foram detectados em homens com TR alterado[17].

3.2. PSA

O PSA sérico talvez seja o marcador que mais se aproxima do ideal: alta sensibilidade, dosagem fácil, baixo custo e utilidade não somente no rastreamento, como no estadiamento e monitorização do tratamento[18]. O PSA é uma protease sérica de regulação andrógena, sendo produzido tanto pelo tecido prostático normal quanto pelas células do câncer. O PSA está presente no líquido seminal, apresentando a função de liquefação do sêmen após a ejaculação[19].

Elevações plasmáticas de PSA ocorrem como resultado do desarranjo da arquitetura prostática normal, permitindo que moléculas de PSA se difundam por meio do tecido prostático e ganhem a corrente sanguínea. Isso ocorre no CAP e também em outras doenças benignas como infarto prostático, prostatites, HPB etc., ou em casos de manipulação local da glândula, como na massagem, biópsia ou trauma prostáticos, e na ressecção transuretral desta glândula[20]. Porém, nem sempre todo paciente com PSA elevado tem CAP, em torno de 20% dos pacientes com HPB têm PSA acima de 4 ng/ml[21].

O exame de TR não interfere de modo significativo nos níveis séricos de PSA. Entretanto, recomenda-se a coleta de sangue para o exame antes do TR imediatamente após ou somente após 48 horas do exame retal[22]. A ejaculação e o TR já foram reportados como possíveis elevadores do PSA, mas estudos mostraram efeitos variáveis e insignificantes[23].

Por outro lado, existem medicações que diminuem as taxas de PSA sérico, que são as terapias de deprivação androgênica (análogos LH-RH, antiandrogênicos etc.) ou inibidores da 5-□-redutase (finasterida e dutasterida). Estas últimas são medicações usadas comumente para tratamento de HPB e podem reduzir o PSA em até 50%[24].

Por último, variações pequenas de PSA podem ser devido a simples variabilidade de laboratório, que pode oscilar de 20% a 25%, dependendo do tipo de padrão usado. Por esta razão é importante para o médico saber qual o padrão do teste empregado para avaliações longitudinais dos níveis de PSA [6,8,25-27].

Alguns artifícios podem ser usados para melhorar a especificidade do PSA como método de rastreamento, como exemplo, o ajuste de valor de corte pela idade, a velocidade do PSA, a densidade do PSA, e a relação entre PSA livre e PSA total (PSAl/t). A utilização de valores específicos de PSA para cada faixa etária foi proposta como forma de aumentar a sensibilidade do exame para a detecção de CAP em pacientes mais jovens e a especificidade naqueles mais idosos. A adoção desses valores acarretou a diminuição de biópsias desnecessárias em idosos e o aumento da detecção do CAP nos mais jovens[28].

Alguns estudos mostram que o nível de PSA geralmente é proporcional ao risco de CAP e à extensão da doença, e homens acima de 50 anos com TR normal têm chance de 10% de ter câncer detectável na biópsia se o PSA estiver entre 0 e 2,0 ng/ml, 15% a 25% se o PSA entre 2 e 4,0 ng/ml, 17% a 32% se o PSA entre 4 e 10 ng/ml, e 4% a 65% se o PSA > 10,0ng/ml [29-32]. Então, não existe um valor de PSA mínimo que estabeleça que determinado homem não tenha risco de ter CAP[30].

3.2.1 Variações do PSA

A interpretação dos valores do PSA esta sujeito a interferências que podem levar a resultados falsos-positivos, com exemplo, no aumento prostático por hiperplasia prostática benigna (HPB). Para ajudar na acurácia da dosagem do PSA podemos lançar mão da densidade do PSA, avaliação do tempo de duplicação do PSA e da relação entre PSA livre e total[33,34].

3.2.1.1 Densidade do PSA: consiste da divisão do valor plasmático do PSA pelo volume prostático estimado por ultrassonografia transretal. Geralmente se consideram valores iguais ou superiores a 0,15ng/mL/cm^3 como referência para indicação de biópsia de próstata em paciente com valores de PSA em faixa duvidosa[33,35].

3.2.1.2 Velocidade de elevação do PSA: a taxa de aumento do PSA em determinado período de tempo pode ajudar na distinção entre os pacientes com HPB dos com CAP. Níveis maiores que 0,75ng/

mL/ano apresentam sensibilidade de 79% e especificidade de 90% na detecção do CAP na faixa de 4 a 10 ng/mL. Já em níveis de PSA abaixo de 4ng/mL foi proposto o valor 0,5ng/mL/ano, porém ainda sem consenso[33].

3.2.1.3 Relação PSA Livre/Total: utilizada para aumentar a especificidade na detecção de CAP, já que em pacientes com CAP a proporção de PSA livre é menor. Na faixa de 4 a 10ng/mL uma relação PSA livre/total menor que 10% corresponde a uma incidência de 56% de CAP[33,36].

3.2.1.4 Tempo de duplicação do PSA: bastante utilizado como parâmetro de monitoramento da progressão do CAP após o tratamento, porém pouco útil para diagnóstico e rastreamento[33].

3.2.2 Outros marcadores: outros testes devem ser considerados como métodos para melhorar a especificidade do rastreamento. Citamos dois: o *Prostate Health Index (PHI)*, que é a combinação de PSA total, PSA livre e fração de proPSA, e o PCA3, que é um RNA não codificador e específico do tecido prostático.[34]

a) O PHI duplica a sensibilidade para detecção de câncer em homens com níveis de PSA entre 2-10 ng/mL e correlaciona-se com a graduação do câncer. Um score de 24 para o PHI elimina 36% das biópsias desnecessárias, pode perder 2,5% de canceres de alto grau[34,37].

b) O PCA3 tem sua expressão aumentada em tecido de câncer de próstata. O uso de PCA3 foi avaliado para orientar as decisões de biópsia para homens com biópsias previamente negativas e com níveis de PSA persistente acima de 4 ng/mL. Especificamente, o PCA3 é útil para determinar quais homens de 50 anos ou mais com uma ou mais biópsias previamente negativas devem sofrer uma rebiópsia da próstata. Apresenta um valor preditivo-positivo de 80% na biópsia inicial e um valor preditivo-negativo de 88% para biópsias repetidas. Casos de câncer de alto grau poderia ser perdido em 3% dos homens com baixo escore de PCA3[38].

3.3. Biópsia de Próstata

Quando um homem tem o diagnóstico de CAP suspeito no rastreamento, necessita realizar a biópsia da glândula para confirmação histológica. Historicamente, a primeira biópsia de próstata foi realizada em 1937, com agulha de *Vim Silvermann* e digitalmente dirigida ao nódulo prostático. Com o advento do ultrassom e seu uso transretal, os nódulos não palpáveis passaram a ser vistos e biopsiados com agulhas apropriadas. *Hodge e col*[39], propuseram a biópsia sextante (seis punções) em linha para-sagital, sistemática e aleatória, melhorando o diagnóstico de CAP. Este esquema original (um fragmento na base, região média e ápice bilateralmente), quando feito um pouco mais lateral, como estudado por *McNeal* [40], pode melhorar os índices de falsos-negativos. Modificações na biópsia sextante padrão foram propostas tendo como foco a importância da lateralizacão das punções dirigidas, ou seja, obtenção de maior positividade quanto mais lateral na próstata for a biópsia[41]. Outros estudos mostraram melhora do índice de detecção de CAP com os fragmentos adicionais dirigidos mais lateralmente à técnica padrão sextante, realizando mais de 8 amostras[42-44]. Achados recentes recomendam esquemas de biópsia com 10 a 14 fragmentos como padrão para a primeira biópsia. Naqueles pacientes com suspeita clínica e biópsia prévia negativa pode-se fazer mais amostras, até acima de 21("biópsia de saturação"). A biópsia é importante não só pela detecção do CAP, como também no manejo clínico ajudando a predizer prognóstico[45].

Mais recentemente, com a utilização dos achados do exame de ressonância magnética multi-paramétrica (RNMmp) da próstata, para a realização biópsia com fusão (BF) das imagens para direcionar amostragem de biópsia em áreas suspeitas. Foi demonstrado melhores taxas de detecção em paciente com CAP intermediário e de alto risco, e elevando a taxa de detecção para aproximadamente 60%, em comparação com faixas de detecção para biópsias sistemáticas que são em torno de 27% a 40%. Além disso, realizar RNMmp e BF demonstraram benefício na reavaliação de pacientes em vigilância ativa (VA). A RNMmp pode detectar de forma confiável tumores agressivos em candidatos para biópsia da próstata com um valor preditivo negativo (VPN) e positivo (VPP), variando de 63% a 98% e de 34% a 68%, respectivamente. Até o momento a utilização da RNMmp antes de repetir a biópsia, quando a suspeita clínica de CAP persistir apesar das biópsias negativas, é a única com grau de recomendação A[46,47].

3.4 Graduação Histológica

Com a biópsia confirmatória de CAP é necessário realizar a classificação do grau tumoral. A graduação histopatológica de Gleason é universalmente utilizada e atua como fator prognóstico isolado importante no CAP. Esta graduação foi descrita como cinco padrões (1 a 5), sendo que a somatória dos dois predominantes é o escore de Gleason, que varia de 2 a 10. Porém, na prática, funcionam principalmente com padrões 3, 4 e 5, cujo somatório vai basicamente de 6 a 10. Os números que compõem a somatória são informados entre parênteses, sendo o primeiro da sequência aquele predominante na neoplasia. Em tumores homogêneos a numeração é dobrada. Esta graduação é baseada na conformação arquitetural das glândulas, sua disposição e característica de crescimento e desconsidera características citológicas[48].

Em 2014, a Sociedade Internacional de Uropatologia (*International Society of Urological pathology - ISUP*) propôs um novo sistema de classificação que foi baseado em observações iniciais do grupo do Hospital Johns Hopkins. O sistema de classificação subdivide-se em cinco classes distintas com base nos grupos de pontuação do score de Gleason, conforme demonstrado na tabela 1. Este novo sistema de classificação é mais simples e reflete mais precisamente a biologia do câncer de próstata, sendo recomendado utiliza-los em conjunto com a classificação de Gleason[49].

Tabela 1. Correlação entre Classificação de Gleason e classificação da ISUP[49]

Sistema de classificação ISUP	***Sistema de classificação de Gleason***
1	3 + 3
2	3 + 4
3	4 + 3
4	4 +4, 3 + 5, 5 + 3
5	4 + 5, 5 +4, 5 + 5

3.5 Impacto do Rastreamento no Estadiamento e na Mortalidade

Desde a década de 1990, com a utilização do PSA foi evidente o impacto na incidência e na mortalidade do câncer de próstata em todo o mundo. Com o rastreamento com PSA, o risco ao longo da vida de câncer de próstata nos Estados Unidos dobrou de 7,8% para 15,3%, enquanto o risco de morrer de câncer de próstata diminuiu de 3% para 2,6%. Mesmo com esse aumento da incidência de CAP desde 1990 a correlação sobre o impacto do rastreamento na sobrevida não é consenso.[13]

Vários estudos randomizados a respeito da associação do rastreamento com mortalidade pelo câncer de próstata foram realizados[47,50,51]. No entanto, há problemas relacionados à metodologia e condução dos mesmos, seguimento curto, resultados conflitantes e o pequeno benefício em termos de taxas absolutas de redução de mortalidade.

O rastreamento universal de toda população masculina (sem considerar idade, raça e história familiar) não parece ser o melhor caminho e individualizar o rastreamento é fundamental para diminuir as consequências do excesso de diagnóstico e tratamento de tumores indolentes[52].

A identificação de pacientes com alto risco de desenvolverem a doença de uma forma mais agressiva por meio de parâmetros clínicos ou laboratoriais pode ajudar a individualizar a indicação e frequência do rastreamento. Entre diversos fatores, a idade, a raça e a história familiar apresentam-se como os mais importantes[53].

Há uma revisão da Cochrane que leva em conta os resultados iniciais dos estudos: Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) e do European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), estudo americano e europeu respectivamente, demonstrou que o rastreio com PSA estava associado a uma taxa de diagnóstico aumentada, no entanto, não foram observados benefícios de sobrevivência global e nem de sobrevivência específica do câncer. Além disso, ficou evidenciado a associação com excesso de diagnóstico e tratamento para doença indolente. Todas essas considerações levaram a uma corrente contrária ao rastreamento populacional na Europa e nos Estados Unidos, as quais resultaram na polêmica recomendação do Grupo de Trabalho de Serviços Preventivos dos EUA (US Preventive Services Task Force - USPSTF) de 2012, na qual foi alterado seu grau de recomendação de C para D, ou seja, sugerindo a não realização do rastreamento para o câncer de próstata. Uma reação imediata foi vista por parte de especialistas e algumas sociedades médicas, não sendo em geral bem recebida[54,55].

Porém, o USPSTF cometeu alguns equívocos na sua avaliação ao desconsiderar fatores de risco importantes para o desenvolvimento do câncer de próstata, como idade, história familiar e raça. Não ter levado em conta a redução de 40% na mortalidade por câncer de próstata nos EUA desde o início da prática do rastreamento. Não considerou a importante redução da mortalidade observada em pacientes do estudo ERSPC entre 55 e 65 anos, o que suporta a manutenção do grau de recomendação C nesta faixa etária. Considerou equivalentes os resultados dos estudos americano e europeu, ignorando as falhas de recrutamento, contaminação (52% dos pacientes do grupo controle) e curto seguimento do PLCO. Não considerou resultados publicados sobre o rastreamento de Göteborg, o qual apresentava baixa taxa de contaminação da amostra (apenas de 3%) e que mostrou uma redução de 44% no risco de óbito por câncer de próstata na população rastreada após seguimento de 14 anos, com diminuição do NNT para 12.6. Além disso, vale ressaltar que a avaliação da sobrevida global talvez não seja o melhor desfecho para se avaliar a eficácia do rastreamento[47,52,53,56].

Com relação aos dois maiores estudos com atualização recente (o PLCO e o ERSPC), vários vieses e falhas metodológicas podem ser identificados. Inicialmente, no próprio recrutamento do estudo americano (PLCO). Vários pacientes selecionados para o estudo já haviam feito teste de PSA antes de sua inclusão, dando uma contaminação de 52% da amostra, tornando a população do estudo provavelmente

de bom prognóstico, pré-selecionada. Já no estudo europeu (ERSPC), a dosagem do PSA foi realizada a cada quatro anos, uma forma de rastreamento ainda longe de ser o consenso. Apesar de mostrar diminuição de cerca de 20% do risco relativo de óbito por câncer de próstata nos pacientes rastreados, houve uma redução do risco absoluto de apenas 7,1 para cada 10.000 homens rastreados. Nos resultados iniciais uma evidência de que o número necessário para tratar (NNT) era 48 pacientes para conseguir curar um paciente. Porém são conclusões precoces no curto intervalo de seguimento ao levar em conta que o tumor de próstata em geral apresenta um comportamento indolente e com boa sobrevida mesmo em casos metastáticos.[29,57,58]

Além disso, Crawford e col, avaliando subgrupos do estudo americano PCLO, demonstraram que quando a avaliação é feita especificamente em uma população de menor idade e com baixo índice de comorbidades significativas existe uma redução significativa no risco de morte específica por câncer de próstata e o NNT para evitar uma morte por CAP em 10 anos de seguimento são de 5 pacientes[59]

Como consequências da equivocada resolução da USPSTF, a partir de 2015 começaram a surgir trabalhos que provocaram ainda mais discussão sobre o tema. Dentre eles, um levantamento retrospectivo de 150 instituições os EUA com 87.562 novos casos diagnosticados entre 2003 e 2013 demonstrou que após a recomendação da U.S. Preventive Services Task Force (2012) contra o rastreamento houve um aumento de 3% ao ano no diagnóstico de tumores de risco intermediário e alto risco, além de evidenciar redução no número de diagnóstico de tumores agressivos, o que cria preocupação de que o diagnóstico atrasado em casos importantes de câncer de próstata pode representar pior resultado oncológico no futuro.[50,55]

Faria e col[60] avaliaram os casos da população geral dependente do sistema público de saúde brasileiro em comparação da mesma população submetida a rastreamento para CAP por meio de unidades móveis e evidenciaram diferença estatisticamente significante no estadiamento clínico dos pacientes rastreados. Observaram que os casos de câncer no grupo com rastreamento ativo apresentavam: menos localmente avançados T3-T4 ($p<0,001$), menos linfonodos positivos e menor escore de Gleason ≥ 7 na biópsia ($p<0,001$), bem como menor taxa de casos metastáticos ($p<0,01$), ou seja, uma chance cinco vezes menor de doença metastática no grupo rastreado.

Os resultados atualizados do ERSPC aos 13 anos de acompanhamento não evidenciaram uma redução de mortalidade câncer específica, porém, o número necessário para rastrear e tratar/evitar uma morte por câncer de próstata diminuiu e ficou abaixo do número necessário para rastrear no câncer de mama. Além disso, uma redução no NNT que era de 48 pacientes durante o seguimento inicial de 9 anos do estudo, passou para 27 pacientes aos 13 anos de seguimento.[47] Diferentemente do que foi evidenciando nos resultados preliminares de seguimento em curto prazo dos pacientes rastreados, com os acompanhamentos por períodos maiores, foi nítido que o risco de mortalidade aumenta com o acompanhamento mais longo e que, por extensão, tem-se aumento do número de vidas salvas, e por outro lado houve queda nos números necessários para rastrear e para tratar.[61]

3.6 Recomendação das Diversas sociedades Medicas e suas Controversias

Não existe consenso entre as organizações de saúde a respeito do rastreamento do câncer de próstata. Aquelas contrárias argumentam que não existem

evidências conclusivas de que a detecção precoce tenha influência na mortalidade específica por câncer de próstata, além do fato de pacientes em rastreamento estarem expostos às complicações e aos efeitos colaterais de um possível tratamento desnecessário. Aquelas a favor da prática argumentam que existem evidências de que o rastreamento é responsável pelo declínio da mortalidade em determinadas áreas. [55]

As recomendações das diversas sociedades estão resumidas na tabela 2. Destaca-se que: a Academia Americana de Médicos de Família em 2012 e a Canadian Task Force on Preventive Health Care em 2014 se posicionaram contrários ao rastreamento baseado em PSA para câncer de próstata. A Academia Americana de Médicos de Família está atualmente revisando sua recomendação.[57,62,63]

Já o Colégio Americano de Médicos recomendou, em 2013, que os médicos devem discutir os benefícios e os danos do rastreamento em homens com idades compreendidas entre os 50 e os 69 anos e apenas recomendam rastreio para os homens que priorizam o rastreio e têm uma expectativa de vida de mais de 10 a 15 anos[63]

A Associação Americana de Urologia recomendou, em 2013, que os homens de 55 a 69 anos com uma expectativa de vida de mais de 10 a 15 anos sejam informados sobre os benefícios e danos causados pelo screening e se envolvam em decisões compartilhadas com seu médico, levando em consideração a preferência dos pacientes. Observou que, para reduzir os danos causados pelo screening, o intervalo de rastreamento deve ser de 2 ou mais anos. A Associação Americana de Urologia também observou que as decisões sobre screening, incluindo o início precoce de screening antes dos 55 anos, deveriam ser individualizados e para homens afro descendentes e/ou com antecedentes familiares de câncer de próstata. [55,57]

A Sociedade Americana de Câncer adotou, em 2016, recomendações que destacam a importância da tomada de decisão compartilhada e a necessidade de uma discussão informada das incertezas, riscos e potenciais benefícios do screening. Ele recomenda que a discussão sobre o screening deve iniciar a partir dos 50 anos e mais cedo para homens e homens afro descendente com um pai ou irmão com história de câncer de próstata antes dos 65 anos de idade.[64]

Criado em 1984 pelo Presidente Reagan, o USPSTF é um grupo voluntário de especialistas em prevenção que objetiva fazer recomendações baseadas em evidências sobre serviços preventivos clínicos, como exames, serviços de aconselhamento e medicamentos preventivos.[65]

Em 2012, o USPSTF concluiu que, embora existam potenciais benefícios do rastreamento do câncer de próstata, esses benefícios não superam os prejuízos esperados suficientes para recomendar rastreio de rotina (recomendação D).[57,66]

Já em 2017, o USPSTF realizou uma revisão colocando o screening (recomendação C) para homens entre 55 a 69 anos, e passou a propor que a decisão sobre ser rastreado para câncer de próstata deve ser individualizada e após orientação, de modo que o paciente tenha a oportunidade de entender os potenciais benefícios e prejuízos do rastreamento para definir sua decisão. O USPSTF continua a achar que os benefícios do rastreamento não superam os danos nos homens com idade igual ou superior a 70 anos e recomenda contra o rastreamento nestes homens (recomendação D).[57]

4. Conclusão

Frente a todas estas questões, as organizações de saúde não têm consenso, e

Tabela 2. Recomendação sobre o rastreamento para câncer de próstata para homens assintomáticos entre as diferentes instituições[47, 56, 57, 62, 63, 67]

Organização / Ano	***Recomendação***
Academia Americana de Médicos de Família, 2012	Adota a recomendação U.S. Preventive Services Task Force 2012, contra o rastreamento com base PSA.
Sociedade Americana de Câncer, 2016	Recomenda-se decisão compartilhada. Recomenda que os homens não sejam testados sem conhecer as incertezas, os riscos e os potenciais benefícios do rastreio. A partir da idade de 50 anos, os homens devem conversar com seu médico sobre os prós e os contras de testes. Afro-americanos ou homens com um pai ou irmão com história de CAP antes dos 65 anos de idade devem ponderar com seu médico a partir dos 45 anos de idade. Homens com mais de um parente de primeiro grau (pai, irmão) que tiveram câncer de próstata antes dos 65 anos devem ter essa conversa com seu médico a partir dos 40 anos de idade. Deve-se realizar PSA e toque retal. Se o PSA for inferior a 2,5 ng/mL, deverá ser repetido a cada 2 anos. O rastreio deve ser anual para PSA > 2,5 ng/mL.
Colégio Americano de Médicos, 2013	Para homens entre 50 e 69 anos, a decisão também deve ser compartilhada nas controvérsias do rastreamento e as preferências do paciente, levando em conta sua saúde geral e expectativa de vida. Recomenda rastreamento para homens entre 50 e 69 anos, com uma expectativa de vida superior a 10 anos.
Colégio Americano de Medicina Preventiva, 2008	Evidência insuficiente para recomendar rastreamento populacional de rotina com TR e PSA. Os clínicos que cuidam de homens, especialmente afro-americanos e com história familiar de câncer de próstata, devem fornecer informações sobre os potenciais benefícios e riscos do rastreamento e as limitações das evidências.
Associação Americana de Urologia, 2013	Recomenda que os homens com idades entre 55 e 69 anos com uma expectativa de vida superior a 10 a 15 anos devem discutir os benefícios e danos da triagem com seu médico e que a decisão de ser alcançada por meio de decisão compartilhada. Para homens afro-americanos ou com uma história familiar de câncer de próstata, a decisão de se fazer rastreamento pode ser feira em idade mais jovem, 55 anos de idade. Recomenda-se um intervalo de triagem de dois ou mais anos.
Canadian Task Force on Preventive Health Care, 2014	Recomendação contrária ao rastreamento para o câncer de próstata com o teste de PSA.
European Association of Urologists EAU, 2013	Rastreamento em massa não é indicado. Diagnóstico precoce baseado em uma estratégia individualizada e adaptada ao risco do paciente, bem esclarecido com bom status performance e expectativa de vida > 10-15 anos.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2016	Recomenda-se rastreamento para homens com idade entre 45 e 75 anos, com intervalos listados a seguir. PSA < 1 e EDR normal: repetir de 2 a 4 anos; PSA 1 - 3 e EDR normal: repetir de 1 a 3 anos; PSA > 3 e/ou 1 e EDR suspeito: biópsia. Idade entre > 75 anos: PSA < 3 em pacientes com expectativa de vida curta - descontinuar PSA < 3 em paciente fit com EDR normal – repetir em 1 a 4 anos.
U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF / Task Force), 2017	O USPSTF recomenda que os médicos informem homens entre os 55 e 69 anos sobre os potenciais benefícios e danos do rastreamento com PSA. A decisão sobre se deve ser rastreado para o câncer de próstata deve ser individual. O rastreamento oferece um pequeno benefício potencial de reduzir a mortalidade por câncer de próstata.
Sociedade Brasileira de Urologia – SBU, 2017	A Sociedade Brasileira de Urologia recomenda que homens a partir de 50 anos devem procurar um profissional especializado para avaliação individualizada. Aqueles da raça negra ou com parentes de primeiro grau com câncer de próstata devem começar aos 45 anos. O rastreamento deverá ser realizado após ampla discussão de riscos e potenciais benefícios. Após 75 anos, deverá ser realizado apenas àqueles com expectativa de vida acima de 10 anos.

os estudos prospectivos e randomizados para verificar os benefícios do rastreamento de câncer de próstata ainda são controversos para a população geral. Porém, em grupos específicos de pacientes mais jovens e saudáveis e principalmente àqueles que nunca fizeram o exame, os resultados do rastreamento foram benéficos. A avaliação individualizada de caso a caso, pesando os riscos e benefícios do rastreamento em decisão compartilhada médico-paciente, é a conduta mais aceita atualmente.

Referências Bibliográficas

1. Thompson IM, Zeidman EJ. Presentation and clinical course of patients ultimately succumbing to carcinoma of the prostate. Scand J Urol Nephrol. 1991;25(2):111-4.
2. Droller MJ. Adenocarcinoma of the prostate: an overview. Urol Clin North Am. 1980;7(3):579-81.
3. Thompson IM, Ernst JJ, Gangai MP, Spence CR. Adenocarcinoma of the prostate: results of routine urological screening. J Urol. 1984;132(4):690-2.
4. Etzioni R, Gulati R, Falcon S, Penson DF. Impact of PSA screening on the incidence of advanced stage prostate cancer in the United States: a surveillance modeling approach. Med Decis Making. 2008;28(3):323-31.
5. Schroder FH RM. ERSPC and PLCO Prostate Cancer Screening Studies: What Are the Differences? Eur Urol in press. 2010.
6. Faria ECGV, R. A. C. ; Mauad, E. C. ; Tobias -Machado, M. ; Carvalho, A. L. . . Comparison of clinical and pathologic findings of prostate cancers detected through screening versus conventional referral in Brazil. Clinical genitourinary cancer. 2011;v. 9:p. 104-8.
7. www.inca.gov.br.
8. Tobias-M MC, Gustavo F. ; Freitas JR., Celso H. ; Reis, Rodolfo B ; Reis, Leonardo O. ; Nogueira, Lucas ; Machado, Roberto D. ; Magnabosco, Wesley ; Vieira, Rene A. C. ; Mauad, Edmundo C. ; Carvalho, Andre L. ; Faria, Eliney F.. Association between Literacy, Compliance with Prostate Cancer Screening, and Cancer Aggressiveness: Results from a Brazilian Screening Study. International Brazilian Journal of Urology. 2013;v. 39:p. 328-34.
9. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. BJU Int. 2002;90(2):162-73.
10. Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, Stemmermann GN, Welsh RA, Correa P. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. Int J Cancer. 1982;29(6):611-6.
11. Dall'Era MA, Cooperberg MR, Chan JM, Davies BJ, Albertsen PC, Klotz LH, et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. Cancer. 2008;112(8):1650-9.
12. Yin M, Bastacky S, Chandran U, Becich MJ, Dhir R. Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: a study of healthy organ donors. J Urol. 2008;179(3):892-5; discussion 5.
13. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017;67(1):7-30.
14. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin. 2008;58(2):71-96.
15. mortalidade i. http://www2incagovbr/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata/definicao.
16. Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst. 1998;90(23):1817-23.
17. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schroder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. Eur Urol. 2008;54(3):581-8.
18. www.cancer.gov.
19. Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. J Clin Invest. 1985;76(5):1899-903.
20. Qiu SD, Young CY, Bilhartz DL, Prescott JL, Farrow GM, He WW, et al. In situ hybridization of prostate-specific antigen mRNA in human prostate. J Urol. 1990;144(6):1550-6.
21. Stamey TA, Chen Z, Prestigiacomo A. Serum prostate specific antigen binding alpha 1-antichymotrypsin: influence of cancer volume, location and therapeutic selection of resistant clones. J Urol. 1994;152(5 Pt 1):1510-4.
22. Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. American Urological Association (AUA). Oncology (Williston Park). 2000;14(2):267-72, 77-8, 80 passim.
23. Zisman A, Soffer Y, Siegel YI, Paz A, Lindner A. Postejaculation serum prostate-specific antigen level. Eur Urol. 1997;32(1):54-7.
24. Andriole GL, Guess HA, Epstein JI, Wise H, Kadmon D, Crawford ED, et al. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. Urology. 1998;52(2):195-201;

discussion -2.
25. Slev PR, La'ulu SL, Roberts WL. Intermethod differences in results for total PSA, free PSA, and percentage of free PSA. Am J Clin Pathol. 2008;129(6):952-8.
26. Roddam AW, Price CP, Allen NE, Ward AM. Assessing the clinical impact of prostate-specific antigen assay variability and nonequimolarity: a simulation study based on the population of the United Kingdom. Clin Chem. 2004;50(6):1012-6.
27. Etzioni RD, Ankerst DP, Weiss NS, Inoue LY, Thompson IM. Is prostate-specific antigen velocity useful in early detection of prostate cancer? A critical appraisal of the evidence. J Natl Cancer Inst. 2007;99(20):1510-5.
28. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. JAMA. 1993;270(7):860-4.
29. Andriole GL, Levin DL, Crawford ED, Gelmann EP, Pinsky PF, Chia D, et al. Prostate Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screening round of a randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2005;97(6):433-8.
30. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med. 2004;350(22):2239-46.
31. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA. 1998;279(19):1542-7.
32. Crawford ED, DeAntoni EP, Etzioni R, Schaefer VC, Olson RM, Ross CA. Serum prostate-specific antigen and digital rectal examination for early detection of prostate cancer in a national community-based program. The Prostate Cancer Education Council. Urology. 1996;47(6):863-9.
33. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. J Urol. 2017;197(2s):S200-s7.
34. Akizhanova M, Iskakova EE, Kim V, Wang X, Kogay R, Turebayeva A, et al. PSA and Prostate Health Index based prostate cancer screening in a hereditary migration complicated population: implications in precision diagnosis. Journal of Cancer. 2017;8(7):1223-8.
35. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. J Urol. 1994;152(6 Pt 1):2037-42.
36. Catalona WJ, Partin AW, Finlay JA, Chan DW, Rittenhouse HG, Wolfert RL, et al. Use of percentage of free prostate-specific antigen to identify men at high risk of prostate cancer when PSA levels are 2.51 to 4 ng/mL and digital rectal examination is not suspicious for prostate cancer: an alternative model. Urology. 1999;54(2):220-4.
37. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. J Clin Oncol. 2009;27(3):398-403.
38. Faria ACSEF. Avaliação do teste para o gene 3 do câncer de próstata (PCA3) para melhor indicação de rebiópsias em pacientes suspeitos deste tumor. Tese de Mestrado Pelo Hospital de Câncer de Barretos. 2015.
39. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol. 1989;142(1):71-4; discussion 4-5.
40. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. Am J Surg Pathol. 1988;12(12):897-906.
41. Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsies. J Urol. 1992;148(3):829-32.
42. Presti JC, Jr., Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. J Urol. 2000;163(1):163-6; discussion 6-7.
43. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, Troncoso P, Sweet J, Evans R, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. J Urol. 2000;163(1):152-7.
44. Durkan GC, Sheikh N, Johnson P, Hildreth AJ, Greene DR. Improving prostate cancer detection with an extended-core transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy protocol. BJU Int. 2002;89(1):33-9.
45. Patel AR, Jones JS. Optimal biopsy strategies for the diagnosis and staging of prostate cancer. Curr Opin Urol. 2009;19(3):232-7.
46. Chelluri R, Kilchevsky A, George AK, Sidana A, Frye TP, Su D, et al. Prostate Cancer Diagnosis on Repeat Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound Fusion Biopsy of Benign Lesions: Recommendations for Repeat Sampling. J Urol. 2016;196(1):62-7.
47. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. Eur Urol. 2017;71(4):630-42.
48. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Ege-

vad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2005;29(9):1228-42.
49. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol. 2016;40(2):244-52.
50. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. Jama. 2014;311(11):1143-9.
51. Shah N, Huebner T, Ioffe V, Hum R. Prostate biopsy characteristics: A comparison between pre- and post- United States Preventive Service Task Force Prostate Cancer Screening Guidelines of 2012. Rev Urol. 2017;19(1):25-31.
52. Barocas DA, Mallin K, Graves AJ, Penson DF, Palis B, Winchester DP, et al. Effect of the USPSTF Grade D Recommendation against Screening for Prostate Cancer on Incident Prostate Cancer Diagnoses in the United States. J Urol. 2015;194(6):1587-93.
53. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet. 2014;384(9959):2027-35.
54. Eckersberger E, Finkelstein J, Sadri H, Margreiter M, Taneja SS, Lepor H, et al. Screening for Prostate Cancer: A Review of the ERSPC and PLCO Trials. Rev Urol. 2009;11(3):127-33.
55. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. J Urol. 2013;190(2):419-26.
56. www.portaldaurologia.com.br. [
57. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ. The US Preventive Services Task Force 2017 Draft Recommendation Statement on Screening for Prostate Cancer: An Invitation to Review and Comment. Jama. 2017;317(19):1949-50.
58. Auvinen A, Hugosson J. The rationale for the ERSPC trial: will it improve the knowledge base on prostate cancer screening? BJU Int. 2003;92 Suppl 2:14-6.
59. Crawford ED, Grubb R, 3rd, Black A, Andriole GL, Jr., Chen MH, Izmirlian G, et al. Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. J Clin Oncol. 2011;29(4):355-61.
60. Faria EF, Carvalhal GF, Vieira RA, Silva TB, Mauad EC, Carvalho AL. Program for prostate cancer screening using a mobile unit: results from Brazil. Urology.76(5):1052-7.
61. Eapen RS, Herlemann A, Washington SL, 3rd, Cooperberg MR. Impact of the United States Preventive Services Task Force 'D' recommendation on prostate cancer screening and staging. Curr Opin Urol. 2017;27(3):205-9.
62. Bell N, Connor Gorber S, Shane A, Joffres M, Singh H, Dickinson J, et al. Recommendations on screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2014;186(16):1225-34.
63. Qaseem A, Barry MJ, Denberg TD, Owens DK, Shekelle P. Screening for prostate cancer: a guidance statement from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2013;158(10):761-9.
64. American Cancer Society. American Cancer Society recommendations for prostate cancer early detection. https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/early-detection/acs-recommendations.html 2016 [
65. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2008;149(3):185-91.
66. Force USPST. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement U.S. Preventive Services Task Force*. Annals of Internal Medicine. 2008;5 August 2008 149 (3): 185.
67. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. 2016 / 2017 [

Capítulo 6

6.2 Antígeno Prostático Específico e Relações com Exames Adicionais na Condução Diagnóstica

Roberto Dias Machado

Eliney Ferreira Faria

Wesley Justino Magnabosco

1- Introdução

Os testes de rastreamento de saúde são exames ou procedimentos usados em populações assintomáticas ou em subgrupos de pessoas, objetivando avaliar a probabilidade de um individuo apresentar uma doença específica, no caso o câncer de próstata (CaP).

1.1 (PSA) Liberação para Uso Clínico

A aprovação do Antígeno Prostático Específico PSA como marcador de progressão, seguimento e controle para o (CaP) aconteceu em 1986 pelo *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos. Somente em 1994, o mesmo FDA aprovou o uso do teste sanguíneo do PSA em conjunto com o toque retal (TR), para o diagnóstico precoce das neoplasias prostáticas em homens assintomáticos [1].

1.2 Função do PSA

O PSA é uma glicoproteína produzida pelas células epiteliais normais da glândula prostática, e também por células cancerígenas. Esta glicoproteína tem a função principal de liquefação do fluido seminal, por isso sua concentração no plasma normalmente é baixa. O teste do PSA é usado para medir os níveis séricos desta proteína(ng\ml), que pode estar elevado em homens com (CaP). Os níveis sanguíneos do PSA se elevam devido ao aumento da sua produção pelas neoplasias, e também pelo rompimento das barreiras entre o lúmen da glândula prostática e os capilares sanguíneos, possibilitando um maior afluxo de PSA na corrente sanguínea.

1.3 Uso do PSA em Homens Assintomáticos

De acordo com os Guidelines da Associação Americana de Urologia (AUA) não se recomenda o rastreamento do CaP de rotina em certos cenários;

- Homens abaixo dos 40 anos de idade - Neste grupo de pessoas o risco de câncer de próstata é sempre muito baixo, nenhum estudo mostrou benefícios nesta faixa etária, sendo que os prejuízos do rastreamento superam as possíveis vantagens.
- Homens entre 40-54 anos - Neste faixa etária, caso os pacientes tenham fator de risco, o rastreamento estaria indicado. Os fatores de risco mais importantes são a história familiar e a raça negra.
- Homens de 55 a 69 anos- Esta seria a faixa etária onde se deveria compartilhar a decisão, médicos e pacientes, sobre o rastreamento. A discussão deveria envolver risco e benéficos. Para prevenir a morte de 1 homem por CaP se deve rastrear cerca de 1000 indivíduos. Nestes casos, as preferencias individuais deveriam ser consideradas.
- Homens acima de 70 anos com expectativa de vida menores de 10 a 15 anos, também não deveriam ser rastreados de rotina. Com exceção daqueles com boa expectativa de vida, onde a decisão também deveria ser compartilhada.
- Para reduzir os danos do rastreamento, deveria se estender o tempo para realizá-lo, sendo a cada 2 anos um tempo aceitável[2].

2. Considerações para a Análise do PSA

A dosagem dos níveis sanguíneos do PSA se tornou prática comum, permitindo a detecção da doença ainda em fases precoces, o que não seria possível com a utilização do TR de forma isolada. A avaliação anual, utilizando-se a dosagem do PSAT e o TR de forma combinada, levou a um aumento substancial na incidência do CaP na década de 90, com um posterior declínio até uma taxa estável a partir de 2001. Isto trouxe uma mudança no perfil da doença. Aumentou a prevalência, sendo a maioria dos novos casos detectados compostos por tumores localizados e de baixo grau de agressividade, com substanciais chances de cura após o tratamento definitivo.

2.1 Alterações Individuais no PSA

Existe uma porcentagem significativa de homens (65% a 83%), que apresentam o seus PSAT elevados, mas depois de um certo tempo (1 ano) esses valores podem retornar aos níveis normais, ou as suas respectivas linhas de base, dependendo também do método utilizado. [3]

O nível plasmático do PSAT sofre efeito da variabilidade individual e das flutuações fisiológicas normais, além de outras variáveis técnicas[3,4].

2.2 Alterações Farmacológicas

Alguns fármacos como, finasterida e a dutasterida (inibidores da enzima 5alfa redutase) possuem a capacidade de reduzir em até 50% os níveis de PSAT plasmáticos. Medicamentos antiandrogênicos, de inibição central ou periférica, assim como aqueles que apresentam efeitos estrogênicos podem também diminuir a dosagens séricas do PSAT [5,6].

2.3 Doenças Benignas da Próstata

Uma série de afecções da glândula prostática, e não somente o câncer, podem causar aumento nos níveis de PSA. As

doenças benignas da próstata que mais comumente causam essas alterações são; as prostatites (inflamatórias \ infeciosas), a hiperplasia prostática benigna (HPB- aumento do volume da glândula), Infecções urinárias e as causas de retenção do fluxo urinário baixo[1].

2.4 Manipulações Cirúrgicas e Exames Invasivos

Outras causas de elevação do PSA seriam; a manipulação local da próstata e os traumas cirúrgicos da glândula como; biópsias, manipulação uretral, ressecções (RTUp) ou a manipulação retal como massagem prostática.

Apesar de alguns autores acreditarem que o toque retal e a ejaculação poderiam alterar os valores do PSA, na literatura não se encontram evidências científicas que corroboram estas afirmações.[7]

Em homens com o diagnóstico de CaP, as vezes podemos observar, concomitantemente ao câncer a presença de doenças benignas da próstata. No entanto, não existe evidências que HPB ou prostatites sejam fatores de risco para o CaP. Desta forma, observamos que o PSA é um marcador específico de tecido prostático, mas não um marcador exclusivo de neoplasias prostáticas.

2.5 Conclusão

A análise do PSA deve ser incluída em contexto clínico global sobre o estado de saúde do individuo juntamente com a história clínica, principalmente em se tratando de valores baixos de PSAT. A experiência individual do médico neste julgamento clínico, para indicar ou contraindicar um procedimento invasivo é de suma importância. Obviamente, em valores altos de PSAT ou excessivamente altos as suspeitas de CaP se tronam cada vez mais forte.

3 - PSA e seus Derivados

O PSA apresenta-se sob diversas formas na circulação sanguínea. A maioria está ligada a proteínas (proteases inibidoras), também chamado de PSA complexado (cPSA), enquanto o restante, 5% a 35% do PSA total, estão livres na circulação, não ligados e são chamados de PSA Livre (PSAL). O PSA tem limitada especificidade para detecção de tumores clinicamente significativos e é responsável por um grande número de biópsias desnecessárias.

O Pro-PSA (p2PSA) é uma isoforma específica do PSA livre, que é uma forma inativa e precursora do PSAT. Diferentes regiões da próstata contêm variadas proporções de isoformas do PSA. Incluindo o p2PSA, que representa cerca de 30% a 40% do PSA livre, é encontrado em tecido prostático cancerígeno, frequentemente, em maior quantidade que no tecido prostático benigno [8,9].

Outra isoforma do PSA livre, o bPSA pode representar cerca de 20% a 30% do PSA livre circulante, frequentemente é encontrado em tecido prostático benigno em maior quantidade que nos tecidos cancerígenos[10].

Numerosas estratégias têm sido propostas na tentativa de reduzir o número de biópsias negativas e consequentemente diminuir os danos associados ao rastreamento.

4 - ISOFORMAS DO PSAT – Testes aprovados pelo FDA

4.1 2- Pro PSA (p2PSA)

Em 2011, um estudo multicêntrico, envolvendo o p2PSA juntamente com o PSAL e PSAT foi usado par o cálculo de um teste. Este teste, chamado, pelos autores, Index de Saúde Prostático (IHP), cuja formula IHP = (p2PSA pg/mL / fPSA ng/mL) × (PSA ng/mL) ½, foi mais específico na predileção de

câncer de próstata que a própria % PSAL\T. O IHP dobra a sensibilidade do método, em termos de detecção de CaP quando os níveis de PSA estão entre 2- 10 ng\ml. O Index, também se correlaciona com o grau de agressividade dos tumores. Um IHP de 24 elimina a necessidade de 36% de biópsias desnecessárias, mas pode não detectar 2,5% de tumores de alta agressividade. O teste foi mais específico que a própria % PSAL\T, onde as porcentagens foram de 16% contra 8.4%, para o IHP e % PSAL\T, respectivamente [11].

O *National Comprehensive Cancer Network (NCCN*), recomenda avaliar os homens com PSA entre 3 a 10 ng\ml, considerando o IHP para indicar a biópsia de próstata, principalmente nos casos onde a primeira biópsia foi negativa [12].

4.2 Relação PSA Livre \PSA Total (% PSAL\T)

A descoberta que o PSA existe, na circulação, sob a forma livre (PSA L), e sob a forma complexado (PSAC -ligado á macromoléculas), tem sido utilizada para tentar melhorar a acurácia do PSAT na detecção do câncer de próstata [13].

Catalona et al 1977 conclui que a medida do PSA livre poderia reduzir o número de biópsias negativas em homens com toque retal normais e PSAT baixo, entre 2.6 e 4.0 ng\ml. Neste cenário, a porcentagem de biópsias positivas foi de 22%, onde 100% dos casos se apresentavam clinicamente localizados, enquanto que após o tratamento cirúrgico apenas 81% permaneciam como localizados[14].

O PSAT é a soma das frações do PSA livre + PSA complexado ou ligado. As taxas de PSA Livre\Total são reduzidas em homens com câncer de próstata. Então, a % PSAT\L séria uma ferramenta útil na tentativa de predizer maior risco de doenças benignas ou malignas da próstata. No entanto, este teste tem uma maior acurácia quando o toque retal é normal com valores de PSAT entre 4 e 10 ng\ml, neste cenário as taxas de diagnóstico aproximam de 25% [15].

O estudo clássico que avaliou a aplicabilidade da % PSAL\T, foi o do Prof. Catalona, publicado em 1998. Avaliando 773 homens, onde 379 possuíam câncer de próstata e os outros 394 eram portadores de HPB. Em *cutoff* de 25% para % PSAL\T, utilizado para indicar ou contraindicar a biópsia, foi possível detectar 95 % dos canceres, evitando 20% de biópsias desnecessárias. Na análise multivariada, o teste foi considerado preditor independente de câncer de próstata, mais específico que a idade e o PSAT. Nos casos onde a % do PSA livre era menor de 10% as chances do individuo apresentar câncer de próstata variava de (8% a 56%) [16].

Considerando > 25% a % PSAL\T como sendo normal, ainda existe a probalidade de se diagnosticar tumores de próstata em 8% das situações. Geralmente, são tumores de menor agressividade e em pacientes mais idosos. Fatos que podem ser convincentes para se retardar ou adiar a biópsia de próstata, desta maneira, alguns autores indicam a biópsia da próstata se a % PSAL\T for menor que 25%.

4.3 PCA 3: Antígeno do Câncer de Próstata

O gene 3 do câncer de próstata (PCA3) foi identificado em 1999, ele está hiperexpresso nos tecidos cancerígenos prostáticos, cerca de 60 a 100 vezes mais, se comparados ao tecido prostático benigno [17].

O teste do PCA3 é feito a partir da coletada de urina após a realização da massagem prostática, toque retal vigoroso. Os níveis de RNA mensageiro (RNAm) do gene PCA3 (P*rostate Cancer Antigen Gene 3*) são quantificados por PCR. Estes valores de PCA3 podem predizer o resultado da

biópsia prostática, com altas taxas de especificidade se comparado ao PSAT, assim como apresentar informações relacionadas a agressividade tumoral, auxiliando na tomada de decisões terapêuticas. O PCA 3 é específico para o câncer de próstata e, diferentemente do PSAT, não tem correlação com o volume prostático ou outras doenças benignas (inflamação \ prostatites) [18].

O teste pode ser adotado para reforçar a indicação de biópsias, nos casos iniciais de pacientes sem diagnóstico, nas re-biópsias e ainda auxiliar os casos já diagnósticos com câncer de próstata, que estão em vigilância ativa. A melhor indicação continua sendo para os pacientes com o PSA total elevado e biópsias de próstata negativas. Neste cenário, o VPN do teste, para subsequentes biópsias é de 88%. Assim, de cada 100 pacientes cujo o teste do PCA 3 seja julgado como normal, 88 deles não apresentavam câncer nas re-biópsias, obviamente com 20% de positividade esperada. Nos casos de primeira biópsia, quanto maior o valor do teste (PCA3 escore > 60) maior seria a probalidade de biópsias positivas e tumores mais agressivos[19].

Em 2010, uma revisão da literatura encontrou 11 estudos sobre a utilidade do PCA3 para o diagnóstico do câncer de próstata. Identificaram 3 estudos que tinham dados sobre o PCA 3, onde foram medidos as copias do RNAm na urina de pacientes com biópsia prévias negativas. A sensibilidade variou de 47-58%, e a especificidade de 71-72%. As análises demostraram vantagens para o PCA 3, sendo fator preditor independente para a positividade das biópsias, superando o PSAT e a % PSAL [20].

Um estudo, que usou o PSAT > 3ng\ ml e o PCA 3 >10 (Cutoff) para o rastreamento inicial dos pacientes, relatou vantagem marginal do PCA3 em relação ao PSAT [21].

Considerando os casos de re-biópsias de próstata, parece que o PCA3 tem seu papel. No entanto, não existe até o momento dados ou resultados clínicos consistentes que sustente seu uso de rotina na prática clinica[22].

De acordo com as diretrizes da SBU a utilização de biomarcador urinário parece ser promissor, mas até o momento não modificou a acurácia diagnóstica do Ca P. É utilizado para determinação da necessidade de re-biópsias em homens com suspeita de CaP e biópsias iniciais negativas[23].

4.4 Conclusão

Apesar das diferentes Isoformas moleculares do PSA em uso, ainda não existe consenso, entre os experts, sobre qual seria o melhor teste ou a maneira de aumentar a precisão diagnóstica no câncer de próstata. Existe uma busca incessante para encontrar novos marcadores, melhorando assim a especificidade sem diminuição da sensibilidade. Os novos marcadores que vêm sendo utilizados na detecção precoce do CaP, ainda estão aquém das expectativas e inferiores ao PSA em termos de acurácia.

O uso de nomogramas, para predizer o risco individual de CaP na primeira biópsia, são ferramentas que utilizam os fatores de risco combinados. Os fatores de riscos úteis são; a idade, etnia, história familiar de CaP, sintomas urinários, PSAT, % PSAL e o exame do toque retal [24]. Estes modelos matemáticos podem melhorar ainda mais a acurácia diagnóstica do CaP, além fornecerem informações claras para a decisão do paciente no momento da indicação da biópsia [25].

5- Acurácia do Teste de PSA

A acurácia do teste seria a capacidade do mesmo de acertar o diagnóstico. De certa forma, nas interpretações das evidências científicas se percebe que os equívocos são mais frequentes quando se trata

de métodos diagnósticos do que quando o assunto se refere a métodos terapêuticos.

5.1 Sensibilidade e Especificidade

A Sociedade Americana de Câncer, sistematicamente revisa a literatura avaliando o desempenho do PSA. De acordo com as análises, para um nível de corte de 4 ng\ml a sensibilidade estimada seria de 21% para detecção de qualquer CaP, e de 51 % para tumores de alto grau (Gleason ≥ 8). Enquanto, que para um cutoff de 3ng \ ml a sensibilidade geral aumenta de 21% para 32%. Para os níveis de PSA de 3 ng\ml e 4 ng\ml as especificidades estimadas seriam de 85% e 91 %, respectivamente [26,27].

A maioria dos estudos de rastreamento aceitam como alterado os níveis de PSAT acima de 4 ng\ml, sendo assim passivos de investigação com exames mais invasivos [28,29]. No entanto, mesmo com cutoff de 4 ng\ml um significativo número de tumores permanece indetectáveis[30,31].

Cerca de 60 a 70% das biópsias de próstata são negativas quando o PSAT está entre 3 a 10 ng\ml na chamada zona cinzenta[32].

A principal desvantagem do uso do PSAT é sua falta de especificidade para o CaP, não sendo possível separar os CaP de alto risco dos de baixo risco ou doenças benignas, apenas estabelecendo valores de referência para o PSAT (Cutoff).

O rastreamento oportunístico, baseado nos níveis de PSA sanguíneo mais baixos, elevam as chances de tratamentos desnecessários devido a alta incidência de tumores clinicamente insignificantes nesta faixa de PSAT[33].

Não existe um ponto de corte para o PSAT, o qual abaixo dele poderia se considerar todos outros valores como normal. Desta forma, diminuindo o valor de corte do PSAT, claramente aumentaria a sensibilidade do método, mas também diminuiria sua especificidade, e consequentemente, um maior número de biópsias negativas.

5.2 Valor Preditivo Positivo (VPP)

O teste avalia a porcentagem de homens que apresentam o PSAT elevado e são, realmente portadores de CaP.
Para níveis de PSAT entre 4 a 10 ng\ml, o VPP é de aproximadamente 25%, já para valores de PSAT > 10 ng\ml a porcentagem do VPP se eleva para 64%[34,35].

Cerca de 75 % dos tumores diagnosticados com PSAT entre 4 a 10 ng/ml são localizados e potencialmente curados. Essa porcentagem diminui para 50% em valores de PAST > 10 ng\ml. No entanto, cerca de 75% das biópsias de próstatas ainda são negativas nas faixas de PSAT entre 4 a 10 ng\ml[34].

5.3 Valor Preditivo Negativo (VPN)

Para valores de PSAT < 4 ng\ml, o VPN estimado seria de 85%, ou seja, seria a probalidade de biopsias negativas em pacientes com PSAT menor que 4 ng\ml. Obviamente, sem levar em consideração outras informações como por exemplo o toque. Mesmo em pacientes com níveis de PSAT (<4 ng\ml) e TR normais, o risco estimado de câncer de próstata ainda é em torno 15.2%, onde 1.6% são considerados alto risco, escore de Gleason ≥ 8 [30].

A maioria dos tumores detectados com níveis de PSA baixos (<4 ng\ml) teoricamente, nunca se tornariam clinicamente significativos ou ameaçadores. Sendo assim, a diminuição no cutoff do PSAT levaria a um aumento no número de tumores diagnosticados, mas sem benefícios aos seus portadores, pelo contrário, podendo causar prejuízos [36].

6. Estratégias para Melhorar a Acurácia do PSA

As verdadeiras intenções destas estratégias são a de poder dar um atendimento individualizado aos pacientes, tentar predizer com maior especificidade potenciais portadores de CaP e diminuir as taxas de biópsias negativas. Para isso, utiliza-se as variações do PSA ao longo do tempo, assim como parâmetros clínicos e dados propedêuticos.

6.1 PSAT Ajustado a Idade e a Raça

Os níveis sanguíneos do PSA não se mantêm estáveis ao longo da vida, apresentam tendências de elevação sérica com o aumento da idade. Abaixo, estão os valores da normalidade do PSA ajustados à idade (Tabela 1) [37]. Há necessidade de se utilizar valores distintos para homens negros, amarelos (Tabela-2), assim como para a população de alto risco tentando evitar que tumores deixem de serem detectados em tempo oportuno[38,39].

Tabela 1. Valores de PSA ajustados á idade

Idade (anos)	*PSA(ng\ml)*
Até 39	2,5
40-49	2,5
50-59	3,5
60-69	4,5
>70	6,5

Tabela 2 : Valores de PSA ajustados à raça negra e a amarela

Idade (anos)	*PSA(ng\ml)*
Até 39	2,0
40-49	2,0
50-59	3,0
60-69	4,0
>70	5,0

6.2 Velocidade de Aumento do PSA (V-PSAT)

O aumento rápido do PSAT ao longo do tempo pode sugerir algum grau de anormalidade. Isto pode ocorrer em homens com CaP e menos frequentemente em doenças benignas da próstata (HPB).

O estudo Baltimore, longitudinal, usando medidas seriadas do PSAT em homens com e sem câncer de próstata, revelou que a V-PSAT maior ou igual a (0.75 ng\ ml \ ano) foi associada à um maior risco de CaP. Esta variável foi mais específica que o cutoff do PSAT 4 ng\ml, mostrando taxas de 90% contra 60% de especificidade, respectivamente para a V-PSAT e PSAT [40].

Embora, a V-PSAT ajude na avaliação clínica de certos pacientes, há de ter prudência e julgamento criterioso na sua aplicação. Pois, em PSAT menor de 4 ng \ml a sensibilidade da V-PSAT cai para 11%. Existem variações fisiológicas esperadas nos níveis do PSAT individual, isto pode comprometer o uso da variável em um curto espaço de tempo. Além disso, o uso de diferentes Kit laboratoriais e a falta de padronização são fatores limitantes para uma avaliação mais específica do parâmetro. Diante disso, é sugerido três dosagens dos níveis séricos do PSA em um intervalo de tempo de pelo menos 18 meses.

A V-PSAT, apesar de ser indicada em muitos estudos como estratégias para melhorar o rastreamento e a conduta clínica nos pacientes com CaP, recentemente, uma revisão sistemática da literatura, enfatizando as aplicabilidades clínicas, concluiu que quando as definições do V-PSAT são rigorosamente aplicadas, o método não adiciona informações relevantes além do próprio PSAT [41].

Outros estudos advogam não existir evidências que suportam a recomendação de biópsia de próstata em homens com

alta V- PSAT na ausência de outras indicações, e este teste não deveria ser incluído na prática clínica[42].

6.3 Densidade do PSAT (D-PSA)

O valor do PSAT se correlaciona com do volume da próstata. Glândulas muito aumentadas, devido a hiperplasia da zona centro-transicional, geralmente apresenta altos níveis de PSA. A mensuração do volume da glândula, entre outras coisas, depende dos diferentes métodos de imagens (US, RNM, TC) usados na sua avaliação, assim como o formato da próstata. A D-PSAT, por convenção é dada pela divisão aritmética entre o valor total do PSAT plasmático e o volume da glândula. Este resultado gera um quociente D-PSAT que se correlaciona com maior ou menor risco de câncer nas biópsias. No entanto, o valor de corte (*Cutoff*), de maior sensibilidade diagnóstica, varia de acordo com cada método de avaliação, portanto não sendo uniforme.

A eficácia da D-PAST foi avaliada em um estudo com 103 pacientes onde o PSAT estava apenas ligeiramente aumentado. Todos foram submetidos ao ultrassom trasnretal e a biópsia da próstata. O volume da próstata foi calculado pelo US e o cálculo da D-PSA foi realizado utilizando o PSAT divido pelo volume da próstata. As taxas de biópsias positivas foram comparadas em dois cenários da D-PSAT (> 0,15 versus < 0,15). No estudo, 43,7% das biópsias foram positivas. A positividade da biópsia não se correlacionou com idade (> 61 anos), não houve correlação com o TR, se positivo ou negativo em faixas de PSAT< 10 ng\ml. Entretanto, independentemente do TR, as taxas de biópsias positivas foram 2 vezes maiores em pacientes com a (D-PSAT > 0,15), quando comparados aqueles com (D-PSAT < 0,15)[43].

O volume da glândula mensurado pela RNM, para o cálculo da densidade (D-PSA) também teve correlação direta na distinção entre HPB e Câncer [44].

Um estudo avaliou a D-PSAT tentando predizer maior risco de HPB ou câncer de próstata, usando as medidas da glândula dada pelo ultrassom transabdominal. Todos pacientes tinham sua histologia prostática conhecida (36 portadores de HPB e 25 tinham CaP). Todos os participantes estavam na zona cinzenta do PSAT (4 a 10 ng\ml). As médias da (D-PSAT) foram de 0,218 e 0,57, respectivamente para HPB e para o CaP. O valor de 0,218 foi o quociente onde a sensibilidade do método foi além de 90%. Em conclusão, para valores de PSAT na faixa cinzenta a D-PSAT demostrou melhor eficácia que o PSAT sozinho [45].

A controvérsia com o método se dá devido a dificuldade na correta estimativa do volume da próstata. Além de muito variável, as medidas dependem de exames invasivos e de alto custo, como a ultrassonografia transretal, que é de pouca aplicabilidade na prática.

Contribuindo para justificar a pouca utilidade do método, estudos recentes não confirmaram a sua utilidade na clínica diária [46,47].

6.3.1 Densidade do PSAT da zona de transição

Este cálculo corresponde ao PSAT divido pelo volume da zona de transição. Alguns estudos sugerem que este método seria mais específico que a própria densidade do PSAT [48,49].

7- Exames adicionais na conduta diagnóstica

7.1 Toque retal (TR) e suas associações com PSAT

Após o advento do PSAT para controle do CaP, isto na década de 80 e 90, o TR raramente é feito sem o acompanha-

mento do PSA, principalmente em casos de rastreamento. Muitos estudos confirmam a hipótese que o TR não seria um bom preditor para o CaP. Principalmente, naqueles casos onde o PSAT plasmático se encontra baixo (< 2 ng\ml) [50].

A reprodutibilidade do TR entre os urologistas é apenas moderada. No entanto, quanto mais alto for o valor do PSAT melhor seria a predição do toque. O exame retal varia de acordo com as características funcionais dos pacientes e da doença, tendo VPP em torno de 28%, porcentagem essa, ainda melhor que o VPP do ultrassom transretal que fica em torno de 15,2% [29].

O TR se comparado ao PSAT parece detectar uma porcentagem menor de tumores (2,6%), porém são tumores mais agressivos e de alto grau. Biópsias de próstata baseadas somente no PSAT detectam (15,2%) de CaP, com o agravante de serem de baixa agressividade em sua maioria [51].

Em um estudo multicêntrico com 6630 homens, comparando a acurácia do TR e a do PSAT, separadamente no cenário da detecção precoce do CaP. Nesta coorte somente os pacientes com PSA ≥ 4,0 ng\ml foram biopsiados, desta forma 17,6% dos pacientes foram submetidos á biópsia. A biópsia diagnosticou CaP em quase 4% destes homens. As porcentagens de detecção foram de 3,2% e 4,6% para o TR e PSAT, respectivamente. A porcentagem encontrada (TR + PSAT), métodos combinados foi de 5,8%, melhor que ambos separadamente. A concordância do TR com a biópsia foi em 55% dos casos. E a concordância do TR com o resultado anatomopatológico após a prostatectomia radical foi de 56% dos casos[34].

Outro estudo revelou que 15% dos homens que apresentavam normalidade ao toque e PSAT <4 ng\ml eram portadores de CaP[30].

O TR e o PSAT são exames que se complementam, e juntos podem aumentar a detecção de CaP [52,34,53].

Embora a prática diária sugira um potencial benéfico com o PSAT e o TR, dúvidas ainda existem no diagnóstico precoce do CaP, devido as dificuldades dos estudos randomizados confirmarem esses benefícios de maneira mais contundente.

O estudo Europeu (2009) que foi randomizado para o rastreamento do CaP (ERSPC), apesar de ter encontrado um benéfico marginal usando o PSAT como base, não usou de rotina o TR[54].

O estudo Americano (PCLO) randomizado, utilizou a combinação PSAT e o TR de rotina, tanto no braço da intervenção quando no braço controle. Os resultados, após 15 anos de seguimento estendido, não mostraram diferenças nas taxas de morte por CaP, em ambos os braços, controle (244 mortes) e intervenção (255-mortes), sem melhora na sobrevida câncer especifica[55].

Não existe evidências cientificas de alto níveis que comprovam a eficiência do TR em se tratando de sobrevida câncer específica. Embora, útil no diagnóstico, nenhum estudo controlado revelou a diminuição da mortalidade ou morbidade do CaP quando detectado pelo TR independente da idade.

A Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) recomenda fortemente a realização do TR para o aumento da possibilidade diagnóstica. Diante de alterações no TR existe concordância diagnóstica após a prostatectomia em 50% dos casos. Cerca de 20 % dos pacientes terão somente alterações ao TR e 1\3 dos mesmos terão câncer apesar de valores de PSA dentro da normalidade para a idade. O PSAT e TR juntos há até 80% de diagnóstico confirmado por anatomopatológico após a realização de prostatectomia radical. Os valores de referências do PSA necessitam ser ajustado pela idade (todos) e pela raça (negros e amarelos)[23].

7.2 Exames de Imagens (RNM – Multiparamétrica da Próstata)

Novas tecnologias de imagens tem sido incorporada ao arsenal de exames que auxiliam no diagnóstico do CaP. A mais promissora delas é a (RM-MP) que combina imagens anatômicas de alta resolução por técnicas funcionais de espectroscopia, perfusão (pelo estudo dinâmico com o contraste paramagnético) e a difusão pela análise das moléculas de agua[56].

A (RM-MP), de acordo com uma revisão sistemática da literatura de 2017, tem 89% de sensibilidade e 73% de especificidade na detecção de CaP. Contra 62% de sensibilidade e 77% de especificidade considerando o método tradicional[57].

Vários cenários são possíveis na utilização da RM-MP, ela tem excelente indicação nos casos de biópsias prévias negativas, onde mais de 80% das lesões com escore de (PI-RADS) altos podem ser doenças clinicamente significativas[58].

Nas recomendações da SBU a ultrassonografia transretal seria utilizada para orientar o local da biópsia e acompanha o aumento do volume prostático, que é fator preditivo de detecção precoce de CaP. Enquanto, a ressonância magnética permite o estadiamento do tumor e o seguimento de portadores de CaP de baixo risco encaminhados para vigilância ativa. A ultrassonografia suprapúbica não fornece informações para diagnóstico de CaP[23].

7.3 Modalidade de Biópsia de Próstata

Nos últimos anos a biópsia de próstata transperineal guiada por ultrassom tem sido reconhecida como procedimento mais efetivo que a transretal, em termos de diagnóstico. Superando a transretal nos casos de primeira biópsia ou em re-biópsias para pacientes com PSA < 20 ng\ml e TR normal. As taxas de detecção de CaP seriam de 60% contra 32% para as modalidades transperineal e transretal, respectivamente[59].

Mesmo em situações especificas de 2 biópsias de próstata negativas, a taxa de detecção CaP pela técnica transperineal foi superior, 58% de acurácia em homens com PSAT elevado[60].

Um estudo prospectivo incluiu 42 pacientes com PSAT < 20 ng\ml, TR normal e biópsia transretal sextante negativa (12fragmentos). Todos os 42 pacientes foram submetidos a re-biópsias simultâneas (transretal e transperineal). Em conclusão a modalidade transperineal, para um mesmo cenário de valores de PSA, foi superior à transretal, (45%) versus (12%), respectivamente[61].

A biópsia transperineal está associada à uma menor taxa de sepse, comparada com a transretal. Um estudo com 245 pacientes submetidos à biópsia transperineal mostrou que não houve internações ou complicações por sepses de origem urológica. O risco de sepse em biópsia transretal é 5%, incluindo o risco de organismos multirresistentes[62].

Um estudo prospectivo randomizado, comparou a eficácia diagnóstica, entre as biópsias transretal e transperineal, ambas com 12 fragmentos em um grupo de 200 homens. O resultado revelou a alta eficiência da biópsia transperineal em pacientes com baixos valores de PSA T (4 ng\ml e 10 ng\m)[63].

Referências Bibliográficas

1 .https://www.cancer.gov/types/prostate/psa-fact-sheet 2017 [Available from: ttps://http://www.cancer.gov/types/prostate/psa-fact-sheet.

2. http://www.auanet.org/guidelines/early-detection-of-prostate-cancer Maryland (USA)2017 [Available from: http://www.auanet.org/guidelines/early-detection-of-prostate-cancer-(2013-reviewed-and-validity-confirmed-2015).

3. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, et al. Variation of serum

prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. JAMA. 2003;289(20):2695-700.
4. Carter HB, Pearson JD, Waclawiw Z, Metter EJ, Chan DW, Guess HA, et al. Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate-specific antigen velocity. Urology. 1995;45(4):591-6.
5. Andriole GL, Guess HA, Epstein JI, Wise H, Kadmon D, Crawford ED, et al. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. Urology. 1998;52(2):195-201; discussion -2.
6. DiPaola RS, Zhang H, Lambert GH, Meeker R, Licitra E, Rafi MM, et al. Clinical and biologic activity of an estrogenic herbal combination (PC-SPES) in prostate cancer. N Engl J Med. 1998;339(12):785-91.
7. Stenner J, Holthaus K, Mackenzie SH, Crawford ED. The effect of ejaculation on prostate-specific antigen in a prostate cancer-screening population. Urology. 1998;51(3):455-9.
8. Mikolajczyk SD, Catalona WJ, Evans CL, Linton HJ, Millar LS, Marker KM, et al. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. Clin Chem. 2004;50(6):1017-25.
9. Chan TY, Mikolajczyk SD, Lecksell K, Shue MJ, Rittenhouse HG, Partin AW, et al. Immunohistochemical staining of prostate cancer with monoclonal antibodies to the precursor of prostate-specific antigen. Urology. 2003;62(1):177-81.
10. Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG. Tumor-associated forms of prostate specific antigen improve the discrimination of prostate cancer from benign disease. Rinsho Byori. 2004;52(3):223-30.
11. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. J Urol. 2011;185(5):1650-5.
12. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Castle EP, Catalona WJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016. J Natl Compr Canc Netw. 2016;14(5):509-19.
13. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, et al. Prostate -specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. Clin Chem. 1991;37(9):1618-25.
14. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. JAMA. 1997;277(18):1452-5.
15. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol. 1994;151(5):1283-90.
16. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. AMA. 1998;279(19):1542-7.
17. Hessels D, Schalken JA. The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. Nat Rev Urol. 2009;6(5):255-61.
18. Bourdoumis A, Papatsoris AG, Chrisofos M, Efstathiou E, Skolarikos A, Deliveliotis C. The novel prostate cancer antigen 3 (PCA3) biomarker. Int Braz J Urol. 2010;36(6):665-8; discussion 9.
19. Wei JT, Feng Z, Partin AW, Brown E, Thompson I, Sokoll L, et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? J Clin Oncol. 2014;32(36):4066-72.
20. Vlaeminck-Guillem V, Ruffion A, Andre J, Devonec M, Paparel P. Urinary prostate cancer 3 test: toward the age of reason? Urology. 2010;75(2):447-53.
21. Roobol MJ, Schroder FH, van Leeuwen P, Wolters T, van den Bergh RC, van Leenders GJ, et al. Performance of the prostate cancer antigen 3 (PCA3) gene and prostate-specific antigen in prescreened men: exploring the value of PCA3 for a first-line diagnostic test. Eur Urol. 2010;58(4):475-81.
22. Higa M, Imamura M, Ogihara K, Suzuka T. Isolation of five new flavonoids from Melicope triphylla. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2013;61(4):384-9.
23. http://portaldaurologia.org.br/publicacoes/diretrizes/ http://sbu.org.br/pdf/diretrizes/novo/cancer_de_prostata_diagnostico.pdfRio de Janeiro2015 [Available from: http://sbu.org.br/pdf/diretrizes/novo/cancer_de_prostata_diagnostico.pdfhttp://sbu.org.br/pdf/diretrizes/novo/cancer_de_prostata_diagnostico.pdf.
24. Nam RK, Toi A, Klotz LH, Trachtenberg J, Jewett MA, Appu S, et al. Assessing individual risk for prostate cancer. J Clin Oncol. 2007;25(24):3582-8.
25. Shariat SF, Karakiewicz PI, Margulis V, Kattan MW. Inventory of prostate cancer predictive tools. Curr Opin Urol. 2008;18(3):279-96.
26. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. CA Cancer J Clin. 2010;60(2):70-98.
27. Meigs JB, Barry MJ, Oesterling JE, Jacobsen SJ. Interpreting results of prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer. J Gen

Intern Med. 1996;11(9):505-12.
28. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. J Urol. 1992;147(3 Pt 2):841-5.
29. Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP. The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. Cancer. 1991;67(12):2949-58.
30. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med. 2004;350(22):2239-46.
31. Thompson IM, Pauler Ankerst D, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lippman SM, et al. Prediction of prostate cancer for patients receiving finasteride: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. J Clin Oncol. 2007;25(21):3076-81.
32. Reed AB, Parekh DJ. Biomarkers for prostte cancer detection. Expert Rev Anticancer Ther. 2010;10(1):103-14.
33. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, Jannink SA, Witjes JA, Verhaegh GW, et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. Prostate. 2010;70(1):10-6.
34. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. J Urol. 2017;197(2S):S200-S7.
35. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG. Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. The American College of Physicians. Ann Intern Med. 1997;126(5):394-406.
36. Carter HB. Prostate cancers in men with low PSA levels--must we find them? N Engl J Med. 2004;350(22):2292-4.
37. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. JAMA. 1993;270(7):860-4.
38. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen in black men. N Engl J Med. 1996;335(5):304-10.
39. Oesterling JE, Kumamoto Y, Tsukamoto T, Girman CJ, Guess HA, Masumori N, et al. Serum prostate -specific antigen in a community-based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. Br J Urol. 1995;75(3):347-53.
40. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA. 1992;267(16):2215-20.
41. Loughlin KR. PSA velocity: a systematic review of clinical applications. Urol Oncol. 2014;32(8):1116-25.
42. Vickers AJ, Till C, Tangen CM, Lilja H, Thompson IM. An empirical evaluation of guidelines on prostate-specific antigen velocity in prostate cancer detection. J Natl Cancer Inst. 2011;103(6):462-9.
43. Kanehara H, Ueda H, Katsuoka Y. [The efficacy of PSA density for the early detection of prostate cancer]. Nihon Rinsho. 1998;56(8):2012-5.
44. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. J Urol. 1991;145(5):907-23.
45. Uno H, Koide T, Kuriyama M, Ban Y, Deguchi T, Kawada Y. Prostate specific antigen density for discriminating prostate cancer from benign prostatic hyperplasia in the gray zone of prostate-specific antigen. Hinyokika Kiyo. 1999;45(7):457-61.
46. Bangma CH, Grobbee DE, Schroder FH. Volume adjustment for intermediate prostate-specific antigen values in a screening population. Eur J Cancer. 1995;31A(1):12-4.
47. Babaian RJ, Kojima M, Ramirez EI, Johnston D. Comparative analysis of prostate specific antigen and its indexes in the detection of prostate cancer. J Urol. 1996;156(2 Pt 1):432-7.
48. Djavan B, Remzi M, Zlotta AR, Seitz C, Wolfram R, Hruby S, et al. Combination and multivariate analysis of PSA-based parameters for prostate cancer prediction. Tech Urol. 1999;5(2):71-6.
49. Horninger W, Reissigl A, Klocker H, Rogatsch H, Fink K, Strasser H, et al. Improvement of specificity in PSA-based screening by using PSA-transition zone density and percent free PSA in addition to total PSA levels. Prostate. 1998;37(3):133-7; discussion 8-9.
50. Beemsterboer PM, Kranse R, de Koning HJ, Habbema JD, Schroder FH. Changing role of 3 screening modalities in the European randomized study of screening for prostate cancer (Rotterdam). Int J Cancer. 1999;84(4):437-41.
51. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, van der Kwast TH, Schroder FH. Screening for prostate cancer at low PSA range: the impact of digital rectal examination on tumor incidence and tumor characteristics. Prostate. 2007;67(2):154-61.
52. Carroll P, Coley C, McLeod D, Schellhammer P, Sweat G, Wasson J, et al. Prostate-specific antigen best practice policy--part II: prostate cancer staging and post-treatment follow-up. Urology. 2001;57(2):225-9.
53. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberger D, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001--testing for early lung cancer detection. CA Cancer J Clin. 2001;51(1):38-75; quiz 7-80.

54. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med. 2009;360(13):1320-8.
55. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, Kramer BS, Black A, Gohagan JK, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. Cancer. 2017;123(4):592-9.
56. Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, Margolis D, et al. Reply to Erik Rud and Eduard Baco's Letter to the Editor re: Re: Jeffrey C. Weinreb, Jelle O. Barentsz, Peter L. Choyke, et al. PI -RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. Eur Urol 2016;69:16-40. Eur Urol. 2016;70(5):e137-e8.
57. Wu LM, Xu JR, Ye YQ, Lu Q, Hu JN. The clinical value of diffusion-weighted imaging in combination with T2-weighted imaging in diagnosing prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis. AJR Am J Roentgenol. 2012;199(1):103-10.
58.Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis. Eur Urol. 2017.
59. Nafie S, Mellon JK, Dormer JP, Khan MA. The role of transperineal template prostate biopsies in prostate cancer diagnosis in biopsy naive men with PSA less than 20 ng ml(-1.). Prostate Cancer Prostatic Dis. 2014;17(2):170-3.
60. Nafie S, Pal RP, Dormer JP, Khan MA. Transperineal template prostate biopsies in men with raised PSA despite two previous sets of negative TRUS-guided prostate biopsies. World J Urol. 2014;32(4):971-5.
61. Nafie S, Wanis M, Khan M. The Efficacy of Transrectal Ultrasound Guided Biopsy Versus Transperineal Template Biopsy of the Prostate in Diagnosing Prostate Cancer in Men with Previous Negative Transrectal Ultrasound Guided Biopsy. Urol J. 2017;14(2):3008-12.
62. Grummet JP, Weerakoon M, Huang S, Lawrentschuk N, Frydenberg M, Moon DA, et al. Sepsis and 'superbugs': should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy? BJU Int. 2014;114(3):384-8.
63. Takenaka A, Hara R, Ishimura T, Fujii T, Jo Y, Nagai A, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2008;11(2):134-8.

Capítulo 6

6.3 Marcadores e Novas Tecnologias para o Diagnóstico

Alexandre Cesar Santos

1. Marcadores Moleculares no Câncer de Próstata

Depois da introdução do PSA no rastreamento de homens suspeitos de câncer de próstata, houve um aumento evidente no número de casos diagnosticados e também uma redução nas taxas de mortalidade por câncer de próstata[1]. Entretanto, como comentado anteriormente, as imprecisões do PSA levaram muitos homens a realizar biópsias de próstata desnecessárias e ao super tratamento de muitos outros com tumores de próstata indolentes, que não teriam qualquer repercussão clínica, resultando em custos pessoais e ao sistema de saúde, físicos e financeiros[2].

Apesar de suas imperfeições, o PSA permanece como o biomarcador de primeira linha no diagnóstico do câncer de próstata. Nas últimas décadas, muitas pesquisas foram realizadas em busca de novos marcadores moleculares que fossem preditores não apenas do diagnóstico do câncer de próstata mas também, prognósticos. Que auxiliassem na identificação dos tumores de próstata dito significativos e que pudessem ser ferramentas de aconselhamento do tratamento. Que auxiliassem os homens na decisão de se submeter ou não a uma biópsia de próstata.

Alguns dos marcadores que serão abaixo descritos já possuem aplicabilidade clínica, sendo, inclusive aprovados pelo FDA (*Food and drug administration*) americano. Outros, ainda não tem aprovação pelo FDA porém são comercializados em países europeus e nos Estados Unidos e não se encontram disponíveis para uso no Brasil fora do âmbito de pesquisas[3]. Podem ser dosados na urina, no sangue ou analisados nos espécimes de biópsias de próstata ou de prostatectomia. Podem auxiliar no diagnóstico da doença, no aconselhamento de homens em realizar ou não a biópsia de próstata e na definição do melhor tratamento a se adotar.

PCA3

O PCA3 ou DD3 (*prostate cancer antigen 3*) é um teste de amplificação de ácido nucléico in vitro feito na urina colhida após um exame digital do reto. Ele é comercializado como teste PROGENSA PCA3[4]. O teste detecta a concentração do RNA mensageiro do gene 3 do câncer de próstata e a de moléculas de RNA mensageiro do PSA. Da relação entre ambos gera-se um score que quanto maior for, maior a probabilidade de detecção do câncer de próstata em rebiópsias. Esse teste é comercializado pela *Gen-Probe Inc*. e tem aprovação pelo FDA desde 2012. Sua principal aplicabilidade clínica é a de aconselhamento na indicação de rebiópsias para homens com PSA persistentemente elevado e/ou exame digital do reto alterado e que já realizaram uma biópsia prévia com resultado negativo para câncer. O teste tem área sobre a curva que varia de 0,66 a 0,75. Sensibilidade variando de 53 a 69% e especificidade entre 71 a 83%. A acurácia global é de 66%[5]. No Brasil alguns laboratórios colhem a amostra de urina e enviam para os EUA aonde é feita a análise.

proPSA e o Prostate Health Index (phi)

O proPSA é uma forma molecular do PSA livre que pode conter cinco, quatro ou dois aminoácidos a mais que o PSA. Suas formas truncadas podem ser detectadas no sangue. A isoforma [-2]proPSA ou p2PSA corresponde a uma alta fração do PSA livre circulante em pacientes com câncer de próstata. Existe um teste já aprovado pelo FDA desde 2012 que corresponde a uma fórmula matemática baseada na dosagem dos três marcadores: [-2]proPSA, PSA livre e PSA total. Sua principal aplicabilidade se dá para os homens acima de 50 anos com níveis de PSA entre 2 e 10 ng/ml no aconselhamento de quando se submeter ou não a uma biópsia de próstata. Valores da escala phi de 0 a 23 mostram um risco de 8,7% de detecção do câncer de próstata. Valores entre 24 e 45 apontam um risco de 20,6% de detecção. E acima de 45 até 100, um risco de 43,8% de detecção[6]. Outro potencial uso do phi score pode ser sua correlação com a agressividade tumoral[7]. O custo estimado desse teste nos EUA é de 100 dólares.

Fusão de Genes TMPRSS2:ERG e Mi-Prostate Score

Existe um rearranjo genético frequentemente detectado no câncer de próstata que é a fusão dos genes TMPRSS2 com o gene ERG ou T2-ERG. A detecção dessa fusão na urina dos homens após um exame digital do reto, combinada ao teste Progensa PCA3 e a dosagem sérica do PSA total resulta no teste de detecção precoce conhecido como *Mi-Prostate Score* (*University Michigan Health System*)[8]. Esse teste correlaciona-se com a agressividade tumoral já tendo sido demonstrado sua relação estatisticamente significativa com tumores em estadio mais elevados T3 e T4 ($p=0.003$) e com *Escore de Gleason* acima de 7 ($p < 0,01$)[9]. Esse teste tem custo estimado de 763 dólares e não se encontra disponível no Brasil. Não tem aprovação ainda pelo FDA porém é comercializado por laboratório certificado nos EUA.

4k Score

O teste mede os níveis plasmáticos de 4 calicreínas: PSA total, PSA livre, PSA intacto e calicreína humana 2 (hK2). Associado a dados clínicos de idade do paciente, *status* do exame digital do reto e história de biópsia prostática prévia ou não, esses elementos são processados em um algoritmo e

é dado uma probabilidade de risco de se encontrar um tumor de próstata com *Score de Gleason* maior ou igual a 7 em uma eventual biópsia[10,11]. O teste pode auxiliar como ferramenta de aconselhamento para uma primeira biópsia ou rebiópsias. O teste não possui aprovação pelo FDA porém é oferecido nos EUA por laboratório certificado e acreditado. Tem um custo aproximado de 395 dólares e não está disponível no Brasil.

Oncotype Dx

É um teste que mede a expressão de 12 genes relacionados ao câncer de próstata em pequenas amostras de tecidos prostáticos embebidas em parafina. Eles são algoritmicamente combinados e calculados em um score. Auxilia na definição de escolha dos melhores candidatos para vigilância ativa[12]. A biópsia pode ser realizada em laboratório específico no Brasil e o espécime é enviado aos EUA para análise. Nos EUA o custo desse exame é de 3.000 dólares.

Prolaris Score

De forma similar ao oncotype mede a expressão de 41 genes em espécimes de próstata (após biópsia de próstata ou após prostatectomia) embebidos em parafina gerando um painel de expressão diretamente proporcional ao risco de progressão. Serve como ferramenta de aconselhamento para tratamento ou observação[13]. Sem aprovação pelo FDA porém comercializado por laboratório certificado nos EUA.

Prostarix

O teste consiste na análise da urina após um exame digital do reto em busca da assinatura de 4 metabólitos mais expressos em tecidos tumorais determinada por cromatografia liquida e espectrometria de massa[14].

ConfirmMDx

É um teste que detecta um efeito de campo epigenético com base na metilação do DNA feito nos espécimes de biópsia de próstata, com o intuito de detectar pacientes com uma verdadeira biópsia negativa para câncer de próstata daqueles que podem ter um câncer oculto devido ao efeito halo que a lesão tumoral pode ter. Tem um valor preditivo negativo de 90%[15].

Decipher

É um teste genético que mede a atividade de 22 genes relacionados ao câncer de próstata nos espécimes de próstata após uma biópsia ou após uma prostatectomia radical. Esse teste ajuda na decisão de qual terapêutica adotar de acordo com uma extratificação em baixo risco ou alto risco para metástases e mortalidade. Pode sugerir vigilância ativa ou tratamento local para doença localizada ou tratamento multimodal para doença de alto risco[16]. Indiponível no Brasil.

2. Novas Tecnologias no Diagnóstico do Câncer de Próstata

Talvez uma das maiores promessas no diagnóstico do câncer de próstata esteja nos exames de imagem com destaque para a ressonância magnética multiparamétrica da próstata (mpRNM) e no *PET scan* com o uso do PSMA-68Ga.

A mpRNM combina 3 fases: (1) sequência ponderada em T2, (2) fase dinâmica de captação de contraste e (3) coeficiente de difusão. Além do seu emprego no diagnóstico, tem sido amplamente utilizada no estadiamento local e ganglionar regional[17].

Lesões tumorais tipicamente apresentam-se com hipossinal na zona periférica em T2, com intenso realce de contraste

seguido de um clareamento rápido na fase dinâmica. Por último apresenta restrição a difusão na área correspondente àquela de hipossinal em T2. O achado dessas alterações tem correlação com uma maior detecção de tumores com *Score de Gleason* > 7. Além disso, há 95% de chance de detecção de tumores Gleason > 7 quando o volume tumoral é acima de 0,5ml. Esse exame também apresenta alta acurácia para detecção de extensão extra-prostática, chegando a 100% de acurácia quando a extensão é maior do que 5mm[18].

Entretanto, muitas lesões não aparecem na mpRNM na forma típica e há diferenças na classificação entre examinadores diferentes. Tentando homogeneizar a classificação entre diferentes examinadores, tal qual foi feita para a mamografia nas pacientes com câncer de mama com a classificação BI-RADS (*Breast image reporting and data system*), foi proposta a classificação de PI-RADS já em sua segunda versão (*The prostate imaging - reporting and data system version 2*). Essa classificação atribui pontos a cada um dos achados nas 3 fases que compõem o exame e os extratifica em 5 classes. São consideradas alterações suspeitas aquelas com PIRADS ≥ 3[19]. Até o momento não há indicação na realização da mpRNM antes da biópsia de próstata[20]. Entretanto, já existe um estudo prospectivo randomizado em andamento no intuito de investigar o papel da mpRNM nesse cenário.

No intuito de melhorar a acurácia da biópsia de próstata, surgiu a poucos anos a possibilidade da fusão de imagens da mpRNM com as do ultrassom transrretal de próstata. Com isso é possível realizar biópsias guiadas de áreas suspeitas pela sobreposição das imagens em tempo real, o que pode ser útil para a detecção do câncer em áreas suspeitas pequenas. Outro benefício dessa modalidade está em sua capacidade de detecção maior de tumores de alto risco e redução do diagnóstico do câncer de próstata de baixo risco[21].

Outra exame que vem ganhando destaque no diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata é o PET/CT utilizando o radiofármaco PSMA-68Ga. O PSMA é uma proteína transmembrana altamente expressa nas células do câncer de próstata. Atualmente tem papel tanto no estadiamento primário quanto na investigação de recidiva bioquímica. É superior à cintilografia óssea na identificação de metástases ósseas com taxas de detecção de metástases de 58, 73 e 93% com níveis de PSA respectivos de 0,2 a 0,5, 0,5 a 1 e 1 a 2 ng/ml[22].

O futuro do diagnóstico do câncer de próstata parece caminhar em direção a combinação do uso de marcadores moleculares de diagnóstico com o uso dos exames de imagem e no desenvolvimento de novas tecnologias para o diagnóstico de imagem. Análise feita no *www.clinicaltrials.gov* utilizando os termos prostate cancer e diagnostic mostram diversos estudos caminhando nesse sentido.

Novidades como o SPECT/CT (*Single Photon Emission Computed Tomography/ Computed Tomography*) que une as vantagens da cintilografia óssea com a tomografia computadorizada se encontram em fase de estudos. O uso de novos radiofármacos no PET/CT como a fluorina F 18 d-FMAU e a 18F - DCFPyL também estão em estudos para verificar sua potencial aplicabilidade.

Novas tecnologias surgem, porém, o desafio de se encontrar um marcador específico do câncer de próstata, de baixo custo, que possa ser dosado no sangue ou urina, que tenha melhor acurácia na indicação da biópsia transretal da próstata e que possa se sobrepor às imperfeições do PSA continua.

Referências Bibliográficas:

1. Collin SM, Martin RM, Metcalfe C, Gunnell D, Albertsen PC, Neal D, et al. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: an ecological study. Lancet Oncol. 2008 May;9(5):445-52.
2. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. J Natl Cancer Inst. 2009 Mar 18;101(6):374-83.
3. Sartori DA, Chan DW. Biomarkers in prostate cancer: what's new? Curr Opin Oncol. 2014 May;26(3):259-64.
4. Gen-Probe. PROGENSA PCA3 ASSAY Training Manual. San Diego: Gen-Probe; 2011.
5. Vlaeminck-Guillem V, Ruffion A, Andre J, Devonec M, Paparel P. Urinary prostate cancer 3 test: toward the age of reason? Urology. 2010 Feb;75(2):447-53.
6. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. J Urol. 2011 May;185(5):1650-5.
7. Lazzeri M, Abrate A, Lughezzani G, Gadda GM, Freschi M, Mistretta F, et al. Relationship of chronic histologic prostatic inflammation in biopsy specimens with serum isoform [-2]proPSA (p2PSA), %p2PSA, and prostate health index in men with a total prostate-specific antigen of 4-10 ng/ml and normal digital rectal examination. Urology. 2014 Mar;83(3):606-12.
8. Salami SS, Schmidt F, Laxman B, Regan MM, Rickman DS, Scherr D, et al. Combining urinary detection of TMPRSS2:ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. Urol Oncol. 2013 Jul;31(5):566-71.
9. Leyten GH, Hessels D, Jannink SA, Smit FP, de Jong H, Cornel EB, et al. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. Eur Urol. 2014 Mar;65(3):534-42.
10. Bjartell AS. Next-generation prostate-specific antigen test: ready to use? Eur Urol. 2013 Nov;64(5):700-2.
11. Voigt JD, Zappala SM, Vaughan ED, Wein AJ. The Kallikrein Panel for prostate cancer screening: its economic impact. Prostate. 2014 Feb;74(3):250-9.
12. Knezevic D, Goddard AD, Natraj N, Cherbavaz DB, Clark-Langone KM, Snable J, et al. Analytical validation of the Oncotype DX prostate cancer assay - a clinical RT-PCR assay optimized for prostate needle biopsies. BMC Genomics. 2013 Oct 08;14:690.
13. Cooperberg MR, Simko JP, Cowan JE, Reid JE, Djalilvand A, Bhatnagar S, et al. Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. J Clin Oncol. 2013 Apr 10;31(11):1428-34.
14. McDunn JE, Li Z, Adam KP, Neri BP, Wolfert RL, Milburn MV, et al. Metabolomic signatures of aggressive prostate cancer. Prostate. 2013 Oct;73(14):1547-60.
15. Stewart GD, Van Neste L, Delvenne P, Delree P, Delga A, McNeill SA, et al. Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: results of the MATLOC study. J Urol. 2013 Mar;189(3):1110-6.
16. Klein EA, Haddad Z, Yousefi K, Lam LL, Wang Q, Choeurng V, et al. Decipher Genomic Classifier Measured on Prostate Biopsy Predicts Metastasis Risk. Urology. 2016 Apr;90:148-52.
17. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2015 Sep;68(3):438-50.
18. De Visschere PJ, Briganti A, Futterer JJ, Ghadjar P, Isbarn H, Massard C, et al. Role of multiparametric magnetic resonance imaging in early detection of prostate cancer. Insights Imaging. 2016 Apr;7(2):205-14.
19. Wahab SA, Verma S. Review of Prostate Imaging Reporting and Data System version 2. Future Oncol. 2016 Nov;12(21):2479-94.
20. Mottet n, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornord, De Sants M, et al. MB, EAU- ESTRO- SIOG. Guidelines on Prostate Cancer. Available from: https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf.
21. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. JAMA. 2015 Jan 27;313(4):390-7.
22. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of Hybrid (6)(8) Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. J Nucl Med. 2015 May;56(5):668-74.

Capítulo 6

6.4 Nomogramas para o Câncer de Próstata

Thiago Buosi Silva

Nomograma

Um nomograma é um dispositivo ou modelo que utiliza um algoritmo ou fórmula matemática composto por diversas variáveis com o objetivo de calcular a probabilidade de um evento ou desfecho, otimizado para a acurácia preditiva[1], e pode ser útil para fins variados, como estimar o risco de uma biópsia prostática positiva, por exemplo. Estes modelos têm a função de quantificar a combinação de vários fatores de risco e, a partir daí, fazer predição probabilística da manifestação de interesse[2]. Essa predição refere-se aos indivíduos com aquelas características específicas e não ao total da população de risco[3-5].

Quando se fala em rastreamento para câncer de próstata (CAP), muitos homens vivem a perspectiva de uma biópsia prostática após testes alterados e, consequentemente, desejam conhecer as chances de serem portadores dessa doença. Da mesma forma, médicos podem querer estimar a probabilidade de biópsia positiva, quando recomendada[2]. Neste contexto, os nomogramas podem auxiliá-los com eficiência, uma vez que alguns desses modelos podem apresentar melhor capacidade de prever o evento de interesse do que até mesmo especialistas clínicos[6].

Ainda que o método definitivo para o diagnóstico do câncer de próstata seja a biópsia, este procedimento invasivo de alto custo poderia ser evitado em homens de baixo risco[3]. O emprego de ferramentas que apresentem uma boa acurácia para predizer a presença de câncer podem reduzir o número de biópsias desnecessárias e, consequentemente, dor e morbidade[4, 7.]

Atualmente, o sucesso do tratamento oncológico, em que os principais desafios são a cura do câncer ou aumento da sobrevida, tem como principal aliado o diagnóstico precoce. A busca ativa na

detecção precoce do câncer tornou-se um desafio que vem ganhando expressão notável com os programas de rastreamento, porém, existem controvérsias a respeito da sua efetividade no que tange aos riscos e benefícios decorrentes dessa prática.

Desta maneira, é importante reconhecer que o rastreamento do câncer de próstata baseado em coletas do Antígeno Prostático Específico (PSA) e Exame Digital da Próstata (EDP) ainda apresenta importantes limitações, uma vez que o PSA é altamente sensível, porém não é câncer específico e a maioria dos homens com PSA elevado não têm CAP[8]. Limitações inerentes à sua especificidade levam à biópsia desnecessária em muitos pacientes[9] e nem todos os homens diagnosticados irão verdadeiramente se beneficiar do tratamento. A dificuldade do rastreamento para essa doença encontra-se em estabelecer protocolos que apresentem alto valor preditivo positivo na estratificação dos indivíduos de alto risco para CAP, pois é a identificação destes homens para a realização da biópsia da próstata que deveria ser o objetivo do rastreamento, o que é muito difícil apenas com os valores séricos de PSA e EDP.

O *Prostate Cancer Prevention Trial*, um estudo fase 3, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, foi conduzido com 18.882 homens com 55 anos de idade ou mais nos Estados Unidos para determinar se o tratamento diário com 5,0 mg de finasterida poderia reduzir a prevalência de CAP durante um período de sete anos[10]. Um braço deste estudo investigou a prevalência do CAP em 2.950 homens que usaram placebo e tinham PSA abaixo de 4,0 ng/mL e EDP normal, considerados normais na maioria dos estudos sobre rastreamento. Seus resultados mostraram que a doença pode ser diagnosticada em todos os níveis de PSA, incluindo neoplasias prostáticas de alto risco, sugerindo que o PSA não pode ser o único fator a considerar no momento de selecionar homens para a biópsia da próstata[11].

Devido a essas deficiências, modelos estatísticos e computacionais foram criados para prever com mais precisão o risco do CAP na biópsia. Estes, por sua vez, ajudam os pacientes a tomarem a difícil decisão sobre a escolha de prosseguir com a biópsia, dados os custos envolvidos no procedimento, a possibilidade de complicações e a possibilidade de diagnosticar câncer clinicamente insignificante[9].

Apesar de serem mais precisos do que o julgamento médico em determinadas situações, os modelos de predição não podem ser aplicados de forma adequada sem o conhecimento prévio de seus pontos fortes e fracos. O primeiro passo na avaliação de um modelo de predição é examinar a sua exatidão ou a sua acuidade para discriminar o ponto de interesse, neste caso, o risco de CAP e CAP indolente em uma biópsia prostática. Os modelos mais utilizados para este fim são os nomogramas, pois apresentam inúmeras vantagens para o médico como: variáveis podem ser contínuas ou categóricas, sua representação gráfica simples de sistemas complexos leva a uma melhor comunicação entre médicos e pacientes, utilizam análises estatísticas familiares para a maioria dos médicos e podem ser utilizados em computadores pessoais quando disponíveis gratuitamente para download9. O desenvolvimento de nomogramas com a inclusão de outras variáveis além da dosagem isolada do PSA tem ganhado notoriedade na seleção de indivíduos que verdadeiramente apresentam maior risco para o desenvolvimento da doença.

Nomogramas foram usados para prever uma ampla gama de resultados para quase todas as doenças malignas dentro do âmbito da oncologia urológica. Neste cenário muitos modelos foram

desenvolvidos para predição de invasão de vesícula seminal[12-14], extensão extracapsular da lesão[15, 16], comprometimento linfonodal[14,] rebiópsia[17-19], estadiamento patológico[20-22], recorrência da doença[22, 23], sobrevida[24], número ideal de fragmentos na biópsia[25], aumento do escore de Gleason entre a biópsia e a prostatectomia radical[26] e muitos outros. Outros utilizam marcadores biológicos, como o PCA3, que não são ainda empregados na prática dos rastreamentos brasileiros[27, 28]. No contexto do rastreamento do câncer de próstata, alguns modelos preditivos também foram desenvolvidos[2, 4, 29-35].

Sabe-se que um modelo ideal para a estimativa de um evento deveria ser generalizado, o que significa que as previsões de uma coorte devam ser comparáveis aos de outras coortes. Se este não for generalizável, então ele deve ser aplicado apenas para os homens que tenham as mesmas características daqueles sobre os quais o modelo foi originalmente baseado[9]. Além disso, o nomograma é geralmente muito fácil de ser utilizado e inclui calculadores de risco em tempo real na internet com interfaces gráficas, que permitem que os pacientes calculem o seu próprio risco, como alguns modelos disponíveis para populações de outros países[29, 31, 36].

Vários modelos para predizer o risco de CAP foram publicados na literatura internacional, sendo Eastham e colaboradores os primeiros a desenvolverem esse tipo de ferramenta, no final dos anos 90[37]. O primeiro nomograma desenvolvido com população proveniente de rastreamento que se tem conhecimento foi publicado em 2002 na Finlândia[38]. Neste estudo, foram utilizados dados de 758 homens com idade entre 55 e 67 anos, entretanto, houve várias limitações significativas. Eles não informaram as medidas de validação do modelo, precisão, sensibilidade ou especificidade. Além disso, não se converteu a equação de risco da multivariada para o formato gráfico, o que limita sua aplicabilidade clínica[9].

Sabe-se que um modelo ideal para a estimativa de um evento deveria ser generalizado, o que significa que as previsões de uma coorte devam ser comparáveis aos de outras coortes. Se este não for generalizável, então ele deve ser aplicado apenas para os homens que tenham as mesmas características daqueles sobre os quais o modelo foi originalmente baseado[9].

Todas essas características levaram à proposta do desenvolvimento de uma ferramenta que fosse capaz de estimar o risco do câncer de próstata em pacientes que passam por rastreamento no Brasil. Baseado em uma coorte de 1.313 homens que passaram por rastreamento oportunístico para o câncer de próstata, Silva e colaboradores desenvolveram o único nomograma brasileiro para estimativa do risco de um câncer de próstata em ambiente de rastreamento[35]. Este nomograma utiliza várias características clínicas e radiológicas junto aos valores de PSA, aumentando a sua acurácia. O modelo preditivo desenvolvido neste estudo permite uma avaliação individualizada do risco de câncer de próstata para os homens que são candidatos à biópsia da próstata[35].

Como este estudo fora conduzido em uma extensa coorte de homens provenientes de diferentes regiões do Brasil que passaram por rastreamento oportunístico do CAP, acredita-se que o modelo desenvolvido tenha reprodutibilidade na população geral do país. O objetivo do trabalho foi avaliar dentro de uma mesma população qual a melhor combinação de variáveis deveria ser utilizada para a predição do CAP e então criar modelos que reunissem essas características.

Viu-se que todos os critérios das diretrizes nacionais para o rastreamento do câncer de próstata (como PSA ≥4,0 ng/

mL e/ou EDP alterado) mostrou valor de área sob a curva ROC de 0,521 (IC 95% = 0,489 a 0,552). No nomograma desenvolvido por Silva e colaboradores houve uma melhor acurácia entre todas as associações testadas, com valor da área sob a curva ROC de 0,737 (IC 95% = 0,678 a 0,796) para a predição do risco do CAP, fazendo com que esse modelo tenha ajustes considerados razoáveis. Neste estudo foram enviados para biópsia prostática os homens com valores de PSA ≥4,0 ng/mL e/ou EDP alterado e/ou PSA≥2,5 ng/mL com a relação de PSA livre/total ≤15%[35]. Para construção do nomograma, dados como idade, história familial para CAP, escolaridade, resultados dos exames de PSA, PSA livre/total, ultrassonografia transretal (USTR) e DRE foram utilizados[35].

Apesar de ter-se optado por utilizar informações que não estejam corriqueiramente disponíveis em um rastreamento, como USTR, por exemplo, o intuito do estudo foi desenvolver para a população brasileira um modelo que tivesse a melhor acurácia possível para predição do risco de CAP, para que biópsias desnecessárias fossem evitadas. Alguns autores defendem que a utilização dessas informações possam prejudicar a praticidade e facilidade do uso do nomograma[32], mas acredita-se que a facilidade da utilização de um modelo seja menos importante do que sua maior capacidade de evitar procedimentos invasivos desnecessários. Todas as informações necessárias para os cálculos dos riscos são facilmente obtidas na prática clínica urológica, sendo que sua utilização é muito simples e acessível para os médicos de todo o Brasil.

Essa ferramenta mostra o risco individual de CAP para cada paciente, sendo mais efetiva que métodos tradicionais de indicação de biópsia, o que pode evitar biópsias desnecessárias e, assim, riscos e desconfortos decorrentes do procedimento. Além disso, por ter sido desenvolvido e validado em população brasileira com representantes de diversos estados, espera-se que esse modelo possa ser utilizado por urologistas de todo o território nacional.

Outra importante aplicabilidade para o nomograma no contexto do rastreamento do CAP, é ter poder estatístico sufi-

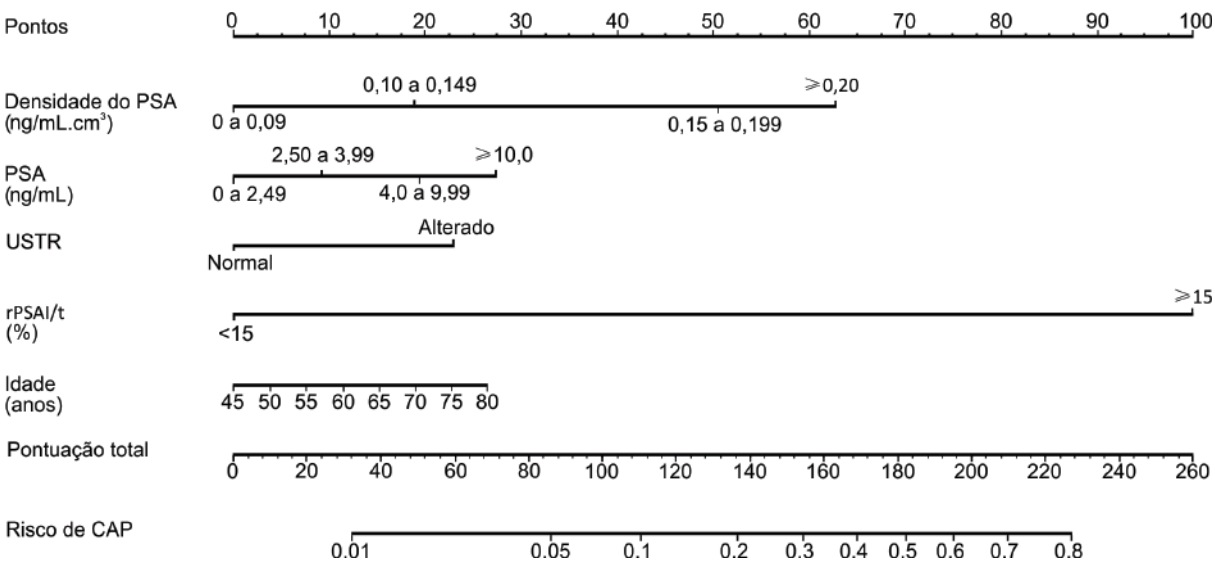


Figura 1. Nomograma

ciente para a detecção de lesões pequenas e pouco agressivas, como o CAP indolente. Assim, à medida que a taxa de detecção de CAP de baixo grau, de lesões pequenas e localizadas vêm aumentando nos últimos anos, é importante distinguir tumores indolentes daqueles que são potencialmente letais se não tratados[39]. Atualmente, os tratamentos ativos como a prostatectomia radical, radioterapia externa e braquiterapia, continuam sendo o padrão-ouro para o câncer de próstata localizado. No entanto, não importa a opção de tratamento escolhido, há sempre uma possibilidade de disfunção sexual e urinária[39]. Além disso, diagnóstico de tumores indolentes está associado a um alto custo decorrente de biópsias, tratamentos desnecessários e também ao tratamento dos efeitos adversos, que diminuem a qualidade de vida desses pacientes[40].

Menos de 20% dos homens com escore de Gleason menor que 7 morrerão de CAP ao longo de um período de 20 anos. Já aqueles homens com escore de Gleason acima dos 7 apresentam uma taxa de mortalidade específica pela doença superior aos 60%. Para os homens que têm uma expectativa de vida global de 20 anos é importante oferecer estimativas precisas sobre as características biológicas do tumor, para fornecer-lhes conselhos sobre estratégia de tratamento[41]. Há evidências emergentes de que tais pacientes podem ser tratados com segurança dentro de protocolos de vigilância ativa, onde são monitorados frequentemente com valores de PSA e suas variantes[42].

Dado o aumento do número de diagnósticos de CAP e as preocupações crescentes com o tratamento excessivo (*overtreatment*), o desenvolvimento de ferramentas mais eficientes na predição de câncer de próstata indolente coloca-se em alto nível de prioridade[41].

Assim, pesquisadores desenvolveram nomogramas para prever câncer de próstata clinicamente insignificante com base nas análises sistemáticas dos resultados das biópsias[39, 40, 43-47].

Algumas limitações de ferramentas para estimativa de CAP baseadas em PSA já são conhecidas e devem ser consideradas, uma vez que a utilização desses nomogramas pode levar a sobre e subnotificação da doença[48]. Embora todos os nomogramas tenham limitações, eles representam um método para formular uma predição mais individualizada de um determinado evento, como o risco de CAP, por exemplo, do que pode ser obtido por simples agrupamento de pacientes em categorias de risco com base em um número limitado de variáveis[49].

Em conclusão, essa ferramenta mostra o risco individual de CAP para cada paciente, sendo mais efetiva que métodos tradicionais de indicação de biópsia, o que pode evitar biópsias desnecessárias e, assim, riscos e desconfortos decorrentes do procedimento. Os nomogramas desenvolvidos podem ser acessados por qualquer pessoa em um computador com acesso à internet, fornecendo informações importantes para auxiliar o urologista na indicação de biópsia prostática de seus pacientes, individualmente, bem como de risco de extensão prostática, recidiva bioquímica, recidiva do doença e muitos outros.

Referências Bibliográficas

1. Slawin KM, Diblasio CJ, Kattan MW. Minimally Invasive Therapy for Prostate Cancer: Use of Nomograms to Counsel Patients about the Choice and Probable Outcome of Therapy. Rev Urol. 2004;6 Suppl 4:S3-8.
2. Karakiewicz PI, Benayoun S, Kattan MW, Perrotte P, Valiquette L, Scardino PT, et al. Development and validation of a nomogram predicting the outcome of prostate biopsy based on patient age, digital rectal examination and serum prostate specific antigen. J Urol. 2005;173(6):1930-4.
3. Djavan B, Remzi M, Zlotta A, Seitz C, Snow P, Marberger M. Novel artificial neural network for

early detection of prostate cancer. J Clin Oncol. 2002;20(4):921-9.
4. Garzotto M, Hudson RG, Peters L, Hsieh YC, Barrera E, Mori M, et al. Predictive modeling for the presence of prostate carcinoma using clinical, laboratory, and ultrasound parameters in patients with prostate specific antigen levels < or = 10 ng/mL. Cancer. 2003;98(7):1417-22.
5. Cox J, Amling CL. Current decision-making in prostate cancer therapy. Curr Opin Urol. 2008;18(3):275-8.
6. Chun FK, Karakiewicz PI, Huland H, Graefen M. Role of nomograms for prostate cancer in 2007. World J Urol. 2007;25(2):131-42.
7. Rodriguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. J Urol. 1998;160(6 Pt 1):2115-20.
8. Amling CL, Catalona WJ, Klein EA. Deciding whom to biopsy. Urol Oncol. 2010;28(5):542-5.
9. Herman MP, Dorsey P, John M, Patel N, Leung R, Tewari A. Techniques and predictive models to improve prostate cancer detection. Cancer. 2009;115(13 Suppl):3085-99.
10. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med. 2003;349(3):215-24.
11. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med. 2004;350(22):2239-46.
12. Zorn KC, Capitanio U, Jeldres C, Arjane P, Perrotte P, Shariat SF, et al. Multi-institutional external validation of seminal vesicle invasion nomograms: head-to-head comparison of Gallina nomogram versus 2007 Partin tables. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;73(5):1461-7.
13. Ohori M, Kattan MW, Yu C, Matsumoto K, Satoh T, Ishii J, et al. Nomogram to predict seminal vesicle invasion using the status of cancer at the base of the prostate on systematic biopsy. Int J Urol. 2010;17(6):534-40.
14. Yu JB, Makarov DV, Sharma R, Peschel RE, Partin AW, Gross CP. Validation of the partin nomogram for prostate cancer in a national sample. J Urol. 2010;183(1):105-11.
15. Satake N, Ohori M, Yu C, Kattan MW, Ohno Y, Miyakawa A, et al. Development and internal validation of a nomogram predicting extracapsular extension in radical prostatectomy specimens. Int J Urol. 2010;17(3):267-72.
16. Chung JS, Choi HY, Song HR, Byun SS, Seo S, Song C, et al. Preoperative nomograms for predicting extracapsular extension in Korean men with localized prostate cancer: a multi-institutional clinicopathologic study. J Korean Med Sci. 2010;25(10):1443-8.
17. Sakura M, Kawakami S, Ishioka J, Fujii Y, Yamamoto S, Iwai A, et al. A novel repeat biopsy nomogram based on three-dimensional extended biopsy. Urology. 2011;77(4):915-20.
18. Moussa AS, Jones JS, Yu C, Fareed K, Kattan MW. Development and validation of a nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session in the era of extended prostate sampling. BJU Int. 2010;106(9):1309-14.
19. McLoughlin J. Development and validation of risk score for predicting positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy in a UK population. BMC Urol. 2009;9:7.
20. Roach M, 3rd. Predicting pathologic stage, nomograms, and clinical judgment: don't miss the forest for the trees! Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;73(2):325-6.
21 .Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. Urology. 2007;69(6):1095-101.
22. Hinev AI, Anakievski D, Kolev N, Marianovski V, Hadjiev V. Validation of pre- and postoperative nomograms used to predict the pathological stage and prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: a multi-institutional study. J BUON. 2011;16(2):316-22.
23. Kattan MW, Yu C, Salomon L, Vora K, Touijer K, Guillonneau B. Development and validation of preoperative nomogram for disease recurrence within 5 years after laparoscopic radical prostatectomy for prostate cancer. Urology. 2011;77(2):396-401.
24. Kattan MW, Cuzick J, Fisher G, Berney DM, Oliver T, Foster CS, et al. Nomogram incorporating PSA level to predict cancer-specific survival for men with clinically localized prostate cancer managed without curative intent. Cancer. 2008;112(1):69-74.

25. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, Anagnostou T, Seitz C, Waldert M, et al. The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. J Urol. 2005;174(4 Pt 1):1256-60; discussion 60-1; author reply 61.
26. Imamoto T, Utsumi T, Takano M, Komaru A, Fukasawa S, Suyama T, et al. Development and External Validation of a Nomogram Predicting the Probability of Significant Gleason Sum Upgrading among Japanese Patients with Localized Prostate Cancer. Prostate Cancer. 2011;2011:1-6.
27. Perdona S, Cavadas V, Di Lorenzo G, Damiano R, Chiappetta G, Del Prete P, et al. Prostate cancer detection in the "grey area" of prostate-specific antigen below 10 ng/ml: head-to-head comparison of the

updated PCPT calculator and Chun's nomogram, two risk estimators incorporating prostate cancer antigen 3. Eur Urol. 2011;59(1):81-7.
28. Bourdoumis A, Papatsoris AG, Chrisofos M, Efstthiou E, Skolarikos A, Deliveliotis C. The novel prostate cancer antigen 3 (PCA3) biomarker. Int Braz J Urol. 2010;36(6):665-8; discussion 9.
29. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. J Natl Cancer Inst. 2006;98(8):529-34.
30. Nam RK, Toi A, Klotz LH, Trachtenberg J, Jewett MA, Appu S, et al. Assessing individual risk for prostate cancer. J Clin Oncol. 2007;25(24):3582-8.
31. Kranse R, Roobol M, Schroder FH. A graphical device to represent the outcomes of a logistic regression analysis. Prostate. 2008;68(15):1674-80.
32. Zaytoun OM, Kattan MW, Moussa AS, Li J, Yu C, Jones JS. Development of Improved Nomogram for Prediction of Outcome of Initial Prostate Biopsy Using Readily Available Clinical Information. Urology. 2011;78(2):392-8.
33. Suzuki H, Komiya A, Kamiya N, Imamoto T, Kawamura K, Miura J, et al. Development of a nomogram to predict probability of positive initial prostate biopsy among Japanese patients. Urology. 2006;67(1):131-6.
34. Kawamura K, Suzuki H, Kamiya N, Imamoto T, Yano M, Miura J, et al. Development of a new nomogram for predicting the probability of a positive initial prostate biopsy in Japanese patients with serum PSA levels less than 10 ng/mL. Int J Urol. 2008;15(7):598-603.
35. Silva TB, Oliveira CZ, Faria EF, Mauad EC, Syrjanen KJ, Carvalho AL. Development and validation of a nomogram to estimate the risk of prostate cancer in Brazil. Anticancer Res. 2015;35(5):2881-6.
36. The Prostate Cancer Research Foundation (SWOP). Your Prostate Cancer Risk Calculator. [Internet] Rotterdam: European Association of Urology; 2012 [cited junho 2012];Available from: http://www.prostatecancer-riskcalculator.com/.
37. Eastham JA, May R, Robertson JL, Sartor O, Kattan MW. Development of a nomogram that predicts the probability of a positive prostate biopsy in men with an abnormal digital rectal examination and a prostate-specific antigen between 0 and 4 ng/mL. Urology. 1999;54(4):709-13.
38. Finne P, Auvinen A, Aro J, Juusela H, Maattanen L, Rannikko S, et al. Estimation of prostate cancer risk on the basis of total and free prostate-specific antigen, prostate volume and digital rectal examination. Eur Urol. 2002;41(6):619-26; discussion 26-7.
39. Chung JS, Choi HY, Song HR, Byun SS, Seo SI, Song C, et al. Nomogram to predict insignificant prostate cancer at radical prostatectomy in Korean men: a multi-center study. Yonsei Med J. 2011;52(1):74-80.
40. Ohigashi T, Kanao K, Mizuno R, Kikuchi E, Nakashima J, Oya M. Predicting the probability of significant prostate cancer in Japanese men with serum prostate-specific antigen less than 10 ng/mL: development of a novel pre-biopsy nomogram. Int J Urol. 2010;17(3):274-80.
41. Bangma CH, Roobol MJ, Steyerberg EW. Predictive models in diagnosing indolent cancer. Cancer. 2009;115(13 Suppl):3100-6.
42. Carter HB, Kettermann A, Warlick C, Metter EJ, Landis P, Walsh PC, et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. J Urol. 2007;178(6):2359-64; discussion 64-5.
43. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, Maru N, Scardino PT, Erbersdobler A, et al. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. J Urol. 2003;170(5):1792-7.
44. Nakanishi H, Wang X, Ochiai A, Trpkov K, Yilmaz A, Donnelly JB, et al. A nomogram for predicting low-volume/low-grade prostate cancer: a tool in selecting patients for active surveillance. Cancer. 2007;110(11):2441-7.
45. Chun FK, Haese A, Ahyai SA, Walz J, Suardi N, Capitanio U, et al. Critical assessment of tools to predict clinically insignificant prostate cancer at radical prostatectomy in contemporary men. Cancer. 2008;113(4):701-9.
46. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. J Urol. 2001;166(1):104-9; discussion 9-10.
47. Augustin H, Hammerer PG, Graefen M, Erbersdobler A, Blonski J, Palisaar J, et al. Insignificant prostate cancer in radical prostatectomy specimen: time trends and preoperative prediction. Eur Urol. 2003;43(5):455-60.
48. Kirby RS, Fitzpatrick JM, Irani J. Prostate cancer diagnosis in the new millennium: strengths and weaknesses of prostate-specific antigen and the discovery and clinical evaluation of prostate cancer gene 3 (PCA3). BJU Int. 2009;103(4):441-5.
49. Gotto GT, Cronin AM, Laudone VP. Important considerations in the clinical use of preoperative prostate cancer predictive nomograms. Eur Urol. 2010;58(4):637-8.

Capítulo 7

Câncer da Pele

Capítulo 7

7.1. Rastreamentos para o Câncer de Pele não Melanoma

Carlos Eduardo Goulart Silveira

7.1.1 Epidemiologia

O câncer de pele é a neoplasia maligna mais frequente no mundo[1]. Anualmente, nos EUA são registrados mais de 5,5 milhões de cânceres de pele. E, há mais casos de câncer de pele do que os cânceres de mama, próstata, pulmão e cólon juntos.[2]

Conforme o tipo de célula afetada, o câncer de pele divide-se em melanomas e não melanomas. Os melanomas possuem uma baixa incidência, no entanto uma alta letalidade. Há uma estimativa de 144.860 novos casos de melanoma no EUA em 2016. Desses, 68.480 não invasivos *in situ* e 76.380 invasivos[2]. Nos EUA, uma pessoa morre de melanoma por hora[3]. O capítulo seguinte abordará com mais detalhes sobre o melanoma.

Os não meleanomas são os tipos mais frequentes de cânceres de pele. São raramente fatais, mas tem potencial de desconfigurar a pessoa se não tratados[4].

Os tumores cutâneos não melanomas representam aproximadamente 96% dos casos de câncer de pele. Os subtipos mais comuns são os carcinomas basocelulares (CBC) e os carcinomas espinocelulares (CEC).

Há uma dificuldade de se ter uma estimativa precisa da incidência dos tumores não melanomas, pois muitos são retirados e não são registrados no registro de tumores de câncer. No entanto tem se observado um aumento da incidência desses tumores nas últimas décadas.

O Instituto Nacional do Câncer estima que 182.000 novos casos de cânceres de pele em 2016, desses 97% não melanomas e 3% melanomas, sejam diagnosticados no Brasil em 2016, o que representa 32% de todos os casos de neoplasias malignas diagnosticadas em 2016.[5]

Os principais fatores de risco para os tumores não melanomas estão relacionados à exposição solar (radiação actínica) e aos indivíduos de pele clara, atingindo, portanto, principalmente as regiões do corpo mais expostas á luz solar. No entanto, alguns outros fatores podem ajudar na formação dos cânceres de pele, como: doenças cutâneas prévias, radiação ionizante, fatores irritadi-

Tabela 1. Casos novos e mortalidade de câncer de pele por sexo 2016.

	Não Melanoma	*Melanoma*	*Mama*	*Próstata*
Incidência	**175.760** ♂ 80.850 ♀ 94.910	**5.670** ♂ 3.000 ♀ 2.670	57.960	61.200
Mortalidade	**1.769 (1%)** ♂ 1.000 ♀ 769	**1.547 (27%)** ♂ 903 ♀ 644	14.388 (24%)	13.772 (22%)

ços crônicos como úlceras angiodérmicas, cicatrizes de queimaduras, e exposição a agentes químicos, como o arsênio, mostarda nitrogenada e alcatrão[6,7]. E também, algumas alterações genéticas, como pessoas portadoras de xeroderma pigmentoso[8], síndrome de *Gorlin-Gotz*[9], síndrome do melanoma familial, albinismo, epidermodisplasia verrucosa e lúpus eritematoso discóide, também estão relacionados á um maior risco de desenvolver câncer de pele, assim como a imunossupressão prolongada associada a transplante de órgão ou linfomas de baixo grau[10]. Essas síndromes genéticas serão abordadas mais detalhadamente em capítulo específico.

A exposição excessiva aos raios ultravioletas (UVA e UVB) é o principal fator de risco para o câncer de pele[11,12]. E, este problema é agravado pelo aumento à exposição solar e à longevidade cada vez maior da população. È importante ressaltar que houve um aumento das atividades de recreação (banhos de sol e/ou atividades ao ar livre) e a valorização de peles bronzeadas pela moda, bastante explorada pela mídia, acarretando em um maior uso de câmaras de bronzeamento artificiais. Estudos mostraram que 40-50% de adolescentes entre 15-18 anos dos EUA e Norte da Europa já usaram pelo menos uma vez o bronzeamento artificial[13]. Esta prática foi proibida no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), uma vez que uma sessão de 45 minutos em uma câmara de bronzeamento artificial equivale a uma radiação ultravioleta de 8 horas sob sol muito forte[14].

Ainda, pessoas que vivem em países tropicais e próximos à linha do Equador, estão mais suscetíveis ao câncer de pele, como no Brasil e Austrália, país este que apresenta a maior incidência de câncer de pele do mundo[15]. Segundo a Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP), uma instituição que reúne dados estatísticos de 71 hospitais especializados em oncologia do estado de São Paulo, 14% dos casos de não melanomas e 39% dos melanomas, são diagnosticados em estádios II, III e IV[16].

O estadiamento é a classificação dos tumores, sendo o estádio I o mais inicial e o IV o mais avançado, e estão diretamente relacionados com o prognóstico da doença[17]. O estadiamento é baseado no tamanho e localização do tumor, e se houve comprometimento de linfonodos ou de outros orgãos do corpo.

O estadiamento dos carcinomas basocelulares e espinocelulares é raramente necessário, pois normalmente são tratados antes de comprometerem outros locais. O índice de metástases dos CBCs é em torno de 0,1% e dos CEC, 1%. O Sistema mais utilizado para realizar o estadiamento dos cânceres de pele é o *TNM (American Joint Commission on Cancer (AJCC)*, onde T é o tamanho e localização do tumor, N é o acometimento de linfonodos regionais, e M é metástase.

7.1.2 Carcinoma Basocelular

O CBC se origina a partir de células basais da pele e do infundíbulo folicular da epiderme e dos apêndices cutâneos acima da camada basal, como os pêlos, por exemplo. Possui a maior incidência entre os tumores malignos em seres humanos, representando cerca de 75% de todas as neoplasias cutâneas[18]. O CBC, usualmente não invade vasos linfáticos e sua taxa de metástase é inferior á 0,1%[19]. Mas, se não tratado, pode invadir áreas nobres como olhos, músculos, nervos, ossos e cartilagens. Possuem uma variedade de formas clínicas(subtipos) e os principais são: sólido, nodular, superficial, pigmentado, metatípico, esclerodermiforme (associado a um maior risco de recorrência) e micronodular (associado a maior tendência de recorrência local).

Há uma evidente relação entre a exposição solar e o carcinoma basocelular. A face, cabeça e pescoco e os membros superiores são os locais mais acometidos pelo CBC. Indivíduos com fototipo 1 também são os mais atingidos pelo CBC. O fototipo é uma escala (de Fitzpatrick) de 1 a 6 onde se avalia a cor da pele do indivíduo, onde 1 é a pele mais clara e 6 a mais escura[20]. Pessoas com fototipo 1 raramente se bronzeam e sempre tem queimaduras ao se expor ao sol.

A patogênese da formação dos CBCs está relacionada á indução da mutação do DNA pela radiação ultravioleta (principalmente nos genes p53 e PTCH1)[21].

O CBC pode ter diversos aspectos, o mais comum é o de pápula ou nódulo liso, vermelho ou rosa, elevado, translúcido, brilhante (aspecto perolado), com telangiectasias na superfície. Seu crescimento é lento e os nódulos podem sofrer ulcerações. Há também a variedade de lesões superficiais, em placas, pouco infiltradas, eritematosas, descamativas e crostosas, com bordas finas, levemente elevadas. Existem também lesões verrucosas, com ou sem ulceração. O subtipo infiltrativo tem uma coloração opaca esbranquiçada e mistura-se com a pele ao redor, e têm bordas pouco definidas[22].

Há numerosas formas clínicas e histopatológicas, as principais são[22]

- **Carcinoma Basocelular Nodular**, o mais comum, normamlmente em forma de pápulas rosas/avermelhadas, com bordas peroladas e teleangectasias. Tem um ótimo prognóstico, com um crescimento lento. Mas pode causar uma destruicão local, ao invadir estruturas, como olhos, nariz. Representam cerca de 70 % dos CBCs.
- **Carcinoma Basocelular Pigmentado**, consiste numa papula de coloração preta, marrom ou cinza. Um importante diagnóstico diferencial do melanoma. Representam cerca de 6% dos CBCs[23].
- **Carcinoma Basocelular Esclerodermiforme**, também chamado de morfeiforme ou fibrosante a forma mais agressiva dos CBCs, com uma alta taxa de recorrência, ao redor de 60%. Não é muito frequente, ao redor de 3% dos CBCs. Apresenta-se clinicamente como uma placa endurecida, branca ou rosa, de bordas pouco regulares[24].
- **Carcinoma Basocelular Superficial**, o segundo mais frequente, ao redor de 15% dos CBC, acomete principalmente o tronco e as extremidades. Clinicamente é plano ou levemente aumentado, podendo ser rosado, com placas eczematozas. Possui diagnóstico diferencial com algumas lesões benignas como eczema e psoríase[25].
- **Carcinoma Basocelular Micronodular,** representa 15% dos CBCs, possui uma alta taxa de recorrência, devido principalmente as margens comprometidas após a exerese desses tumores.

Figura 1. Exemplo de carcinoma basocelular

Figura 2. Exemplo de carcinoma basocelular

Figura 3. Exemplo de carcinoma basocelular

Figura 4. Exemplo de carcinoma basocelular

Figura 5. Exemplo de carcinoma basocelular

Figura 6. Exemplo de carcinoma basocelular

Figura 7. Exemplo de carcinoma basocelular

Figura 8. Exemplo de carcinoma basocelular

Figura 9. Exemplo de carcinoma basocelular

Figura 10. Exemplo de carcinoma basocelular

7.1.3 Carcinoma Espinocelular

O Carcinoma espinocelular, também chamado de epidermóide ou escamocelular, se desenvolve a partir de células troncos das regiões foliculares e interfoliculares da derme e tem uma freqüência estimada de 20 a 25% dentre as neoplasias cutâneas[18]. É mais agressivo que o CBC, no entanto, metastatiza apenas em 1-2% dos casos.

O mais importantante fator de risco para o CEC, assim como o CBC, é a radiação ultravioleta[26].

O CEC tem como características lesões hiperqueratósicas, em placa ou nodular, com escamas aderentes, crescente, e eritema variável. Em estágios iniciais, sua forma é uma sutil mácula eritematosa com uma leve hiperqueratose na superfície, com bordas pouco definidas. Variam no tamanho e possuem um crescimento lento. Ocasionalmente as lesões podem ser verrucosas e pigmentares[32]. O corno cutâneo é uma lesão acentuadamente hiperqueratótica, crônica e circunscrita, que pode ocultar, na maioria da vezes, um CEC.[27]

Suas principais formas clínicas são: ceratoacantoma, verrucoso, *bowen disease*. A queratose actínica é um potencial precursor do CEC[28].

- **Queratose actínica**: é uma lesão de pele considerada precursora para lesões malignas, pois tem um risco de progredir para carcinomas espinocelulares[29,30]. Alguns autores consideram a queratose actínica como um CEC *in situ*[31,32]. Clinicamente, as queratoses actínicas aparecem tipicamente como máculas avermelhadas, planas ou papulas levemente levantadas, frequentemente com uma crosta sobre uma base eritematosa[29,30]. Podem ser únicas ou múltiplas. O risco de uma queratose actínica única evolua para CEC é baixo, entre 0,025% a 16% por ano, ou aproximadamente 8% -10% na população geral[33,34]. E também, 20% ou mais regridem espontaneamente dentro de 1-2 anos[35,36]. No entanto, ainda não há um meio de identificar quais lesões irão regredir, ou progredir para CEC.
- **Bowen disease**: é um tipo de CEC *in situ*. Ocorre na pele e na musosa, podendo ter outras nomenclaturas, dependendo do local acometido (eritroplasia de *Queyrat*, leucoplasia maligna, papula bowenoide, neoplasia intraepitelial vulvar, etc.)[37]. O risco de progressão para CEC invasivo varia de 3 a 20%[38,39].
- **Ceratoacantoma**: também chamado de solitário ceratoacantoma, é caracterizado por um a pápula, com queratose no centro. Possui crescimento rápido, e pode haver regressão espontânea. Embora os ceratoacantomas pareçam auto-limitados clinicamente, eles se assemelham aos CEC na histologia e, portanto, são muitas vezes considerados como CECs bem diferenciados[40,41].
- **Carcinoma Verrucoso**: possui um crescimento lento, e é mais encontrado na mucosa oral. HPV e tabaco são importantes fatores de risco do carcinoma verrucoso. Uma característica dele é que macroscopicamente ele se assemelha mais a malignidade e histologicamente, á benignidade[42].
- **Basoescamoso**: também chamado de metatípico ou CBC com diferenciação espinocelular, possui um componente do CBC e um componente do CEC. Tem uma alta taxa de recorrência[43] .

Outros tumores de pele não melanomas são: sarcoma de Kaposi, linfoma cutâneo, tumores de anexos da pele, sarcomas e carcinoma de células de Merkel. Estes somam juntos, cerca de 1% dos tumores cutâneos malignos[22].

Figura 11. Exemplo de carcinoma espinocelular

Figura 12. Exemplo de corno cutâneo com carcinoma espinocelular

Figura 13. Exemplo de carcinoma espinocelular/ queratoacantoma

Figura 14. Exemplo de carcinoma espinocelular/ queratoacantoma

Figura 15. Exemplo de carcinoma espinocelular

Figura 16. Exemplo de carcinoma espinocelular avançado

Figura 17. Exemplo de carcinoma espinocelular avançado

Figura 18. Exemplo de carcinoma basoescamoso

Figura 19. Exemplo de corno cutâneo com carcinoma espinocelular

Figura 20. Exemplo de carcinoma espinocelular in situ

Figura 21. Exemplo de carcinoma espinocelular in situ

Figura 22. Exemplo de queratose actínica

Figura 23. Exemplo de queratose actínica

Figura 24. Exemplo de queratose actínica

Tabela 2 - Subtipos de cânceres Não Melanomas

Nâo Melanomas		
BASOCELULAR(75%)	***ESPINOCELULAR(24%)***	***OUTROS(1%)***
Nodular	Verrucoso	Sarcoma de Kaposi
Pigmentado	Queratoacantoma	Linfoma Cutâneo
Esclerodermiforme	Doença de Bowen	Tumores anexais
Superficial		Células de Merkel
Metatípico		Sarcomas

7.1.4 Diagnóstico e Tratamento

A propedêutica diagnóstica dos tumores cutâneos é realizada através da história clínica, exame físico, exame dermatoscópico e anatomopatológico. No entanto, o diagnóstico para o câncer de pele não melanoma é fundamentalmente clínico, através da história clínica e exame clínico, podendo ter o auxílio da dermatoscopia, que será detalhada no próximo capítulo.

Alguns dados importatantes da lesão são: tamanho da lesão, tempo de evolução, formato regular ou irregular, sangramento/ulceração, se a lesão está crescendo. A avaliação da cadeia linfonodal próxima à lesão é importante principalmente nos tumores maiores que 5,0 cm de diâmetro.

Na história clínica, algumas característica do indivíduo podemos classificá -lo como alto risco de desenvolver câncer de pele, como: história pessoal de câncer de pele, nevos atípicos prévios, mais que 50 nevos no corpo, história familiar importante de câncer de pele, e indivíduos de pele clara (fototipos 1 e 2) com idade acima dos 65 anos. O tipo de trabalho também é importante, com mais risco os indivíduos que trabalham expostos ao sol, como por exemplo, trabalhadores rurais, fiscais de trânsito, agentes comunitários de saúde, etc. Indivíduos imunodeprimidos também têm um risco aumentado de desenvolverem cânceres de pele, como HIV positivos e transplantados.

Um médico experiente em tumores cutâneos raramente necessita de uma biópsia para confirmar o resultado. Mas se necessário, a biópsia é o pradrão-ouro para confirmar se a lesão é benigna ou maligna.

A biópsia da pele pode ser realizada removendo-se apenas uma parte do tumor (biópsia incisional), ou então removendo o tumor por completo (biópsia excisional). Essas peças cirúrgicas devem ser armazenadas em formol e enviadas a um laboratório de patologia para a avaliação.

Na maioria das vezes, o tratamento para os cânceres não melanomas é a realização da remoção total da lesão (exerese cirúrgica), não necessitando outros tratamento complementares, como a radioterapia e/ou a quimioterapia. As margens cirúgicas de 4mm são consideradas satisfatórias para o tratamento dos não melanomas[44].

A radioterapia está indicada para pacientes que não suportam a anestesia, para tumores de difícil acesso cirúrgico (como em ouvidos, cantos de olhos, pálpebras), ou em casos em que após a exerese total da lesão, o resultado anatomopatológico mostrar que uma das margens da lesão está comprometida. A quimioterapia está indicada para tumores cutâneos em

fases avançadas. A biópsia de linfonodos regionais também é raramente realizada, exceto se houver suspeita de acometimento destes (lesões grandes e linfonodos alterdados ao exame físico).

Ou seja, o tratamento para os cânceres de pele não melanomas é basicamente o cirúrgico, com anestesia local. Há várias modalidades de cirurgias de tumores cutâneos: bióspia incisional, biópsia excisional, shave, punch, exerese simples, exerese com rotação de retalho, exerese com enxerto. A decisão é da equipe médica e é baseada no tamanho da lesão, local do corpo, e outros fatores. É importante o consentimento do paciente em relação á cicatriz que poderá formar, independentemente da técnica cirúrgica adotada.

Há ainda a possibilidade do tratamento clínico dessas lesões através da crioterapia e medicamentos tópicos. Ambos mais utilizados para lesões precursoras e/ou menores que 5-mm de tamanho.

7.1.5 Prevenção

A prevenção do câncer de pele não melanoma consiste fundamentalmente em proteção solar, uma vez que o maior agente etiológico para esses tumores é a radiação ultravioleta[45].

A prevenção primária consiste em diminuir a incidência desses tumores através da redução ou prevenção da exposição aos agentes causais, neste caso a radiação ultavioleta. Consiste também em executar ações educativas dirigidas á população, como evitar o excesso de sol, principalmente nos horários de picos(onde há uma maior incidências da radiação ultravioleta-80% da radiação UV que alcança a Terra é entre 9am e 3pm[46], informações sobre o uso correto dos protetores solares, de preferência os com fatores de proteção solares maiores que 30[47]. Apesar da Agência Internacional de Pesquisas em Câncer[48] relatar uma "*evidência inadequada*" dos protetores solar contra o CBC e melanoma e uma "*evidência limitada*" contra os CEC[48], muitos trabalhos tem mostrado a redução dos cânceres de pele com o uso do protetor solar[49,50]. A prevenção primária consiste também em elaborar e implementar leis que estabeleçam proibições, atribuições e responsabilidades com o que esta relacionado a esses tumores, um exemplo neste caso, é a proibição pela ANVISA das câmaras de bronzeamento artificiais que está diretamente relacionado com o desenvolvimento do câncer de pele[51,52].

A prevenção secundária baseia-se em realizar o diagnóstico precoce desses tumores. Consiste em avaliações médicas regulares, com o exame clínico de toda a pele do corpo, podendo–se utlizar a dermatoscopia e/ou mapeamento corporal das lesões[53]. O *US Task Force* orienta que não há envidência para se rastrear a população geral para o câncer de pele, no entanto pessoas de alto risco para o câncer de pele não entram nessa recomendação[54]. O INCA também concluiu que o rastreamento populacional para o câncer de pele por meio do autoexame ou do exame clínico não reduziu a mortalidade por este câncer[55]. Por outro lado, a *American Cancer Society,Skin Cancer Foudation, American Academy of Dermatology,* recomendam avaliações médicas períodicas para o rastreamento do câncer de pele[56-58].

Estudos tem mostrados que o rastreamento em indivíduos de alto risco para desenvolver o câncer de pele tem resultados benéficos. Os indivíduos de alto risco seriam os com história pessoal de câncer de pele, nevos atípicos, mais que 50 nevos, história familiar importante de câncer de pele, homens e mulheres acimas de 65 anos com pele clara[59,60].

A prevenção terciária consiste em reduzir os danos e os efeitos adversos, melhorar prognóstico e qualidade de vida dos

pacientes com tumores cutâneos, bastante utilizadas nos casos de lesões em estadiamento avançado.

E também, a prevenção quartenária que é um conjunto de ações que visam evitar danos associados às intervenções médicas e de outros profissionais da saúde como excesso de medicação ou cirurgias desnecessárias, evitando o uso desnecessário das intervenções médicas[61-64]. Alguns trabalhos tem interrogado o excesso de diagnósticos e cirurgias de tumores de pele, podendo ocorrer os '*orverdiagnoses*'[65-67].

Um modo eficaz de se realizar o rastremanto do câncer de pele tem sido feito através da teledermatologia.

A teledermatologia utiliza a informação médica dermatológica veiculada de um local para outro por meio de comunicação eletrônica, visando a saúde e educação dos pacientes, profissionais médicos ou paramédicos, com intuito de melhorar a assistência à saúde, ensino e pesquisa. É uma atividade que vem sendo empregada em diversos países, com resultados bastante expressivos[68-72]. Além da teleassistência, que pode ser uma teleconsulta, uma teletriagem, uma interconsulta ou uma segunda opinião, tem-se também o teleacompanhamento, a teleducação e a formação de comunidades virtuais para a discussão de casos, ou temas específicos.

No cenário da prevenção do câncer de pele a teledermatologia tem demonstrado ser um importante aliado, que vem contribuindo para a assistência médica em lugares com déficit de especialistas, possibilitando o diagnóstico precoce de lesões malignas da pele[73-75].

Para os médicos da atenção primária, ao lidar com o câncer de pele não melanoma é importante saber quando encaminhar para o médico especialista. Pacientes de alto risco, suspeita clínica de lesão invasora, lesões em locais de difícil manejo, e na incerteza do diagnóstico ou dúvidas sobre o tratamento adequado são alguns pontos que mereçam a avaliação de um centro especializado.

Referências Bibliográficas

1. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Population, 2012. JAMA Dermatol. 2015 Oct;151(10):1081-6.
2. Cancer Facts and Figures. American Cancer Society; 2016 [cited 2016 March 17].
3. Skin cancer foudantion. 2017 [cited 2017 march, 17]; Available from: http://www.skincancer.org.
4. Mohan SV, Chang AL. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. Curr Dermatol Rep. 2014;3:40-5.
5. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. . In: Silva INd-CJAGd, editor. Rio de Janeiro, Brasil2011. p. 118 p.
6. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. N Engl J Med. 2001 Mar 29;344(13):975-83.
7. Simic D, Prohic A, Situm M, Zeljko Penavic J. Risk factors associated with the occurrence of basal cell carcinoma. Coll Antropol. 2010 Mar;34 Suppl 1:147-50.
8. DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on xeroderma pigmentosum. J Invest Dermatol. 2012 Mar;132(3 Pt 2):785-96.
9. Evans DG, Farndon PA. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. 1993.
10. Gjersvik P, Helsing P, Holdaas H, Bergan S. [Immunosuppressive drugs and the development of skin cancer after organ transplantation]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2012 Oct 02;132(18):2064-8.
11. de Gruijl FR. Photocarcinogenesis: UVA vs. UVB radiation. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 2002 Sep-Oct;15(5):316-20.
12. Burren R, Scaletta C, Frenk E, Panizzon RG, Applegate LA. Sunlight and carcinogenesis: expression of p53 and pyrimidine dimers in human skin following UVA I, UVA I + II and solar simulating radiations. Int J Cancer. 1998 Apr 13;76(2):201-6.
13. Dore JF, Chignol MC. Tanning salons and skin cancer. Photochem Photobiol Sci. 2012 Jan;11(1):30-7.
14. Lei9.782/99(Resolução 56/2009):D.O.U de 02/9/9, (Consulta Pública nº 59, de 1 de setembro de 2009).
15. Makin J. Implications of climate change for skin cancer prevention in Australia. Health Promot J Austr. 2011 Dec;22 Spec No:S39-41.
16. Acesso ao Banco de Dados - Registro Hospital

de Câncer. São Paulo: cited 12/19/2012; 2011 [cited 2017 march,25]; Available from: http://200.144.1.68/cgi-bin/dh?rhc/rhc-geral.def.
17. TNM Classification of Malignant Tumours. 6th ed ed. CW LHS, editor. New Jersey: Union for International Cancer Control (UICC); 2002.
18. Azulay L BA, Azulay DR, Fabiano L. Atlas de dermatologia: da Semiologia ao Diagnóstico. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
19. Mehta KS, Mahajan VK, Chauhan PS, Sharma AL, Sharma V, Abhinav C, et al. Metastatic Basal cell carcinoma: a biological continuum of Basal cell carcinoma? Case Rep Dermatol Med. 2012;2012:157187.
20. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. Arch Dermatol. 1988 Jun;124(6):869-71.
21. Lacour JP. Carcinogenesis of basal cell carcinomas: genetics and molecular mechanisms. Br J Dermatol. 2002 Apr;146 Suppl 61:17-9.
22. Nouri K BC, Patel AR, Brasie RA. Skin Cancer. Skin Cancer. New York: Mc Graw Hill; 2008.
23. Maloney ME, Jones DB, Sexton FM. Pigmented basal cell carcinoma: investigation of 70 cases. J Am Acad Dermatol. 1992 Jul;27(1):74-8.
24. Martin RC, 2nd, Edwards MJ, Cawte TG, Sewell CL, McMasters KM. Basosquamous carcinoma: analysis of prognostic factors influencing recurrence. Cancer. 2000 Mar 15;88(6):1365-9.
25. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. Br J Dermatol. 2002 Jul;147(1):41-7.
26. Halliday GM. Inflammation, gene mutation and photoimmunosuppression in response to UVR -induced oxidative damage contributes to photocarcinogenesis. Mutat Res. 2005 Apr 01;571(1-2):107-20.
27. Mantese SAO DP, Rocha A, Berbert ALCV, Ferreira AKM, Ferreira TC. Cutaneous horn: a retrospective histopathological study of 222 cases. An Bras Dermatol. 2010;85(2):157-63.
28. Larko O. The current options in the management of actinic keratosis. G Ital Dermatol Venereol. 2009 Aug;144(4):445-52.
29. Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. Eur J Dermatol. 2008 Nov-Dec;18(6):651-9.
30. Stockfleth E, Kerl H. Guidelines for the management of actinic keratoses. Eur J Dermatol. 2006 Nov-Dec;16(6):599-606.
31. Ng P, Ackerman, AB. The major types of squamous-cell carcinoma. Dermatopathol: Pract Concept. 1999;5:250-2.
32. Cockerell CJ, Wharton JR. New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). J Drugs Dermatol. 2005 Jul-Aug;4(4):462-7.
33. Fuchs A, Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. Dermatol Surg. 2007 Sep;33(9):1099-101.
34. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. J Am Acad Dermatol. 2000 Jan;42(1 Pt 2):23-4.
35. Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study. Br J Cancer. 1996 Oct;74(8):1302-7.
36. Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a queensland community. J Invest Dermatol. 2000 Aug;115(2):273-7.
37. Lee MM, Wick MM. Bowen's disease. CA Cancer J Clin. 1990 Jul-Aug;40(4):237-42.
38. Cox NH, Eedy DJ, Morton CA. Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 update. Br J Dermatol. 2007 Jan;156(1):11-21.
39. Akhdari N, Amal S, Ettalbi S. Bowen disease. CMAJ. 2006 Sep 26;175(7):739.
40. Rinker MH, Fenske NA, Scalf LA, Glass LF. Histologic variants of squamous cell carcinoma of the skin. Cancer Control. 2001 Jul-Aug;8(4):354-63.
41. Beham A, Regauer S, Soyer HP, Beham-Schmid C. Keratoacanthoma: a clinically distinct variant of well differentiated squamous cell carcinoma. Adv Anat Pathol. 1998 Sep;5(5):269-80.
42. Rudolph R, Zelac DE. Squamous cell carcinoma of the skin. Plast Reconstr Surg. 2004 Nov;114(6):82e-94e.
43. Yanofsky VR, Mercer SE, Phelps RG. Histopathological variants of cutaneous squamous cell carcinoma: a review. J Skin Cancer. 2011;2011:210813.
44. Pascal RR, Hobby LW, Lattes R, Crikelair GF. Prognosis of "incompletely excised" versus "completely excised" basal cell carcinoma. Plast Reconstr Surg. 1968 Apr;41(4):328-32.
45. Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. Int J Dermatol. 2010 Sep;49(9):978-86.
46 .Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais. [cited 2017 march, 25]; Available from: http://tempo.cptec.inpe.br/.
47. Editors Lin JS EM, Weinmann S, Zuber SP, Beil TL, Plaut D, Lutz K. Behavioral Counseling to Prevent Skin Cancer: Systematic Evidence Review to Update the 2003 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US): Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews.; 2011.
48. IARC. Handbooks of Cancer Prevention. Cancer IAfRo, editor. Lyon, France: World Health Organization; 2001.
49. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Les-

lie D, Parsons P, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. Lancet. 1999 Aug 28;354(9180):723-9.
50. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. J Clin Oncol. 2011 Jan 20;29(3):257-63.
51. Schulman JM, Fisher DE. Indoor ultraviolet tanning and skin cancer: health risks and opportunities. Curr Opin Oncol. 2009 Mar;21(2):144-9.
52. Ministério da Saúde. 2009 [cited 2017 march, 25]; Available from: (http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_56_2009_COMP.pdf/f36967a9-9b96-4539-a3d3-affef88f980b.
53. Rademaker M, Oakley A. Digital monitoring by whole body photography and sequential digital dermoscopy detects thinner melanomas. J Prim Health Care. 2010 Dec 01;2(4):268-72.
54. Screening for Skin Cancer. U.S. Preventive Services Task Force; 2016 [cited 2017 march, 25]; Available from: (https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Home/GetFileByID/2778.
55. Prevenção e controle do câncer: normas e recomendações do INCA. Rev Bras Cancerol. 2002;48(55) (Instituto Nacional de Câncer):317-32.
56. Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figures. 2015-2016 [cited 2017 march, 25]; Available from: http://www.skincancer.org/skin-cancer-information/early-detection.
57. Skin Cancer Foundation. [cited 2017 march, 25]; Available from: http://www.skincancer.org/skin-cancer-information/early-detection.
58. American Academy of Dermatology. 2016; Available from: https://www.aad.org/media/news-releases/aada-provides-input-on-skin-cancer-screening-recommendation.
59. Etzkorn JR, Parikh RP, Marzban SS, Law K, Davis AH, Rawal B, et al. Identifying risk factors using a skin cancer screening program. Cancer Control. 2013 Oct;20(4):248-54.
60. Carli P, Balzi D, de Giorgi V, Massi D, Palli D, Chiarugi A, et al. Results of surveillance programme aimed at early diagnosis of cutaneous melanoma in high risk Mediterranean subjects. Eur J Dermatol. 2003 Sep -Oct;13(5):482-6.
61. Gérvas J P-FMl. El fundamento científico de la función de filtro del médico general. Rev Bras Epidemiol. 2005;8:205-18.
62. Hespanhol A CL, Martina C. A medicina preventiva. Revista Portuguesa de Clínica Geral. 2008;24:49-64.
63 .Jamoulle M. About prevention; the Quaternary prevention. UCL. 2008.
64. Gervás J. La prevención cuaternaria. OMC. 2004;95:8
65. Norgaard C, Glud M, Gniadecki R. Are all melanomas dangerous? Acta Derm Venereol. 2011 Sep;91(5):499-503.
66. Glusac EJ. The melanoma 'epidemic': lessons from prostate cancer. J Cutan Pathol. 2012 Jan;39(1):17-20.
67. Weyers W. The 'epidemic' of melanoma between under- and overdiagnosis. J Cutan Pathol. 2012 Jan;39(1):9-16.
68. Wurm EM, Hofmann-Wellenhof R, Wurm R, Soyer HP. Telemedicine and teledermatology: Past, present and future. J Dtsch Dermatol Ges. 2008 Feb;6(2):106-12.
69. Trindade MA, Wen CL, Neto CF, Escuder MM, Andrade VL, Yamashitafuji TM, et al. Accuracy of store-and-forward diagnosis in leprosy. J Telemed Telecare. 2008;14(4):208-10.
70. Pak H, Triplett CA, Lindquist JH, Grambow SC, Whited JD. Store-and-forward teledermatology results in similar clinical outcomes to conventional clinic-based care. J Telemed Telecare. 2007;13(1):26-30.
71. Chao Lung Wen HAM MPP. Teledermatologia - Passado, presente e futuro. An Bras Dermatol. 2005;80(5):523-32.
72. Pibernat MR PP, Nebreda LB. La teledermatologia hoy. Piel. 2001;16:225-37.
73. Moreno-Ramirez D, Ferrandiz L, Nieto-Garcia A, Carrasco R, Moreno-Alvarez P, Galdeano R, et al. Store-and-forward teledermatology in skin cancer triage: experience and evaluation of 2009 teleconsultations. Arch Dermatol. 2007 Apr;143(4):479-84.
74. Moreno-Ramirez D, Ferrandiz L, Bernal AP, Duran RC, Martin JJ, Camacho F. Teledermatology as a filtering system in pigmented lesion clinics. J Telemed Telecare. 2005;11(6):298-303.
75. Silveira CE, Silva TB, Fregnani JH, da Costa Vieira RA, Haikel RL, Jr., Syrjanen K, et al. Digital photography in skin cancer screening by mobile units in remote areas of Brazil. BMC Dermatol. 2014 Dec 24;14:19.

Capítulo 7

7.2 Rastreamento e Prevenção do Melanoma

Carlos Eduardo Barbosa Carvalho

Vanessa d'Andretta Tanaka

Vinicius de Lima Vazquez

O Problema

Na prevenção de câncer de pele há um grande destaque para o controle do melanoma, pois além de ser o mais letal dos tumores de pele, ele pode alcançar altas taxas de cura quando diagnosticado e tratado em fase precoce. Apesar de representar menos de 1% dos cânceres de pele, ele responde por 80% das mortes, considerando-se as neoplasias cutâneas em conjunto. É causador de grandes prejuízos em populações de pele clara e com exposição abundante ao sol, como é o caso na Austrália e na Nova Zelândia, países de clima tropical/equatorial e com uma população predominantemente caucasiana. Na Austrália são esperados 14.000 casos novos em 2017 e é o terceiro câncer mais comum em homens e mulheres. As estatísticas americanas mostram uma incidência de cerca de 75.000 casos novos e cerca de 10.000 mortes. No Brasil, os números do INCA revelam cerca de 5.600 casos novos e 1.500 mortes, o que comprova que, proporcionalmente, a letalidade da doença é maior aqui, com quase 27% de mortalidade comparado à 13% nos Estados Unidos (EUA). Possivelmente isso é devido à detecção tardia dos casos e a subnotificação da doença em estádio inicial.[1-4]

O risco de desenvolver melanoma ao longo da vida também está em constante crescimento desde o século passado. No começo do século XX o risco era de 1/1500 e agora chega a 1/40 em populações brancas nos EUA. Isso se deve não somente a maior detecção, mas também e, principalmente, às mudanças sociais e ambientais que fomentam uma maior exposição à radiação ultravioleta (UVR), principal fator causal da doença[1]. Os principais grupos de risco para o aparecimento da doença são pessoas de fototipo I e II de *Fitzpatrick*, ou seja, de pele clara e que sempre se queimam na exposição solar e

raramente ou nunca ficam bronzeadas (indivíduos com origem ou ascendência no norte e no leste Europeu, tais como ingleses, finlandeses, suíços, dinamarqueses, russos, etc.). Também pessoas de olhos claros; indivíduos com múltiplas sardas e/ou ruivos; aqueles com história familiar de melanoma ou síndrome do nevus atípico (*Atypical Mole Syndrome*) e indivíduos com mais de 100 nevus.

A Doença

O melanoma se origina de mutações em células de pigmentação da pele,os melanócitos.[5] Como são os grandes responsáveis pela proteção contra a radiação UV, eles são naturalmente blindados contra a transformação maligna, tendo grande resistência contra o surgimento de mutações. A principal responsável por essa resistência é a melanina, um pigmento originado em melanossomos e que se espalha ao longo da epiderme por meio de prolongamentos celulares[6]. Indivíduos de pele mais escura conseguem produzir muito mais pigmento que os de pele clara, tanto por meio de um número maior de melanócitos como pela maior quantidade de melanossomos e, consequentemente, de melanina. Está bem definida a relação entre melanoma e radiação UV, porém não se sabe ao certo os mecanismos envolvidos, nem comprimento de onda especifico. A radiação ultravioleta é basicamente dividida, pelo comprimento de onda eletromagnética, em três tipos: os raios UVA, de 320 a 400 nm, a radiação UVB, de 280 a 320 nm e os UVC que vão de 100 a 280 nm. Os raios UVC devem ser desconsiderados na fisiopatologia porque, apesar do alto potencial mutagênico, eles ficam retidos na estratosfera. As evidências epidemiológicas apontam para os raios UVB como os principais responsáveis pelo dano celular que levaria a mutação e ao desenvolvimento dos cânceres de pele. Porém, estudos recentes demonstram um papel importante dos raios UVA na indução do melanoma[7,8]. Em artigo publicado na Nature em 2012, *Noonan, F.P. et al*, estudam os mecanismos envolvidos na origem da doença em ratos com mutações especificas geradoras de animais com múltiplos nevus e de animais albinos. Eles demonstram que a radiação UVB tem efeito direto de lesão ao DNA, independente da pigmentação, e que a UVA produz dano indireto e oxidativo ao DNA e que é dependente de melanina[9].

A epidemiologia do melanoma mostra uma associação forte com a exposição solar intensa e intermitente, principalmente na infância, e menos com a exposição crônica (exceto nos casos de lentigo maligno). Para o surgimento do melanoma geralmente são necessárias várias décadas, por isso ele é tão relacionado a exposição na infância e à quantidade de queimaduras solares quando criança. A maior incidência da doença ocorre entre os 60 e 65 anos[10-13].

O principal fator prognóstico no melanoma localizado é a profundidade da infiltração tumoral na pele, o que foi visto e quantificado pelos estudos de *Breslow* na década de 1970. Hoje o índice de *Breslow*, que é a medida da profundidade em milímetros, é a principal referência para quem trabalha com a doença. Sabe-se que portadores de melanoma com espessura de Breslow menor que 1,0 mm apresentam sobrevida em 5 anos de 97%, enquanto aqueles com Breslow > 4,0 mm apresentam sobrevida em 5 anos entre 37% e 50%. Portanto, para um controle efetivo da enfermidade é necessário diagnóstico precoce, ainda em fases superficiais. Um fato positivo é que o tipo mais comum de melanoma, o extensivo superficial, que representa cerca de 65% dos casos em brancos, apresenta um crescimento radial e superficial por vários anos antes de se aprofundar. Isso permite tempo para detecção e retirada da lesão ainda em fase inicial[14,15].

Prevenção Primária

Na prevenção primária, ou seja, aquela instituída antes do surgimento da neoplasia, uma das estratégias empregadas é a divulgação de medidas que visam restringir a exposição solar da população. Por este motivo um enorme esforço nas últimas décadas tem sido feito em diversas mídias (televisão, rádio, jornais, internet) para alertar a população sobre os riscos da exposição solar, principalmente em horário de maior incidência de radiação UV (das 9:00 às 16:00h). Sabe-se que essas campanhas são mais efetivas nas crianças, adolescentes e adultos jovens, que também são o grupo de maior risco àquela exposição solar intermitente e aguda – fortemente associada ao melanoma. Usar camisas de manga, óculos de sol, chapéus; protetor solar em áreas expostas ao sol, de duas em duas horas, ou mais frequente quando atividades recreativas na água ou que produzem muito suor; procurar áreas sombreadas; manter atividades fora do horário de pico (9:00h às 16:00h), são medidas que visam reduzir os riscos. Porém, tais métodos ainda encontram grande resistência na sociedade, e principalmente, entre os mais jovens. Existe a concepção de que o bronzeamento representa beleza, vitalidade e saúde. Desde campanhas publicitárias até as telas do cinema, atores e modelos, belos e bronzeados, jovens e fortes, encabeçam uma ideologia sociocultural e um padrão irreal e perigoso para a imensa maioria da população. Para piorar a situação, alguns países, como os EUA, enfrentam a "epidemia" das câmaras de bronzeamento artificial. Elas são amplamente difundidas entre os jovens, e estatísticas mostram que 20% a 25% das adolescentes americanas no ensino médio já utilizaram. Em torno de 11 milhões de americanos realizam bronzeamento artificial anualmente. São 25.000 câmaras espalhadas pelo país e constituem uma indústria que emprega 160.000 pessoas e movimenta milhões de dólares. Uma recente metanálise mostra que, anualmente, cerca de 6.000 casos de melanoma nos EUA são devido ao uso de câmaras de bronzeamento[16]. Para se ter ideia dessa magnitude lembre-se que, segundo o INCA, 6.000 casos são registrados anualmente no Brasil. A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica esse tipo de equipamento com o mesmo potencial carcinogênico do cigarro. Tais aparelhos emitem radiações em altos níveis, com intensidade mais elevada que a exposição solar, e expõe todas áreas do corpo. Trinta minutos em uma câmara correspondem a 300 minutos de exposição solar desprotegida e aumenta o risco de melanoma em 60% após uma única sessão antes dos 35 anos[18-20]. No Brasil, felizmente, desde 2009, existe regulamentação especifica nessa área, que proíbe o uso e a comercialização desse tipo de equipamento em todo território nacional. A Anvisa, por meio da resolução RDC 56/09, proíbe, além do uso, a importação, o recebimento em doação, aluguel e a comercialização desses equipamentos.

Fotoprotetores

Existem no mercado dois tipos de fotoprotetores, os orgânicos ou bloqueadores químicos, e os inorgânicos ou bloqueadores físicos. Os primeiros são formados por substâncias que absorvem a irradiação e a transformam em energia térmica, gradualmente dissipada na pele. Esses agentes são Cinoxato, Avobenzona, Dioxibenzona, Homosalato, Octocrylene, Padimate, entre outros. A maioria deles tem alta efetividade contra raios de comprimento mais curto, como os UVB, sendo de pouca ação na radiação UVA. Porém, existem exceções como o Ecamsule, o Avobenzone e Meradimato que apresentam largo espectro e oferecem proteção

maior contra determinado espectro de UVA[21].

Os agentes físicos são compostos de partículas metálicas como o óxido de zinco ou dióxido de titânio e apresentam um espectro que cobre boa parte da radiação UVB e UVA; eles têm efeito imediato após sua aplicação, diferentemente dos compostos orgânicos, que necessitam de uns 20 minutos para começar a agir. Também tem efeito mais prolongado e são mais estáveis nas formulas. Esteticamente eles apresentam um inconveniente, porque são espessos e muito brancos. Existem fórmulas que combinam os dois tipos de substancias, agentes físicos e orgânicos e assim proporcionam largo espectro de cobertura contra radiação (UVA e UVB)[21].

A eficácia dos protetores é medida por meio do FPS (Fator de Proteção Solar), que se correlaciona com os efeitos clínicos (eritema) de uma determinada quantidade de radiação na pele "*in vivo*" após uma aplicação de 2,0 mg/cm2 de bloqueador em voluntários com pele fototipo I, II e III de *Fitzpatrick*. Por exemplo, se um indivíduo tem eritema bem definido até 16 a 24 horas de uma exposição solar desprotegida de 5 minutos, com o uso de um protetor com FPS de 10 numa quantidade de 2,0mg/cm^2 ele ficará protegido desse eritema por até 50 minutos. É importante notar que o FPS descreve apenas a proteção contra radiação UVB, que é a causadora de queimaduras superficiais. Os raios UVA não causam eritema na pele e sim pigmentação, por isso o teste anteriormente descrito não serve para avaliar a proteção contra UVA. Foi desenvolvido um novo teste que avalia a pigmentação persistente da pele após a exposição aos raios UVA com o protetor solar após 2 e 24 horas, o teste chamado PPD (*persistent piment darkening*). O FDA (*Federal Drug Administration*) recomenda que os produtos comercializados tenham um mínimo de FPS 15 para conferir proteção contra UVB. A comparação entre o FPS e a taxa de absorção UVB mostra uma curva logarítmica que tende a se estabilizar após FPS de 30. Isso quer dizer que produtos com FPS maiores que 30 começam a apresentar benefícios cada vez menores, proporcionalmente. Por exemplo, com FPS de 10 a taxa de absorção de UVB é de 90%, com FPS de 30 a taxa é de 97%, porém com FPS de 60 essa taxa sobe apenas para 98%. Entretanto, os custos do produto elevam-se entre FPS 30 e 60. Por isso existe discussão para que as indústrias limitem a rotulagem de FPS em 50. Os que argumentam contra essa ideia dizem que a maioria dos consumidores usa uma quantidade bem inferior de filtro solar, em torno de 25% a 50%[22] do recomendado e, por isso, aqueles com FPS elevado, de 70 ou mais, poderiam na prática proteger melhor esses indivíduos[23,24] (Figura 1).

O uso inadequado dos fotoprotetores reduz sua eficácia; a quantidade de creme ou produto que é aplicado pelo usuário é o primeiro ponto a ser discutido. O recomendado é 2,0 mg/cm^2, que é a quantidade definida para os testes de FPS, no entanto,

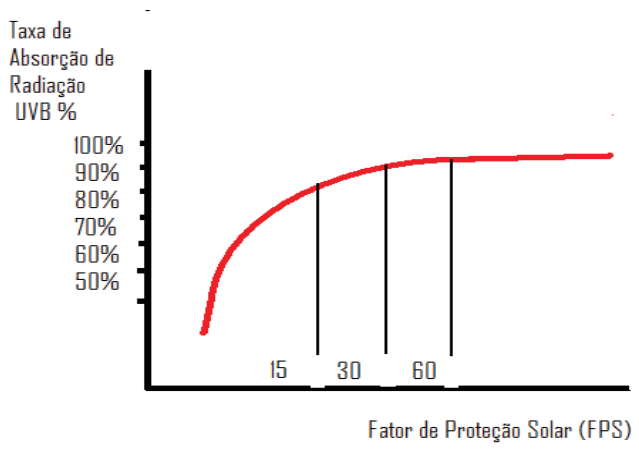


Figura 1. Taxa de absorção de radiação ultravioleta – B de acordo com o fator de proteção solar

pesquisas mostram que as pessoas usam apenas 0,5 a 1,0 mg/cm^2. Habitualmente pode-se orientar uma pessoa de estatura mediana quanto a quantidade de produto a ser utilizado de forma a dispensar em sua mão o equivalente ao diâmetro de 4,0 cm (bola de Tênis) e solicitar que aplique sobre o corpo. Em crianças pode-se colocar uma quantidade de forma a preencher uma de suas mãos posicionada em concha.

É necessário citar o paradoxo do filtro solar, ou a maior taxa de queimaduras e exposição à radiação após o uso do protetor. Isso acontece porque muitos indivíduos julgam estar totalmente protegidos contra exposição solar ao aplicarem os bloqueadores, e desse modo, submetem-se a graus maiores de exposição, permanecendo mais tempo ao sol do que ficariam se não estivessem cobertos de protetor[22,25].

O filtro solar tem uma duração média de duas horas e deve ser repassado após esse período, no entanto, o contato com a água e com suor lava o filtro da pele, com isso é necessário repassar em um intervalo de tempo menor, 40 minutos ou menos. É importante salientar que o indivíduo não deve esperar a pele ficar eritematosa para reaplicar o protetor, quando isso ocorrer, provavelmente já ocorreu a lesão celular. Também deve ser lembrado que superfícies como o concreto, a neve, a areia e os vidros refletem a radiação e, portanto, mesmo em ambientes sombreados, pode existir exposição aos ultravioletas. Em dias parcialmente nublados, 80% da radiação passa através das nuvens, o que pode levar a queimaduras. Outro fator importante é que a sensação de calor ocorre pelos raios infravermelhos e não pelo espectro ultravioleta. Consequentemente, em dias mais amenos e frios as pessoas continuam expostas, porém sem a sensação evidente disto, pela ausência do calor. Por isso a orientação é de que o protetor solar deve ser utilizado todos os dias.[25]

O melhor estudo sobre o efeito do filtro solar na redução da incidência de melanoma foi um estudo randomizado publicado em 2011 e conduzido por *Gree et al* na Austrália composto de 1621 indivíduos de 25 a 75 anos, acompanhados de 1992 até 2006, em que um grupo fazia uso diário de protetor e outro uso ocasional apenas nas áreas expostas de membros superiores e face. No grupo com uso diário houve 11 casos de melanoma e no outro grupo 22 casos, o que mostrou uma redução significativa (p=0,05) de 50% no risco. Essa redução foi maior ainda se comparados apenas os melanomas invasivos com de 70% de redução de risco [26].

A Vitamina D

Debate-se, há alguns anos, a importância da vitamina D na prevenção de vários tipos de neoplasias. Sabe-se que a vitamina D (D2, D3 ou ambas) é produzida na pele, endogenamente, a partir da exposição solar, ou então adquirida por meio de certos alimentos, que naturalmente, contém grandes quantidades, como certos peixes (salmão) ou óleo de fígado de bacalhau. Durante exposição a luz solar a 7-deidrocolesterol (7-DHC) é convertida em pré-vitamina D3. Portanto, a produção de vitamina D é influenciada pelo tempo de exposição solar, pelo grau de pigmentação da pele, pelo uso de protetor solar, hora do dia, altitude, latitude e estação climática do ano. Quanto menos radiação, menor a produção. Além de atuar no controle dos níveis de cálcio no organismo, a vitamina D participa direta ou indiretamente na transcrição e regulação em cerca de 2.000 genes, promovendo várias ações biológicas, com a inativação da proliferação celular, inibição da angiogênese, induzindo apoptose e diferenciação final das células, e atuando na imunidade [27,28]. Tais efeitos são vistos como responsáveis pela asso-

ciação inversa que foi verificada em múltiplos estudos observacionais ou caso-controle em relação à dosagem de vitamina D no sangue e a incidência de câncer[29-31]. Nas duas últimas décadas tem crescido de forma exponencial o interesse pela vitamina D no combate e prevenção ao câncer. Dentre os tumores mais pesquisados estão o câncer colorretal, o câncer de mama e o de próstata. O grande problema desses estudos epidemiológicos é que sofrem de importantes limitações em suas metodologias com a influência de múltiplos vieses relacionados ao paciente, ao ambiente e a etiologia de cada neoplasia. Desse modo, fatores relacionados a baixos níveis de 25(OH) D, como obesidade, pigmentação da pele, tipo de dieta, sedentarismo, exposição solar, também podem ter efeitos diretos no desenvolvimento dos tumores.

Para os tumores de cólon e reto existem meta-análises, compostas por muitos estudos prospectivos, que encontram associação forte e proporcionalmente inversa entre a concentração de 25(OH) D e câncer[32-34]. Quando comparadas as categorias de menor e maior concentração sérica de 25(OH) D existe uma estimativa consistente de risco reduzido para as maiores concentrações de 0,67 (0,54 – 0,80) no desenvolvimento desse câncer. No estudo apresentado pela *Women's Health Initiative* [35], que randomizou 36.282 mulheres para receber 400U de vit.D3 + cálcio ou Placebo, não houve diferença na incidência de câncer colorretal entre os grupos. Entretanto, algumas críticas ao estudo foram o tempo de intervenção e o tempo de seguimento de sete anos, considerado pequeno para esse tipo de estudo[35]. Também é criticada a dosagem de vitamina D oferecida a população, considerada muito baixa para efetivamente mostrar resposta contra o câncer. Outro estudo conduzido na Inglaterra randomizou pacientes para receber 100.000U de vitamina D a cada 4 meses por 5 anos. Também não houve diferença, porém o número de participantes era muito pequeno e o objetivo primário foi avaliar risco de fraturas ósseas[36]. No entanto, uma meta-análise conduzida pelo U.S. *Preventive Services Task Force* com base em 3 estudos randomizados mostra que um incremento de 10 nmol/L na concentração de 25(OH) D foi associado a uma redução de 6% no risco de câncer colorretal, não associado a prevenção de tumores de mama ou próstata[37]. O mesmo estudo conclui que as evidências não são suficientemente robustas para tirar conclusões a respeito dos benéficos e prejuízos da reposição de vitamina D e prevenção do câncer. Com relação ao câncer de mama, as evidências são ainda menores que para o colorretal. Estudos epidemiológicos e meta-análises resultantes não mostram diferenças no risco [38,39]. Estudos prospectivos também não apontam diferenças significativas entre altos níveis de 25(OH) D e menor risco de neoplasia mamaria. Enfim, com os dados atuais, considerando os níveis de evidência científica, não é possível afirmar sobre o benefício da suplementação de vitamina D na dieta ou pelo aumento da exposição solar para a redução dos riscos de câncer [40,41]. É necessário frisar que mesmo que exista um possível benefício, a quantidade de radiação para manter níveis adequados de 25(OH) D é bem pequena. Para pessoas residentes em áreas ensolaradas ou tropicais, basta 5 a 10 minutos de exposição solar diária em uma pequena área, livre de protetor, como braços ou face, para suprir as quantidades necessárias de vitamina D. Já para aqueles que habitam em regiões de pouco sol ou com inversos rigorosos e prolongados, de baixa exposição, ou em países de clima temperado, norte dos EUA e Europa, pode ser necessária a suplementação oral desse nutriente.

Prevenção Secundária

A prevenção secundária tem como meta a detecção precoce dos melanomas. Sabe-se que melanomas finos ou superficiais (<1,0mm) têm sobrevida excelente de cerca de 95%, enquanto aqueles espessos (>4,0mm) apresentam prognóstico mais reservado com sobrevida menor que 40% em cinco anos. O exame dermatológico nas populações de risco contribui para o diagnóstico de pacientes com neoplasia em fase inicial. Em nenhum outro lugar do mundo foram desempenhados tantos esforços no diagnóstico do melanoma como na Austrália. Fato previsível diante da enorme incidência naquele país. Uma nação de colonização inglesa em um território tropical de alta incidência solar. As regiões mais afetadas são do norte da Austrália, como *Queensland*. Nesta área, *Aitken et al* conduziram uma pesquisa tipo caso-controle com mais de 7 mil residentes entre os anos de 2000 e 2003. Os pesquisadores telefonaram para 3.700 pacientes (casos) com diagnóstico de melanoma e questionaram sobre o exame dermatológico três anos antes do surgimento da doença[42]. Evidenciaram uma redução de 14% no diagnóstico de melanomas espessos com o exame clinico, e uma redução de 40% nos tumores com Breslow >3,0mm. Diante disso é desejável descobrir e abordar a doença em fases iniciais e esse é o foco da prevenção secundária. Os melhores resultados na prevenção de doenças são quando testes ou exames de custo baixo e de grande eficácia e eficiência são usados no rastreamento de populações de risco elevado, aquelas com grande incidência da patologia. Os grupos clássicos de risco aumentado para melanoma são: pessoas com história familiar ou prévia de melanoma, indivíduos com mais de 100 nevus, pacientes com síndrome do nevus atípico[43]. Para o melanoma não existem exames sorológicos ou de imagem capazes de detectar a doença em fase precoce. O que existe é apenas o exame clínico ou físico da pele a olho nu ou, então, a dermatoscopia. Apesar de todos avanços ópticos e do desenvolvimento de lentes e câmaras sofisticadas, muitas lesões desafiam o profissional de saúde que atua nessa área, e não é possível definir com precisão em muitas delas o risco de ser ou tornar-se melanoma. Na prática, utiliza-se do método mnemônico "**A B C D E**", ou seja, quando

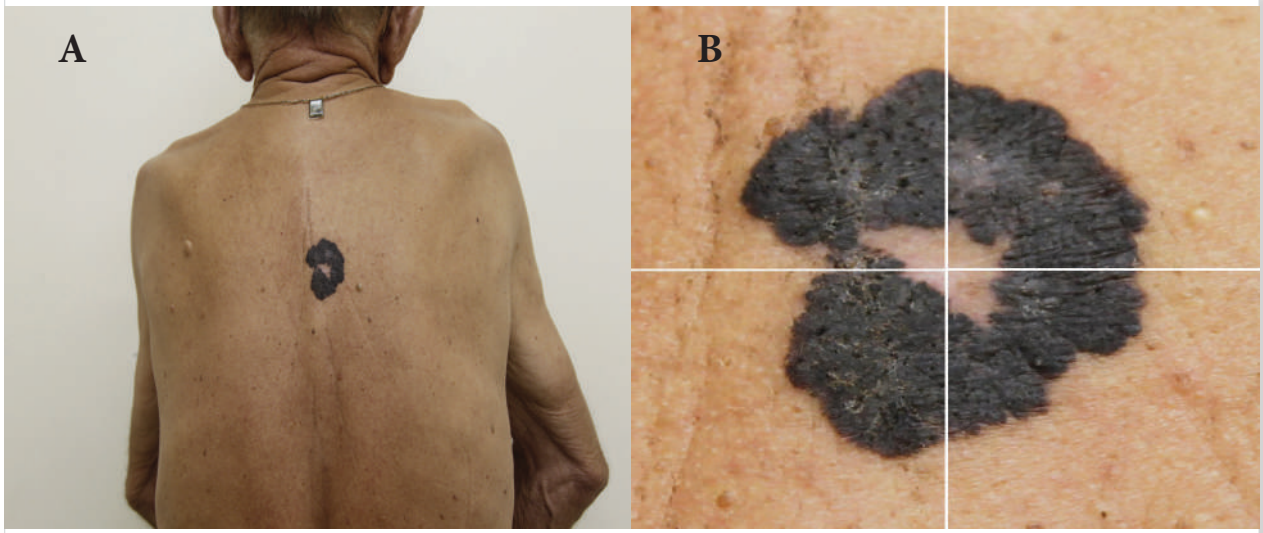


Figura 2. Melanoma disseminativo superficial do dorso: a) Visão panorâmica; b) Detalhe evidenciando assimetria e irregularidade dos bordos.

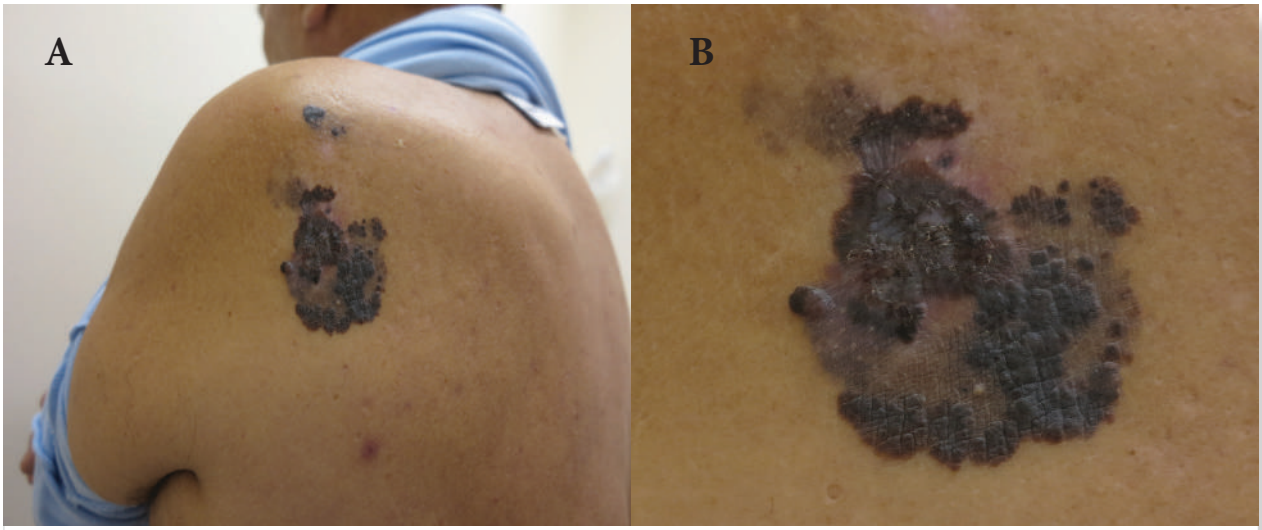


Figura 3. Melanoma disseminativo superficial do ombro com áreas de macro satelitose: a) Visão panorâmica; b) Detalhe evidenciando irregularidades, múltiplas cores, assimetria e grande diâmetro.

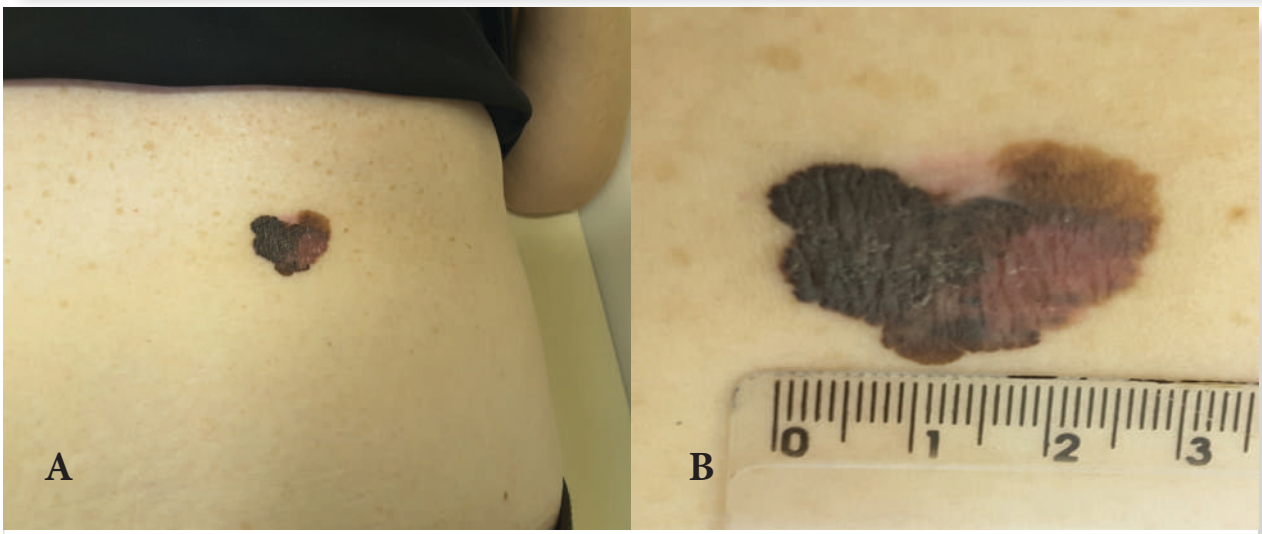


Figura 4. Melanoma disseminativo superficial de região lombar: a) Visão panorâmica; b) Detalhe evidenciando assimetria, bordos irregulares, cores múltiplas, diâmetro avantajado.

olhar para a lesão o clínico deve proceder a análise das seguintes características (Figuras 2 a 4):

A. *assimetria, se aquela lesão for dividida em quadrantes, as partes não se assemelham;*
B. *bordas, as bordas são irregulares;*
C. *cor, quando existem múltiplas gradações de cor em uma lesão (com tonalidades que como negro, marrom, avermelhado, róseo);*
D. *diâmetro, geralmente maior que 6,0 mm;*
E. *evolução, lesões que apresentam crescimento repentino, mudança na coloração ou nos outros itens acima, e início de ulceração e/ou sangramento.*

Durante a busca ativa, em campo, pode-se observar e retirar vários tipos de lesões suspeitas (nevus atípico, displásico, sptizóide) ou melanomas. Existem várias iniciativas de promover a busca ativa de tumores de pele na população geral. No entanto, as evidências bem fundamentadas ainda são pequenas. O problema na realização de busca ativa dos cânceres de pele reside nos danos que podem ser ocasionados aos pacientes com lesões suspeitas, mas sem a doença, ou seja, maior número de ressecções desnecessárias, de cicatrizações não aceitáveis esteticamente, de deiscências, de infecções e até de internações decorrentes de complicações durante ou após os procedimentos cirúrgicos. Segundo o estudo "*SCREEN*", que efetivou uma triagem com exames de pele em mais de 360.000 indivíduos em uma região ao norte da Alemanha, foram necessárias 22 biopsias para detecção de um melanoma em mulheres de 65 anos ou mais, enquanto 41 biopsias para detectar um melanoma em mulheres dos 20 aos 34 anos [44-47]. Enquanto o uso liberal da biópsia em todos os nevus atípicos ou lesões suspeitas não é custo-efetiva ou racional, além de elevar para 2.000 biopsias para cada melanoma diagnosticado, o acompanhamento mais estrito e o seguimento dos nevus atípicos ao longo do tempo, seja com uso de dermatoscopia guiada ou pelo uso de fotografias do corpo todo (mapeamento corporal), pode reduzir o número de biopsias em 10 para cada melanoma diagnosticado. Uma bela revisão da literatura nesse tema foi elaborada por *Harrington et al* em março de 2017[43]. Nesse artigo foram levantados 5 estudos que avaliaram o papel do exame clínico a olho nu seguindo o ABCDE. Os dados foram insuficientes para conduzir uma meta-análise. Os estudos variaram em relação ao número de alterações no ABCDE que indicariam biópsia, estavam entre uma e três. Isso foi refletido na grande variação em relação a sensibilidade, de 0,44 a 0,86 e a especificidade, de 0,44 a 0,78. Também é importante destacar o fator humano nessa enorme variação. O ABCDE é exame subjetivo e examinador dependente, o que torna difícil estabelecer com precisão sua acurácia.

Os esforços de detecção precoce do melanoma foram iniciados na Austrália desde a década de 1960 e uma análise do "*Queensland Cancer Registry*" entre 1991 a 2002 demonstra proporcionalmente uma maior incidência de melanoma *in situ* (10,4% de aumento anual para homens e 8,4% para mulheres). Para os melanomas invasivos houve um crescimento maior do diagnóstico de breslow superficial (< 1,0mm) em relação aos melanomas espessos (>4,0mm), com taxas de 3,8% para os superficiais e 2,0% para os espessos. A taxa de mortalidade manteve-se constante ao longo do tempo. Esses dados sugerem que, apesar do aumento global na incidência, a mortalidade permaneceu estável devido à maior detecção de lesões iniciais[48]. Outra análise mais recente das tendências do melanoma na Austrália foi realizada por *Baade et al*, interpretando os dados de espessura do melanoma diagnosticado em mais de 140 mil pessoas entre os anos de 1990 e 2006. Para o melanoma fino (<1,0mm) houve um aumento substancial no início da década, entre 1990 e 1996, com um aumento anual de 5,6% para homens e 4,1% para mulheres. Para melanomas espessos (>4,0mm) houve crescimento durante todo o período, com taxas anuais de 2,6% para homens e de 1,6% para mulheres. Houve uma estabilização na incidência de melanomas superficiais após 1996, enquanto os espessos permaneceram em ascendência. Os autores consideram essa tendência devido à efetividade das campanhas de detecção precoce no início dos anos 90, com estabilização na incidência dos melanomas finos de

uma forma esperada após 1996 pela redução da população com lesões ocultas ou subdiagnosticadas. No entanto, esperava-se também uma redução nas taxas de melanoma espesso, o que não ocorreu. Possíveis explicações para isso podem decorrer do fato de tumores mais agressivos terem crescimento rápido e imprevisível, o que amortece um pouco o efeito da prevenção secundária e pode manter constantes os níveis de crescimento em concordância com a progressão global na incidência do melanoma [49].

Em 2016, o "*US Preventive Task Force*" fez uma revisão sistemática da literatura existente sobre os benefícios e malefícios de uma triagem populacional com base no exame visual da pele, seja por médicos generalistas ou por dermatologistas[46]. A primeira questão levantada nessa revisão foi se a triagem na população geral pode reduzir a mortalidade e a morbidade devido ao câncer de pele. Até o momento não existem estudos randomizados para responder a essa questão. Apenas um estudo ecológico de base populacional no norte da Alemanha, o "*SCREEN*", fez uma intervenção com duração de um ano (2003-2004) em 19% da população local, ou seja, trezentos e sessenta mil adultos com idade média de 49 anos, sendo 73% de mulheres. Observou-se uma queda na mortalidade por melanoma de 48%, comparando anos pré-triagem (1998-1999) e pós-triagem (2008-2009) com os índices voltando ao normal após 5 anos da intervenção. O número de mortes reduziu de 1,7 a cada 100.000 para 0,9 a cada 100.000. Nas outras regiões da Alemanha, onde não ocorreu a triagem, os índices de mortalidade por melanoma permaneceram estáveis ou com tendência a aumento [44,47]. A partir desse estudo o governo alemão disponibiliza a triagem para lesões de pele como procedimento básico a toda população por meio de seus serviços de saúde. A partir de 2008 um exame dermatológico de corpo inteiro a cada dois anos é oferecido gratuitamente a uma população germânica de 45 milhões de indivíduos acima dos 35 anos. Além disso, foi implementado um programa educativo voltado para o exame dermatológico na detecção do câncer de pele, com duração de 8 horas, para os 45 mil médicos do país [45].

É importante frisar que a maioria dos médicos recém-formados e clínicos gerais não está apta para o diagnóstico do câncer de pele em fases iniciais, nem possuem formação acadêmica adequada para isso. Isso não ocorre somente no Brasil, mas também em muitos países desenvolvidos. Um trabalho de *Moore et al* publicado em 2006 avaliou 659 estudantes de medicina em sete escolas médicas nos EUA. Destes, 23% nunca tinham visto um exame dermatológico completo para detecção câncer de pele; 26,7% nunca foram treinados para realizar esse exame; 43,4% nunca examinaram um paciente em busca de câncer de pele. Somente 28% se sentiram aptos a proceder ao exame de pele[50]. Em outro questionário conduzido em quatro faculdades americanas, com alunos do último ano da graduação, no período entre 1996 e 1997, 52% dos estudantes responderam não estar aptos ao exame e ao diagnóstico do câncer de pele e 38% nunca tinham visto um exame dermatológico completo[51]. Apesar do argumento que a formação americana é básica em apenas 4 anos e, desse modo, não permite tempo suficiente para todo aprendizado, deve ser ressaltado que mesmo em faculdades no Brasil, infelizmente, o contato com esse tipo de patologia, apesar da sua grande incidência, é baixo e esporádico. Programas sistemáticos de triagem e detecção de câncer de pele devem contemplar esse aspecto do ensino médico e ajudar a desenvolver programas

e cursos, tanto para graduação como para profissionais já formados e atuantes, principalmente àqueles envolvidos na clínica geral e na medicina de família[52].

Dermatoscopia

A dermatoscopia ou microscopia de superfície permite, por meio de equipamento que une lentes de aumento e poderosa fonte de luz, a visualização de estruturas subepiteliais. Os aparelhos variam em qualidade e recursos e podem custar desde centenas até milhares de dólares. São divididos entre luz polarizada e não polarizada. A epiderme reflete a maior parte da luz que incide sobre ela, principalmente devido ao estrato córneo. Na dermatoscopia não polarizada esse aspecto é sobrepujado pela incidência de forte luz e uso de uma interface líquida entre a superfície e a lente do aparelho. Geralmente utiliza-se substâncias oleosas, etanol 70%, glicerina ou algum tipo de gel. Existem muitas marcas no mercado (*WelchAllyn - EpiScope® Skin Surface Microscope, Heine - Heine mini3000® Dermatoscope, LINOS Photonics Inc -DermoGenius®, Kawe - Piccolight® e Eurolight®, Riester - Ri-Derma Dermatoscope®*) e consiste na técnica mais antiga e dispersa na prática clínica, além de apresentarem custo menor que os aparelhos polarizados. Suas desvantagens consistem na perda de tempo com a aplicação do meio de imersão em cada lesão e com a limpeza do aparelho.

A dermatoscopia polarizada foi introduzida mais recentemente, a partir de 2001. Neste tipo não é necessária a interface líquida, porque o instrumento usa filtros polarizadores que eliminam os reflexos de luz. Algumas das marcas comercialmente disponíveis são: *3Gen - DermLite DL100® e DermLite II PRO HR® (3Gen* foi a primeira empresa a lançar essa tecnologia*), Heine - Heine Delta® 20 Plus, FotoFinder - Handyscope®*. Dispositivo de luz polarizada cruzada e superficial: *3Gen (Estados Unidos) DermLite Carbon®, DermLite DL2 Pro®*. Dispositivo de luz polarizada cruzada e não polarizada (híbridos): *3Gen (Estados Unidos) DermLite Lumio S®, DermLite II Hybrid M®*. Sua vantagem é de permitir avaliação mais rápida e de um maior número de lesões por não precisar do contato e da colocação de uma substância de interface, além disso, por não ocorrer a compressão da pele no contato com o dermatoscópio, é possível a avaliação de estruturas vasculares, permitindo a utilização de mais um critério para o diagnóstico dos tumores de pele. Outro benefício é que esses dispositivos podem ser acoplados a câmeras e celulares e permitir o arquivamento digital das imagens.

A revisão de *Harrington et al* mostra que a dermatoscopia foi mais acurada no diagnóstico do melanoma, com sensibilidade de 0,85 e especificidade de 0,72 em 8 estudos em que foi possível a meta-análise[43]. Com a dermatoscopia é possível realizar o acompanhamento estrito das lesões ao longo do tempo; permite também definir com mais precisão as lesões benignas das suspeitas e encaminhar para biópsia com menor taxa de falso-positivo, evitando as complicações e custos com procedimentos desnecessários.

Apesar de mostrar superioridade no diagnóstico, a dermatoscopia carrega alguns complicadores como o custo do aparelho, sua disponibilidade nos serviços de saúde e a necessidade de um aprendizado mais complexo para o domínio da técnica. No Brasil, a grande maioria dos dermatologistas dispõe de um dermotoscópio, no entanto em outras especialidades, como a clínica geral ou a medicina de família, isso não é comum. Também, na maioria dos centros de saúde, mesmo naqueles de atendimento básico, não existem tais equipamentos.

Disposições Finais

A incidência do melanoma tem aumento de forma global, mesmo em países com programas bem estabelecidos de prevenção. O Brasil não é diferente nesse sentido, porém observa-se aqui a ineficiência dos órgãos de saúde em realizar uma prevenção primária (campanhas educacionais, alerta de saúde, divulgação na mídia) e, mais ainda, na prevenção secundária, com a detecção precoce das lesões e seu encaminhamento para centros especializados. Por isso, a mortalidade da doença continua muito elevada, com grande parte dos casos chegando aos serviços terciários com histologia de Breslow elevado (>1,0mm). A imensa maioria da população nunca ouviu falar de melanoma ou realizou exame dermatológico, poucos têm conhecimento dos agravos à saúde causados pelo sol e de suas consequências ao longo do tempo. Outro ponto que deve ser sublinhado é o risco ocupacional. Muitos trabalhadores estão expostos diariamente à radiação em seus locais de trabalho, sem vestimentas adequadas ou protetores. Tanto nas lavouras quanto nas obras da construção civil e até mesmo nos domínios públicos, naqueles empregos relacionados a limpeza e organização do município (garis, jardineiros etc.), todos, enfim, expostos aos perigos da radiação e sem o menor conhecimento disso. É fundamental que o poder público dimensione esses riscos e empreenda medidas para adequada correção, a começar pela conscientização dos trabalhadores e a exigência de proteção adequada. Também é fundamental a divulgação de medidas de proteção nas escolas, creches e maternidades, orientando crianças, jovens, pais, alunos e professores sobre os riscos da exposição solar e como minimizar esse problema.

O preço dos filtros solares é outro aspecto que frustra os esforços de combate ao melanoma. Infelizmente, em uma sociedade com baixo poder aquisitivo, pesa muito o fator custo desses produtos. Talvez a abolição de certos impostos e o barateamento de insumos possa ajudar a torná-los mais acessíveis a grande parte da população.

Conquanto não haja ainda evidências robustas para disseminar a triagem de câncer de pele na população geral, pode-se realizar detecção preventiva em populações de risco, como indivíduos de raça branca, principalmente fototipio I e II, aqueles com história prévia de câncer de pele, com história pessoal ou familiar de melanoma, indivíduos com mais de 100 nevus ou com síndrome do nevus atípico. Quando a prevenção é efetuada nesses grupos de risco, a chance de sucesso é muito maior, e pode ser custo-efetiva.

Referências Bibliográficas

1. Apalla, Z., et al., Epidemiological trends in skin cancer. Dermatol Pract Concept, 2017. 7(2): p. 1-6.
2. Leiter, U., T. Eigentler, and C. Garbe, Epidemiology of skin cancer. Adv Exp Med Biol, 2014. 810: p. 120-40.
3. Vazquez Vde, L., et al., Melanoma characteristics in Brazil: demographics, treatment, and survival analysis. BMC Res Notes, 2015. 8: p. 4.
4 .Little, E.G. and M.J. Eide, Update on the current state of melanoma incidence. Dermatol Clin, 2012. 30(3): p. 355-61.
5. Shain, A.H., et al., The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. N Engl J Med, 2015. 373(20): p. 1926-36.
6. Junqueira, L.C. and J. Carneiro, Histologia básica, in Histologia básica. 1985, Guanabara Koogan.
7. Moan, J., A.C. Porojnicu, and A. Dahlback, Ultraviolet radiation and malignant melanoma. Adv Exp Med Biol, 2008. 624: p. 104-16.
8. Gallagher, R.P., et al., Ultraviolet radiation. Chronic Dis Can, 2010. 29 Suppl 1: p. 51-68.
9. Noonan, F.P., et al., Melanoma induction by ultraviolet A but not ultraviolet B radiation requires melanin pigment. Nat Commun, 2012. 3: p. 884.
10. MacKie, R.M. and T. Aitchison, Severe sun-

burn and subsequent risk of primary cutaneous malignant melanoma in scotland. Br J Cancer, 1982. 46(6): p. 955-60.
11. Lew, R.A., et al., Sun exposure habits in patients with cutaneous melanoma: a case control study. J Dermatol Surg Oncol, 1983. 9(12): p. 981-6.
12. Holman, C.D., B.K. Armstrong, and P.J. Heenan, Relationship of cutaneous malignant melanoma to individual sunlight-exposure habits. J Natl Cancer Inst, 1986. 76(3): p. 403-14.
13. Cust, A.E., et al., Early-life sun exposure and risk of melanoma before age 40 years. Cancer Causes Control, 2011. 22(6): p. 885-97.
14. Breslow, A., Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. Ann Surg, 1975. 182(5): p. 572-5.
15. Breslow, A., Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg, 1970. 172(5): p. 902-8.
16. Wehner, M.R., et al., International prevalence of indoor tanning: a systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatol, 2014. 150(4): p. 390-400.
17. Instituto Nacional de Câncer - INCA, Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. 2016, Ministério da Saúde: Rio de Janeiro. p. 98.
18. Guy, G.P., Jr., et al., The potential impact of reducing indoor tanning on melanoma prevention and treatment costs in the United States: An economic analysis. J Am Acad Dermatol, 2017. 76(2): p. 226-233.
19. Guy, G.P., Jr., et al., Reducing Indoor Tanning--An Opportunity for Melanoma Prevention. JAMA Dermatol, 2016. 152(3): p. 257-9.
20. Cust, A.E., et al., Sunbed use during adolescence and early adulthood is associated with increased risk of early-onset melanoma. Int J Cancer, 2011. 128(10): p. 2425-35.
21. Mancuso, J.B., et al., Sunscreens: An Update. Am J Clin Dermatol, 2017.
22. McCarthy, E.M., K.P. Ethridge, and R.F. Wagner, Jr., Beach holiday sunburn: the sunscreen paradox and gender differences. Cutis, 1999. 64(1): p. 37-42.
23 .Julian, E., A.M. Palestro, and J.A. Thomas, Pediatric Sunscreen and Sun Safety Guidelines. Clin Pediatr (Phila), 2015. 54(12): p. 1133-40.
24. Ou-Yang, H., et al., High-SPF sunscreens (SPF >/= 70) may provide ultraviolet protection above minimal recommended levels by adequately compensating for lower sunscreen user application amounts. J Am Acad Dermatol, 2012. 67(6): p. 1220-7.
25. Wright, M.W., S.T. Wright, and R.F. Wagner, Mechanisms of sunscreen failure. J Am Acad Dermatol, 2001. 44(5): p. 781-4.
26. Green, A.C., et al., Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. J Clin Oncol, 2011. 29(3): p. 257-63.
27. Adams, J.S. and M. Hewison, Update in vitamin D. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95(2): p. 471-8.
28. Holick, M.F., Vitamin D deficiency. N Engl J Med, 2007. 357(3): p. 266-81.
29. Shui, I.M., et al., Vitamin D-related genetic variation, plasma vitamin D, and risk of lethal prostate cancer: a prospective nested case-control study. J Natl Cancer Inst, 2012. 104(9): p. 690-9.
30. Harris, D.M. and V.L. Go, Vitamin D and colon carcinogenesis. J Nutr, 2004. 134(12 Suppl): p. 3463S-3471S.
31. Garland, F.C., et al., Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. Prev Med, 1990. 19(6): p. 614-22.
32. Ma, Y., et al., Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. J Clin Oncol, 2011. 29(28): p. 3775-82.
33. Touvier, M., et al., Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011. 20(5): p. 1003-16.
34. Lee, J.E., et al., Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: the Physicians' Health Study and a meta-analysis of prospective studies. Cancer Prev Res (Phila), 2011. 4(5): p. 735-43.
35. Wactawski-Wende, J., et al., Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med, 2006. 354(7): p. 684-96.
36. Trivedi, D.P., R. Doll, and K.T. Khaw, Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. BMJ, 2003. 326(7387): p. 469.
37. Chung, M., et al., Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med, 2011. 155(12): p. 827-38.
38. Gandini, S., et al., Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. Int J Cancer, 2011. 128(6): p. 1414-24.
39. Yin, L., et al., Meta-analysis: serum vitamin D and breast cancer risk. Eur J Cancer, 2010. 46(12): p. 2196-205.
40. Mondul, A.M., et al., Vitamin D and Cancer Risk and Mortality: State of the Science, Gaps, and Challenges. Epidemiol Rev, 2017. 39(1): p. 28-48.
41. Jacobs, E.T., et al., Vitamin D and Colorectal, Breast, and Prostate Cancers: A Review of the Epidemiological Evidence. J Cancer, 2016. 7(3): p. 232-40.
42. Aitken, J.F., et al., Clinical whole-body skin examination reduces the incidence of thick melanomas. Int J Cancer, 2010. 126(2): p. 450-8.

43. Harrington, E., et al., Diagnosing malignant melanoma in ambulatory care: a systematic review of clinical prediction rules. BMJ Open, 2017. 7(3): p. e014096.
44. Katalinic, A., et al., Does skin cancer screening save lives?: an observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. Cancer, 2012. 118(21): p. 5395-402.
45 Geller, A.C., et al., A nationwide population-based skin cancer screening in Germany: proceedings of the first meeting of the International Task Force on Skin Cancer Screening and Prevention (September 24 and 25, 2009). Cancer Epidemiol, 2010. 34(3): p. 355-8.
46. Wernli, K.J., et al., Screening for Skin Cancer in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA, 2016. 316(4): p. 436-47.
47. Breitbart, E.W., et al., Systematic skin cancer screening in Northern Germany. J Am Acad Dermatol, 2012. 66(2): p. 201-11.
48. Coory, M., et al., Trends for in situ and invasive melanoma in Queensland, Australia, 1982-2002. Cancer Causes Control, 2006. 17(1): p. 21-7.
49. Baade, P., et al., Time trends and latitudinal differences in melanoma thickness distribution in Australia, 1990-2006. Int J Cancer, 2012. 130(1): p. 170-8.
50. Moore, M.M., et al., Skin cancer examination teaching in US medical education. Arch Dermatol, 2006. 142(4): p. 439-44.
51. Geller, A.C., et al., Should the skin cancer examination be taught in medical school? Arch Dermatol, 2002. 138(9): p. 1201-3.
52. Goulart, J.M., et al., Skin cancer education for primary care physicians: a systematic review of published evaluated interventions. J Gen Intern Med, 2011. 26(9): p. 1027-35.

Capítulo 7

7.3 Sindromes Genéticas Cutâneas

Carlos Eduardo Goulart Silveira

O câncer é fundamentalmente uma desordem genética relacionada a habilidade de proliferação celular. Assim, está associado a inúmeras síndromes genéticas.

O câncer de pele associado a síndromes genéticas é exarcebado pelo meio ambiente em que o paciente está inserido como, por exemplo e, principalmente, a exposição solar[1].

Os estudos genéticos de identificação dos genes afetados permitiram o entendimento e o diagnóstico de várias síndromes. Neste capítulo iremos revisar algumas das principais síndromes genéticas relacionados ao câncer de pele.

Síndrome do Nevo Displásico Familiar

A Síndrome dos Nevos Displásicos (SND), também conhecido como Síndrome do Nevo Atípico Familial (*FAMMM syndrome*), possui como etiologia um padrão de herança poligênico e sua prevalência é de difícil estimativa, devido ao fenótipo altamente variável exibido nas famílias com SND e devido também a limitação dos dados disponíveis. Alguns indivíduos exibem todas as características da SND clássico, enquanto outros irão exibir poucas ou nenhuma das características[1,2]. Cerca de 7% a 15% dos casos de melanoma ocorrem em pacientes com história familiar de melanoma. Entretanto, isso não indica necessariamente que uma mutação genética esteja sendo transmitida nessas famílias. A maioria dos casos de melanoma familiar são devidos a experiências compartilhadas de exposição ao sol entre membros da família com tipos de pele susceptíveis[3].

A SND está associada a mutações no gene *CDKN2A* e apresenta penetração reduzida e expressividade variável. Além do melanoma, algumas famílias com SND apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de câncer de pâncreas e, possivelmente, outras malignidades[4,5].

O *National Institute of Health* (NIH) sugere que a SND pode ser definida a partir dos seguintes critérios[6]:

- parentes de 1° grau ou 2° grau que tenham melanoma maligno;
- grande número de nevos, frequentemente mais que 50, alguns dos quais sejam nevos atípicos;
- nevos que demonstraram manifestações clínicas microscópicas de atipia.

Os indivíduos com SND costumam apresentar múltiplos melanomas em idade jovem, quando comparado com a população em geral[7].

O diagnóstico é realizado por meio da história clínica de nevos atípicos e de melanomas, e com uma história familiar de melanoma positiva.

O seguimento desses pacientes é realizado com o exame de dermatoscopia e fotografia corporal total, em intervalos regulares[8,9]. *Haenssle et al* relataram que pacientes com SND podem desenvolver até um melanoma novo a cada 3 anos de seguimento e sugerem que avaliações com 3 meses de intervalo podem ser o mais apropriado[10]. No entanto, a frequência exata do seguimento (seguimento com intervalos de 3 meses, 6 meses ou 1 ano) ainda não é clara.

O teste genético também pode ser considerado para o diagnóstico do SND. O locus principal a ser considerado em um paciente com SND é *CDKN2A*, embora uma porcentagem pequena (<1%) de pacientes com SND abrigam também mutações do CDK4. Além disso, há provavelmente muitos outros locus predisponentes desconhecidos. Também é importante saber que *CDKN2A* será normal em uma maioria de indivíduos suspeitos de ter SDN, especialmente em áreas de alta incidência de melanoma.

O aconselhamento genético juntamente com o teste genético pode ser valioso para pacientes com melanoma familiar[11]. Mas isso deve ser realizado com cuidado, pois o papel dos testes genéticos para o melanoma hereditário tem sido um pouco controverso, uma vez que o tratamento dermatológico de indivíduos com melanoma familiar (isto é, vigilância, orientação sobre proteção solar e pequenas cirurgias pontuais, se necessário) raramente requer conhecimento do estado *CDKN2A* do paciente.

Na atenção primária pacientes com uma contagem alta de nevos e nevos atípicos múltiplos devem sempre ser questionados sobre história pessoal ou familiar de melanoma ou outros tipos de cânceres de órgãos internos. Considerando o fato de que até 10% dos melanomas podem ser familiares, o aumento da consciência do médico pode levar a um diagnóstico mais rápido dos melanomas e, por meio da educação do paciente, a melhores comportamentos preventivos[12].

Síndrome de Gorlin Gotz (Síndrome do Carcinoma Basocelular)

A *Síndrome de Gorlin Gotz* (SGG), também chamada de Síndrome do Carcinoma Basocelular, é decorrente de uma desordem autossômica dominante completa, de expressividade varíavel, causada por mutações no *Patched* (PTCH), gene supressor de tumor localizado no cromossomo 9q22. 3-q31, que funciona como componente da via de sinalização *Hedgehog*[13,14]. Diversas manifestações clínicas estão presentes e as principais são: múltiplos carcinomas basocelulares que se iniciam em idade precoce, alterações esqueléticas e tumores odontogênicos[15,16].

Para o diagnóstico, utilizam-se critérios que se dividem em maiores e menores (Tabela 1). Para fechar o diagnóstico de síndrome de *Gorlin-Goltz*, devem estar presentes um critério maior e dois menores.

Tabela 1. Divisão entre critérios maiores e critérios menores.

Critérios maiores	*Critérios menores*
Mais de 2 carcinomas de células basais em um indivíduo jovem (20 anos de idade).	Malformações congênitas, como bossa frontal, anomalias dos olhos, lábio leporino ou fenda palatina.
Ceratocistos odontogênicos.	Macrocefalia.
Parente de primeiro grau portador da síndrome de Gorlin-Goltz.	Fibromas mesentéricos, mamários, ovarianos e cardíacos.
Depressão em cúpula nas regiões palmar e plantar.	Anormalidades esqueléticas, como polidactilia, sindactilia e hipertelorismo.
Anomalias das costelas.	Anormalidades radiológicas, como hemivértebras, ponte da sela túrcica, dentre outras.
Calcificação bilamelar da foice cerebral.	Meduloblastoma da infância.

A prevalência estimada gira em torno de 1/57.000 a 1/256.000 pessoas, sendo mais comum em brancos, sem sofrer alteração com o gênero[17]. Seu primeiro relato, feito por *Jarish*[18], data de 1894, mas suas manifestações foram claramente definidas por *Gorlin e Goltz* em 1960[19]. Os primeiros sinais costumam aparecer entre a primeira e a terceira década de vida[13,20]. Embora seja uma síndrome de herança autossômica dominante, quase que 60% destes pacientes não apresentam familiares comprometidos[21]. O tempo médio de vida desses pacientes é igual ao da população em geral, mas é dependente do diagnóstico precoce dos tumores basocelulares.

O diagnóstico precoce da SGG deve ser realizado para que terapias menos agressivas sejam adotadas. O exame dermatológico periódico é fundamental para a detecção de lesões cutâneas precoces, o acompanhamento dental frequente se faz relevante devido aos ceratocistos odontogênicos e a avaliação clínica e genética de todos os familiares desses pacientes é necessária.

Portadores desta síndrome precisam evitar ao máximo o contato com a radiação ultravioleta, para minimizar o risco de surgimento dos carcinomas epiteliais. Além disso, a radioterapia é contraindicada no combate aos tumores ocasionados pela síndrome de *Gorlin-Goltz*[22].

Assim, o tratamento da SGG é específico conforme suas manifestações clínicas, por isso, muitas vezes os pacientes afetados necessitam de acompanhamento com uma série de especialistas.

Xeroderma Pigmentoso

O xeroderma pigmentoso (XP) foi descrito pela primeira vez em Viena, por *Moriz Kaposi*, no livro de dermatologia publicado em 1870 com seu sogro *Ferdinand Hebra*. O transtorno foi chamado primeiramente de xeroderma ou pele de pergaminho. Anteriormente, um indivíduo com XP com qualquer anormalidade neurológica era classificado com a *Síndrome de "De Sanctis Cacchione"*. Com esclarecimento do espectro da doença XP, este termo está agora reservado para o XP com problemas neurológicos graves, nanismo e desenvolvimento sexual imaturo[23,24].

O XP é um distúrbio autossômico recessivo do reparo do DNA, de etiologia geneticamente heterogênea e de expressividade variável, que resulta em acentuada sensibilidade à radiação ultravioleta,

ocasionando o desenvolvimento prematuro de neoplasias[25]. Em comparação com indivíduos normais, os pacientes com XP têm um risco aumentado de mais de 1000 vezes de desenvolver câncer de pele em áreas expostas ao sol[26].

A incidência mundial da doença é de dois a quatro nascidos vivos por milhão, embora aja uma variação por diferentes regiões geográficas, provavelmente por razões étnicas e genéticas. A taxa em indivíduos consanguíneos é alta. Nos Estados Unidos tem-se uma incidência ao redor de 1: 250.000, enquanto que no Japão é de 1:40.000. A frequência nos países latino-americanos é menor. Não há predileção por sexo[27].

Um defeito genético na via de reparação de exceção de nucleótidos foi descrito como a causa molecular da síndrome de XP[28,29]. O XP é subclassificado em grupos (A, B, C, D, E, F, G) de complementação que recebe o nome do componente gênico alterado, por exemplo, Xeroderma Pigmentoso do grupo A[30]. Entre esses genes, as mutações em XPA e XPC são as mais frequentes e são responsáveis por aproximadamente metade de todo os casos de XPs no mundo[31]. Todas as mutações XP descritas podem ser encontradas no banco de dados de mutações XP (*http: // Xpmutations.org*)[30]

As características clínicas do XP são caracterizadas por:

- **Cutânea**: sensibilidade solar (queimadura severa com bolhas, eritema persistente na exposição mínima ao sol em cerca de 60% dos indivíduos afetados), com pigmentação acentuada (máculas hiperpigmentadas) semelhante as sardas da face. O início mediano dos sintomas cutâneos é entre as idades de um e dois anos[26,32]. Estas anomalias são limitadas a áreas expostas ao sol. A exposição contínua ao sol faz com que a pele se torne seca e parecida com o pergaminho com pigmentação aumentada, daí o nome xeroderma pigmentosum (*"pele pigmentada seca"*). A maioria dos indivíduos com XP desenvolve xerose (pele seca) e poiquiloderma (constelação de hiper e hipopigmentação, atrofia e telangiectasia). As ceratoses actínicas desenvolvem-se em idade jovem. O XP é um exemplo de foto-envelhecimento acelerado. O aparecimento de pele exposta ao sol em crianças com XP é semelhante ao que ocorre em agricultores e marinheiros após muitos anos de exposição solar extrema.
- **Neoplasias cutâneas:** há um risco muito aumentado de neoplasias cutâneas induzidas pela luz solar (carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, melanoma). Se a privação da radiação ultravioleta não for iniciada precocemente, o dano acumulado causado pela luz solar induzirá o câncer de pele na primeira década de vida. *Bradford et al* descobriram que os indivíduos com XP e com idades mais jovens do que 20 anos estavam em maior risco para os seguintes tipos de câncer: **a)** Câncer de pele não-melanoma (basocelulares e espinocelulares) em locais expostos a radiação ultravioleta. Com uma idade mediana de início de nove anos, quase 60 anos mais cedo do que na população geral dos EUA; **b)** Melanoma cutâneo, com idade mediana de início de 22 anos, mais de 30 anos mais cedo do que na população geral dos EUA[33].
- **Ocular:** envolvimento ocular induzido pela luz solar (fotofobia, queratite, atrofia da pele das pálpebras). As anormalidades oculares são quase tão comuns quanto as anormalidades cutâneas[26,32]. Cerca de 40% a 80% dos pacientes com XP têm anomalias oculares que

são causadas por radiação ultravioleta, induzindo alterações no DNA das células epiteliais da conjuntiva, da córnea e da pálpebra[34]. Os achados podem começar na primeira década de vida e geralmente são limitados às porções anteriores dos olhos, regiões mais expostas a luz solar: conjuntiva, córnea e tampas[35,36]. As massas inflamatórias conjuntivais benignas que se desenvolvem e podem se espalhar para obscurecer a córnea. As manifestações oculares podem ser mais graves em indivíduos negros[35,37].

- Aproximadamente 25% dos indivíduos afetados apresentam manifestações neurológicas[38,42]. O início pode ser precoce, na infância ou, em alguns indivíduos, retardado até a segunda década ou mais tarde[38]. As anormalidades neurológicas podem ser leves (por exemplo, hiporreflexia isolada), ou graves, como microcefalia, deficiência intelectual progressiva, perda auditiva neurossensorial iniciada com altas frequências, espasticidade, ataxia e/ou convulsões. Durante uma infecção respiratória superior, alguns indivíduos podem desenvolver dificuldade em engolir ou, mais raramente, paralisia das cordas vocais[43].
- **Outras neoplasias**: neoplasias de cavidade oral, particularmente carcinoma de células escamosas da ponta da língua, gliomas do cérebro e da medula espinal, tumores do pulmão, útero, mama, pâncreas, estômago, rim, testículos e leucemia já foram relatados em alguns indivíduos com XP[33,41,44,45].

As causas mais comuns de morte nos indivíduos com XP são: câncer de pele, degeneração neurológica e câncer de orgãos interno. A idade mediana de morte em pessoas com XP com neurodegeneração (29 anos) foi encontrada menor do que em pessoas com XP sem neurodegeneração (37 anos)[24].

Diagnóstico

O diagnóstico de XP é feito com base em achados clínicos e história familiar e/ou identificação de variantes patogênicas bialélicas em um dos genes relacionados ao XP (*DDB2, ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, POLH, XPA ou XPC)*. A escolha dos genes ao analisar pode ser guiada pelas características clínicas e pela frequência na população onde o indivíduo nasceu.

Seguimento

Em primeiro lugar é necessário estabelecer a extensão da doença e as necessidades em um indivíduo diagnosticado com xeroderma pigmentoso. As recomendações gerais são[36,46,47]:

- exame físico completo da pele, principalmente as áreas expostas ao sol. A avaliação do couro cabeludo, lábio e língua também são importantes;
- avaliação oftalmológicas;
- avaliações neurológicas (testes de reflexos do tendão profundo e medição da circunferência occipital, para determinar se há microcefalia) e eventualmente uma ressonância magnética cerebral poderá ser solicitada;
- avaliação auditiva[47];
- aconselhamento genético é importante, pois fornece aos indivíduos e às famílias portadoras de XP algumas informações sobre natureza, herança e implicações das desordens genéticas, ajudando-os a tomarem decisões médicas e pessoais.

Tratamento e Prevenção

O tratamento dos pacientes com XP direciona-se ás manifestações clínicas presentes. Seu sucesso depende do diag-

nóstico precoce e da prevenção agressiva a radiação ultravioleta.

As neoplasias cutâneas, lesões oculares e orais e as alterações neurológicas são tratadas da mesma forma que em indivíduos que não têm XP. A radioterapia está relativamente contra-indicada, devido a alta sensibilidade desses pacientes a radiação. É usada apenas em tumores grandes e inoperáveis[44,48]

A isotretinoína oral ou a acítretina podem ser eficazes na prevenção de novas neoplasias em indivíduos com múltiplos cânceres de pele[49].

A prevenção de lesões oculares pode ser realizada com colírios de metilcelulose. O transplante de córnea pode ser uma opção para alguns casos graves. Neoplasias das pálpebras, conjuntiva e córnea são geralmente tratadas cirurgicamente[24].

Os indivíduos devem ser educados para protegerem todas as superfícies do corpo contra a radiação UV usando roupas protetoras, incluindo chapéus, camisas de mangas compridas, calças compridas e luvas, bem como protetores solares de fator de proteção solar (SPF) de amplo espectro, óculos absorventes de UV com escudos laterais e até mesmo cabelos longos. Alguns indivíduos têm chapéus feitos sob medida, com protetores faciais absorventes de UV, para permitir a visibilidade ao ar livre, protegendo a face contra os raios UV.

A suplementação dietética com vitamina D oral é recomendada para pessoas com XP, uma vez que crianças protegidas da luz solar muito cedo na vida têm baixa concentração sérica de 25-hidroxi-vitamina D, tornando-as suscetíveis a fraturas ósseas[50].

A periodicidade dessas consultas é trimestral[51].

As 3 principais síndromes foram descritas anteriormente; a seguir, alguns outros exemplos de síndromes cutaneas e as referências para um possível aprofundamento: *Basex Syndrome*[52,53], *Muir torre syndrome*[54,55], *Dyskeratosis* congenita[56,57], *Rothmund thomson syndrome*[58,59], *Bazex-dupre-christol syndrome*[60,61], *Rombo syndrome*[62,63], *Fergunson-smith*[64,65] e *Grzy-bowski*[66,67].

Referências Bibliográficas

1. Somoano B, Niendorf KB, Tsao H. Hereditary cancer syndromes of the skin. Clin Dermatol. 2005 Jan-Feb;23(1):85-106.
2. Lynch HT, Brand RE, Hogg D, Deters CA, Fusaro RM, Lynch JF, et al. Phenotypic variation in eight extended CDKN2A germline mutation familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma-prone families: the familial atypical mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome. Cancer. 2002 Jan 01;94(1):84-96.
3. Goldstein AM, Tucker MA. Genetic epidemiology of cutaneous melanoma: a global perspective. Arch Dermatol. 2001 Nov;137(11):1493-6.
4. Bartsch DK, Sina-Frey M, Lang S, Wild A, Gerdes B, Barth P, et al. CDKN2A germline mutations in familial pancreatic cancer. Ann Surg. 2002 Dec;236(6):730-7.
5. Borg A, Sandberg T, Nilsson K, Johannsson O, Klinker M, Masback A, et al. High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in CDKN2A mutation-positive melanoma families. J Natl Cancer Inst. 2000 Aug 02;92(15):1260-6.
6 .Eckerle Mize D, Bishop M, Resse E, Sluzevich J. Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndrome. 2009.
7. Goldstein AM, Fraser MC, Clark WH, Jr., Tucker MA. Age at diagnosis and transmission of invasive melanoma in 23 families with cutaneous malignant melanoma/dysplastic nevi. J Natl Cancer Inst. 1994 Sep 21;86(18):1385-90.
8. Czajkowski R, Placek W, Drewa G, Czajkowska A, Uchanska G. FAMMM syndrome: pathogenesis and management. Dermatol Surg. 2004 Feb;30(2 Pt 2):291-6.
9. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, Puig-Butille JA, Badenas C, Plana E, et al. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy ("two-step method of digital follow-up") in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. J Am Acad Dermatol. 2012 Jul;67(1):e17-27.
10. Haenssle HA, Korpas B, Hansen-Hagge C, Buhl T, Kaune KM, Johnsen S, et al. Selection of patients for long-term surveillance with digital dermoscopy by assessment of melanoma risk factors. Arch Dermatol. 2010 Mar;146(3):257-64.
11. Kefford RF, Newton Bishop JA, Bergman W,

Tucker MA. Counseling and DNA testing for individuals perceived to be genetically predisposed to melanoma: A consensus statement of the Melanoma Genetics Consortium. J Clin Oncol. 1999 Oct;17(10):3245-51.
12. Soura E, Eliades PJ, Shannon K, Stratigos AJ, Tsao H. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management: Genetics of familial atypical multiple mole melanoma syndrome. J Am Acad Dermatol. 2016 Mar;74(3):395-407; quiz 8-10.
13 .Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ, et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. Am J Med Genet. 1997 Mar 31;69(3):299-308.
14. Ortega Garcia de Amezaga A, Garcia Arregui O, Zepeda Nuno S, Acha Sagredo A, Aguirre Urizar JM. Gorlin-Goltz syndrome: clinicopathologic aspects. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008 Jun 01;13(6):E338-43.
15. Evans DG, Farndon PA. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. 1993.
16. Evans DG, Ladusans EJ, Rimmer S, Burnell LD, Thakker N, Farndon PA. Complications of the naevoid basal cell carcinoma syndrome: results of a population based study. J Med Genet. 1993 Jun;30(6):460-4.
17. Manfredi M, Vescovi P, Bonanini M, Porter S. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: a review of the literature. Int J Oral Maxillofac Surg. 2004 Mar;33(2):117-24.
18. Jarish. Zur lehre von den autgeschwulsten. Archiv Jur Dermatologic Syphilogic. 1894;28:163-222.
19. Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. N Engl J Med. 1960 May 05;262:908-12.
20. Veenstra-Knol HE, Scheewe JH, van der Vlist GJ, van Doorn ME, Ausems MG. Early recognition of basal cell naevus syndrome. Eur J Pediatr. 2005 Mar;164(3):126-30.
21. Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. Dermatol Clin. 1995 Jan;13(1):113-25.
22. Érica Cristina Vieira LPFA, Sílvio Alencar Marques, Mariângela E. A. Marques,, Stolf HO. Síndrome de Gorlin. Diagn Tratamento. 2012;17(3):110-4.
23. Fekete R. Xeroderma pigmentosum/de sanctis-cacchione syndrome: unusual cause of ataxia. Case Rep Neurol. 2014 Jan;6(1):83-7.
24. Kraemer KH, DiGiovanna JJ. Xeroderma Pigmentosum. 1993.
25. van Steeg H, Kraemer KH. Xeroderma pigmentosum and the role of UV-induced DNA damage in skin cancer. Mol Med Today. 1999 Feb;5(2):86-94.
26. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. Arch Dermatol. 1987 Feb;123(2):241-50.
27. AD Pérez-Elizondo GdP-R, JF García-Hernández. Xeroderma pigmentoso. Breve revisión: de lo molecular a lo clínico. Rev argent dermatol. 2014;vol.95(no.1).
28. Cleaver JE. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. Nature. 1968 May 18;218(5142):652-6.
29. Cleaver JE. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. 1968. DNA Repair (Amst). 2004 Feb 03;3(2):183-87.
30. Leite RA, Marchetto MC, Muotri AR, Vasconcelos Dde M, de Oliveira ZN, Machado MC, et al. Identification of XP complementation groups by recombinant adenovirus carrying DNA repair genes. J Invest Dermatol. 2009 Feb;129(2):502-6.
31. Zeng L, Quilliet X, Chevallier-Lagente O, Eveno E, Sarasin A, Mezzina M. Retrovirus-mediated gene transfer corrects DNA repair defect of xeroderma pigmentosum cells of complementation groups A, B and C. Gene Ther. 1997 Oct;4(10):1077-84.
32. Kraemer KH, Lee MM, Andrews AD, Lambert WC. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. The xeroderma pigmentosum paradigm. Arch Dermatol. 1994 Aug;130(8):1018-21.
33. Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. J Med Genet. 2011 Mar;48(3):168-76.
34. Feller L, Wood NH, Motswaledi MH, Khammissa RA, Meyer M, Lemmer J. Xeroderma pigmentosum: a case report and review of the literature. J Prev Med Hyg. 2010 Jun;51(2):87-91.
35. Dollfus H, Porto F, Caussade P, Speeg-Schatz C, Sahel J, Grosshans E, et al. Ocular manifestations in the inherited DNA repair disorders. Surv Ophthalmol. 2003 Jan-Feb;48(1):107-22.
36. Brooks BP, Thompson AH, Bishop RJ, Clayton JA, Chan CC, Tsilou ET, et al. Ocular manifestations of xeroderma pigmentosum: long-term follow-up highlights the role of DNA repair in protection from sun damage. Ophthalmology. 2013 Jul;120(7):1324-36.
37. Ramkumar HL, Brooks BP, Cao X, Tamura D, Digiovanna JJ, Kraemer KH, et al. Ophthalmic manifestations and histopathology of xeroderma pigmentosum: two clinicopathological cases and a review of the literature. Surv Ophthalmol. 2011 Jul-Aug;56(4):348-61.
38. Rapin I, Lindenbaum Y, Dickson DW, Kraemer KH, Robbins JH. Cockayne syndrome and xeroderma pigmentosum. Neurology. 2000 Nov 28;55(10):1442-9.
39. Kraemer KH, Patronas NJ, Schiffmann R, Brooks BP, Tamura D, DiGiovanna JJ. Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: a complex genotype-phenotype relationship. Neuroscience. 2007 Apr 14;145(4):1388-96.
40. DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on xeroderma pigmentosum. J Invest Dermatol. 2012 Mar;132(3 Pt 2):785-96.
41. Lai JP, Liu YC, Alimchandani M, Liu Q, Aung PP, Matsuda K, et al. The influence of DNA repair on neurological degeneration, cachexia, skin cancer and internal neoplasms: autopsy report of four xeroderma

pigmentosum patients (XP-A, XP-C and XP-D). Acta Neuropathol Commun. 2013 May 08;1:4.
42. Viana LM, Seyyedi M, Brewer CC, Zalewski C, DiGiovanna JJ, Tamura D, et al. Histopathology of the inner ear in patients with xeroderma pigmentosum and neurologic degeneration. Otol Neurotol. 2013 Sep;34(7):1230-6.
43 .Ohto T, Iwasaki N, Okubo H, Shin K, Matsui A. Life-threatening vocal cord paralysis in a patient with group A xeroderma pigmentosum. Pediatr Neurol. 2004 Mar;30(3):222-4.
44. DiGiovanna JJ, Patronas N, Katz D, Abangan D, Kraemer KH. Xeroderma pigmentosum: spinal cord astrocytoma with 9-year survival after radiation and isotretinoin therapy. J Cutan Med Surg. 1998 Jan;2(3):153-8.
45 .Fassihi H, Sethi M, Fawcett H, Wing J, Chandler N, Mohammed S, et al. Deep phenotyping of 89 xeroderma pigmentosum patients reveals unexpected heterogeneity dependent on the precise molecular defect. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Mar 01;113(9):E1236-45.
46. Tamura D KK, DiGiovanna JJ, Lebwohl MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I. Xeroderma pigmentosum
Treatment of Skin Disease: Comprehensive Therapeutic Strategies. 4 ed ed. London, UK: Elsevier; 2014.
47. Totonchy MB, Tamura D, Pantell MS, Zalewski C, Bradford PT, Merchant SN, et al. Auditory analysis of xeroderma pigmentosum 1971-2012: hearing function, sun sensitivity and DNA repair predict neurological degeneration. Brain. 2013 Jan;136(Pt 1):194-208.
48. Arlett CF, Plowman PN, Rogers PB, Parris CN, Abbaszadeh F, Green MH, et al. Clinical and cellular ionizing radiation sensitivity in a patient with xeroderma pigmentosum. Br J Radiol. 2006 Jun;79(942):510-7.
49. Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Moshell AN, Tarone RE, Peck GL. Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. N Engl J Med. 1988 Jun 23;318(25):1633-7.
50. Ali JT, Mukasa Y, Coulson IH. Xeroderma pigmentosum: early diagnostic features and an adverse consequence of photoprotection. Clin Exp Dermatol. 2009 Apr;34(3):442-3.
51. Mareddy S, Reddy J, Babu S, Balan P. Xeroderma pigmentosum: man deprived of his right to light. ScientificWorldJournal. 2013;2013:534752.
52. Santos-Silva AR, Correa MB, Vargas PA, Almeida OP, Lopes MA. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica) diagnosed in a patient with oral persistent ulcerations. Head Neck Pathol. 2010 Dec;4(4):312-7.
53. Ismael Alves Rodrigues Júnior LTG, Rafaela Carolina Cruz, Giselly Gomes Carvalho, Melissa Heringer Chamon Barros Quintão Moreira. Bazex Syndrome. An Bras Dermatol. 2013;vol.88(no.6).
54. Pancholi A, Collins D, Lindley R, Gandhi P. Muir-Torre syndrome: a case report and screening recommendations. Ann R Coll Surg Engl. 2008 Nov;90(8):W9-10.
55. Cláudia Marina Puga Barbosa Oliveira JGdC, Maiko Ramacos Maia, Larissa Eva dos Santos Lobo, Fábio Francesconi do Valle. The role of immunohistochemistry in the Muir-Torre Syndrome. An Bras Dermatol. 2015;vol.90(no.3).
56. Savage SA. Dyskeratosis Congenita. 1993.
57. Sílvia Pimenta de Carvalho CMdRS, Bernardo Gontijo, Luciana Baptista Pereira, Everton Siviero do Vale. Dyskeratosis Congenita - Case Report and Literature Review. An bras Dermatol. 2003;78(5):579-86.
58. Wang LL, Plon SE. Rothmund-Thomson Syndrome. 1993.
59. Silvio Alencar MarquesI FdPP, Hamilton Ometto StolfII. Do you know this Syndrome? An Bras Dermatol. 2008 vol.83(no.5).
60. Kidd A, Carson L, Gregory DW, de Silva D, Holmes J, Dean JC, et al. A Scottish family with Bazex-Dupre-Christol syndrome: follicular atrophoderma, congenital hypotrichosis, and basal cell carcinoma. J Med Genet. 1996 Jun;33(6):493-7.
61. Niní Yesenia Arévaloa MMB, Andrea B. Cervinia, Adrián M. Pierinia. Bazex-Dupré-Christol syndrome: Case series. Arch Argent Pediatr. 2015;113(5):e256-e9.
62. Michaelsson G, Olsson E, Westermark P. The Rombo syndrome: a familial disorder with vermiculate atrophoderma, milia, hypotrichosis, trichoepitheliomas, basal cell carcinomas and peripheral vasodilation with cyanosis. Acta Derm Venereol. 1981;61(6):497-503.
63. Ashinoff R, Jacobson M, Belsito DV. Rombo syndrome: a second case report and review. J Am Acad Dermatol. 1993 Jun;28(6):1011-4.
64. Aydin F, Senturk N, Sabanciler E, Canturk MT, Turanli AY. A case of Ferguson-Smith type multiple keratoacanthomas associated with keratoacanthoma centrifugum marginatum: response to oral acitretin. Clin Exp Dermatol. 2007 Nov;32(6):683-6.
65. Kato N, Ito K, Kimura K, Shibata M. Ferguson Smith type multiple keratoacanthomas and a keratoacanthoma centrifugum marginatum in a woman from Japan. J Am Acad Dermatol. 2003 Oct;49(4):741-6.
66. Anzalone CL, Cohen PR. Generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski. Int J Dermatol. 2014 Feb;53(2):131-6.
67. Oakley A, Ng S. Grzybowski's generalized eruptive keratoacanthoma: remission with cyclophosphamide. Australas J Dermatol. 2005 May;46(2):118-23.

Capítulo 7

7.4. Dermatoscopia

Cristiane Botelho Miranda Cárcano

Carlos Eduardo Goulart Silveira

1. Definição

A dermatoscopia (dermoscopia ou microscopia de epiluminescência) é um método não invasivo que permite a avaliação in vivo de cores e microestruturas da epiderme, da junção dermoepidérmica e da derme papilar não visíveis a olho nu. Estas estruturas estão especificamente correlacionadas com características histológicas. A identificação de padrões diagnósticos específicos relacionados à distribuição de cores e estruturas dermatoscópicas pode auxiliar na avaliação de lesões pigmentadas da pele, proporcionando uma ajuda valiosa no diagnóstico destas lesões.[1]

A dermatoscopia é utilizada para avaliar lesões pigmentadas da pele, sendo que características estruturais anormais presentes nos melanomas cutâneos podem ser identificadas. Lesões suspeitas podem ser acompanhadas de perto e lesões benignas podem ser diagnosticadas com confiança sem a necessidade de biópsia, reduzindo-se o número de lesões excisadas desnecessariamente. A dermatoscopia também pode ser útil no auxílio diagnóstico de lesões cutâneas não pigmentadas e de diversas dermatoses inflamatórias.

É uma ferramenta essencial para dermatologistas, cirurgiões plásticos, clínicos gerais e outros profissionais de saúde, pois pode auxiliar no diagnóstico precoce do melanoma. Clinicamente, o melanoma maligno cutâneo em sua fase inicial pode possuir características de uma lesão benigna. Com a introdução da dermatoscopia, abriu-se uma nova dimensão no exame das lesões pigmentadas da pele e, especialmente, na identificação de lesões precoces ou iniciais de melanoma cutâneo maligno.[2]

A dermatoscopia, quando realizada corretamente, resulta em uma maior precisão do diagnóstico, com maior sensibilidade e especificidade para a detecção do melanoma precoce.

O dermatoscópio manual (Figura 1) é o equipamento mais simples utilizado para realizar um exame de dermatoscopia. É semelhante a um otoscópio e de fácil manuseio. As características deste sistema óptico incluem observação monocular, ampliação da imagem (ao redor de 10 X) e o uso de um sistema de iluminação (lâmpada de halogéneo de 3,5V).

A adição de um sistema digital à dermatoscopia deu origem a uma nova área

Figura 1. Imagem de um dermatoscópio manual (Dermlite DL4, 3 Gen, USA).

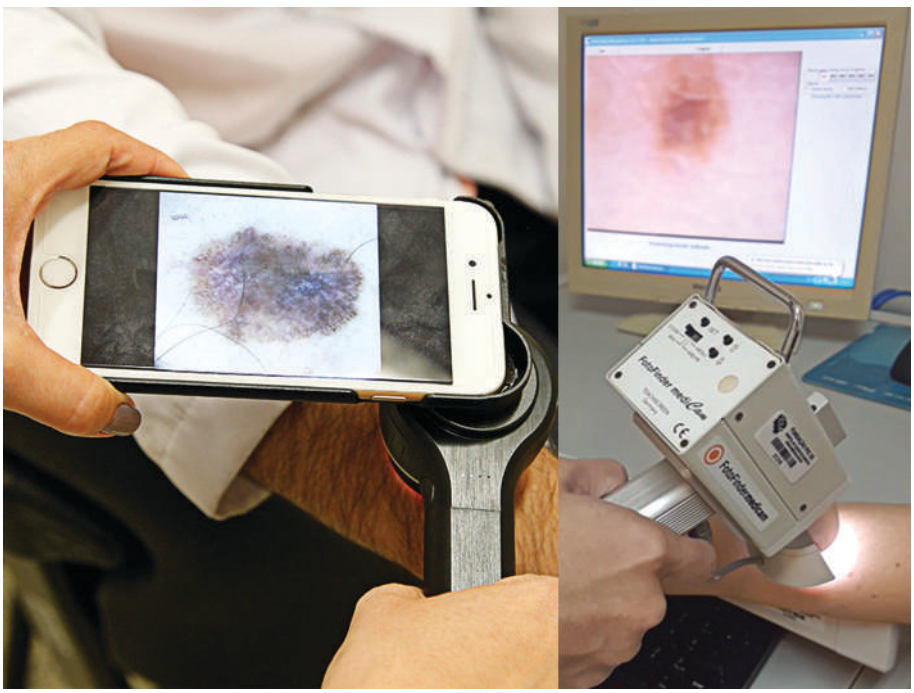


Figura 2. À esquerda, realização de dermatoscopia com a utilização de um dermatoscópio manual (Dermlite DL4, 3 Gen, USA) acoplado a um dispositivo de conexão para smartphone, permitindo a captura de imagens. À direita, um equipamento de dermatoscopia digital (videodermatoscópio).

de desenvolvimento com as vantagens da tecnologia computadorizada. Os recursos tecnológicos empregados, como câmera, sistema óptico, monitor, placa digitalizada e software podem influenciar a resolução e a qualidade das imagens, influenciando diretamente na conduta médica adotada, ou seja, a avaliação de uma lesão cutânea pigmentada por um instrumento de baixa resolução pode impedir um diagnóstico preciso.

Alguns sistemas de dermatoscopia são caros e de maior complexidade e só estão disponíveis em alguns centros especializados. Com a evolução tecnológica, hoje podemos encontrar dermatoscópios simples, que custam ao redor de US$300, até alguns "*protótipos*" que chegam a custar US$500.000. Pesquisadores da *Universidade de Queensland* na Austrália desenvolveram um sistema de fotografia corporal total complexo utilizado para mapear e monitorar os nevos melanocíticos de uma pessoa, atuando no rastreamento de lesões cutâneas alteradas e do melanoma cutâneo. O objetivo da técnica é identificar lesões precoces de melanoma cutâneo. Existem outras tecnologias que também podem ser utilizadas na avaliação das lesões pigmentadas da pele, como a videodermatoscopia e a microscopia confocal.

O videodermatoscópio caracteriza-se por uma sonda de vídeo polarizada ou não polarizada que transmite imagens da lesão da pele para um monitor colorido. Essas imagens são armazenadas em um software, podendo ser comparadas após um período de tempo, permitindo a detecção de mudança nas características das lesões cutâneas. Na figura 2 observa-se na imagem da esquerda a realização de dermatoscopia digital com a utilização de um dermatoscópio manual (*Dermlite DL4, 3 Gen, USA*) acoplado a um dispositivo para smartphone, permitindo a captura de imagens para acompanhamento de lesões cutâneas. Na imagem da direita nota-se um equipamento de dermatoscopia digital (videodermatoscópio) que pode ser utilizado para mapear e acompanhar lesões melanocíticas.

A fotografia corporal total ("*total body photography*") associada a dermatoscopia é muito útil para pacientes de alto risco para o desenvolvimento do melanoma cutâneo e para aqueles com múltiplos nevos (> 50 lesões). O armazenamento de imagens de toda a superfície da pele permite o seguimento dos pacientes e pode reduzir o risco do não diagnóstico de um melanoma em potencial.[3]

A microscopia confocal (*reflectance confocal microscopy*) também pode ser utilizada na avaliação de lesões pigmentadas, atuando no diagnóstico precoce do melanoma cutâneo. É uma técnica emergente que permite aos médicos obter imagens não invasivas da epiderme e da derme superior em uma resolução comparável à da histologia. Várias camadas digitais horizontais podem ser obtidas mostrando morfologia in vivo e em tempo real dos tecidos e detalhes celulares da epiderme até a derme superior. Assim como na dermatoscopia, a microscopia confocal também possui algoritmos para o diagnóstico do melanoma.[4,5]

2. Técnica

A dermatoscopia envolve uma avaliação da superfície da pele. Durante a avaliação dermatoscópica, a lesão cutânea pigmentada pode ser coberta com um meio líquido (geralmente óleo ou álcool) e, em seguida, coloca-se a lente em contato com a área da pele a ser examinada. A aplicação de óleo reduz a refletividade da pele e aumenta a transparência do estrato córneo. Isso permite a visualização de estruturas específicas localizadas na epiderme, na junção dermoepidérmica e na derme papilar, além de sugerir a localização e a

distribuição da melanina. Porém, tem a desvantagem de comprimir a vasculatura. A lente precisa ser limpa entre as avaliações das lesões e deve ser esterilizada após cada paciente, usando-se álcool 70%.

Alguns instrumentos mais recentes usam técnicas como a polarização da luz, com o objetivo de reduzir a necessidade de uma interface líquida.[6] As lentes polarizadas não necessitam estar em contato direto com a pele. A visão polarizada é tão boa quanto à técnica de imersão fluida e pode ser melhor para avaliar vasos. De uma forma geral, os aparelhos com luz polarizada fornecem uma melhor avaliação das estruturas dermatoscópicas mais profundas da pele, enquanto que os equipamentos com luz não polarizada fornecem uma melhor visualização das estruturas dermatoscópicas mais superficiais. Na figura 3 observa-se a dermatoscopia de uma queratose seborreica realizada com luz polarizada na imagem da esquerda e não polarizada na imagem da direita. As pseudoaberturas foliculares, estruturas dermatoscópicas características destas lesões, são melhores identificadas na dermatoscopia com luz não polarizada. Atualmente, existem muitos dermatoscópios que possuem os dois sistemas de iluminação em um só equipamento, permitindo uma avaliação mais detalhada das lesões cutâneas.

O reconhecimento dermatoscópico de lesões sugestivas de melanomas é baseado na observação de numerosos parâmetros. Na literatura estão disponíveis vários métodos diferentes para avaliação de lesões pigmentadas pela dermatoscopia e os mais utilizados são: a análise de padrões[7], a regra do ABCD[8], o método de Menzies[9], a lista de verificação de 7 pontos[10], a estratificação do nível de risco e o algoritmo de dois passos[11].

Independentemente do método/algoritmo utilizado, a eficiência da dermatoscopia está intimamente relacionada com a história clínica dos pacientes: antecedentes pessoais e familiares, fototipo, história

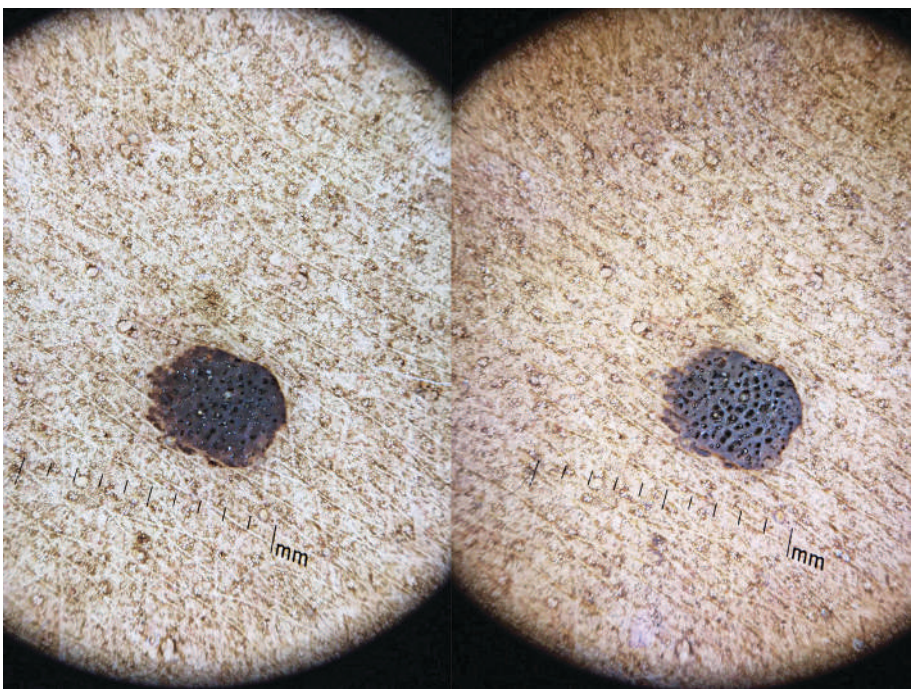


Figura 3. Dermatoscopia de uma queratose seborreica realizada com luz polarizada (à esquerda) e não polarizada (à direita).

pessoal de exposição solar, exame físico da pele completo etc. A combinação de anamnese, exame físico e dermatoscopia permite uma melhor avaliação das lesões cutâneas e, consequentemente, uma conduta médica mais acertada na abordagem destas lesões.

3. Limitações da Dermatoscopia

O uso de diferentes algoritmos na avaliação de lesões pigmentadas pode acarretar em uma variabilidade de diagnósticos entre observadores. Os algoritmos não permitem 100% de precisão. Embora a dermatoscopia seja muito útil para detectar lesões intraepidérmicas, esta ferramenta é limitada em relação a lesões nodulares, lesões sem pigmentação, lesões muito escuras (a quantidade de pigmento pode não permitir a observação de estruturas dermatoscópicas) e na avaliação de queratoses seborreicas ligeiramente pigmentadas. A precisão diagnóstica pode ser reduzida se o médico não conseguir reconhecer ou interpretar incorretamente o significado das estruturas, portanto a utilização desta técnica necessita de treinamento e espera-se que uma curva de aprendizado seja gerada. Com o passar do tempo e a utilização frequente desta ferramenta, o médico se torna mais experiente e mais ágil na realização do exame. Dermatoscopistas inexperientes podem ser menos precisos no diagnóstico das lesões pigmentadas e um aumento do número de excisões desnecessárias pode ser observado.[12]

A precisão diagnóstica é prejudicada quando as lesões são diagnosticadas usando dermatoscopia isoladamente, sem contexto clínico.

4. Vantagens da Dermatoscopia

A dermatoscopia melhora significativamente a precisão diagnóstica *in vivo* do melanoma. Esta ferramenta pode auxiliar o médico no diagnóstico da maioria das lesões de pele benignas e malignas.

Um estudo de meta-análise demonstrou a superioridade e utilidade da dermatoscopia e numerosos estudos (Vestergaard et al., 2008, Bafounta et al., 2001) forneceram dados para indicar que a precisão diagnóstica da dermatoscopia é superior à do exame à olho nu. Tal técnica reduz o número de biópsias desnecessárias.[13]

O uso rotineiro da dermatoscopia é acessível financeiramente e os aparelhos são de fácil manuseio.

Há vários algoritmos que foram criados para auxiliar na classificação das lesões da pele. Estes algoritmos foram desenvolvidos, principalmente, para os médicos que estão começando a usar a dermatoscopia.

O uso da dermatoscopia não requer despesas adicionais para o paciente em procedimentos invasivos, como a realização de biópsias, o custo do processamento da amostra da biópsia e a interpretação do diagnóstico dermatopatológico. A eliminação de biópsias desnecessárias traduz-se em custos reduzidos para o sistema de saúde.

A dermatoscopia permite que o observador focalize(concentre) a lesão. O procedimento força uma pausa durante o exame clínico cutâneo total, permitindo tempo para pensar e formular um diagnóstico diferencial lógico. A dermatoscopia oferece outra oportunidade para repensar a conclusão do exame à olho nu, permitindo uma segunda oportunidade para fazer o diagnóstico correto.

A dermatoscopia aumenta a confiança dos observadores nos seus diagnósticos clínicos. Demonstrou-se que, comparada com o exame ocular à olho nu de lesões da pele, essa ferramenta gera maior grau de confiança no diagnóstico clínico.[14] O procedimento também garante ao paciente que medidas adicionais sejam

tomadas no manejo da lesão avaliada, ou seja, se a mesma deve ou não ser biopsiada. Quando a confiança em um exame dermatoscópico de uma lesão é altamente sugestiva de lesão benigna, a biópsia é quase sempre evitada.

A dermatoscopia ajuda na vigilância de pacientes com muitos nevos melanocíticos. Em tais pacientes, certas lesões têm atributos que não atendem aos critérios completos para o melanoma, mas têm algumas características "*suspeitas*". Por meio de uma abordagem comparativa de imagens digitais dermatoscópicas sequenciais ao longo do tempo, pode-se realizar a vigilância digital e monitoramento das lesões melanocíticas, acarretando uma maior precisão da conduta médica.[15,16]

Na atenção primária, essa técnica pode resultar na melhora do sistema de referenciamento do paciente ao especialista, aumentando-se o número de encaminhamentos de lesões fortemente suspeitas e diminuindo os de lesões benignas.[17]

A prática dermatoscópica é essencial para o aperfeiçoamento da técnica. A utilização da dermatoscopia digital (imagens fotográficas) permite o registro das lesões cutâneas suspeitas ou atípicas do paciente e a oportunidade de reavaliação das imagens após o resultado anatomopatológico.

5. Princípios da Dermatoscopia: Cores e Estruturas

As cores visualizadas na dermatoscopia dependem da quantidade e da localização da queratina, do sangue, do colágeno e da melanina presentes na pele. Assim, as cores vermelho, amarelo e branco referem-se ao sangue, queratina e colágeno, respectivamente. A melanina pode ser caracterizada pelas cores preta, tons de marrom, cinza e azul, dependendo da localização e profundidade deste pigmento nas camadas da pele. Quanto mais próximo da superfície da pele, mais próximo da cor preta ela será visualizada na dermatoscopia. Quando presente na derme papilar, a melanina pode ser identificada por tons acinzentados ou azulados na dermatoscopia.[18]

As estruturas visíveis na dermatoscopia possuem correlação histopatológica. A presença de algumas estruturas específicas permite classificar a lesão como melanocítica, ou seja, nevo melanocítico ou melanoma. A presença de rede pigmentada, glóbulos agregados, estrias e pigmentação azul homogênea podem ser encontradas em lesões melanocíticas localizadas em qualquer região do corpo. Nas regiões acrais (palmas e plantas), unhas, na face e nas mucosas os critérios dermatoscópicos encontrados nas lesões pigmentadas são diferentes daqueles observados nas demais áreas do corpo, devido às características peculiares da pele destas regiões.

Nas regiões palmar e plantar o padrão dermatoscópico encontrado é denominado de padrão paralelo (padrão acral) o qual ocorre na pele glabra, sem pelos. A história e a aparência clínica da lesão pigmentada acral são muito importantes. Um padrão de sulcos paralelos, em que o pigmento se concentra nos sulcos é sugestivo de nevo acral, enquanto que um padrão de cristas paralelas é bastante sugestivo de melanoma.[19] Na figura 4 nota-se o padrão de sulcos paralelos, evidenciando linhas marrons predominando nos sulcos, comumente encontrado na dermatoscopia dos nevos melanocíticos benignos acrais.

Melanoníquias estriadas se apresentam clinicamente como bandas lineares pigmentadas nas unhas de variadas espessuras e coloração (marrom, cinza e preto). Bandas ungueais pigmentadas benignas comumente se apresentam na dermatoscopia com cor, espaçamento e espessura uniforme. Nas lesões malignas

de melanoma ungueal há perda de paralelismo das bandas com linhas marrons, pretas ou cinzas de diferentes tonalidades, espaçamento e espessura irregulares.[19]

Na figura 5 observa-se a imagem dermatoscópica de uma melanoníquia estriada no primeiro pododáctilo direito, mostrando banda pigmentada enegrecida uniforme na cor e na espessura. Com relação às lesões pigmentadas do aparelho ungueal, uma dica valiosa é ficar atento para qualquer mudança rápida na característica da lesão. Monitorização digital é útil para acompanhar o pigmento no aparelho ungueal, visando documentar a estabilidade ou a mudança ao longo do tempo.

A rede pigmentada regular (rede em "*favo de mel*") observada na dermatoscopia corresponde histologicamente à presença de pigmentação melânica nas células localizadas na junção dermoepidérmica e comumente é encontrada nas lesões benignas, como nos nevos melanocíticos juncionais ou compostos e no lentigo solar.[20] Na figura 6 pode-se observar a dermatoscopia de um nevo melanocítico juncional, evidenciando a rede pigmentada regular.

A rede pigmentada irregular, também chamada de estria, pode ser identificada por um alargamento e/ou acentuação da pigmentação da rede. Áreas de rede pigmentada irregular podem ser identificadas nos nevos melanocíticos atípicos (displásicos) e no melanoma.[20] Na figura 7 pode-se notar a presença de rede pigmentada irregular em várias áreas da periferia da lesão de um nevo displásico.

Pontos e glóbulos são estruturas arredondadas de tamanhos e cores variadas. Pontos medem 0,1 mm e glóbulos são maiores do que 0,1 mm. Podem ser pretos, marrons, cinzas ou vermelhos. Pontos e glóbulos marrons regulares representam ninhos de melanócitos na junção dermoepidérmica. Pontos e glóbulos marrons irregulares representam ninhos de melanócitos atípicos na junção dermoepidérmica. Pontos acinzentados finos (*peppering*) representam melanina livre e/ou melanófagos na derme papilar.[19] Na figura 8 nota-se a presença de vários glóbulos marrons na periferia de um nevo melanocítico.

Lesões benignas costumam apresentar pontos e/ou glóbulos com distribuição predominantemente central. No

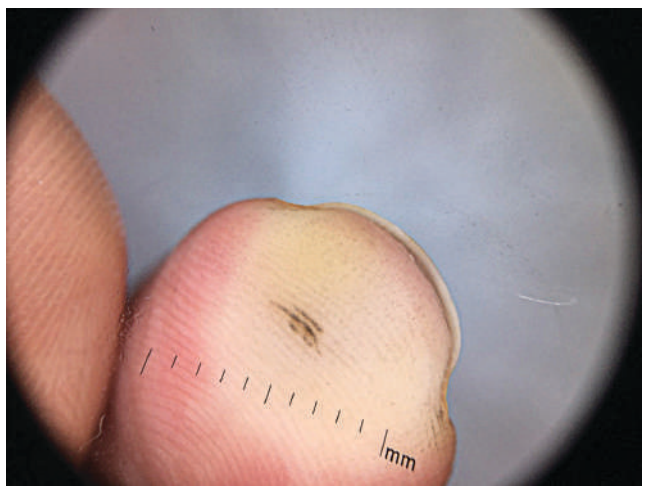


Figura 4. Padrão dermatoscópico de sulcos paralelos observado em região palmar.

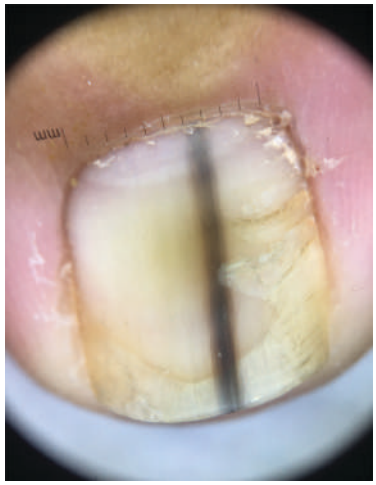


Figura 5. Imagem dermatoscópica de melanoníquia estriada no primeiro pododáctilo direito, mostrando banda pigmentada enegrecida uniforme na cor e na espessura.

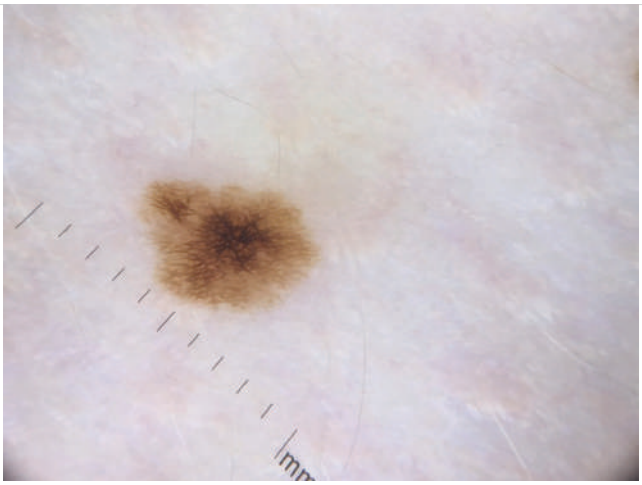


Figura 6. Dermatoscopia de um nevo melanocítico juncional, evidenciando a rede pigmentada regular.

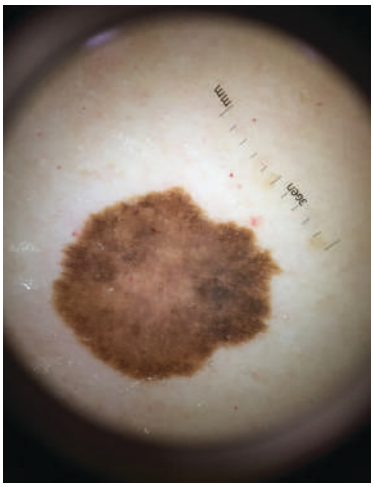


Figura 7. Presença de rede pigmentada irregular em várias áreas da periferia da lesão de um nevo displásico.

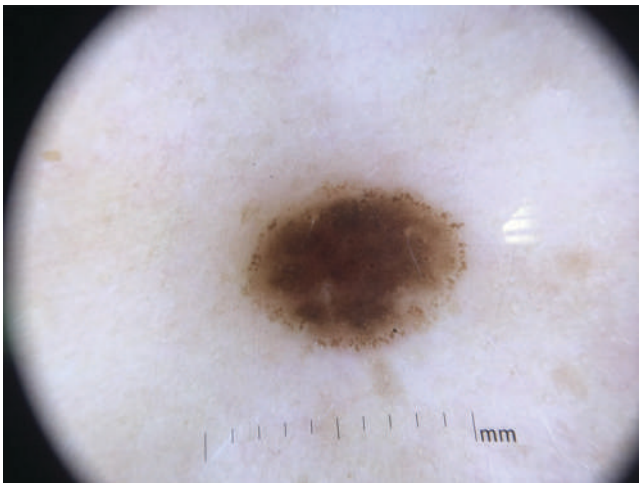


Figura 8. Presença de vários glóbulos marrons na periferia de um nevo melanocítico

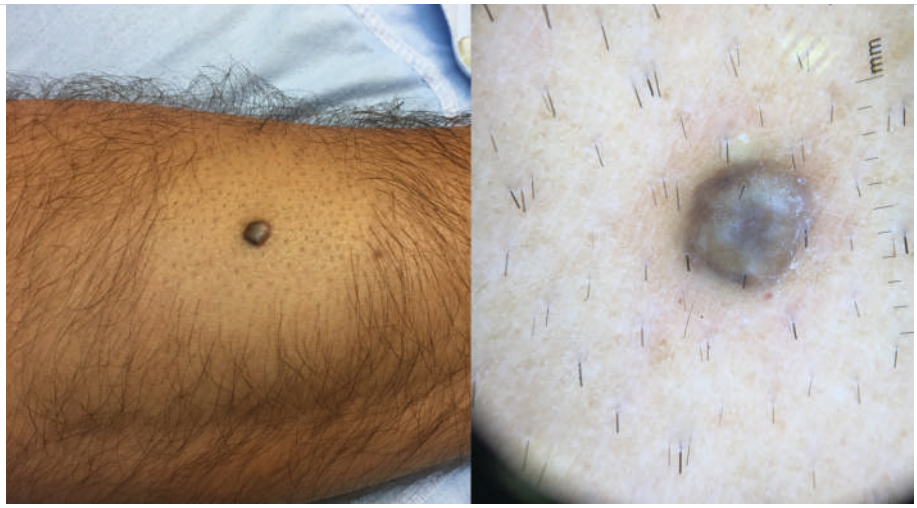


Figura 9. Nevo azul: presença de pigmentação azul homogênea

melanoma, essas estruturas podem estar assimetricamente distribuídas na lesão, predominando na periferia da mesma.[20]

O véu branco-azulado apresenta-se como uma área com aparência de vidro fosco branco sobre uma área azulada. Pode ser encontrado no melanoma cutâneo e histologicamente representa ortoceratose e agregação compacta de células pigmentadas na derme.[19,20]

Borrões são áreas sem estruturas, podendo ter a cor preta, marrom ou cinza.

Tabela 1. Critérios dermatoscópicos

Critérios para lesões melanocíticas	
Rede pigmentar (tronco e extremidades).	
Glóbulos agregados.	
Cor azul homogênea (nevo azul).	
Padrão paralelo (regiões acrais).	
Por exclusão (excluídos os demais critérios para lesões não melanocíticas).	
Critérios para dermatofibromas	
Placa branca central.	
Rede pigmentar periférica.	
Critérios para queratoses seborreicas	
Pseudocistos.	Pseudoaberturas foliculares.
Fissuras e cristas.	"Dedos gordos".
"Padrão em "impressão digital".	Bordas em "roído de traça".
Vasos em formato de "grampos de cabelo".	Bordas bem demarcadas.
Critérios para carcinomas basocelulares	
Ausência de rede pigmentar.	Vasos arboriformes (telangiectasias).
Ninhos ovoides cinza-azulados.	Áreas em forma de folha.
Glóbulos cinza-azulados.	Estruturas radiadas.
Áreas brancas brilhantes (*shiny white areas*).	Ulceração.
Critério para lesões vasculares (hemangioma ou angioqueratoma)	
Espaços vasculares (lacunas vermelhas, marrons, azuis ou pretas - *lagoonlike structures*).	

Tabela 2. Estruturas dermatoscópicas específicas para o melanoma.

Estrutura	***Definição***
Rede pigmentada irregular ou atípica	Rede com aumento da variabilidade e espessura das cores das linhas da rede e no tamanho e formato dos buracos da rede.
Rede pigmentada negativa	Linhas hipopigmentadas de interconexão serpinginosa que circundam estruturas pigmentadas de forma irregular, os quais se assemelham a glóbulos curvilíneos alongados.
Estrias (pseudópodes e estrias radiadas)	Projeções radiais focais na periferia da lesão distribuídas de forma assimétrica.
Borrões periféricos	Borrões localizados de forma focal e assimétrica na periferia da lesão.
Pontos e/ou glóbulos irregulares	Múltiplos pontos ou glóbulos com diferentes cores, formas e tamanhos, assimetricamente ou focalmente distribuídos dentro da lesão.
Regressão	Área de despigmentação semelhante a uma cicatriz e peppering. Ambas as estruturas quando combinadas dão a aparência de véu azul-esbranquiçado.
Véu azul-esbranquiçado	Mais comumente se localiza de forma assimétrica na lesão e pode possuir diferentes tonalidades.
Estruturas vasculares atípicas	Vasos em ponto sobre uma fundo vermelho-leitoso, vasos irregulares (serpinginosos), vasos polimórficos.
Estruturas cristalinas (crisálidas)	Estrias ou linhas brancas e brilhantes organizadas de forma ortogonal.
Área sem estrutura periférica	Área de cor marrom, sem estruturas identificadas, localizada na periferia da lesão, englobando mais do que 10% da lesão.

São maiores que os pontos e glóbulos. Quando apresentam tamanho e formato irregulares e localizados assimetricamente na lesão, são chamados de borrões assimétricos. Estes podem ser encontrados nos nevos atípicos e melanomas.[19] Pigmentação azul homogênea pode ser encontrada no nevo azul. Na figura 9 nota-se, à esquerda, a imagem macroscópica e à direita a dermatoscopia de um nevo azul.

Na tabela 1 observa-se os critérios dermatoscópicos que podem ser observados nas lesões melanocíticas e não melanocíticas da pele (carcinoma basocelular, queratose seborreica, hamangioma/angioqueratoma e dermatofibroma).

Na tabela 2 destacam-se as estruturas dermatoscópicas que podem ser encontradas no melanoma cutâneo.

O melanoma cutâneo pode apresentar uma ou mais estruturas dermatoscópicas descritas na tabela 2. Na figura 10 pode-se observar, à esquerda, a imagem macroscópica, e à direita a dermatoscopia de um melanoma tipo extensivo superficial invasivo com índice de *Breslow* de 0,27 mm, localizado na região cervical posterior. Na dermastocopia nota-se áreas de rede pigmentada atípica, estrias periféricas, pontos pretos irregulares e áreas com grânulos azuis-acinzentados (*peppering*). Há uma nítida assimetria de cores e estruturas dermatoscópicas.

A figura 11 representa a imagem de um melanoma hipomelanótico, apresentando na dermatoscopia (à direita) uma área de pigmentação localizada na região inferior da lesão, com rede pigmentar atí-

pica, estrias, pontos pretos assimétricos e uma extensa área de coloração rosada. Tal lesão foi identificada no exame anatomopatológico como sendo um melanoma do tipo extensivo superficial invasivo, com índice de *Breslow* de 0,56 mm.

O carcinoma basocelular (CBC) é o câncer de pele mais frequente. Clinicamente, o CBC pode se apresentar como uma lesão muito ou pouco pigmentada, devendo ser realizado o diagnóstico diferencial com melanoma e com lesões pigmentadas benignas. O CBC pode apresentar características dermatoscópicas positivas (sugestivas) como: estruturas vasculares arborizantes (telangiectasias), áreas pigmentadas em formato de folha (*leaf-like*) e/ou em formato de raio de roda (*spoke wheel-like*), ninhos ovoides e glóbulos azul-acinzentados não agregados. Áreas ulceradas são comumente observadas na avaliação dermatoscópica do CBC.[21]

Na figura 12 pode-se observar a imagem macroscópica e a dermatoscópica de uma lesão de CBC localizada no couro cabeludo. A dermatoscopia foi realizada com dermatoscópio DL 4 (*Dermlite – DL4, 3 Gen, USA*) com luz polarizada, mostrando a presença de vários ninhos ovoides e glóbulos azul-acinzentados, além de áreas com ulceração.

Na figura 13 nota-se a imagem macroscópica e dermatoscópica de um CBC pigmentado superficial em hélice da orelha. Alguns ninhos ovoides e áreas pigmentadas em formato de folha são observados na periferia da lesão, além de uma área central de coloração rosada.

Queratoses seborreicas apresentam vários subtipos histopatológicos e graus variáveis de acantose, hiperqueratose e pigmentação melânica podem ser encontrados. Clinicamente são caracterizadas por máculas, pápulas ou placas verrucosas, bem delimitadas, de coloração variando do marrom claro ao preto. Na dermatoscopia pode-se identificar cistos *milia-like*, aberturas *comedo-like* (semelhantes a comedões), bordas em mordida de traça (*moth-eaten borders*), presença de fissuras e criptas.[22]

O hemangioma pode ser clinicamente identificado como uma pápula ou nódulo com uma coloração que varia do

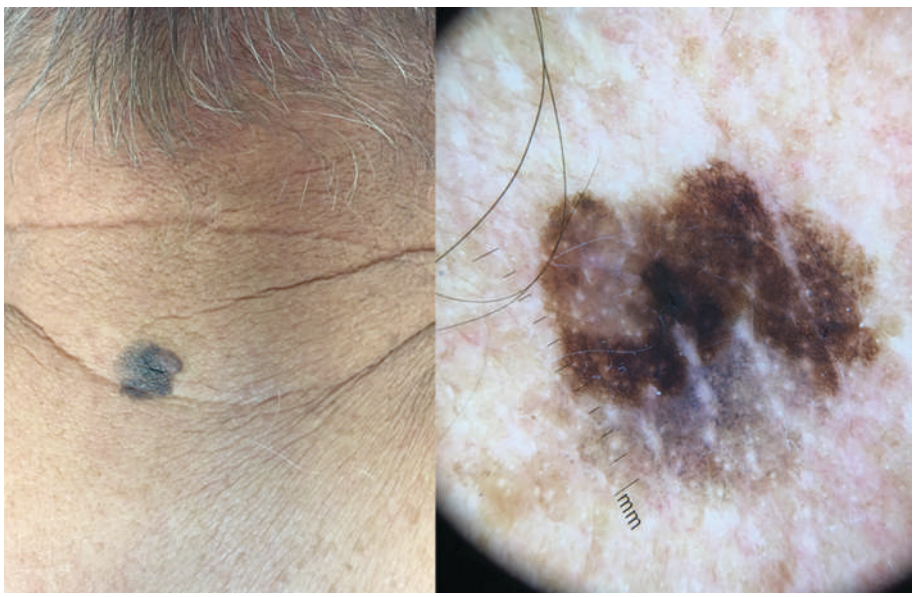


Figura 10. Imagem macroscópica (à esquerda) e dermatoscopia (à direita) de um melanoma tipo extensivo superficial invasivo. Na dermastocopia nota-se áreas de rede pigmentada atípica, estrias periféricas, pontos pretos irregulares e áreas com grânulos azuis-acinzentados (peppering). Há uma nítida assimetria de cores e estruturas dermatoscópicas.

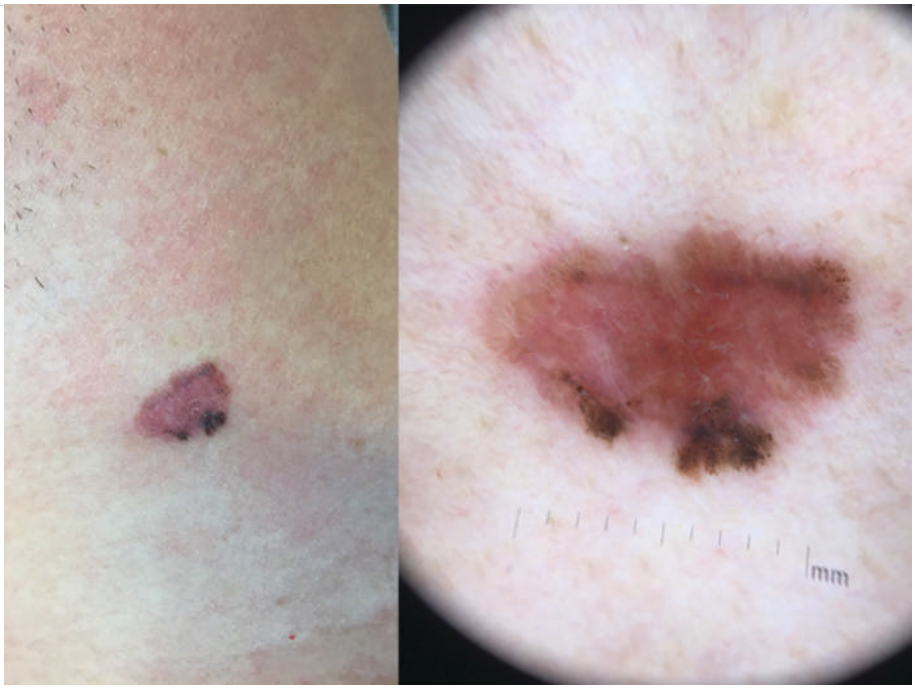


Figura 11. Imagem macroscópica (à esquerda) e dermatoscopia (à direita) de um melanoma hipomelanótico em região cervical. Observa-se área de pigmentação localizada na região inferior da lesão com rede pigmentar atípica, estrias, pontos pretos assimétricos e uma extensa área de coloração rosada.

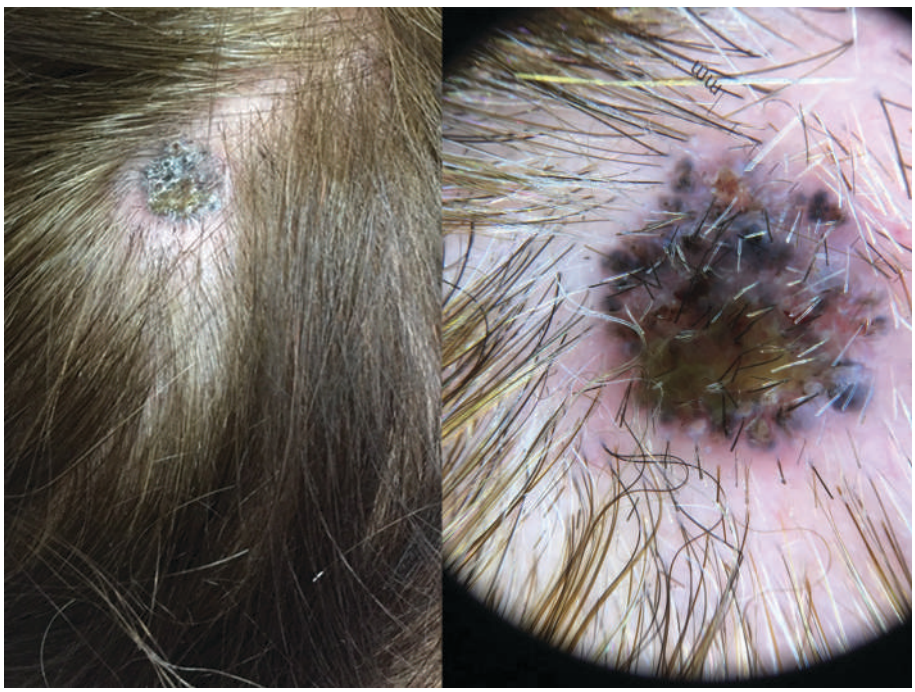


Figura 12. Imagem macroscópica (à esquerda) e a dermatoscópica (à direita) de uma lesão de carcinoma basocelular pigmentado localizado em couro cabeludo, mostrando vários ninhos ovoides e glóbulos azul-acinzentados, além de áreas com ulceração.

Figura 13. Imagem macroscópica (à esquerda) e dermatoscópica (à direita) de um carcinoma basocelular pigmentado superficial localizado em hélice da orelha. Alguns ninhos ovoides e áreas pigmentadas em formato de folha são observados na periferia da lesão, além de uma área central de coloração rosada.

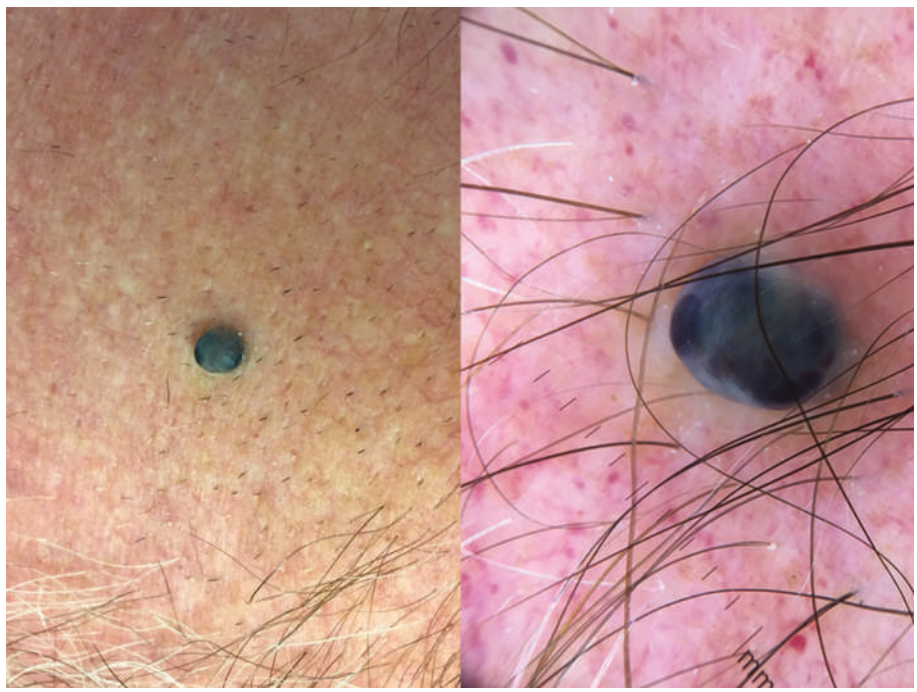


Figura 14. Hemangioma: imagem macroscópica (à esquerda) e dermatoscópica (à direita). Pode-se visualizar várias lacunas (estruturas lagoonlike) de cor azulada.

Figura 15. Dermatofibroma: imagem macroscópica (à esquerda) e dermatoscópica (à direita). Observa-se uma placa branca central com uma rede pigmentada delicada na periferia da lesão.

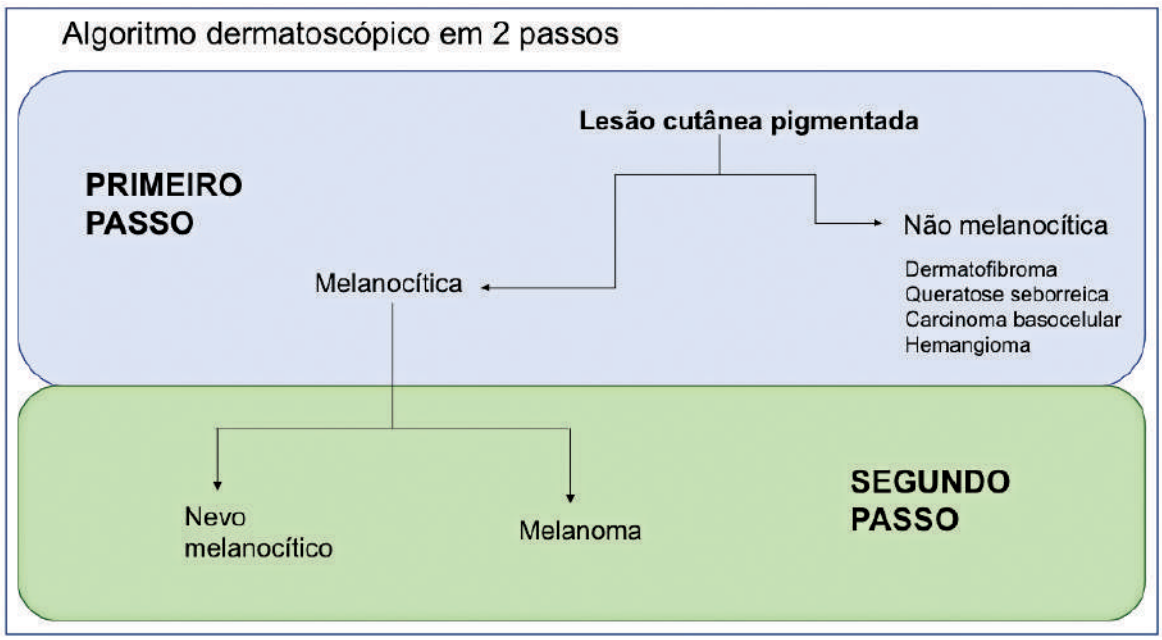


Figura 16. Algoritmo dermatoscópico em dois passo.

vermelho ao violáceo. É constituído por um tumor de vasos dilatados. Os angioqueratomas são pápulas de coloração enegrecidas ou violeta escuro, frequentemente queratósicos e de consistência firme à palpação. Na dermatoscopia dos hemangiomas e angioqueratomas pode-se visualizar lacunas (*estruturas lagoonlike*) bem demarcadas de cor vermelha, marrom, azul ou preta (Figura 14).[23]

O dermatofibroma é um tumor benigno de pele muito comum, formado por fibroblastos. Clinicamente se apresenta como um tumor sólido que varia de 3mm a 2cm. As pernas são os locais mais acometidos. Na dermatoscopia pode-se observar vários padrões dermatoscópicos, porém o mais encontrado é a presença da placa branca central com uma rede pigmentada delicada na periferia da lesão (figura 15).[24] Embora a rede pigmentada seja considerada um critério dermatoscópico para lesões melanocíticas, há algumas exceções a esta regra, incluindo os dermatofibromas.[25]

6. O Algoritmo de Dois Passos (*The Two-Step Algorithm*)

A análise dermatoscópica de uma lesão cutânea deve ser baseada em uma avaliação de dois passos: primeiramente, deve-se determinar se a lesão é melanocítica ou não melanocítica. Caso haja critérios para classificar a lesão como melanocítica, no segundo passo, o objetivo é determinar se a mesma possui características de baixo, intermediário ou alto risco para malignidade (figura 16). Neste momento, o observador deve utilizar pelo menos um dos diversos algoritmos de análise de lesões melanocíticas. O algoritmo de dois passos foi desenvolvido em 2001 pelo *The Board of The Consensus Net Meeting*[26] e tem o objetivo de auxiliar o observador no diagnóstico da lesão pigmentada e no manejo quanto à indicação de biópsia cutânea.[11,26]

Esse algoritmo tem sido continuamente revisado e novas propostas têm sido sugeridas para torná-lo mais sensível ao diagnóstico das diversas lesões cutâneas melanocíticas e não melanocíticas. Alguns pontos importantes que devem ser considerados são: alguns tumores de pele de origem não melanocítica podem mimetizar o melanoma, pois se apresentam como lesões pigmentadas; o melanoma pode se apresentar como uma lesão pouco ou não pigmentada (chamado de melanoma hipomelanótico ou amelanótico) e algumas lesões cutâneas, incluindo o melanoma cutâneo, podem se apresentar com características clínicas e dermatoscópicas inespecíficas (*featureless*).[27]

Este algoritmo vem passando por constante aperfeiçoamento. Ele foi desenvolvido para diagnóstico de lesões pigmentadas, porém não podemos deixar de enfatizar que uma lesão de aparência rosada (*pink lesion*) deve ser cuidadosamente avaliada do ponto de vista dermatoscópico para a morfologia e padrão de vasos sanguíneos presentes, já que o melanoma pode se apresentar como uma lesão hipo ou amelanótica, assim como outros inúmeros tumores cutâneos benignos e malignos.[28]

6.1 O Primeiro Passo: Lesão Melanocítica Versus não Melanocítica

O primeiro passo do algoritmo é baseado na detecção de critérios dermatoscópicos que permitem classificar as lesões cutâneas como melanocíticas ou não melanocíticas (carcinoma basocelular, queratose seborreica, dermatofibroma e hemangioma), conforme observado na tabela 1 (critérios dermatoscópicos).[27]

Nesse primeiro passo, 7 diferentes níveis são avaliados em sequência. A cada nível uma avaliação dermatoscópica para determinado grupo de lesões cutâneas é

realizado. Se negativo, prossegue-se para os níveis subsequentes na ordem descrita. No nível 1 deve-se avaliar se há critérios para lesões melanocíticas como rede pigmentada, estrias, glóbulos agregados, pigmentação azul homogênea, pseudorede (face) e padrão paralelo (palmas, plantas e mucosas). Se uma dessas características for encontrada, a lesão pode ser considerada como sendo melanocítica. Porém, se não houver qualquer uma das características descritas, prossegue-se para o segundo nível de avaliação (nível 2). No segundo nível é avaliado a presença de critérios dermatoscópicos para CBC. No terceiro nível procura-se por características dermatoscópicas das queratoses seborreicas. No quarto nível busca-se identificar a presença de lacunas (*estruturas lagoonlike*) vermelhas, marrons, vermelho-azuladas e pretas presentes nos hemangiomas e angioqueratomas.[27]

Se nenhum critério dermatoscópico descrito nos níveis prévios foi identificado, então deve-se pesquisar a morfologia e a distribuição dos vasos sanguíneos existentes em tumores cutâneos não melanocíticos no nível 5. A presença de vasos glomerulares sugere carcinoma espinocelular (CEC), vasos em coroa podem ser vistos nas hiperplasias sebáceas e no molusco contagioso, vasos em grampo de cabelo (*hairpin*) podem ser encontrados nas queratoses seborreicas e queratoacantomas.[27]

No nível 6 são avaliados os padrões vasculares existentes em lesões de origem melanocítica, como vasos em vírgula, vasos em pontos, vasos irregulares lineares, vasos serpinginosos e vasos tortuosos. Um padrão vascular polimórfico está mais comumente associado ao melanoma.[27]

As lesões que não possuírem nenhuma das características descritas nos níveis mencionados serão consideradas lesões sem estruturas (*structureless*) e devem ser avaliadas no nível 7. Uma regra importante a ser considerada é afastar a hipótese diagnóstica de melanoma em toda lesão *structureless*. Portanto, lesões *structureless* devem ser biopsiadas ou acompanhadas em um curto intervalo de tempo.[27]

6.2 O Segundo Passo: Nevo Versus Lesão Melanocítica Suspeita Versus Melanoma

Se há um critério ou mais para considerar a lesão como melanocítica, o segundo passo do algoritmo é determinar se a lesão é considerada de baixo, intermediário ou alto risco, usando pelo menos um algoritmo de avaliação de lesão melanocítica. Existem vários algoritmos disponíveis: análise de padrões, regra do ABCD da dermatoscopia, a lista de checagem de 7 pontos, o método de *Menzies* e a lista de checagem de 3 pontos (*the three-point checklist*). Dermatoscopistas experientes utilizam mais frequentemente o método de análise de padrões, um método qualitativo que avalia estruturas dermatoscópicas e a sua distribuição.[19]

A lista de checagem de 3 pontos (*the three-point checklist*) é considerado o método mais simples para a aprendizagem e possui uma sensibilidade elevada para a detecção do melanoma.[18] Esse método pode ser utilizado no segundo passo, pois médicos com pouca experiência em dermatoscopia podem aprendê-lo mais facilmente e implementá-lo em sua prática diária.

7. Triagem para Lesões Suspeitas: *The Three-Point Checklist*

De uma forma simplificada e objetiva, lesões cutâneas benignas tendem a apresentar cores e estruturas dermatoscópicas simétricas e regulares, enquanto que lesões malignas costumam ter estruturas dermatoscópicas atípicas e irregulares.[29]

Utilizando a lista de checagem de 3 pontos deve-se observar a presença de 3 pontos:1) assimetria na distribuição das cores e estruturas dermatoscópicas; 2) presença de rede pigmentada irregular ou atípica; 3) presença de véu branco-azulado e/ou áreas de despigmentação branca semelhante à cicatriz e/ou grânulos azulados, parecidos com grãos de pimenta (*pepper-like granules*). Para uma lesão que possua um *score* total de 2 ou 3, ou seja, na presença de 2 ou 3 critérios dos descritos, a mesma deverá ser biopsiada.[18]

8. Conclusões

A dermatoscopia é uma técnica útil, fácil de ser utilizada e que não consome muito tempo. Essa ferramenta aumenta a acurácia diagnóstica para as lesões pigmentadas e não pigmentadas da pele, aumenta a sensibilidade diagnóstica para o melanoma e para o carcinoma basocelular e pode ajudar na diminuição de biópsias de pele desnecessárias.

Nesse capítulo discutimos os pontos mais relevantes relacionados a essa técnica na avaliação das lesões cutâneas pigmentadas. Nosso objetivo é incentivar a utilização da dermatoscopia na prática clínica do médico. Entretanto, é necessário enfatizar que lesões de regiões específicas do tegumento como áreas palmo-plantares, unhas, face e mucosas possuem características anatômicas distintas e terão critérios dermatoscópicos peculiares. Estes devem ser estudados de maneira individualizada.

Ressaltamos que a prática da dermatoscopia é fundamental para que o dermatoscopista consiga melhorar a sua acurácia diagnóstica e tenha uma curva de aprendizado da técnica com o tempo.

Enfatizamos que a abordagem das lesões pigmentadas baseada na avaliação clínica associada ao exame dermatoscópico aumenta a acurácia diagnóstica para o melanoma cutâneo. Qualquer lesão com característica dermatoscópica suspeita para câncer de pele (melanoma e não melanoma) deve ser excisada e encaminhada para exame anatomopatológico, ou acompanhada em consulta de seguimento em curto espaço de tempo, ou referenciada para a avaliação por um especialista.

Referências Bibliográficas

1. Baldi A, Quartulli M, Murace R, Dragonetti E, Manganaro M, Guerra O, et al. Automated dermoscopy image analysis of pigmented skin lesions. Cancers (Basel). 2010;2(2):262-73.
2. Rigel DS, Russak J, Friedman R. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. CA Cancer J Clin. 2010;60(5):301-16.
3. Dengel LT, Petroni GR, Judge J, Chen D, Acton ST, Schroen AT, et al. Total body photography for skin cancer screening. Int J Dermatol. 2015;54(11):1250-4.
4. Farnetani F, Scope A, Braun RP, Gonzalez S, Guitera P, Malvehy J, et al. Skin Cancer Diagnosis With Reflectance Confocal Microscopy: Reproducibility of Feature Recognition and Accuracy of Diagnosis. JAMA Dermatol. 2015;151(10):1075-80.
5. Rito C, Pineiro-Maceira J. [Reflectance confocal microscopy in the diagnosis of cutaneous melanoma]. An Bras Dermatol. 2009;84(6):636-42.
6. Benvenuto-Andrade C, Dusza SW, Agero AL, Scope A, Rajadhyaksha M, Halpern AC, et al. Differences between polarized light dermoscopy and immersion contact dermoscopy for the evaluation of skin lesions. Arch Dermatol. 2007;143(3):329-38.
7. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. J Am Acad Dermatol. 1987;17(4):571-83.
8. Feldmann R, Fellenz C, Gschnait F. [The ABCD rule in dermatoscopy: analysis of 500 melanocytic lesions]. Hautarzt. 1998;49(6):473-6.
9. Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. Arch Dermatol. 1996;132(10):1178-82.
10 .Bahmer FA, Fritsch P, Kreusch J, Pehamberger H, Rohrer C, Schindera I, et al. [Diagnostic criteria in epiluminescence microscopy. Consensus meeting of the professional committee of analytic morphology of the Society of Dermatologic Research, 17 November 1989 in Hamburg]. Hautarzt. 1990;41(9):513-4.
11. Chen LL, Dusza SW, Jaimes N, Marghoob AA. Performance of the First Step of the 2-Step Dermoscopy Algorithm. JAMA Dermatol. 2015;151(7):715-21.
12. Skvara H, Teban L, Fiebiger M, Binder M, Kittler H. Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. Arch Dermatol. 2005;141(2):155-60.

13 .Carli P, De Giorgi V, Crocetti E, Mannone F, Massi D, Chiarugi A, et al. Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the 'dermoscopy era': a retrospective study 1997-2001. Br J Dermatol. 2004;150(4):687-92.
14. Wang SQ, Dusza SW, Scope A, Braun RP, Kopf AW, Marghoob AA. Differences in dermoscopic images from nonpolarized dermoscope and polarized dermoscope influence the diagnostic accuracy and confidence level: a pilot study. Dermatol Surg. 2008;34(10):1389-95.
15. Altamura D, Avramidis M, Menzies SW. Assessment of the optimal interval for and sensitivity of short-term sequential digital dermoscopy monitoring for the diagnosis of melanoma. Arch Dermatol. 2008;144(4):502-6.
16. Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, Sgambato A, Annese P, Zalaudek I. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. Br J Dermatol. 2008;159(2):331-6.
17. Chappuis P, Duru G, Marchal O, Girier P, Dalle S, Thomas L. Dermoscopy, a useful tool for general practitioners in melanoma screening: a nationwide survey. Br J Dermatol. 2016;175(4):744-50.
18. Marghoob AA, Usatine RP, Jaimes N. Dermoscopy for the family physician. Am Fam Physician. 2013;88(7):441-50.
19. Stolz W, Johr RH. Dermatoscopia: GUIA ILUSTRADO DE AUTOAVALIAÇAO: DILIVROS.
20.Rezze G, Sá B, Neves R. Atlas de dermatoscopia aplicada. São Paulo: Lemar. 2004:19-109.
21. Menzies SW. Dermoscopy of pigmented basal cell carcinoma. Clin Dermatol. 2002;20(3):268-9.
22. Takenouchi T. Key points in dermoscopic diagnosis of basal cell carcinoma and seborrheic keratosis in Japanese. J Dermatol. 2011;38(1):59-65.
23. Wolf IH. Dermoscopic diagnosis of vascular lesions. Clin Dermatol. 2002;20(3):273-5.
24. Arpaia N, Cassano N, Vena GA. Dermoscopic patterns of dermatofibroma. Dermatol Surg. 2005;31(10):1336-9.
25. Zaballos P, Puig S, Llambrich A, Malvehy J. Dermoscopy of dermatofibromas: a prospective morphological study of 412 cases. Arch Dermatol. 2008;144(1):75-83.
26. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. J Am Acad Dermatol. 2003;48(5):679-93.
27. Marghoob AA, Braun R. Proposal for a revised 2-step algorithm for the classification of lesions of the skin using dermoscopy. Arch Dermatol. 2010;146(4):426-8.
28. Giacomel J, Zalaudek I. Pink lesions. Dermatol Clin. 2013;31(4):649-78, ix.
29. Tanaka M. Dermoscopy. J Dermatol. 2006;33(8):513-7.

Capítulo 8

Câncer da Cavidade Boca e Orofaringe

Capítulo 8

8. Câncer da Cavidade Boca e Orofaringe

Ricardo Ribeiro Gama

Ana Carolina de Carvalho

Carlos Deyver de Souza Queiroz

André Lopes Carvalho

Rastreamento do Câncer Oral e de Orofaringe

Na atualidade, cerca de dois terços dos casos de câncer de cabeça e pescoço são diagnosticados em estádios avançados, principalmente em decorrência de falhas no diagnóstico precoce destes indivíduos. Estratégias de detecção e intervenção precoces de indivíduos que apresentam lesões sob risco de evolução para tumores ou mesmo com tumores iniciais na cavidade oral e orofaringe são de extrema importância para um manejo mais eficiente destes pacientes e, consequentemente, para a diminuição da morbidade e mortalidade. A detecção de lesões em estádios precoces possibilita uma estratégia de tratamento mais eficiente e com menor custo, com menos efeitos colaterais e com melhor prognóstico e, ainda, acompanhada de melhor qualidade de vida dos pacientes, contribuindo assim para a redução da morbidade e mortalidade desta patologia[1].

Um grande debate existe quanto à realização do rastreamento de câncer de boca, questionando-se a eficiência destes programas de rastreamento em diagnosticar lesões orais iniciais, custo-efetividade e o alcance da população de alto risco a ser rastreada. A qualidade dos programas de *screening* é afetada pelo índice de participação, sensibilidade e especificidade dos métodos disponíveis, frequência que este *screening* deve ser realizado, assiduidade da população rastreada e duração do seguimento caso os testes sejam positivos para lesões pré-malignas.

O carcinoma de células escamosas (CEC) da cabeça e pescoço é um dos tumores malignos mais incidentes, especialmente na população de baixa-renda e em países em desenvolvimento, como a Índia e o Brasil, entre outros. Apesar do fato de que o câncer de boca é uma doença passível

de rastreamento em função do fácil acesso à cavidade oral ao exame físico, a eficácia dos programas de rastreamento em reduzir a mortalidade por câncer oral ainda carece de comprovação científica [2]. O grupo de risco para câncer de boca apresenta um perfil conhecido: usualmente são homens, acima de 40 anos, tabagistas e/ou etilistas, alguns são socialmente marginalizados, apresentam baixo nível educacional e de conhecimento em relação aos sintomas iniciais do câncer oral e, usualmente, não realizam consulta médica ou odontológica de rotina por uma série de razões, tais como medo do diagnóstico de câncer, vergonha ou dificuldade de acesso aos serviços de saúde em função de muitos viverem em áreas rurais ou em áreas de difícil acesso. Este grupo é considerado o mais vulnerável e no qual, frequentemente, os programas de prevenção de câncer oral têm menos chance de serem efetivos se o modelo for o de rastreamento oportunista. Em paralelo, o modelo de rastreamento ativo ou direcionado é custoso, demorado e tecnicamente difícil.

O maior programa de rastreamento de câncer oral descrito na literatura, foi um estudo randomizado, conduzido na Índia3, que demonstrou 24% de redução da mortalidade de câncer oral no grupo intervenção comparado ao grupo controle e que este benefício ocorreu na comparação de pacientes tabagistas e/ou etilistas (participantes de alto risco para desenvolvimento de câncer oral) em ambos os grupos. Os autores frisam que naqueles do grupo intervenção de alto risco que receberam quatro visitas dos agentes comunitários, ao longo de mais de 10 anos, esta redução foi mais significativa, tanto quanto à incidência de câncer oral (redução de 38% de incidência na comparação com o grupo controle de alto risco), como da mortalidade por câncer oral (redução de 81% na mortalidade na comparação com o grupo controle de alto risco). Concluem que o estudo favorece o rastreamento de câncer oral na população de alto-risco para desenvolvimento desta neoplasia, através do simples exame visual da cavidade oral, visto que o mesmo tem o potencial de reduzir a mortalidade por câncer de boca nesta população.

Outro estudo norte-americano conduzido em Boston rastreou 4.611 tabagistas acima de 40 anos. A prevalência de lesão em mucosa oral foi de 13%, sendo 5,2% de eritroplasias, 3,1% de leucoplasias e de câncer oral foi de 3% [4]. Os autores apontam para a necessidade de investigar um grande número participantes considerados de alto -risco (n=4.611) e, dentre estes, identificar apenas 20% que deveriam prosseguir o rastreamento em função de apresentarem lesões orais suspeitas ou rouquidão. Apenas 45 participantes necessitaram de biópsia, mostrando o baixo valor preditivo positivo de lesões orais para diagnóstico de câncer, demostrando que mesmo em populações de alto-risco a incidência de câncer oral é baixa. Logo, estabelecer programas de rastreamento baseado na idade, tabagismo, bem como também na presença de lesões orais, levará a necessidade de investigar muitas lesões que de fato são benignas para diagnosticar menos de 4% de lesões orais malignas, o que de certa forma pode tornar o rastreamento custoso e longo. Concluem que mais estudos são necessários para saber se o rastreamento leva a um diagnóstico precoce de câncer, se diminui a mortalidade e se é custo-efetivo.

Em Cuba, o Programa de Rastreio de Casos de Câncer Bucal (OCCFP) foi baseado em educação em saúde e exame da cavidade oral por estomatologistas[5]. Entre 1983 e 1990, mais de 10 milhões de e, dentre estes, identificar foram examinados, detectando mais de 2.300 leucoplasias, 853 lesões orais pré-malignas outras e 708 lesões malignas. A potencial eficácia deste estudo foi evidente pelo fato de uma maior

incidência de câncer oral estádio I e da redução da incidência de tumores avançados (estádios II a IV). Entretanto, acredita-se que adotar como desfecho a redução da mortalidade é o que define a efetividade do rastreamento do câncer. A conclusão destes grandes estudos é de que o rastreamento da população de alto-risco para câncer oral pode reduzir a mortalidade pela doença em função da possibilidade de se aumentar a incidência de tumores diagnosticados em estádios iniciais, mas que seria necessário avaliar se este rastreamento é custo-efetivo.

Em um cenário de rastreamento, a prevalência do CEC de cavidade oral e das lesões orais pré-malignas (LOPM) varia de acordo com uma série de fatores, tais como a população-alvo rastreada e a duração do estudo. Atualmente, questiona-se qual a definição de população-alvo a ser incluída nos programas de rastreamento de câncer oral. Muitos questionam se estes programas deveriam excluir grupos populacionais, como ex-tabagistas ou não-tabagistas ou indivíduos jovens (menores de 45 anos).

É claro que, na prática clínica, tem havido um aumento no diagnóstico de câncer oral entre adultos jovens sem fatores de risco aparentes e, sendo assim, os programas de rastreamento que apresentam como alvo a população de alto-risco não abordariam o grupo populacional citado. De fato, 30% a 40% das apresentações de CEC de cavidade oral não apresentam um fator de risco bem determinado. O desafio de implementar programas de rastreamento requer profundo conhecimento dos aspectos clínicos da patologia em questão, da estrutura dos programas de saúde disponíveis e dos aspectos éticos que envolvem excluir determinados grupos populacionais destes programas em função do custo-efetividade.

Kujan e cols[6] relatam que o cirurgião-dentista, para efetuar a prevenção do câncer bucal, deve sempre orientar, discutir e incentivar o paciente quanto à cessação do ato de fumar e de consumir moderadamente bebidas alcoólicas, a ter uma alimentação saudável, uma higiene bucal satisfatória e cuidados com a exposição solar dos lábios. Além de diagnosticar e tratar precocemente as lesões pré-malignas, eliminar fatores irritantes na mucosa bucal e orientar o paciente a estar atento aos sintomas do câncer e de fazer o autoexame da boca regularmente. No caso da orofaringe, é importante lembrar dos tumores papilomavírus humano (HPV) induzidos, o qual é sexualmente transmitido. É importante também conscientizar a população quanto a fatores de risco para aquisição de HPV, como promiscuidade sexual e da importância de realizar sexo com proteção, bem como da importância da vacinação precoce (antes da primeira relação sexual) contra as cepas de HPV de alto risco (HPV 16 e HPV 18)[7].

Na atualidade, as orientações do Ministério da Saúde e dos programas de Assistência Básica em Saúde são de prevenção de doenças, tanto por ações em prevenção primária quanto secundária. A primária tem como objetivo evitar totalmente o desenvolvimento de certa doença, neste caso o câncer oral e de orofaringe, eliminando os principais fatores de risco como tabagismo, etilismo e HPV, e na promoção de um comportamento protetor dentro de uma comunidade ou população em que esses grupos de alto risco estão inseridos, com o médico generalista, bem como o cirurgião-dentista fazendo parte do Programa de Saúde da Família. A secundária visa a detecção das lesões cancerizáveis ou neoplasias malignas em estádio precoce, nas quais a intervenção possa levar a um tratamento curativo ou a uma redução significativa da morbidade e da mortalidade. Novamente, o médico generalista e o cirurgião-dentista têm papel fundamental na prevenção secundária.

De acordo com *Kowalski e cols*.[8], deve-se buscar identificar os indivíduos de alto risco (homens com mais de 40 anos,

sobretudo se tabagistas e/ou etilistas) e estimulá-los a se submeterem a exames periódicos anuais em centros de atenção primária. Todos os casos suspeitos devem ser encaminhados para centros secundários (nível de diagnóstico) e os casos com diagnóstico clínico altamente suspeito ou com confirmação histopatológica para centros terciários (nível especializado de tratamento).

Portanto, cabe ao cirurgião-dentista intervir nos traumas crônicos e higiene bucal, visto que os traumas crônicos presentes de forma constante e prolongada sobre a mucosa da boca, tais como próteses totais com câmara de sucção e/ou próteses mal adaptadas, devem ser removidas e ajustadas, porque essa ação contínua pode ser um cofator do desenvolvimento do câncer por favorecer a ação de outros carcinógenos. Outras intervenções, como remoção de dentes ectópicos, promoção da profilaxia e retirada de cálculos dentais e cáries, como também exodontias de raízes residuais e dentes fraturados, devem ser realizados para adequada saúde oral[9]. Além disso, deve-se sempre estimular a realização diária da higiene bucal, utilizando escovas dentais adequadas com técnicas corretas de escovação e o uso de fio dental. Finalmente, compete ao cirurgião-dentista promover o diagnóstico e o acompanhamento das lesões potencialmente cancerizáveis, além de biopsiar lesões suspeitas, encaminhando o paciente para centros terciários de tratamento na presença de malignidade.

Ao cirurgião-dentista, o qual muitas vezes é o primeiro profissional a examinar a cavidade oral dos pacientes, compete identificar lesões com sinais de alerta para prosseguimento diagnóstico. É fato que nem todo profissional da saúde bucal apresenta conhecimento suficiente para suspeitar que uma certa lesão oral é potencialmente maligna e, assim, biopsiá-la. É imprescindível que se difunda entre estes profissionais os principais sinais clínicos de malignidade em uma lesão oral, já que o diagnóstico tardio das lesões orais também se deve ao fato do reconhecimento tardio de malignidade em uma certa lesão e de seu atraso para encaminhamento à unidade terciária de tratamento. Também é importante a disseminação deste conhecimento entre os médicos generalistas, principalmente os atuantes nas unidades de saúde para pronto reconhecimento e encaminhamento destes pacientes. Em muitas ocasiões, quando o paciente chega a uma unidade terciária de tratamento, via de regra, um hospital com unidade de tratamento oncológico, quando é atendido por oncologistas ou cirurgiões de cabeça e pescoço, aproximadamente 75% dos casos chegam em fase avançada em função da demora do reconhecimento da malignidade por profissionais que anteriormente viram estes pacientes e até realizaram tentativas frustras de tratamento e, em certas situações, nem biópsia foi feita. Não é incomum estes pacientes serem corretamente diagnosticados apenas na unidade terciária, pelos especialistas, quando, em geral, as lesões já estão em estádio avançado.

Apesar da *U.S. Task Force*, baseando-se nas evidências científicas disponíveis até o momento, ter recentemente concluído que não há evidência de benefício em rastrear câncer oral, mesmo em população de alto-risco, a comunidade científica compreende que é crucial avançar em estratégias de prevenção em câncer oral com a intenção de identificar a população sob risco, de reconhecer LOPM de alto-risco e de diagnosticar câncer oral em fase inicial. Os profissionais de saúde também entendem que, além da prevenção secundária, a prevenção primária é essencial com esforços para diminuir a exposição aos fatores de risco, por meio de campanhas educacionais, especialmente entre crianças e adolescentes, e por meio da conscientização e aconselhamento ao difundir em julho

"*O Dia Mundial do Câncer de Cabeça e Pescoço*" estabelecido pela Federação Internacional das Sociedades Oncológicas de Cabeça e Pescoço (IFHNOS), em 2014. Finalmente, sem um sistema de saúde acessível para toda a população, sem incremento das circunstâncias socioeconômicas e sem redução da disparidade socioeconômica, um programa de prevenção organizado de câncer oral estará fadado ao insucesso, em uma doença fortemente relacionada à pobreza, exclusão social, desigualdade social e falta de conscientização e educação em câncer.

Lesões Precursoras e Diagnóstico do Câncer Oral

Grande parte dos casos de câncer de boca que são diagnosticados e encaminhados aos centros de oncologia para tratamento têm seu diagnóstico realizado pelo cirurgião-dentista, visto que o exame da cavidade oral é mais frequentemente realizado pelo odontologista do que pelo médico.

É bem conhecido que LOPM (leucoplasias, eritroplasias e líquen plano oral) podem preceder câncer oral em um período de tempo variável. Em contrapartida, um grande número de leucoplasias homogêneas raramente evoluem para carcinoma invasor e ainda pouco se compreende da história natural destas lesões[2]. Em função disto, não se sabe ao certo como os programas de prevenção em câncer de boca devem proceder com pacientes portadores de LOPM. Se a decisão é seguir estes pacientes, então vigilância ativa deverá ser feita com um custo questionável. Além do mais, se a decisão for tratar todas as lesões, a maioria dos pacientes não se beneficiarão de tal tratamento visto à natureza indolente de muitas destas lesões e da história natural das mesmas, além do fato de que estará sendo tratada uma lesão específica em um extenso "*campo de cancerização*" (o qual é definido como uma extensa área de mucosa do trato aerodigestivo superior exposta à ação carcinogênica do tabaco e do álcool e toda ela apresentado potencial de sediar lesões pré-malignas e/ou malignas ao longo dos anos) e este tratamento não resolverá toda a problemática, já que o paciente continuará carreando uma grande chance de desenvolver outras LOPM ou até CEC oral, o que fará com que este paciente permaneça sob vigilância ativa. Na prática atual, não há como saber quais destas lesões apresentam maior propensão para tornarem-se displásicas e, subsequentemente, apresentarem transformação maligna e nem quanto tempo isto levará. Em contrapartida, a importância de diagnosticar lesões displásicas e carcinoma *in situ* em programas de rastreamento de câncer oral é inquestionável, assim como é a possibilidade de seguir estes pacientes periodicamente, o que acarretará em um diagnóstico precoce de câncer invasor. Finalmente, é conhecido que algumas LOPM podem ser clinicamente detectáveis com a simples inspeção visual da cavidade oral, o que é facilmente realizado em programas de rastreamento; também é fato que existem lesões que não são facilmente detectadas clinicamente devido a uma série de fatores, como a localização da lesão na boca, cooperação do paciente durante o exame clínico e dificuldade de determinar a extensão da LOPM e qual a área mais apropriada a ser biopsiada, afim de maximizar a chance de diagnosticar uma área displásica ou invasora, especialmente em lesões de aspecto heterogêneo.

As lesões brancas ou leucoplasias são caracterizadas na patologia por hiperqueratose e hiperplasia e, quando não associadas a áreas de displasia, a probabilidade de transformação maligna é de 5%. O tratamento das leucoplasias é controverso e, via de regra, é estabelecido quando há mudança de aspecto clínico da lesão. Excisão e análise histopatológica é o método mais

indicado nesta situação. As eritroplasias ou lesões vermelhas são associadas com displasia ou carcinoma *in situ* ou mesmo carcinoma invasor em até 40% dos casos e, portanto, são excisadas e encaminhadas para análise histopatológica. O líquen plano oral pode apresentar manifestação clínica variada como placas hipertróficas, pápulas ou lesões erosivas reticuladas, sendo mais comum nas bochechas e bordas laterais da língua. A taxa de transformação maligna varia de 2% a 3%.

As lesões malignas podem apresentar um aspecto clínico variável. No Brasil, a maioria das lesões orais localizam-se nas bordas laterais da língua, assoalho da boca, lábios, gengivas e área retro-molar. Lesões em bochechas e palato duro são mais infrequentes. Clinicamente, podem manifestar-se como lesões úlcero-infiltrativas, de bordos elevados e ulceração central ou como lesões exofíticas, sangrantes com ou sem LOPM na proximidade. As lesões podem ser endofíticas, o que mostra sua característica infiltrativa. Comumente, são exofíticas e endofíticas. Um exame acurado de todas as estruturas da cavidade oral, com iluminação adequada e dedo enluvado, deve seguir uma ordem como a exemplificada a seguir: lábios, bochechas, gengivas, vestíbulos, áreas retro-molares, dorso lingual, ventre lingual, assoalho da boca, bordas laterais da língua e palato duro. As lesões de cavidade oral podem invadir a orofaringe; nesta, as localizações mais comuns de neoplasia são nas tonsilas palatinas, base de língua e palato mole. A orofaringe deverá ser inspecionada com a ajuda de uma espátula, luz e dedo enluvado para palpação da base da língua. Laringoscopia é geralmente realizada em centro terciário de atendimento, completa a visibilização da base da língua, parede posterior e valécula. De rotina, realiza-se laringoscopia, visto a incidência não infrequente de tumores sincrônicos em pacientes com CEC de cabeça e pescoço, também avaliando-se a laringe e a hipofaringe. Em orofaringe as lesões são infiltrativas, ulceradas, com extensão para cavidade oral ou laringe. As lesões de base de língua poderão ser submucosas, já as de tonsila podem ser pequenas, exofíticas e até ocultas. Diante de lesões com estas características, deve-se proceder em consultório, sob anestesia tópica, a pronta biópsia da lesão com pinça saca-bocado, de uma

Tabela 1. Critérios de suspeição de malignidade de lesões de cavidade oral/orofaringe.

Critérios sócio-demográficos	Homem, acima de 40 anos, baixa renda salarial, baixo nível socioeducacional.
Critérios de condições e hábitos de vida	Tabagistas e/ou etilistas, exposição solar ocupacional e pele clara (estes para lábios), condições de higiene oral e dentárias precárias, portadores de próteses mal ajustadas com áreas de traumatismo crônico (hiperplasias).
Critérios de aspecto macroscópico do tumor	Lesões ulceradas, infiltrativas, dolorosas, sangrantes ao leve toque, trismo, otalgia, disfagia, odinofagia, linfadenopatia cervical.
Critérios de evolução da lesão	Lesões em cavidade oral/orofaringe que não cicatrizam, com mais de três semanas de evolução ou com aumento progressivo e piora dos sintomas.
Critérios de história familiar	Pacientes jovens, com lesões orais com mais de três semanas de evolução, história familiar de câncer oral, anemia de Fanconi.
Critérios mórbidos pregressos	HIV, lesões condilomatosas orais/ orofaringe, hepatite C, imunossupressão.

Figura 1. Leucoplasia de assoalho de boca (seta).

Figura 2. Lesão avermelhada compatível com líquen plano na transição palato duro com palato mole (seta).

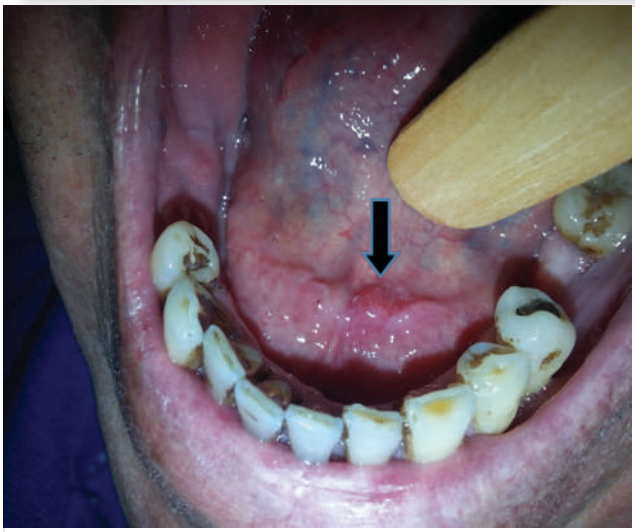
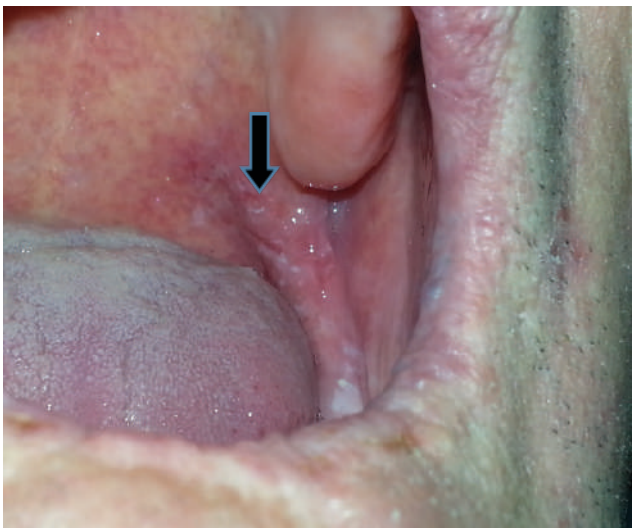


Figura 3. Carcinoma in situ do assoalho da boca (seta).

Figura 4. Hiperqueratose da gengiva superior de causa traumática (seta)

Figura 5. Lesão leuco-eritroplásica da área retromalar esquerda e do pilar amigdaliano esquerdo, com uma área de displasia grave à biópsia (seta).



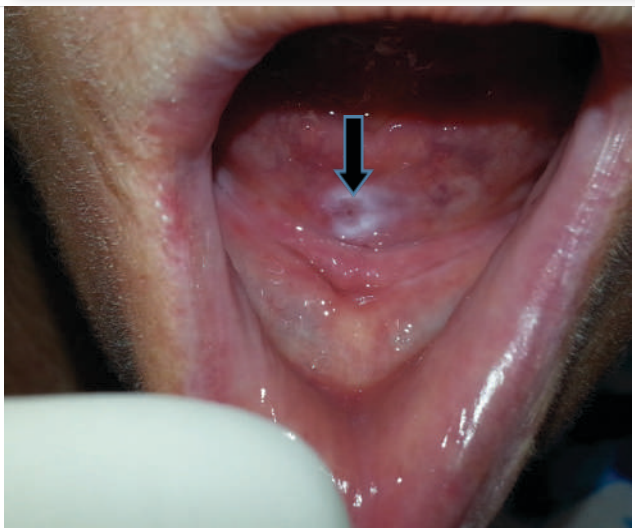


Figura 6. Lesão traumática no assoalho da boca, ocasionada por prótese (seta).

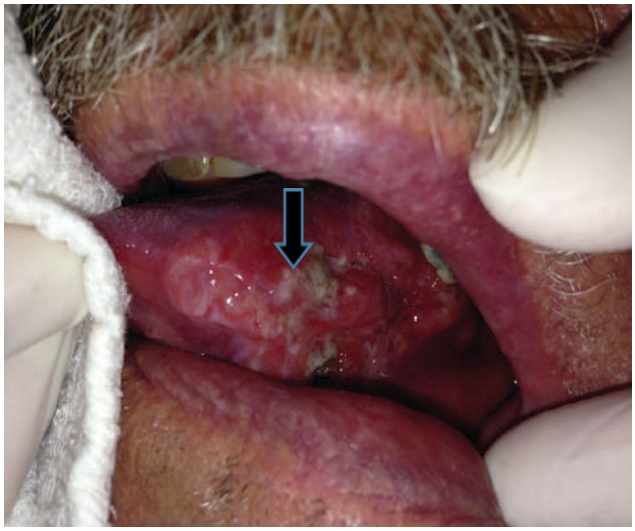
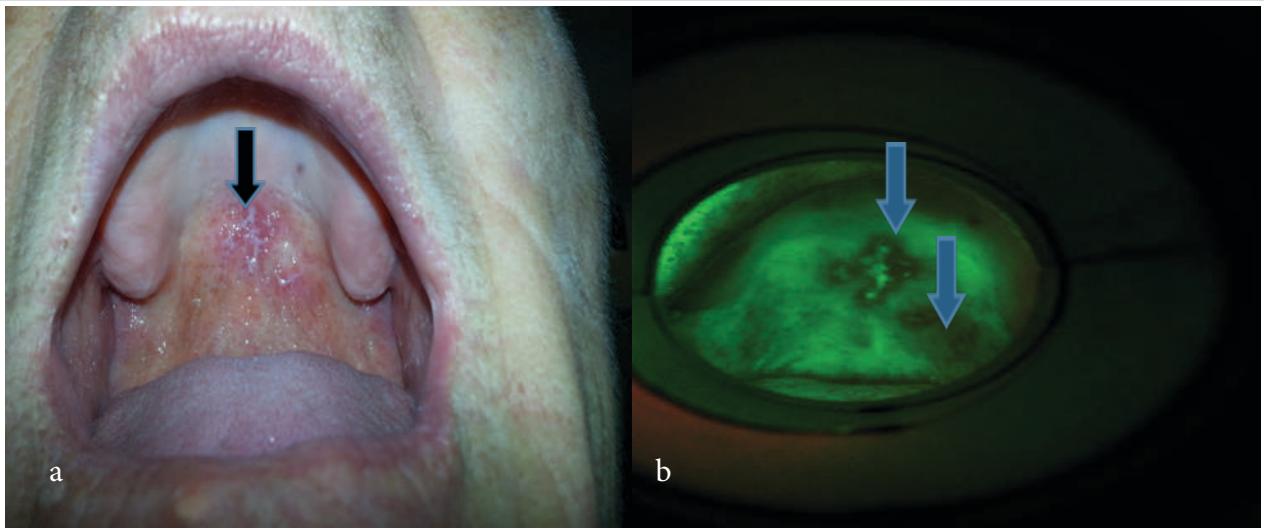


Figura 7. CEC invasor ulcerado e infiltrativo da borda lateral esquerda da língua (seta).

área não ulcerada da mesma. O diagnóstico histopatológico mais comum é o carcinoma de células escamosas (CEC). A tabela a seguir mostra um conjunto de critérios clínicos de alta suspeição para malignidade que podem ser indicadores de proceder a investigação clínica de uma certa lesão oral/orofaringe com biópsia (tabela 1).

As figuras **1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7** mostram diferentes lesões da cavidade oral e seus respectivos diagnósticos.

O diagnóstico baseado em inspeção visual utilizado na rotina clínica para o rastreamento de lesões na cavidade oral e orofaringe muitas vezes apresenta sensibilidade e especificidade limitadas pelo aspecto clínico da lesão ou por sua localização na cavidade oral. Sistemas de detecção baseados em tecnologia óptica que empregam sinais ópticos de retorno, fruto da reflexão de alterações estruturais e morfológicas dos tecidos, têm mostrado grande potencial em diagnosticar LOPM e câncer oral em estádio precoce[10]. Alguns sistemas luminosos têm sido descritos e trabalham com diferentes princípios como quimioluminescência, autofluorescência e diagnóstico fotodinâmico. Um dos dispositivos de fluorescência mais conhecidos chama-se *Velscope Vx* (*LED Dental, Burnaby, British Columbia, Canada*). Por meio de um exame bem acurado e estabelecido da cavidade oral, o *Velscope Vx* auxilia na identificação de lesões difíceis de visibilizar a olho nu, estabelecendo melhor os limites destas lesões. O exame deverá ser realizado com luz ambiente reduzida e acoplado com um dispositivo autofluorescente de imagem portátil. Por meio da excitação da luz azul (400-460nm) fornecida pela unidade, a mucosa normal emite uma autofluorescente cor verde pálida quando vista pelo conjunto de filtros acoplados ao dispositivo. Perda de fluorescência não é limitada a anormalidades epiteliais e podem ser vistas em mucosa inflamada ou com pigmentação melânica. Durante o exame, áreas mostrando autofluorescência verde são normais e aquelas mostrando baixa fluorescência ou perda de fluorescência (negras) são classificadas como suspeitas. A partir deste momento, uma área considerada suspeita, baseada no exame visual e ao *Velscope Vx*, é usualmente biopsiada. Finalizando, estes sistemas não diferem LOPM de câncer [10]. As figuras 8a e 8b mostram uma lesão clínica – seta (a) e sua respectiva visão ao *Velscope Vx* (b). Observe na figura 8b que a cor esverdeada é a autofluorescência da mucosa oral nor-



Figuras 8a e 8b. Hiperqueratose e acantose na transição do palato duro com palato mole – seta (a) e visão da lesão ao Velscope Vx (b). Observe, em escuro (setas), as áreas consideradas suspeitas por perda de fluorescência.

mal e as áreas escuras (setas) são as que foram biopsiadas, pois são as áreas suspeitas da lesão por terem perda de fluorescência.

Em contrapartida, dispositivos diagnósticos que consistem de fibras ópticas e microendoscópios foram criados para acessar a morfologia das células epiteliais *in situ*. Tal procedimento permite detectar em tempo real uma lesão pré-maligna de alto grau sem a necessidade, em teoria, de uma biópsia, tendo potencial capacidade de guiar com maior acurácia onde amostrar a área mais suspeita de uma lesão heterogênea, a fim de maximizar o diagnóstico de carcinoma invasor[11]. Tal dispositivo, conhecido como HRME (*High-Resolution fiber-optic MicroEndoscope)*, tem baixo custo e quando aplicado sobre a área de mucosa pincelada com um agente de contraste tópico (proflavina) acessa a morfologia das células epiteliais *in situ*. A ponta de um pequeno probe de fibra óptica é colocado diretamente sobre a área a ser estudada, sendo a fluorescência da proflavina transmitida à unidade de HRME e apresentada na tela de um *laptop* ou *tablet*. Características celulares morfológicas acessadas apenas pelos patologistas como aglomerado nuclear, pleomorfismo e relação núcleo-citoplasmática são avaliadas *in vivo*, em tempo real, pelo HRME. Um *software* de análise de imagens é então utilizado para quantificar os parâmetros morfológicos nucleares e calcular a razão núcleo/citoplasma. Tal procedimento permite a detecção em tempo real de áreas de alto grau em LOPM, em teoria sem precisar de uma biópsia e possibilitando um tratamento no mesmo tempo diagnóstico [11]. O Hospital de Câncer de Barretos começará um estudo com HRME em lesões orais, avaliando a factibilidade da técnica e, ao comparar com o diagnóstico histopatológico, padrão -ouro no diagnóstico das LOPM, avaliará a sensibilidade e especificidade das imagens geradas pelo dispositivo ao correlacionar com os laudos de histopatologia, permitindo avaliar se, futuramente, na dependência da imagem gerada, a biópsia poderá ser omitida e o paciente encaminhado diretamente para tratamento. Além disso, ao comparar com as imagens geradas pela autofluorescência, os profissionais saberão se o HRME agrega acurácia diagnóstica ao mesmo ou se é ainda melhor, ou seja, ao observar uma lesão enegrecida vista ao

exame de autofluorescência, se o HRME consegue identificar uma área de maior suspeição que faria com que esta lesão não fosse simplesmente observada, mas sim prontamente tratada. Acredita-se que os dispositivos de autofluorescência agregados com microendoscópios de alta resolução apresentarão papel promissor no melhor rastreamento, tratamento e seguimento das LOPM. A factibilidade, a sensibilidade e a especificidade de tais aparelhos necessitam ser melhor estudados nos programas de rastreamento do câncer de boca.

A frequência de transformação maligna das LOPM é bem variável e depende de características clínicas, demográficas, etiológicas, histológicas e/ou moleculares[12]. Em indivíduos tabagistas e etilistas, antes das LOPM tornarem-se clinicamente aparentes, regiões de mucosa aparentemente normal ao exame clínico e histopatológico podem apresentar alterações moleculares que aumentam a susceptibilidade desta mucosa exposta aos efeitos carcinogênicos do tabaco e do álcool de originar câncer[13]. Ou seja, alterações moleculares podem ocorrer no epitélio, antes mesmo que alterações celulares ou histológicas possam ser detectadas pelos métodos diagnósticos convencionais, em função da baixa sensibilidade dos mesmos. Para contornar este cenário, a acurácia de metodologias baseadas na detecção de alterações moleculares aliada à coleta de amostras de forma mais rápida, simples e menos-invasiva, representam o futuro do rastreamento de indivíduos e uma forma mais eficiente e com maior potencial de difusão em um cenário de prevenção de tumores em cavidade oral e orofaringe.

A Biologia Molecular no Rastreamento do Câncer Oral e de Orofaringe

Na atualidade, a literatura tem abordado três pontos intrigantes: quais LOPM têm maior propensão de apresentarem transformação maligna evoluindo para câncer e como aumentar a sensibilidade de diagnosticar uma área *in situ* ou uma área invasiva em uma LOPM heterogênea. É possível que técnicas moleculares auxiliem no diagnóstico destas lesões e de lesões malignas pouco sintomáticas?

Preditores moleculares, como perda de heterozigosidade (LOH) em leucoplasias em sítios cromossômicos 3p14 e/ou 9p21 associadas com pelo menos um sítio de instabilidade cromossômica adicional (17p,8p,11p,4q,13q), carreiam um maior risco de apresentar transformação maligna quando comparadas com leucoplasias que não apresentam estes marcadores moleculares. Em cinco anos, o índice de progressão das lesões de risco intermediário (LOH in 9p) é 16,3% comparado com 63,1% para leucoplasias de alto risco (LOH 9p associada à 17p e 4q), enquanto que para lesões de baixo risco (nenhuma LOH) a chance de transformação maligna diminui para 3,1%[14]. Além do mais, LOPM que apresentam hiperexpressão de *EGFR* ou aumento de seu número de cópias são citadas na literatura como apresentando maior risco de transformação maligna[15]. No futuro, reconhecer tais LOPM de alto risco possibilitará uma melhor seleção de leucoplasias para ressecção e selecionará pacientes para ensaios de quimioprevenção. É desconhecido se estudar o perfil molecular das leucoplasias em um programa de rastreamento populacional será custo-efetivo dentro de programas de política pública de saúde.

Outra abordagem em biologia molecular adotada em estudos são os biomarcadores, que podem servir de indicadores mensuráveis e objetivos de um estado fisiológico anormal de um indivíduo. Dentre as diferentes classes de biomarcadores encontram-se as macromoléculas, como as proteínas e os ácidos nucléicos. Estas

moléculas podem ser analisadas em diferentes tipos de amostras, incluindo tecido, plasma ou outros fluidos corpóreos como saliva. Metodologias de análise de alterações moleculares são caracterizadas por alta sensibilidade, especificidade e, em muitos casos, rapidez na geração de resultados. Desta forma, tem sido grande a busca por estratégias moleculares que permitam o diagnóstico rápido, eficiente e de forma conveniente de lesões, por meio de metodologias portáteis de amostragem e análise, que gerem resultados precisos em um curto espaço de tempo e que possam também ser utilizados para rastreio e monitoramento. Numerosos estudos têm sido realizados para avaliar a viabilidade e eficiência de diferentes biomarcadores e tecnologias para detecção, seguimento e rastreio de câncer em cavidade oral e orofaringe [16,17,18].

Biópsia Líquida

Biópsias líquidas se baseiam na detecção de material genético e vesículas contendo estas moléculas liberados pelas células tumorais. A habilidade de detecção e caracterização de moléculas de DNA (ctDNA) e RNA (predominantemente microRNAs) circulantes derivadas do tumor e células tumorais circulantes (CTCs) em fluidos corpóreos trouxe inúmeras possibilidades de aplicação em oncologia [18].

Biópsias líquidas em oncologia representam um meio de avaliação de uma determinada neoplasia de maneira mais simples e menos invasiva durante o curso de evolução das lesões e permitindo: 1) detecção de lesões em estádios precoces com maior potencial de eficácia no tratamento; 2) rastreamento de alterações tumor-específicas durante o curso da doença; 3) amostragens seriadas e mais representativas da heterogeneidade do tumor; 4) avaliação da resposta ao tratamento; 5) avaliação do prognóstico; 6) detecção de doença residual mínima. A possibilidade de monitoramento constante do paciente reduz a morbidade e os custos de biópsias constantes durante o seguimento de lesões precursoras e até mesmo de lesões já tratadas[18-21].

Em tumores de cabeça e pescoço, além de biópsias líquidas obtidas a partir de sangue, amostras de saliva têm sido descritas como fonte de material genético proveniente dos tumores[22]. A análise destes materiais, no entanto, é desafiadora dada à baixa representatividade do material genético nestas amostras e à baixa qualidade deste material, que encontra-se muitas vezes fragmentado [23,24]. Vale ressaltar que a abundância de material genético em diferentes fluidos corporais parece depender da localização do tumor primário e da presença de lesão metastática. Desta forma, a análise destas amostras requer metodologias altamente sensíveis. Nos últimos anos, no entanto, os avanços tecnológicos tornaram possível a detecção de tais alterações, mesmo quando raras[22].

Diante disso, metodologias de diagnóstico baseadas em análises moleculares realizadas em amostras de biópsia líquida representam alternativas promissoras de exames não-invasivos, reduzindo o desconforto dos pacientes e, em certas situações, reduzindo, inclusive, os custos de assistência.

Biomarcadores de diferentes classes podem ser avaliados em fluidos corpóreos. Os testes se baseiam na mensuração de alterações destes biomarcadores nestes fluidos dos indivíduos avaliados, em relação ao perfil observado na população normal, ou seja, sem lesão pré-maligna ou maligna na cavidade oral e orofaringe. A avaliação de fluidos corpóreos como soro, plasma e saliva para o rastrea-

mento de diferentes tipos tumorais tem se mostrado um método eficiente na detecção de alterações câncer-específicas, incluindo mutações genéticas e metilação aberrante de genes específicos e detecção de patógenos, como o papiloma vírus humano (HPV).

Metilação do DNA

Alterações epigenéticas como a metilação aberrante do DNA levam ao silenciamento de genes supressores tumorais ou ativação de oncogenes durante a carcinogênese de diferentes tipos tumorais. Estas alterações são reconhecidamente eventos precoces durante a carcinogênese de tumores de cabeça e pescoço, muitas vezes ocorrendo antes mesmo de alterações morfológicas[25,26]. Diferentes padrões de metilação estão associados ao perfil genético do indivíduo, mas também à exposição ambiental e hábitos de vida (dieta, álcool, tabaco)[27] e podem ser revertidos pelo ajuste de condições ambientais e remoção de fatores de risco. Desta forma, o perfil de metilação do DNA tem um potencial relevante como marcador de diagnóstico precoce e como alvo de intervenções terapêuticas em lesões precursoras ou iniciais [25].

Uma revisão recente[28] examinou 21 estudos que descreviam o perfil de metilação do DNA em lesões precursoras em cavidade oral de forma a avaliar o potencial diagnóstico de marcadores baseados em metilação como marcadores de progressão de câncer oral. O status de metilação do gene *CDKN2A (p16)* foi avaliado em estudos longitudinais que relataram a hipermetilação deste gene em lesões displásicas que progrediram para lesões malignas em relação a lesões que não evoluíram para tumores invasivos [29,30].

Na última década, uma série de estudos mostrou a viabilidade em avaliar o perfil de metilação de genes específicos em amostras de saliva, soro e plasma de pacientes com tumores de cabeça e pescoço e seu potencial como marcador de diagnóstico não-invasivo. *Carvalho e cols*. avaliaram o perfil de metilação de uma série de genes em amostras de pacientes com tumores de cabeça e pescoço e validaram painéis de 6 e 8 genes em amostras de lavado bucal e soro para detecção destes tumores[31]. Trabalhos subsequentes do mesmo grupo confirmaram altos níveis de metilação dos genes em amostras de saliva de pacientes com tumores de cabeça e pescoço e mostraram que a presença de metilação em saliva coletada de pacientes após o tratamento parece influenciar negativamente as taxas de sobrevida global e livre de doença destes pacientes [32,33]. *Schussel e cols*.[34] avaliaram a habilidade do perfil de metilação de uma série de genes em detectar alterações tumorais em amostras de soro e lavado bucal de indivíduos com lesões orais malignas e pré -malignas. A metilação dos genes *HOXA9, ENDRB e DCC* foi observada em lesões malignas e pré-malignas, assim como a associação entre o perfil de metilação dos genes *EDNRB e/ou DCC* no lavado bucal com a presença de lesões na mucosa oral, sendo potenciais marcadores de rastreio[34]. Estes resultados mostram a viabilidade da avaliação de biomarcadores baseados em metilação em fluidos corpóreos como estratégia de rastreamento de indivíduos sob risco de desenvolvimento de tumores em cavidade oral e orofaringe, assim como na detecção de tumores em estádio inicial, acompanhamento de lesões precursoras e monitoramento de pacientes após tratamento curativo.

Perfil Mutacional

Diversos trabalhos têm relatado a possibilidade de detecção de mutações somáticas específicas de células tumorais em

amostras de saliva e plasma de indivíduos com câncer de cavidade oral e orofaringe. *Lebofsky e cols*.[35] compararam o perfil de mutações em um painel de 46 genes em amostras de biópsias de metástases de 34 pacientes de 18 tipos tumorais distintos, com o perfil dos mesmos marcadores no plasma destes indivíduos. O estudo observou que aproximadamente 70% dos pacientes com tumores de cabeça e pescoço apresentaram fragmentos de ctDNA mutados nas amostras de plasma[35]. *Bettegowda e cols*. [36] utilizaram a sensível técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) digital para avaliar a habilidade da detecção de ctDNA em amostras de plasma em identificar tumores de 640 pacientes com vários tipos de câncer[36]. *Wang e cols*.[22] avaliaram o potencial da detecção de DNA tumoral em amostras de tumores de cabeça e pescoço. A presença de genes do HPV e de mutações somáticas nos genes *TP53, PIK3CA, CDKN2A, HRAS e NRAS*, frequentemente alterados em CEC da cabeça e pescoço, foi avaliada em amostras de saliva e plasma de 93 pacientes com tumores de cabeça e pescoço. Os autores levantaram a hipótese de que o material genético seria liberado nestes fluidos a partir da parte basal de células destes tumores e observaram que a combinação dos resultados moleculares encontrados no plasma e na saliva foi capaz de identificar DNA tumoral em 96% dos pacientes, independentemente do tipo tumoral. O DNA tumoral foi detectado em 100% dos pacientes com tumores iniciais e 91% dos pacientes com tumores avançados, e em 100% dos tumores de cavidade oral e 91% das amostras de tumor de orofaringe, independente do sítio tumoral. A análise dos biomarcadores em amostras de saliva foi mais eficiente na detecção de tumores em cavidade oral, enquanto que para pacientes com tumores na orofaringe a detecção dos marcadores em plasma foi mais eficiente, ou seja, a saliva apresenta um enriquecimento de DNA proveniente de tumores da cavidade oral, enquanto que o plasma está enriquecido com material de outros sítios. Estes resultados indicam um papel relevante da detecção de DNA tumoral na saliva e no plasma como biomarcadores para detecção de tumores na cabeça e pescoço, seja para o diagnóstico precoce não invasivo quanto para o monitoramento de pacientes tratados. Este mesmo trabalho também alerta para a importância da avaliação de fluidos corpóreos específicos de acordo com a localização anatômica do tumor, de modo a maximizar a sensibilidade em detectar ctDNA. Se confirmado em outros estudos, testes baseados em plasma e saliva poderiam ser incorporados na prática diagnóstica, para complementar os exames de rotina, bem como monitoramento de doenças e tomada de decisão clínica.

Conclusão

O câncer de boca e orofaringe está entre os tumores mais incidentes no Brasil, entretanto sua morbimortalidade está relacionada principalmente ao diagnóstico tardio. Assim, esforços em prevenção primária e secundária têm um grande potencial de modificar este cenário.

Entretanto, não há, atualmente, evidência científica para justificar o custo-efetividade para implementação de um sistema de rastreamento populacional para este tipo de câncer. Parcialmente, esta falta de evidência se dá pela dificuldade de alcançar a população de alto risco para o desenvolvimento deste câncer, usualmente uma população marginalizada socialmente e de acesso limitado ao sistema de saúde.

Estudos mais recentes têm mostrado benefício do rastreamento, através da redução de mortalidade, na população

tabagista e/ou etilista. O custo-efetividade do rastreamento precisa ser avaliado no contexto de saúde pública do Brasil.

Entretanto, esta controvérsia não deve ser justificativa para que, uma vez que este indivíduo esteja na presença de um profissional de saúde (médico ou dentista) sua cavidade oral não seja examinada adequadamente – mais de 60% dos pacientes com câncer de boca passaram por um primeiro profissional de saúde que não fez o diagnóstico correto. Uma atenção ao examinar um indivíduo do grupo de risco, com inspeção minuciosa de todas as estruturas da cavidade oral e orofaringe, com iluminação adequada e um cuidado especial com as lesões encontradas já seriam suficientes. Novas tecnologias de diagnóstico baseadas em fluorescência, microendoscopia e técnicas moleculares parecem promissoras, mas ainda necessitam de mais estudos para confirmação de sua utilidade em um programa de rastreamento populacional.

Referências Bibliográficas

1. Aro K, Wei F, Wong DT and Tu M. Saliva Liquid Biopsy for Point-of-Care Applications. Frontiers in public health 2017; 5: 77.
2. Pivovar A, et al. Oral cancer screening for high-risk individuals in the primary healthcare setting using an active approach. J Oral Pathol Med [Epub ahead of print 2017/01/25] DOI: 10.1111/JOP:12552.
3. Sankaranarayanan R, et al. Long term effect of visual screening on oral cancer incidence and mortality in a randomized trial in Kerala, India. Oral Oncol 2013; 49(4):314-21.
4. Prout MN, Sidari JN, Witzburg RA, et al. Head and neck cancer screening among 4611 tobacco users older than forty years. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;116:201.
5. Santana JC, Delgado L, Miranda J, Sánchez M. Oral Cancer Case Finding Program (OCCFP). Oral Oncol 1997; 33:10.
6. Kujan O, Duxbury AJ, Glenny AM, Thakker NS, Sloan P. Opinion and attitudes of the UK´s GDPs and specialists in oral surgery, oral medicine and surgical dentistry on oral cancer screening. Oral Dis 2006;12(2):194-99.
7. Mirghani H, Jung AC, Fakhry C. Primary, secondary and tertiary prevention of human papillomavirus-driven head and neck cancers. Eur J Cancer 2017;78:105-115.
8. Kowalski LP, Magrin J, Riera C, Coelho FR, Zeferino LC, et al. Modelo de programa de prevenção e detecção precoce do câncer bucal. Saude debate. 1991;(32): 66-71.
9. Prado B. N.; Passarelli D. H. C. Uma nova visão sobre prevenção de câncer de bucal no consultório odontológico. Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo 2009; 21(1): 79-85.
10. Hanken H, Kraatz J, Smeets R, Heiland M, Blessmann M, Eichhorn W, Sebastian T C, Gröbe A, Kolk A, Rana M. The detection of oral pre- malignant lesions with an autofluorescence based imaging system (VELscopeTM): a single blinded clinical evaluation. Head & Face Medicine 2013; 9:23.
11. Levy LL, Vila PM, Park RW, Schwarz R, Polydorides AD, Teng MS, Gurudutt VV, Genden EM, Miles B, Anandasabapathy S, Gillenwater AM, Richards-Kortum R, Sikora AG. High-Resolution Optical Imaging of Benign and Malignant Mucosa in the Upper Aerodigestive Tract: An Atlas for Image-Guided Surgery. ISRN Minim Invasive Surg 2012; 2012. pii:364285.
12. William W N Jr. Oral premalignant lesions: any progress with systemic therapies? Current opinion in oncology 2012; 24:205-210.
13. Slaughter D.P., Southwick H.W., Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. Cancer 1953; 6:963-968.
14. Zhang L, et al. Loss of heterozygosity (LOH) profiles – validated risk predictors for progression to oral câncer. Cancer Prev Res 2012; 5(9):1081-9.
15. Mak MP, et al. Targeting the epidermal growth factor receptor for head and neck cancer prevention. Oral Oncol 2014; 50(10):918-23.
16. Aro K, Wei F, Wong DT, Tu M. Saliva Liquid Biopsy for Point-of-Care Applications. Frontiers in public health 2017; 5:77.
17. Dahiya K, Dhankhar R. Updated overview of current biomarkers in head and neck carcinoma. World journal of methodology 2016; 6:77-86.
18. Siravegna G, Marsoni S, Siena S, Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. Nature reviews Clinical oncology 2017 [Epub ahead of print].
19. Alix-Panabieres C, Pantel K. Real-time liquid biopsy: circulating tumor cells versus circulating tumor DNA. Annals of translational medicine 2013; 1:18.
20. Denaro N, Russi EG, Adamo V, Merlano MC. State-of-the-art and emerging treatment options in the management of head and neck cancer: news from 2013. Oncology 2014; 86:212-229.
21. Heitzer E, Ulz P, Geigl JB. Circulating tumor

DNA as a liquid biopsy for cancer. Clinical chemistry 2015; 61:112-123.
22. Wang Y, Springer S, Mulvey CL, Silliman N, Schaefer J, Sausen M, James N, Rettig EM, Guo T, Pickering CR, et al. Detection of somatic mutations and HPV in the saliva and plasma of patients with head and neck squamous cell carcinomas. Science translational medicine 2015;7:293ra104.
23. El Messaoudi S, Rolet F, Mouliere F, Thierry AR. Circulating cell free DNA: Preanalytical considerations. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry 2013; 424:222-230.
24. Yu M, Stott S, Toner M, Maheswaran S, Haber DA. Circulating tumor cells: approaches to isolation and characterization. The Journal of cell biology 2011; 192:373-382.
25. Mascolo M, Siano,M, Ilardi G Russo D, Merolla F, De Rosa G, Staibano S. Epigenetic disregulation in oral cancer. International journal of molecular sciences 2012; 13:2331-2353.
26. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. Journal of oral pathology & medicine 2008; 37: 127-133.
27. Verma M. Epigenetic biomarkers in cancer epidemiology. Methods Mol Biol 2012; 863:467-480.
28. Shridhar K Walia GK, Aggarwal A, Gulati S, Geetha AV, Prabhakaran D, Dhillon PK, Rajaraman P. DNA methylation markers for oral pre-cancer progression: A critical review. Oral oncology 2016; 53:1-9.
29. Cao J, Zhou J, Gao Y, Gu L, Meng H, Liu H, Deng D. Methylation of p16 CpG island associated with malignant progression of oral epithelial dysplasia: a prospective cohort study. Clinical cancer research 2009; 15: 5178-5183.
30. Hall GL, Shaw RJ, Field EA, Rogers SN, Sutton DN, Woolgar JA, Lowe D, Liloglou T, Field JK, Risk JM. p16 Promoter methylation is a potential predictor of malignant transformation in oral epithelial dysplasia. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention 2008; 17:2174-2179.
31. Carvalho AL, Jeronimo C, Kim MM, Henrique R, Zhang Z, Hoque MO, Chang S, Brait M, Nayak CS, Jiang WW, et al. Evaluation of promoter hypermethylation detection in body fluids as a screening/diagnosis tool for head and neck squamous cell carcinoma. Clinical cancer research 2008; 14:97-107.
32. Carvalho AL, Henrique R, Jeronimo C, Nayak CS, Reddy AN, Hoque MO, Chang S, Brait M, Jiang WW, Kim MM, et al. Detection of promoter hypermethylation in salivary rinses as a biomarker for head and neck squamous cell carcinoma surveillance. Clinical cancer research 2011; 17: 4782-4789.
33. Rettori MM, de Carvalho AC, Bomfim Longo, AL, de Oliveira CZ, Kowalsk, LP, Carvalho AL, Vettore AL. Prognostic significance of TIMP3 hypermethylation in post-treatment salivary rinse from head and neck squamous cell carcinoma patients. Carcinogenesis 2013; 34:20-27.
34. Schussel J, Zhou XC, Zhang Z, Pattani K, Bermudez F, Jean-Charles G, McCaffrey T, Padhya T, Phelan J, Spivakovsky S, et al. EDNRB and DCC salivary rinse hypermethylation has a similar performance as expert clinical examination in discrimination of oral cancer/dysplasia versus benign lesions. Clinical cancer research 2013;19:3268-3275.
35. Lebofsky R, Decraene C, Bernard V, Kamal M, Blin A, Leroy Q, Rio Frio T, Pierron G, Callens C, Bieche I, et al. Circulating tumor DNA as a non-invasive substitute to metastasis biopsy for tumor genotyping and personalized medicine in a prospective trial across all tumor types. Molecular oncology 2015; 9:783-790.
36. Bettegowda C, Sausen M, Leary RJ, Kinde I, Wang Y, Agrawal N, Bartlett BR, Wang H, Luber B, Alani R, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. Science translational medicine 2014; 6(224):224ra24.

Capítulo 9

Câncer de Pulmão

Capítulo 9

9. Câncer de Pulmão

Jefferson Luiz Gross

Marcos Duarte Guimarães

Julia Noschang

Entre todas as neoplasias o câncer de pulmão é o que apresenta as maiores taxas de mortalidade associada ao câncer e é uma das principais causas de morte por câncer em todo o mundo. Anualmente são diagnosticados 1.8 milhões de pessoas com câncer de pulmão e ocorrem 1.6 milhões de mortes relacionada a essa doença[1].

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer, estima-se 10.890 casos novos entre mulheres e 17.330 casos novos em homens no Brasil em 2016, sendo o segundo câncer mais incidente no gênero masculino e o quarto no feminino, excluindo-se câncer de pele não melanoma. Esses valores indicam uma taxa estimada de 17,49 casos novos a cada 100 mil homens e 10,54 para cada 100 mil mulheres[2]. A maior parte dos casos ocorre em indivíduos de 50 a 70 anos e apesar de alcançar níveis epidêmicos primeiramente entre os homens, tornou-se uma doença cada vez mais comum entre as mulheres, sendo que no início dos anos 90 a taxa de mortalidade alcançou uma estabilidade entre os homens e continuou a aumentar entre as mulheres[3,4]. O principal fator de risco associado é o tabagismo, uma vez que aumenta o risco de desenvolvimento da neoplasia em 10 a 35 vezes[5]. A intensidade do risco é diretamente proporcional à carga tabágica. O carcinoma de pulmão habitualmente não causa sintomas nas fases iniciais e, por isso, a grande maioria dos pacientes é detectado em estágios avançados o que piora o prognóstico. A

sobrevida em 5 anos varia acentuadamente dependendo do estádio no momento do diagnóstico, sendo de cerca de 50% quando a doença é ainda localizada, com redução para 15% quando a doença é regional e para 2% quando há doença à distância[6-8]. O advento do rastreamento com tomografia computadorizada helicoidal de baixa dose (TC) poderá alterar o cenário dessa neoplasia, indicando ser capaz de diagnosticar a doença em estágio precoce e, assim, reduzir a mortalidade por cancêr de pulmão[9].

Fatores de Risco para o Câncer de Pulmão

- Idade: o risco de câncer de pulmão aumenta com a idade. Essa neoplasia é rara em indivíduos com menos de 35 anos e é incomum antes dos 40 anos de idade[10,11]. A maioria dos casos ocorre depois dos 55 anos de idade.
- História familiar de câncer de pulmão: consiste em um fator de risco tanto para os fumantes como para aqueles que nunca fumaram, com um risco relativo global na faixa de 1,5[12].
- Tabagismo: considerado como o principal fator de risco para o câncer de pulmão, sendo que tabagistas apresentam um risco de 10 a 35 vezes maior em relação aos não tabagistas e oitenta por cento ou mais dos casos de câncer do pulmão estão relacionadas ao consumo de tabaco[5,13]. O tabagismo está diretamente associado a praticamente todos os tipos histológicos de câncer de pulmão, mas esta associação é mais intensa com o carcinoma de células pequenas. Índice tabágico de 30 maços-ano, tabagista atual ou ex-tabagista tendo parado de fumar há menos de 15 anos são considerados como os fatores de alto risco para serem incluidos no programa de rastreamento proposto pelo estudo norte americano *National Lung Screening Trial NLST*[9].
- Outros fatores de risco: exposição a carcinógenos ocupacionais e ambientais como amianto, urânio, arsênico, radônio e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos[14-16], risco aumentado em pacientes submetidos à radioterapia, pacientes com fibrose pulmonar idiopática e doenças do colágeno. Atualmente, a Organização Mundial da Saúde considera a poluição ambiental como agente carcinogenico para cancer de pulmão.

Prevenção Primária

A principal forma de prevenção primária para o câncer de pulmão é a cessação do tabagismo e, principalmente reduzir o número de pessoas que começam a fumar. Mesmo após a cessação do tabagismo esses pacientes continuam apresentando um risco elevado para neoplasia pulmonar por um longo tempo. Atualmente, nos Estados Unidos ocorrem mais casos de neoplasia de pulmão em ex-tabagistas (80% dos casos) do que em tabagistas atuais[17].

Rastreamento do Câncer de Pulmão

Muitas modalidades de diagnóstico foram sugeridas como método de rastreamento para o câncer de pulmão. Entre 1952 e 1975, estudos prospectivos avaliando radiografia simples do tórax para o rastreamento foram realizados, sendo que apenas quatro foram estudos randomizados. Dois desses estudos compararam apenas o uso da radiografia versus não realizar rastreamento e os outros dois avaliaram o benefício de realizar a citologia do escarro de forma conjunta com a radiografia de tórax. Nenhum desses estudos demonstrou benefício em reduzir a mortalidade pelo câncer de pulmão[17]. Dessa forma, apesar

da radiografia simples de tórax ter sido usada como ferramenta de rastreamento em indivíduos altamente expostos ao tabagismo durante muito tempo, nunca foi demonstrado que o uso desse método está associado a redução da mortalidade[18].

Desde o início de sua utilização como método de diagnóstico por imagem nos anos 70 do século XX, a tomografia computadorizada (TC) passou por uma série de inovações. O advento da TC de baixa dose tornou possível o uso desse método com a finalidade de rastreamento. Sendo que possibilita a obtenção de uma imagem de qualidade do pulmão com uma dose de radiação muito baixa. Assim, detecta mais nódulos pulmonares quando comparada a radiografia de tórax sem grande aumento na exposição a radiação[19]. As técnicas para reduzir a radiação são de particular importância, uma vez que os pacientes incluídos no programa de rastreamento irão realizar o exame de forma seriada. Dessa forma, não há dúvida de que os exames de TC do tórax realizados para seguir nódulos pulmonares devem utilizar uma técnica de baixa radiação (grau 1A: recomendação forte, evidência de alta qualidade)[5] .

Preconiza-se que o exame de TC de baixa dose do pulmão atenda os seguintes requisitos[20,21]:

- uso de tomógrafos helicoidais com multidetectores;
- o estudo do tórax deve incluir imagens axiais desde os ápices dos pulmões até os sulcos costofrênicos;
- baixa dose deve ter um índice de dose volumétrica da TC (CTDIvol) de até 3 mGy para um paciente de tamanho intermediário (estatura de 170 centímetros e peso de 70 kg);
- A técnica de exposição deve ser ajustada de acordo com o tamanho do paciente;
- Realizar o registro do índice da dose.

Todos os pacientes inseridos em um programa de rastreamento para o câncer de pulmão que sejam tabagistas atuais devem ser referenciados para um programa de cessação do tabagismo. Um programa de tratamento do tabagismo deve estar vinculado ao rastreamento[21], uma vez que a prevenção primária é uma medida eficaz para reduzir a mortalidade por cancer de pulmão.

NLST - National Lung Screening Trial

O *National Lung Screening Trial (NLST)*[9], estudo americano randomizado o qual comparou o uso de TC de baixa dose e radiografia de tórax para o rastreamento de câncer de pulmão, foi o primeiro a demonstrar a eficácia do rastreamento para câncer de pulmão. Um total de 53.454 pessoas participaram do estudo e consistiam em mulheres e homens com idade entre 55 e 74 anos, tabagistas (índice tabágico de pelo menos 30 maços-ano), ex-tabagistas há menos de 15 anos e assintomáticos. Os pacientes foram convidados a realizar 3 protocolos de rastreamento com intervalo de 1 ano entre eles. Destaca-se como principais resultados desse estudo:

- Alta taxa de adesão ao programa de rastreio sendo 95% no grupo submetido a TC de baixa dose e 93% no grupo que realizou radiografia de tórax;
- Encontrou-se uma taxa de rastreio positiva em 24,2% com TC de baixa dose e 6,9% com radiografia durante as três etapas;
- A incidência de câncer de pulmão foi 645 casos por 100.000 pessoas-ano no grupo de TC de baixa dose em comparação com 572 casos por 100.000 pessoas-ano no grupo da radiografia (razão de taxa 1,13 com intervalo de confiança de 95%, 1.03 - 1.23).

- Redução relativa na taxa de mortalidade no grupo que realizou TC de baxia dose de 20% (IC 95%, 6,8 a 26,7, P = 0,004).
- Houve uma alta taxa de falsos positivos, cerca de 1 em cada 4 exames de TC de baixa dose no primeiro e no segundo protocolos de rastreamento.
- São necessária rastrear 320 pessoas com alto risco para prevenir 1 morte por câncer de pulmão.

NELSON - Europe's Largest Trial the Dutch - Belgian Lung Cancer Screening Trial

Estudo de destaque que verificou o impacto do rastreamento do câncer de pulmão com tomografia computadorizada de baixa dose na realidade europeia. Participaram 7557 pacientes, na primeira etapa do rastreamento com TCBD, 1,6% foram considerados como rastreamento e 19,2% apresentaram nódulos com tamanho intermediário (classificados como indeterminados). A sensibilidade da primeira etapa de rastreamento foi de 94,6% e o valor preditivo negativo de 99,7%. A taxa de detecção de câncer de pulmão foi de 0.9%. Na segunda etapa do rastreamento, 1,8% tiveram resultados positivos e 54 casos foram diagnosticas com câncer de pulmão. A sensibilidade da segunda etapa foi de 96,4% e o o valor preditivo negativo de 99,9% [22].

Destaca-se que o estudo NELSON foi conduzido com algumas diferenças metodológicas importantes em relaçao ao estudo norte americano NLST[23]. As principais particularidades que devem ser consideradas são:

- Início do rastreio em idade mais precoce, 50 -74 anos (NLST 55-74 anos);
- O intervalo entre os rastreios vão aumentando (NLST anual);
- Baseado no volume dos nódulos (NLST considera o diâmetro do nódulo);
- O grupo controle não realizou exames de rastreio (NLST o grupo controle realizou radiografia de tórax).

Fleischner Society

As diretrizes preconizadas pela *Fleischner Society* orientam o manejo dos nódulos pulmonares diagnosticados incidentalmente em pacientes com mais de 35 anos, sem neoplasia primária conhecida e sem imunodeficência. As recomendações são baseadas principamente no tamanho do nódulo e nos fatores de risco do paciente e estão resumidas na Tabela 1[5].

Os Resultados no Brasil

A *United States Preventive Services Task Force* recomenda o rastreamento do câncer de pulmão desde 2013[24]. São oferecidos exame anual com TC de baixa dose ao indivíduos que possuem entre 55 a 80 anos, com pelo menos 30 maços-ano de carga tabagica e tabagistas atuais ou que pararam de fumar há menos de 15 anos. No entanto, no Brasil essa estratégia ainda está em andamento e os primeiro resultados de pesquisa na realidade local estão começando a ser publicados. Os primeiros dados foram publicados pelo estudo *First Brazilian Lung Cancer Screening Trial (BRELT1)*, estudo com 790 participantes, o qual seguiu critérios de inclusão semelhantes ao NLST, demonstrou um maior número de exame de rastreio positivo em comparação com os estudos publicados anteriormente. Em 312 (39,4%) participantes foram observados exames positivos de TC baixa dose, em comparação com os achados positivos no NLST (7191 de 26.722 casos) houve uma diferença significativa (p <0,001). Porém, o número de participantes que necessitaram de biópsia e que foram finalmente diagnosticados

Tabela 1. Recomendações Fleischner Society para o manejo de nódulos pulmonares incidentais em adultos

Nódulos sólidos			
Tamanho			
	menor que 6mm	6-8 mm	maior que 8 mm
Solitário			
Baixo risco	Não é necessário seguimento.	TC em 6-12 meses. Após, considerar TC com 18 - 24 meses.	TC em 3 meses ou PET/TC ou avaliação anatomopatológica.
Alto risco	Pode ser realizado TC com 12 meses.	TC em 6-12-18-24 meses.	TC em 3 meses ou PET/TC ou avaliação anatomopatológica.
Múltiplo			
Baixo risco	Não é necessário seguimento.	TC em 3-6 meses. Após, considerar TC com 18 - 24 meses.	TC em 3-6 meses. Após, considerar TC com 18 - 24 meses.
Alto risco	Pode ser realizado TC com 12 meses.	TC em 3-6-18-24 meses.	TC em 3-6-18-24 meses.
Nódulos não sólidos			
Tamanho			
	menor que 6 mm	6 mm ou mais	
Solitário			
Vidro fosco	Não é necessário seguimento.	TC em 6 -12 meses. Se persistir, TC a cada 2 anos por 5 anos.	
Misto	Não é necessário seguimento.	TC em 3- 6 meses. Se estável e componente sólido menor que 6 mm, TC anual por 5 anos.	
Múltiplo			
	TC em 3 - 6 meses. Se estável, considerar TC com 2 e 4 anos.	TC em 3 - 6 meses. Manejo subsequente baseado no nódulo mais suspeito.	

com câncer não mostrou diferença significativa em relação aos outros relatos, sendo que o câncer de pulmão não-pequenas células foi diagnosticado em 10 pacientes (prevalência de 1,3%)[25]. Dados preliminares do estudo que está sendo conduzido no *AC Camargo Cancer Center* indicam resultados similares ao estudo BRELT1. Foram avaliados até então 412 pacientes, sendo que 94 (22,7%) apresentaram achados provavelmente benignos (*Lung*-RADS categoria 3) e 20 (4,9%) tiverem achados suspeitos (Categoria *Lung*-RADS 4A, 4B e 4x). Ainda, neopalsia de pulmão foi diagnosticada em 3 casos (0,7%). Dessa forma, apesar do pouco número de estudos publi-

cados analisando o rastreamento na população brasileira, parece haver uma tendência a um maior número de rastreamentos positivos, porém com o número de diagnóstico histológico de neoplasia pulmonar semelhante. Sugere-se como fator associado a essa diferença dos estudos brasileiros em comparação com o norte-americo e o europeu a alta prevalênca de doença granulomatosa no Brasil, especialmente tuberculose. Dessa forma, o rastreamento na população brasileira poderá implicar em maiores taxas de exames falsos-postivos o que consequentemente implica em investigações diagnósticas desnecessárias. A maioria dos resultados falsos-positivos são resolvidos com tomografia computadorizada regular, porém, outros levam a testes diagnósticos invasivos como biópsias ou mesmo intervenção cirúrgica. Ainda não temos dados de mortalidade câncer específica em nosso meio até que se tenha maior tempo de seguimento dos casos incluídos no programa de rastreamento.

Lung-Rads

O *Lung-RADS* é um sistema relatório estruturado com objetivo principal de orientar as decisões baseadas no resultado do exame. Padroniza as indicações do rastreamento, o acompanhamento e o manejo dos achados. De forma geral, o *Lung-RADS* dividide os achados da TC de baixa dose em categorias, usando o tamanho e aspecto dos nódulos como descritores principais para determinar os achados que podem representar câncer de pulmão e requerem que maiores investigações sejam realizadas para o diagnóstico. Destaca-se como principais vantegens de um sistema de relatório estruturado: uniformização dos achados, maior facilidade na comparação com os exames prévios, permite a criação de um banco de dados, faz uma triagem das categorias de risco e identifica os pacientes com achados suspeitos que requerem cuidado multidisciplinar[21,26].

Recomenda-se que o laudo estruturado de TCBD para rastreamento do câncer de pulmão contenha os seguintes tópicos:

- Técnica do exame.
- Data de comparação.
- Descrição dos achados.
- Impressão.
- Categoria *Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS)*.
- Recomendação de manejo específica.

Na descrição dos achados deverá fornecer as seguintes características de cada nódulo: localização (lobo e segmento pulmonar), tamanho (mensurado na janela de pulmão), atenuação (tecido mole, calcificação e gordura), morfologia (sólido, não sólido, misto) e margens (regulares, lobuladas, espiculadas). Na determinação da categoria *Lung-RADS* deve ser seguida duas etapas:

1) Classificar os nódulos nas categorias de 0-4, de acordo com o tamanho e morfologia.
2) Avaliação de outros achados usando os modificadores X, C e S.

Categoria 0 indica que a informação está incompleta, ou devido a técnica inadequada ou porque está aguardando exames anteriores para comparação.

Categoria 1 é usada para estudos sem nódulos ou com nódulos definitivamente benignos (gordura o calcificações benignas).

Categoria 2 é usada para nódulos com aparência ou comportamento benigno, por exemplo nódulos sólidos com diâmetro menor que 6 mm e não sólidos medindo até 20 mm.

Categoria 3 indica que o nódulo é provavelmente benigno, requerindo controle com TCBD em 6 meses.

Categoria 4 indica um nódulo suspeito de malignidade, sendo subdividida

em 4A quando há um risco de malignidade de 5-15% e 4B quando o risco é superior a 15%.

O modificador X significa que há um achado suspeito adicional, como por exemplo margens espiculadas ou linfonodos com tamanho aumentado. Assim, a categoria 4X significa risco de malignidade superior a 15%.

O modificador C indica que o pa-

Tabela 2. LungRADS: Classificação dos nódulos pulmonares no rastreamento do câncer de pulmão

Classificação	***Descrição***	***Categoria***	***Recomendação***	***Probabilidade de malignidade***
Incompleta		0	TCBD adicional ou tomografia prévia para comparar é necessário	n/a
Negativo	Ausência de nódulos ou nódulos com aspecto completamente benigno	1	Seguimento com exame anual de TCBD	< 1%
Comportamento ou aparência benigna	Nódulos com probabilidade muito baixa de se tornar câncer devido ao tamanho ou ausência de crescimento	2	Seguimento com exame anual de TCBD	< 1%
Provavelmente benigno	Achados provavelmente benignos, seguimento em menor prazo, inclui nódulo com baixa probabilidade de se tornar câncer	3	TCBD em 6 meses	1-2%
Suspeito	Achados que precisam de testes adicionais ou biópsia	4A	TCBD em 3 meses; PET deve ser usado se a parte sólida do nódulo tiver 8 mm ou mais.	5 - 15%
		4B	TC com ou sem contraste, PET-TC ou biópsia a depender da probabilidade de malignidade e outras morbidades	> 15%
Outro		S		
Julgar caso a caso	n/a			
Câncer de pulmão prévio		C		_____

ciente já teve câncer de pulmão e pode ser adicionado a qualquer categoria.

O modificador S indica que há achados potencialmente importantes não associados ao câncer de pulmão, sendo que pode ser adicionado a qualquer categoria.

No seguimento é considerado crescimento o nódulo que aumenta mais que 1,5 mm [27].

A tabela 2 resume os achados, risco de malignidade e conduta de cada categoria.

Recomendações para o Rastreamento do Câncer de Pulmão

Considerando as controvérsias, questionamentos e dúvidas sobre o papel do rastreamento para cancer de pulmão, a maioria das sociedades médicas recomenda que a tomografia de baixa dose seja indicada para o rastreamento do câncer de pulmão nas seguintes situações:

- Idade acima de 55 anos. Limite superior de idade até 75 ou 80 anos.
- Tabagista atual, com carga tabágica acima de 30 maços-anos.
- Ex-tabagista que tenha cessado há menos de 15 anos, com carga tabágica acima de 30 maços-anos.

Limitações e Cuidados com o Rastreamento com TC Baixa Dose

- Os potenciais danos do rastreio por TC incluem a exposição à radiação e aos resultados falsos-positivos que criam a necessidade de testes adicionais, além de ser uma causa importante de ansiedade para os pacientes submetidos ao rastreamento. Os procedimentos diagnósticos gerados pelos resultados falsos-positivos geralmente são invasivos (broncoscopia, biopsia guiada por TC ou mesmo cirurgias) com riscos de complicações e mesmo de mortalidade[28]. Desta forma, a orientação adequada do indivíduo submetido ao rastreamento do câncer de pulmão e a interpretação criteriosa dos resultados da tomografia são de fundamental importância para a eficácia do programa de rastreamento.

A frequência e a duração mais eficazes do rastreio do câncer de pulmão são desconhecidas [28].

- O custo e a disponibilidade do exame de rastreamento também podem ter um caráter de limitação para a realização do exame.

Referências Bibliográficas

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359-86.
2. Instituto Nacional de Câncer - INCA [homepage na Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. Estimativa/2016. Incidência de Câncer no Brasil. Disponível na internet: http://wwwincagovbr/estimativa/2016/indexasp?ID=7.
3. Steliga MA, Dresler CM. Epidemiology of lung cancer: smoking, secondhand smoke, and genetics. Surg Oncol Clin N Am. 2011;20(4):605-18.
4. Barros JA, Valladares G, Faria AR, Fugita EM, Ruiz AP, Vianna AG, et al. Early diagnosis of lung cancer: the great challenge. Epidemiological variables, clinical variables, staging and treatment. J Bras Pneumol. 2006;32(3):221-7.
5. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung AN, Mayo JR, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. Radiology. 2017:161659.
6. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest. 2003;123(1 Suppl):21S-49S.
7. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69-90.
8. Burns DM. Primary prevention, smoking, and smoking cessation: implications for future trends in lung cancer prevention. Cancer. 2000;89(11 Suppl):2506-9.
9. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011;365(5):395-409.
10. Gadgeel SM, Ramalingam S, Cummings G, Kraut MJ, Wozniak AJ, Gaspar LE, et al. Lung can-

cer in patients < 50 years of age: the experience of an academic multidisciplinary program. Chest. 1999;115(5):1232-6.
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017;67(1):7-30.
12.Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, Pike MC, Kolonel LN, Henderson BE, et al. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. N Engl J Med. 2006;354(4):333-42.
13. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. Lancet. 2011;377(9760):139-46.
14. Field RW, Steck DJ, Smith BJ, Brus CP, Fisher EL, Neuberger JS, et al. Residential radon gas exposure and lung cancer: the Iowa Radon Lung Cancer Study. Am J Epidemiol. 2000;151(11):1091-102.
15. Gottlieb LS, Husen LA. Lung cancer among Navajo uranium miners. Chest. 1982;81(4):449-52.
16. Lee PN. Relation between exposure to asbestos and smoking jointly and the risk of lung cancer. Occup Environ Med. 2001;58(3):145-53.
17 .van Klaveren RJ. Lung cancer screening. Eur J Cancer. 2011;47 Suppl 3:S147-55.
18. Ali MU, Miller J, Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Kenny M, Sherifali D, et al. Screening for lung cancer: A systematic review and meta-analysis Preventive Medicine2016. p. 301–14
19. Naidich DP, Marshall CH, Gribbin C, Arams RS, McCauley DI. Low-dose CT of the lungs: preliminary observations. Radiology. 1990;175(3):729-31.
20. Kazerooni EA, Armstrong MR, Amorosa JK, Hernandez D, Liebscher LA, Nath H, et al. ACR CT Accreditation Program and the Lung Cancer Screening Program Designation. J Am Coll Radiol. 2016;13(2 Suppl):R30-4.
21 .Kazerooni EA, Austin JH, Black WC, Dyer DS, Hazelton TR, Leung AN, et al. ACR-STR practice parameter for the performance and reporting of lung cancer screening thoracic computed tomography (CT): 2014 (Resolution 4). J Thorac Imaging. 2014;29(5):310-6.
22 .Oudkerk M, Heuvelmans MA. Screening for lung cancer by imaging: the Nelson study. JBR-BTR. 2013;96(3):163-6.
23. Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, Heuvelmans M, Scholten E, Walter J, et al. Risk stratification based on screening history: the NELSON lung cancer screening study. Thorax. 2017.
24. Moyer VA, Force USPST. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2014;160(5):330-8.
25. dos Santos RS, Franceschini JP, Chate RC, Ghefter MC, Kay F, Trajano AL, et al. Do Current Lung Cancer Screening Guidelines Apply for Populations With High Prevalence of Granulomatous Disease? Results From the First Brazilian Lung Cancer Screening Trial (BRELT1). Ann Thorac Surg. 2016;101(2):481-6; discussion 7-8.
26. Fintelmann FJ, Bernheim A, Digumarthy SR, Lennes IT, Kalra MK, Gilman MD, et al. The 10 Pillars of Lung Cancer Screening: Rationale and Logistics of a Lung Cancer Screening Program. Radiographics. 2015;35(7):1893-908.
27. Ruchalski KL, Brown K. Lung Cancer Screening Update. J Thorac Imaging. 2016;31(4):190-200.
28. Boiselle PM, Lynm C, Livingston EH. JAMA patient page. Lung cancer screening. JAMA. 2013;309(18):1948.

Seção IV
Outras Neoplasias

10 Câncer Gástrico

11 Câncer do Fígado

12 Câncer de Ovário
12.1 Rastreamento do Câncer de Ovário para a População em Geral
12.2 Rastreamento do Câncer de Ovário para a População de Alto Risco

Capítulo 10

Câncer Gástrico

Capítulo 10

10. Rastreamento do Câncer Gástrico

Durval R. Wohnrath

Raphael L.C. Araujo

Introdução

O câncer do estômago continua sendo um grande problema de saúde em todo mundo, apesar dos relatos de diminuição de incidência[1,2]. Trata-se do sexto tumor mais incidente no mundo com aproximadamente 951.594 casos novos por ano e da terceira causa de morte por câncer (723.073 mortes/ano) em 2012, de acordo com o banco de dados da Organização Mundial da Saúde Globocan[3]. A sua incidência varia de acordo com a localização geográfica, sendo maior na Ásia Oriental (Coréia, Japão e China), na Europa Oriental e na América do Sul e as menores taxas verificadas na América do Norte[2]. No Brasil, segundo a estimava de câncer do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para 2016, foram estimados 12.920 casos novos de câncer de estômago em homens e 7.600 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 13,04 casos novos a cada 100 mil homens e 7,37 para cada 100 mil mulheres [3].

Dados Relevantes Obtidos no Hospital de Câncer de Barretos

De acordo com o Registro Hospitalar no ano de 2015, o câncer do estômago foi o quarto tumor mais frequente entre os homens, com 295 casos novos, precedido pelos tumores da próstata, colorretal e pulmão. Nas mulheres foi o quinto tumor mais frequente, precedido pelos tumores da mama, colorretal, tireóide e colo do útero.

O número de casos novos de câncer gástrico no Hospital de Câncer de Barretos tem aumentado exponencialmente desde 1994, contabilizando em 2015, 539 casos novos (incluindo 87 casos da transição esofagogástrica - TEG).

Numa análise retrospectiva de 613 pacientes portadores de adenocarcinoma gástrico submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa, seguido ou não de radio e ou quimioterapia adjuvantes, no Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo Alto, a análise histopatoló-

gica da peça cirúrgica classificou 83 casos (13,5%) como tumor precoce e 530 casos (86,5%) como tumor avançado. A sobrevida específica desses pacientes com tumor precoce foi de 85,3% e 81,7% em 5 e 10 anos, e dos avançados 53,9% e 26,3% em 5 e 10 anos, respectivamente.

Considerações Gerais.

Em muitos países a detecção do tumor do estômago é feita quando o tumor já invadiu a camada muscular própria, ou além dela. Estes tumores são denominados "avançados" e o prognóstico é ruim, mesmo após tratamento multimodal (cirurgia, radio e quimioterapia). A taxa de sobrevida em 5 anos para os tumores gástricos avançados é de 20% [4]. Por outro lado, denomina-se "tumor precoce", o tumor que invade a mucosa ou a mucosa e a submucosa, independentemente do comprometimento linfonodal[5]. Estes tumores quando tratados com gastrectomia e linfadenectomia com intenção curativa, obtém-se taxas excelentes de sobrevida, atingindo mais de 90% (98,6% e 94,8% [6] e 94,6% e 94,6% [7], em 5 e 10 anos, respectivamente). Diante destas observações, podemos ressaltar a grande importância da detecção precoce do câncer gástrico como fator determinante de sobrevida. A figura 1 ilustra corte histológico no qual podemos observar a distinção entre tumor precoce e avançado e nas figuras 2 e 3 os aspectos macroscópicos de peças cirúrgicas de pacientes submetidos a gastrectomia.

Figura 1. Conceitos de Câncer Gástrico Precoce e Avançado: Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRSGC) [5]. Corte histológico da parede do estômago, coloração H&E, 57 x. Adaptado de Atlas de Histologia Di Fiore. Ed. Guanabara Koogan S. A., Rio de Janeiro, 1967

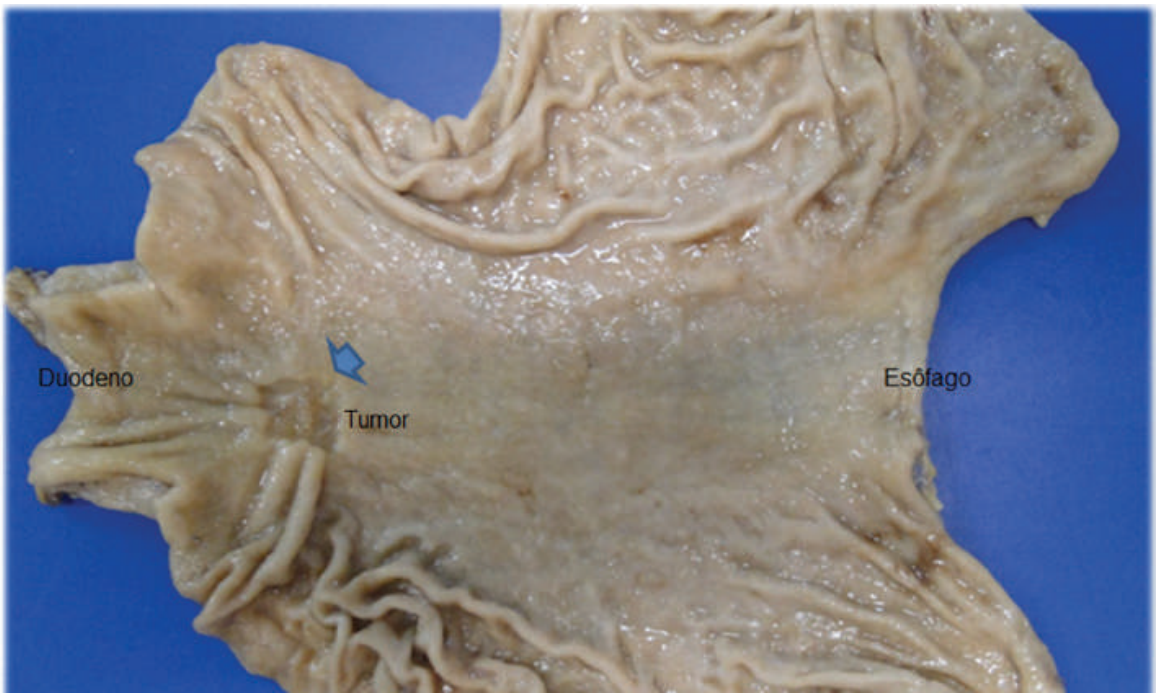


Figura 2. Peça cirúrgica de gastrectomia total. Observamos imagem de câncer gástrico precoce tipo 0 III, escavado [5]. AP – adenocarcinoma pouco diferenciado, células em anel de sinete, difuso de Lauren, 2 cm de diâmetro, 0/30 linfonodos removidos, infiltração da camada muscular, T1aN0M0 - pEC IA (TNM 7ª Ed.). Status – vivo, sobrevida atual 6 anos. Material próprio.

Figura 3. Peça cirúrgica de gastrectomia total. Observamos imagem de câncer gástrico avançado tipo 3[5] . Borrmann III. AP – adenocarcinoma moderadamente diferenciado, intestinal de Lauren, 5 cm de diâmetro, 0/27 linfonodos removidos, infiltração em profundidade até serosa, pT4aN0M0 pEC IIB (TNM 7ª Ed.) Status – morto, sobrevida 4 ½ anos. Material próprio.

Os sintomas do câncer gástrico são vagos e inespecíficos e não se manifestam até estágios avançados da doença [8]. Muitas vezes são mascarados pela automedicação, postergando o diagnóstico. Rastreamento e detecção precoce desempenham papel fundamental na redução da mortalidade devida ao câncer gástrico[9]. O câncer gástrico precoce normalmente é pequeno e assintomático, sendo a alta mortalidade atribuída geralmente ao câncer avançado, motivo pelo qual é fundamental a detecção precoce a fim de reduzir a mortalidade [9].

Rastreamento do Câncer Gástrico na Ásia

Somente em alguns países da Ásia, como no Japão e de forma limitada na Coréia do Sul[10], a detecção precoce do câncer gástrico é possível devido ao rastreamento em massa. Nos demais países, o câncer gástrico continua sendo grande desafio de saúde pública.

No Japão, por exemplo, onde se verificam as mais altas taxas de incidência de câncer gástrico do mundo, o programa de rastreamento para o mesmo se iniciou em 1960 como um serviço público, comunitário ou em locais de trabalho, detectando milhares de câncer gástrico anualmente. Estudos retrospectivos revelaram uma expressiva redução nas taxas de mortalidade do câncer gástrico. Em pacientes acima de 50 anos, esta redução chegou a 60% nos indivíduos rastreados em massa pelo menos uma vez nos últimos 5 anos[8].

De forma semelhante, na Coréia do Sul o câncer do estômago é líder de incidência e responsável pela segunda causa mais comum de morte após o câncer do pulmão[11]. O rastreamento em massa na Coréia do Sul foi iniciado em 2002, sob a iniciativa do Ministério da Saúde e Bem-Estar. O programa de rastreamento ainda carece de ser avaliado por estudo controlado e randomizado[9].

Em Taiwan, o programa de rastreamento é limitado a uma população de risco[9]. Por outro lado, na China e em Singapura, onde o câncer do estômago é o segundo e o quinto mais comuns, respectivamente, não há programa nacional de rastreamento, e a detecção precoce dos tumores depende de exames oportunistas[9].

Rastreamento do Câncer Gástrico no Chile

O câncer gástrico é a primeira causa de morte por neoplasia maligna no Chile, cuja taxa de mortalidade permanece estável desde a década de 80, correspondendo a 19 a 20 casos por 100.000 habitantes[12], embora em regiões de alto risco, como na província de Valdivia, no Sul do Chile, esta taxa é de 29,2 por 100.000 habitantes[13]. É o câncer mais frequente no homem e o segundo na mulher [14].

Calvo e col.(2001)[15] estudaram população de risco para câncer gástrico, sintomáticos, maiores de 40 anos, realizando 4.145 procedimentos endoscópicos, detectando-se 52 tumores gástricos (1,2% de cânceres em relação ao total de endoscopias). O rendimento foi muito mais alto no grupo de homens com 40 anos ou mais (4,5%). A taxa de tumores precoces foi de 20%, Os autores concluíram que a detecção precoce do câncer gástrico é alta quando se focaliza e prioriza população sintomática e especialmente em homens acima de 40 anos.

Baseado nos dados acima relatados[15], a Associação Chilena de Endoscopia Digestiva (ACHED)[16], sugere um programa de detecção e seguimento de lesões pré-malignas gástricas com o objetivo de melhorar o prognóstico do câncer gástrico no Chile.

Estas são as Recomendações da ACHED:

1. Sugere-se detectar e erradicar a bactéria H. pylori em todos os pacientes submetidos a endoscopia digestiva alta. Isto oferece possibilidade de melhora sintomática e tende a reduzir a progressão para atrofia gástrica (AG) e metaplasia intestinal (MI) e risco futuro de câncer gástrico (CG)(Evidência I;Recomendação A).
2. Sugere-se pesquisar AG, MI ou displasia em todos os pacientes sintomáticos com mais de 40 anos ou qualquer idade com uma história familiar de CG. (Evidência II; Recomendação B).
3. O diagnóstico de lesões pré-malignas requer histologia. O protocolo de Sydney é recomendado. As biópsias devem ser enviados em dois frascos separados (antro e corpo) (Evidência II; Recomendação B).
4. Identificação das lesões focais pode ser realizada com endoscopia de alta resolução e luz branca. Sua caracterização melhora com magnifigação óptica e cromoendoscopia. (Evidência II; Recomendação B).

Quando Iniciar o Rastreamento

Segundo os guidelines Asiáticos, a idade ideal para o início do rastreamento para o câncer gástrico é entre 40 e 45 anos. Em regiões de alto risco, como Japão e Coréia do Sul, recomenda-se iniciar após os 40 anos. Entretanto, o ponto de corte adequado para idade depende da incidência do país em questão[9].

Quem Rastrear

O rastreamento entre os homens é mais relevante do que nas mulheres devido à maior incidência do câncer gástrico naqueles. Parece não haver dados que comprovem vantagens no rastreamento dos indivíduos portadores da bactéria H. pylori em relação aos não portadores. Parentes de pacientes com câncer gástrico difuso hereditário (HDGC) devem ser encaminhados para centro oncológico especializado porque displasia e câncer gástrico precoce podem não ser detectados pela endoscopia convencional[9]. Abordaremos este assunto, com mais detalhes, nos Fatores de Risco Para o Câncer Gástrico.

Como Fazer o Rastreamento

1. Teste Sérico do Pepsinogênio.

A única enzima digestiva presente no estômago normal é a pepsina, responsável pela digestão das proteínas. O pepsinogênio é o precursor da pepsina e compõem um grupo heterogêneo de proteínas[17]. Existem dois tipos de pepsinogênio sérico: PGI e PGII. A concentração séria do tipo I diminui com a perda das glândulas fúndicas da mucosa enquanto que a do tipo II permanece constante. Assim sendo, a baixa concentração sérica do tipo I ou a baixa relação entre tipo I/tipo II, ou ambos, são bons indicadores de gastrite atrófica, considerada como lesão gástrica pré-neoplásica[9].

Pepsinogênios estão presentes no soro e são considerados excelentes marcadores de gastrite atrófica. Valores abaixo de 20ng/ml estão relacionados com extensa gastrite atrófica[18].

O pepsinogênio sérico foi introduzido no rastreamento do câncer gástrico por *Miki K. e col.* em 1989, com a finalidade de identificar indivíduos com gastrites atróficas extensas[18]. A medição sérica do pepsinogênio é um teste popular de triagem não-invasiva para o rastreamento do câncer gástrico na Ásia, particularmente no Japão [9] , onde tem sido demonstrado que a taxa de detecção por este método é

superior e de melhor custo-benefício em comparação com o rastreamento em massa com a radiografia convencional com bário [19].

Indivíduos com testes de pepsinogênio séricos positivos para gastrite atrófica extensa, por exemplo, concentração de pepsinogênio I ≤ 70 ng / ml e relação de pepsinogênio I/II ≤ 3, serão submetidos a exame endoscópico para avaliar presença ou não de câncer de estômago[19]. Além disso, a sorologia positiva para a bactéria H. pylori associada à mensuração da concentração do pepsinogênio constitui um bom preditor para o desenvolvimento do câncer gástrico[20].

2. Gastrina 17

A gastrina 17 tem sido proposta para a identificação de indivíduos com atrofia gástrica e sua concentração sérica depende da acidez intragástrica e da quantidade de células G do antro. Assim sendo, a concentração da gastrina sérica 17 é baixa em pessoas com produção alta de ácido ou com gastrite atrófica antral. A gastrina 17 baixa associada à concentração sérica do pepsinogênio, pode diagnosticar gastrite atrófica limitada ao antro; por outro lado, se a concentração da gastrina sérica for alta, deduz-se que a gastrite atrófica localiza-se no corpo somente[21-23].

A dosagem do pepsinogênio sérico associado à da gastrina sérica são considerados bons marcadores séricos na detecção de grupos de alto risco para câncer gástrico e devem ser selecionados para estudos endoscópicos[24,25].

3. Estudo Baritado

No rastreamento em massa para o câncer gástrico no Japão, a radiologia com duplo contraste com bário é tradicionalmente o primeiro passo no rastreamento. Doze por cento dos indivíduos rastreados são suspeitos para câncer do estômago, sendo investigados por radiologia de alta definição de qualidade com bário usando fotofluorografia ou com endoscopia. O custo é relativamente baixo. Aproximadamente 80% dos indivíduos rastreados no Japão usam radiologia com duplo contraste e os demais com radiologia de alta definição com bário. Menos de 1% usam endoscopia[8]. A sensibilidade da radiologia com bário é 39% para o câncer gástrico precoce e de 92% para o avançado[8].

4. Endoscopia

Técnica muito usada para rastreamento do câncer gástrico devido a alta taxa de detecção, particularmente de lesões planas, superficiais e não ulceradas, que o exame com bário não consegue detectar[9].

A detecção do câncer gástrico por endoscopia foi 2,7 a 4,6 vezes maior do que exames com bário ou fotofluoroscopia[26]. O rastreamento endoscópico em massa é um método promissor e pode ser efetivamente aplicado se um número suficiente de endoscopistas especializados estiver disponível [26].

Fatores de Risco para o Câncer Gástrico.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer gástrico são:

1. Infecção pela bactéria Helicobacter pylori.
2. Lesões pré-cancerosas gástricas.
3. Fatores relacionados à dieta.
4. Tabagismo e álcool.
5. Obesidade.
6. História familiar de câncer gástrico.

1. Infecção pela Bactéria Helicobacter Pylori

Desde a descoberta do Helicobacter pylori (H. pylori) na década de 1980, vários estudos epidemiológicos tem relacionado esta bactéria como agente causal de algumas doenças inflamatórias e neoplásicas do estômago. Infecção pelo H. pylori tem sido associado à gastrite crônica atrófica, sabidamente conhecida como precursora inflamatória do adenocarcinoma gástrico[27]. Vários estudos clínicos e epidemiológicos comprovam a associação causal entre infecção pelo H. pylori e câncer gástrico. O câncer gástrico se desenvolve em aproximadamente 1% dos indivíduos infectados pelo H. pylori [28].

Por outro lado, mais de 90% dos pacientes com câncer gástrico tem ou tiveram infecção pelo H. pylori [29,30]. Em 1994 a Agência Internacional de Pesquisa para o Câncer (*International Agency for Research on Cancer – IARC*), incluiu a bactéria H. pylori no grupo I de carcinógenos humanos para o câncer gástrico[26]. Neste grupo também consta o cigarro, que por sua vez encontra-se relacionado ao câncer do pulmão.

Estudos epidemiológicos realizados na Ásia têm demonstrado risco aumentado em duas vezes para o desenvolvimento do câncer gástrico quando constatado a presença da bactéria H. pylori [9]. Na China, Yang L. [32] refere que a prevalência da infecção pelo H. pylori, relacionado às condições socioeconômicas, tem sido reduzida dramaticamente com a melhora dessas condições nas últimas décadas, especialmente nas áreas urbanas. As condições socioeconômicas referem-se a condições de tamanho e aglomeração familiar, acarretando em compartilhamento de camas, baixo nível educacional, mau saneamento e lavagem de mãos pouco freqüentes antes das refeições.

Acredita-se que a bactéria H. pylori não seja a única responsável pelo desenvolvimento do câncer gástrico e sim uma coadjuvante produzindo um ambiente propício para a carcinogênese gástrica [33,34]. A diminuição da produção de ácido gástrico pode ocorrer como conseqüência da gastrite por H. pylori ou pode ser iatrogenicamente induzida por cirurgia gástrica ou pela administração de terapia supressora de ácido.

Existem evidências de que o consumo de alimentos salgados e compostos n-nitrosos associados à baixa ingesta de frutas e vegetais frescos aumentam o risco de câncer gástrico. A bactéria H. pylori causaria gastrite, que por sua vez favoreceria o crescimento de bactérias que participariam da formação de compostos N-nitrosos, estes carcinogênicos[33]. Por outro lado, a infecção pelo H. pylori inibiria a secreção gástrica de ácido ascórbico, um importante eliminador de compostos N-nitrosos e radicais livres de oxigênio[35].

No modelo de carcinogênese gástrica de Pelayo Correa, a infecção pelo H. pylori desencadeia a seguinte seqüência de lesões gástricas: gastrite crônica, gastrite atrófica, metaplasia intestinal, displasia e finalmente adenocarcinoma gástrico[36].

2. Lesões Pré-Cancerosas Gástricas

2.1. Gastrite Atrófica

A gastrite atrófica é um dos fatores de risco bem definidos no processo da carcinogênese[17]. Evidências patológicas e epidemiológicas sugerem que a gastrite atrófica, junto com a metaplasia intestinal, é um precursor do câncer gástrico. A gastrite atrófica é altamente prevalente em regiões do mundo onde a taxa de câncer gástrico é alta e estudos de seguimento mostram que a quase maioria dos cânceres gástricos ocorrem em

pacientes portadores de gastrite atrófica[8].

Os pacientes que foram diagnosticados com gastrite atrófica grave apresentaram risco significativamente maior de câncer gástrico do que aqueles que foram diagnosticados com pouca ou nenhuma gastrite atrófica (5.76 vezes, calculada com ajustes para idade, sexo e período de acompanhamento)[37].

2.2. Metaplasia Intestinal Gástrica

Define-se metaplasia intestinal gástrica com a substituição do epitélio glandular gástrico pelo epitélio intestinal [38]. O foco inicial da metaplasia intestinal surge na junção do antro com o corpo, freqüentemente na incisura angularis [39].

A distinção entre metaplasia intestinal completa e incompleta é baseada na morfologia observada em cortes corados pela hematoxilina e eosina (H&E), classificando-a em dois tipos:[40]

A) Metaplasia completa é diagnosticada quando o epitélio se assemelha ao fenótipo do intestino delgado, com enterócitos eosinofílicos exibindo uma borda de escova bem definida (representando microvilosidades absorventes) e células em cálice bem formadas. Células Paneth também podem estar presentes.

B) A metaplasia incompleta se assemelha a um fenótipo do epitélio colônico com múltiplas gotículas irregulares de mucina de tamanho variável no citoplasma e ausência de borda de escova.

O risco de desenvolver câncer gástrico em pacientes com metaplasia intestinal incompleta é significativamente maior quando comparado com a metaplasia completa. A sub-tipagem da metaplasia intestinal é um método útil para a identificação de pacientes de alto risco que exigem uma vigilância mais intensa [41]. A figura 4 ilustra a estratégia proposta para pacientes de alto risco para câncer gástrico na Coréia do Sul.

3. Tabagismo e Àlcool

Existem evidências na literatura que o tabagismo aumenta o risco de câncer do estômago, especialmente do estômago distal[9]. Sasazuki S. e colegas (2002), no Japão, avaliaram um total de 19.657 homens, com idade 40 e 59 anos, seguidos por 10 anos. O tabagismo foi associado com risco aumentado de câncer gástrico distal do tipo histológico diferenciado; comparando com o grupo que nunca fumou, a taxa de razão ajustada para o desenvolvimento do câncer gástrico para fumantes que abandonaram o vício no passado foi 2,0 (CI 95%1,1-3,7) e para os fumantes ativos 2,1 (CI 95% 1,2-3,6) [42].

Outros estudos, de revisão sistemática no Japão [43], e de caso-controle na Malásia[44], confirmam risco aumentado de câncer gástrico de fumantes atuais de 1,56 (CI 95% 1,36-1,8) e 2,5 (CI 1,2-5,2), respectivamente no Japão e Malásia, comparado com os indivíduos que nunca fumaram. No ocidente, Ye W. e cols (1999), em estudo caso-controle, na Suécia, concluíram que o tabagismo, mas não o uso oral do tabaco em forma de rapé, está positivamente associado ao risco de câncer gástrico [45].

As nitrosaminas específicas do tabaco e outros compostos nitrosos, mais outros carcinógenos contidos no tabaco, são deglutidos e podem assim estar envolvidos no processo de carcinogênese gástrica [46]. Sung N.Y. e cols (2007), na Coréia do Sul, investigaram o risco de câncer gástrico relacionado ao tabagismo e ao consumo de álcool num estudo de coorte de base populacional, com 669.570 homens coreanos, nos quais detectou-se 3.452 ca-

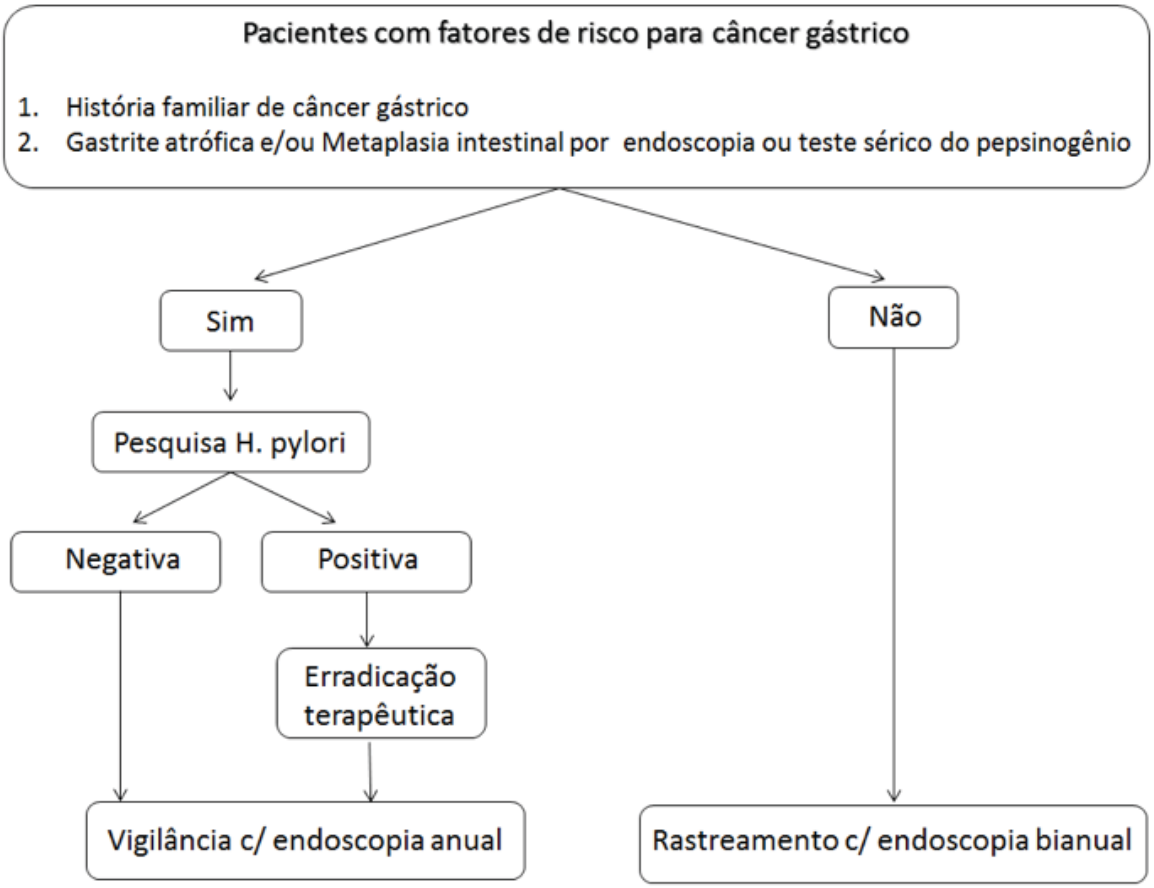


Figura 4. Estratégia proposta para pacientes de alto risco para câncer gástrico na Coréia do Sul. Extraído e traduzido de Yoon H and Kim N (2015) [55]

sos novos de câncer gástrico. Foi encontrada moderada associação entre tabagismo, cárdia e terço proximal do estômago – 2,2 (95% CI 1,4-3,5) e para o terço distal - 1,4 (95% CI 1,3-1,6). Referem também associação positiva com o consumo de álcool e a exposição combinada de altos níveis de tabaco e álcool aumentou ainda mais as estimativas de risco. A cárdia e os tumores gástricos do terço proximal estiveram mais fortemente relacionados ao tabagismo do que os tumores distais [47].

Achados semelhantes foram encontrados no ocidente, por Ye W. e cols (1999), na Suécia, num estudo caso-controle de base populacional, estudaram o papel do tabagismo, do álcool e do rapé na carcinogênese do câncer gástrico. Outro objetivo do trabalho foi estudar uma possível associação do tabagismo com a localização do câncer na cárdia e terço distal do estômago e também com os subtipos histológicos intestinal e difuso de Lauren. Os autores concluíram que os fumantes atuais tiveram um risco mais alto do que os que nunca fumaram. No entanto, não foi observado risco elevado para os ex-fumantes, nem para o consumo de bebidas alcoólicas e nem para os usuários de rapé. O estudo também não apoiou a hipótese da associação do tabagismo com local do tumor no estômago nem tampouco com os subtipos histológicos de Lauren [45].

Koizumi Y. e cols (2004), Japão, num estudo prospectivo de coorte de base populacional avaliaram o risco de câncer gástrico associado ao tabagismo. Os autores concluí-

ram que houve risco aumentado relacionado ao maior número de cigarros fumados por dia entre os atuais fumantes, e em relação ao tumor do antro gástrico mas não dos proximais, para ambos subtipos histológicos diferenciados e indiferenciados. Observaram ainda que o aumento significativo do risco para fumadores passados permaneceu por até 14 anos após a cessação [48].

4. Fatores Relacionados à Dieta

4.1. Fatores Protetores – Frutas e Vegetais

Num estudo prospectivo de base populacional com seguimento de 10 anos no Japão, Kobayashi M. e cols (2002), estudaram a associação entre o consumo de frutas e vegetais e o desenvolvimento de câncer gástrico. Os resultados sugerem que a ingesta de frutas e vegetais, mesmo em pequenas quantidades, estão associados a menor risco de câncer gástrico[49]. Este benefício atribuído às frutas e verduras, acredita-se, ser devido ao efeito anti-oxidante do ácido ascórbico, dos carotenóides e dos tocofenóis. Estudo de população chinesa com alta incidência de câncer gástrico e baixa ingesta de vitamina C na dieta confirma esta hipótese [50].

4.2. Fatores Agravantes - Sal e Alimentos Conservados em Sal

Países asiáticos de hábitos alimentares culturais de consumo excessivo de sal, como China, Japão e Coréia do Sul têm risco aumentado de câncer gástrico [9]. Shikata K. e cols (2006), num estudo prospectivo realizado no Japão, concluíram que a incidência de câncer gástrico foi significativamente maior entre os indivíduos cuja ingesta de sal na dieta foi igual ou maior a 10 g/dia, em comparação àqueles cuja ingesta foi menor que 10 g/dia [51].

O sal e os alimentos conservados no sal, tais como peixes, carnes e vegetais, estão relacionados com risco aumentado de câncer gastrico [52].

A ingestão de sal na dieta foi diretamente associada ao risco de câncer gástrico em estudos prospectivos de população, com risco progressivamente crescente relacionados aos níveis de consumo. Porém, o aumento absoluto do risco de câncer gástrico não foi alto, mesmo no grupo de alta ingesta de sal [53].

Dias-Neto M. e cols. (2010), num estudo de meta-análise, relataram associação não significativa entre a ingesta de sal e metaplasia intestinal[54]. Além disso, outros autores como Yoon H. & Kin N. (2015), defendem que a vigilância para o câncer gástrico em uma população de alto consumo de sal pode não ser necessário[54].

5. Obesidade

A obesidade é um fator de risco importante para o desenvolvimento do adenocarcinoma transição esofagogástrica (TEG)[56], através do refluxo gastro-esofágico que predispõe ao esôfago de Barrett, que é um precursor metaplásico do adenocarcinoma do esôfago distal e da TEG [57].

Num estudo americano prospectivo de coorte, os autores observaram tendências significativas nas taxas de mortalidade com índice de massa corporal crescente para todos os cânceres, inclusive para o de estômago [58].

6. História Familiar de Câncer Gástrico

Câncer Gástrico Difuso Hereditário

O câncer gástrico difuso hereditário (HDGC) é uma forma hereditária de câncer

gástrico do tipo difuso, caracterizado pela alta agressividade, diagnóstico em fases tardias da doença e mau prognóstico. Geneticamente, está relacionado a mutações no gene E-caderina herdadas em um padrão autossômico dominante [59]. O HDGC foi relatado pela primeira vez em 1998 por Guilford e cols, em famílias Maori da Nova Zelândia, nas quais observou-se mutações germinativas do gene CDH1[60]. Este gene está localizado no cromossoma humano 16q22.1, inclui 16 exons e codifica a E-caderina[61]. Esta por sua vez, é uma glicoproteína transmembrana que funciona como supressor tumoral. A sua desregulação causa o funcionamento aberrante das células epiteliais gástricas, contribuindo para o desenvolvimento do câncer [62]. A e-caderina também age como molécula de adesão entre células e com a membrana.

A mutação germinativa no gene CDH1, que codifica a e-caderina, tem sido responsabilizado pelo desenvolvimento precoce do câncer gástrico difuso, denominado câncer gástrico difuso hereditário[63].

A mutação do CDH1 também confere risco aumentado para o desenvolvimento dos cânceres de mama e de cólon – estima-se que 60% das mulheres com mutação do CDH1 desenvolverão câncer lobular da mama [64].

A grande maioria dos cânceres gástricos é esporádica, porém uma pequena parcela deles, em torno de 1 a 3%, surge como resultado de síndromes hereditárias de predisposição ao câncer [65]. Estas síndromes incluem: Li-Fraumeni, Lynch, Peutz-Jeghers, câncer de mama e ovário hereditários, entre outras [65].

Em 2000,o IGCLC (*International Gastric Cancer Linkage Consortium*) propôs os seguintes critérios para definir o HDGC [66]:

1. Dois ou mais casos de câncer gástrico do tipo difuso em parentes de primeiro ou segundo grau sendo um deles com menos de 50 anos de idade ou
2. Três ou mais casos de câncer gástrico do tipo difuso em parentes de primeiro ou segundo grau de qualquer idade.

Baseado na experiência da *British Columbia Cancer Agency Hereditary Diffuse Gastric Cancer Program* [67,68], modificou-se os critérios para seleção dos pacientes para o teste genético do HDCC (critérios expandidos):

1. Famílias com dois ou mais casos documentados de câncer gástrico em parentes de primeiro ou segundo grau, com pelo menos um caso de câncer gástrico difuso diagnosticado antes dos 50 anos de idade.
2. Famílias com múltiplos cânceres lobulares de mama com ou sem câncer gástrico difuso em parentes de primeiro ou segundo grau.
3. Indivíduos com câncer gástrico difuso diagnosticado antes dos 35 anos de idade em população de baixa incidência de câncer gástrico.
4. Critérios adicionais potenciais que necessitam de validação adicional em estudos clínicos incluem:

a) Três ou mais casos de câncer gástrico em parentes de primeiro ou segundo grau, diagnosticados em qualquer idade, sendo um ou mais deles um caso de câncer gástrico difuso.
b) Família com um ou mais casos de ambos câncer gástrico difuso e câncer de cólon com células em anel de sinete.
c) História pessoal, mas não familiar, de câncer gástrico difuso ou câncer lobular de mama.

Em 2015, o IGCLC[65] ampliou as diretrizes de consenso para o teste de mutação CDH1 para incluir:

1. Dois casos de câncer gástrico na família independentemente da idade, pelo menos um deles de câncer gástrico difu-

so confirmado.

2. Câncer gástrico difuso em um indivíduo com menos de 40 anos de idade.
3. Historia pessoal ou familiar (parentes de primeiro ou segundo grau) de câncer gástrico difuso e câncer lobular de mama, um deles diagnosticado com menos de 50 anos de idade.
4. Câncer de mama lobular bilateral ou historia familiar (parentes de primeiro ou segundo grau) de dois ou mais casos de câncer de mama lobular com menos de 50 anos de idade.
5. História pessoal ou familiar (parentes de primeiro ou segundo grau) de fenda labial ou de palato em paciente com câncer gástrico difuso.
6. Indivíduo com células em anel de sinete in situ e/ou espalhamento pagetoide de células em anel de sinete na biópsia gástrica.

A detecção precoce do HDGC em portadores de CDH1 mutado é muito limitado devido à falta de sintomatologia e de focos detectáveis de células tumorais em anel de sinete, inviabilizando a detecção endoscópica da doença[64]. Pacientes que apresentam câncer gástrico difuso amplamente invasivo, sintomático, têm prognóstico ruim com apenas 10% de doença potencialmente curável[69]. E se potencialmente curável, a taxa de sobrevida em 5 anos não excede 30% [70].

A gastrectomia profilática deve ser fortemente aconselhada nos portadores de uma mutação germinativa patogênica comprovada do CDH1[64]. A gastrectomia para estes pacientes elimina completamente o risco de câncer gástrico e conseqüentemente previne a morte devido ao câncer gástrico [65].

Shepard e cols (2016) referem que a idade média ao diagnóstico dos indivíduos portadores de câncer gástrico difuso hereditário é de 37 anos. Os dados sugerem que a vigilância endoscópica é ineficaz para os portadores de mutação do gene CDH1, aconselhando a realização de gastrectomia total profilática entre as idades de 18 e 40 anos, bloqueando assim as mutações germinativas que codificam a E-caderina [63].

Hebbard PC e cols. (2009) realizaram 23 gastrectomias totais profiláticas para pacientes com mutação do CDH1, encontrando-se na padronização patológica da peça cirúrgica 96% de carcinoma difuso com células em anel de sinete [71]. Entretanto, gastrectomia total profilática deve ser realizada em centros oncológicos com grande volume cirúrgico e baixas taxas de mortalidade perioperatória, os pacientes devem ter idades entre 18 e 40 anos e preencherem os critérios de HDGC[65].

Para os pacientes que recusam a cirurgia profilática ou apresentam comorbidades físicas ou psicológicas que contra-indiquem a cirurgia, foi concebido um protocolo abrangente de vigilância endoscópica [65]. Na figura 5 podemos observar o algoritmo para conduta no câncer gástrico difuso hereditário (HDGC).

Conclusões

O diagnóstico do câncer gástrico precoce, como demonstrado na literatura asiática[5,6] e em nossa própria experiência, quando tratado, oferece excelentes taxas de sobrevivência, o que justificaria a realização de programas de rastreamento em massa em populações de alto risco para o câncer gástrico. Porém, somente em alguns países da Ásia, como o Japão e a Coréia do Sul, a detecção precoce do câncer gástrico é possível [10], devido ao rastreamento em massa. No Japão, por exemplo, o programa de rastreamento foi responsável pela redução das taxas de mortalidade do câncer gástrico, em 5 anos, em 60% dos indivíduos acima dos 50 anos[8]. Por outro lado,

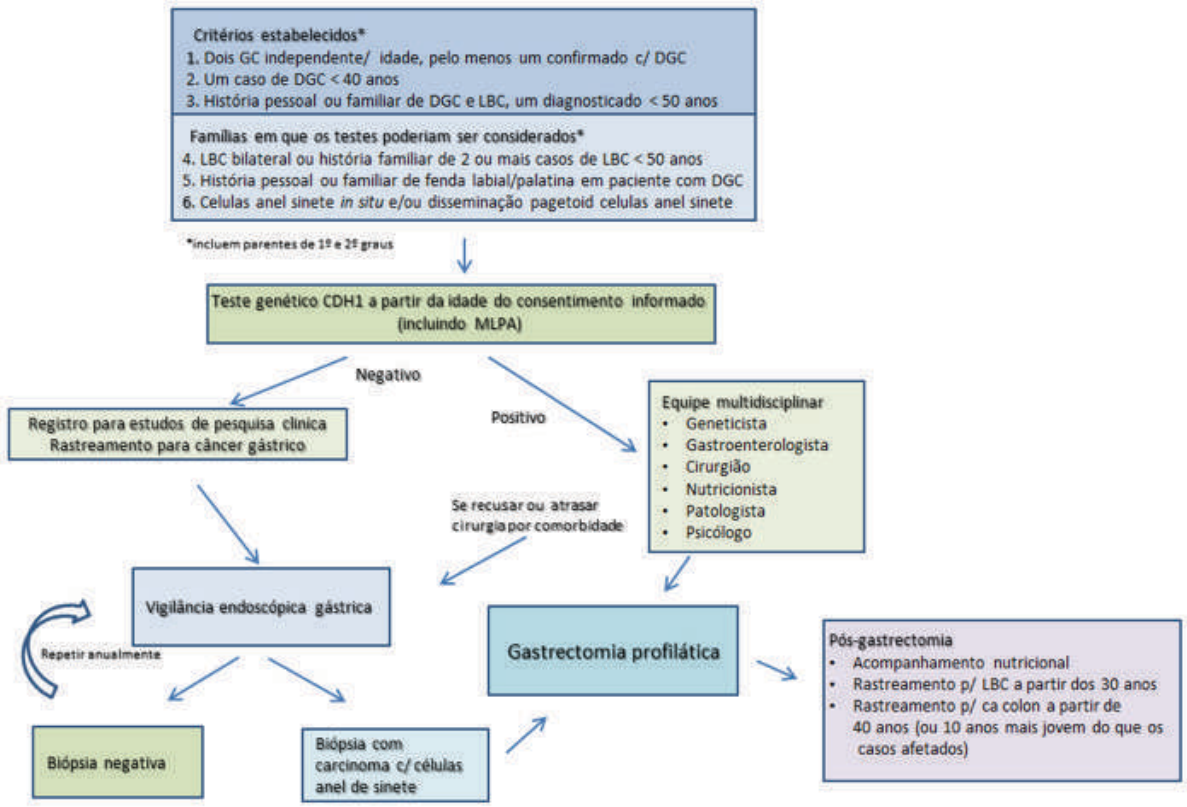


Figura 5. Algoritmo de conduta a partir de critérios clinicos de teste de câncer gástrico difuso hereditário (HDGC). Extraído e traduzido de van Post e cols (2015) [60]

em Taiwan, o programa de rastreamento é limitado à população de risco [9], e na China e em Singapura, não há programação nacional de rastreamento, e a detecção precoce dos tumores depende de exames de oportunidade [9].

No Chile, a detecção precoce do câncer gástrico é focado nas populações de risco e sintomáticos[15] e nos indivíduos com lesões pré-malignas (gastrite atrófica, metaplasia intestinal e displasia)[16].

Os principais fatores de risco para o câncer gástrico são: infecção pela bactéria H. Pylori, lesões gástricas pré-cancerosas (gastrite atrófica e metaplasia intestinal), fatores realicionados à dieta (protetores – frutas e vegetais frescos; agravantes – sal e alimentos conservados em sal), tabagismo e álcool, obesidade e história familiar de câncer gástrico.

O início do rastreamento do câncer gástrico deve se iniciar entre 40 e 45 anos e em regiões de risco após os 40 anos [9].O rastreamento entre os homens é mais relevante do que nas mulheres, devido à maior incidência do câncer gástrico nos homens [9] e parece não haver vantagens nos indivíduos portadores da bactéria H. pylori em relação aos não portadores [9], porém, indivíduos com fatores de risco para o câncer gástrico associados à presença da bactéria, recomenda-se a erradicação da mesma e vigilância com endoscopia anual [55].

Para os pacientes portadores de câncer gástrico difuso hereditário (HDGC), assim como para os parentes dos mesmos, existem Critérios e Guidelines bem definidos para a condução destes casos, confor-

me já descrito anteriormente na História Familiar do Câncer Gástrico [65].

Referências Bibliográficas

1. Hirayama T. Epidemiology of cancer of the stomach with special reference to its recent decrease in Japan. Cancer Res 35:3460-3,1975.
2. Kuo C-Y, Chao Y, Li C-P. Update on treatment of gastric cancer. J Chin Med Assoc, 2014.J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D.M. Parkin, D. Forman, F. Bray (2014). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International Journal of Cancer doi:10.1002/ijc.29210 PMID:25220842 Published online 9 October 2014.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2012.
4. Park YH and Kim Nayoung. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. J Cancer Prev. 2015;20:25-40.
5. Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese classification of gastric carcinoma, First English ed. Tokyo: Kanehara & Co., Ltd.; 1995.
6. Kikuchi S, Katada N, Sakuramoto S, Kobayashi N, Shimao H, Watanabe M, et al. Survival after surgical treatment of early gastric cancer: surgical techniques and long-term survival. Langenbecks Arch Surg 2004;389:69–74.
7. Kunisaki C, Akiyama H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Ono H, et al. Surgical outcomes for early gastric cancer in the upper third of the stomach. J Am Coll Surg 2005;200:15–9.
8. Ichinose M, Yahagi N, Oka M, et al. Screening for gastric cancer in Japan. From: Cancer Screening: A Practical Guide for Physicians. Edited by: K. Aziz and G.Y. Wu. Humana Press Inc., Totowa, NJ. 2002
9. Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. Lancet Oncol. 2008;9:279.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Gastric Cancer. Version I.2017. March 21, 2017.
11. Ministry of Health and Welfare of Korea. Central cancer registration statistics. Seoul, Korea: Ministry of Health and Welfare, 2002.
12. Serra I, Báez S, Serra J, Calvo A, Decinti E. Evolución epidemiológica reciente del cáncer gástrico en Chile y el mundo. Rev Chil Cir 1997; 49: 54-63.
13. Heise K, Bertran E, Andia ME, Ferreccio C. Incidence and survival of stomach cancer in a high-risk population of Chile. World J Gastroenterol 2009; 15 (15): 1854-62.
14. Serra I, Sharp A, Calvo A. Perspectivas del cáncer biliar y otros cánceres importantes en Chile. Cuad Med Soc 1988; 29: 126-33.
15. Calvo B, Alfonso, Pruyas A, Martha, Nilsen V, Eva, & Verdugo L, Patricia. Pesquisa poblacional de cáncer gástrico en pacientes sintomáticos digestivos, período 1996-2000. Revista médica de Chile 2001;7:749-755.
16. Rollán A, Pablo Cortés P, Calvo A et al. Diagnóstico precoz de cáncer gástrico. Propuesta de detección y seguimiento de lesiones premalignas gástricas: protocolo ACHED. Rev Med Chile 2014; 142: 1181-1192.
17. Correa, P. A human model of gastric carcinogenesis. Cancer Res. 1988;48:3554-3560.
18. Miki K, Ichinose M, Ishikawa KB, et al. Clinical application of serum pepsinogen I and II levels for mass screening to detect gastric cancer. Jpn J Cancer Res 1993;84:1086–90.
19. Miki K, Morita M, Sasajima M, et al. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. Am J Gastroenterol 2003; 98: 735–739.
20. Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining Helicobacter pylori antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. Gut 2005; 54: 764–768.
21. Sipponen P, Ranta P, Helske T, et al. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study. Scand J Gastroenterol 2002; 37: 785–91.
22. Sipponen P, Graham DY. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers. Scand J Gastroenterol 2007; 42: 2–10.
23. Vaananen H, Vauhkonen M, Helske T, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum level of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 885–91.
24. Varis K, Kekki M, Härkönen M, et al. Serum pepsinogen I and serum gastrin in the screening of atrophic pangastritis with high risk of gastric cancer. Scand J Gastroenterol Suppl. 1991;186:117-23.
25. Shiotani A, Iishi H, Uedo N, et al. Histologic and serum risk markers for noncardia early gastric cancer. Int J Cancer 2005; 115: 463–69.
26. Tashiro A, Sano M, Kinameri K, et al. Comparing mass screening techniques for gastric cancer in Japan. World J Gastroenterol 2006; 12: 4874–75.
27. Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, Owens DK. Modeling cost-eff ectiveness of Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. Lancet 1996; 348: 150–54.
28. de Vries AC, Kuipers EJ. Epidemiology of premalignant gastric lesions: implications for the development of screening and surveillance strategies. Helico-

bacter 2007;12 Suppl 2:22-31.
29. Kato S, Matsukura N, Tsukada K, et al. Helicobacter pylori infection-negative gastric cancer in Japanese hospital patients: incidence and pathological characteristics. Cancer Sci 2007;98:790-794.
30. Yoon H, Kim N, Lee HS, et al. Helicobacter pylori-negative gastric cancer in South Korea: incidence and clinicopathologic characteristics. Helicobacter 2011;16:382-388.
31. International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, Liver Flukes, and Helicobacter pylori. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1994: 177-240
32. Yang L. Incidence and mortality of gastric cancer in China. World J Gastroenterol 2006; 12: 17–20.
33. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterol 2006; 12: 354–62.
34. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process: First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992;52: 6735-6740.
35. O'Connor HJ, Schorah CJ, Habibzedah N, Axon AT, Cockel R. Vitamin C in the human stomach: relation to gastric pH, gastroduodenal disease, and possible sources. Gut 1989; 30:436-442.
36. Correa P. Helicobacter pylori and gastric cancer: state of the art. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5: 477-481.
37. Tatsuta M, Iishi H, Nakaizumi A, et al. Fundal atrophic gastritis as a risk factor for gastric cancer. Int J Cancer 1993;53:70-74.
38. Antonioli DA. Gastric carcinoma and its precursors. In: Gastrointestinal Pathology, Goldman H, Appelman HD, Kaufman N (eds), United States and Canadian Academy of Pathology Monograph in Pathology nº 31, Williams & Wilkins, Baltimore 1990.p. 144.
39. Correa P. The biological model of gastric carcinonogenesis. IARC Sci Publ 2004; 301.
40. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. Am J Gastroenterol 2010;105:493.
41. González CA, Sanz-Anquela JM, Companioni O, et al. Incomplete type of intestinal metaplasia has the highest risk to progress to gastric cancer: results of the Spanish follow-up multicenter study. J Gastroenterol Hepatol 2016:31:953.
42. Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S, Japan Public Health Center Study Group. Cigarette smoking, alcohol consumption and subsequent gastric cancer risk by subsite and histologic type. Int J Cancer 2002; 101: 560–66.
43. Nishino Y, Inoue M, Tsuji I, et al. Tobacco smoking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence among the Japanese population. Jpn J Clin Oncol 2006; 36: 800–07.
44. 17 Goh KL, Cheah PL, Md N, Quek KF, Parasakthi N. Ethnicity and H. pylori as risk factors for gastric cancer in Malaysia: a prospective case control study. Am J Gastroenterol 2007; 102: 40–45.
45. Ye W, Ekström AM, Hansson LE, et al. Tobacco, alcohol and the risk of gastric cancer by sub-site and histologic type. IJC 1999; 83:223-229.
46. Hecht SS and Hoffmann D. The relevance of tobacco-specific nitrosamines to human cancer. Cancer Surv. 1989;8(2):273-94.
47. Sung NY, Choi KS, Park EC, et al. Smoking, alcohol and gastric cancer risk in Korean men: the National Health Insurance Corporation Study. Br J Cancer 2007; 97: 700–04.
48. Koizumi Y, Tsubono Y, Nakaya N, Kuriyama S, Shibuya D,Matsuoka H, Tsuji I. Cigarette smoking and the risk of gastric cancer: a pooled analysis of two prospective studies in Japan.Int J Cancer 2004; 112: 1049-1055.
49. Kobayashi M, Tsubono Y, Sasazuki S, JPHC Study Group. Vegetables, fruit and risk of gastric cancer in Japan: a 10-year follow-up of the JPHC Study Cohort I. Int J Cancer 2002; 102: 39–44.
50. You WC, Zhang L, Gail MH, et al. Gastric dysplasia and gastric cancer: Helicobacter pylori, serum vitamin C, and other risk factors. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 1607–12.
51. Shikata K, Kiyohara Y, Kudo M, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. Int J Cancer 2006; 119: 196–201.
52. Paleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to Helicobacter pylori infection, smoking, tumor site and histological type. Br J Cancer 2011;104:198.
53. D'Elia L, Rossi G, Ippolito R, Cappuccio FP, Strazzullo P. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective studies. Clin Nutr 2012;31:489-498.
54. Dias-Neto M, Pintalhao M, Ferreira M, Lunet N. Salt intake and risk of gastric intestinal metaplasia: systematic review and meta-analysis. Nutr Cancer 2010;62:133-147.
55. Yoon H, Kim N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer. Gut Liver 2015;9:5-17.
56. Vaughan TL, Davis S, Kristal A, Thomas DB. Obesity, alcohol,and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma.Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1995; 4: 85-92.
57. Clark GW, Smyrk TC, Burdiles P, Hoeft SF, Peters JH, Kiyabu M,Hinder RA, Bremner CG, DeMeester TR. Is Barrett's metaplasia the source of adenocarcinomas of the cardia? Arch Surg 1994;129: 609-614.
58. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from can-

cer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med 2003;348: 1625-1638.
59. Chan AOO, Wong B. Risk factors for gastric cancer. UpToDate, 2017, Wolters Kluwer Ed.
60. Guilford PJ, Hopkins JB, Grady WM, et al. E-cadherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diff use gastric cancer. Hum Mutat 1999; 14: 249–55.
61. M. J. G. Bussemakers, A. Van Bokhoven, M. Voller, F. P. Smit, and J. A. Schalken, "The genes for the calcium-dependent cell adhesion molecules P- and E-cadherin are tandemly arranged in the human genome," Biochemical and Biophysical Research Communications, vol. 203, no. 2, pp. 1291–1294, 1994.
62. Liu X, Chu KM. E-Cadherin and gastric cancer: Cause, consequence, and applications. Biomed Res Int. 2014;2014:637308.
63. Shepard B, Yoder L, Homes C. Prophylactic Total Gastrectomy for Hereditary Diffuse Gastric Cancer. ACG Case Rep J 2016;3(4):e179.
64. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: Updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. J Med Genet. 2010;47:436–44.
65. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. J Med Genet 2015;52:361.
66. Park JG, Yang HK, Kim WH, et al. Report on the first meeting of the International Collaborative Group on Hereditary Gastric Cancer. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 1781–82.
67. Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. JAMA 2007;297:2360.
68. Lynch HT, Silva E, Wirtzfeld D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: prophilatic surgical oncology implications. Surg Clin North Am 2008;88:759.
69. Koea JB, Karpeh MS, Brennan MF. Gastric cancer in young patients: demographic, clinicopathological, and prognostic factors in 92 patients. Ann Surg Oncol 2000;7:346–51.
70. Stiekema J, Cats A, Kuijpers A, van Coevorden F, Boot H, Jansen EP, Verheij M, Balague Ponz O, Hauptmann M, van Sandick JW. Surgical treatment results of intestinal and diffuse type gastric cancer. Implications for a differentiated therapeutic approach? Eur J Surg Oncol 2013;39:686–93.
71. Hebbard PC, Macmillan A, Huntsman D, et al. Prophylactic total gastrectomy (PTG) for hereditary diffuse gastric cancer (HDGC): The Newfoundland experience with 23 patients. Ann Surg Oncol. 2009;16:1890–5.

Capítulo 11

Câncer do Fígado

Capítulo 11

11. Rastreamento e Vigilância para o Carcinoma Hepatocelular

Raphael L. C. Araújo

Marco Aurélio de Sanctis

Durval R. Wohnrath

Introdução

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o sexto câncer mais prevalente e a terceira causa mais frequente de morte relacionada ao câncer[1]. Foram estimados 782.000 novos casos (50% na China) com aproximadamente 746.000 mortes só em 2012[2]. Sua incidência nos Estados Unidos é de 3 a 5 casos por 100.000 habitantes/ano, representando de 0,5-2% de todos os tumores dos países ocidentais[3] e, segundo a base de dados do Instituto Nacional Americano para vigilância do câncer (SEER), as taxas de incidência têm crescido 3,1% ao ano de 2008 a 2012[4].

A incidência e taxa de crescimento são muito maiores e mais preocupantes em áreas do sudeste asiático e sul da África, em que ocorrem até 100 casos de carcinoma hepatocelular por 100.000 habitantes/ano. Nessas regiões de alta incidência, o CHC é o câncer visceral mais comum, representando de 20% a 40% de todos os tumores malignos, podendo atingir 150 casos por 100.000 habitantes/ano[5].

No Brasil, são estimados em torno 4.9 novos casos por 100.000 habitantes, sendo entre homens de 3,5 e entre mulheres de 3,7[6]. Segundo os dados do Instituto Nacional do Câncer, a incidência varia entre os estados, predominando nos estados do sul e sudeste, tanto para homens como para mulheres, como 1,7 em Belém (PA) a 9,34 em Porto Alegre (RS) para homens e 0,28 em Belém (PA) a 7.4 em Goiânia (GO) para mulheres entre os anos de 1988 a 1990[7].

O aumento da incidência de CHC ao redor do mundo é diretamente associado ao aumento da população infectada pelo vírus da Hepatite B e C, abuso de

álcool, exposição prolongada à aflotoxina e algumas doenças metabólicas hereditárias[8]. A fisiopatologia para o surgimento de CHC surge a partir do processo inflamatório crônico e alteração parenquimatosa do fígado mediante a cirrose hepática, independente da causa. Assim, inicia-se o processo de carcinogênese nesses pacientes variando a incidência entre 3% e 5%, tornando-se parte da história natural da doença[9].

O rastreamento do CHC, assim como a vigilância ativa em algumas populações de risco aumentado, pode reduzir a mortalidade por meio do diagnóstico e tratamento precoce desta doença[10] (Tabela 1).

Fatores de Risco

Uma importante variedade de fatores de risco está associada ao desenvolvimento do CHC, sendo que a doença hepá-

Tabela 1. Definições

Fator de Risco (Risk Factor)	Em saúde, é qualquer situação que aumente a probabilidade de ocorrência de uma doença ou agravo à saúde. Ex.: histórico familiar de câncer de mama é fator de risco para este tipo de câncer.
Fator Protetor (Protective Factor)	Qualquer condição (hábito, medicação, alimento etc.) que pode ser capaz de reduzir a chance de se adquirir certa doença. Ex.: amamentação é fator protetor para o câncer de mama.
Prevenção (Prevention)	Definida como atitudes ou medidas ativas que visam a redução do risco de câncer. Ex.: manter um estilo de vida saudável (boa alimentação, evitar tabagismo e álcool e ter dieta balanceada) pode prevenir o câncer de mama.
Rastreamento (Screening)	Aplicação de exames diagnósticos em pacientes com risco de câncer, porém, a princípio, sem ter razões para suspeitar que o mesmo esteja presente. Ex.: mamografia periódica em mulheres sem câncer de mama, a partir dos 50 anos.
Vigilância (Surveillance)	Aplicação repetida de exames de rastreamento em pacientes com risco aumentado para desenvolvimento do câncer em questão. Ex.: exames de rastreamento em periodicidade maior, nas mulheres com mutação no gene BRCA1 e/ou BRCA2, devido ao aumento do risco do desenvolvimento de câncer de mama nesta população.
Seguimento Aprimorado (Enhanced Follow-up)	A série de investigações necessárias para confirmar o diagnóstico de câncer em pacientes em que o resultado de um teste de vigilância é alterado. Ex.: exames mais aprimorados (além da simples mamografia, como ultrassonografia e ressonância magnética das mamas) com biópsia, a depender das alterações encontradas, e aumento na frequência das consultas médicas, para mulheres com o histórico familiar anteriormente citado e alteração nos exames de vigilância.

tica crônica é a principal responsável. Os fatores etiológicos mais associados são as infecções crônicas pelos vírus da hepatite B (HBV) e C (HCV) e a cirrose alcoólica[7]. Nas últimas décadas, as diminuições na incidência do câncer em regiões de alto risco, como Taiwan, têm sido delegadas a vacinação para hepatite B e melhor controle de qualidade de bancos de sangue [11]. Porém, em algumas regiões como Estados Unidos da América e Norte europeu houve aumento da incidência atribuída ao vírus da hepatite C[4]. A cirrose hepática está presente em 80% das hepatites B e C crônicas, sendo o álcool importante cofator. Apenas 10% dos hepatocarcinomas se desenvolvem em fígado previamente sadio, porém esta evolução ainda não está clara. Acredita-se que a esteatose hepática pode ser fator de risco devido ao estresse oxidativo e a presença de níveis elevados de fatores de crescimento, que estimulariam o desenvolvimento do câncer[12]. Em um coorte de *Young et al* de 2012 que comparou a incidência de CHC em pacientes com fígados doentes com pacientes com fígados saudáveis, mostrou que menos da metade dos pacientes sem doença hepática tinham síndrome metabólica, nenhum tinha esteatose, um tinha diabetes e dois tinham histórico de abuso de álcool, mas sem cirrose[13]. O álcool, diversas toxinas, influências ambientais, hormônios e diversas doenças metabólicas têm sido também implicadas na gênese do CHC[14,15]

Atualmente está claro a evolução do CHC a partir de um adenoma hepático, porém não é possível afirmar que estes tumores, em pacientes sem doença hepática, tinham um adenoma previamente[16]. Também é conhecido o potencial genético das mutações no gene p53 para o desenvolvimento de CHC em fígados cirróticos, porém em fígados normais as alterações no ciclo celular parecem ter um papel mais importante[17]. A probabilidade, portanto, de que haja 2 subtipos de CHC diferentes, representando entidades nosológicas diferentes, é grande[13].

Na Europa e nos Estados Unidos da América, o principal fator de risco é a hepatite C, com uma exposição de 60% a 70% e de 50% a 60%, respectivamente, seguido de hepatite B e álcool como fatores de risco importantes, oscilando entre 15% e 20% cada um deles, em ambas as regiões. Na Ásia e na África há uma predominância da hepatite B (70%) em relação a hepatite C (20%) como fator de risco. A exposição ao álcool (10%) viria em terceiro lugar e outras causas somadas, como a exposição a aflotoxina, representam em torno de 10%. Este é, inclusive, o principal cofator para carcinogênese em pacientes com hepatite B na Ásia e na África[7].

Hepatite B

O desenvolvimento de CHC em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B tem sido demonstrado em diversos estudos[18], sendo atualmente conhecido que esta forma de câncer pode emergir mesmo na ausência de cirrose. O habitual, porém, é encontrar com CHC fígados cirróticos, já que 70% a 90% dos pacientes apresentam cirrose no momento do diagnóstico do câncer[19].

Outros fatores relacionados ao vírus também têm sido associados ao desenvolvimento do CHC. A carga viral elevada, determinada pelo nível sérico de HBV DNA, aumenta o risco de CHC quando comparada com pacientes com níveis séricos mais baixos (<10.000 copias/ml) [20,21]. Como ainda não está determinado o grau dessa associação, é recomendado que pacientes com altos níveis de HBV DNA e sinais de inflamação ativa (elevação de alanina aminotranferase - ALT) por vários anos estejam sob vigilância para CHC.

Tabela 2. Interpretação de exames sorológicos e imunológicos para hepatite B

Interpretação	*HBsAg*	*HBeAg*	*IgG anti-HBc*	*IgM anti-HBc*	*Anti-HBs*	*Anti-HBe*
Hepatite B aguda	+	+	+			
Hepatite B curada				+	+	+
Vacinação prévia					+	
Hepatite crônica ativa	+	+		+		
Hepatite crônica com baixa atividade	+			+		+

HBsAg: antígeno de superfície. Anti-HBs: anticorpo contra o antígeno de superfície. HBeAg: antígeno "e", fração oriunda da parte central do HBV. Anti-HBe: anticorpo contra o antígeno "e". IgG AntiHBc: anticorpo contra o CORE, antígeno do núcleo do HBV, indicando contato com o vírus. IgM anti-HBc: similar ao anterior, porém indica contato recente com o vírus

A replicação viral ativa, caracterizada pela positividade do antígeno "e" (HBeAg), também está associada ao aumento do risco de evolução para o CHC. O efeito do status HBeAg permanece um preditor independente da associação com outras variáveis, como co-infecção pelo HCV, ingesta de álcool e tabagismo (Tabela 2).

Em países da Ásia e África existe ainda um importante potencializador do risco de CHC em pacientes infectados pelo HBV, que é a co-infecção com o vírus da hepatite D (HDV). Tal associação aumenta o risco de câncer hepático quando comparado com a infecção por HBV sozinha [22].

O risco de CHC permanece elevado em pacientes nos quais o HBsAg é positivo, mas o HBeAg é negativo (hepatite crônica com baixa atividade ou infecção resolvida) quando comparado com a população em geral. Apesar do clearance do HBsAg ter um prognóstico favorável, isso não impede o desenvolvimento de cirrose ou CHC. Além disso, pacientes tratados para o HBV com interferon ou derivados nucleotídeos tem apresentado uma importante redução do risco, em 50% a 60%[23]. O genótipo também está associado ao risco de CHC, sendo o genótipo 5 aquele que mais apresenta maior risco, sendo sua prevalência maior nos países asiáticos. No Brasil, o principal genótipo circulante é o subtipo A1, sendo dentre todos um dos menos virulentos [24].

Existem outros diversos fatores associados ao HBV que elevam o risco de CHC como o etilismo crônico, tabagismo, idade, elevação dos níveis serviços de ALT, co-infecção pelo HCV e até o subtipo sanguíneo, sendo os grupos A e B os que possuem os maiores riscos. Devido esse grande número de variáveis tem sido proposto alguns nomogramas para identificar os pacientes com maior risco de CHC, mas ainda carecem de validação[25].

Hepatite C

O risco de CHC nos pacientes com infecção pelo HCV tem sido melhor estudado nos pacientes cirróticos[21]. O câncer quase que exclusivamente se desenvolve nestas condições de cirrose ou fibrose. Apenas 10% dos CHCs diagnosticados não passarão pela etapa da fibrose e vão diretamente para o câncer[26]. Por meio de observações atuais, a principal hipótese é que o CHC se desenvolva nos pacientes infectados por este vírus, mais devido ao ciclo fibrose-inflamação e no desequilíbrio na renovação celular[28] do que da

ativação de oncogênese específicos ativados pelo vírus[29].

Outros fatores, além da cirrose, têm sido associados ao aumento do risco de CHC, como etilismo, tabagismo, diabetes mellitus, obesidade, idade, raça (idosos, negros), elevação da fosfatase alcalina (FALC), baixa contagem de plaquetas e até varizes esofágicas[30].

A co-infecção pelo HBV, como já descrito anteriormente, aumenta a probabilidade do desenvolvimento de câncer hepático nestes pacientes, apesar de não parecer um fator de risco importante[31]. Outra co-infecção já avaliada por um estudo chamado MORTAVIC mostrou que quando ocorre associação viral (HBV ou HCV) com HIV, o CHC foi o responsável por 25% de todos os óbitos de origem hepática, mesmo na era pós-terapia antirretroviral[32]. Assim como para o HBV, existem nomogramas em desenvolvimento para identificar pacientes com maior risco de desenvolver CHC para poderem ser inclusos em protocolos de rastreio e vigilância, porém ainda carecem de validação[33].

Hepatite Crônica e Cirrose de Origem não Viral

Apesar da incidência de CHC em fígados cirróticos de pacientes não infectados pelo HCV ou HBV não estar bem clara, sua associação com cirrose alcoólica é bem estabelecida. Em um estudo tipo coorte australiano para avaliar a incidência de CHC e doença hepática determinada pelo álcool encontrou associação em 35% dos sujeitos do estudo[29].

Na hemocromatose hereditária, doença caracterizada pelo acumulo de inclusões de ferro em tecido hepático, tem alto risco de levar ao desenvolvimento de CHC, quando comparado aos pacientes com infecção pelo vírus HCV e HBV[34].

Aflatoxinas

As aflatoxinas, são micotoxinas, ou seja, metabólitos gerados por alguns fungos do gênero *Aspergillus*, que pode se desenvolver em alimentos, como milho, amendoim, feijão, entre outros. Caracterizam-se por elevadas taxas de toxicidade aguda, capacidade de teratogênese, mutagênese e carcinogênese. O fígado é o principal órgão vulnerável, sendo sensível ao efeitos tóxicos agudos, carcinogenêticos[36]. Tem sido apontada uma relação entre altas taxas de ingesta de aflatoxinas e o CHC, porém, há controvérsias[37], visto frequente associação com a infecção por hepatite B. Estudos caso-controle pareados sugeriram um risco relativo de 2.4 vezes.

Desde a sua descoberta (1960), há um limite de tolerância para o uso em produtos com aflatoxina no consumo humano, sendo o limite, no Brasil (1977), de 30 µg/kg para a soma das frações B1 e G1, porém desconhece-se o valor máximo seguro[38].

Fatores Protetores

Dentre as medicações que parecem reduzir o risco de CHC estão as estatinas, no entanto foi identificado apenas uma fraca associação em estudos envolvendo países asiáticos[30]. Melhor estabelecido estão os fatores dietéticos com o consumo de peixe, ômega 3 e vegetais, assim como uma dieta rica em vitamina E[40-42].

Prevenção

Como o principal risco para CHC é a cirrose, prevenindo esta complicação estamos prevenindo o câncer. Portanto, a prevenção deve envolver medidas de saúde pública para evitar a infecção pelo vírus da hepatite B e hepatite C, tratar as pessoas com essas infecções, controle do peso e adequado tratamento da diabetes, absten-

Tabela 3. Pacientes que necessitam de vigilância segundo a American Association for Liver Disease (AASLC)

Critérios de vigilância pela AASLD
Homens asiáticos acima dos 40 anos
Mulheres asiáticas acima dos 50 anos
Africanos e negros norte-americanos
Pacientes com HBV e cirrose
Pacientes com história familiar de CHC

ção do hábito tabágico e do álcool, evitar toxinas como a aflotoxina e do excesso de ferro nos pacientes com hemocromatose hereditária.

Quando e como fazer o Rastreamento e a Vigilância?

O risco de CHC em países em desenvolvimento como o Brasil está crescendo, dentre outros fatores, devido a infecção pelos vírus HCV e HBV, doença hepática associada ao álcool e esteatose[43]. Dessa forma, a detecção precoce do CHC é de fundamental importância, visto que pacientes com uma melhor performance status, identificados com tumores menores, localizados e em estádios mais iniciais, apresentarão melhor prognóstico e com mais opções de tratamento[44].

A evidência de benefício desta detecção precoce está no importante ganho de sobrevida em 5 anos, sendo este maior que 60% em pacientes submetidos a ressecção e comparados com 32% quando o CHC é detectado apenas em momentos mais tardios[45].

No ano de 1999, Bruix e Sherman, da Universidade de Barcelona, propuseram o primeiro sistema de classificação e estadiamento para o CHC, formalizando assim um protocolo para rastreio e tratamento conhecido como do BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*). Foi o algoritmo mais utilizado, especialmente fora dos Estados Unidos[52]. No entanto, algumas entidades orientais, dentre elas asiáticas, discordaram sobre alguns pontos deste algoritmo, levando a criação de novos protocolos[53].

Em 2010, visto a alta incidência desta neoplasia na Ásia, a *Asian Pacific Association for Study of the Liver (APASL)* elaborou um protocolo de rastreamento, com recomendações para utilização de ultrassonografia e dosagem sérica de alfa-fetoproteína a cada 6 meses em pacientes de alto risco para CHC[46]. O impacto na comunidade científica foi tão positivo, que em 2011 a *American Association for the Liver Diseases (AASLD)* aprimorou seu próprio protocolo (Tabela 3), com recomendação de rastreio apenas com ultrassom naqueles com risco anual de desenvolver CHC, sendo esta indicação para aqueles com risco maior que 1,5% nos pacientes infectados pelo HCV e maior que 0,2% infectados pelo HBV[47]. No ano seguinte, em 2012, o *European Association for the Study of the Liver and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EASL-EORTC)* recomendou vigilância similar ao AASLD, porém a atenção maior deveria ser dada aos pacientes cirróticos[48].

Pela *National Comprehesive Cancer Network (NCCN*) em sua atualização mais recente de 2017 sobre as recomendações de rastreio para o CHC faz inclusão de maior número de condições de risco e mantem a alfa feto proteína no rastreamento, porém de forma opcional. Assim, as pacientes de risco para CHC sem cirrose são

os carregadores de HBV; e as pacientes de risco com cirrose são as portadoras de Hepatice B e C, etilismo, hemocromatose hereditária, doença hepática não associada ao álcool, estádio IV da cirrose biliar primária, deficiência de alga-1-antitripsina e outras causas de cirrose. A Figura 1 mostra o fluxo de avaliação diagnóstica.

A ultrassonografia (US) se tornou o método de rastreamento padrão por não apresentar emissão de radiação como a tomografia computadorizada (TC) ou apresentar um custo ainda elevado como a ressonância nuclear magnética (RNM), apresenta uma sensibilidade que varia de 65% a 80% com uma especificidade maior do que 90% na identificação de nódulos hepáticos[49]. O nódulo de CHC na US pode ser hipo, hiper ou isoecóico, e sendo assim TC e/ou RNM serão necessários para melhor caracterização do nódulo. O uso de marcadores sorológicos no rastreamento está em desuso. O marcador alfa-feto proteína (AFP) apresenta uma sensibilidade limitada e uma capacidade de detecção inferior quando comparado a US. A expressão de AFP está relacionada ao volume tumoral e, por isso, é mais considerado como um bom marcador para tumores já avançados e não em apresentação inicial[50]. Além disso, AFP não é específico do CHC, ele pode estar aumentado em pacientes com hepatites B e C crônicas em ausência de CHC, e em outros tumores como colangiocarcinoma, câncer gástrico, tumores não seminomatosos do testículo, entre outros[50].

Apesar dos diversos algoritmos propostos por várias sociedades de especialistas ao redor do mundo, um dos roteiros de rastreamento e diagnóstico mais difundido no mundo ocidental e um dos mais seguidos no Brasil é o do grupo de Barcelona (*Barcelona Clinic Liver Center - BCLC*), representado na Figura 2[47].

Quais Pacientes não Precisam de Vigilância?

O processo oncogênico no carcinoma hepatocelular depende basicamente do desenvolvimento de fibrose e inflamação hepatocelular cronicamente gerando desequilíbrio no ciclo de renovação celular. A classificação de METAVIR quantifica o grau deste processo por meio de biópsia hepática (Tabela 4).

Nenhuma vigilância, atualmente, é recomendada para aqueles pacientes não cirróticos ou sem infecção pelo HBV. Apesar do aumento do risco de CHC nos pacientes infectados pelo HVC, no estágio F3 de METAVIR, assim como naqueles pacientes com esteatose hepática não associadas ao álcool e sem cirrose, não parece haver benefício na vigilância nestes casos[47].

Quando Interromper a Vigilância e Proceder ao Diagnóstico?

Quando um nódulo detectado na US excede 1 cm, faz-se necessário uma estratégia diagnóstica mais precisa e não apenas para o rastreamento. Apesar de uma biópsia por agulha guiada por imagem parecer ser uma excelente opção de diagnóstico, na prática sua realização é difícil pela localização dos nódulos de CHC entre os nódulos de regeneração presentes difusamente no fígado cirrótico [51]. Além disso, uma biópsia negativa não poderia excluir a possibilidade de se tratar de um CHC[47]. O diagnóstico por imagem dá-se pela presença de lesão hipervascular na fase arterial, seguida de clareamento do contraste na lesão durante a fase portal ou tardia, com um aspecto iso ou hipoatenuante tanto na TC quanto na RNM. Nesta última modalidade, pode ocorrer imagem hiperintensa em T2 e a presença de uma cápsula fibrótica pode ser identificada. Para nódulos acima de 1

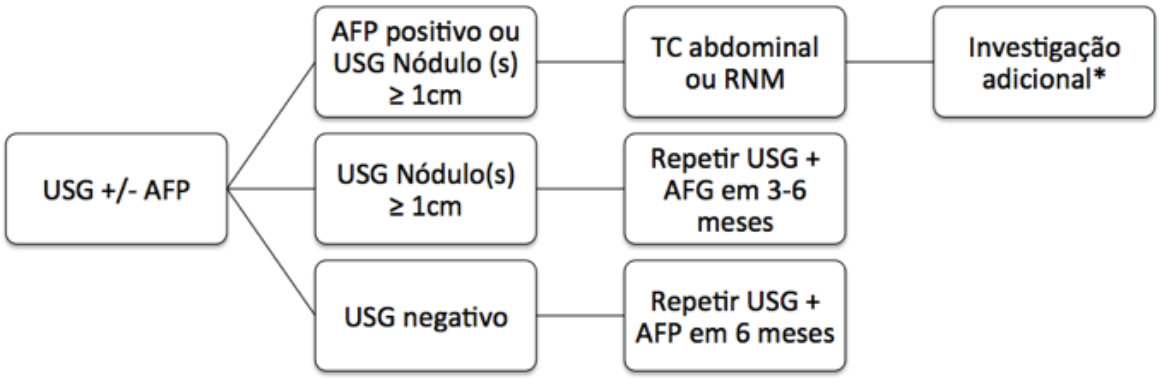


Figura 1. Esquema de rastreamento, segundo o National Comprehesive Cancer Network (NCCN), 2017.
** Sequência de exames e biópsia que irão levar ao diagnóstico. AFP: alfa-fetoproteína. RNM: ressonância magnética. TC: tomografia computadorizada. USG: ultrassonografia.*

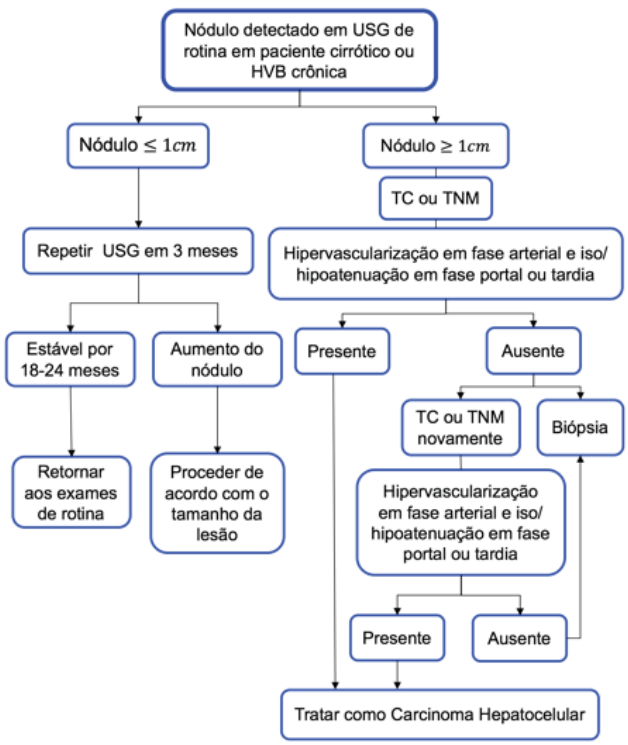


Figura 2. Rastreamento e diagnóstico de CHC segundo o grupo de Barcelona (BCLC), extraído e traduzido de Bruix e Sherman (2011). HBV: vírus da hepatite B. USG: ultrassonografia. TC: tomografia computadorizada. RNM: ressonância magnética.

Tabela 4. Classificação de METAVIR

Atividade Histológica	*Atividade Histológica*	*Fibrose*	*Fibrose*
A0	Ausente	F0	Ausente
A1	Atividade Leve	F1	Fibrose portal sem septos
A2	Atividade Moderada	F2	Fibrose portal com raros septos
A3	Atividade Intensa	F3	Numerosos septos sem cirrose
		F4	Cirrose

cm, estes critérios descritos já foram validados com uma especificidade de 96.6% e valor preditivo positivo de 94.4% para RNM sozinha[51].Sendo assim, o diagnóstico de CHC pode ser concluído tanto por biópsia quanto por imagem, quando característica, em um paciente com uma apresentação clínico compatível[1]. Para nódulos menores do que 1 cm, o seguimento mais estreito com US a cada 3 meses é preconizado.

Revisão dos Principais Protocolos de Vigilância e Recomendações

AASLD

Pacientes com alto risco de desenvolver CHC devem ser submetidos a protocolos de vigilância. Pacientes na lista de espera do transplante devem ser vigiados para CHC, visto que, nos EUA, o desenvolvimento de CHC aumenta prioritariamente no fígado ortotópico e por que a falência da vigilância para CHC significa que o paciente pode desenvolver o câncer enquanto espera, podendo progredir além dos critérios de listagem, sem que o médico esteja ciente

A vigilância para o CHC deve ser realizada usando a ultrassonografia.

Os pacientes devem ser rastreados a cada 6 meses.

EASL-EORTC

Um curto intervalo de seguimento (cada 3 e 4 meses) é recomendado na vigilância alguns critérios:

- Paciente cirrótico, nódulos <1cm de diâmetro detectado por ultrassom devem ser seguidos a cada 4 meses no primeiro ano, com regular reavaliação a cada 6 meses.
- Onde um nódulo de menos de 1 cm foi detectado e na estratégia de acompanhamento após ressecção ou terapias loco-regionais.
- Em pacientes cirróticos, diagnóstico de CHC por nódulos de 1 a 2 cm em diâmetro, deve ser realizado por meio de critérios não-invasivos de biópsia para confirmação patológica.
- Em pacientes cirróticos, nódulos maiores que 2 cm em diâmetro, podem ser diagnosticados como CHC baseado nas características típicas por meio do exame de imagem. Nos casos em que os exames de imagem não conseguem fechar o diagnóstico, a biópsia é recomendada.

APASL

Seu protocolo continua a recomendar rastreamento com alfa-fetoproteína

combinado com ultrassom a cada 6 meses. Essa recomendação é por recente estudo que descobriu que alfa-fetoproteína combinado com ultrassom tem sensibilidade de 99% e a especificidade de 68%, comparados com a sensibilidade de 92% e especificidade de 74% com ultrassom sozinho.

Conclusão

O CHC é uma neoplasia de difícil abordagem terapêutica, quando diagnosticado em fases avançadas. Sendo assim, o diagnóstico precoce se torna imprescindível para alcance de melhores resultados de sobrevida e qualidade de vida. Os protocolos atuais têm mostrado importante benefício de algoritmos aplicados em populações de risco, visando estes propósitos, com comprovação pela literatura descrita. As novas tecnologias diagnósticas, assim como programas estatísticos que visam melhor identificar aqueles que terão benefício neste rastreio e vigilância, são bem vindos e aguardados nos próximos anos, após adequada validação.

Referências Bibliográficas

1. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2012;379(9822): 1245-55. Epub 2012/02/23.
2. Ferlay J SI, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2013;11:[Internet].
3. Chaib E, Ribeiro Junior MAF, Saad WA. Carcinoma hepatocelular. Dos fatores de risco ao tratamento. São Paulo: Atheneu, 2004.
4. Ryerson AB, Eheman CR, Altekruse SF, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer,19752012, featuring the increasing incidence of liver cancer. Cancer 2016; 122:1312.
5. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. N Engl J Med 1999; 340: 745-50.
6. Instituto Nacional do Câncer CdPeV. Estimativa 2008: Incidência de Câncer no Brasil 2008. Available from: http://www.inca.gov.br.
7. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2003;362(9399):1907-17. Epub 2003/12/12.
8. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. Gastroenterology 2004; 127:1372.
9. Fattovich G, Stroff olini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. Gastroenterology 2004;127: S35–50.
10. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. Journal of cancer research and clinical oncology. 2004;130(7):417-22. Epub 2004/03/26.
11. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. The New England journal of medicine. 1997;336(26):1855-9. Epub 1997/06/26.
12. Caldwell S, Park SH. The epidemiology of hepatocellular cancer: from the perspectives of public health problem to tumor biology. J Gastroenterol 2009; 44:96–101.
13. Young Alastair L et al. Hepatocellular carcinoma within a noncirrhotic, nonfibrotic, seronegative liver: surgical approaches and outcomes. J Am Coll Surg, vol. 24, n 2.
14. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, et al. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis.World J Gastroenterol 2008;14:4300–4308.
15. Trevisani F, Frigerio M, Santi V, et al. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A reappraisal. Dig Liver Dis 2010;42:341–347.
16. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with

HCC. Hepatology 2006;43:515–524.
17. Tretiakova MS, Shabani-Rad MT, Guggisberg K, et al. Genomic and immunophenotypical differences between hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. Histopathology 2010;56: 683–693.
18. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. Gastroenterology 2010; 138:1747.
19. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. Cancer 1988; 61:1942.
20. Chen CF, Lee WC, Yang HI, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2011; 141:1240.
21. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. Gastroenterology 2012; 142:1140.
22. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2008;47(1):97-104. Epub 2007/12/12.
23. Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, et al. Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28:1067.
24. Lago, BV. Os genótipos do vírus da hepatite B na África e no Brasil: Evolução, disseminação e associação com a rota de escravos. Rio de Janeiro, 2014. Dissertação (Doutorado em Biologia celular e molecular). Pós graduação do Instituto Oswaldo Cruz.
25. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology 1997;112:463- 472.
26. Lewis S, Roayaie S, Ward SC, et al. Hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C in the absence of advanced fibrosis or cirrhosis. AJR Am J Roentgenol 2013; 200:W610.
27. Budhu A, Wang XW. The role of cytokines in hepatocellular carcinoma. J Leukoc Biol 2006; 80:1197.
28. Kamegaya Y, Hiasa Y, Zukerberg L, et al. Hepatitis C virus acts as a tumor accelerator by blocking apoptosis in a mouse model of hepatocarcinogenesis. Hepatology 2005; 41:660.
29. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. Gastroenterology 2009; 136:138.
30. Lok AS, Everhart JE, Di Bisceglie AM, et al. Occult and previous hepatitis B virus infection are not associated with hepatocellular carcinoma in United States patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2011; 54:434.
31. Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta GB, Quinzan GP, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. AIDS 2004;18:2285-2293.
32. Ganne-Carrié N, Layese R, Bourcier V, et al. Nomogram for individualized prediction of hepatocellular carcinoma occurrence in hepatitis C virus cirrhosis (ANRS CO12 CirVir). Hepatology 2016; 64:1136.
33. Fargion S, Fracanzani AL, Piperno A, et al. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma in genetic hemochromatosis. Hepatology 1994; 20:1426.
34. Rosenthal E, Poiree M, Pradier C, Perronne C, Salmon-Ceron D, Geffray L, et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). AIDS 2003;17:1803-1809.
35. OSWEILER, G.D. Mycotoxins and livestock: what role do fungal toxins play in illness and production losses? Vet. Med., 85: 89-94, 1990.
36. HARRISON, J.C.; CARVAJAL, M.; GARNER, R.C. Does aflatoxin exposure in the United Kingdom constitute a cancer risk? Environ. Health Perspect., 99: 99-105, 1993.
37. BRASIL. Comissão Nacional de Normas e Padrões para Alimentos. Resolução nº 34/76; fixa limites de tolerância para as aflatoxinas em alimentos. Diário Oficial da União, Brasília, 19 jan. 1977. Seção I, p.710.
38. Tsan YT, Lee CH, Wang JD, Chen PC. Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. J Clin Oncol 2012; 30:623.
39. Huang RX, Duan YY, Hu JA. Fish intake and risk of liver cancer: a meta-analysis. PLoS One 2015; 10:e0096102.
40. Bamia C, Lagiou P, Jenab M, et al. Fruit and vegetable consumption in relation to hepatocellular carcinoma in a multi-centre, European cohort study. Br J Cancer 2015; 112:1273.
41. Zhang W, Shu XO, Li H, et al. Vitamin intake and liver cancer risk: a report from two cohort studies in China. J Natl Cancer Inst 2012; 104:1173.
42. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. J Natl Cancer Inst. 2013;105:175-201.
43. Attwa MH, El-Etreby SA. Guide for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. World J Hepatol. 2015;7:1632-1651.
44. Pelletier SJ, Fu S, Thyagarajan V, et al. An intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma using organ procurement transplant network data. Liver Transpl. 2009;15:859-868. Abstract.
45. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular car-

cinoma. Hepatol Int. 2010;4:439-474. Abstract.
46. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology. 2011;53:1020-1022. Abstract.
47. European Association for the Study of the Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012;56:908-943. Abstract.
48. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2009;30(1):37-47. Epub 2009/04/28.
49. Sherman M. Serological surveillance for hepatocellular carcinoma: time to quit. Journal of hepatology. 2010;52(4):614-5. Epub 2010/02/27.
50. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. Hepatology. 2009;49(2):658-64. Epub 2009/01/30.
51. Ji J, Sundquist K, Sundquist J. A population -based study of hepatitis D virus as potential risk factor for hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst 2012; 104:790.
52. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999; 19:329.
53. Yu SJ. A concise review of updated guidelines regarding the management of hepatocellular carcinoma around the world: 2010-2016. Clin Mol Hepatol 2016; 22:7.

Capítulo 12

Câncer de Ovário

Capítulo 12

12.1. Rastreamento do Câncer de Ovário para População em Geral

Carlos Eduardo Mattos da Cunha Andrade

Marcelo de Andrade Vieira

Ricardo dos Reis

O câncer de ovário apresenta alguns fatores de risco que devem ser conhecidos quando avaliamos prevenção primária ou secundária (Tabela 1). Sabemos que mesmo com o avanço das técnicas cirúrgicas radicais em câncer de ovário, melhora dos tratamentos quimioterápicos, o câncer de ovário ainda permanece como causa líder de morte por tumores ginecológicos em países em desenvolvimento[1]. No ano de 2017, são esperados 22.440 novos casos de neoplasias malignas de ovário e 14.080 mulheres perderão suas vidas devido a esse tumor[1]. Um dos fatores que leva o câncer de ovário a ser a malignidade ginecológica mais letal é o fato de que 75% das pacientes se apresentam com doença avançada no momento do diagnóstico e mesmo bem tratadas,

Tabela 1. Fatores de risco para câncer de ovário.

Fator de Risco	***OR***
Anticoncepcional oral < 1 ano	1.81 (1.52–2.15)
Nuliparidade	2.34 (1.91–2.87)
Não amamentar	2.18 (1.84–2.57)
Sem ligadura tubárea	1.87 (1.50–2.33)
Dismenorreia ou endometriose	1.53 (1.30–1.81)
Síndrome dos ovários policísticos ou obesidade	1.27 (1.06–1.52)
Uso de talco genital	1.42 (1.12–1.81)
Drogas para fertilidade	0.97 (0.72–1.31)
OR: Odds Ratio	

esse grupo de pacientes apresentam recorrência em 75% das vezes em até 5 anos[2]. A ressecção completa de toda doença macroscópica na cirurgia de debulking primária é o fator prognóstico independente mais importante na doença avançada para uma melhor sobrevida[3].

O câncer de ovário nos seus estágios iniciais apresenta sobrevida em 5 anos em torno de 90% a 95%, porém apenas 15% das pacientes apresentam doença confinada aos ovários no momento do diagnóstico inicial. Já nos estágios avançados, III e IV, a sobrevida reduz para 20% a 30%[4]. Acredita-se que se 75% das pacientes sejam diagnosticadas em estágios iniciais, a mortalidade por essa doença poderia reduzir 50%. Uma forma de detecção precoce seria rastrear mulheres de risco para a doença antes do início dos sintomas. Rastreamento é definido como uso de um teste ou um conjunto de testes para uma população assintomática sob risco da doença para identificar a doença em um estágio mais inicial e com isso proporcionar maiores índices de cura. O câncer de ovário apresenta características de uma doença que se beneficiaria do rastreamento. Primeiro, é um problema importante de saúde para as mulheres, sendo a quinta causa de morte por câncer em mulheres em países em desenvolvimento. Segundo, o tratamento em estágios mais iniciais proporciona maior sobrevida comparado ao tratamento em estágios mais avançados. Para um rastreamento ser efetivo, a doença deve ser prevalente o suficiente para que testes periódicos possam detectar um significante número de casos. Apesar de que a incidência do câncer de ovário na população geral é baixa, essa incidência tende a aumentar com o avanço da idade e com uma história familiar positiva. A incidência dos tumores ovarianos é de 30/100.000 em mulheres de 40 anos de idade, 40/100.000 em mulheres de 50 anos de idade e 55/100.000 em mulheres de 70 anos de idade. Com isso, a maioria dos ensaios clínicos tem concentrado o rastreamento em mulheres assintomáticas acima dos 50 anos. Além disso, os fatores genéticos são muito importantes para determinar o risco de câncer de ovário. O risco ao longo da vida da população em geral de adquirir câncer de ovário é de 1,2%, este aumenta para 5% com um familiar de primeiro grau com câncer de ovário e 7% quando dois familiares de primeiro grau. O maior risco para esta doença ocorre em mulheres com mutação germinativa nos genes BRCA1 ou BRCA2. O risco estimado ao longo da vida de câncer de ovário é de 39% a 46% em mulheres com mutação no gene BRCA1 e 12% a 20% em mulheres com mutação no gene BRCA2.

Além disso, para a doença ser rastreada deveria ter uma fase pré-clínica durante a qual a intervenção para rastreamento poderia resultar em detecção precoce. Recentemente, estudos publicados propuseram que há dois tipos de tumores de ovário[5,6]. Tipo I tipicamente são de baixo grau, de histologia serosa e endometrióide, que se originam da transformação morfológica de cistos de inclusão epiteliais. Esses tumores tipo I são geneticamente similares aos tumores epiteliais de baixo potencial maligno e apresentam uma fase pré-clínica mais bem definida em que o rastreamento poderia atuar. Ao contrário, os tumores tipo II são de alto grau, pobremente diferenciados, os quais podem se originar do carcinoma intraepitelial tubário. Esses tumores são biologicamente mais agressivos e se acredita que não possuem uma fase pré-clínica bem definida. Com isso, o rastreamento deveria ser mais efetivo para detecção de tumores tipo I em estágios iniciais, enquanto os tumores tipo II necessitariam um intervalo mais curto de rastreamento e teoricamente são mais difíceis de detecção precoce devido a sua biologia.

Tabela 2. Histologias do câncer de ovário, origem e defeitos genéticos (adaptado de 7).

Histologia	*Origem*	*Defeito Genético*
Seroso de alto grau	Trompa uterina	p53, BRCA1, BRCA2
Seroso de baixo grau	Cistoadenoma ou adenofibroma	BRAF, Kras, PIK3CA, MSI
Células claras	Endometriose	ARID1a
Endometroide	Endometriose	ARID1a, b-catenina, PTEN, MSI
Mucinoso	Junção tubo-peritoneal	Kras, HER2

Outro problema envolvido com o rastreamento do câncer de ovário são as diferentes histologias existentes nessa enfermidade, com diferentes origens e diferentes perfis genéticos (Tabela 2)[7].

Existem dois tipos de prevenção, a prevenção primária e secundária. A primária envolve medidas que evitariam o surgimento do câncer de ovário, como uso de anticoncepcionais hormonais, salpingo-ooforectomia profilática e medidas de diminuição de risco em pacientes de alto risco. A secundária envolve o diagnóstico precoce de uma neoplasia possibilitando o tratamento da enfermidade nos seus estágios mais iniciais, tendo como consequência uma redução da mortalidade.

Testes de Rastreamento

Um teste de rastreamento efetivo deveria ser de fácil execução, baixo custo-efetivo e com adequado tempo de intervalo, para que um significante número de mulheres possa ser rastreado. Associado a um baixo custo, mínimos efeitos adversos e bem tolerado, para que mais mulheres sejam rastreadas, tendo com isso uma maior abrangência. Por fim, o teste deveria ser confiável e de fácil interpretação, para haver uma variação inter-observador mínima. Para ter uma grande efetividade, esses testes de rastreamentos deveriam ter uma ótima sensibilidade e especificidade e alto valor preditivo positivo e negativo. Se efetivo, o rastreamento regular deveria causar uma diminuição do estágio de detecção da doença e uma redução na mortalidade doença específica por câncer de ovário. Além disso, a mortalidade por câncer de ovário em uma população rastreada deveria ser menor que em uma população não rastreada.

Com relação a sintomatologia, os estudos evidenciam que o tipo histológico mais frequente, seroso de alto grau, em estágios iniciais produzem poucos sintomas e quando esses existem, são inespecíficos e de duração curta. Apenas os tumores não serosos apresentam sintomas nos seus estágios iniciais[8]. Além disso, o exame pélvico por meio do toque bimanual é ineficiente para detectar alterações iniciais na morfologia e volume dos ovários, principalmente em pacientes na pós-menopausa[9].

Os dois testes de rastreamentos que têm sido avaliados e estudados mais extensivamente até hoje, para o câncer de ovário, são a dosagem do Ca-125 sérico e a realização do ultrassom transvaginal. O Ca-125 é uma glicoproteína de superfície celular que é medida por radioimunoensaio e apresenta alta reprodutibilidade com mínima variação laboratorial. Esse biomarcador se apresenta elevado (>35U/mL) no sangue de pacientes com tumores ovarianos epiteliais, porém apresenta baixa especificidade, se mostrando elevado em outras malignidades não ginecológicas e também em certas condições ginecológicas benignas, como

menstruação, endometriose, miomas uterinos, entre outras. A aplicação ideal deste teste é monitorar a resposta ao tratamento em pacientes que expressam esse marcador. Devemos considerar como suspeito valores acima de 35U/ml na pós-menopausa e acima de 200U/ml na pré-menopausa. O Ca-125 é elevado em aproximadamente 80% das pacientes com tumores epiteliais ovarianos, mas, infelizmente, em apenas 50% de pacientes com estágio I e não se expressa em tumores epiteliais mucinosos e não epiteliais [10].

O ultrassom transvaginal avalia morfologia, tamanho, volume e vascularização da massa ovariana. Volumes ovarianos >20cm^3 na pré-menopausa e >10cm^3 na pós-menopausa são considerados anormais. Além disso, avalia formações císticas ovarianas e quando essas são heterogêneas, sólido-císticas, com septações grosseiras e vegetações ou papilas na capsula interna, são consideradas suspeitas. O achado morfológico mais associado com malignidade ovariana no ultrassom é a presença de vegetações/papilas na capsula interna do cisto ovariano. Evidências mais recentes sugerem que cistos uniloculares <10 cm ou com septos finos, também menores que 10 cm, raramente são malignos e não necessitam remoção cirúrgica[11,12]. O estudo Dopplerfluxométrico das massas ovarianas sempre deve ser considerado um exame complementar aos achados morfológicos citados acima. Atualmente, mais do que avaliar o índice de resistência e de pulsatilidade, que são muito observadores dependentes, considera-se de maior importância avaliar a distribuição do fluxo sanguíneo na massa anexial, sendo que massas que possuem fluxo no seu interior e nos septos são consideradas como suspeitas de malignidade[12]. Os algoritmos usados nos estudos variam de acordo com cada tipo de rastreamento definido naquele estudo específico, mas geralmente são realizados em intervalos anuais. Como a proposta do rastreamento é detectar a doença em um estágio mais precoce e mais curável, sempre um plano de tratamento deveria ser implementado quando alguma anormalidade nos testes de rastreamento é detectada. Os profissionais devem estar preparados para saber conduzir uma alteração em algum exame de rastreamento. O algoritmo de rastreamento para câncer de ovário usado na Universida-

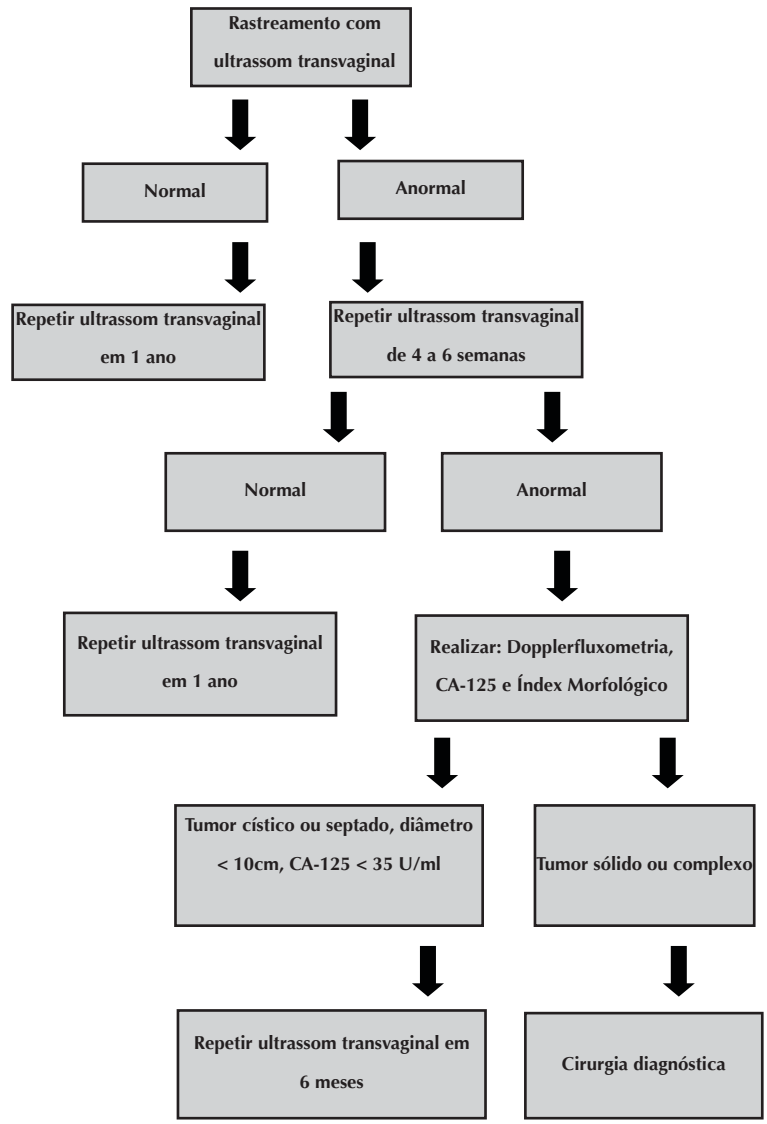


Figura 1. Ensaio clínico da Universidade de Kentucky (adaptado de 14).

de de Kentucky está mostrado na Figura 1[14]. Este estudo é diferente do ensaio clínico PLCO (*prostate, lung, colorectal and ovarian trial*), pois no algoritmo de Kentucky o Ca-125 é colhido somente em mulheres no qual o ultrassom apresenta anormalidades persistentes.

Ensaios Clínicos Publicados até o Momento

Há quatro grandes ensaios clínicos avaliando o papel do rastreamento em câncer de ovário, todos já publicados, alguns recentemente publicados (Figura 2). Na Figura 2 podemos ver os estudos numa linha de tempo até hoje. O primeiro foi o ensaio clínico multicêntrico Japonês que foi conduzido entre 1985 e 1999, no qual mulheres pós-menopáusicas assintomáticas foram alocadas para o grupo de rastreamento (41.688) ou no grupo controle (40.799)[15]. Mulheres no braço do rastreamento recebiam exame pélvico anual, Ca-125 sérico e ultrassonografia transvaginal. Ca-125>35U/mL foi considerado como anormal. Achados ultrassonográficos considerados como anormais foram: tamanho ovariano > 4cm e contendo morfologia complexa. Mulheres com achados anormais no ultrassom ou Ca-125 elevado foram referidas para um ginecologista oncológico. Sempre antes da intervenção cirúrgica, um novo exame de ultrassom era realizado. Neoplasia maligna de ovário foi detectada em 27 mulheres no grupo rastreado e 67% tinham estágio I ou II. No grupo controle, 32 mulheres foram diagnosticadas com câncer de ovário e 44% estavam em estágio I ou II da doença. Citorredução ótima foi obtida mais frequentemente no grupo em que os tumores ovarianos foram detectados pelo rastreamento. A diferença em número de diagnósticos de neoplasia de ovário nos dois braços do estudo não foi significante. Além disso, foram necessárias 33 cirurgias para cada caso de câncer de ovário detectado. Análise de mortalidade por câncer de ovário nos grupos experimental e controle não foram reportadas nesse ensaio clínico até hoje.

Após temos o ensaio clínico de braço único da Universidade de Kentuchi, que foi conduzido entre 1987 e 2011 com 37.293 pacientes, acima dos 50 anos e acima de 25 anos com história familiar. Nesse ensaio clínico o ultrassom foi usado como método de rastreamento inicial (vide Figura 1)[14]. Apesar de não ser um ensaio clínico randomizado, os resultados demonstraram uma maior sobrevida doença específica no grupo rastreado com ultrassom transvaginal.

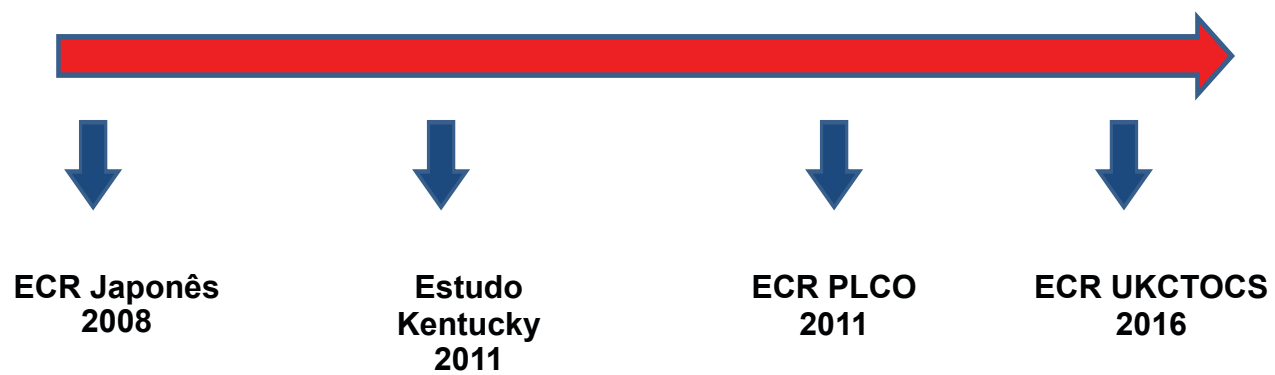


Figura 2. Ensaios clínicos de rastreamento do câncer de ovário.

O estudo americano PLCO trial (*prostate, lung, colorectal and ovarian trial*) foi um ensaio clínico randomizado de 78.216 mulheres, entre as idades de 55 a 74 anos, alocadas para o rastreamento anual (39.105) ou acompanhamento ginecológico habitual (39.111)[16]. O grupo de intervenção recebeu rastreamento anual com Ca-125 por 6 anos e ultrassom transvaginal por 4 anos. No grupo controle não foi oferecido rastreamento por 6 anos, mas receberam o acompanhamento ginecológico habitual. O valor de Ca-125>35U/mL foi considerado como anormal. Os achados ultrassonográficos considerados anormais foram: ovário ou cisto ovariano com volume >10cm^3, qualquer área sólida ou projeção papilar se projetando dentro da cavidade de um cisto de qualquer tamanho ou cisto ovariano misto (sólido e liquido). Os participantes e seus médicos foram comunicados sobre qualquer anormalidade, porém o tratamento e a conduta geral foram deixados a critério do médico da paciente. Tumores detectados após 9 meses de um rastreamento anormal foram considerados como rastreamento detectados. Infelizmente, não houve rotinas de tratamento uniformes nas mulheres com alguma anormalidade nos exames de rastreamento. Os participantes foram seguidos por uma média de 12,4 anos (10,9 a 13 anos). A detecção em estágio precoce, I ou II, ocorreu em 22% no grupo rastreado e em 20% no grupo controle, com isso, não houve evidência de uma maior detecção precoce no grupo rastreado. Houve 3285 resultados falso-positivos, que levaram a 1.080 cirurgias, com 15% de complicações cirúrgicas (20,6 complicações/100 cirurgias). Com isso, houve 19,5 cirurgias para cada caso de câncer de ovário detectado, com valor preditivo positivo de apenas 5,1%. Houve uma mortalidade por câncer de ovário semelhante em ambos os grupos, rastreados e no grupo de acompanhamento habitual. Uma publicação recente do PLCO trial avaliou os dois grupos após uma mediana de 14,7 anos de seguimento em ambos os braços do estudo. Houve um total de 187 e 176 mortes por câncer de ovário no grupo rastreado e no grupo sem rastreamento, respectivamente, risco relativo de 1.06 (95% CI: 0.87–1.30). Não houve diferença no risco relativo no seguimento de 0 a 7 anos (RR=1.04), 7 a 14 anos (RR = 1.06) e mais de 14 anos (RR = 1.09). A sobrevida por câncer de ovário não foi diferente nos dois braços do estudo (p= 0.16). A extensão do seguimento nesse estudo continuou a evidenciar o não benefício do rastreamento anual para câncer de ovário com ultrassom transvaginal e Ca-125[17].

O maior ensaio clínico avaliando rastreamento do câncer de ovário foi publicado recentemente, chamado *United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS)*[18]. Com início em 2001 até 2005, 202.638 mulheres na pós-menopausa, entre as idades de 50 a 74 anos, foram randomizadas para ultrassom transvaginal anual (50.639), rastreamento multimodal com Ca-125 e ultrassom sequencial (50.640) ou nenhum rastreamento (101.359). No grupo do rastreamento com ultrassom transvaginal (USS), as pacientes que apresentaram exame alterado, repetiram o exame em 4 semanas. Se o exame de ultrassom evidenciava alguma massa anexial ou achado suspeito, Ca-125 sérico, como também a avaliação do index morfológico e Dopplerfluxometria da massa anexial ao ultrassom eram realizados. No grupo multimodal (MMS), o Ca-125 era medido anualmente e a conduta seguia o protocolo ROCA (*Risk of Ovarian Cancer Algorithm*). O ultrassom transvaginal era usado como teste de segunda linha, nesse grupo. O seguimento teve uma mediana de 11,1 anos e foi desenhado para detectar uma redução de mortalidade de 30%. Os resultados demonstraram que o diagnóstico de câncer de ovário foi de 0,7%, 0,6% e 0,6% nos grupos MMS, USS e sem rastreamento, respectivamente. A morte por câncer de ová-

Tabela 3. Resumos dos ensaios clínicos realizados até hoje.

	Kentucky	*PLCO*	*UKCTOCS*	*UKCTOCS*
Teste usado	USTV (fluxograma)	USTV + CA 125	USTV	CA 125 (MMS)
Sensibilidade	79.7%	67.8%	75%	89.5%
Especificidade	98.5%	98.4%	98.2%	99.8%
VPP	8.9%	5.1%	5.3%	43.3%
Estadio I/II	70.0%	22.0%	50.0%	47.1%
No Cir/ Caso*	11.1	19.5	18.8	2.3
** No Cir/Caso = % da população rastreada que realizou cirurgia para diagnóstico de câncer de ovário*				

rio nos três grupos foi de 0,29%, 0,30% e 0,34% nos grupos MMS, USS e sem rastreamento, respectivamente. A redução da mortalidade em 14 anos com o grupo MMS foi de 15% e no grupo USS foi de 11%, essa diferença não foi significativa. Em uma análise posterior, excluindo os casos prevalentes (diagnóstico mais que 7 anos após ter iniciado o estudo) e de carcinoma peritoneal primário, comparando o grupo de rastreamento MMS e sem rastreamento, a redução da mortalidade em 0 a 7 anos foi de 8% comparado a 28% dos 7 aos 14 anos, sendo essa diferença significativa (p=0,021). O diagnóstico em estágio inicial (estágio I, II e IIIA) foi de 40%, 24% e 26% nos grupos MMS, USS e sem rastreamento, respectivamente. A diferença foi significativa em favor do grupo MMS (p<0,0001). O número de casos diagnosticados sem câncer para cada caso de câncer de ovário diagnosticado foi de 2/1 no grupo MMS e de 10/1 no grupo USS.

Resumindo, esse ensaio clínico demonstrou benefício apenas no grupo rastreado com o MMS, no período de 7 a 14 anos, e ainda excluindo casos prevalentes (diagnóstico mais que 7 anos após ter iniciado o estudo) e casos de neoplasia peritoneal primária.

Na Tabela 3 apresentamos um resumo dos principais resultados dos ensaios clínicos realizados até hoje em câncer de ovário.

Conclusões Sobre Rastreamento na População em Geral

A maioria dos tumores ovarianos curáveis são detectados em mulheres antes do início dos sintomas. Com isso, é essencial revisar os pontos fortes e fracos dos ensaios clínicos publicados até o momento para poder realizar modificações para melhorar a detecção precoce e com isso reduzir a mortalidade por essa enfermidade. Inicialmente é importante, por meio de estudos epidemiológicos, definir adequadamente os riscos de câncer de ovário em uma paciente. Câncer de ovário é relativamente raro na população em geral, populações de alto risco necessitam ser definidas e identificadas claramente para podermos aplicar medidas de rastreamento efetivas. Não há dúvidas que o câncer de ovário ocorre mais frequentemente em mulheres na pós-menopausa. Outro ponto a ser discutido é a frequência do rastreamento, os ensaios clínicos consideraram um ano, porém não temos certeza ainda que esse intervalo é o adequado. O exame ginecológico de toque bimanual se mostrou não efetivo como método de rastreamento para tumores de ovário. No estudo PLCO essa forma de rastreamento foi adotada no início, porém abandonada depois de nenhum caso ter sido diagnosticado com essa forma

de exame. Com relação ao Ca-125, um dos pontos fracos desse exame como método de rastreamento é o fato de apresentar baixa sensibilidade em câncer de ovário estágio inicial. No estudo *Kentucky Ovarian Cancer Screening Trial*, o Ca-125 estava elevado em apenas 32% das pacientes com tumores de ovário estágio I ou II. Apesar de que 80% dos tumores epiteliais de ovário, estágio avançado, apresentam Ca-125 elevado, esse exame ainda não se mostrou eficaz para detecção de tumores em estágio inicial. No estudo PLCO, 74% das pacientes detectadas com câncer de ovário pelo Ca-125 apresentavam estágio IIIC ou IV. A avaliação multimodal no estudo UKCTOCS por meio do uso do Ca-125 aplicado junto com o ROCA teste se mostrou benéfico apenas em pacientes rastreadas entre 7 a 14 anos e excluindo tumores prevalentes (< 7 anos de diagnóstico), bem como casos de tumores peritoneais primários.

Com relação ao ultrassom transvaginal, em torno de 70% dos tumores de ovário detectados por esse meio estavam nos estágios I ou II nos estudos Japonês e de Kentucky. O maior problema do ultrassom transvaginal é o valor preditivo positivo baixo. Apesar de que o ultrassom consegue avaliar adequadamente o volume e morfologia ovariana, esse exame falha em diferenciar uma massa ovariana benigna da maligna. No estudo PLCO, o valor preditivo positivo do ultrassom transvaginal foi < 3% e 19,3 cirurgias foram realizadas para cada caso de neoplasia de ovário maligna detectada por esse meio. Dados da experiência do grupo da Universidade de Kentucky indicam que cistos uniloculares < 10 cm e com septos finos, sem áreas sólidas ou vegetações na cápsula interna, raramente são malignos[11]. Outro problema do uso do ultrassom transvaginal, como método de rastreamento, é o fato de que alguns tumores ovarianos e o carcinoma peritoneal primário, que se comporta da mesma forma que tumores ovarianos malignos, não se apresentam em uma fase inicial com aumento do volume ovariano, isso traz um resultado falso-negativo para o ultrassom como rastreamento.

Nos estudos futuros para avaliar a eficácia dos exames de rastreamento para câncer de ovário, cada estudo deveria ter o seu algoritmo de tratamento bem definido, para fazer com que todas as pacientes sejam tratadas da mesma forma e segundo os consensos atuais. É muito difícil avaliar a mortalidade como desfecho principal quando o tratamento das neoplasias malignas ovarianas diagnosticadas pelos exames de rastreamento não é tratado de forma padronizada. Outro problema para o rastreamento são as diferentes linhagens de células dos tumores ovarianos com origens diferentes [7]. Por exemplo, os tumores Tipo II parecem se desenvolver muito rapidamente, com dificuldade para detecção numa fase precoce. A avaliação do index morfológico, avaliação com Dopplerfluxometria, para avaliar a distribuição do fluxo sanguíneo e uso de biomarcadores, poderiam ajudar a definir um grupo de pacientes que se beneficiariam de uma intervenção cirúrgica precoce, aumentando com isso o valor preditivo positivo do exame de rastreamento. No futuro, o rastreamento com ultrassom transvaginal deverá ter a capacidade de avaliar as trompas uterinas, além dos ovários, devido a hipótese de que o câncer de ovário tipo II parece se originar das trompas uterinas inicialmente e posteriormente se desenvolver sobre a superfície ovariana. Além disso, a avaliação com biomarcadores deveria incluir não somente uma concentração absoluta e isolada e sim o índice de aumento ao longo do tempo. Para concluir, uma avaliação uniforme e uso de algoritmos bem estabelecidos devem ser aplicados nas pacientes que detectarem anormalidades ovarianas pelos exames de rastreamento, no sentido de tratar as pacientes precocemen-

te e de uma forma padronizada e adequada. Um dos grandes problemas para estabelecermos uma conduta de rastreamento do câncer de ovário é a baixa prevalência dessa enfermidade, 1 caso/2500 mulheres/ano, mesmo que tivéssemos um teste com sensibilidade de 100%, especificidade de 99%, isso produziria um valor preditivo positivo de 4,8% baseado na prevalência da doença, fazendo com que 20/21 pacientes manejadas cirurgicamente por suspeição de neoplasia maligna de ovário, serão patologias benignas.

Até o momento, não há indicação de rastreamento universal para câncer de ovário na população em geral (*U.S. Preventive Services Task Force, https://www.uspreventiveservicestaskforce.org)*. Com isso, não estamos autorizados a solicitar ultrassom transvaginal e/ou Ca-125 anual com o objetivo de rastreamento para câncer de ovário nas mulheres de risco populacional. Tanto o aumento na sensibilidade de detecção do câncer de ovário, como o diagnóstico em estágio mais precoce dos exames de rastreamentos, não tem significado algum se não se traduz em diminuição de mortalidade por essa doença.

Capítulo 12

12.2 Rastreamento do Câncer de Ovário para a População de Alto Risco

Carlos Eduardo Mattos da Cunha Andrade

Marcelo de Andrade Vieira

Ricardo dos Reis

Definindo Alto Risco

Segundo a *American Cancer Society*, uma em cada 75 mulheres (1,3%) irão desenvolver um câncer de ovário durante sua vida[1]. Contudo, algumas mulheres podem apresentar um risco maior de desenvolver este câncer, seja por exposição a determinados fatores de risco clínicos (ex.: infertilidade, endometriose) ou por uma predisposição genética (síndromes genéticas hereditárias).

Contudo, na definição de população de alto risco para câncer de ovário não incluem as mulheres com fatores de risco clínicos, pois estas mulheres não apresentam um aumento significativo na sua incidência de câncer de ovário, que justifique a aplicação de medidas de rastreamento e de profilaxia diferentes das adotadas na população geral.

Então definimos que a população de alto risco são mulheres que a partir de uma determinada idade necessitam adotar medidas preventivas diferenciadas da população geral, a fim de diminuir a mortalidade para o câncer de ovário, por possuírem mutações genéticas hereditárias que lhe conferem um risco significativamente aumentado de desenvolver câncer de ovário.

Reconhecendo as Mulheres de Alto Risco

O reconhecimento de mulheres com alto risco de desenvolver câncer de ovário durante suas vidas não é uma tarefa clínica fácil, pois estas não apresentam nenhum traço clínico em seu fenótipo que sugira a alteração genética que elas carregam. Para sua identificação precisamos levar em conta todas as mulheres que apresentam história familiar de câncer de ovário, mama ou cólon, como possíveis portadoras de mutações genéticas hereditárias.

Tudo começa obtendo o histórico familiar detalhado de câncer das mulheres. Naquelas que tiverem parentes com diagnóstico confirmado de câncer de ovário, mama ou cólon, precisam ser encaminhadas à avaliação de um especialista em aconselhamento genético. Este especialista deverá orientar a paciente a respeito da possibilidade de uma síndrome genética hereditária, irá procurar saber se algum parente já realizou teste genético e qual foi seu resultado, irá determinar qual foi o tipo histológico do tumor nos familiares que tiveram câncer, qual foi a idade em que elas tiveram o câncer e construir um heredograma para facilitar a análise deste histórico. Durante o aconselhamento genético, é de suma importância que a paciente se sinta acolhida, a fim de uma melhor compreensão e aceitação de sua condição genética frente a possibilidade de uma síndrome genética hereditária.

Com estas informações o aconselhamento genético poderá ser realizado e a mulher saberá qual o seu risco de ser portadora de uma determinada mutação genética hereditária e como deverá proceder para complementar a investigação (teste genético). Para realizar o teste genético é sempre recomendável que a primeira pessoa a ser testada seja o(a) parente que indicou a suspeita para uma síndrome genética hereditária (caso índice), por possuir um antecedente pessoal de câncer de ovário, mama ou cólon. Assim, o teste trará uma informação mais fidedigna da presença ou não de uma determinada mutação na família. Se a investigação começar por uma mulher que nunca teve um câncer, a mutação poderá estar ausente nela, porém presente em outros familiares. Mas no caso de não ser possível testar o caso -índice, é possível testar indivíduos que nunca tiveram câncer, só orientando as limitações que um resultado negativo pode apresentar para o restante de sua família.

No caso do teste genético vir positivo, orientações de aconselhamento genético devem ser dadas para todos familiares de primeiro e segundo grau, quanto a possibilidade de também apresentarem esta mutação específica encontrada em seu familiar (caso índice), bem como esclarecer a todos quanto as medidas de prevenção que se farão necessárias caso também apresentem a mutação genética.

No caso de o teste genético vir negativo no caso-índice, o aconselhamento genético se torna mais difícil diante da possibilidade da mutação não ter sido identificada devido a limitações do teste genético (situação rara), bem como pela possibilidade de haver a presença de mutações hereditárias ainda não testadas neste indivíduo. Orientações gerais e um seguimento clínico rigoroso destas famílias se faz necessário. Se novos casos de câncer ocorrerem, uma nova avaliação por um geneticista é imprescindível.

Principais Síndromes Genéticas Hereditárias para o Câncer de Ovário

Pacientes com câncer de ovário do tipo histológico epitelial apresentam mutações genéticas hereditárias numa frequência de aproximadamente 20%. Este é o tipo histológico mais comum em câncer de ovário, e os outros tipos histológicos raramente estão envolvidos com síndromes genéticas hereditárias. As principais síndromes genéticas hereditárias envolvidas com um aumento de risco para o câncer de ovário são: Síndrome Mama-Ovário (sigla em inglês – HBOC) e a *Síndrome de Lynch*. Mutações germinativas (hereditárias) em outros genes também estão relacionadas ao aumento de risco para câncer de ovário. Exemplos de outros genes são: BRIP1, RAD51C, RAD51D, PALB2, entre outros ainda mais raros[19].

HBOC é a principal síndrome genética hereditária para o câncer de ovário. Esta síndrome corresponde por 80% dos casos de pacientes com síndromes genéticas hereditárias em câncer de ovário[19]. Ela ocorre em mulheres com mutações germinativas nos genes BRCA1 ou BRCA2. Com a mutação germinativa no gene BRCA1, a paciente apresenta um risco de 25% a 50% de desenvolver um câncer de ovário durante a sua vida, com o risco se iniciando a partir dos 35 anos[19] (Tabela 1). Já com a mutação germinativa no gene BRCA2, a paciente apresentará um risco de 15% a 30% de desenvolver um câncer de ovário durante a sua vida, com o risco se iniciando em uma idade um pouco mais tardia de 45 anos[20] (Tabela 1). Pacientes portadoras de HBOC apresentam um risco ainda mais elevado de desenvolverem câncer de mama em suas vidas e em idade ainda mais precoce.

Outra síndrome genética bem estabelecida com um risco elevado para o desenvolvimento de câncer de ovário é a síndrome de Lynch. Pacientes com esta síndrome apresentam mutações germinativas em um dos genes de reparo do DNA (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2). O risco de desenvolver um câncer de ovário ao longo de sua vida é de aproximadamente 12%[21]. A maioria dos casos de câncer de ovário nesta síndrome são do subtipo histológico endometrioide de baixo grau, e frequentemente estas pacientes se apresentam com tumores sincrônicos de ovário e endométrio [19].

Teste Genético para Pacientes com Câncer de Ovário

Todos profissionais que participam da assistência a pacientes com câncer de ovário devem saber orientar àquelas que precisam da investigação genética. O teste genético deverá ser oferecido, sempre após um aconselhamento genético adequado, a pacientes com diagnóstico de câncer de ovário do tipo histológico epitelial. A exceção a esta conduta se dá nas pacientes com o tipo histológico epitelial do subtipo mucinoso, pois até o momento nenhuma mutação genética hereditária foi associada ao risco de desenvolver este subtipo de câncer.

Já os outros tipos histológicos mais raros de câncer de ovário, como os germinativos e os de cordão sexual e estromal, são poucos investigados para a ocorrência de mutações genéticas hereditárias. Até o momento eles não têm nenhuma rotina de investigação por teste genético para síndromes hereditárias, a não ser que a história familiar da paciente sugira alguma síndrome hereditária específica.

No Hospital de Câncer de Barretos (HCB), a conduta é testar para BRCA1 e BRCA2 todas as pacientes com diagnóstico de câncer de ovário/tuba uterina/peritônio

Tabela 1. Risco de desenvolver câncer de ovário por ano (tabela 4)

Idade	***BRCA1***	***BRCA2***
30-39	5.0%	0
40-49	10.9%	0.9%
50-59	16.8%	5.9%
60-69	9.2%	6.3%
70-74	6.1%	2.8%
Total	9.1%	3.0%

dos tipos histológicos epitelial, exceto as do subtipo histológico mucinoso. A exceção a esta regra se faz para pacientes do subtipo endometrioide. Pacientes do subtipo endometrioide são inicialmente testadas para síndrome de Lynch; caso o teste venha negativo para síndrome de Lynch, elas são então testadas para BRCA1 e BRCA2[22].

Se esta investigação inicial for negativa para identificação de síndromes genéticas hereditárias, as pacientes poderão realizar investigação adicional a depender de seu histórico familiar para câncer, que se característica para alguma outra síndrome genética hereditária indicará investigações genéticas adicionais.

Medidas Redutoras de Risco

As medidas redutoras de risco são medidas adotadas em pacientes de alto risco, visando diminuir a mortalidade por câncer que estas pacientes apresentam. Elas podem ser classificadas em medidas de rastreamento clínico intensivo e medidas profiláticas.

As medidas de rastreamento clínico intensivo visam o diagnóstico precoce de câncer de ovário em pacientes de alto risco. A recomendação no HCB é de realizar dosagem de Ca-125 sérico e US Pélvico (transvaginal e/ou transabdominal) de 6 em 6 meses, em todas as mulheres com mutação genética identificada a partir dos 25 anos, até a realização da cirurgia redutora de risco, ou pelo resto da vida nas pacientes em que se optar por não realizar a cirurgia redutora de risco. Estas medidas de rastreamento, até o momento, não foram capazes de determinar uma redução de risco na mortalidade por câncer destas pacientes. Sendo reservada para as mulheres que ainda não atingiram a idade para a cirurgia redutora de risco, ou naquelas que não desejam ou que não tenham condições de submeter-se à cirurgia.

Já as medidas profiláticas objetivam diminuir o risco das pacientes desenvolverem câncer, portanto diminuiriam seu risco de morte por câncer também. Estas medidas podem ser divididas em clínicas ou cirúrgicas. A medida clínica mais recomendada para a redução do risco de câncer de ovário em mulheres com mutação genética hereditária é o uso de anticoncepcionais orais combinados (ACO). O uso contínuo de ACO, por um período mínimo de 5 anos, diminui o risco de desenvolver o câncer de ovário entre 25% e 50%[23]. O mecanismo de efeito se dá pela inibição da ovulação que os ACO causam e com isso impedem toda a cascata inflamatória que esta ovulação causa. A controvérsia no uso de ACO está no possível aumento de risco para câncer de mama que o uso destes hormônios poderia causar[24,25]. Estudos populacionais não confirmaram um aumento de risco para câncer de mama com o uso de ACO, porém ainda faltam estudos definitivos desta segurança em pacientes de alto risco.

Já as medidas profiláticas cirúrgicas são altamente recomendadas na diminuição do risco para desenvolvimento do câncer de ovário, como também do câncer de mama. Contudo, há opções de cirurgia que se aplicam para diferentes contextos clínicos, como descreveremos a seguir.

A principal cirurgia redutora de risco recomendada para pacientes de alto risco é a salpingo-oforectomia bilateral (SOB) pela via minimamente invasiva. Este procedimento cirúrgico apresenta baixos índices de complicações e tem o potencial de diminuir em até 90% o risco de desenvolver o câncer de ovário e em até 50% de apresentar um câncer de mama, reduzindo ao todo em 77% o risco de mulheres com mutação do BRCA1 ou BRCA2 morrerem por câncer[20,26]. Já a redução do risco de câncer de ovário em pacientes com síndrome de Lynch realizando a SOB é 100% [27], isso porque

nesta síndrome as pacientes não apresentam um risco elevado de desenvolver um câncer de peritônio, que se comporta clinicamente como um câncer de ovário.

A idade para indicação da SOB varia de acordo com a mutação que a paciente apresenta. Para pacientes com mutação no gene BRCA1 a idade para indicar esta cirurgia varia dos 35 aos 40 anos, claro que o histórico familiar é levado em consideração, pois mutações específicas podem levar a um risco de desenvolver um câncer mais precocemente, mas sempre é recomendável realizar esta cirurgia antes do surgimento da menopausa, pelo benefício de também reduzir o risco de câncer de mama nestas pacientes. Nas pacientes com mutação do gene BRCA2 a indicação cirúrgica varia dos 40 aos 45 anos, com as mesmas considerações expostas no BRCA1. Já nas mulheres com síndrome de Lynch, a recomendação da retirada das tubas uterinas e dos ovários ocorre após a paciente definir que sua prole já está constituída, pois como a paciente não possui um risco aumentado de câncer de mama, após a SOB ela não apresentará restrições para realizar uma terapia de reposição hormonal.

A salpingo-oforectomia bilateral pela via minimamente invasiva apresenta pouco risco para complicações peri e pós-operatórias. O seu principal efeito adverso é a menopausa precoce causada pela retirada dos ovários, que traz o benefício de reduzir o risco para câncer de mama, porém em compensação costuma ser sintomática e exigir que medidas clínicas sejam adotadas, visando não comprometer a qualidade de vida das pacientes. Em situações que as medidas clínicas iniciais não conseguem abrandar os sintomas da menopausa precoce, é necessário recorrer à terapia de reposição hormonal, explicando que esta terapia será na menor dose possível de hormônios e pelo menor tempo também, e que o uso de hormônios neutraliza a diminuição de risco para câncer de mama.

Outra opção para cirurgia redutora de risco é a salpingectomia bilateral; a realização deste procedimento se baseia na observação de uma maior incidência de neoplasias iniciais na tuba uterina em relação ao ovário em mulheres com mutação germinativa do BRCA que realizavam SOB. Desta observação concluímos que uma parcela significativa dos casos que considerávamos ter origem nos ovários, na verdade, se origina na tuba uterina[28]. Portanto a salpingectomia preveniria significativamente contra o câncer de ovário, contudo não haveria impacto na redução do risco de câncer de mama. Esta opção cirúrgica é comumente adotada em mulheres que não aceitam os efeitos adversos da menopausa precoce e como já constituíram a sua prole, desejam realizar o procedimento para reduzir o risco de câncer de ovário.

Uma outra questão na hora de propor uma cirurgia redutora de risco é a realização, no mesmo momento, de uma histerectomia total. A realização da histerectomia redutora de risco é obviamente recomendada nas pacientes com síndrome de Lynch, por apresentarem um risco elevado de câncer de endométrio. Contudo, em pacientes com HBOC a realização da histerectomia em associação com SOB é controversa, pois o procedimento elevaria (mesmo que discretamente) as complicações peri-operatórias, sem haver evidências conclusivas que estas pacientes apresentam um risco elevado de câncer de endométrio[29].

As controvérsias nesta questão se iniciam no fato de que pacientes com HBOC apresentam um risco um pouco mais elevado de apresentar um adenocarcinoma seroso de endométrio[30], esta rara neoplasia apresenta um prognóstico ruim, e necessita de uma terapia oncológica mais agressiva em relação a outros

tipos histológicos. Outro ponto é que a histerectomia também eliminaria o risco de câncer do colo uterino, ainda muito prevalente no Brasil. Além de apresentarem um risco elevado de câncer de mama, mulheres com HBOC têm mais chance de ter de fazer uso de tamoxifeno durante sua vida, e esta medicação é relacionada com uma maior incidência de câncer de endométrio. E, por último, com a realização da histerectomia, as pacientes que apresentarem sintomas incapacitantes e de difícil manejo pela menopausa precoce, podem realizar a terapia de reposição hormonal apenas com estrogênio em baixas doses, pois a progesterona não precisa ser reposta nestas pacientes. Quanto menos hormônio esta paciente receber, menor o risco de câncer de mama ela terá.

Resultados do Hospital de Câncer de Barretos

Entre os anos de 2011 e 2015, 127 mulheres com diagnóstico de câncer de ovário foram identificadas no ambulatório de ginecologia oncológica do HCB como potenciais portadores de mutações genéticas hereditárias. Destas pacientes, 57 (44%) compareceram ao ambulatório de oncogenética do HCB, receberam o aconselhamento genético apropriado e realizaram o teste genético para BRCA1 e BRCA2. Das pacientes testadas, 21 (36,8%) apresentaram mutação para BRCA1 ou BRCA2. Das pacientes com mutação, 15 (71,4%) tinham tido um adenocarcinoma seroso de alto grau de ovário, quatro apresentaram um adenocarcinoma indiferenciado, um adenocarcinoma de células claras e um adenocarcinoma seroso de baixo grau. Os familiares destas pacientes já receberam o aconselhamento genético adequado e os testes genéticos também já foram realizados nos parentes, possibilitando a realização de cirurgias redutoras de risco nas mulheres ainda não acometidas por câncer. Estes dados reforçam a prevalência destas mutações na população brasileira.

Conclusão Sobre Rastreamento em População de Alto Risco

Saber reconhecer pacientes com mutações genéticas hereditárias é de suma importância para todos os profissionais de saúde envolvidos no diagnóstico e tratamento do câncer de ovário. Selecionando as pacientes acometidas por câncer de ovário que necessitam de um aconselhamento genético e investigação genética apropriada, poderemos reconhecer os casos que ocorreram devido a uma síndrome genética hereditária e reconhecer seus familiares acometidas pelas mesmas mutações germinativas, a fim de proporcioná-las medidas redutoras de risco bem estabelecidas, que diminuam significativamente sua mortalidade para o câncer.

Referências Bibliográficas

1. Cancer Facts & Figures 2017. Atlanta: American Cancer Society; 2017.
2. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2006;95 Suppl 1:S161-92.
3. Harter P, Hilpert F, Mahner S, Kommoss S, Heitz F, Pfisterer J, et al. Prognostic factors for complete debulking in first- and second-line ovarian cancer. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2009;19 Suppl 2:S14-7.
4. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. CA: a cancer journal for clinicians. 2011;61(3):183-203.
5. Crum CP, Drapkin R, Miron A, Ince TA, Muto M, Kindelberger DW, et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. Current opinion in obstetrics & gynecology. 2007;19(1):3-9.
6. Kurman RJ, Shih Ie M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. The American journal of surgical pathology. 2010;34(3):433-43.

7. Chan AG, Blake; Kwon, Janice; Tinker, Anna V. New Insights Into the Pathogenesis of Ovarian Carcinoma: Time to Rethink Ovarian Cancer Screening. Obstetrics & Gynecology. 2012;120(4):935-40.
8. Gilbert L, Basso O, Sampalis J, Karp I, Martins C, Feng J, et al. Assessment of symptomatic women for early diagnosis of ovarian cancer: results from the prospective DOvE pilot project. The Lancet Oncology. 2012;13(3):285-91.
9. Ueland FR, Depriest PD, Desimone CP, Pavlik EJ, Lele SM, Kryscio RJ, et al. The accuracy of examination under anesthesia and transvaginal sonography in evaluating ovarian size. Gynecologic oncology. 2005;99(2):400-3.
10. Bast RC, Jr., Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. The Journal of clinical investigation. 1981;68(5):1331-7.
11. Saunders BA, Podzielinski I, Ware RA, Goodrich S, DeSimone CP, Ueland FR, et al. Risk of malignancy in sonographically confirmed septated cystic ovarian tumors. Gynecologic oncology. 2010;118(3):278-82.
12. ModesittSC P, UelandFR,et. Risk of malignancy in unilocular ovarian cystic tumors less than 10 cms in diameter. Obstet Gynecol. 2003;102:594-9.
13. Guerriero S, Alcazar JL, Ajossa S, Galvan R, Laparte C, Garcia-Manero M, et al. Transvaginal color Doppler imaging in the detection of ovarian cancer in a large study population. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2010;20(5):781-6.
14. van Nagell JR, Jr., Miller RW, DeSimone CP, Ueland FR, Podzielinski I, Goodrich ST, et al. Long-term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening. Obstetrics and gynecology. 2011;118(6):1212-21.
15. Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, Sakata M, Yoshida S, Kawaguchi R, et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2008;18(3):414-20.
16. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. Jama. 2011;305(22):2295-303.
17. Paul F. Pinsky KY, Barnett S. Kramer, Amanda Black, Saundra S. Buys, Edward Partridge, John Gohagan, Christine D. Berg, et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15 years follow-up. Gynecologic oncology. 2016;143(2):270-5.
18. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10022):945-56.
19. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. JAMA oncology. 2016;2(4):482-90.
20. Finch AP, Lubinski J, Moller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(15):1547-53.
21. Lynch HT, Casey MJ, Snyder CL, Bewtra C, Lynch JF, Butts M, et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. Molecular oncology. 2009;3(2):97-137.
22. Palmero EI, Galvao HC, Fernandes GC, Paula AE, Oliveira JC, Souza CP, et al. Oncogenetics service and the Brazilian public health system: the experience of a reference Cancer Hospital. Genetics and molecular biology. 2016;39(2):168-77.
23. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. The Lancet Oncology. 2007;8(1):26-34.
24. Zhong GC CJ, Xu XL, et al. . Meta-analysis of oral contraceptive use and risks of all-cause and cause-specific death. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2015;131(3):228-33.
25. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. American journal of obstetrics and gynecology. 2017.
26. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. The New England journal of medicine. 2002;346(21):1609-15.
27. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. The New England journal of medicine. 2006;354(3):261-9.
28. Norquist BM, Garcia RL, Allison KH, Jokinen CH, Kernochan LE, Pizzi CC, et al. The molecular pathogenesis of hereditary ovarian carcinoma: alterations in the tubal epithelium of women with BRCA1 and BRCA2 mutations. Cancer. 2010;116(22):5261-71.
29. Iryna Vyarvelska BR, Steven A. Narod. Should hysterectomy complement prophylactic salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers? Gynecologic oncology. 2014;134:219-21.
30 .Lavie O, Ben-Arie A, Segev Y, Faro J, Barak F, Haya N, et al. BRCA germline mutations in women with uterine serous carcinoma--still a debate. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2010;20(9):1531-4.

Seção V
Condições Especiais

13 Barreiras Relacionadas ao Rastreamento do Câncer

14 Equipe Multidisciplinar e Estratégias de Intervenção Comunitária

15 Unidades Móveis de Prevenção em Câncer

16 Rastreamento Molecular

Capítulo 13

Barreiras relacionadas ao rastreamento do câncer

Capítulo 13

13. Barreiras Relacionadas ao Rastreamento do Câncer

Tania Silveira Lourenço

Edmundo Mauad Carvalho

René Aloisio da Costa Vieira

As barreiras (ou obstáculos) relacionadas ao rastreamento do câncer são múltiplas e interligadas, não havendo um indicador específico. A discussão sobre as barreiras deve ser realizada frente aos tipos de câncer em que medidas de intervenção, por meio de rastreamento organizado, encontram-se associadas a diminuição da mortalidade pelo câncer, justificando a prevenção secundária. Neste sentido, atualmente considera-se válido para o câncer de colo uterino e colo uterino, mama e para o câncer coloretal. O papel da prevenção secundária no câncer de colo uterino é inquestionável, devido sua evolução prolongada, sendo que medidas de intervenção levam ao diagnóstico precoce e alteração na história natural da doença. Porém, na mama, apesar de existirem atuais questionamentos, frente ao custo-benefício do rastreamento, ainda observa-se literatura favorável sobre o assunto. Neste sentido, nos deteremos a discussão sobre estes dois principais tipos de neoplasia na mulher.

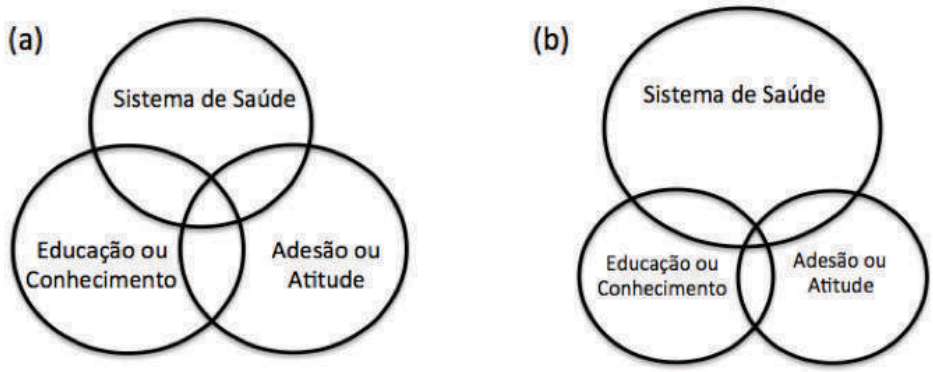


Figura 1. Barreiras relacionadas ao rastreamento do câncer: (a) esquema geral; (b) relação em países em desenvolvimento [1].

Sinteticamente, as barreiras relacionadas a não realização da prevenção secundária podem ser divididas em relacionadas ao sistema de saúde, educação ou conhecimento, e adesão ou atitude (Figura 1)[1]. O princípio do rastreamento implica na realização de exames regulares a uma população específica, em determinada faixa etária. Para que tal fato ocorra, o sistema de saúde deve ser dimensionado ou a própria população deve assumir os custos na realização do exame, e os exames adicionais até diagnóstico definitivo. Como o câncer é uma doença populacional, para que o rastreamento seja efetivo, deve-se estar associado a uma cobertura populacional, fato que denota uma estrutura de saúde funcional. Outro fator a ser considerado constitui o demográfico, associado a idade, classe socioeconômica e etinia[2], porém estes fatores encontram-se intrinsecamente associados ao sistema de saúde. Em países em desenvolvimento, limitações da renda populacional e estrutura de saúde limitam a realização de uma efetiva metodologia de prevenção secundária. Tal fato leva `a limitações frente a educação da população, visto que a população desconhece a importância do exame e sua regularidade. Vencidas estas fases, em que o exame é oferecido facilmente a população, e esta sabe da sua importância, passamos para a fase de escolha da pacientes, isto é, a atitude frente a adesão ao rastreamento[1]. O estudo das barreiras é complexo, imbricado e multifatorial[3], visto a ausência de um indicador específico, porém procuraremos discutir as possíveis causas frente aos dois principais tipos de neoplasia, em que se observam evidências que o rastreamento para o câncer é justificável. O conhecimento das barreiras mostram as fragilidades do rastreamento, apontando pontos em que há medidas de intervenção ou de adesão comunitária, fato que será discutido no capítulo 14.

Barreiras do Colo Uterino

O câncer de colo uterino, por apresentar uma fase de latência longa e uma evolução favorável, constituiu o principal tipo de câncer em que o rastreamento é válido. Este, quando diagnosticado em fase precoce, apresenta um excelente prognóstico. O exame de Papanicolaou e consequentemente o rastreamento populacional para o câncer do colo uterino levaram a diminuição no estádio clínico ao diagnóstico, sendo o rastreamento válido[4].

Constitui o segundo tipo de câncer mais comum no mundo e o terceiro tumor mais frequente na população feminina brasileira em que, infelizmente, é a quarta causa de morte por câncer no Brasil, visto limitações no sistema de saúde e elevadas taxas de diagnóstico avançado ao diagnóstico[5].

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), para se obter um impacto significativo na mortalidade do câncer de colo de útero, a cobertura de rastreamento deve atingir 80% ou mais da população-alvo[4]. A redução da mortalidade por câncer de colo de útero em países desenvolvidos é atribuída ao resultado da realização periódica do exame citopatológico. Nos Estados Unidos, observa-se rastreamento oportunístico e campanhas de vacinação pelo Papillomavirus Humano (HPV) em que 83% das pacientes em idade entre 21 e 65 anos realizam rastreamento cervical a cada 3 anos. No Canadá, observa-se uma combinação de rastreamento oportunístico e programas organizados, com uma cobertura a cada 3 anos de 72.4% a 79.6% da população[6]. Além da adesão ao seguimento do Papanicolaou, a adesão ao achado anormal é de fundamental importância, visto que algumas mulheres serão submetidas a um novo exame e outras a colposcopia. Em países desenvolvidos a adesão a colposcopia também é um pro-

blema, sendo estimado uma não adesão de 7% a 50%, sendo os fatores similares a não adesão ao Papanicolaou, como os extremos de idade (precoce ou elevada), barreiras econômicas, baixa educação, baixa renda, suporte social limitado e raça não branca. Outro fato constitui o tempo entre os exames e o medo do câncer, da perda da função reprodutiva e do funcionamento sexual[7]. Nos Estados Unidos a tecnologia de detecção do HPV foi incluída na prática clínica como um teste auxiliar6. Discute-se então as barreiras relacionadas a não adesão aos exames alterados de Papanicolaou[8] e barreiras relacionadas ao teste do HPV, e a vacinação pelo HPV[9].

Em países em desenvolvimento, discute-se a adesão ao exame de Papanicolaou. No Brasil, o rastreamento organizado de base populacional ainda é insuficiente, por se tratar de um modelo de rastreamento oportunístico, no qual verifica se uma grande parte dos exames sendo ofertados com repetições desnecessárias em intervalos menor do que o recomendado. Neste cenário existe um contingente de mulheres super-rastreadas e outras sem acesso ao diagnostico de lesões precursoras, permitindo a evolução crônica e o desenvolvimento do câncer uterino[10]. Ações governamentais no Sistema Único de Saúde (SUS), a implantação de Programa da Saúde da Mulher, o Programa Saúde da Família (PSF; 1994) e a Estratégia Saúde da Família (ESF; 1996) visam oferecer atenção integral a saúde, em tempo e local oportuno a todas da mulheres, com cobertura da oferta de exame preventivo em todo o território nacional[11]. Porém, apesar destes esforços, a cobertura populacional e insatisfatória[12].

Em locais em que há cobertura por meio da ESF, outros fatores podem contribuir para a não realização do exame preventivo. Fatores culturais, sociais, econômicos e comportamentais devem ser considerados como determinantes para a não adesão ao exame. A desinformação e o conhecimento errôneo limitam a não realização do exame de Papanicolaou[13]. As mulheres, muitas vezes, encontram no exame preventivo uma forma de identificar o problema de suas queixas ginecológicas, associando ao exame a importância do diagnóstico de uma doença sexualmente transmitida[13]. As barreiras socioeconômicas, assim como a baixa escolaridade, também contribuem para a não adesão ao rastreamento uterino, observando-se uma relação inversa entre nível socioeconômico , escolaridade e cobertura ao Papanicolaou[12,14].

Os sentimentos negativos a cerca do exame de colo de útero também contribui para a não adesão, em que a mulher pode apresentar uma concepção de que o câncer é sinônimo de perda da sua própria vida e de proximidade da morte, assim como a vergonha, medo e constrangimento em realizar o exame de Papanicolaou[12], fato atribuído como uma sensação de impotência, desproteção e falta de domínio sobre o próprio corpo[15]. A falta de atitude por parte da mulher é outra barreira, no qual muitas mulheres só procuram assistência a saúde quando já estão doentes, sugerindo que isso aconteça devido a maior ênfase dada ao tratamento e não ao diagnóstico precoce[16]. A inserção da mulher no mercado de trabalho leva a sobrecarga nas atividades laborarias do cotidiano, dificultando a conciliação dos horários na jornada de trabalho e os serviços de saúde, contribuindo para a não realização do exame preventivo[17]. Outros fatores a serem aventados constituem a raça negra, número elevado de pessoas no domicílio, baixa renda, baixa escolaridade e presença de transtorno mental [12,18].

Enfim, apesar da oferta em larga escala do exame de Papanicolaou a todas as mulheres na faixa etária indicada

do rastreamento, varias ações deveriam ser implementadas para melhorar a base de informação dos programas nacionais para o efetivo rastreamento organizado. As orientações e esclarecimentos a cerca da importância do exame por parte dos profissionais de saúde devem ser melhor trabalhadas, para garantir efetividade e entendimento por parte da mulher a cerca de sua realidade histórica, social e de saúde, para que todas utilizem o serviço e realizem o exame do colo de útero dentro da periodicidade indicada pelo Ministério da Saúde.

Barreiras Relacionadas ao Rastreamento do Câncer de Mama

O câncer de mama é um problema mundial, acometendo 1,7 milhão de casos novos ao ano. Metade dos casos encontram-se em países desenvolvidos, porém 62% das mortes ocorrem em países em desenvolvimento. Nos Estados Unidos a mortalidade é decrescente, fato atribuído ao diagnóstico precoce por meio da mamografia e melhorias no tratamento. Por outro lado, na América do Sul a incidência e a mortalidade são crescentes[19]. O câncer de mama é diagnosticado em estádios avançados em países com recursos limitados, devido a um déficit na capacidade de promover a detecção precoce, diagnóstico e tratamento. Para avaliar a complexidade do sistema de saúde em relação ao câncer de mama o "*Breast Health Global Initiative*" (BHGI)[20] procurou categorizar os níveis de organização dos países, em relação ao câncer de mama, em que o nível básico estimula o autoexame da mama, o nível limitado possui ultrassonografia e mamografia diagnósticas, o nível aumentado possui mamografia diagnóstica com rastreamento mamário oportunístico e o nível máximo possui rastreamento mamário organizado populacional [20]. Nos Estados Unidos, a taxa de realização de exame de mamografia é elevada, porém em países com limites orçamentários não há programas efetivos de rastreamento e, em alguns casos, limitado acesso ao tratamento[19].

O rastreamento para o câncer de mama, por meio da mamografia, consiste na melhor metodologia de prevenção secundária para a população, promovendo a detecção precoce na fase assintomática, implicando na redução substancial da morbimortalidade causada pelo diagnóstico tardio. Metanálise realizada junto a Cochrane frente ao rastreamento mamográfico não observou redução de risco de mortalidade ao se avaliar estudos com randomização adequada, porém, ao se avaliar estudos com randomização sub-ótima, observou-se uma redução de risco de mortalidade na ordem de 25% e ao se agrupar todos estes estudos a redução foi na ordem de 19%[21].

A sobrevida nos países desenvolvidos é na ordem de 73% e nos países em desenvolvimento de 57%. Nos países em desenvolvimento a incidência do câncer de mama é inferior, porém a relação mortalidade/incidência é superior aos países em desenvolvimento[19]. Devido as limitações econômicas e logísticas, no Brasil, o rastreamento mamográfico não é uma realidade, fato que se expressa no elevado número de pacientes diagnosticadas em estádio elevado, visto a limitação de uma rede organizada que vise o diagnóstico precoce do câncer de mama. Não há um rastreamento mamográfico organizado, mas apenas experiências isoladas[22-24]

Nos Estados Unidos, geralmente as mulheres cobrem os custos da mamografia e a realização dos exames de mamografia é, em geral, na ordem de 70% da população, sendo superior nas mulheres brancas (72,1%) e de maior escolaridade (80,1%), as que nasceram no país (71,6%) e porta-

dores de plano de saúde médico (73,6%)[25]. Neste país, em que os custos são absorvidos pelo indivíduo, observando-se limitações na acessibilidade e acesso aos serviços de saúde, visto razões econômicas relacionados ao uso de convênio e custo médico; além de preocupações e prioridades relacionadas a vida, como doenças crônicas, principalmente em idosos. Em migrantes, observa-se limitado conhecimento frente a educação em saúde, fato que minimiza com a elevação do tempo que permanece no país; e aspectos culturais relacionados as práticas de saúde e autocuidado[26]. Os determinantes culturais frente ao conceito de saúde, as características pessoais de educação, práticas estabelecidas de prioridades e projetos determinam a demora no rastreamento apropriado e consumo de tempo[2,25,27].

Em países desenvolvidos, as características individuais como raça e idade também favorecem a baixa adesão ao exame de mamografia. A idade é o fator de maior risco para o câncer de mama, no entanto a população idosa apresenta menor adesão a realização do exame de mamografia. Verifica-se que os migrantes e o tempo de migração, assim como o não entendimento adequado da língua, ausência de emprego, custo do exame, limitação na disponibilidade de transporte, ausência de motivação pessoal e baixa escolaridade interferem na adesão ao exame de mamografia[28]. Vencidas as barreiras do sistema de saúde e do conhecimento, nos locais em que o exame de mamografia é disponível e a população tem conhecimento sobre a importância do exame mamográfico, há uma minoria da população que não realiza o exame com regularidade[29].

No Brasil observamos diferenças na distribuição e qualidade dos serviços de saúde pública, devido a diversidade geográficas, étnicas e socioeconômicas do país[30]. Estudo populacional observou que a taxa de mulheres que realizam mamografia na faixa etária entre 40 e 69 anos é de 44,6%, sendo menor no estado de Tocantins (21,7%), e a maior taxa no estado de São Paulo (61,1%). Considerando-se apenas o SUS, observa-se que a taxa de exames no estado de Tocantins é de 6,9% e de 19,2% no estado de São Paulo, o que denota limitação do sistema de saúde na realização de exame de mamografia a toda a população[31]. Geralmente a mamografia é diagnóstica, com distribuição irregular dos mamógrafos, havendo relato de mutirões para adequação de demanda, experiências com amostra populacional. Há publicado somente um centro com rastreamento organizado, com dados da sua fase de implementação. A qualidade dos mamógrafos é irregular e inadequada. O diagnóstico frequentemente ocorre em fase sintomática, sendo o estádio clínico ao diagnóstico elevado. Devido a discrepâncias no sistema de saúde, o aumento da incidência tem se associado a diminuição da mortalidade na região sul e sudeste, porém a elevação da mesma nas demais regiões brasileiras[32]. A limitação em termos de exames leva a adesão médica insatisfatória, em virtude das limitações do sistema de saúde pública, em que os profissionais de saúde têm limitações na solicitação e orientação dos exames. A associação de limitação econômica leva a dependência do SUS (75% da população), fato que reflete em limitação ou demora nos exames de complementares e de seguimento[1,3]. Como fatores relacionados, a não realização do exame de mamografia são: escassez de equipamento (73%), custo do exame de mamografia (65%), planos de saúde (42%) e resistência da mulher a realização do exame (39%)[33]. Os fatores relacionados a não adesão do exame de mamografia para as mulheres com convênio médico e a falta de solicitação do exame por parte do médico em (93,3%). Para

as pacientes da rede pública, os fatores da não adesão ao exame de mamografia são: ausência de solicitação do médico (46%), ausência de motivação da mulher por considerar o exame desnecessário (29,9%) e ausência de recursos financeiros(9%)[34].

Dentre as barreiras relacionadas à educação ou conhecimento, encontra-se a idade, e as características do individuo como etnia, e condições socioeconômicas, sendo a população de baixa renda e baixa escolaridade mais propensa a não realização do exame de mamografia[24].

Verifica-se na literatura que atitude e conhecimento frente ao câncer é outra barreira, observando-se que a mulher possui conhecimento parcial e errôneo sobre a problemática do câncer de mama, tanto no que se refere á população de risco, história familiar ou diagnóstico precoce, quanto no que se refere a elevada taxa de cura da doença.[24] Experiência de um programa de rastreamento organizado para o câncer de mama, realizado no interior de São Paulo, contemplando 19 municípios, em que o exame de mamografia é oferecido gratuitamente a toda população na faixa etária de 40 a 69 anos, por meio de uma unidade móvel na região de Barretos, após a cobertura de 50,3% da população, em 4 anos do projeto, mostrou as características da mulheres refratárias a não realização do exame de mamografia, sendo estas principalmente as de baixa escolaridade, baixa classe socioeconômica e, mesmo sabendo da importância do exames, elas não os realizaram principalmente por causa de ausência de sintomas (60,4%), desconforto gerado pelo exame (25,1%) e medo do exame, que se mostra positivo (20.5%)[22].

Contribuem para o atraso diagnóstico limitações relacionadas ao sistema de saúde, a educação e a adesão a mamografia, isoladamente ou em conjunto, determinando elevadas taxas de tumores em estádio avançado em nosso meio. Assim, faz-se necessidade de elevação de estratégias visando a elevação da adesão à mamografia[3]. Desde que dimensionado o Sistema de Saúde, o Programa de Saúde da Família, os agentes de saúde e a enfermeira são importantes medidas de educação e intervenção frente a elevação da adesão à mamografia[1].

Referências Bibliográficas

1. Lourenco TS, Mauad EC, Vieira RA. [Barriers in the breast cancer screening and the role of nursing: an integrative review]. Revista brasileira de enfermagem. 2013;66(4):585-91.
2. George SA. Barriers to breast cancer screening: an integrative review. . Health Care for Women International. 2000;21(1):53-65.
3. Tramonte MS, Silva PCS, Chubaci SR, Cordoba CCRC, Zucca-Mattes G, Vieira RAC. Atraso diagnóstico no câncer de mama em hospital púlico oncológico. Medicina (Riberião Preto). 2016;49(5):451-62.
4. World Health Organization. National Cancer Control Programmes. Policies and Managerial Guidelines. Geneva2002.
5. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2016.
6. Saraiya M, Steben M, Watson M, Markowitz L. Evolution of cervical cancer screening and prevention in United States and Canada: implications for public health practitioners and clinicians. Prev Med. 2013;57(5):426-33.
7. Basen-Engquist K, Paskett ED, Buzaglo J, Miller SM, Schover L, Wenzel LB, et al. Cervical cancer. Cancer. 2003;98(9 Suppl):2009-14.
8. Eggleston KS, Coker AL, Das IP, Cordray ST, Luchok KJ. Understanding barriers for adherence to follow-up care for abnormal pap tests. J Womens Health (Larchmt). 2007;16(3):311-30.
9. Scarinci IC, Garcia FA, Kobetz E, Partridge EE, Brandt HM, Bell MC, et al. Cervical cancer prevention: new tools and old barriers. Cancer. 2010;116(11):2531-42.
10. Instituto Nacional do Câncer. Plano de ação para redução da incidência e mortalidade por câncer do colo do útero: sumário executivo: Ministério da Saúde; 2010. Available from: www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/sumario_colo_utero_versao_2011.pdf.
11. Gasperin SI, Boing AF, Kupek E. Cobertura e fatores associados a realização do exame de detecção do câncer de colo de útero em área urbana no Sul de Brasil: estudo de base populacional. Cadernos de saúde pública. 2011;27(7):1312-22.

12. Martins LFL, Thuler LCS, Valente JG. Cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão sistemática da literatura. Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia. 2005;27(8):485-92.
13. Mendonça FAC, Sampaio LRL, Jorge RJB, Silva RM, Linard AG, Vieira NFC. Prevenção do câncer de colo uterino: adesão de enfermeiros e usuários da atenção primária. Rev Rene. 2011;12(2):261-70.
14. Lucena LT, Zãn DG, Crispim PTB, Ferrari JO. Fatores que influenciam a realização do exame preventivo do câncer cérvico-uterino em Porto Velho, Estado de Rondônia, Brasil. Rev Pan-Amaz Saúde. 2011;2(2):45-50.
15. Ferreira MLSM. Motivos que influenciam a não realização do exame de Papanicolaou segundo a percepção de mulheres. Esc Anna Nery Rev Enferm. 2009;13(2):378-84.
16. Peretto M, Drehmer LBR, Bello HMR. O não comparecimento ao exame preventivo do câncer de colo uterino: razões declaradas e sentimentos envolvidos. Cogitare Enferm. 2012;17(1):29-36.
17. Aguiar RP, Doares DA. Barreiras a realização do exame Papanicolau: prespectivas de usuárias e profissionais da estratégia de saúde da família da cidade de Vitória da Conquista-BA. Physis Rev de saúde coletiva. 2015;25(2):359-79.
18. Amorim VMSL, Barros MBA, César CLG, Carandina L, Goldbaum M. Fatores associados à não realização do exame de Papanicolaou: um estudo de base populacional no Município de Campinas, São Paulo, Brasil. Cadernos de saúde pública. 2006;22(11):2329-38.
19. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2015;65(2):87-108.
20. Anderson BO, Shyyan R, Eniu A, Smith RA, Yip CH, Bese NS, et al. Breast cancer in limited-resource countries: an overview of the Breast Health Global Initiative 2005 guidelines. The breast journal. 2006;12 Suppl 1:S3-15.
21. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;6:CD001877.
22. Lourenco TS, Vieira RAC, Mauad EC, Silva TB, Costa AM, Peres SV. Barreiras relacionadas à adesão ao exame de mamografia em rastreamento mamográfico na DRS-5 do estado de São Paulo. Revbras mastologia. 2009;19(1):2-9.
23. Caleffi M, Ribeiro RA, Duarte Filho DL, Ashton-Prolla P, Bedin AJ, Jr., Skonieski GP, et al. A model to optimize public health care and downstage breast cancer in limited-resource populations in southern Brazil. (Porto Alegre Breast Health Intervention Cohort). BMC public health. 2009;9:83.
24. Vieira RA, Lourenco TS, Mauad EC, Moreira Filho VG, Peres SV, Silva TB, et al. Barriers related to non-adherence in a mammography breast-screening program during the implementation period in the interior of Sao Paulo State, Brazil. Journal of epidemiology and global health. 2015;5(3):211-9.
25. Ward E, Jemal A, Cokkinides V, Singh GK, Cardinez C, Ghafoor A, et al. Cancer disparities by race/ethnicity and socioeconomic status. CA: a cancer journal for clinicians. 2004;54(2):78-93.
26. Womeodu RJ, Bailey JE. Barriers to cancer screening. Medical Clinics of North America. 1996;80(1):115-33.
27. Rimer BK. Adherence to cancer screening. In: Reintgen DS, Clark RA, editors. Cancer Screening. 1. St Louis: Mosby; 1996. p. 261-76.
28. Lagerlund M, Maxwell AE, Bastani R, Thurfjell E, Ekbom A, Lambe M. Sociodemographic predictors of non-attendance at invitational mammography screening-a population-based register study (Sweden). . Cancer Causes Control. 2002;12(1):73-82.
29. Aro AR, de Koning HL, Abset P, Schreck M. Two distinct groups of non-attenders in an organized mammography screening program. . Breast Cancer Res Treat 2001;70(2):145-53.
30. Lee BL, Liedke PE, Barrios CH, Simon SD, Finkelstein DM, Goss PE. Breast cancer in Brazil: present status and future goals. The Lancet Oncology. 2012;13(3):e95-e102.
31. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa nacional por amostra de domicílios: acesso e utilização dos serviços de saúde 2003: Ministério de Planejamento, Orçamento e Gestão. ; 2017 [cited 2017 15/01/2017]. Available from: http://www.ibge.com.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2003/saúde/default.shtm. .
32. Vieira RAC, Formenton A, Bertolini SR. Breast cancer screening in Brazil. Barriers related to the health system. Rev Assoc Med Bras. 2017;63(5):470-8.
33. Godinho ER, Kock HA. O perfil da mulher que se submete a mamografia em Goiania: uma contribuição a bases para um programa de detecção do câncer de mama. Radiol Bras 2002;35(3):139-45.
34. Godinho ER, Kock HA. Rastreamento do câncer de mama: aspectos relacionados aos médicos. Radiol Bras 2004;37(2):91-9.

Capítulo 14

Equipe Multidisciplinar e Estratégias de Intervenção Comunitária

Capítulo 14

14. Equipe Multiprofissional e Estratégias de Intervenção Comunitária

Sandra de Andrade Cadamuro

Creuza de Moraes Saure

Thiago Buosi Silva

O rastreamento populacional implica na realização de exames regulares em população assintomática. Para que o mesmo ocorra de maneira efetiva, faz-se necessário que o programa tenha começo, meio e fim, associado à manutenção e ao aprimoramento de processos relacionados ao rastreamento[1]. Existe uma cascata diagnóstica entre a realização do exame até o diagnóstico positivo. Além desse fato, para que o mesmo ocorra a nível populacional e de maneira regular, excluindo-se a necessidade do médico (equipe multidisciplinar), faz-se necessário a atuação de uma equipe multiprofissional, visando a captação do paciente, controle de fluxo de pacientes, controle de exames alterados, informação frente a necessidade de exames complementares, convocação para exames complementares, encaminhamento para seguimento ou tratamento definitivo. No rastreamento mamográfico adiciona-se o físico e o técnico em radiologia, profissionais essenciais na realização de um exame adequado e no controle de qualidade da mamografia. É imprescindível que exista uma equipe multidisciplinar envolvida, desde a organização para a realização do exame de rastreamento até o encaminhamento para tratamento efetivo.

Em todos os programas de rastreamento tem-se o gestor de saúde na sua organização; as enfermeiras na organização do fluxo de pacientes; a telefonista ou a equipe administrativa visando a convocação da mulher; o serviço social, visando a viabilidade do retorno da mulher para atendimento médico; os profissionais da informática e os epidemiologistas.

No colo uterino apresenta-se o pessoal técnico relacionada à coleta do exame de Papanicolaou, o enfermeiro, o médico que avaliará a mulher, o patologista, o profissional que realizará a colposcopia, a biópsia, e o seguimento das mulheres. No câncer de mama temos físico, técnico em radiologia, o cirurgião, o radiologista e o patologista. No câncer de colorretal temos o pessoal do laboratório, associados ao

médicos, representados por endoscopistas, radiologistas, patologistas, cirurgiões e profissionais de saúde pública. Essa associação de profissionais é parte integrante de qualquer programa de rastreamento organizado, sendo a qualidade do rastreamento decorrente da ação conjunta dos diferentes profissionais envolvidos[2-5]. Além disso, objetivando avaliação de resultados, controle de qualidade, identificação de problemas e visando o aprimoramento do rastreamento, temos os profissionais de informática e os epidemiologistas.

A equipe multidisciplinar médica atua na realização, avaliação e tratamento. Excluindo-se este profissional, o enfermeiro é o profissional mais frequentemente citado em programas de prevenção e diagnóstico precoce. Ele pode atuar como gestor de saúde, executar papel no planejamento, divulgação, execução, adequação, manutenção e aprimoramento de processos internos, podendo ter função associada de educador individual ou coletivo[6], e papel positivo frente a medidas de intervenção relacionadas ao rastreamento do câncer[7]. Em países em desenvolvimento, o enfermeiro pode atuar na estratégia de inspeção visual do colo uterino com ácido acético e lugol, identificando e selecionando mulheres de alto risco[8].

No Brasil, frente ao colo uterino, devido a amplitude epidemiológica e social, o enfermeiro pode atuar diretamente na coleta do exame de Papanicolaou[9,10] tendo fundamental papel junto ao programa de saúde da família[11]. Na avaliação e seleção de pacientes de alto risco, o enfermeiro também pode ter papel educativo, auxiliando o geneticista e dando suporte à mulher[12].

A equipe multiprofissional é uma facilitadora para o desenvolvimento de estratégias no âmbito comunitário. Os serviços oferecidos pelos profissionais de saúde podem influenciar na realização desses exames, porém o não conhecimento de incidência e fatores de riscos sobre a temática é um fator negativo para a adesão ao exame. Neste contexto, reforça-se a relevância do papel dos profissionais de saúde na intervenção comunitária, por meio dos diferentes métodos de rastreamento, enfatizando o papel da educação, incentivo e implementação de programas para a população de maneira geral[13].

Um dos principais problemas relacionados aos programas de rastreamento constitui no delineamento de medidas de intervenção comunitária, visando a realização de uma cobertura populacional adequada. Tal fato se torna mais representativo quando se possui limitação na capacidade operacional e logística relacionada à cobertura populacional, decorrente de limitações do sistema de saúde, fato que determina a não realização de ações educacionais, principalmente a população de baixa renda e baixo nível socioeconômico. Adequando-se as condições relacionadas ao sistema de saúde, muitas medidas devem ser implementadas visando organização, educação e adesão das pacientes à oferta de exames. Tal fato se torna mais notório em relação à mamografia, buscando-se elevação da taxa de ocupação por equipamento e subsequente cobertura populacional[11].

Na avaliação das estratégias de rastreamento deve-se considerar o sistema de saúde, a condição econômica da população, as dificuldades da população ao acesso ao exame de rastreamento, a oferta de exames e os mecanismos para a realização dos exames. Estes podem, por sua vez, ser realizados por meio de convênio médico ou ser dependente do sistema público, fatos que se imbricam nas barreiras relacionadas a adesão aos exames[6,14]. Assim, a organização logística para a elevação da adesão é mais fácil quando relacionada ao exame de Papanicolaou e mais complexa

na realização da mamografia, visto necessidades tecnológicas associadas a mamografia e necessidade de deslocamento das mulheres.

A realização de divulgação por meio de anúncios de televisão, rádio e materiais educativos podem aumentar o uso de serviços preventivos entre as populações no geral. No entanto, campanhas e programas não são suficientes se não houver o estabelecimento e orientações políticas para que todas as mulheres possam receber informações sobre o rastreamento e a detecção precoce do câncer[13,15].

Estratégias visando a elevação da adesão devem ser múltiplas e contínuas. Podemos citar o programa de saúde da família, educação e treinamento de profissionais de saúde, educação da população por meio de programas de rádio, televisão, mídia, atuação direta dos médicos como educadores, vizinhos, campanhas e organização de passeatas de conscientização (Figura 1)[16].

Faz-se necessário identificação da população vulnerável, educação e organização, visando a realização do exame de rastreamento (Figura 2). Mesmo identificando-se mulheres refratárias ao programa e realizando-se ações educativas, haverá um percentual de mulheres refratárias aos exames[6]. A simples inserção nos meios de comunicação atua como facilitadores relacionadas a educação, porém não garante que o conhecimento correto chegue as mulheres e subsequente elevação na adesão.

Em países desenvolvidos, sem rastreamento populacional, múltiplas estratégias são consideradas com intuito de elevar a adesão aos exames de rastreamento e seguimento, como educação em grupos, educação individual e lembretes às mulheres. No que se refere a elevação do acesso, tem-se a organização e a diminuição das barreiras estruturais relacionadas ao sistema de saúde, reduzindo os custos do paciente[17,18]. Em países em desenvolvi-

Figura 1. Intervenções visando conscientização: (a) educação da comunidade; (b) educação de profissionais da saúde; (c) rádio e televisão; (d) mobilização comunitária com finalidade educacional.

Figura 2. Estratégias visando adesão: (a) identificação da população-alvo; (b) conscientização direta da população; (c) seleção de população de risco, com adequação de horário, visando elevação na adesão; (d) adesão ao programa.

mento discute-se as barreiras relacionadas ao rastreamento e medidas pontuais são em geral realizadas, como campanhas e mutirões de saúde.

Em nosso meio, a utilização de unidades móveis de saúde facilita o acesso de populações de baixa-renda e baixo nível socioeconômico[19], principalmente aquelas que vivem em locais distantes da oferta do exame de rastreamento[11]. Além do mais, programas de intervenção comunitária, como o programa de saúde da família, constituem importantes facilitadores relacionados à identificação de mulheres mais vulneráveis e com baixa adesão prévia aos exames[16,20].

Para a execução e condução de um programa de rastreamento estruturado, deve-se investir em metodologias e materiais de qualidade, qualificação profissional, análise de resultados e estratégias. A equipe multiprofissional é fundamental na condução do programa e múltiplas metodologias de adesão devem ser oferecidas. Tais ações permitem a manutenção da adesão, educação e cobertura populacional, visto que a manutenção de programas públicos de rastreamento implica em vários ciclos de exames. Tal fato é notório na Europa, em relação ao câncer de mama[3], colo uterino[4] e colorretal[5].

Referências Bibliográficas

1. Vieira RAC, Mauad EC, Matthes AGZ, Mattos JSC, Haikel Jr RL, Bauab SP. Rastreamento mamográfico: começo – meio – fim. Rev Bras Mastol. 2010;20(2):92-7.
2. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2008;19(4):614-22.
3. Perry N, Broeders M, Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. France: European Breast Cancer Network (EBCN) Coorination Office. International Agency for Research on Cancer. ; 2006. 415 p.
4. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European Guidelines

for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21(3):448-58.
5. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working G, von Karsa L, Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. Endoscopy. 2013;45(1):51-9.
6. Lourenco TS, Mauad EC, Vieira RA. [Barriers in the breast cancer screening and the role of nursing: an integrative review]. Revista brasileira de enfermagem. 2013;66(4):585-91.
7. Smith AA, Kepka D, Yabroff KR. Advanced practice registered nurses, physician assistants and cancer prevention and screening: a systematic review. BMC Health Serv Res. 2014;14:68.
8. Lee H, Kang Y, Ju W. Cervical Cancer Screening in Developing Countries: Using Visual Inspection Methods. Clin J Oncol Nurs. 2016;20(1):79-83.
9. Resolução COFEN 381/2011, (06/10/2011, 2011).
10. Mauad EC, Gomes UA, Nogueira JL, Melani AG, Lemos DL, Hidalgo GS. Prevention of cervical cancer in a poor population in Brazil. Fam Pract. 2002;19(2):189-92.
11. Vieira RA, Lourenco TS, Mauad EC, Moreira Filho VG, Peres SV, Silva TB, et al. Barriers related to non-adherence in a mammography breast-screening program during the implementation period in the interior of Sao Paulo State, Brazil. Journal of epidemiology and global health. 2015;5(3):211-9.
12. Smith-Stoner M, Veitz AL. The role of home healthcare nurses in high-risk cancer screening. Home Healthc Nurse. 2008;26(2):96-101.
13. Younis M, Al-Rubaye D, Haddad H, Hammad A, Hijazi M. Knowledge and Awareness of Breast Cancer among Young Women in the United Arab Emirates. Advances in Breast Cancer Research. 2016;5(04):163.
14. Vieira RAC, Formenton A, Bertolini SR. Breast cancer screening in Brazil. Barriers related to the health system. Rev Assoc Med Bras. 2017;63(5):470-8.
15. Persell SD, Friesema EM, Dolan NC, Thompson JA, Kaiser D, Baker DW. Effects of standardized outreach for patients refusing preventive services: a quasiexperimental quality improvement study. The American journal of managed care. 2011;17(7):e249-54.
16. Vieira RA, Uemura G, Zucca-Matthes G, Costa AM, Micheli RA, Oliveira CZ. Evaluating Breast Cancer Health System Between Countries: The Use of USA/SEER and Brazilian Women as a Cohort Sample. The breast journal. 2015;21(3):322-3.
17. Sabatino SA, Lawrence B, Elder R, Mercer SL, Wilson KM, DeVinney B, et al. Effectiveness of interventions to increase screening for breast, cervical, and colorectal cancers: nine updated systematic reviews for the guide to community preventive services. Am J Prev Med. 2012;43(1):97-118.
18. Baron RC, Melillo S, Rimer BK, Coates RJ, Kerner J, Habarta N, et al. Intervention to increase recommendation and delivery of screening for breast, cervical, and colorectal cancers by healthcare providers a systematic review of provider reminders. Am J Prev Med. 2010;38(1):110-7.
19. Mauad EC, Nicolau SM, Moreira LF, Haikel RL, Jr., Longatto-Filho A, Baracat EC. Adherence to cervical and breast cancer programs is crucial to improving screening performance. Rural and remote health. 2009;9(3):1241.
20. Lourenco TS, Vieira RAC, Mauad EC, Silva TB, Costa AM, Peres SV. Barreiras relacionadas à adesão ao exame de mamografia em rastreamento mamográfico na DRS-5 do estado de São Paulo. Revbras mastologia. 2009;19(1):2-9.

Capítulo 15

Unidades Móveis de Prevenção em Câncer

Capítulo 15

15. Unidades Móveis de Prevenção em Câncer

Thiago Buosi Silva

Raphael Luiz Haikel Junior

De acordo com as estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer agora causa mais mortes do que todas as doenças cardíacas coronárias ou todos os acidentes vasculares cerebrais[1]. As transições demográficas e epidemiológicas globais contínuas sinalizam uma incidência de câncer cada vez maior nas próximas décadas, particularmente nos países de baixa e média renda, com mais de 20 milhões de novos casos de câncer esperados anualmente já em 2025[2].

A modernização dos sistemas de saúde, atrelada às melhorias do sistema de infraestrutura, as urbanizações intensas e o declínio tanto das taxas de fecundidade como das de mortalidade acarretaram o envelhecimento da população[3]. Junto a esta transição, houve uma mudança no comportamento das doenças, que associado a fatores socioeconômico, exposição solar, entre outros, levaram ao aumento da incidência do câncer[1, 4] tornando-se atualmente a segunda causa de mortalidade no Brasil[5], e representando uma das principais doenças deste século.

Em países com recursos limitados, os diagnósticos são atrasados e uma alta porcentagem de casos avançados ocorrem como consequência da capacidade limitada de promover detecção e diagnóstico precoce adequado em toda a população[6]. Sistemas de rastreamento, apesar de amplamente difundidos na literatura médica, encontram pouca difusão, tendo a população mais carente dificuldade de acesso a este tipo de atendimento[7], visto que o padrão atual de atendimento é primordialmente baseado na atenção terciária a saúde.

Foi com o intuito de levar o atendimento especializado até a população com mais dificuldade de acosso ao sistema de saúde que foram desenvolvidas as unidades móveis (UM) de saúde. As unidades móveis são utilizadas para rastreamento de doenças oncológicas há várias décadas. No ano de 1968 uma unidade móvel foi utilizada para o rastreamento dos cân-

ceres de mama e colo do útero, com 3.211 mulheres sendo atendias no seu primeiro ano de atividade, mostrando ser uma nova metodologia viável a ser explorada[8].

Estas unidades móveis de prevenção do câncer, embora pouco difundidas na literatura médica, são frequentemente utilizadas em campanhas populacionais ou tem como objetivo facilitar o acesso da população, atingindo populações isoladas, pobres[7], distantes e vulneráveis[9], privadas de liberdade (população carcerária)[10] ou vivendo em comunidades rurais[11, 12]. Trata-se de uma metodologia antiga e eficaz de diminuir a distância entre a população e o sistema de saúde[11-15], podendo, inclusive, contribuir para o diagnóstico precoce da doença e redução da mortalidade por câncer de mama[16]. Países de baixa e média renda têm utilizado unidades móveis como alternativas viáveis para o rastreamento do câncer, especialmente em regiões com baixa cobertura de saúde[17].

Notoriamente, o emprego da unidade móvel para o rastreamento do câncer pode alcançar comunidades desatendidas e remotas, aumentando a taxa de cobertura[18], permitindo maior participação das mulheres no programa e diminuindo as desigualdades sociais e geográficas na população em geral[19, 20]. Além disso, em áreas onde os volumes dos pacientes não excedem a capacidade operacional da equipe da unidade móvel, a incorporação de múltiplos serviços dentro de um programa de rastreamento de câncer é uma abordagem para potencialmente expandir o acesso aos cuidados de saúde sem custos adicionais[21].

Embora sejam corriqueiramente empregadas, não se pode deixar de pensar na qualidade do serviço e nos benefícios que o emprego da UM para rastreamento de doenças crônicas trazem para a comunidade local. No Canadá as unidades móveis de mamografia permitiram que as regiões que não possuíam uma unidade fixa de apoio pudessem atingir taxas de cobertura semelhantes às do resto da província de Quebec, por exemplo. Além disso, não houve perda de sensibilidade do exame, mas sim algum ganho na taxa de falsos positivos[22]. Entretanto, existem alguns problemas inerentes desta prática peculiar, que vem se tornando cada vez mais comum no mundo todo. Na França, o número de pessoas atendidas em uma unidade móvel que perderam o seguimento foi de 11,4%, mas foi de apenas 2,7% entre as atendidas na unidade fixa. Isto mostra o quão essencial se faz avaliar os obstáculos a serem sobrepujados, inclusive financeiros e organizacionais, antes de se implementar este tipo de programa de mamografia móvel[23].

O emprego de unidades móveis como estratégia de saúde vem de encontro ao paradigma existente de que se leva muito tempo para modificar a resistência das mulheres de regiões com baixa cobertura do sistema de saúde, para serem submetidas ao rastreamento do câncer. No entanto, para alcançar mudanças sustentadas e de longo prazo nas atitudes de saúde em populações pobres, se faz necessário envolver profissionais de saúde locais e promover a educação das mulheres, enfatizando o papel fundamental do rastreamento do câncer feminino[24]. O sucesso deste programa deve estar associado a intervenções intensivas da comunidade, mamografia gratuita e a disponibilidade de cuidados de saúde e mamografia perto das casas dos pacientes[25].

Entretanto, esta prática deve apresentar-se como custo-efetiva, especialmente em regiões onde os recursos financeiros são escassos. Em estudo conduzido por Carkaci e colaboradores (2013), foi evidenciado que encontrar e manter recursos, possuir equipamento e infraestrutura adequados, e ter uma equipe dedicada com um fluxo de trabalho eficiente são os ele-

mentos-chave do estabelecimento de um programa de mamografia móvel econômico[26]. Além disso, uma abordagem multimodal de divulgação da estratégia utilizada para o rastreamento na comunidade atendida, especialmente usando agentes comunitários de saúde e propagandas de rádio, pode melhorar a aceitação do rastreamento em massa em populações de baixa renda e/ou baixo nível de escolaridade[27].

Nos últimos anos, exames de maior complexidade, como o de tomografia computadorizada (TC) e de ressonância nuclear magnética (RNM), também estão sendo utilizados em unidades móveis para rastreamento de doenças. No Japão, o primeiro procedimento de alta complexidade a ser utilizado foi a TC helicoidal, para rastreamento de múltiplos órgão abdominais, com diagnóstico de 5 tumores malignos em 56 lesões encontradas. Entretanto, por se tratar de uma nova modalidade, um procedimento de rastreamento de massa abdominal usando scanner de TC móvel requer uma investigação mais aprofundada no aspecto da seleção de população alvo, procedimentos de varredura de TC, sensibilidade, especificidade e custo-efetividade da metodologia[28].

História do Hospital de Câncer de Barretos e suas Unidades Móveis: Onde Tudo Começou

O Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos iniciou suas atividades no ano de 1994 com um dos mais simples exames preventivos: a coleta do Papanicolau para o diagnóstico do câncer do colo do útero. No início, os gestores do Departamento enxergavam a necessidade da prevenção do câncer e a necessidade de sua realização dentro dos critérios acadêmicos mais rigorosos. O trabalho hercúleo iniciou-se primeiramente com a construção de uma mesa portátil para a coleta do exame de Papanicolau, onde uma técnica de enfermagem equipada com essa mesa portátil de coleta e uma bicicleta percorriam as áreas carentes do município de Barretos (SP) (Figura 1a). A técnica de enfermagem atuava principalmente na periferia do município oferecendo o exame de Papanicolau para as mulheres, que realizavam a coleta em suas próprias residências (Figura 1b e 1c). Posteriormente este trabalho foi estendido para as mulheres da zona urbana e rural desta cidade, diagnosticando 80% dos cânceres de colo uterino, em fases iniciais. Anos mais tarde a mesa portátil, foi patenteada.

O cenário passou a mudar quando esta atitude começou a chamar atenção dos governantes e da imprensa. No ano de 1998, a técnica de enfermagem recebeu o prêmio de mulher do ano da UNESCO por seu trabalho. Na busca com a bicicleta, ela realizou mais de 1.700 exames e obteve sete casos confirmados de carcinoma do colo do útero.

No mesmo ano o hospital adquiriu um veículo adaptado para a coleta dos exames de Papanicolau junto à comunidade rural da cidade de Barretos (Figura 2). Concomitante a esta inovação, chegaram os primeiros problemas: os homens da zona rural não deixavam suas mulheres realizar o exame de prevenção, por medo da exposição a que estariam sujeitas. Foi necessário um intenso trabalho de palestras junto à comunidade e os agentes comunitários para que os exames fossem realizados. Aos poucos, os resultados começaram a se multiplicar e também a se consolidar a ideia de fazer prevenção móvel.

Em 2001, junto com a publicação dos resultados obtidos na zona rural, o Hospital de Câncer de Barretos adquiriu, por meio de doação, a sua primeira uni-

Figura 1: Técnica de enfermagem em uma bicicleta (a) para coleta domiciliar de exame de Papanicolau (b) utilizando uma mesa portátil (c). equipada com a mesa portátil de coleta de Papanicolau em uma bicicleta

Figura 2: Veículo adaptado para a coleta dos exames de Papanicolau junto à comunidade rural da cidade de Barretos/SP.

dade móvel de grande porte. A 1ª Unidade Móvel era um ônibus modificado e equipado para o atendimento de pacientes nas seguintes áreas: prevenção câncer de colo do útero, prevenção de câncer de próstata e a detecção de lesões suspeitas de pele e seu tratamento nesta mesma unidade móvel, pois ela possuía um centro cirúrgico equipado para a realização de pequenas cirurgias (Figura 3).

Em 2002, o Hospital de Câncer de Barretos iniciou um projeto pioneiro de rastreamento mamográfico no Brasil, fazendo uso da estrutura do Hospital de Câncer de Barretos e da primeira Unidade Móvel com mamógrafo (Figura 4). Esta unidade foi construída em um ônibus, contendo uma sala com um mamógrafo,

uma sala de câmara escura e salas para a coleta de Papanicolaou. Esta unidade, ainda em operação, percorre as 18 cidades do Diretório Regional de Saúde de Barretos (DRS-V) e é responsável pelo rastreamento numa área com um total de mais de 500 mil habitantes e um público-alvo (mulheres de 40 a 69 anos para mamografia e de 25 a 64 anos para Colo Uterino) representado por mais de 100 mil mulheres.

Em 2004, após a adaptação de uma carreta a 3ª Unidade Móvel foi adicionada ao projeto para o atendimento da população carente residentes em outros estados (Figura 5). Neste mesmo ano tiveram início as atividades da Unidade de Transporte, com o objetivo de aumentar a cobertura populacional para o projeto de rastreamento do câncer de mama, na região. Até o final de 2005 foram atendidos nas Unidades Móveis 90.165 pacientes para a prevenção de câncer de colo uterino, pele,

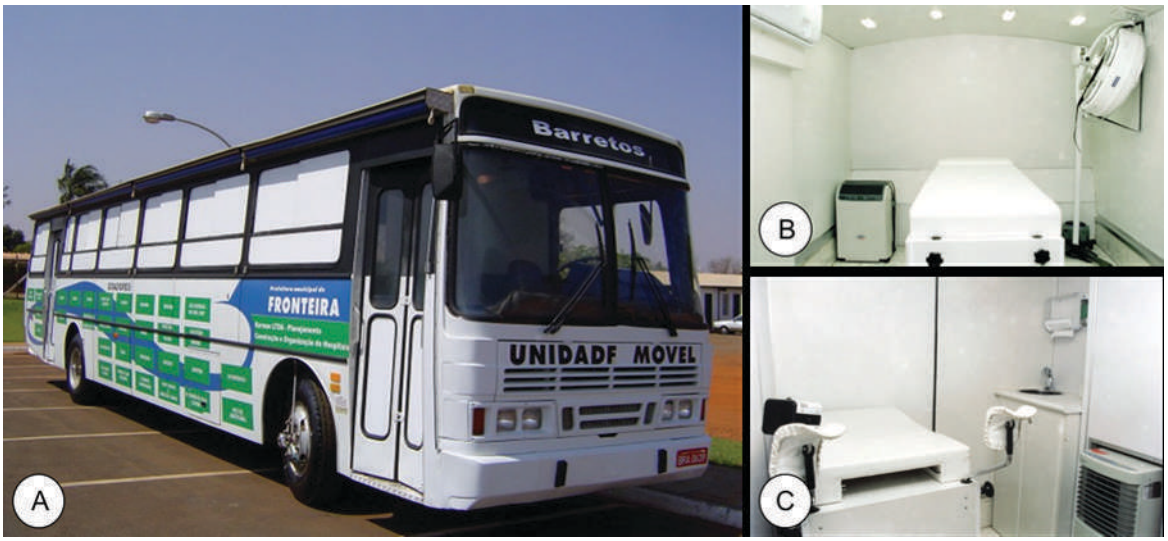


Figura 3: Primeira unidade móvel de grande porte do Hospital de Câncer de Barretos. Vista externa (A); sala de cirurgia (B); sala de coleta de Papanicolau (C).

Figura 4: Primeira Unidade Móvel do Brasil com mamógrafo no seu interior. Vista externa (A); transmissão de dados das pacientes via satélite (B); mamógrafo no interior (C).

Figura 5: 3a Unidade Móvel de Prevenção (a) vista externa; (b) consultório clínico; (c) sala de cirurgia.

próstata e mama.

O ano de 2007 foi um marco na história do Departamento de Prevenção, pois teve início a primeira unidade de prevenção fora de Barretos, no município de Juazeiro, interior do estado da Bahia. Além do novo local de atendimento para realizar exames de rastreamento e exames complementares, foi construída uma nova carreta capaz de atender nove cidades do interior do estado da Bahia, levando a detecção precoce do câncer de mama em cidades em que não há nem mesmo estradas para chegar. Desde 2007 na região de Juazeiro, foram realizados mais de 50 mil exames de mamografias com mais de 200 casos diagnosticados, atingindo, neste curto período de tempo, uma melhora considerável no diagnóstico precoce da doença, ficando esta área do país com níveis de estadiamento clinico comparados aos do estado de São Paulo.

No ano de 2008, houve a construção da 5ª Unidade Móvel. Esta unidade era destinada a atender a população de 52 cidades nas microrregiões de Jales, Fernandópolis, Santa Fé do Sul e Votuporanga, estado de São Paulo. Na construção deste veículo os engenheiros foram ousados e esta unidade é equipada com 2 mamógrafos (Figura 6). No mesmo ano foi construída a 6ª Unidade Móvel, com sala para coleta de Papanicolau e 1 mamógrafo para a região de Barretos/SP.

No ano de 2010 foi inaugurada mais uma unidade, a 7ª Unidade Móvel. Esta unidade está equipada com dois Mamógrafos digitais, destinados ao rastreamento organizado na região de Araçatuba/SP, atendendo a população de 40 municípios. Neste ano, houve um grande incremento de qualidade do serviço prestado pelo Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos, por meio da parceria firmada com o Instituto Holandês LRBC (*Dutch expert centre for screening*). O LRCB é a mais renomada instituição de prevenção de câncer de mama no mundo, e esta certificou o Hospital de Câncer de Barretos pela qualidade do ras-

treamento mamográfico. Desde então, o Departamento de Prevenção conta com uma auditoria externa de qualidade internacional a cada dois anos.

Em 2013 é inaugurada a 8ª Unidade Móvel com um Mamógrafo e uma sala para coleta de Papanicolaou para atender a população dos bairros da cidade de Campo Grande (MS). A permanência da Unidade Móvel em cada bairro depende do número de mulheres elegíveis ao programa de mamografia e Papanicolaou de cada região (Figura 7).

O conhecimento adquirido nas adaptações das unidades móveis para os exames preventivos também gerou outros frutos para a instituição. A Unidade de Customização de Carretas de Diagnóstico Precoce do Câncer, é uma parceria internacional com a empresa holandesa *Lamboo Móbile Medical* para a construção de unidades móveis que realizem exames preventivos, diagnósticos clínicos, radiológicos, consultórios médicos, odontológicos e unidades de coleta.

No ano 2014 foi inaugurada a Unidade Móvel Odontológica, unidade dotada de toda infraestrutura necessária para realização de exames clínicos, consultas e biópsias para detecção precoce do câncer de boca que percorre todas as 18 cidades da região de Barretos (Figura 8).

Em 2015, foi inaugurada no muni-

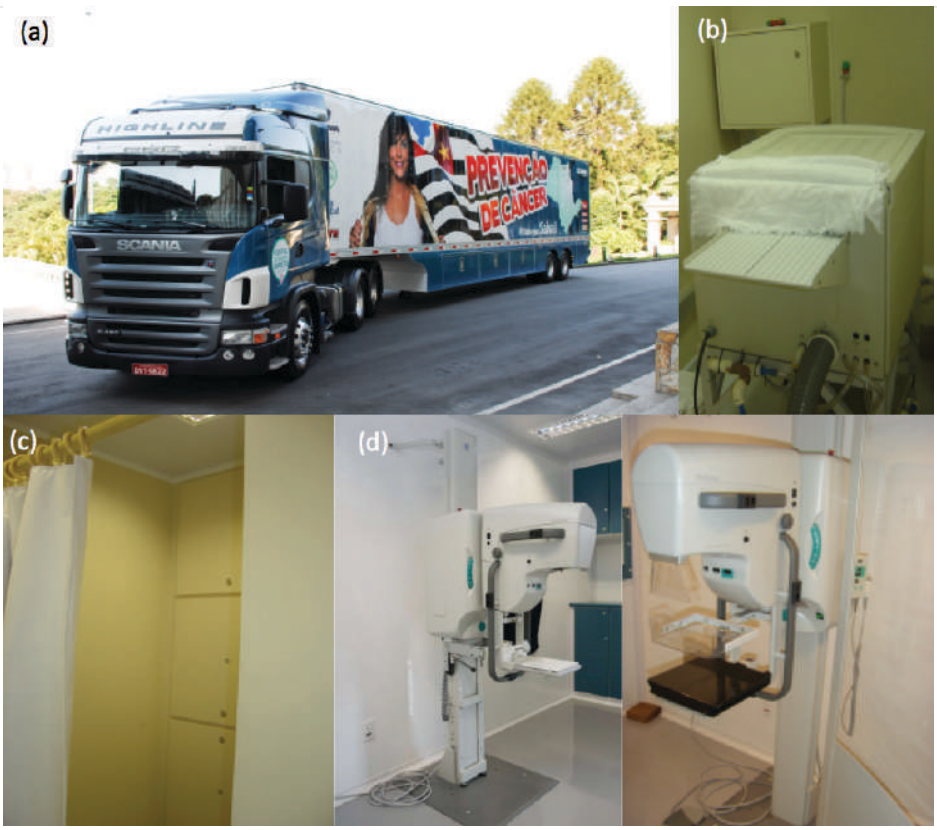


Figura 6: 5a Unidade Móvel (a) vista externa; (b) reveladora; (c) troca de roupa; (d) dois mamógrafos

Figura 7: Unidade móvel com um Mamógrafo e uma sala para coleta de Papanicolau para atender a população dos bairros da cidade de Campo Grande/MS. Vista externa (A); sala com mamógrafo (B); sala de coleta de Papanicolau (C); sala de procedimentos (D); recepção (E).

Figura 8: Unidade Móvel Odontológica. Vista externa (A); sala com equipamentos (B); sala de atendimento (C).

cípio de Jiparaná (RO) uma nova unidade para rastreamento do câncer de mama e colo do útero. Esta unidade tem como público alvo os moradores de 34 municípios de Rondônia, cobrindo o estado por completo.

O ano de 2016 foi consagrado com a primeira unidade móvel do Hospital de Câncer de Barretos construída em parceria com importantes instituições internacionais, como a *Rice University e o MD Anderson Cancer Center*. Trata-se de uma van adaptada para a realização de colposcopia naquelas mulheres que apresentaram exames de Papanicolaou alterados e que, por algum motivo, possuem dificuldades de acesso a serviço especializado para seguimento no tratamento. Esta unidade atende a população dos estados de São Paulo, Mato Grosso e Rondônia (Figura 9). Ainda em 2016, iniciou-se o rastreamento por unidade móvel na região dos municípios de Lagarto e Itabaiana, estado de Sergipe. Esta unidade móvel, a segunda do Hospital de Câncer de Barretos implantada na região nordeste do Brasil, tem como objetivo atender a população de 20 municípios desta região (Figura 10).

Para o ano de 2017 é esperado o lançamento de mais 9 unidades móveis. Dessas, cinco farão atendimentos e prestarão serviços de educação em câncer no município de Campinas, estado de São Paulo, sendo duas com atendimento de Papanicolaou e Mamografia, uma para educação em câncer, uma com tomografia computadorizada (para rastreamento do câncer de pulmão) e uma com ressonância nuclear magnética. Outras três unidades móveis farão rastreamento do câncer de mama e do colo do útero, sendo uma no município de Macapá, estado do Amapá e outras duas no estado do Acre. A última unidade móvel trata-se também de uma unidade móvel para a educação em câncer, a ser implementada no estado do

Figura 9: Unidade móvel para a realização de colposcopia. Vista externa (A); sala com equipamentos (B); sala de atendimento (C).

Figura 10: Unidade móvel com um Mamógrafo e uma sala para coleta de Papanicolau para atender a população do estado de Sergipe. Vista externa (A); sala com mamógrafo (B); sala de coleta de Papanicolau (C); recepção (D).

Acre.

Muito importante ressaltar que o método de atuação do Hospital de Câncer de Barretos no cenário do rastreamento do câncer é semelhante em todo o país. Ou seja, em todos os locais onde existe uma unidade móvel do Hospital de Câncer de Barretos atuando, existe também uma unidade fixa de retaguarda. Nas unidades móveis são realizados os exames de rastreio. Os materiais coletados ou as imagens obtidas são enviadas para uma unidade fixa próxima ou para uma central de laudos, via telerradiologia, onde especialistas irão emitir os laudos correspondentes. Quando alguma alteração passível de investigação é identificada, o cliente é convocado para exames complementares em uma unidade fixa de apoio. Caso seja feito diagnóstico de lesão maligna, o(a) paciente é enviada para uma unidade hospitalar do Hospital de Câncer de Barretos mais próxima para tratamento, sendo estas localizadas em Barretos (SP), Jales (SP) ou Porto Velho (RO).

Atualmente, o Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos conta com 35 equipamentos de mamografia distribuídos em 12 unidades móveis e 7 unidades fixas, que juntas atendem a uma demanda de mamografia de 199 municípios. Somente no ano de 2016 foram 98.000 km percorridos pelas unidades móveis de mamografia, realizando dezenas de milhares de exames gratuitamente. Todos esses anos de trabalho geraram inúmeras publicações científicas internacionais[7, 24, 25, 29-35].

Resultados dos Programas de Rastreamento do Câncer do Hospital de Câncer de Barretos por meio de Unidades Móveis de Prevenção.

Mauad e colaboradores (2003) conduziram estudo com intuito de se identificar estratégias para melhorar a aceitação do rastreamento em massa do câncer de

mama e cervical em uma população rural remota usando a Unidade Móvel do Hospital de Câncer de Barretos. O estudo fora conduzido na região de Barretos, que compreende 19 municípios, e 10.156 exames foram realizados (7.192 mamografias e 2.964 coletas de Papanicolau) entre os anos de 2003 e 2004, em uma população predominantemente de baixa escolaridade (>90% com até 8 anos de estudo) e baixa renda (>65% pobres ou muito pobres). Este parece ser o primeiro estudo sobre o uso de unidades móveis para melhorar a captação de mamografias na América do Sul. Neste estudo, os agentes comunitários de saúde e programas de rádio foram as principais estratégias relatadas pelas usuárias da unidade móvel como meios efetivos de divulgação do programa[27]. Entre as 2.964 mulheres que realizaram os testes de Papanicolaou nesses anos, 13 (0,40%) apresentaram anormalidades no teste (três com células escamosas atípicas de significância indeterminada, quatro com lesões de baixo grau e seis com lesões de alto grau) e 2.952 mulheres apresentaram alterações benignas. Foram diagnosticados dois casos de carcinoma invasivo de células escamosas e seus estágios clínicos (UICC) foram IA2 e IB1. Os dados aqui analisados mostram que o uso de UM é uma opção estratégica que deve ser encorajada para o rastreamento oportunista do câncer cervical, particularmente em mulheres com perfil socioeconômico basal[31].

Os primeiros resultados divulgados sobre o emprego de unidade móvel do Hospital de Câncer de Barretos para o rastreamento de diferentes tipos de cânceres data de 2004. Neste documento evidencia-se os resultados obtidos nos exames de rastreamento realizados pela primeira unidade móvel do HCB. De fevereiro de 2002 a dezembro de 2003, foram atendidas 9.549 pessoas, que realizaram exames voltados a detecção do câncer de pele, próstata, colo do útero e boca. Na campanha de prevenção do câncer de boca, apenas um caso foi diagnosticado, sendo o mesmo de uma paciente portadora de tumor de lábio. Observou-se em sete pacientes a presença de lesões precursoras do colo uterino, sendo 4 casos de NIC I, 1 caso de NIC II e 2 casos de NIC III[36].

Em 2010 foi o ano em que os dados do programa de rastreamento do câncer de próstata por meio de unidade móvel do Hospital de Câncer de Barretos foram publicados. Desde 2004, o HCB realiza um programa de rastreamento de câncer de próstata usando unidades móveis em 231 municípios de 6 estados brasileiros. Um total de 17.571 homens foram avaliados por história clínica, exame retal digital (DRE) e níveis de antígeno prostático específico (PSA). A taxa cumulativa de detecção de câncer de próstata nesta população foi de 3,7%. A principal indicação para biópsia foi um nível de PSA >= 4,0 ng/mL (51,2%), com um valor preditivo positivo (VPP) de 44,1%. Outros 19,7% dos homens biopsiados apresentaram achados de DRE suspeitos com um nível normal de PSA (VPP de 23,5%). A maioria dos cânceres foi detectado em estádio inicial da doença (93,4% de T1-T2), e a porcentagem do escore de Gleason 7 foi de 32,5%. A proporção de cânceres insignificantes (ou indolentes) de acordo com os critérios de Epstein foi de 13,5%. Desta maneira, constatou-se que uma unidade móvel de rastreamento de câncer de próstata permitiu que uma população desatendida pudesse ter acesso a cuidados especializados através do sistema público de saúde[30].

Ainda em 2010, estudo fora conduzido com intuito de se avaliar os resultados do programa de rastreamento com busca ativa e unidade móvel de prevenção na detecção precoce do câncer do colo do útero na população das zonas urbana e rural de Barretos, no período compreendi-

do de janeiro 2000 a dezembro de 2002. Como estratégias de busca ativa, utilizou-se de visitas domiciliares repetidas às mulheres da região de Barretos, em faixa etária para a coleta do exame de Papaniolaou e o emprego de uma unidade móvel para a realização dessas coletas. Neste período foram coletados exames de 16.849 mulheres (68% da população feminina elegível da região), sendo a maioria com 15 a 34 anos de idade, de baixa classe social (C e D) e baixo nível de escolaridade (até 8 anos de estudo). Dentro desta população estudada foram diagnosticados 35 casos de câncer do colo do útero na população urbana (77,1% de carcinoma espinocelular *in situ* e 22,9% de carcinoma espinocelular invasivo) e 6 casos na população rural (83,3% de carcinoma espinocelular *in situ* e 16,7% de carcinoma espinocelular invasivo). Com isso, pode-se constatar que a busca ativa com unidade móvel de prevenção mostrou-se efetiva no diagnóstico precoce do câncer do colo do útero e importante para a mobilização das mulheres mais vulneráveis a realizarem o exame de Papanicolaou, especialmente aquelas carentes, vivendo distantes do centro urbano e com dificuldades para acesso ao sistema de saúde do município[37].

No ano de 2011 foram publicados os primeiros achados do programa de rastreamento do câncer de pele por meio de unidade móvel de prevenção. O objetivo do estudo foi avaliar o uso de uma unidade móvel no diagnóstico e tratamento de câncer de pele em várias regiões pobres do Brasil. A população estudada consistiu de pacientes examinados na unidade móvel entre 2004 e 2007, e suas lesões suspeitas foram submetidas a avaliação histopatológica. Durante a triagem, foram realizadas 17.857 consultas e um total de 2012 (11,2%) casos de câncer de pele foram diagnosticados. O tipo histológico predominante relatado foi o carcinoma basocelular (1.642; 81.6%), seguido de carcinoma de células escamosas (303; 15.1%), doença de Bowen (25; 1.2%), melanoma maligno (23; 1,1%), carcinoma carcinoma basoescamoso (3; 0,1%), lesões diversas (12; 0,6%) e carcinoma metatípico (4; 0,2%). Apenas 0,6% das lesões foram de estádio III. Não foram encontradas lesões cutâneas de não-melanoma na fase IV, bem como não foram encontradas de melanomas em estádios III e IV. Dessa maneira, observou-se no estudo que a unidade móvel pode ser uma ferramenta útil para o diagnóstico e tratamento precoce do câncer de pele. Este programa é bastante útil, especialmente em países em desenvolvimento com sistemas de saúde pública inadequados e desigualdades sociais[33].

Em estudo conduzido por *Haikel Jr* e colaboradores (2012), onde avaliou-se os resultados do primeiro round de um rastreamento mamográfico organizado na região do município de Barretos, constatou-se que este programa de rastreamento mamográfico é viável para implementação em um território rural brasileiro e os dados favorecem a continuação do programa. Neste estudo, entre abril de 2003 e março de 2005, 17.964 mulheres (33,1% das mulheres elegíveis para rastreamento) realizaram exames de mamografia em uma unidade do Hospital de Câncer de Barretos (46,1% e 53,9% realizaram seus exames nas unidades fixa e móvel, respectivamente) e 76 foram diagnosticas com câncer de mama, das quais 43,4% tinham lesões em estágios iniciais de desenvolvimento (EC 0 e I)[34].

Atualmente, o melhor método para a detecção precoce de câncer de pele é identificar mudanças nas lesões cutâneas, incluindo a aparência de novos crescimentos[4]. No entanto, esta estratégia não é facilmente implementada nos países em desenvolvimento devido à escassez de profissionais treinados e à sua disponibi-

lidade em áreas remotas. A teledermatologia fornece uma nova ferramenta para monitorar o câncer de pele em países como o Brasil, que tem uma grande área e uma distribuição desigual de população. A teledermatologia consiste essencialmente em enviar imagens digitais para centros especializados de câncer para avaliação por especialistas treinados e fornece uma plataforma para programas de treinamento profissional e médicos para discutir casos complexos sem a necessidade de transportar pacientes, o que pode levar a economias substanciais de tempo e custo. Com base nisso, o Hospital de Câncer de Barretos implementou em 2010 o serviço de teledermatologia em unidade móvel para o rastreamento do câncer de pele[38].

Objetivando avaliar o desempenho da fotografia digital no diagnóstico de câncer de pele em áreas remotas do Brasil, Silveira e colaboradores (2014) avaliaram 416 imagens digitais de lesões suspeitas para câncer de pele entre abril de 2010 e julho de 2011. Todas as imagens foram adquiridas durante o atendimento da unidade móvel de prevenção e foram enviadas eletronicamente para dois oncologistas do Hospital de Câncer de Barretos, que avaliaram cegamente as imagens e forneceram um diagnóstico (benigno ou maligno). As taxas de concordância absoluta entre os diagnósticos realizados por inspeção visual direta (pelo médico da UM) e pelo uso de imagens digitais (pelos dois oncologistas) foram calculadas. A precisão dos oncologistas na predição de câncer de pele usando imagens digitais foi avaliada por meio de precisão geral (taxa de classificação correta), sensibilidade, especificidade e valor preditivo (positivo e negativo). Uma biópsia de pele foi considerada padrão-ouro. As taxas de acordo absoluto com inspeção visual direta foram 85,8% para oncologista nº 1 (IC 95%: 77,1-95,2) e 93,5% para oncologista nº 2 (IC 95%: 84,5-100,0). A precisão geral dos dois oncologistas não diferiu significativamente. Dessa maneira, dada a alta sensibilidade e valor preditivo positivo, a teledermatologia parece ser uma ferramenta adequada para o rastreamento de câncer de pele por meio de unidades móveis em áreas remotas do Brasil[38].

Avaliando-se alguns resultados recentes produzidos pelo Hospital de Câncer de Barretos, em suas Unidades Fixas e Unidades Móveis, observa-se que no ano de 2016 foram produzidas 126.755 mamografias, das quais 62% foram realizadas nas unidades móveis. É de se esperar que as mulheres recorram principalmente às Unidade Móveis para a realização de seus exames de prevenção, uma vez que esta estratégia é comprovadamente facilitadora, encurtando distâncias[31, 34], e eficiente para a redução de barreiras[24, 25, 29, 35]. De todas as mamografias realizadas, 91,6% foram exames de rastreamento (mulheres assintomáticas).

O programa de rastreamento do câncer de mama do Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos começou em meados dos anos 2000, mas foi considerado como organizado desde o ano de 2011. Desde então, apenas nos 18 municípios que compreendem o Departamento Regional de Saúde de Barretos (DRS-V), foram realizados 127.094 exames de mamografia, assim distribuídos: 37.014 exames no primeiro round (2011-2012), 44.406 exames no segundo round (2013-2014) e 45.674 no terceiro (2015-2016).

Nestes mesmos anos foram diagnosticados 115 casos de câncer de mama em 2011 (51,3% em mulheres de rastreamento), 139 em 2012 (53,2% rastreamento), 139 em 2013 (49,6% rastreamento), 147 em 2014 (55,1% rastreamento), 151 em 2015 (53,6% rastreamento) e 140 em 2016 (57,1% rastreamento). Destes casos de câncer de mama, 55,2% e 77,7% fo-

ram diagnosticados em estádio clínico 0 e I (TNM - UICC[39]) na população geral e assintomática, respectivamente; 24,9% e 16,4% foram diagnosticados em estádio clínico II na população geral e assintomática, respectivamente e 19,8% e 5,9% em estádio clínico EC III e IV na população geral e assintomática, respectivamente.

Portanto, nota-se que o emprego da unidade móvel de prevenção como estratégia para o rastreamento do câncer de mama é factível, viável, apresenta boa aceitação e ótimos resultados quanto ao número de casos de câncer diagnosticados e na diminuição do estadiamento da doença.

Referências Bibliográficas

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International journal of cancer. 2015;136(5):E359-E86.
2. Bray F. Transitions in human development and the global cancer burden. World cancer report. 2014:54-68.
3. Kalache A, Veras RP, Ramos LR. O envelhecimento da população mundial: um desafio novo. Revista de Saúde Pública. 1987.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA: a cancer journal for clinicians. 2015;65(1):5-29.
5. Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil In: Ministério da Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância, editor. Rio de Janeiro: INCA; 2015.
6. Anderson BO, Jakesz R. Breast cancer issues in developing countries: an overview of the Breast Health Global Initiative. World J Surg. 2008;32(12):2578-85.
7. Mauad EC, Gomes UA, Nogueira JL, Melani AG, Lemos DL, Hidalgo GS. Prevention of cervical cancer in a poor population in Brazil. Fam Pract. 2002;19(2):189-92.
8. Seacome M, Paine HK. Mobile unit for screening for cervical and breast cancer. British medical journal. 1970;2(5700):43.
9. Vyas A, Madhavan S, Kelly K, Metzger A, Schreiman J, Remick S. Do Appalachian women attending a mobile mammography program differ from those visiting a stationary mammography facility? Journal of community health. 2013;38(4):698.
10. Silveira SFdS. Perfil sociodemográfico e achados citológicos no colo do útero da população feminina privada de liberdade do estado de São Paulo. Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos; 2016.
11. Swaddiwudhipong W, Chaovakiratipong C, Nguntra P, Mahasakpan P, Tatip Y, Boonmak C. A mobile unit: an effective service for cervical cancer screening among rural Thai women. International journal of epidemiology. 1999;28(1):35-9.
12. Swaddiwudhipong W, Chaovakiratipong C, Nguntra P, Mahasakpan P, Lerdlukanavonge P, Koonchote S. Effect of a mobile unit on changes in knowledge and use of cervical cancer screening among rural Thai women. International journal of epidemiology. 1995;24(3):493-8.
13. Strax P. Female cancer detection mobile unit. Preventive medicine. 1972;1(3):422-5.
14. Tabar L, Gad A. Screening for breast cancer: the Swedish trial. Radiology. 1981;138(1):219-22.
15. Watanabe H, Ohe H, Inaba T, Itakura Y, Saitoh M, Nakao M. A mobile mass screening unit for prostatic disease. The Prostate. 1984;5(5):559-65.
16. Renck DV, Barros F, Domingues MR, Gonzalez MC, Sclowitz ML, Caputo EL, et al. Equidade no acesso ao rastreamento mamografico do cancer de mama com intervencao de mamografo movel no sul do Rio Grande do Sul, Brasil. Cad Saúde Pública. 2014;30(1):88-96.
17. Al Mulhim FA, Syed A, Bagatadah WA, Al Muhanna AF. Breast cancer screening programme: experience from Eastern province, Saudi Arabia. East Mediterr Health J. 2015;21(2):111-9.
18. Altobelli E, Rapacchietta L, Angeletti PM, Barbante L, Profeta FV, Fagnano R. Breast Cancer Screening Programmes across the WHO European Region: Differences among Countries Based on National Income Level. International journal of environmental research and public health. 2017;14(4):452.
19. Guillaume E, Launay L, Dejardin O, Bouvier V, Guittet L, Déan P, et al. Could mobile mammography reduce social and geographic inequalities in breast cancer screening participation? Preventive Medicine. 2017;100:84-8.
20. Brooks SE, Hembree TM, Shelton BJ, Beache SC, Aschbacher G, Schervish PH, et al. Mobile mammography in underserved populations: analysis of outcomes of 3,923 women. Journal of community health. 2013;38(5):900.
21. Schnippel K, Lince-Deroche N, van den Handel T, Molefi S, Bruce S, Firnhaber C. Cost evaluation of reproductive and primary health care mobile service delivery for women in two rural districts in South Africa. PloS one. 2015;10(3):e0119236.
22. Fontenoy AM, Langlois A, Chang SL, Daigle JM, Pelletier E, Guertin MH, et al. Contribution and performance of mobile units in an organized mam-

mography screening program. Can J Public Health. 2013;104(3):e193-9.
23. Vallee A. Is "mobile mammography" a Relevant Method in France? Sante Publique. 2016;28(5):599-602.
24. Mauad EC, Silva TB, Haikel RL, Jr., Bauab S, Longatto-Filho A. Is community intervention in breast cancer screening in Brazil feasible? J Med Screen. 2011;18(1):51.
25. Silva TB, Mauad EC, Carvalho AL, Jacobs LA, Shulman LN. Difficulties in implementing an organized screening program for breast cancer in Brazil with emphasis on diagnostic methods. Rural Remote Health. 2013;13(2):2321.
26. Carkaci S, Geiser WR, Adrada BE, Marquez C, Whitman GJ. How to establish a cost-effective mobile mammography program. American Journal of Roentgenology. 2013;201(5):W691-W7.
27. Mauad EC, Nicolau SM, Moreira LF, Haikel Jr RL, Longatto-Filho A, Baracat EC. Adherence to cervical and breast cancer programs is crucial to improving screening performance. Rural and Remote Health Journal. 2009;9:1241-9.
28. Ishikawa S, Aoki J, Ohwada S, Takahashi T, Morishita Y, Ueda K. Mass Screening of Multiple Abdominal Solid Organs Using Mobile Helical Computed Tomography Scanner—A Preliminary Report. Asian journal of surgery. 2007;30(2):118-21.
29. Mauad EC, Nicolau SM, Moreira LF, Haikel RL, Jr., Longatto-Filho A, Baracat EC. Adherence to cervical and breast cancer programs is crucial to improving screening performance. Rural Remote Health. 2009;9(3):1241.
30. Faria EF, Carvalhal GF, Vieira RA, Silva TB, Mauad EC, Carvalho AL. Program for prostate cancer screening using a mobile unit: results from Brazil. Urology. 2010;76(5):1052-7.
31. Mauad EC, Nicolau SM, Gomes UA, da Costa Vieira RA, de Castro Mattos JS, Longatto□Filho A, et al. Can mobile units improve the strategies for cervical cancer prevention? Diagnostic cytopathology. 2010;38(10):727-30.
32. Faria EF, Carvalhal GF, Vieira RA, Silva TB, Mauad EC, Tobias-Machado M, et al. Comparison of clinical and pathologic findings of prostate cancers detected through screening versus conventional referral in Brazil. Clin Genitourin Cancer. 2011;9(2):104-8.
33. Mauad EC, Silva TB, Latorre MR, Vieira RA, Haikel RL, Jr., Vazquez VL, et al. Opportunistic screening for skin cancer using a mobile unit in Brazil. BMC Dermatol. 2011;11:12.
34. Haikel RL, Jr., Mauad EC, Silva TB, Mattos JS, Chala LF, Longatto-Filho A, et al. Mammography-based screening program: preliminary results from a first 2-year round in a Brazilian region using mobile and fixed units. BMC Womens Health. 2012;12:32.
35. Vieira RA, Lourenco TS, Mauad EC, Moreira Filho VG, Peres SV, Silva TB, et al. Barriers related to non-adherence in a mammography breast-screening program during the implementation period in the interior of Sao Paulo State, Brazil. J Epidemiol Glob Health. 2015;5(3):211-9.
36. Mauad EC, da Costa Vieira RA, Navas MT, Veo CAR, Melani AGF, Junior RH. Modelo Assistencial de Detecção do Câncer através de Unidade Móvel de Prevenção.
37. Oliveira JC. Unidade móvel de prevenção na busca ativa do câncer do colo do útero nas zonas urbana e rural de Barretos. Universidade de São Paulo; 2010.
38. Silveira CEG, Silva TB, Fregnani JHGT, da Costa Vieira RA, Haikel RL, Syrjänen K, et al. Digital photography in skin cancer screening by mobile units in remote areas of Brazil. BMC dermatology. 2014;14(1):19.
39. UICC. International Union Against Cancer. TNM: Classification of Malignant Tumours. 7th ed. L.H. Sobin, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. Oxford, UK: A John Wiley & Sons, Ltd.; 2009.

Capítulo 16

Rastreamento Molecular

Capítulo 16

16. Rastreamento Molecular

Edenir Palmero

Paula Silva Felicio

O avanço científico na área de genética e genômica, concomitante aos avanços na área da Biologia Molecular ocorrido nas últimas décadas, resultou na identificação de genes que, quando mutados, alteram de maneira significativa o prognóstico do tumor, a resposta ao tratamento, bem como aumentam significativamente o risco de desenvolver vários tipos de câncer. A partir disso, a busca por alterações genéticas nos genes associados ao desenvolvimento e progressão tumoral passou a ser objeto de pesquisa dentro da Oncologia. Para investigar essas alterações é realizado um teste genético, no qual são utilizadas diferentes estratégias de rastreamento molecular.

Quando a busca por alterações genéticas está associada ao prognóstico de um tumor, assim como à resposta desse tumor à diferentes tipos de tratamento, a análise molecular é realizada prioritariamente, em tecido tumoral. Por outro lado, se o objetivo for a identificação de genes associados a uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer, o teste genético é, na grande maioria dos casos, efetuado a partir de DNA de células constitutivas, normalmente obtido a partir do sangue periférico ou saliva.

No caso dos tumores hereditários, o teste genético tem como objetivo identificar uma alteração germinativa (mutação) em um determinado gene, que está relacionada à transmissão de uma predisposição aumentada para o desenvolvimento de um (ou mais) tipo(s) tumoral(is)[1].

A identificação de pacientes em risco é fundamental para o direcionamento a condutas específicas de rastreamento de câncer, permitindo a detecção da doença em estádios precoces e, dessa forma, aumentando a possibilidade de cura. De maneira adicional, a identificação de indivíduos sem a mutação genética presente na família remove a necessidade de rastreamento intensivo, uma vez que a chance de desenvolvimento de câncer neste indivíduo é a mesma da população

em geral. Somado a isso, o fato de diagnosticar precocemente um tumor, além de diminuir mortalidade e morbidade, diminui gastos com radioterapia, quimioterapia e outros tratamentos paliativos[1].

Por motivos de custo efetividade, além de questões éticas e sociais que possam estar envolvidas, não é possível, atualmente, estender a realização dos testes a todas as pessoas como um procedimento de triagem para identificação de portadores de mutações deletérias. Portanto, a indicação para realização do teste genético deve ser baseada em uma forte suspeita de câncer hereditário, sugerida pela história de câncer na família, assim como do próprio paciente. Uma consideração importante refere-se ao fato de que os testes genéticos para detecção de mutações devem ser empregados em indivíduos afetados (no caso do câncer hereditário preconiza-se que o mesmo seja realizado na pessoa mais jovem da família afetada pelo câncer típico da síndrome sob investigação e que esteja disponível para a realização do teste). Uma vez que a alteração genética segregando na família já tenha sido identificada, torna-se mais fácil realizar o teste genético em todos os membros da família (afetados ou não por câncer e que demonstrem interesse na realização do teste) como uma forma de identificar os membros da família que apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de câncer (teste mutação-específico)[1].

Neste capítulo vamos falar sobre as principais técnicas de biologia molecular utilizadas no diagnóstico molecular de tumores hereditários. Cabe destacar que a escolha da técnica depende do objetivo do teste, lembrando que em muitos casos múltiplas técnicas podem ser necessárias, visto que algumas são complementares ou confirmatórias.

Técnicas de Biologia Molecular

a) PCR – Reação em Cadeia da Polimerase (*Polimerase Chain Reaction*)

Os métodos de detecção de alterações alelo-específicas foram os primeiros ensaios implementados em laboratórios de diagnóstico clínico. A técnica de PCR foi desenvolvida na década de 1980 por Kary Mullis, o qual recebeu o Prêmio Nobel em 1993[2]. Essa técnica promove, por meio de etapas de modificação de temperatura, a duplicação de cadeias de DNA *in vitro*. A reação de amplificação de DNA por PCR envolve a utilização de sequências iniciadoras (*primers*), os quatro nucleotídeos (dNTP) do DNA e uma DNA polimerase termoestável. Portanto, é possível a obtenção de uma determinada sequência de DNA com bilhões de cópias, a partir de uma fita molde[3].

Basicamente, a amplificação por PCR consiste em três etapas básicas, sendo elas: 1) desnaturação da fita molde de DNA, 2) anelamento de dois iniciadores sintéticos (*primers*), que atuam como os iniciadores da reação e; 3) extensão por meio da enzima DNA polimerase, em que ocorrerá a adição das bases complementares, formando uma nova fita de DNA[4]. O resultado é analisado por meio de uma eletroforese em gel de agarose, a qual é utilizada para separar os fragmentos de DNA de acordo com o seu tamanho. Nessa etapa ocorre a passagem de uma corrente elétrica, a qual é aplicada no gel de agarose, contendo o produto de PCR. Como o DNA apresenta carga negativa, ele é atraído pelo eletrodo positivo, sendo que os fragmentos que apresentam um menor número de nucleotídeos migram mais rapidamente que os fragmentos maiores. Além disso, é necessário adicionar um padrão de peso molecular em uma das fileiras do gel, permitindo a avaliação do tamanho do fragmento amplificado[5].

b) Sequenciamento de DNA

O sequenciamento é uma técnica que permite identificar, na ordem correta, a sequência de nucleotídeos de uma molécula de DNA, a qual foi amplificada por PCR. O princípio básico do sequenciamento do DNA consiste em separar, por meio do tamanho dos fragmentos, os subconjuntos de moléculas de DNA. Com o avanço do conhecimento e o desenvolvimento da tecnologia, passamos da escala de sequenciamento manual de poucos kilobases para o sequenciamento paralelo abrangendo todo o genoma, em um curto período de tempo.

Essa técnica é extremamente importante para a investigação de alterações genéticas, sendo considerada o padrão-ouro. No caso específico de busca de alterações associadas ao câncer hereditário, deve-se analisar todos os éxons codificantes e regiões intrônicas flanqueadoras envolvidas no *splicing*. A identificação das alterações genéticas presentes em uma dada sequência ocorre pela comparação da sequência de nucleotídeos do paciente com uma sequência referência. A identificação de uma alteração genética patogênica pode confirmar o diagnóstico da síndrome de predisposição hereditária ao câncer que foi indicada devido a uma suspeita clínica.

Na prática clínica as metodologias de sequenciamento mais utilizadas são: o sequenciamento pelo método de Sanger (sequenciamento convencional) e o sequenciamento de nova geração.

Método de Sanger

O método de Sanger, descrito em 1977 por Frederick Sanger e colaboradores[6], é considerado o padrão-ouro para a identificação de alterações germinativas. Esse método consiste na incorporação de desoxinucleotídeos (dNTPs) e nucleotídeos modificados (dideoxinucleotídeos - ddNTPs), juntamente com uma enzima DNA polimerase, tendo como molde o fragmento de interesse. Esses dideoxinucleotídeos atuam como terminadores da síntese de DNA, por não apresentarem o grupo hidroxila na posição 3'. Quando incorporados à cadeia de DNA crescente, por não apresentarem uma hidroxila disponível, nenhum outro nucleotídeo será adicionado. Dessa maneira, em uma reação de sequenciamento é utilizado uma quantidade excessiva de dNTPs e uma pequena quantidade de ddNTPs, sendo que cada um dos ddNTPs utilizados (ddATP, ddTTP, ddCTP, ddGTP) é marcado com um fluoróforo diferente. Os fragmentos obtidos, os quais possuem diferentes tamanhos, são separados por peso molecular em processos de eletroforese capilar em um sequenciador automático. Nessa etapa, ocorre a migração, ordenadamente, dos fragmentos menores aos fragmentos maiores. Seguido à isso, uma câmera reconhece o comprimento de onda de cada fluoróforo à medida que se move através do gel e transfere os dados para um computador que monta a sequência. Nesse computador há um *software* capaz de converter a fluorescência em picos coloridos, sendo utilizado uma cor para cada um dos quatro tipos de nucleotídeos. Ao final do processo, o *software* gera um eletroferograma, o qual representa um gráfico dos dados genéticos da região investigada, sendo posteriormente comparado com uma sequência referência disponível em bancos de dados[6,7].

NGS – Next Generation Sequencing

Após a publicação dos primeiros resultados obtidos por meio do Projeto Genoma Humano[8], a demanda por metodologias revolucionárias para a obtenção de informações genômicas mais rápidas, precisas e rentáveis tornou-se altamente necessária. Com isso, nas últimas déca-

das foram desenvolvidas plataformas de nova geração para realização de sequenciamento do DNA em larga escala, sendo conhecido como *NGS – Next Generation Sequencing*. Atualmente existe uma variedade de metodologias de NGS, no entanto, a maioria apresenta características em comum que as distinguem do sequenciamento convencional (método de Sanger). Enquanto o sequenciamento pelo método de Sanger é capaz de gerar informações ao nível de centenas de pares de base, o NGS é capaz de gerar leituras de milhares de base em uma única reação. Portanto, houve uma transição do sequenciamento de pequenos fragmentos de DNA ao estudo vários genes em paralelo e de genomas inteiros, auxiliando de forma considerável a realização do teste genético e diagnóstico molecular[9,10].

Recentemente, a utilização de plataformas de NGS para o diagnóstico de alterações germinativas foram introduzidas por inúmeros laboratórios comerciais e instituições acadêmicas. Porém, as principais desvantagem envolvendo essa tecnologia seriam: maior complexidade na análise de dados e altas taxas de erro em regiões repetitivas do DNA[11,12].

Existem diversos fabricantes de sequenciadores de nova geração disponíveis no mercado, sendo que, cada tecnologia possui uma estratégia diferente para o preparo da biblioteca, sequenciamento e para a análise dos dados. De maneira geral, independentemente da plataforma, as etapas para o sequenciamento de nova geração consistem em: preparação da amostra, amplificação da biblioteca, sequenciamento e análise dos dados.

Na primeira etapa, as amostras de DNA são fragmentadas por um processo químico, enzimático ou mecânico, sendo que cada fragmento gerado é chamado de *template*. Em seguida, ocorre a ligação de *barcodes* (adaptadores), os quais são pequenas sequências sintéticas conhecidas, sendo posteriormente incorporados nas extremidades dos *templates*. Com isso, pode-se combinar diferentes amostras em uma mesma reação e, portanto, serão amplificadas e sequenciadas juntas. A segunda etapa é caracterizada pela amplificação da biblioteca, ou seja, ocorrerá a amplificação em milhares de cópias de cada fragmento de DNA, os quais serão sequenciados na próxima etapa. O sequenciamento é realizado com uma plataforma que realiza diversas reações químicas. Por meio dessas reações ocorrem a produção de sinais que serão detectados e irão determinar a sequência de bases dos templates, que serão analisados na próxima etapa por intermédio de *softwares* e análises de bioinformática. Os dados gerados podem atingir de 2GB a 800GB, dependendo da região que foi sequenciada, da qualidade dos dados e da plataforma utilizada[12,13].

Para a análise dos dados gerados, a presença de um bioinforma torna-se extremamente necessária. Os dados gerados do DNA sequenciado são armazenados em arquivos no formato FASTA ou FASTQ, em que é necessário realizar o alinhamento das bases nucleotídicas contra uma sequência do genoma de referência. Seguido a isso, por meio da utilização de pipelines, é realizada a identificação das variantes, ou seja, com a comparação entre a amostra do paciente e o genoma de referência pode-se visualizar as diferenças identificadas, como alterações pontuais ou inserções e deleções de pequenos fragmentos. Posteriormente, as variantes são anotadas, ou seja, ocorre o processo de adição de informações de bancos de dados relacionados à doenças genéticas, como OMIM, ClinVar, HGMD, entre outros. Além disso, nessa etapa pode-se incluir dados referentes às análises *in silico*, ou seja, são ferramentas que permitem predizer o dano na proteína (como por exemplo SIFT, Poly-

phen, dentre outros)[12,13]. Após essa etapa, é emitido um laudo técnico idealmente por um geneticista molecular ou biólogo molecular com a devida capacitação. A informação deverá ser transmitida e discutida com o paciente e um médico geneticista ou capacitado para tal função.

Com a popularização do NGS, as opções de testes genéticos para avaliação do risco de câncer hereditário continuam a crescer em variedade e complexidade. Atualmente, os painéis gênicos comercializados podem incluir genes de alta, moderada e baixa penetrância, ou seja, genes que conferem um risco aumentado para manifestar o fenótipo previsto (câncer), aumentando, assim, a taxa de detecção de alterações gênicas. Os médicos geneticistas que suspeitam de uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer podem escolher quatro principais abordagens para investigação: 1) teste específico da síndrome (por exemplo, BRCA1 e BRCA2 para a Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário); 2) painel gênico envolvendo genes de alta penetrância em um determinado tipo de tumor; 3) painel gênico envolvendo genes de alta e moderada penetrância em um determinado tipo de tumor; 4) painel gênico envolvendo a análise de genes associados à múltiplas síndromes de câncer hereditário. Dessa maneira, a utilização de painéis gênicos tem se tornando cada vez mais comum em testes genéticos para síndromes de predisposição hereditária ao câncer[13,14].

c) MLPA - Multiplex Ligation Probe Amplification

Embora a maioria das alterações identificadas em genes de predisposição hereditária ao câncer se deva a variantes pontuais, os rearranjos gênicos representam uma fração relevante (aproximadamente 5%) capaz de causar doença[15]. Os métodos de sequenciamento do DNA (método Sanger e NGS) detectam alterações pontuais e pequenas deleções e inserções. No entanto, alterações envolvendo os rearranjos gênicos não são identificados pelos métodos de sequenciamento, embora tenha ocorrido melhorias nas técnicas de análise dos dados NGS.

Com isso, surgiu a necessidade de metodologias complementares para avaliar o espectro completo de alterações genéticas. Atualmente, existem diversas metodologias que permitem analisar alterações estruturais, como o *array* CGH, PCR quantitativa, FISH e MLPA[16]. A técnica conhecida como MLPA (*Multiplex Ligation Probe Amplification)* é uma metodologia desenvolvida para investigar alterações no número de cópias do DNA. Devido à essa capacidade, ao grande número de genes que podem ser analisados e ainda ao custo relativamente baixo, simplicidade, rapidez e sensibilidade, o MLPA é considerado o padrão-ouro para investigação de rearranjos gênicos, sendo amplamente utilizado no diagnóstico molecular de diversas doenças genéticas, incluindo as síndromes de predisposição hereditária ao câncer[17].

Resumidamente, o MLPA se baseia em um princípio simples, em que a amostra de DNA genômico é hibridizada a uma mistura de sondas, com posterior amplificação dos produtos de ligação por PCR, utilizando um par de *primers* universal. Os fragmentos gerados são, então, separados e lidos em um equipamento de eletroforese capilar. Os resultados gerados são interpretados por leitura dos picos de fluorescência detectados pela eletroforese capilar e comparados com um padrão de referência, tornando possível a quantificação relativa do número de cópias gênicas[16].

Referências Bibliográficas

1. Câncer. BMdSINd: Rede nacional de câncer familial: manual operacional.; 2009.
2. The nobel prize in chemistry 1993. Disponível em: www.nobelprize.org.
3. Mullis KB: Target amplification for DNA analysis by the polymerase chain reaction. Annales de biologie clinique 1990, 48(8):579-582.
4. Mullis KB, Faloona FA: Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. Methods Enzymol 1987, 155:335-350.
5. Mahdieh N, Rabbani B: An overview of mutation detection methods in genetic disorders. Iranian journal of pediatrics 2013, 23(4):375-388.
6. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR: DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1977, 74(12):5463-5467.
7. Bruce Alberts AJ, Julian Lewis, David Morgan, Martin Raff , Keith Roberts, Peter Walter: Molecular Biology of the Cell., 6 edn; 2014.
8. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, Smith HO, Yandell M, Evans CA, Holt RA et al: The sequence of the human genome. Science 2001, 291(5507):1304-1351.
9. Voelkerding KV, Dames SA, Durtschi JD: Next-generation sequencing: from basic research to diagnostics. Clin Chem 2009, 55(4):641-658.
10. Loman NJ, Misra RV, Dallman TJ, Constantinidou C, Gharbia SE, Wain J, Pallen MJ: Performance comparison of benchtop high-throughput sequencing platforms. Nat Biotechnol 2012, 30(5):434-439.
11. Ku CS, Wu M, Cooper DN, Naidoo N, Pawitan Y, Pang B, Iacopetta B, Soong R: Technological advances in DNA sequence enrichment and sequencing for germline genetic diagnosis. Expert Rev Mol Diagn 2012, 12(2):159-173.
12. Meldrum C, Doyle MA, Tothill RW: Next-generation sequencing for cancer diagnostics: a practical perspective. Clin Biochem Rev 2011, 32(4):177-195.
13. Kurian AW, Hare EE, Mills MA, Kingham KE, McPherson L, Whittemore AS, McGuire V, Ladabaum U, Kobayashi Y, Lincoln SE et al: Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. J Clin Oncol 2014, 32(19):2001-2009.
14. Sabour L, Sabour M, Ghorbian S: Clinical Applications of Next-Generation Sequencing in Cancer Diagnosis. Pathol Oncol Res 2016.
15. Armour JA, Barton DE, Cockburn DJ, Taylor GR: The detection of large deletions or duplications in genomic DNA. Human mutation 2002, 20(5):325-337.
16. Lee C, Iafrate AJ, Brothman AR: Copy number variations and clinical cytogenetic diagnosis of constitutional disorders. Nature genetics 2007, 39(7 Suppl):S48-54.
17. Kozlowski P, Jasinska AJ, Kwiatkowski DJ: New applications and developments in the use of multiplex ligation-dependent probe amplification. Electrophoresis 2008, 29(23):4627-4636.

"A prevenção é o melhor remédio contra o câncer"

Dr. Paulo Prata

"O câncer avançado diminui as chances de cura, aumenta custos, causa sequelas e tira o paciente do convívio familiar, elevando a necessidade de tratamento hospitalar"

Sr. Henrique D. Prata

"Hoje sabemos que ações implementadas em alguns tipos específicos de câncer, em particular o de colo uterino, mama e colorretal, tem determinado diminuição da mortalidade pelo câncer, fato este que justifica a discussão sobre tema tão importante"

Os Editores

"Em nenhum momento na história da oncologia houve tanta reanálise, como a que tem sido feita nos últimos cinco anos, da utilidade do rastreamento como ferramenta essencial na prevenção secundária do câncer"

Prof. Dr. Eduardo L. Franco