Reunião Bibliográfica

Diogo Roriz

“Análise de mamografias negativas prévias em mulheres com cancro da mama de intervalo”

Serviço de Imagem Médica
Dir: Prof. Doutor Filipe Caseiro Alves

06/07/2015

Breast Cancer
DOI 10.1007/s12282-015-0606-y

ORIGINAL ARTICLE

Analysis of prior mammography with negative result in women with interval breast cancer

Woo Jung Choi[1] · Joo Hee Cha[1] · Hak Hee Kim[1] · Hee Jung Shin[1] · Eun Young Chae[1]

Received: 12 December 2014 / Accepted: 20 March 2015
© The Japanese Breast Cancer Society 2015

Introdução

A **mamografia** é o principal exame no rastreio do Cancro da mama

- Rastreio reduz a mortalidade
  - 16-35% entre os 50-69 anos;
  - Inferior para 40-49 anos

Sensibilidade 68-88%;

- Inferior para: mamas densas, mulheres < 50 anos, uso de THS

Especificidade 82-98%

Introdução

Cancro de intervalo

- Tumor detectado após mamografia “negativa” e antes do rastreio seguinte
- Mamografia “negativa”
  - Achados normais
  - **Erro de percepção**
  - **Erro de interpretação**

Verdadeiro Cancro de intervalo

Falsos negativos

Indicador de qualidade de um programa de rastreio

- Preditor do sucesso na redução da mortalidade

Objectivo

Analisar as mamografias “negativas” prévias em doentes com diagnóstico recente de tumor da mama

- Determinar que características foram consideradas normais ou benignas
- Analisar as características histopatológicas do cancro de intervalo

Materiais e métodos

Estudo **retrospectivo**

- Consentimento informado para a utilização dos dados

Materiais e métodos

Selecção da amostra

- Janeiro de 2009 e Dezembro de 2011
- 5521 mulheres submetidas a cirurgia mamária por cancro
- 240 com mamografia “negativa” 6 a 15 meses antes
  - Idades 29-85 anos (média 51±9)
  - Média de tempo entre mamografia e cirurgia de 9,7 meses

Materiais e métodos

Mamografia

- Senographe DS (GE);
- **Duas incidências: Crânio-caudal (CC) e oblíqua (MLO)**;
- 77 no hospital e 163 do exterior
  - No hospital, mamografias digitais
  - De fora: 98 digitais e 65 em película
- **Densidade** classificada em (BI-RADS 5):
  - A) Lipomatosa
  - B) Áreas fibroglandulares dispersas
  - C) Heterogeneamente densa
  - D) Fibrosa

Mama lipomatosa

Mama densa

Materiais e métodos

Cancro de intervalo

- Histologia: Carcinoma ductal *in situ* (CDIS) ou invasivo;
- Antes do exame seguinte de rastreio;
- Mamografias revistas por dois radiologistas com 7 e 16 anos de experiência em mamografia – **decisão em consenso**
  - Após acesso a mamografia em que foi detectada lesão

Materiais e métodos

Mamografias prévias divididas em:

- **1) Verdadeiro cancro do intervalo**
  - Lesão não foi identificada restrospectivamente, incluindo doentes com lesão oculta no novo estudo;
- **2) Sinais mínimos**
  - Sinais radiológicos já observados, mas considerados não específicos para a presença de tumor;
- **3) Tumor não diagnosticado (Falsos negativos)**
  - Mamografia prévia exibindo sinais de malignidade, não detectados ou mal classificados

Materiais e métodos

Análise histopatológica

- Todos as peças cirúrgicas submetidas a análise histopatológica

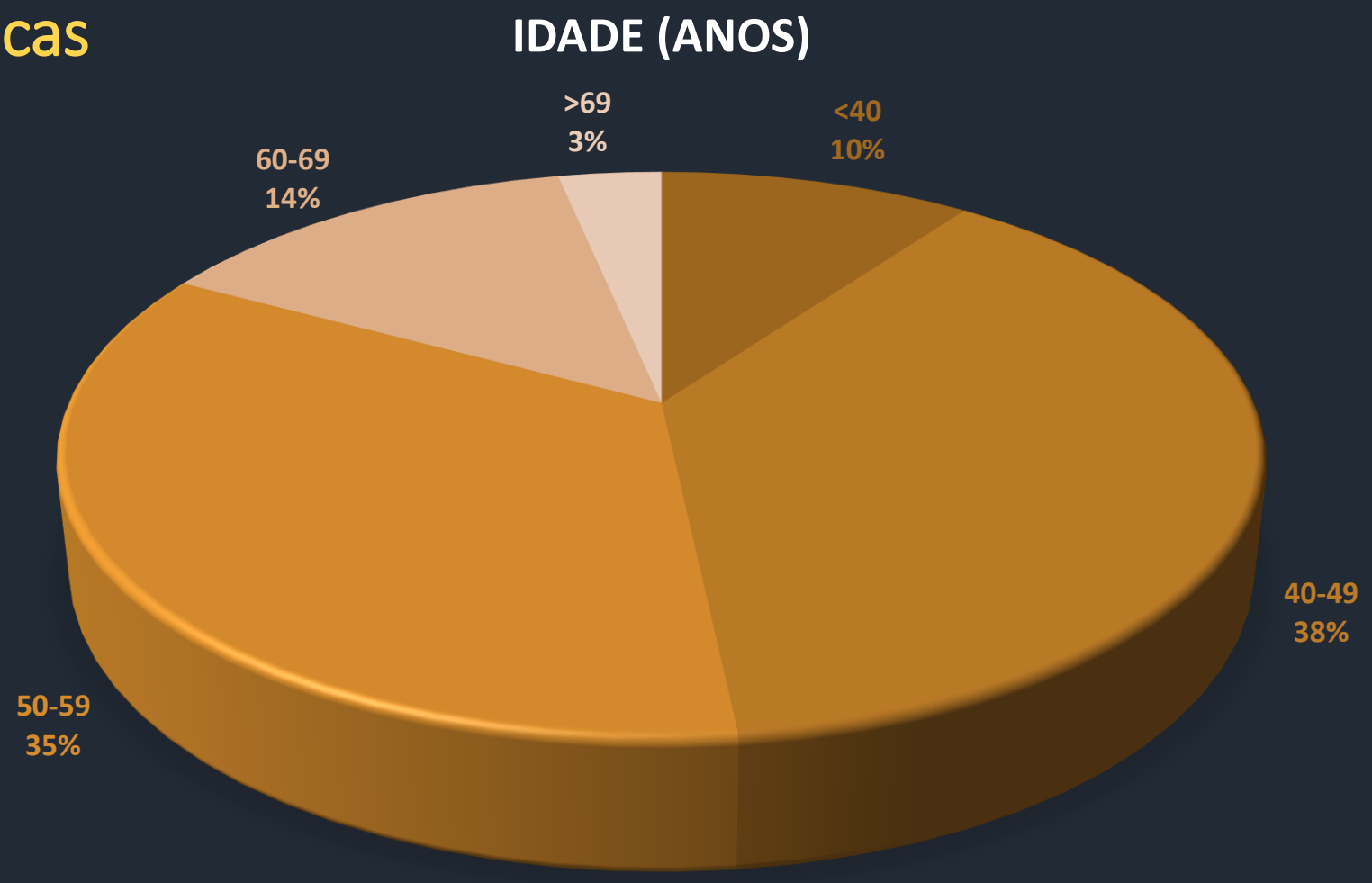
Materiais e métodos

Análise estatística

- Características demográficas
  - **ANOVA** e **Kruskal-Wallis**
- Subgrupos histopatológicos
  - **Teste Qui-quadrado** ou **teste de Fischer** ($p < 0.05$)
  - SPSS

Resultados

Características demográficas



Idade média: 51 anos

Resultados

Características demográficas

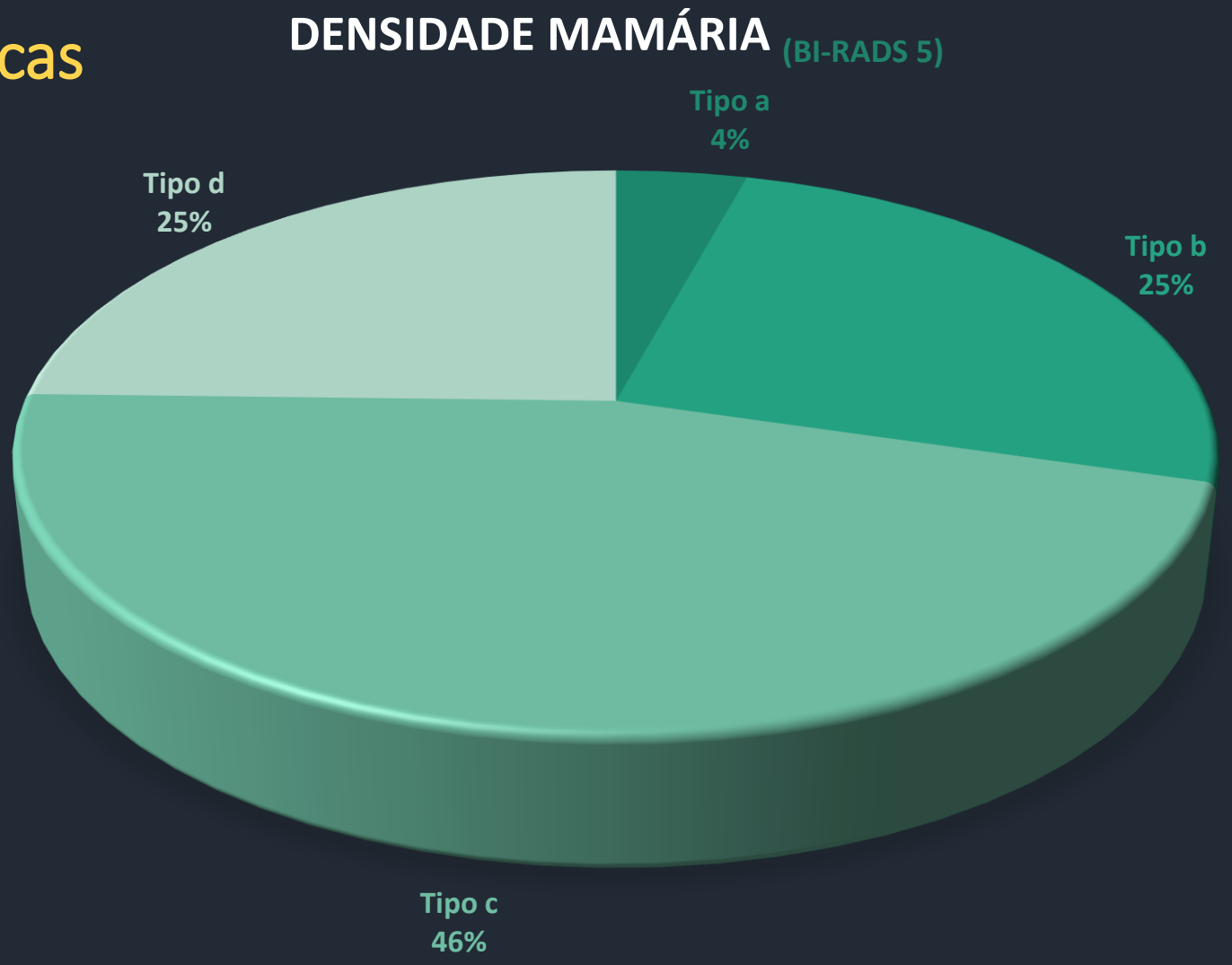


Table 1 Demographic characteristics of the enrolled patients

Characteristics	All ($n = 240$)	True interval breast cancer ($n = 78$)	Minimal sign ($n = 78$)	Missed breast cancer ($n = 84$)	p value
Age					<0.001
<50 years	116 (48.3 %)	51 (65.4 %)	39 (50 %)	26 (31 %)	
50–59 years	83 (34.6 %)	22 (28.2 %)	27 (34.6 %)	34 (40.5 %)	
≥60 years	41 (17.1 %)	5 (6.4 %)	12 (15.4 %)	24 (28.5 %)	
Breast density					<0.001
*a**	10 (4.2 %)	4 (5.1 %)	1 (1.3 %)	5 (6 %)	
b[a]	61 (25.4 %)	4 (5.1 %)	24 (30.8 %)	33 (39.3 %)	
c[b]	110 (45.8 %)	32 (41 %)	38 (48.7 %)	40 (47.6 %)	
d[c]	59 (24.6 %)	38 (48.8 %)	15 (19.2 %)	6 (7.1 %)	
Interval period	9.7 ± 3.1	9.8 ± 3.2	10.2 ± 3.1	9.2 ± 3.1	0.129

* Almost entirely fatty

[a] Scattered areas of fibroglandular density

[b] Heterogeneously dense

[c] Extremely dense

Table 1 Demographic characteristics of the enrolled patients

Characteristics	All ($n = 240$)	True interval breast cancer ($n = 78$)	Minimal sign ($n = 78$)	Missed breast cancer ($n = 84$)	p value
Age					<0.001
<50 years	116 (48.3 %)	51 (65.4 %)	39 (50 %)	26 (31 %)	
50–59 years	83 (34.6 %)	22 (28.2 %)	27 (34.6 %)	34 (40.5 %)	
≥60 years	41 (17.1 %)	5 (6.4 %)	12 (15.4 %)	24 (28.5 %)	
Breast density					<0.001
*a**	10 (4.2 %)	4 (5.1 %)	1 (1.3 %)	5 (6 %)	
b[a]	61 (25.4 %)	4 (5.1 %)	24 (30.8 %)	33 (39.3 %)	
c[b]	110 (45.8 %)	32 (41 %)	38 (48.7 %)	40 (47.6 %)	
d[c]	59 (24.6 %)	38 (48.8 %)	15 (19.2 %)	6 (7.1 %)	
Interval period	9.7 ± 3.1	9.8 ± 3.2	10.2 ± 3.1	9.2 ± 3.1	0.129

* Almost entirely fatty

[a] Scattered areas of fibroglandular density

[b] Heterogeneously dense

[c] Extremely dense

Resultados

Verdadeiro cancro do intervalo

- Doentes mais jovens
- Mamas com padrão fibroso

Factors	Fatty breast*	Dense breast[a]	Total
True interval breast cancer			
Radiographically occult in diagnosis	0 (0 %)	54 (22.5 %)	54 (22.5 %)
Newly appearing mass	7 (2.9 %)	6 (2.5 %)	13 (5.4 %)
Newly appearing calcification	1 (0.4 %)	10 (4.2 %)	11 (4.6 %)
Subtotal	8 (3.3 %)	70 (29.2 %)	78 (32.5 %)
Minimal sign			
Normal appearing tissue	19 (7.9 %)	42 (17.5 %)	61 (25.4 %)
Benign-appearing calcification	6 (2.5 %)	11 (4.6 %)	17 (7.1 %)
Subtotal	25 (10.4 %)	53 (22.1 %)	78 (32.5 %)
Missed interval breast cancer			
Mass	21 (8.8 %)	9 (3.7 %)	30 (12.5 %)
Calcification	5 (2.1 %)	19 (7.9 %)	24 (10 %)
Focal asymmetry	10 (4.2 %)	12 (5.0 %)	22 (9.2 %)
Architectural distortion	2 (0.8 %)	6 (2.5 %)	8 (3.3 %)
Subtotal	38 (15.9 %)	46 (19.1 %)	84 (35 %)
Total	71 (29.6 %)	169 (70.4 %)	240 (100 %)

* Almost entirely fatty + scattered areas of fibroglandular density

[a] Heterogeneously dense + extremely dense

Factors	Fatty breast*	Dense breast[a]	Total
True interval breast cancer			
Radiographically occult in diagnosis	0 (0 %)	54 (22.5 %)	54 (22.5 %)
Newly appearing mass	7 (2.9 %)	6 (2.5 %)	13 (5.4 %)
Newly appearing calcification	1 (0.4 %)	10 (4.2 %)	11 (4.6 %)
Subtotal	8 (3.3 %)	70 (29.2 %)	78 (32.5 %)
Minimal sign			
Normal appearing tissue	19 (7.9 %)	42 (17.5 %)	61 (25.4 %)
Benign-appearing calcification	6 (2.5 %)	11 (4.6 %)	17 (7.1 %)
Subtotal	25 (10.4 %)	53 (22.1 %)	78 (32.5 %)
Missed interval breast cancer			
Mass	21 (8.8 %)	9 (3.7 %)	30 (12.5 %)
Calcification	5 (2.1 %)	19 (7.9 %)	24 (10 %)
Focal asymmetry	10 (4.2 %)	12 (5.0 %)	22 (9.2 %)
Architectural distortion	2 (0.8 %)	6 (2.5 %)	8 (3.3 %)
Subtotal	38 (15.9 %)	46 (19.1 %)	84 (35 %)
Total	71 (29.6 %)	169 (70.4 %)	240 (100 %)

* Almost entirely fatty + scattered areas of fibroglandular density

[a] Heterogeneously dense + extremely dense

Factors	Fatty breast*	Dense breast[a]	Total
True interval breast cancer			
Radiographically occult in diagnosis	0 (0 %)	54 (22.5 %)	54 (22.5 %)
Newly appearing mass	7 (2.9 %)	6 (2.5 %)	13 (5.4 %)
Newly appearing calcification	1 (0.4 %)	10 (4.2 %)	11 (4.6 %)
Subtotal	8 (3.3 %)	70 (29.2 %)	78 (32.5 %)
Minimal sign			
Normal appearing tissue	19 (7.9 %)	42 (17.5 %)	61 (25.4 %)
Benign-appearing calcification	6 (2.5 %)	11 (4.6 %)	17 (7.1 %)
Subtotal	25 (10.4 %)	53 (22.1 %)	78 (32.5 %)
Missed interval breast cancer			
Mass	21 (8.8 %)	9 (3.7 %)	30 (12.5 %)
Calcification	5 (2.1 %)	19 (7.9 %)	24 (10 %)
Focal asymmetry	10 (4.2 %)	12 (5.0 %)	22 (9.2 %)
Architectural distortion	2 (0.8 %)	6 (2.5 %)	8 (3.3 %)
Subtotal	38 (15.9 %)	46 (19.1 %)	84 (35 %)
Total	71 (29.6 %)	169 (70.4 %)	240 (100 %)

* Almost entirely fatty + scattered areas of fibroglandular density

[a] Heterogeneously dense + extremely dense

Factors	Fatty breast*	Dense breast[a]	Total
True interval breast cancer			
Radiographically occult in diagnosis	0 (0 %)	54 (22.5 %)	54 (22.5 %)
Newly appearing mass	7 (2.9 %)	6 (2.5 %)	13 (5.4 %)
Newly appearing calcification	1 (0.4 %)	10 (4.2 %)	11 (4.6 %)
Subtotal	8 (3.3 %)	70 (29.2 %)	78 (32.5 %)
Minimal sign			
Normal appearing tissue	19 (7.9 %)	42 (17.5 %)	61 (25.4 %)
Benign-appearing calcification	6 (2.5 %)	11 (4.6 %)	17 (7.1 %)
Subtotal	25 (10.4 %)	53 (22.1 %)	78 (32.5 %)
Missed interval breast cancer			
Mass	21 (8.8 %)	9 (3.7 %)	30 (12.5 %)
Calcification	5 (2.1 %)	19 (7.9 %)	24 (10 %)
Focal asymmetry	10 (4.2 %)	12 (5.0 %)	22 (9.2 %)
Architectural distortion	2 (0.8 %)	6 (2.5 %)	8 (3.3 %)
Subtotal	38 (15.9 %)	46 (19.1 %)	84 (35 %)
Total	71 (29.6 %)	169 (70.4 %)	240 (100 %)

* Almost entirely fatty + scattered areas of fibroglandular density

[a] Heterogeneously dense + extremely dense

Factors	Fatty breast*	Dense breast[a]	Total
True interval breast cancer			
Radiographically occult in diagnosis	0 (0 %)	54 (22.5 %)	54 (22.5 %)
Newly appearing mass	7 (2.9 %)	6 (2.5 %)	13 (5.4 %)
Newly appearing calcification	1 (0.4 %)	10 (4.2 %)	11 (4.6 %)
Subtotal	8 (3.3 %)	70 (29.2 %)	78 (32.5 %)
Minimal sign			
Normal appearing tissue	19 (7.9 %)	42 (17.5 %)	61 (25.4 %)
Benign-appearing calcification	6 (2.5 %)	11 (4.6 %)	17 (7.1 %)
Subtotal	25 (10.4 %)	53 (22.1 %)	78 (32.5 %)
Missed interval breast cancer			
Mass	21 (8.8 %)	9 (3.7 %)	30 (12.5 %)
Calcification	5 (2.1 %)	19 (7.9 %)	24 (10 %)
Focal asymmetry	10 (4.2 %)	12 (5.0 %)	22 (9.2 %)
Architectural distortion	2 (0.8 %)	6 (2.5 %)	8 (3.3 %)
Subtotal	38 (15.9 %)	46 (19.1 %)	84 (35 %)
Total	71 (29.6 %)	169 (70.4 %)	240 (100 %)

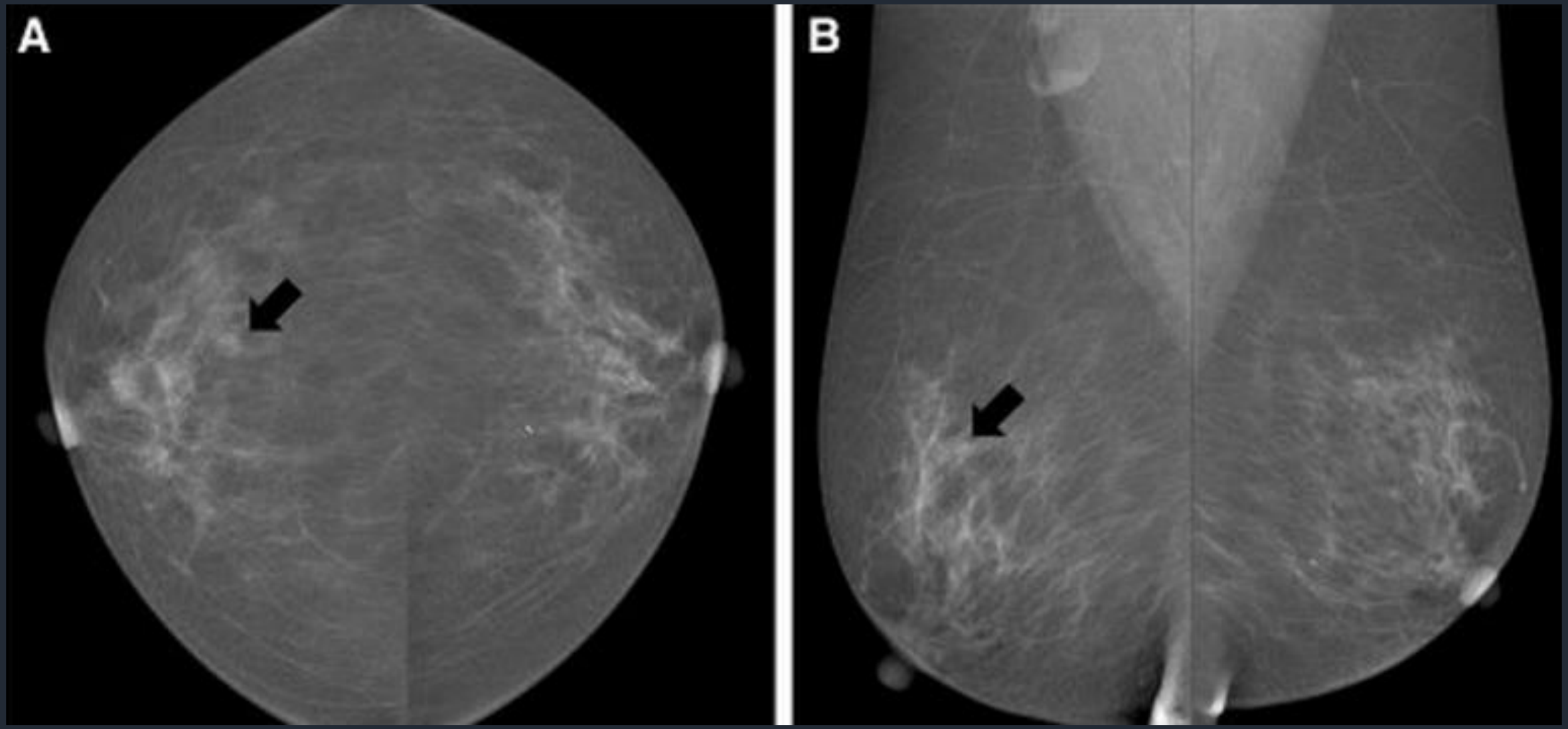
* Almost entirely fatty + scattered areas of fibroglandular density

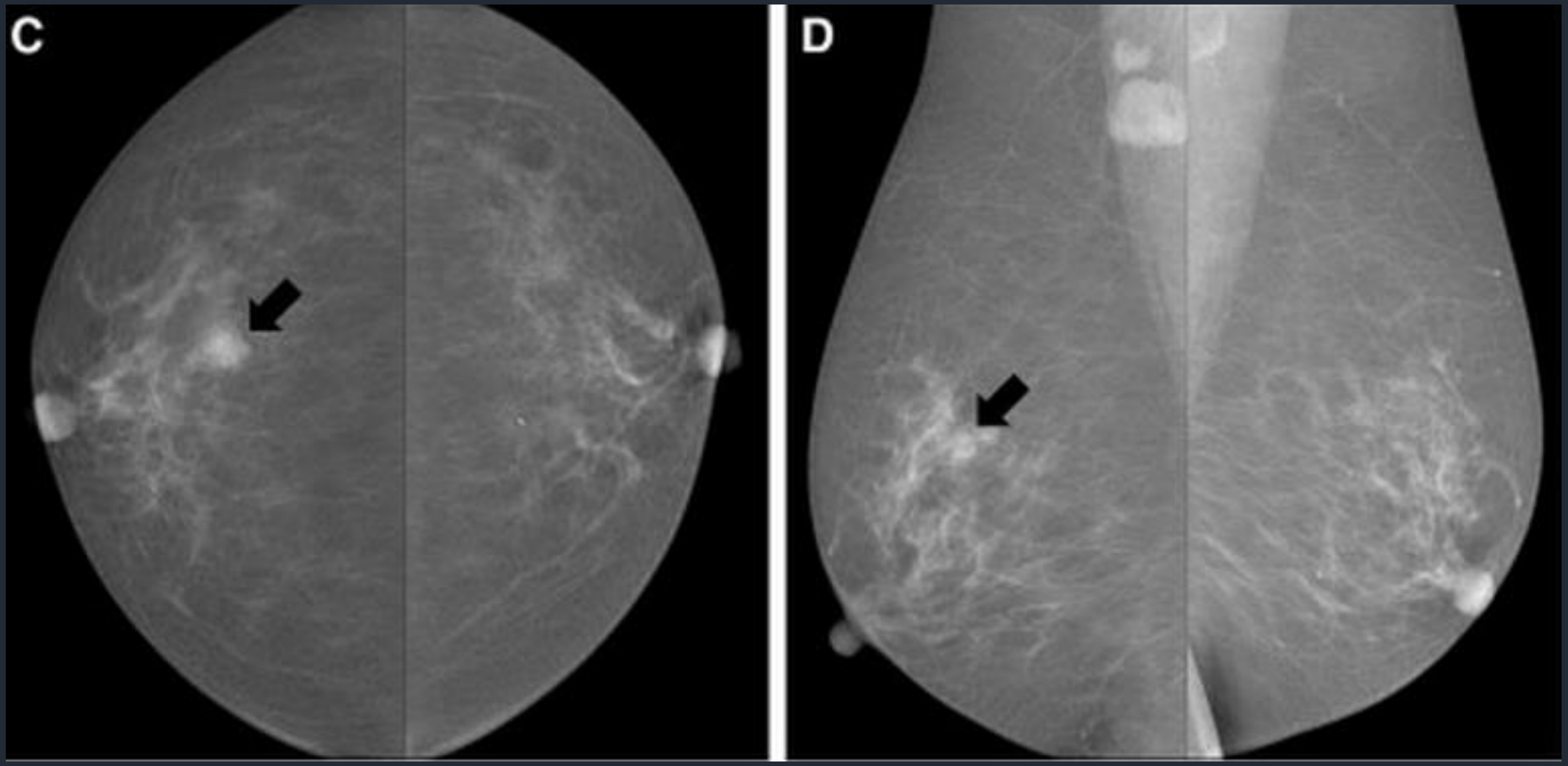
[a] Heterogeneously dense + extremely dense

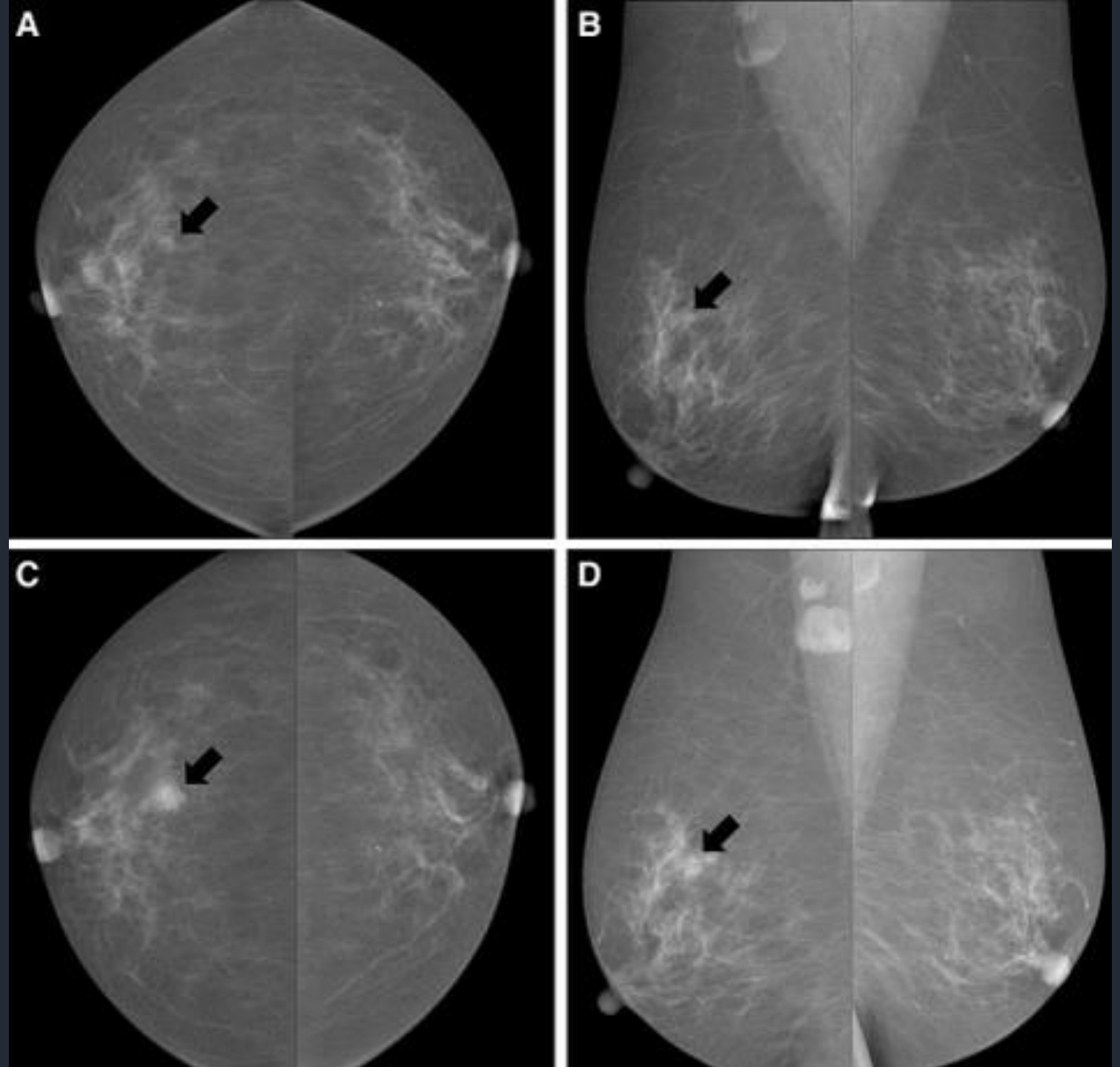
Factors	Fatty breast*	Dense breast[a]	Total
True interval breast cancer			
Radiographically occult in diagnosis	0 (0 %)	54 (22.5 %)	54 (22.5 %)
Newly appearing mass	7 (2.9 %)	6 (2.5 %)	13 (5.4 %)
Newly appearing calcification	1 (0.4 %)	10 (4.2 %)	11 (4.6 %)
Subtotal	8 (3.3 %)	70 (29.2 %)	78 (32.5 %)
Minimal sign			
Normal appearing tissue	19 (7.9 %)	42 (17.5 %)	61 (25.4 %)
Benign-appearing calcification	6 (2.5 %)	11 (4.6 %)	17 (7.1 %)
Subtotal	25 (10.4 %)	53 (22.1 %)	78 (32.5 %)
Missed interval breast cancer			
Mass	21 (8.8 %)	9 (3.7 %)	30 (12.5 %)
Calcification	5 (2.1 %)	19 (7.9 %)	24 (10 %)
Focal asymmetry	10 (4.2 %)	12 (5.0 %)	22 (9.2 %)
Architectural distortion	2 (0.8 %)	6 (2.5 %)	8 (3.3 %)
Subtotal	38 (15.9 %)	46 (19.1 %)	84 (35 %)
Total	71 (29.6 %)	169 (70.4 %)	240 (100 %)

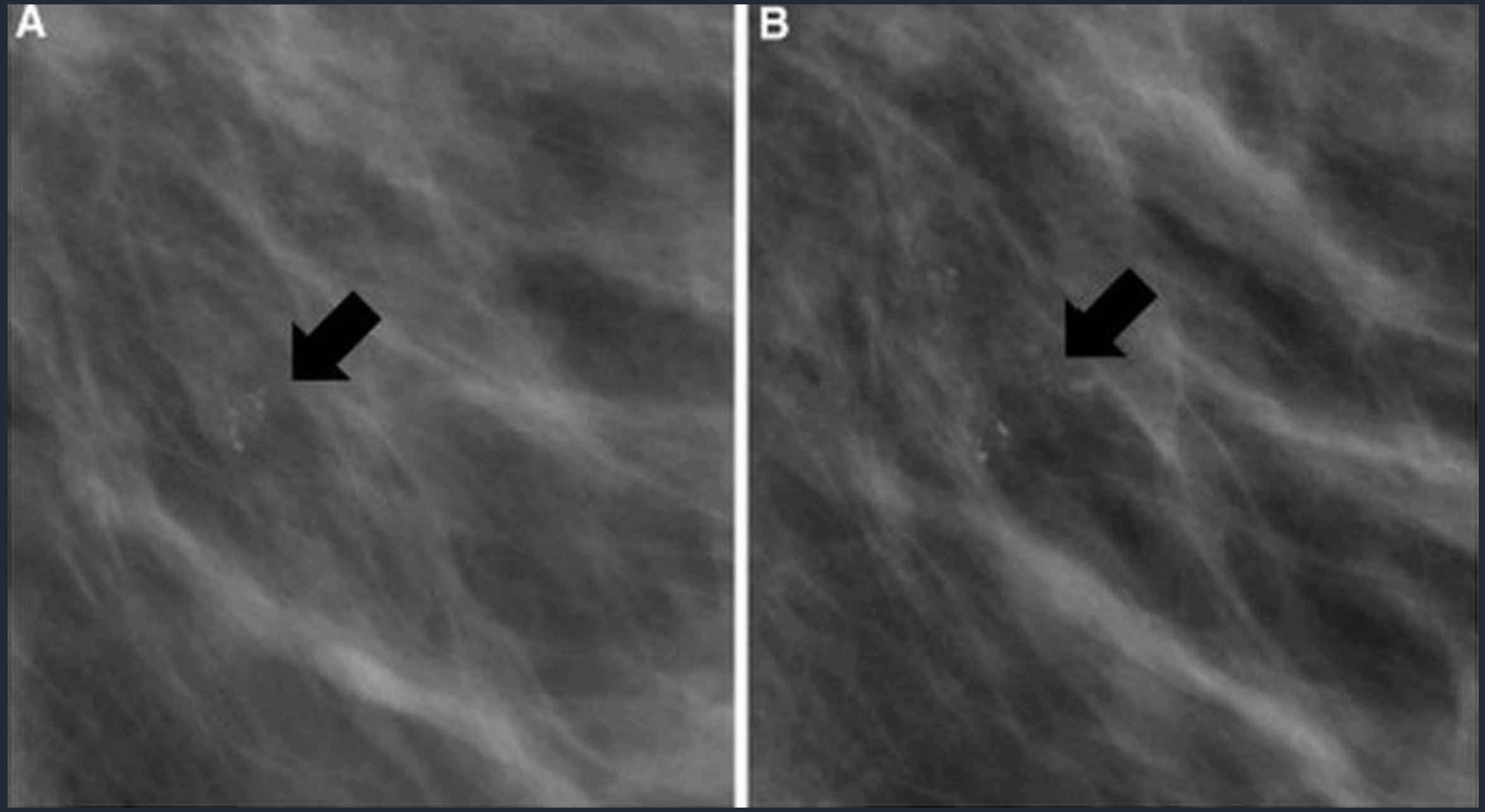
* Almost entirely fatty + scattered areas of fibroglandular density

[a] Heterogeneously dense + extremely dense


A
B


C
D


A
B
C
D


A
B

Characteristics	All ($n = 240$)	True interval breast cancer ($n = 78$)	Minimal sign ($n = 78$)	Missed breast cancer ($n = 84$)	p value
Histological subtype					0.893
DCIS	5 (2.1 %)	1 (1.3 %)	1 (1.3 %)	3 (3.6 %)	
Invasive ductal carcinoma	184 (76.7 %)	60 (76.9 %)	63 (80.8 %)	61 (72.6 %)	
Invasive lobular carcinoma	16 (6.7 %)	6 (7.7 %)	4 (5.1 %)	6 (7.1 %)	
Others	35 (14.5 %)	11 (14.1 %)	10 (12.8 %)	14 (16.7 %)	
Tumor size					0.094
≤2 cm	163 (67.9 %)	62 (79.5 %)	49 (62.8 %)	52 (61.9 %)	
2–5 cm	65 (27.1 %)	13 (16.7 %)	24 (30.8 %)	28 (33.3 %)	
>5 cm	12 (5 %)	3 (3.8 %)	5 (6.4 %)	4 (4.8 %)	
Nodal status					0.286
Positive	61 (25.4 %)	15 (19.2 %)	21 (26.9 %)	25 (29.8 %)	
Negative	179 (74.6 %)	63 (80.8 %)	57 (73.1 %)	59 (70.2 %)	
Nuclear grade					0.848
1	21 (8.8 %)	8 (10.2 %)	6 (7.7 %)	7 (8.3 %)	
2	133 (55.4 %)	42 (53.9 %)	41 (52.6 %)	50 (59.5 %)	
3	86 (35.8 %)	28 (35.9 %)	31 (39.7 %)	27 (32.2 %)	
Histological grade					0.863
1	22 (9.2 %)	8 (10.2 %)	6 (7.6 %)	8 (9.5 %)	
2	64 (26.8 %)	42 (53.9 %)	42 (53.9 %)	50 (59.5 %)	
3	84 (35 %)	28 (35.9 %)	30 (38.5 %)	26 (31.0 %)	

AJCC stage					0.087
IA	135 (56.3 %)	55 (70.5 %)	39 (50 %)	41 (48.8 %)	
IIA	62 (25.7 %)	13 (16.7 %)	24 (30.8 %)	25 (29.8 %)	
IIB	27 (11.3 %)	8 (10.3 %)	7 (9 %)	12 (14.3 %)	
IIIA	11 (4.6 %)	2 (2.5 %)	5 (6.4 %)	4 (4.8 %)	
IIIC	5 (2.1 %)	0 (0 %)	3 (3.8 %)	2 (2.3 %)	
Estrogen receptor (ER)					0.144
Positive	170 (70.8 %)	25 (32 %)	27 (34.6 %)	18 (21.4 %)	
Negative	70 (29.2 %)	53 (68 %)	51 (65.4 %)	66 (78.6 %)	
Progesterone receptor (PR)					0.364
Positive	129 (53.8 %)	35 (44.9 %)	41 (52.6 %)	35 (41.7 %)	
Negative	111 (46.2 %)	43 (55.1 %)	37 (47.4 %)	49 (58.3 %)	
HER-2					0.536
Positive	60 (25 %)	62 (79.5 %)	57 (73.1 %)	61 (72.6 %)	
Negative	180 (75 %)	16 (20.5 %)	21 (26.9 %)	23 (27.4 %)	
Immunohistochemical subtype					0.893
Luminal A*	142 (59.2 %)	48 (61.5 %)	39 (50 %)	55 (65.5 %)	
Luminal B[a]	30 (12.5 %)	7 (9 %)	12 (15.4 %)	11 (13.1 %)	
HER-2[b]	30 (12.5 %)	9 (11.5 %)	9 (11.5 %)	12 (14.3 %)	
Basal like[c]	38 (15.8 %)	14 (18 %)	18 (23.1 %)	6 (7.1 %)	

* ER and/or PR positive and Her-2 negative

[a] ER and/or PR and Her-2 positive

[b] ER and PR negative and Her-2 positive

[c] ER, PR and Her-2 negative

Resultados

240 neoplasias

- 5 (2.1%) Carcinomas ductais in situ (DCIS)
- 235 (97.9%) Invasivos
  - 184 Carcinomas ductais
  - 16 Carcinomas lobulares
  - 14 Carcinomas ductais microinvasivos
  - 12 Carcinomas mucinosos
  - 4 Carcinomas metaplásicos
  - 2 Carcinomas tubulares
  - 2 Carcinomas papilares
  - 1 Carcinoma mamário invasivo

Resultados

Tamanho das lesões (mediana)

- Invasivas 19.2 mm (2-120 mm)
- DCIS 18.6 mm (4-60 mm)

Discussão

Cancro da mama

- 2º cancro mais comum nas mulheres
- Incidência maior na 5ª e 6ª décadas de vida

Programa de rastreio de cancro da mama [Coreia do Sul]

- Mamografia anual para mulheres com > 40 anos

Discussão

Neste estudo

- 82.9% doentes < 60 anos

Idades mais jovens ligadas a padrão mamário fibroso

- 70.4% das doentes com mama fibrosa
- Todas as doentes com “diagnóstico radiograficamente oculto” (22.5%) com padrão fibroso
  - 24% dos cancros não diagnosticados em rastreio devido a mama densa [Bird, Radiology 1992]
  - Mamas muito densas com aumento 6x do risco de cancro de intervalo [Mandelson, J. Natl. Cancer Inst 2002]

Discussão

“Sinais mínimos”

- Tecido normal (25.4%) ou calcificações sugestivas de benignidade (7.1%)
- Maior desafio diagnóstico
- Sinais mal interpretados

Discussão

35% dos cancros de intervalo classificados como “cancro não diagnosticado”

- Semelhante a outros estudos
- Ausência de diferença entre mama lipomatosa e densa

Prognóstico menos favorável em “cancro não diagnosticado” vs “verdadeiro cancro do intervalo”

- Tamanho, envolvimento axilar e estadio AJCC
- Semelhante a outros estudos [Hofvind, Acta Radiol. 2008]
- Contudo sem significado estatístico
- Maior tempo de evolução ?

Críticas

- Avaliação das mamografias de rastreio após conhecimento das alterações na mamografia seguinte
- Inclusão de doentes de rastreio e de diagnóstico
- Utilização de mamografias em películas
- Inclusão de mulheres apenas após cirurgia
- “Tumores radiograficamente ocultos”

Conclusão

A maioria dos tumores apresentava baixa agressividade.

O conhecimento das alterações mais vezes subdiagnosticadas pode aumentar a sensibilidade da mamografia.

Neste estudo, 35% dos tumores não diagnosticados.