MARIA HELENA SIQUEIRA MENDONÇA

**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE ALTA RESOLUÇÃO NA
AVALIAÇÃO DO CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* MAMÁRIO**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Medicina.

Área de concentração: Radiologia
Orientador: Prof. Dr. Giovanni Guido Cerri

SÃO PAULO

1999

“Nós acreditamos e portanto falamos”
2 Coríntios 4: 13 – 5:1

DEDICATÓRIA

*Dedico esta tese a meu marido Renato,
a meus filhos Pedro e Patrícia*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Giovanni Guido Cerri, genuíno representante da Universidade na busca e transmissão do conhecimento, pelo apoio e incentivo constantes e por permitir-me trabalhar da única forma que me é possível, com liberdade, obrigada.

Ao Prof. Dr. Mitchell D. Schnall, exemplo de genialidade, persistência e de criatividade, por mostrar que o pesquisador é um guerreiro, não teme adversidades e nunca desiste.

À patologista Dra. Carol Reynolds, pela amizade, profissionalismo e inestimável colaboração na cuidadosa revisão anatomopatológica deste trabalho.

Aos Drs. Daniel C. Sullivan, Susan M. Beatty, Bob Greenman e Joseph McGowan, pelo incentivo e auxílio com a língua estrangeira.

À querida Alec Kilger pela generosidade e auxílio inestimável.

Às radiologistas Dras. Bárbara Braffman, Ellen Mendelson e Eva Rubin, pela competência profissional, clareza de idéias e por partilharmos objetivos comuns.

Aos Drs. Mario Simões D'Ávila, Flávio Spínola Castro e Cristina H. Rama pelo companherismo.

Ao prof. Dr. Nestor de Barros pela amizade e incentivo

Aos Drs. Ilka R. S. de Oliveira e Carlos A. Buchpiguel pelo auxílio na finalização deste trabalho.

Aos colegas Greice Priscilla Kökeni, Sergio Kodaira, Osmar C. Saito e Anabel M. Scaranelo pelo incentivo.

À Dra. Filomena Marino Carvalho, exemplo de brilhantismo, competência e dinamismo, um agradecimento especial pela revisão final deste trabalho.

Aos colegas Drs. Ayrton Roberto Pastore e Nelson Abraão pela amizade.

Aos colegas e funcionários da Unidade de Estudos em Ultrasonografia pelo carinho.

Aos colegas Drs. Sergio Santos Lima, Enio César Vieira Pereira, Renato Adam Mendonça, pela maneira bela que exercem a Medicina e que influenciou a minha formação.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), pelo auxílio.

Ao Sr. Fernando Reis, pela gentileza e profissionalismo dispensados à revisão ortográfica.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para realização deste trabalho.

SUMÁRIO

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	7
3. REVISÃO DA LITERATURA	9
3.1. Epidemiologia	10
3.2. Aspectos histológicos e classificação do CDIS	12
3.3. Anatomia mamária e o sistema ductal	15
3.4. Aspectos mamográficos do CDIS	18
3.5. Aspectos ultra-sonográficos do CDIS	21
3.6. A ressonância magnética mamária e o CDIS	23
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	25
5. RESULTADOS	45
6. DISCUSSÃO	52
7. CONCLUSÕES	74
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76

Apêndice

RESUMO

MENDONÇA, M.H.S. **Ressonância magnética de alta resolução do carcinoma ductal *in situ* mamário.** São Paulo, 1999. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

O método mais eficaz para detecção de carcinoma mamário ductal *in situ* é a mamografia, que apesar de apresentar alta sensibilidade, possui baixa especificidade e não demonstra todos os casos deste tipo de lesão. Assim sendo, pesquisadores têm desenvolvido modalidades por imagem adjuntas à mamografia, das quais a mais promissora talvez seja a ressonância magnética mamária de alta resolução. Neste estudo investigou-se a capacidade da ressonância magnética, realizada em aparelho de 1,5 Tesla, com gradientes de alto desempenho, uso de bobina de superfície dedicada para mama e agente paramagnético por via endovenosa, em demonstrar focos de carcinoma ductal *in situ* em sua forma pura. Realizou-se análise retrospectiva em 24 pacientes que apresentaram este diagnóstico histológico e haviam sido submetidas à mamografia e à ressonância magnética. Evidenciou-se baixa reprodutibilidade entre os achados mamográficos e os da ressonância magnética mamária, com discordância em 13 dos 24 casos (54%). Mesmo assim, concluiu-se que a ressonância magnética mamária foi valiosa, pois apesar de ter sido negativa em 5 dos 16 casos mamograficamente detectados (20,83%) revelou 8 focos de carcinoma ductal *in situ* não vistos à mamografia (33,33%), contribuindo de modo decisivo para o planejamento terapêutico destas pacientes.

1. INTRODUÇÃO

Na era pré-rastreamento mamográfico, nos anos 70, considerava-se o carcinoma ductal *in situ* (CDIS) uma lesão de raridade relativa, constituindo 0,84 % a 5,6 % dos cânceres mamários. Nesta época geralmente eram detectados ao se tornarem lesões clinicamente óbvias, sob a forma de massa palpável, doença de Paget, fluxo papilar ou pela combinação destes achados (TAVASSOLI,1992; SILVERSTEIN et al., 1994).

Com o advento do rastreamento mamográfico e maior reconhecimento dos CDIS pelos patologistas, aumentou a detecção dos mesmos, que atualmente correspondem de 15 % a 20 % de todos os cânceres mamários diagnosticados (CARTY et al., 1995; LEAL et al.,1995). Segundo SILVERSTEIN (1998), este dado representa um aumento de detecção graças ao avanço mamográfico e não a um número de verdadeiros novos casos.

De acordo com DERSHAW et al. (1989), a descoberta de CDIS é principalmente uma responsabilidade do radiologista. Sabe-se que 40% a 50% das biópsias de lesões não palpáveis são realizadas com base na presença de microcalcificações suspeitas de malignidade e detectadas à mamografia.

Na década de 70, os CDIS eram tratados por mastectomia, resultando em poucos casos de recidiva local ou de recorrência à distância. Os índices de sobrevida em 10 anos eram próximos a 100% (SUNSHINE et al., 1985; ASHIKARI, 1977; BORROW, 1970). Acreditava-se então que os CDIS requeriam mastectomia por causa do conceito de que eram multicêntricos (ROSEN et al., 1974). Devido ao tratamento agressivo deste

período, havia pouca preocupação em relação à excisão completa da lesão durante a biópsia.

Os anos 80 trouxeram a aceitação do rastreamento mamográfico, melhores equipamentos e filmes radiográficos e a disseminação das biópsias direcionadas por guias metálicos, combinação de fatores que levou a um aumento dramático do número de pacientes diagnosticadas com CDIS. Ocorreram também estudos prospectivos randomizados que mostraram índices de sobrevida semelhantes para pacientes com câncer mamário tratadas por mastectomia e daquelas submetidas a cirurgias conservadoras (FISCHER et al., 1989; VERONESI et al., 1990). Com estes dados, ficou muito difícil justificar o uso da selvagem mastectomia em pacientes com carcinoma *in situ*, uma vez que eram preservadas as mamas de pacientes com lesões invasivas (SILVERSTEIN et al., 1994).

Na década de 90, o tratamento cirúrgico conservador para os CDIS tornou-se popular, elevando o risco de recidiva local em relação ao tratamento através de mastectomia. STOMPER; MARGOLIN (1994); LAGIOS (1995), referem que os CDIS geralmente recorrem no leito cirúrgico ou próximo ao mesmo. SILVERSTEIN et al., 1994, relatam que a exérese inadequada da lesão primária é provavelmente a causa mais importante de recorrência local após tratamento conservador de CDIS e que os patologistas estão conscientes que mesmo ao utilizarem margem livre de 1 mm para os CDIS, pode existir doença residual em até 43 % das vezes.

Existem controvérsias referentes ao planejamento e à extensão da exérese cirúrgica. De acordo com OSTEEN (1994), já está bem estabelecido que quanto maior a extensão da mesma, menor a probabilidade de recorrência local. A maior controvérsia é se o plano cirúrgico deve assumir configuração arredondada, circundando a neoplasia, ou aceitar a idéia de disseminação radial da lesão, tanto aproximando-se quanto afastando-se do complexo aréolo-papilar. PAGE; JOHNSON (1995), ressaltaram que muitos dos cirurgiões norte-americanos adota a segmentectomia ou nodulectomia, assumindo que o tumor é arredondado, removendo o tecido em volta do tumor, seguindo-se de radioterapia. Enquanto isso, na Itália, devido aos resultados do grupo de Milão, os cirurgiões têm preferido a quadrantectomia, utilizando o princípio da anatomia radial mamária, como base para uma abordagem segmentar ou lobar (VERONESI et al., 1990; VERONESI et al., 1994; VERONESI, 1998).

SILVERSTEIN et al., 1995, analisando os resultados de 300 pacientes após 10 anos de tratamento, referem que, apesar de não haver diferença na sobrevida das mesmas, houve diferença significativa no intervalo livre de doença, favorecendo o grupo de pacientes tratadas por mastectomia, se comparado ao das tratadas por excisão tumoral e radioterapia (SOLIN et al., 1991; FISCHER et al., 1993; HARRIS; GELMAN, 1994; SILVERSTEIN et al., 1992; SILVERSTEIN et al., 1994). De acordo com BOBROW et al., 1994, provavelmente a mastectomia é um tratamento exagerado. Todavia, chama a atenção o fato de que em 20% a 50% dos casos de recidiva os tumores são invasivos e, portanto, há o risco teórico de

redução de sobrevida destas pacientes. Porém, somente o seguimento a longo prazo revelará se estas recorrências terão ou não impacto desta natureza (LAGIOS et al., 1990; SOLIN et al., 1991; SILVERSTEIN et al., 1992; FISCHER et al., 1993; LAGIOS, 1995).

O grande interesse dispensado na literatura médica da atualidade ao CDIS deve-se, então:

- ao aumento de sua detecção, graças ao rastreamento mamográfico;
- à controvérsia sobre o seu comportamento biológico e às abordagens terapêuticas preconizadas;
- à dificuldade da avaliação de sua real extensão e portanto de sua exérese de fato;
- ao seu comportamento após tratamento conservador.

Além disso, os CDIS atualmente diagnosticados são muitas vezes lesões minúsculas e ainda não sabemos o significado biológico e clínico destas anormalidades, bem menores que aquelas clinicamente detectadas antes da era do rastreamento mamográfico (EVANS et al., 1994; RUBIN:SIMPSON, 1998).

Segundo HOLLAND;HENDRIKS (1994), a mamografia permanece como único método por imagem de que dispomos para detectar câncer mamário em seu estado pré-invasivo ou *in situ*. Porém, a extensão real do tumor é subestimada pelo método. A ultra-sonografia mamária também não consegue ser muito útil, uma vez que a maioria dos casos de CDIS são descobertos devido às microcalcificações detectadas ao estudo

mamográfico e, portanto, não demonstráveis pelo método ecográfico (KOPANS, 1985; BOETES, 1995; FORNAGE, 1987).

Apesar da mamografia apresentar alta sensibilidade, variando entre 69% e 90%, apresenta baixa especificidade, o que lhe tem valido críticas, motivando pesquisadores a testar o papel de outros métodos por imagem na detecção e diagnóstico dos tumores mamários. Frente a tantas controvérsias, alguns pesquisadores têm sugerido que a ressonância magnética mamária (RMM), método que também não pode ainda demonstrar microcalcificações, mas que apresenta sensibilidade de até 95%-100% para evidenciar câncer mamário invasivo, é capaz de revelar focos de CDIS, bem como sua extensão. Alguns destes focos podem, inclusive, não ser demonstrados mamograficamente e/ou vice-versa. Novamente, os dados disponíveis, além de escassos, são controversos (HEYWANG et al., 1989; HARMS et al., 1993; OREL et al., 1994, GILLES et al., 1994,1995; PICOLLI et al, 1995).

Considerando os aspectos conflitantes e a importância do CDIS na patologia mamária, decidimos avaliar, de modo retrospectivo, a capacidade da RMM, um método novo na comunidade médica e ainda sem relação custo-benefício definida, para demonstrar focos de CDIS e verificar se existe concordância com os achados mamográficos, com o intuito de contribuir para o conhecimento e tratamento desta doença, ou espectro de doenças como preferem vários pesquisadores, que permanece enigmática em múltiplos aspectos, alguns dos quais serão abordados neste trabalho.

2. OBJETIVO

Os objetivos desta tese são:

- 1- analisar de modo retrospectivo se a ressonância magnética de alta resolução (RMM), realizada em aparelho de 1,5 Tesla, com gradientes de 23 mT/m, uso de bobina de superfície dedicada para mama e uso endovenoso de agente paramagnético é capaz de demonstrar foco puro de carcinoma ductal *in situ* mamário, quer seja isolado, quer seja distante de um câncer mamário invasivo.

- 2- verificar se há concordância entre os achados da RMM e os da mamografia.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Epidemiologia

Relatos sobre novos casos de CDIS relativos à população iniciaram a ser reportados em 1973, nos Estados Unidos da América, pelo National Cancer Institute, quando estes representaram cerca de 2,8% dos cânceres mamários diagnosticados. Em 1983 este número foi de 3,2%. Os dados mais recentes são de 1992, quando os CDIS alcançaram 12,5%. Neste período de 20 anos, de 1973 a 1992, ocorreu aumento de 587% no índice de CDIS diagnosticados. Neste mesmo período, o aumento na incidência de câncer mamário invasivo foi de 34,3% (ERNESTER et al., 1996).

Dados obtidos no período compreendido entre 1988 e 1992 demonstraram que a chance de se diagnosticar CDIS aumenta até as idades de 65 a 74 anos e a seguir declina, enquanto o maior risco de se diagnosticar um câncer invasivo seria na idade entre 75-84 anos. O aumento absoluto no índice de incidência com a idade maior para tumores invasivos que para os *in situ*, enquanto o aumento relativo com a idade é quase o mesmo para ambos (ERNESTER et al., 1997).

Estima-se que em 1992 foram diagnosticados, nos Estados Unidos da América, 23.368 novos casos de CDIS. Esta epidemia de novos casos relatados deve ser interpretada como um aumento na detecção em mulheres assintomáticas, submetidas a rastreamento mamográfico, e não a um excesso de novos casos verdadeiros. Considerando-se que a maioria destes tumores não são palpáveis, presume-se que muitos dos CDIS

anteriores ao rastreamento mamográfico deveriam estar presentes, mas não eram detectados. Este aumento na detecção leva a especulações relativas à importância do maior número de casos e sobre a possibilidade de comparação entre os CDIS clinicamente detectados no passado ainda recente e os radiograficamente demonstrados na atualidade (EVANS et al., 1994; ERNESTER et al., 1996; ERNESTER, V.L., 1997; RUBIN, E, 1998).

Dados obtidos no estado da Califórnia, Estados Unidos da América, demonstram que, no período entre 1989 e 1993, mulheres brancas não hispânicas, de nível educacional e econômico mais elevado, apresentaram maior incidência de CDIS que mulheres negras não hispânicas, e que a incidência é menor em mulheres hispânicas e asiáticas (MORRIS; WRIGHT, 1996). Em 1996, estimou-se que foram diagnosticados cerca de 30.000 novos casos de CDIS nos Estados Unidos da América e que metade delas foi submetida a mastectomia. (RUBIN, 1997; PARKER et al. 1996).

Alguns estudos fornecem dados sobre a prevalência de CDIS mamário, entre 4 e 18%, em mulheres submetidas a autópsia mas que eram consideradas não portadoras de câncer mamário enquanto vivas. A maioria destes estudos sugere que os CDIS geralmente não se tornam clinicamente sintomáticos ou ameaçadores, sendo portanto questionável a importância de sua detecção e tratamento. Porém estes estudos variam quanto à idade e composição étnica das pacientes, sendo necessários protocolos com critérios e padrões melhor definidos (KRAMER; RUSH, 1973; NIELSEN et

al.,1984; ALPERS; WELLINGS, 1985; BHATHAL et al., 1985; NIELSEN et al., 1987; BARTOW et al., 1987).

Por outro lado, PAGE et al., 1982; PAGE et al.,1995, identificaram retrospectivamente 28 pacientes, que entre os anos de 1952 e 1968 foram submetidas exclusivamente a biópsia para tratar lesões que foram consideradas benignas. No entanto, a revisão de lâminas demonstrou que na verdade elas eram portadoras de CDIS que não foram originalmente reconhecidos por ocasião da biópsia e permaneceram portanto sem tratamento. Após um seguimento de 30 anos, 32% destas pacientes desenvolveram câncer mamário invasivo na mama ipsilateral, sendo esta incidência estimada como nove vezes maior que a esperada na população geral.

Pouco também se conhece em relação aos fatores de risco, porém a história familiar continua sendo um dado importante. Outros fatores significativos seriam: nuliparidade, primiparidade tardia e biópsia por doença mamária benigna. Alguns estudos estão em andamento e seus resultados devem ser publicados até o ano 2000 (ERNESTER, 1997).

3.2 Aspectos Histológicos e Classificação do CDIS

A maioria, talvez todos os patologistas, concordem ser hoje inaceitável a definição de HAAGENSEN (1986), considerando que um carcinoma mamário é intraductal quando menos do que 50 % da lesão é invasiva (TAVASSOLI, 1992).

Alguns autores dividem os CDIS em tipo macroscópico, quando se apresentam como massa palpável, doença de Paget ou fluxo papilar, e microscópicas, quando detectadas mamograficamente ou acidentalmente pelo estudo microscópico (GUMP et al., 1987).

Segundo TAVASSOLI (1992), CDIS é uma proliferação epitelial maligna, confinada a um ducto lactífero, sem evidência de alteração estromal aparente nas secções preparadas de modo rotineiro. Esta autora chama a atenção para o fato de que, na maioria dos sistemas de classificação, os carcinomas ductais são separados dos lobulares em ambos os níveis, *in situ* e invasivo. Esta divisão pode dar a impressão errônea de que um grupo se origina nos ductos e outro nos lóbulos. Na verdade, estas denominações não necessariamente referem-se ao local de origem destes carcinomas. Desde o trabalho de WELLINGS et al. (1975), sabe-se que os carcinomas mamários, tanto os ductais quanto os lobulares, originam-se na unidade ducto lobular terminal, sendo portanto o padrão de crescimento e não o sítio de origem, que geralmente determina se a lesão será classificada como ductal ou lobular.

Os métodos tradicionais de classificação dos CDIS não são ainda totalmente satisfatórios, pois os critérios baseiam-se amplamente na arquitetura da lesão e na presença ou ausência de necrose, permitindo interpretação subjetiva. Além disso o CDIS é uma lesão histologicamente heterogênea e talvez por isso apresente comportamentos clínico, biológico e radiológico distintos (SCHNITT et al., 1988; HOLLAND et al., 1990; HOLLAND et al., 1994; LAGIOS, 1990; ZAFFRANI et al., 1994).

A divisão dos CDIS em dois grupos, do tipo comedo e não comedo tem sido proposta e apresenta vantagens. Porém, trata-se de divisão muito simplificada. A palavra comedo indica necrose, que pode ou não estar presente nos dois grupos (ROGERS, L.W.,1987; SILVERSTEIN; POLLER, 1997).

Segundo TAVASSOLI (1992), comedocarcinoma é caracterizado pela presença de necrose, atipia celular e muitas vezes de afrouxamento da coesividade celular.

A diferenciação citonuclear parece ser o aspecto mais importante para classificação de CDIS, seguida por diferenciação arquitetural (LAGIOS et al., 1989; LAGIOS, 1990; RAMACHANDRA et al., 1990; SOLIN et al., 1993; POLLER et al., 1994). Baseando-se nestes dois aspectos os CDIS podem ser classificados em três categorias abrangentes:

- 1- CDIS pouco diferenciado,
- 2- CDIS moderadamente diferenciado e
- 3- CDIS bem diferenciado.

Apesar desta classificação ter sido proposta por apresentar aspectos mais uniformes e critérios melhor definidos para casos individuais de CDIS, certamente ela também apresenta pontos falhos, uma vez que não existe evidência de correlação entre os subtipos de CDIS e o comportamento biológico das lesões (HOLLAND et al., 1994).

Uma classificação bastante atraente é a denominada “classificação prognóstica de carcinoma ductal *in situ* mamário de Van Nuys”, que também define três grupos de pacientes portadoras de CDIS.

Nesta, selecionam-se para o grupo 3, as lesões mais agressivas, com presença de alto grau nuclear, que podem ou não apresentar comedonecrose. As lesões remanescentes, as que não apresentam alto grau nuclear, são divididas em dois grupos, as do grupo 2 são as que apresentam comedonecrose e as do grupo 1 são as lesões de baixo grau nuclear que não apresentam comedonecrose. Existem evidências que lesões do grupo 3 são piores que as do grupos 1 e 2, porém, a classificação per si não é apropriada para determinar o tratamento, devendo-se considerar também o tamanho e as margens do tumor (SILVERSTEIN et al., 1995).

SILVERSTEIN (1997), refere que a análise de 16 fatores prognósticos para recidiva local revelou que os mais significativos foram o grau nuclear, o tamanho do tumor, as margens e a presença de comedonecrose.

3.3 Anatomia Mamária - O Sistema Ductal

O ramificado sistema ductal e suas unidades lobulares constituem os componentes funcionais da mama, que se distribuem em cerca de 15 a 20 segmentos. Estes segmentos apresentam distribuição radial e convergem em direção ao complexo aréolopapilar. Os sistemas ductal e lobular são circundados por tecido conectivo e adiposo. Estas estruturas juntas com os ligamentos de Cooper, que se estendem da fáscia do músculo peitoral maior até a pele, promovem o formato hemisférico da mama. A glândula mamária pré-puberal contém ductos com revestimento epitelial simples. Após a

menarca, devido ao estímulo hormonal, os ductos lactíferos se ramificam e formam os lóbulos. Estes lóbulos contêm 100 ou mais ácidos com seus ductos terminais correspondentes, constituindo a unidade ductolobular terminal, que é a unidade básica estrutural da glândula mamária. Ocasionalmente os lóbulos podem ser demonstrados através da galactografia e os ácidos apresentam-se com aspecto em “dedo de luva”, na extremidade dos ductos lactíferos (LANYI, 1980) (Figura 1).

Fig. 1 – Representação da soma dos trajetos ductais obtidos em 30 galactografias. Incidências crânio-caudais. (Adaptado de LANYI, 1993)

O sistema ductolobular é revestido por células epiteliais e mioepiteliais, com número variável de camadas celulares em diferentes partes do sistema. Na lactação, as células mioepiteliais que envolvem os ácidos se contraem e promovem a saída do leite. O lúmen é separado do tecido conectivo e adiposo adjacentes pelo revestimento epitelial e pela

membrana basal. O sistema ductal é uma estrutura complexa e irregularmente ramificada, os ductos lactíferos principais, cerca de 15 a 20, aumentam à medida que se dirigem ao complexo aréolo-papilar, expandem-se antes da aréola para formar o seio lactífero e terminam num poro excretor na superfície areolar. Todo o sistema ductolobular é circundado por uma rede capilar mais exuberante do que aquela que envolve o tecido conectivo e adiposo. O desenvolvimento estrutural e funcional da mama só ocorre quando há gravidez e lactação (TULUSAN, 1997; LANYI, 1988).

O sítio de origem de muitos dos carcinomas intraductais parece ser a unidade ductolobular terminal (WELLINGS, 1980; ROSEN, 1996).

De acordo com VERONESI (1997), sendo o lobo mamário a unidade funcional que durante a lactação carrega o leite produzido pelos lóbulos periféricos até a papila, parece lógico pensar que a disseminação dos CDIS ocorre em direção radial, centrífuga e centripetamente. Além disso, sendo a mama uma glândula apócrina, as células que revestem os ductos apresentam polaridade em relação ao seu lúmen e nele caem durante a lactação, tornando-se importante componente do leite materno. Esta polaridade em relação ao lúmen parece ser uma característica importante dos CDIS, em especial os do tipo comedo (Figura 2).

Fig. 2 - Representação da unidade ducto-lobular terminal. Provável padrão de disseminação do CDIS (em vermelho).

3.4 Aspectos Mamográficos do CDIS

A denominação CDIS é uma descrição simplificada de uma série de diferentes condições malignas que afetam a mama, que têm como característica comum o fato de estarem confinadas a uma membrana basal intacta. Sendo a imagem mamográfica uma representação da alteração histológica, é compreensível que as diferentes doenças que denominamos CDIS variem substancialmente. Mesmo assim, os aspectos mamográficos correlacionam-se de forma significativa com os achados histológicos.

A mamografia é, nos nossos dias, praticamente a única modalidade capaz de detectar câncer mamário em sua fase pré invasiva ou *in situ*, com

possibilidade de cura. A detecção baseia-se na presença de microcalcificações de aspecto mamográfico significativo, que se associam à maioria das lesões. Sendo assim, é importante a correlação dos achados radiográficos e patológicos para o diagnóstico das lesões mamárias.

Embora nem todos os casos de CDIS não palpáveis sejam radiograficamente demonstrados, o achado mais freqüente é a presença de microcalcificações suspeitas de malignidade (Figura 3). Outras vezes a lesão pode apresentar-se como uma área de densidade assimétrica com distorção arquitetural, nódulos arredondados ou ovalados, solitários ou múltiplos (TABAR et al., 1997).

Fig. 3 – Representação da distribuição das microcalcificações suspeitas de malignidade, arranjo do tipo linear.

Apesar de não ser possível predizer de modo fidedigno o tipo histológico de CDIS, considerando-se os aspectos radiográficos das

microcalcificações e seu padrão arquitetural, certamente existem regras, e estas auxiliam no diagnóstico. Por exemplo, microcalcificações de aspecto ramificado à mamografia correlacionam-se com calcificações amorfas à histologia, encontradas nos CDIS pouco diferenciados, do tipo comedo. Em contrapartida, múltiplos pequenos agrupamentos de microcalcificações finamente granulares, histologicamente mostram-se como agrupamentos lineares e mais freqüentemente correlacionam-se com CDIS bem diferenciados. Mesmo assim, a superposição de achados é grande (HOLLAND;HENDRICKS, 1994).

Estudos recentes têm demonstrado que as incidências mamográficas padrão, médio-lateral oblíqua e crânio-caudal, são insuficientes para avaliar apropriadamente a extensão das lesões, particularmente os CDIS do tipo bem diferenciado, sendo necessárias incidências adicionais, tais como as magnificadas. Deve-se ainda dispensar particular atenção à área compreendida entre a lesão mamográfica e a papila mamária. Estas incidências detectam maior número de pequenas áreas de calcificação e melhoram a correlação entre os achados mamográficos e histológicos.

No caso de microcalcificações suspeitas de malignidade, deve-se indicar no relatório da mamografia o tipo de microcalcificações, suas formas e distribuição, se existe ou não área de maior densidade às mesmas relacionadas, que pode indicar componente infiltrativo associado, o tamanho da lesão, sua localização e a distância entre a mesma e a papila.

Sendo assim, o conhecimento do aspecto histopatológico das microcalcificações facilita a sua correta avaliação pelo radiologista. Da mesma forma, os patologistas devem ter conhecimento do aspecto mamográfico das microcalcificações e orientar-se através da radiografia e espécime (HOLLAND; HENDRICKS, 1994).

3.5 Aspectos Ultra-Sonográficos do CDIS

A maioria dos casos de CDIS não palpáveis é detectada através da presença de microcalcificações e, portanto, a ultra-sonografia (US) seria dispensável (KOPANS, 1995). Porém, em casos adequadamente selecionados, a US mamária pode ser valiosa, como nas situações seguintes:

- pacientes que apresentam densidade assimétrica à mamografia, sem microcalcificações;
- pacientes com anormalidades palpáveis e achados mamográficos não específicos;
- pacientes que apresentam fluxo papilar;
- orientar agulhamento pré-operatório de microcalcificações suspeitas e que podem ser ecograficamente visibilizadas, tornando o procedimento mais rápido e confortável para a paciente, que pode permanecer em decúbito dorsal durante o mesmo;
- orientar galactografia percutânea pré-operatória ou agulhamento pré-operatório de lesões intraductais;

- guiar biópsia aspirativa por agulha fina e biópsia de fragmento.

Evidentemente, a ultra-sonografia será útil nos casos em que ocorrer distensão ductal que possa ser macroscopicamente observada, ou que exista uma lesão intraductal que esteja no limite da resolução para o operador, ou no caso de CDIS de localização intracística. Ainda assim, estes aspectos podem obviamente ser observados em alterações benignas.

A ultra-sonografia apresenta potencial na avaliação de componente intraductal extenso. Em alguns casos, a US pré-operatória pode demonstrar este comprometimento, principalmente nos ductos lactíferos centrais, através de um deles distendido, com aparência de conteúdo sólido, que se estende da lesão principal em direção ao complexo aréolo-papilar. Às vezes o comprometimento pode atingir vários centímetros e até chegar à região retropapilar, sem causar retração aparente ao exame físico. Nestas pacientes a US é útil, pois fornece ao cirurgião dados mais fidedignos em relação à extensão da lesão. Isto é importante pois se acredita que muitos casos de recorrência tumoral são devidos à excisão inadequada da lesão primária, por incapacidade de seu reconhecimento ou sua demonstração para o cirurgião e não a novo foco de CDIS. A US pode evitar a necessidade de reexcisão tumoral para estas pacientes, ou até mesmo a indicação de mastectomia (STAVROS, 1997).

3.6 A Ressonância Magnética Mamária e o CDIS

A RMM com uso de agente paramagnético foi inicialmente utilizada por HEYWANG et al. no ano de 1985. Desde então o método vem ganhando interesse como uma maneira adicional para avaliação mamária. Todavia, um novo método, antes de ser amplamente utilizado, deve ter sua sensibilidade e especificidade testadas em comparação aos já disponíveis (HEYWANG-KOBRÜNNER, 1986).

Até o ano de 1996 tinham-se realizado cerca de 4000 exames por RMM em todo o mundo e todas as séries publicadas concordam com sua alta sensibilidade para detectar câncer mamário invasivo (HEYWANG et al., 1989; KAISER et al., 1989; HARMS et al., 1993; GILLES et al., 1994; PICCOLI et al., 1995; HEYWANG, 1994; STOMPER et al., 1995). Esta alta sensibilidade, ao redor de 95%, deve-se ao fato dos tumores invasivos apresentarem realce precoce e intenso após a injeção endovenosa do agente paramagnético. Enquanto isso, a ausência de realce pode excluir com alto grau de confiança a presença de um câncer mamário invasivo. Parece que a angiogênese é a explicação fisiopatológica para o realce precoce dos tumores invasivos. O crescimento tumoral induziria a formação de microvasos com membrana basal anormal, que permitiria o extravazamento de gadolínio do espaço intra para o extra vascular.

Enquanto isso, devido a experiência limitada, a acurácia para detectar CDIS é mais controversa e nas poucas séries estudadas os índices variam de 0 % a 100% (HEYWANG, 1994; BOETES et al., 1995; GILLES et

al., 1995; PICOLLI et al., 1995; STOMPER et al., 1995). Esta discrepância de valores pode ser reflexo de uma série de fatores, além do pequeno número de pacientes estudadas, tais como: diferentes equipamentos e protocolos, tamanhos e características histológicas distintas das lesões, presença ou ausência de microinvasão e diferentes critérios utilizados para a seleção das pacientes. Por exemplo, alguns pesquisadores relutam em incluir pacientes com focos de microcalcificações mamograficamente detectadas entre as pacientes a serem estudadas através da RMM (OREL et al., 1997).

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

No período compreendido entre janeiro de 1992 e junho de 1996 foram examinadas 381 pacientes por ressonância magnética mamária de alta resolução (RMM), com utilização de bobina de superfície dedicada e de agente paramagnético por via endovenosa, sendo a maioria, 380, no Departamento de Radiologia da Universidade da Pensilvânia, Estados Unidos da América e uma na Med Imagem, Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo, Brasil.

As pacientes que realizaram RMM foram aquelas com anormalidade mamária palpável ou mamograficamente detectada e as que apresentaram diagnóstico recente de carcinoma mamário e que seriam submetidas a biópsia excisional ou reexcisional. Eram elegíveis todas as pacientes que seriam submetidas ou a agulhamento pré-operatório para orientar exérese de lesão suspeita para malignidade, não palpável e radiograficamente detectada, ou a biópsia reexcisional de carcinomas mamários recém diagnosticados. Uma paciente foi incluída neste estudo com exame clínico normal e mamografia negativa mas o estudo citológico do fluxo papilar revelara células neoplásicas malignas. Estas pacientes foram então contactadas por uma enfermeira da instituição, que lhes ofereceu a possibilidade de participação da pesquisa e realização de RMM.

Foram excluídas pacientes grávidas nas quais o uso endovenoso do agente paramagnético não era desejável, por não ter sido provado ainda sua inocuidade para o conceito. Entendeu-se que o exame sem contraste provavelmente não as beneficiaria. Outras pacientes foram impedidas de realizar a RMM devido às contra-indicações inerentes ao

método, tais como claustrofobia severa, presença de marca-passo, de cliques cirúrgicos para aneurismas cerebrais ou ainda de neuroestimuladores.

Das 381 pacientes submetidas à RMM, 105 tinham carcinoma mamário. Foram selecionadas inicialmente para este estudo retrospectivo, 30 pacientes que realizaram RMM e nas quais se confirmou o diagnóstico anatomopatológico de CDIS.

Após revisão histológica foram excluídas 6 pacientes: 2 em que se encontrou microinvasão, 3 devido à impossibilidade de se distinguir claramente à histologia o componente invasivo do componente *in situ* e 1 porque um foco de CDIS foi identificado no trajeto de fio metálico, posicionado sob orientação mamográfica, para guiar exérese de nódulo suspeito de malignidade, não palpável e que também não foi encontrado durante a biópsia excisional, só sendo posteriormente identificado na peça de mastectomia. Nesta última paciente, na revisão das imagens obtidas por RMM, identificou-se realce do tipo ductal na topografia correspondente à da lesão histológica.

Conclui-se então, que das 105 pacientes com câncer mamário, 81 apresentavam câncer invasivo e 24 eram portadoras de CDIS e foram selecionadas para este estudo. Destas 24 pacientes com foco puro de CDIS, 18 tinham somente CDIS diagnosticado e 6 tinham CDIS e tumor invasivo distintos, sendo que 4 dos focos de CDIS estavam no mesmo quadrante do câncer invasivo e 2 em quadrantes diferentes.

Entre as 18 pacientes portadoras de CDIS, uma delas, a examinada no Brasil, apresentou dois focos distintos da lesão. Destes dois

focos, um era observado tanto ao estudo mamográfico quanto à RMM. O outro foco era clínica e mamograficamente oculto, tendo sido detectado somente pela RMM e este foi o achado considerado para avaliação estatística neste estudo. Nesta paciente a área suspeita à RMM foi biopsiada no momento da cirurgia, tendo o cirurgião se orientado pelos filmes da RMM. A biópsia revelou tratar-se de CDIS adicional.

Das seis pacientes que apresentaram CDIS e tumor invasivo, o critério para inclusão neste estudo foi a presença de tecido mamário histologicamente normal intercalado aos tumores numa extensão de pelo menos 1,0 cm.

A idade das pacientes variou de 36 a 74 anos, sendo a média de 51 anos. A maioria, porém, 14 pacientes (58,33%), estava na faixa de 40 a 49 anos (Gráfico 1).

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DE IDADE DAS PACIENTES ESTUDOS

As pacientes norte-americanas assinaram termo de consentimento antes da realização do exame. No mesmo discorria-se sobre a realização do

exame, os pesquisadores responsáveis pelo estudo, os critérios de seleção e de exclusão, a responsabilidade da instituição frente a eventuais procedimentos decorrentes do exame e a possibilidade de abandonar o estudo, sendo que esta atitude não influenciaria na continuidade do tratamento naquele serviço. Eram também ressaltados aspectos éticos e morais: informava-se que os achados dos exames eram valiosos para a equipe de radiologistas e pesquisadores envolvidos no estudo da patologia mamária e de RMM, que os resultados teriam pouca utilidade imediata e que, provavelmente, a própria paciente não se beneficiaria a curto prazo e, ainda mais, que era pouco provável que o exame provocasse alguma alteração no seu tratamento. Explicava-se também que um dos objetivos do estudo era vislumbrar a chance de, no futuro, evitar-se biópsias desnecessárias e que talvez um dia os efeitos cumulativos do conhecimento adquirido em cada exame trouxessem benefícios às portadoras de doença mamária. Aí sim, o resultado se faria sentir, através da satisfação pessoal de ter contribuído para o desenvolvimento deste trabalho. A paciente brasileira, bem como a equipe médica que a assistia, foram verbalmente informadas sobre as potencialidades e limitações do exame antes de sua realização.

As mamografias foram interpretadas por radiologistas especializados em radiologia mamária. Os achados mamográficos, se existentes, eram levados em conta durante a interpretação do exame por RMM. Uma lesão era considerada mamograficamente oculta quando não era observada mesmo revendo-se os filmes mamográficos após o estudo por

RMM, para assegurar-se que eram realmente ocultas e não lesões que teriam sido perdidas por ocasião da interpretação inicial.

O equipamento utilizado para as primeiras 380 pacientes foi Signa, 1,5 Tesla; General Electric Medical System, Milwaukee, Wisconsin, USA, equipado com um sistema protótipo de gradiente com alto desempenho (23mT/m). No Brasil o equipamento utilizado foi Signa 1,5 Tesla; General Electric Medical System, Milwaukee, Wisconsin, com o mesmo sistema de gradientes, já disponível comercialmente.

Em todos os exames utilizou-se bobina de superfície dedicada. As pacientes foram examinadas em decúbito ventral. Usou-se cápsula de vitamina E para demarcar a papila mamária, cicatrizes e eventuais nódulos palpáveis. Realizou-se compressão mamária suave, com os objetivos de impedir a movimentação da paciente e diminuir o volume da mama, além de melhorar a relação sinal/ruído. A bobina utilizada nos exames realizados na Universidade da Pensilvânia foi do tipo receptor/ transmissor, construída pelos pesquisadores daquele centro e não disponível comercialmente (Figura 4). Para a paciente examinada no Brasil, utilizamos bobina de superfície do tipo receptora; Medrad® Inc, Milwaukee, WI, USA (Figura 5).

Fig. 4 – Bobina dedicada a estudo mamário construída pelos pesquisadores da Universidade de Pensilvânia, (Cortesia Prof.Dr. Mitchell D. Schnall).

Fig. 5 – Bobina dedicada a estudo mamário por RM, disponível comercialmente,

As pacientes eram orientadas da necessidade de permanecer imóveis durante o exame, e que este era um fator crucial para um bom resultado do mesmo. Uma veia superficial do antebraço ou da mão era cateterizada antes do posicionamento da paciente na mesa de exame, para evitar deslocamento inadvertido da mesma entre as seqüências. Após a obtenção das seqüências pré-contraste, a enfermeira responsável pelo setor injetava endovenosamente, em bolo, 0,1 mmol/Kg de agente paramagnético, que era seguido do gotejamento de solução salina. Imediatamente ao término da injeção do agente paramagnético iniciava-se a primeira série dinâmica pós-contraste, de no máximo três minutos de duração. Em seguida eram realizadas as segunda e terceira fases pós-contraste. As imagens obtidas em cada seqüência eram documentadas em filme radiográfico através de impressora a laser. As obtidas nas seqüências pré, imediatamente após e tardiamente após o uso endovenoso do agente paramagnético, eram fotografadas sempre com a mesma janela, permitindo que mesmo pequenas variações de contraste pudessem ser percebidas pelo radiologista ao interpretá-las.

Todas as pacientes foram examinadas antes e após a administração endovenosa de agente paramagnético, gadopentato de dimeglumina (Magnevist; Berlex Laboratories, Waine, New Jersey), Gd-DTPA, na dosagem de 0,10 mMol/Kg seguida de 20 ml de solução salina. Uma das mamas era estudada por exame para que as imagens obtidas apresentassem o maior nível de resolução possível. Na paciente examinada no Brasil utilizou-se o mesmo sal, na mesma dosagem (Magnevist; Schering,

Berlim, República Federal da Alemanha). A duração total do exame foi de 30 a 40 minutos.

Com a experiência desenvolveu-se o protocolo, sendo que nas primeiras quatro pacientes examinadas, as imagens para o estudo dinâmico foram adquiridas com uso de seqüência bidimensional, gradiente-eco espoliada ("2D SPGR"), e administração de 0,10 mmol/Kg de Gd-DTPA em bolo, seguida de 20 ml de solução salina. Nestes exames a região estudada era aquela que se acreditava corresponder à anormalidade mamográfica. Não era possível exame dinâmico de toda a glândula mamária. A seqüência utilizada para o estudo dinâmico nestas primeiras quatro primeiras pacientes foi: plano sagital, TR= 50 ms, TE= 5 ms, flip angle= 60°, FOV= 16 cm, espessura= 4 mm, gap= 0, 2D SPGR, saturação de gordura, matriz= 256 x 256, NEX= 4, centro da freqüência = água, freqüência= ântero-posterior (Figuras 6a, b e c).

Fig. 6a, b – Imagem sagital, estudo dinâmico, seqüências 2D-SPGR, a) pré Gd-DTPA, b) pós Gd-DTPA. Não identificamos a lesão.

Fig. 6c – Mesma paciente, radiografia de espécime comprovando exérese do agrupamento de microcalcificações. O diagnóstico foi CDIS.

Nas demais pacientes utilizou-se seqüência volumétrica tridimensional com supressão de gordura, gradiente-eco espoliada, (3D SPGR), com avaliação de toda a glândula mamária e administração endovenosa de 0,10 mmol/Kg de Gd-DTPA. O tempo de obtenção para cada volume variou. Nos primeiros exames era de 3 minutos e nos mais recentes de 90 segundos. Nestes últimos, a duração das imagens seqüenciais foi de aproximadamente 6 minutos após a injeção do agente paramagnético, permitindo examinar todo o volume mamário quatro vezes.

A matriz utilizada foi 512 x 256 x 32, FOV= 16 a 18 cm e espessura de corte de 2 mm. A supressão de gordura foi feita através da aplicação de um pulso na freqüência de ressonância da mesma a cada 16 passos de codificação de fase.

O FOV não pode ser alterado na fase dinâmica do exame, pré e pós uso de Gd-DTPA.

O protocolo usado na maioria das pacientes foi então:

- 1) Seqüência spin-eco, plano axial, TR= 500 mseg, Te= mínimo, FOV= 24 cm, espessura= 5 mm, gap= 1mm, matriz= 256 x 256, NEX= 0,5, centro da freqüência= água,
- 2) Seqüência spin-eco, plano sagital, TR= 400 mseg, TE= mínimo, FOV= 12 ou 16 cm, espessura= 3 mm, gap= 1mm, matriz= 256 x 256, NEX= 2, centro da freqüência= água,
- 3) Seqüência fast spin-eco, plano sagital, TR= 5000 mseg, TE= 120, FOV= 12 ou 16 cm, espessura = 3mm, ou ajustada de acordo com o tamanho da

mama, gap= 1 mm, matriz= 256 x 256, NEX= 2, centro da frequência= água, ETL= 16 e

4) Seqüência 3D fast SPGR, plano sagital, TR= 9 – 12 mseg, TE= 4,2 mseg, flip angle= 30°, FOV= 18 cm, espessura= 2 mm ou ajustada para que toda a mama fosse estudada, slices= 28, matriz= 512 x 256, NEX= 1, centro da frequência = água, frequência = A/P. Esta seqüência era realizada uma vez antes da injeção de contraste e três vezes após a infusão endovenosa do mesmo.

Para este estudo, o realce pelo meio de contraste foi considerado significativo e suspeito para malignidade quando ocorreu na primeira seqüência de imagens pós contraste. Na tentativa de reduzirmos o número de falsos positivos, inclusive porque os achados considerados suspeitos, através da RMM, para foco de CDIS, iriam para agulhamento pré-operatório através da RM, classificou-se como achado suspeito: área focal de realce com aparência ductal, múltiplos focos de realce com distribuição ductal e área de realce focal com bordas irregulares.

Fig. 7a, b – Imagem sagital por RMM, estudo dinâmico. a)pré Gd-DTPA, b)pós Gd-DTPA. Realce regional de distribuição ductal.

Fig. 7c – Mesma paciente, exame histológico. Hematoxilina-eosina. CDIS.

Antes da biópsia excisional ou reexcisional, as imagens obtidas através do estudo por ressonância magnética eram revistas e interpretadas pelos radiologistas.

O espécime da biópsia era pintado com corante negro da Índia, sendo que a área de interesse radiográfico, designada pelo radiologista, era demarcada com outra cor.

As lesões mamograficamente detectadas eram marcadas numa grade própria para identificação de lesões em espécimes, Accugrid, Beekley, Bristol, Conn, USA.

As imagens interpretadas como suspeitas para CDIS exclusivamente através da RM e não demonstradas pela mamografia, ou não palpáveis, foram localizadas pré-operatoriamente através de agulhamento orientado através da RM (Figuras 8a, b e c). Após identificação da lesão, eram calculados os eixos de orientação para posicionamento de agulha não ferromagnética. A agulha era orientada em direção ao centro da mesma. Se confirmado seu posicionamento, era então passado fio metálico, da mesma maneira que as localizações pré-operatórias orientadas através da mamografia e ultra-sonografia. Era feito, então, um diagrama para mostrar ao patologista e ao cirurgião as relações da extremidade do anzol com a lesão. Após o agulhamento orientado por RM, antes da paciente dirigir-se ao centro cirúrgico, era realizada uma incidência mamográfica para demonstrar a extremidade do anzol e a radiografia obtida era comparada à mamografia prévia, na tentativa de se identificar alguma área de alteração radiográfica que não tivesse sido anteriormente valorizada como tal. Após a

cirurgia o espécime era enviado à patologista, bem como o diagrama acima citado. O espécime era então seccionado de modo seriado e inteiramente submetido a exame microscópico.

Fig. 8a, b – Agulhamento pré-operatório orientado pela RMM. a) axial, b) sagital, observe o artefato promovido pela agulha e a compressão mamária lateral retificando o contorno mamário.

Fig. 8c – RMM- Imagem sagital, série dinâmica, pré e pós agulhamento. Observe o realce da lesão e a seguir o artefato da agulha prejudicando sua visibilidade, além do “wash-out”.

Os estudos anatomopatológicos foram revistos pela médica patologista responsável pelo projeto de estudo do carcinoma ductal *in situ*, com exceção do exame realizado no Brasil. Os achados da RMM não eram por ela conhecidos. Utilizou-se a classificação do Departamento de Patologia da Universidade da Pensilvânia, que é uma combinação das diferentes classificações existentes e cujos dados mais significativos são:

- arquitetura, citologia e grau nuclear da lesão,
- presença ou ausência de necrose; do tipo comedo ou não comedo.

Quanto à arquitetura, os CDIS foram classificados em: cribriforme, sólido, papilar e micropapilar.

Quanto ao grau nuclear, os CDIS foram classificados em: baixo, intermediário e alto.

Os CDIS classificados como do tipo comedo foram aqueles que apresentavam necrose central e alto grau nuclear.

O termo CDIS puro relaciona-se à ausência de invasão ou microinvasão. O diagnóstico de microinvasão era feito quando o foco de CDIS em questão estava presente, de modo claro, fora do confinamento da unidade ducto lobular terminal.

O tamanho e a extensão do tumor, quando possível, era medido durante o exame macroscópico. Caso o tumor não fosse identificado ao exame macroscópico, mas estivesse confinado a um corte histológico, era medido o seu maior diâmetro na lâmina. Nos casos em que o tumor estava presente em múltiplos cortes histológicos, a extensão da lesão era

determinada de acordo com o número de lâminas que mostravam o componente intraductal.

Nos casos em que existiam foco de tumor invasivo e foco de CDIS, a paciente só era incluída neste estudo se houvesse intervalo histológico de tecido mamário normal entre os mesmos. Geralmente, os intervalos de tecido normal entre os componentes invasivo e *in situ* eram vistos em diversos cortes histológicos e correspondiam a uma distância de 1,0 a 1,5 cm entre os mesmos.

Nos casos em que a mastectomia foi realizada, o espécime era palpado para identificar o local do tumor ou da cavidade da biópsia prévia e as margens de ressecção eram pintadas. A mama era então fracionada a cada 0,5 a 1,0 cm e cada segmento era palpado. As características do tumor ou da cavidade de biópsia observadas eram: tamanho, quadrante, pele, complexo aréolo-papilar e as margens superficial e profunda de ressecção. Dois a três segmentos do tumor, além de outro de sua margem profunda, eram submetidos a secção permanente. Se o tumor não fosse macroscopicamente identificado, adjacente ou dentro da cavidade da biópsia, radiografias do espécime eram realizadas e secções representativas da mesma eram submetidas à análise. Eram também analisadas uma secção perpendicular e outra paralela ao complexo aréolo-papilar, além de uma ou duas secções escolhidas ao acaso, de cada quadrante mamário. Qualquer outra área suspeita também era examinada, anotando-se o quadrante e a relação da lesão com o tumor primário ou com a cavidade da biópsia prévia. Nos casos em que não era identificada massa ou cavidade

de biópsia, 3 a 4 secções de tecido mamário de cada quadrante e todos os focos suspeitos eram submetidos a análise. Os achados histológicos eram então correlacionados com os da ressonância magnética, em reunião de um dos radiologistas com a patologista.

5. RESULTADOS

Das 381 pacientes examinadas através da ressonância magnética mamária (RMM) submetidas à biópsia cirúrgica, diagnosticaram-se 105 pacientes (27,55 %) com câncer mamário (CM). (Gráfico 2)

Destas 105 pacientes com CM, 24 (22,85 %) apresentaram diagnóstico anatomopatológico de carcinoma mamário ductal *in situ* (CDIS), em sua forma pura e 81 (77,15%) de câncer mamário invasivo (CMI) (Gráfico 3).

Das 24 pacientes com diagnóstico de CDIS, 18 (75%) tinham somente CDIS e 6 delas (25%), tinham CMI e um foco de tumor *in situ* separadamente.

Os tamanhos histológicos dos focos de CDIS variaram entre 0,2 e 2,2 cm, (média = 1,07 cm) (Gráfico 4).

As lesões estavam na mama direita em 16 pacientes (66,66 %) e na esquerda em 8 pacientes (33,33%) (Gráfico 5).

Comedonecrose estava presente em 12 (50%) dos focos de CDIS diagnosticados.

O grau nuclear observado foi: baixo em 3 pacientes, intermediário em 9 pacientes e alto em 10 pacientes. Não foi avaliado em 2 pacientes.

O padrão arquitetural dos focos de CDIS analisados foi: cribriforme em 5, sólido em 13, sólido e cribriforme em 2, papilar em 1. Não foi classificado em 3 casos.

Quanto ao tratamento, 13 das pacientes foram submetidas a mastectomia e 11 a tratamento conservador. Em duas das pacientes mastectomizadas o exame anatomopatológico revelou foco adicional de CDIS que mediram 0,3 e 0,4 cm, distantes da lesão primária e que não foram detectados nem pelo estudo mamográfico nem pela RMM.

Analisando os achados da RMM verificamos que foram demonstrados 19 dos 24 focos de CDIS (79,16%), sendo 15 em 18 das pacientes que apresentavam apenas CDIS e 4 em 6 das que apresentavam CDIS distinto do CMI.

O achado mais comum na avaliação dos focos de CDIS pela RMM foi o aparecimento, na série 3D dinâmica, após uso endovenoso do agente paramagnético, de realce do tipo linear (13/19), do tipo regional (4/19) e periférico (2/19) (Figura 9a, b e c).

Fig. 9a, b –Imagem sagital por RMM, série dinâmica. a) pré Gd-DTPA b) pós-Gd-DTPA. Realce linear, distribuição ductal.

Fig. 9c –Mesmo caso. Corte histológico. CDIS. Presença de comedonecrose.

Ainda com relação aos achados da RMM, foi evidenciado um caso de falso positivo. A biópsia da lesão que fora classificada como suspeita revelou alteração fibrocística (Figura 10a, b, c e d).

Fig. 10a, b e c – a) Mamografia, microcalcificações. b) Imagem sagital por RMM, pré Gd-DTPA, c) pós Gd-DTPA. Realce do tipo regional (CDIS). A lesão inferior foi o falso positivo (seta), a biópsia revelou alteração fibrocística.

Fig. 10d – Corte histológico da área de realce regional, H.E. CDIS do tipo comedo. Cortesia Dra. Carol Reynolds

Ao estudarmos os achados radiográficos percebemos que a mamografia demonstrou 16 dos 24 focos de CDIS (66,66%), sendo 13 em 18 das pacientes que apresentavam apenas CDIS e 3 em 6 das pacientes com tumor invasivo e *in situ* distintos.

Destas 16 pacientes que tiveram o foco de CDIS detectado pela mamografia, o achado mais comum foi a presença de microcalcificações agrupadas e suspeitas de malignidade (13/16), área de maior densidade radiográfica e microcalcificações esparsas (2/16) e nódulo mal definido de alta densidade radiográfica (1/16).

Ao confrontarmos os achados da RMM e os mamográficos verificamos que, em 5 pacientes só a mamografia demonstrou o foco de CDIS quando a RM foi negativa e que em 8 casos a RMM foi positiva e a mamografia considerada negativa.

Dos 8 focos de CDIS em que a RMM foi positiva e a mamografia negativa, realizou-se agulhamento pré-operatório para localização da lesão, sob orientação dos achados da RMM, em 7 pacientes. A oitava paciente foi a examinada no Brasil e a biópsia foi orientada pelos filmes do exame (Fig. 11a, b) .

Fig. 11a e b – Imagem sagital por RMM, série dinâmica. a) pré-Gd-DTPA, b) pós-Gd-DTPA. A área inferior de realce corresponde às microcalcificações detectadas à mamografia. A área superior de realce, só foi demonstrada pela RMM.

Ao avaliarmos o índice de concordância entre a RMM e a mamografia, notamos que os métodos foram concordantes 11 vezes (Gráfico 6).

GRÁFICO 6 - DEMONSTRAÇÃO DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA ENTRE OS ACHADOS DA RMM E DA MAMOGRAFIA

Ocorreu concordância entre os achados da RMM e mamográficos em 11 casos (45,83%), sendo 10 em 18 casos das pacientes que apresentavam apenas CDIS e em 1 dos 6 casos das pacientes que tinham foco de CDIS distinto de um tumor invasivo.

A tabela a seguir demonstra a análise de concordância entre os resultados obtidos pela mamografia e pela RMM nos 24 casos de CDIS:

RMM	MAMOGRAFIA		
	Negativa	Positiva	Total
Negativa	0 (0,0%)	5 (20,83%)	5 (20,83%)
Positiva	8 (33,33%)	11 (45,83%)	19 (79,17%)
Total	8 (33,33%)	16 (66,67%)	24 (100,00%)

Coefficiente Kappa: $k = 0,34$ $P = 0,0378$ *
 Baixa reprodutibilidade
 Discordância = $13/24 = 54\%$

Onde:
 $K < 0,40$: baixa reprodutibilidade
 $0,40 < K < 0,75$: boa reprodutibilidade
 $K > 0,75$: excelente reprodutibilidade

O resultado do teste mostra que a concordância entre os resultados encontrados nos dois exames mostrou-se significativa, porém indicando uma reprodutibilidade muito baixa.

A RMM mostrou maior sensibilidade (79%) que a mamografia (67%).

Em 5 casos (21%) a RMM mostrou resultados negativos enquanto os resultados da mamografia foram positivos. Em outros 8 casos (33%) também houve discordância entre os resultados dos exames, isto é, a RMM mostrou resultados positivos enquanto os achados mamográficos eram negativos.

Dos 24 casos analisados a RMM confirmou a positividade em 19 (79%) dos casos, enquanto a mamografia confirmou 16 (67%), mostrando-se menos sensível.

6. DISCUSSÃO

De um grupo de 380 pacientes que foram submetidas à biópsia mamária e à RMM de alta resolução, optou-se por avaliar, de modo retrospectivo os casos em que os exames anatomopatológicos confirmaram a presença de CDIS em sua forma pura. Este tipo de trabalho requer muito cuidado na preparação do material, exigindo que se estabeleçam critérios rígidos de inclusão de casos (CARVALHO, 1992), razão pela qual foram excluídas 6 pacientes em que não foi possível se afastar a presença de componente invasivo. Embora nosso objetivo inicial fosse determinar a potencialidade da RMM para demonstrar CDIS, e o nosso levantamento de dados tenha-se iniciado pelos resultados anatomopatológicos, percebemos, logo no início, pela complexidade do tema, que para atingirmos esta meta seria necessário reunir o máximo possível de informações sobre o assunto, para que se estabelecesse um contato produtivo entre os diversos especialistas envolvidos nesta revisão. Tampouco poderíamos ignorar que seria interessante, talvez até necessário, o confronto dos resultados da nova tecnologia com os do método convencional para detecção de CDIS, que é a mamografia. Por este motivo ampliamos o nosso objetivo, além de verificar se a RMM era capaz de demonstrar CDIS, analisamos também se havia concordância entre os resultados obtidos através da RMM e os da mamografia.

A maneira mais comum de se detectar CDIS atualmente é através do achado mamográfico de microcalcificações agrupadas e suspeitas de malignidade (DERSHAW et al., 1989; MORROW et. al., 1996). A maioria destas lesões são pequenas, de poucos milímetros e

consequentemente diferentes daquelas da era pré-rastreamento mamográfico, que em geral manifestavam-se como nódulos palpáveis ou fluxo papilar (EVANS, et al.,1994). Deve-se considerar, no entanto que não apenas os CDIS, mas também os carcinomas invasivos, podem ser detectados devido à presença de microcalcificações suspeitas de malignidade, como ocorreu em até 41 % dos casos estudados por RUBIN, (1998). Nas nossas pacientes a mamografia demonstrou 16 dos 24 focos de CDIS (66,66%), sendo o achado mamográfico mais comum a presença de microcalcificações agrupadas e suspeitas de malignidade (81%), este valor é concordante com o reportado por EVANS et al., 1994.

Mediante mamografias de boa qualidade técnica, observadores treinados, mesmo sem muita habilidade, conseguem identificar microcalcificações. Todavia, selecionar quais delas necessitam de biópsia é o grande desafio do radiologista, e para transpor esta barreira são necessárias experiência e habilidade (DERSHAW et al., 1989; LANYI, 1993; RUBIN,1998). Além disso, apesar de sua alta sensibilidade, a mamografia é imperfeita, principalmente devido à sua baixa especificidade, ao redor de 30 %. Isto tem estimulado os pesquisadores a testar métodos de imagem adjuntos à mesma, visando a redução do número de biópsias nas alterações benignas. Entre estas modalidades está a RMM. Ao verificar a potencialidade do seu uso para identificar focos de CDIS, percebemos também que a RMM pode identificá-los, algumas vezes de forma exclusiva (HEYWANG-KÖBRUNNER, 1993; WEINREB, 1994; STELLING, 1995; OREL et al., 1996).

A nossa casuística incluiu pacientes de 36 a 74 anos. A maioria delas estava na faixa de 40 a 49 anos (41,67), seguida por pacientes de 50 a 59 anos (29,17%). Estes valores confirmam a observação de que as curvas de incidência de câncer mamário em relação à idade apresentam a mesma forma ascendente em diferentes países; ocorrendo uma elevação mais acentuada da curva no período pré-menopausa e a partir de então a elevação é mais suave. Este fenômeno é conhecido como “gancho de Clemmesen” e é único para câncer mamário feminino, estando ausente no câncer mamário masculino (Clemmesen,1948 apud BROEDERS:VERBEEK, 1997).

De acordo com WEINREB (1994), é inquestionável que a RMM é a mais promissora e controversa das áreas de estudo por ressonância magnética. Promissora, porque resultados europeus e americanos indicam que a RMM pode descobrir lesões que não são identificadas através da mamografia convencional. Controversa, porque a maioria dos dados publicados não é universalmente aceita, existindo um grande ceticismo entre muitos da comunidade médica, sobre o valor de um exame de alto custo, que alguns têm em mente como de benefício não provado. De fato, em alguns centros médicos de referência a RMM já vem sendo utilizada para se tomar decisões clínicas.

O conhecimento específico das técnicas utilizadas por diferentes pesquisadores, quando se procura comparar os resultados de RMM obtidos é fundamental, pois parâmetros distintos podem resultar em diferenças de resolução, tempo de aquisição de imagens e relação

sinal/ruído, que afetam sobremaneira tanto a sensibilidade como a especificidade do método. Porém, existe aí um empecilho, pois muitos dos relatos sobre RMM estão publicados sob a forma de resumos, não sendo possível avaliação da importante parte sobre casuística e métodos. Além disso, o valor preditivo positivo com o uso de RMM, ou seja, número de cânceres diagnosticados dividido pelo número de biópsias recomendadas com base nos achados de RMM, é ainda mais escasso, uma vez que a maioria dos investigadores não se apoia apenas nos achados de RMM para recomendar uma biópsia. Na prática, muitos baseiam-se na pré identificação de alterações através dos métodos tradicionais de rastreamento: -exame físico, mamografia e ultra-sonografia, este último como adjunto à mamografia. Sendo assim, dados estatísticos são obtidos apenas dos investigadores mais experientes e que usam a RMM rotineiramente (PICOLLI, 1994).

A nosso ver, somam-se a estas dificuldades na obtenção de dados relativos ao uso de RMM, os fatos de que muitos achados e resultados não foram publicados nem sequer sob a forma de resumos, por se encontrarem em fase de investigação; de que muito da tecnologia utilizada em determinados centros de pesquisa não está disponível comercialmente ou para testes em outras instituições; os diferentes critérios utilizados para seleção de pacientes submetidas ao exame e ainda, ao pequeno número de RMM realizadas desde a implantação do método, que parece ainda menor se comparado ao número de mamografias até hoje realizadas.

TURNER (1994), acredita que, apesar destes aspectos limitarem, de certa forma, o julgamento criterioso dos casos clínicos que vêm sendo estudados, parece que a RMM fará rapidamente a transição de método experimental para técnica de utilidade clínica.

No entanto, BASSET (1998), refere que um obstáculo a ser considerado em relação ao uso clínico prematuro de determinado método é a falta de padronização que ocorre durante a fase de pesquisa, o que dificulta a comparação de achados entre instituições. Na prática, com relação à RMM, às vezes a solução frente a resultados conflitantes e diversidade de protocolos, é a repetição do exame utilizando seqüências familiares ao médico consultor. Por este motivo, devem ser consideradas as implicações da transferência da tecnologia de RMM do patamar de pesquisa para o do uso clínico, fazendo-a de modo balanceado, evitando o desencorajamento de novas investigações, que possam vir a melhorar a compreensão sobre o comportamento do câncer mamário, e eventualmente influenciando o tratamento e a sobrevida das pacientes.

Os índices reportados para sensibilidade da RMM na detecção de câncer mamário invasivo têm sido altos de modo uniforme, variando entre 72 % e 100 %, sendo que a maioria dos relatos atesta valores acima de 93% (KAISER; REISER, 1992; OELLINGER et al.,1992; TESORO-TESS et al.,1993;; GILLES et al.,1993; HARMS et al., 1993; HEYWANG-KOBRUNNER et al, 1993; FISCHER et al., 1993 apud PICCOLI, 1994; MELO, 1998). Por um lado, a sensibilidade próxima a 100 % da RMM com uso de agente paramagnético para identificar um câncer mamário é um

avanço sobre os demais métodos por imagem disponíveis nos nossos dias, pois o método apresenta potencialidade para excluir a presença de um câncer mamário ou para demonstrá-lo quando os métodos convencionais não forem capazes de fazê-lo. Por outro lado, a especificidade do método tem apresentado valores flutuantes, que variam entre 37% e 97% (KAISER, 1993; TESORO-TESS et al., 1993; TURKAT et al., 1993; MELO, 1998). Esta discrepância de resultados deve-se pelo menos em parte a diferenças de técnicas e de critérios diagnósticos (PICOLLI, 1994).

Por outro lado, a sensibilidade da RMM para detectar carcinoma *in situ* não está clara e a literatura disponível sobre o assunto é escassa (HEYWANG-KÖBRUNNER, 1993; HEYWANG, 1994; GILLES et al., 1995; PICOLLI et al., 1995; STOMPER et al., 1995; BOETES et al., 1995), encontrando-se valores díspares que variam desde a demonstração de todos os casos de CDIS (HEYWANG-KÖBRUNNER (1993), até a incapacidade da RMM para avaliar este grupo de lesões se as mesmas forem pequenas (PICOLLI et al., 1995).

Talvez uma das razões pelas quais apenas poucas séries de CDIS avaliadas pela RMM sejam relatadas relacione-se ao fato, de alguns pesquisadores relutarem em incluir pacientes portadoras de agrupamento de microcalcificações detectadas à mamografia em suas séries (OREL et al., 1997). Por exemplo, HEYWANG-KÖBRUNER (1993) refere que ao estudar 1250 pacientes através da RMM, não incluiu pacientes com microcalcificações agrupadas à mamografia. E vai além, não só considerando este achado mamográfico como não sendo uma

recomendação para estudo por RMM, mas também incluindo-o como uma contra-indicação à avaliação pela mesma, em outras de suas publicações e apresentações (HEYWANG-KÖBRUNNER; VIEHWEG, 1994). Ora, nesta série de 1250 pacientes, HEYWANG-KÖBRUNNER (1993), afirma ter detectado todos os casos de CDIS por ela estudados no período de 1985 a 1987, que foram 19. A pesquisadora relata que todos os CDIS de sua série foram demonstrados pela RMM, como uma área de realce focal em 13 pacientes e de realce difuso em 6 pacientes. Observamos porém, que não foram mencionados os tamanhos das lesões e a razão pela qual as 19 pacientes realizaram o exame. Estatisticamente, pelo menos parte das mesmas deveriam apresentar microcalcificações agrupadas à mamografia. A pesquisadora enfatiza que a RMM é método de excelente sensibilidade, 99,5 % para tumores invasivos e 100 % para os *in situ*; excelente valor preditivo negativo (99,6 %), e que a correlação com os exames convencionais era absolutamente necessária. Esta afirmação sugere que os achados mamográficos foram considerados na seleção de pacientes estudadas.

Segundo OREL et al.,(1996), pode ser que os resultados sejam influenciados pela diversidade de tamanho dos CDIS estudados. Por exemplo, GILLES et al.,(1995), referem que estudaram lesões entre 4,0 mm e 7,5 cm, com tamanho médio de 4,5 cm, e que demonstraram 34 dos 36 CDIS. HARMS et al.,(1993), relatam que observaram todos os 7 focos de CDIS numa série de 44 cânceres estudados por RMM, mas não descrevem os tamanhos dos mesmos. Ocorrência de falso-negativo também tem sido

reportada em tumores cujos tamanhos variam de 2,0 mm a 9,0 cm (HEYWANG 1994; OREL et al., 1994a; OREL et al., 1994b; OREL et al., 1995; STOMPER et al., 1996; PICOLLI et al. 1995; BOETES et al. 1995). Na nossa série de pacientes estudadas, o tamanho não nos pareceu por si só ser uma explicação para demonstração de CDIS, uma vez que foram observadas lesões entre 2,0 mm e 2,2 cm (média = 1,07 cm). Além disso, o tamanho das lesões não identificadas pela RMM e que foram detectados à mamografia foram semelhantes aos das lesões demonstradas pela RMM e não pela mamografia. Embora não fosse nosso objetivo, notamos que os tamanhos dos focos de CDIS obtidos pela RMM e pelo estudo anatomopatológico em nossa série eram semelhantes. Esta semelhança também foi observada na série de CDIS avaliada por GILLES et al., 1995, mas não foi corroborada por outros autores que afirmam terem mensurado lesões mamárias de modo mais fidedigno com a RMM do que com a mamografia (GRIBBESTAD et al. 1992; HARMS et al., 1995).

Um outro aspecto a ser considerado é a falta de critérios uniformes na classificação histológica para a seleção de pacientes, que se reflete na variação dos resultados nos casos de CDIS examinados à RMM, quando são avaliados pacientes com CDIS puros e com microinvasão constituindo um mesmo grupo. Por exemplo, GILLES et al., (1995), incluíram 12 casos com microinvasão, ao estudar através da RMM, 36 pacientes com CDIS. Da mesma forma, SODERSTROM et al., (1996), também incluíram 6 casos com CDIS e microinvasão entre as pacientes estudadas. Na nossa casuística só foram considerados os focos puros de CDIS, mesmo quando

coexistiam com tumores invasivos, porém separados por tecido mamário histologicamente normal.

Como a presença de realce isolado não é específica para câncer, pois lesões benignas também podem realçar precocemente, a nossa estratégia para melhorar a especificidade foi considerar o padrão morfológico de cada lesão que apresentou o realce precoce à RMM, ao invés de valorizar apenas a cinética do realce após o uso de contraste (OREL et al., 1994,1996; SCHNALL, 1996; NUNES et al., 1996). A arquitetura da lesão foi considerada importante, tendo sido 13 do tipo linear, 4 do tipo regional e 2 do tipo periférico. É interessante notar que GILLES et al.,(1996) declararam que o padrão morfológico da lesão que realça precocemente, pouco ajuda no diagnóstico de microcalcificações agrupadas, a não ser que seja do tipo ductal. Esta afirmação vem confirmar a nossa impressão de que o achado arquitetural da lesão que apresenta realce é importante.

O subtipo de CDIS também não parece ser responsável pela presença ou ausência de realce, uma vez que falso-negativos tem sido reportados tanto para o tipo comedo quanto para o não comedo (GILLES et al., 1995; OREL et al., 1995; STOMPER, et al., 1995; BOETES et al., 1995). Nas nossas pacientes, a RMM não demonstrou realce após uso de Gd-DTPA em 5 das 24 lesões (20,84%), três eram do tipo não comedo e 2 do tipo comedo.

Ainda em relação a estes casos nos quais a RMM foi negativa, em 5 das 24 pacientes avaliadas. Nos 3 primeiros exames creditou-se o

insucesso à escolha de técnica inadequada por falta de experiência com o método. Estas pacientes estavam entre as primeiras estudadas na Universidade da Pensilvânia, quando empregava-se a técnica 2D-SPGR, conforme dados de literatura disponíveis na época. Técnica esta, que posteriormente foi substituída pela 3D-SPGR e mais recentemente ainda pela 3D-FSPGR. Percebeu-se que a técnica 2D-SPGR não era adequada, pois para seu sucesso é necessário que se selecione previamente o local onde serão realizadas as imagens pré e pós contraste. Porém, nem todas as lesões mamárias podem ser reconhecidas nas seqüências obtidas antes da infusão endovenosa do agente paramagnético. Consequentemente, acredita-se que as imagens pós contraste possam ter sido obtidas fora da área da lesão, resultando em 3 casos de falso negativo através da RMM. Esta falhou também na demonstração de outros 2 focos de CDIS. Em um deles, a paciente tinha um clipe metálico de biópsia mamária prévia, que promovia artefato no local da lesão e, em outro, a paciente era portadora de agrupamento de microcalcificações detectadas à mamografia que não foi demonstrado à RMM, constituindo-se portanto, a nosso ver, no único caso de falso negativo propriamente dito.

Por outro lado, a RMM foi capaz de demonstrar 19 dos 24 focos de CDIS (79,17%), sendo 8 vezes (33,33%) de modo exclusivo. A sensibilidade da RMM para demonstrar os focos de CDIS em nossa casuística foi maior (79,17%) que a da mamografia (66,67%). Destes 8 focos de CDIS, demonstrados somente pela RMM, 5 deles correspondiam ao grupo de pacientes com CDIS apenas (Figuras 12a, b e c) e 3 a pacientes

portadoras de CDIS distinto de tumor invasivo (Figuras 13a, b e c). Este foi um achado surpreendente e que nos causou impacto. Surpreendente, pois temos aprendido que a mamografia é o único método para detectar CDIS; haja visto que no ano de 1995 nos EUA, verificou-se que apesar da incidência de câncer mamário continuar aumentando, ocorreu pela primeira vez um decréscimo do índice de mortalidade. Parte deste resultado é devido ao aumento do rastreamento mamográfico (JACKSON, 1995). De impacto, pois a informação de que a RMM pode demonstrar CDIS, alguns não detectados clínica e mamograficamente, leva a especulações sobre a possibilidade de modificação no tratamento de pacientes devido aos achados da RMM (STELLING,1995).

Fig. 12a, b – Imagem sagital-RMMm, série dinâmica. a) pré-Gd-DTPA, b) pós-Gd-DTPA. Realce interpretado como lesão intraductal.

Fig. 12c – Mesma paciente. O estudo histológico demonstrou CDIS originário em um papiloma intraductal.

Fig. 13a, b, c. a) Mamografia (a lesão maior é observada), b) RMM, pós Gd-DTPA, além da lesão mamográfica, foi demonstrada lesão adicional, (seta).

Fig. 13c – Corte histológico (H.E.), demonstrando o CDIS detectado exclusivamente à RMM. Observe a semelhança da morfologia da luz ductal e da lesão 13.b, seta.

Chamou-nos a atenção, que neste grupo de 8 lesões demonstradas apenas pela RMM, estavam 3 pacientes que tinham um foco de CDIS distinto do tumor invasivo e que em uma delas o tratamento foi mudado, de cirurgia conservadora para mastectomia em decorrência do achado da RMM. Em outra paciente, portadora de CDIS demonstrado à mamografia, para quem foi proposta mastectomia, em função da extensão da lesão, mas que havia manifestado o desejo de preservar a mama, o estudo por RMM demonstrou lesão adicional, mamograficamente oculta, que reforçou a necessidade do tratamento cirúrgico mais agressivo. Esta mudança de conduta não ocorreu entre as pacientes estudadas por WESTERHOF et al.,(1998). Estes autores afirmam que ao avaliar 33 pacientes com CDIS e que apresentavam agrupamento de microcalcificações à mamografia, em nenhum caso o tratamento cirúrgico foi alterado devido aos achados da RMM. Reportam ainda terem atingido sensibilidade de 45% e especificidade de 72% em sua série de pacientes estudadas.

No entanto, observamos variações nos critérios de realização e interpretação dos exames entre o estudo de WESTERHOF et al., (1998) e o nosso. A primeira distinção foi a utilização da técnica 2D-FLASH e a outra foi o uso da curva de intensidade de realce em relação ao tempo. Existe uma tendência dos pesquisadores europeus em valorizar a curva temporal de intensidade de realce, enquanto, na Universidade da Pensilvânia, como os pesquisadores não tinham reproduzido bons resultados com esta curva, já em 1992, acreditam que ela não é tão importante quanto à alta resolução de

seus exames, que permite analisar a morfologia das lesões, seus contornos e o padrão de realce pelo agente paramagnético. Não nos preocupamos portanto com as curvas temporais de intensidade de realce em nossas pacientes, pois estávamos atrás de alta resolução espacial, superior a 1,0 mm, mas estudando todo o volume mamário durante a fase dinâmica da injeção do Gd-DTPA, entre 210 segundos nos exames iniciais e 90 segundos nos mais recentes. Este aspecto é corroborado ao observarmos que WESTERHOF et al.,(1998) examinam as duas mamas ao mesmo tempo, pois acreditam que a perda de resolução espacial é compensada pela possibilidade de estudo comparativo mamário bilateral. A nossa crença é que a resolução é mais importante e por isso examinamos uma só mama de cada vez. Esta forma de realizar o exame para atingir alta resolução também tem sido utilizada por HARMS et al., (1993); HARMS (1998), na Universidade de Arkansas.

Hoje, com a introdução de equipamentos que permitem obtenção de gradientes ainda mais altos, de até 40 mT/m por exemplo, talvez já seja possível estudar simultaneamente ambas as mamas com grande resolução temporal e de contraste.

Com relação ao tratamento, das 24 pacientes do nosso estudo, 13 foram submetidas à mastectomia e 11 à quadrantectomia. Estes valores são concordantes com o relato de que atualmente, nos Estados Unidos da América, cerca da metade das pacientes diagnosticadas com CDIS são tratadas por mastectomia (ERNSTER et al., 1996).

Em alguns casos, a mudança na conduta terapêutica, de cirurgia conservadora para mastectomia, pode vir a acontecer por causa da RMM. Será aceitável esta mudança de conduta frente a índices entre 1,5% a 10% de recidiva para CDIS em 10 anos? Estes dados, como muitos dos que ainda serão publicados foram colhidos sem o uso da RMM. Seriam diferentes com o uso desta tecnologia, ou estaríamos apenas diagnosticando em demasia pequenas lesões que nem sequer viriam a ter comportamento biológico importante? (JATOI; BAUM, 1995).

Segundo STELLING (1995a), melhor estadiamento não implica obrigatoriamente em maior sobrevida. Oncologistas referem atualmente que a morte por câncer mamário é decorrente de micrometástases, que estariam presentes na corrente sangüínea por ocasião do diagnóstico. Pode ser então que a RMM venha a detectar lesões adicionais, inconsequentes, que não afetarão o prognóstico. A radioterapia poderia retardar ou inibir a progressão de algumas destas lesões *in situ* para câncer mamário invasivo, enquanto outras, independentemente de qualquer tratamento, nem sequer progrediriam para o estágio invasivo. Em outras palavras, o tratamento cirúrgico conservador seria adequado para obter controle local por 10 a 15 anos e o prognóstico poderia depender apenas da presença ou da ausência de metástases hematogênicas. Existem também relatos sugerindo que os CDIS assintomáticos não são incomuns. Encontrou-se, por exemplo, CDIS em 4 % a 18% de mulheres submetidas a necrópsia, que eram consideradas como não portadoras de câncer mamário enquanto vivas

(KRAMER; RUSH, 1973; NIELSEN et al., 1984). Não se sabe ainda portanto, até o presente, o valor biológico destas lesões.

A RMM foi o único método a demonstrar os focos de CDIS em 8 das 24 pacientes por nós estudadas (33,33%), achado compatível com o que já havia sido observado por HEYWANG-KÖBRUNNER (1994), que refere que 5 dos 15 casos de CDIS por ela estudados foram vistos apenas pela RMM.

Ocorreu um caso de falso-positivo pela RMM, o que confirma que pode ocorrer realce em alterações mamárias benignas, conforme já havia sido reportado por HEYWANG-KÖBRUNNER (1994) e por GILLES et al., (1996).

Talvez um fator que possa explicar o realce dos CDIS após o uso do agente paramagnético seja a angiogênese. Estudos experimentais têm sugerido que os CDIS podem apresentar angiogênese (WEIDNER et al.,1991; GUIDI et al.,1994), da mesma forma que ocorre nos tumores invasivos. No nosso estudo não foi avaliada angiogênese tumoral.

Observamos na nossa casuística que em duas pacientes o exame histológico revelou foco adicional de CDIS, de 0,3 e 0,4 cm, distantes da lesão primária e que não foram detectados nem pela mamografia nem pela RMM. Este achado corrobora a suspeita de STELLING, (1995), de que provavelmente alguns tumores podem não ser detectados por nenhum método por imagem.

A concordância significativa, porém de reprodutibilidade muito baixa, entre os achados da RMM e os mamográficos, no nosso trabalho,

(coeficiente Kappa= 0,34; $P=0,0378^*$), nos leva a pensar que parece que a mamografia não é mesmo o único método a ser utilizado para avaliar os CDIS, conforme tem se acreditado (KURBET, 1998). Mais ainda, a discordância em 13 de 24 casos (54%) sugere que a associação de ambos os métodos pode vir a ajudar determinado grupo selecionado de pacientes. Seriam especialmente beneficiadas pela RMM as pacientes que possuem mamas densas à mamografia, mas não apenas estas, pois este estudo nos propiciou observar, que mesmo regiões mamárias predominantemente constituídas por tecido adiposo de aspecto mamográfico normal, podem apresentar focos de CDIS detectados apenas através da RMM. Estas novas informações seriam potencialmente úteis pois o nível da real extensão da lesão pode não ser corretamente identificado utilizando-se apenas um dos métodos, o que levanta algumas questões muito importantes, algumas das quais talvez levem ainda alguns anos para ser respondidas.

Um outro aspecto a ser considerado é o das lesões detectadas exclusivamente através da RMM, que foram 8 em nossa série de pacientes avaliadas e que conseqüentemente necessitaram de localização pré-operatória orientada pela RM, conforme vem sido realizada por alguns investigadores que têm desenvolvido esta tecnologia para seus centros de pesquisa (SCHNALL, et al., 1994; HEYWANG-KÖBRUNNER et al., 1994; FISCHER, U. et al., 1994; WESTERHOF, et al., 1998). Entre os serviços que realizam RMM, nem todos possuem dispositivos que permitam tal procedimento, quer seja para agulhamento pré-operatório quer seja para biópsia de fragmento, o que pode levar a perda de entusiasmo para a

realização de exames por RMM, pois há o sentimento de que nada poderá ser realizado no caso de se encontrar um achado por imagem se não for possível biopsiá-lo. Por este motivo é necessário que dispositivos para orientar procedimentos orientados por RM estejam disponíveis em um número maior de instituições. Apesar das pesquisas com a avaliação mamária através da RM continuarem a ser um tópico importante de investigação, sabe-se que ela é mais demorada e dispendiosa do que a mamografia e que não é desejável a substituição de um método pouco amistoso por outro também pouco amigável para a paciente, a não ser que as informações obtidas sejam muito importantes. Devido ainda às incertezas sobre o interesse comercial em relação à aquisição desta tecnologia, os próprios fabricantes de equipamentos têm sido vagarosos no desenvolvimento da mesma (PICCOLI, 1998).

Apesar da necessidade de mais estudos para verificar a utilidade da RM na demonstração dos focos de CDIS, os resultados reportados até o momento encorajam a continuidade das pesquisas. Entre os investigadores existe um sentimento que talvez a área de pesquisa mais importante no momento seja relacionada aos meios de contraste. Os quelatos de gadolínio hoje utilizados, que são fundamentais e participam da parte crítica do exame por RMM, são falhos em relação à especificidade. Acredita-se que é necessário o desenvolvimento de agentes de contraste com melhor capacidade farmacocinética e com maior especificidade em atingir seu alvo principal, o câncer mamário (WILLIANS et al., 1998).

De fato, são intrigantes todos os aspectos relativos aos CDIS, desafiando a capacidade de compreensão de epidemiologistas, clínicos, cirurgiões, radioterapeutas, radiologistas, pesquisadores e pacientes, que se sentem indecisos frente às variações de sua apresentação e evolução e ao obscurantismo que envolve a sua história natural, tratamento e significado biológico. SILVERSTEIN (1997), ressalta estes aspectos de modo envolvente no capítulo de seu livro intitulado “Insanity of Ductal Carcinoma *in situ*”. Silverstein relata neste capítulo a sua própria evolução como cirurgião frente ao tratamento dos CDIS, ao experimentar o desafio de atender uma cientista que era portadora e melhor informada sobre esta doença que a maior parte dos próprios médicos. Finaliza sua exposição ensinando que, além de médicos devemos ser ouvintes pacientes, psiquiatras, terceiro ou quarto médicos consultores, e ávidos intérpretes de dados não interpretáveis.

Desde a implantação do estudo por RMM, há cerca de 13 anos atrás, ocorreram muitos avanços e as potencialidades do método continuarão a ser desenvolvidas no futuro próximo, com sabedoria e de forma balanceada, como tem ocorrido entre os que a utilizam de modo racional e os que a analisam de modo genuíno (HEYWANG-KÖBRUNNER, 1993; SCHNALL et al.,1992; HARMS et al.,1993, 1998; SCHNALL,1996; MENDONÇA et al., 1996; GILLES, GUINEBRETIERE, 1997; KOPANS; HULKA, 1998; WEINREB; NEWSTEAD, 1994, 1995; BASSET, 1998; WILLIAMS, et al.,1998). Os esforços que têm sido dispendidos por pesquisadores e pacientes é o que esperamos ter transmitido neste trabalho.

7. CONCLUSÕES

- 1- A RM de alta resolução apresenta sensibilidade para demonstrar carcinoma ductal *in situ* da mama.
- 2- A RM de alta resolução pode demonstrar focos de CDIS mamograficamente ocultos e, nestes casos, influenciar decisões terapêuticas.
- 3- A mamografia pode demonstrar focos de CDIS que são ocultos à RM.
- 4- A concordância entre os achados por RMM e mamográficos para demonstração de focos de CDIS é significativa, porém a reprodutibilidade é muito baixa.
- 5- A sensibilidade do método é dependente do equipamento e das seqüências utilizadas. Seqüências 3 D são melhores que 2 D para demonstrar CDIS.
- 6- A RMM apresentou maior sensibilidade (79%) que a mamografia (67%) para demonstrar focos de CDIS.
- 7- É necessário dispositivo para orientação de biópsias através da RM, nos casos em que o método for o único a demonstrar a lesão mamária.
- 8- Alguns focos de CDIS só podem ser histologicamente demonstrados.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASHIKARI,R.;HADJU,S.I.;ROBBINS,G.F. Intraductal carcinoma of the breast, 1960-1969. Cancer 28:1182-1187,1971.

BASSET,L. Incorporating New Technologies into Clinical Practice. Commentary. Radiology 206:301-303, 1998.

BOBROW,L.G.; HAPPERFIELD, L.C.; GREGORY, W.M.; SPRINGALL, R.D.; MILLIS, R.R. The classification of ductal carcinoma in situ and its association with biological markers. Sem in Diag Path v.11, n.3, Aug, p.199-207, 1994.

BOETES, C.; MUS, R.D.; HOLLAND, R. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. Radiology, 197: 43-47, 1995.

BORROW,J.H. Current concepts in detection and the treatment of the earliest of the early breast cancers. Cancer 25; 468,477,1970.

CLEMMESSEN,J. Carcinoma of the breast. I. Results from statistical research. Br J Radiol 21:583-590,1948 apud BROEDERS,M.J.M.;VERBEEK,A.L.M. Breast cancer epidemiology and risk factors. In: Radiological Diagnosis of Breast Diseases. Ed. Friedrich:Sickles. Springer-Verlag Berlin, Germany, p.1-12:1997.

CARTY, N.J.; ROYLE, G.T.T.; CARTER, C. JOHNSON, C.D. Management of ductal carcinoma in situ of the breast. Annals of the Royal College of Surgeons of England, v.77, n.3, May, p.163-167, 1995.

CARVALHO, F.M. Análise de variáveis histológicas e imunohistoquímicas na previsão de recidiva de tumores phyllodes da mama. Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1992.

DERSHAW, D.D.; ABRAMSON, A.; KINNE, D.W. Ductal carcinoma in situ: mammographic findings and clinical implications. Radiology 170: 411-415,1989.

ERNESTER, V.L.; BARCLAY, J.; KERLIKOWSKE, K.; GRADY, D.; HENDERSON, I.C. Incidence and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. JAMA 275:913-918;1996.

ERNESTER, V.L. Epidemiology and natural history of ductal carcinoma in situ. In: Ductal carcinoma in situ of the breast. Ed. Silverstein. M.J. Williams & Wilkins. Media, Pennsylvania. USA. Pp.23-33,1997.

EVANS, A.J.; PINDER, S.; ELLIS, I.O.; SIBBERING, M.; ESLSTON, C.W.; POLLER, D.N.; WILSON, R. Screening detected and symptomatic ductal carcinoma in situ: mammographic features with pathologic correlation. Radiology 191:237-240,1994.

FISCHER, B.; REDMOND, C.;POISSON, R.; FISCHER, E.; MARGOLESE, R.; DIMITRINOV, N. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for treatment of intraductal breast cancer. N Engl J Med 328: 1581-1586, 328,1993.

FISCHER, E.R.; CONSTANTINO, J.; FISCHER, B.; PALEKAR, A.S.; MAMOUNAS, E. Pathological analysis of the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) B-17 Trial – Unanswered questions remaining unanswered considering current concepts of ductal carcinoma in situ – Blunting the counter point-response. Cancer v75,n.6,Mar 15, 1223-1227, 1995.

FISCHER, U; von HEYDEN, D.; VOSSEHRING et al. Signal characteristics of malignant and benign lesions in dynamic 2D-MRT of the breast. Rofo Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und ver Neuen Bildgebenden Verfahren 158: 287, 1993 apud Piccoli,C.W. The specificity of contrast-enhanced breast MR imaging. MRI Clin North Am,v.2;n.4, Nov, 557-571, 1994.

FISCHER, U.; VOSSHENRICH, R.; KEATING, D.; BRUHN, H.; DÖLER, W.; OESTMANN, J.W.; GRABBE, E. MR-guided biopsy of suspect breast lesions with a simple stereotatic add-on device for surface coils. Radiology 192:272-273,1994.

GILLES, R.; GUINEBRETIERE, J.M.; RARDIVON, A. Nonpalpable breast tumors: diagnosis by using dynamic contrast-enhanced subtraction MR imaging. Radiology 89: 105, 1993.

GILLES, R.; ZAFFRANI, B.; GUINEBRETIERE, J.M.; MEUNIER, M.; LUCIDARME, O.; TARDIVON, A.A.; ROCHARD, F.; VANEL, D.; NEUENSCHWANDER, S.; ARRIAGADA, R. Ductal carcinoma in situ: MR imaging-histopathologic correlation. Radiology 196 (2):415-419, 1995.

GILLES, R.; MEUNIER, M.; LUCIDARME, O.; ZAFFRANI, B.; GUINEBRETIERE, Jean-Marc.; TARDIVON, A.A.; Le Gal, M.; VANEL, D.; NEUENSCHWANDER, S.; ARRIAGADA, R. Clustered Breast Microcalcifications: Evaluation by Dynamic Contrast-Enhanced Subtraction MRI. JCAT 20(1):9-14,1996.

GILLES, R.; GUINEBRETIERE, Jean-Marc. Magnetic Resonance Imaging. In: Ductal carcinoma in situ of the breast. Ed.. Silverstein, M.J. Williams & Wilkins Media-PA. USA:159-166, 1997.

GRIBBESTAD, I.S.; NIELSEN, G.; FJOSNE, H. Contrast enhanced magnetic resonance imaging of the breast. Acta Oncol 31, 833-842, 1992.

GUMP, F.E.; JICHA, D.L.; OZZELO, L. DCIS - A revised concept. Surgery 164: 285-301,1987.

HAAGENSEN, C.D. Intraductal carcinoma. In: Haagensen, C.D. ed. Diseases of the breast. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 586-590, 1971.

HAAGENSEN, C.D. Diseases of the breast. 3 ed. Philadelphia. WB Saunders, p 782-789, 1986.

HARMS, S.E.; FLAMIG, D.P.; HESLEY, K.L.; MEICHES, M.D.; JENSEN, A.J.; EVANS, W.P.; SAVINO, D.S.; WELLS, R.V. MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation. Radiology 187: 493-501, 1993.

HARMS, S.E.; MUMFAZ, H.; KLIMBERG, V.S. COWAN,C.L.; KOROURIAN, S.; WISLOP, W.B. Laser lumpectomy with interactive MR Imaging: histopathologic correlation. RSNA Scientific program p.468;1998.

HARRIS, J.R.; GELMAN, R. What have we learned about risk factors for local recurrence after breast conservative surgery and irradiation? J Clin Oncol 12,647-649, 1994.

HEYWANG, S.H.; FENZL, G.; HAHN, D.; KRISCHKE, I.; EDMAIER, M.; EIERMANN, W.; BASSERMAN, R. MR imaging of the breast: Comparison with Mammography and Ultrasound. J Comput Assist Tomogr. 10; 615-620, 1986.

HEYWANG, S.H.; WOLF, A.; PRUSS, E.; HILBERTZ, T.; EIERMANN, W.; PERMANETTER, W. MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations. Radiology 171, 95-103, 1989.

HEYWANG-KOEBRUNNER, S.H.; BECK, R. ; SCHMIDT, F. Use of contrast enhanced MR imaging of the breast for problem cases. Radiology 189: 105, 1993.

HEYWANG-KÖBRUNNER, S.H. Diagnosis of Breast Cancer with MR-Review after 1250 Patient Examinations. Electromedica 61:2, p. 43-52, 1993.

HEYWANG, S.H. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. Progress in Clin Radiol 29: 94-104, 1994.

HEYWANG-KOBRUNNER, S.H. & VIEHWEG, P. Sensitivity of contrast-enhanced MR Imaging of the breast. MRI Clinics of North America, vol.2, n.4, pp.527-538, Nov., 1994.

HEYWANG-KÖBRUNNER, S.H.; HUYNH, A.T.; VIEHWEG, P.; HANKE, W.; REQUARDT, H.; PAPROSCH, I. Prototype breast coil for MR-Guided needle localization. JCAT, 18(6):876-881, 1994.

HOLLAND, R., HENDRICKS J.H.C.L., VERBEEK ALM. Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast carcinoma ductal in situ. Lancet 335:519-522, 1990.

HOLLAND, R. & HENDICKS J.H.C.L. Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: mammographic-pathologic correlation. In: Sem Diag Pathol. Ed. Santa Cruz, D.J. vol 11, n. 3, pp.181-192, Aug 1994.

HOLLAND, R. PETERSE, J.L.; MILLIS, R.R., EUSEBI, V., FAVERLY, D., van de VIJVER, M.J. ZAFRANI, B. Ductal Carcinoma in situ: a proposal for a new classification. Sem in Diag Pathol 11, 167-180, 1994.

JACKSON, V.P. Breast Imaging. The Radiol Clin North America- Breast Imaging, preface xiii, 1995.

JATOI, I; BAUM, M. Mammographically detected ductal carcinoma in situ: are we overdiagnosing breast cancer? Surgery 118: 118-120, 1995.

KAISER, W. A. ZEITLER, E. MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without GD-DTPA. Radiology, 170, 681-686, 1989.

KAISER, W. A.; REISER, M.R. MR mammography: experience after 650 examinations. J Magn Res Imaging 2, 88, 1992.

KAISER, W.A. Present indications for MRM. In: MR Mammography (MRM). Berlin, Springer-Verlag, 27, 1993.

KOPANS, D.B.; HULKA, C.A. Magnetic Resonance Imaging. In: Breast Imaging, 2^a ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia,PA-USA. p.617-636, 1998.

KRAMER, W.M.; RUSH, B.F.Jr. Mammary duct proliferation in the elderly. Cancer, 31, 130-137, 1973.

KURBET, S. Análise crítica da detecção e conduta terapêutica do CDIS de mama. Dissertação/ mestrado. Universidade de São Paulo, 1998.

LAGIOS, M.D. Duct carcinoma in situ. Pathology and treatment. Surg Clin North Am 70:853-871,1990.

LAGIOS, M.D. Heterogeneity of duct carcinoma in situ (DCIS) – Relationship of grade and subtype analysis to local recurrence and risk of invasive transformation. Cancer Letters v.90, Mar 23, p.97-102,1995.

LANYI, M. Calcifications within the lobular and ductal system of the breast. In: diagnosis and differential diagnosis of breast calcifications. Ed. Lanyi, M. Springer-Verlag Berlin, Alemanha, pp.29-44,1988.

LEAL, C.B., SCHMITT,F.C.;BENTO,M.J.; MAIA, N.C. LOPES, C.S. Ductal carcinoma in situ of the breast- histologic categorization and its relationship to ploidy and immunohistochemical expression of hormone receptors, P53, and C-ERBB-3 protein. Cancer v 0075,n.8, Apr, pp.2123-2131,1995.

MELO, A.L.K.O. Contribuições da Ressonância Magnética no estudo das lesões indeterminadas pela mamografia. Tese/ doutorado. Universidade de São Paulo- Ribeirão Preto, 1998.

MENDONÇA, M.H.S.; SCHNALL, M.D.; OREL, S.G.; REYNOLDS, C. High resolution MRI of ductal carcinoma *in situ*. Presented at ISMRM-International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Fourth Scientific Meeting and Exhibition. Book of abstracts (347):p.94, April 27-May 3, 1996.

MORRIS CR, WRIGHT WE. eds. Breast cancer in California, Sacramento, CA: California Departament of Health Services, Cancer Surveillance Section, 1996.

MORROW, M.; SCHNITT, S.J.;HARRIS, J.R. In situ carcinomas. In: Harris, J.R.; Lippman, M.E.; Morrow, M.; Hellman, S. ed. Diseases of the breast. Philadelphia, Pa.: Lippincott-Raven, pp. 355-368, 1996.

NIELSEN, M.; JENSEN,J.; ANDERSEN,J. Precancerous and cancerous breast lesions during lifetime and at autopsy: a study of 83 women. Cancer 54, 612-615, 1984.

NUNES, L.W.; SCHNALL,M.D.; OREL.S.G.; HOCHMAN, M.G.; LANGLLOTZ, C.P.; REYNOLDS,C. Breast MR Imaging Interpretation Model: Histopathologic Profiles of Individual Nodes. Presented at RSNA Annual meeting, Nov 30, Dec 5, p.656, 1997.

OELLINGER, J.; HEINS, S.; SANDER,B. ET AL. Is Gd-DTPA-enhanced MR imaging the most sensitive method for the detection of multicentricity breast carcinomas. J Magn Res Imaging 2: 88, 1992.

OREL, S.G.; SCHNALL, M.D.; LIVOLSI,V.A.; TROUPIN,R.H. Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation. Radiology 190: 485-493, 1994a.

OREL,S.G.; SCHNALL,M.D.; NEWMAN,R.W.; POWELL,C.M.; TOROSIAN,M.H.; ROSATO,E.F. MR imaging guided localization and biopsy of breast lesions: initial experience. Radiology, 193: 97-102,1994b.

OREL, S.G.; SCHNALL,M.D.; POWELL,C.M. Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy. Radiology 196: 415-419,1995.

PAGE DL, DUPONT WD, ROGERS, LW, LANDENBERG M. Intraductal carcinoma of the breast: follow up after biopsy only. Cancer 49:751-8,1982.

PAGE DL, DUPONT WD, ROGERS, LW; JENSEN, RA, SCHUYLER,PA. Continued local recurrence of carcinoma 15-25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. Cancer 76:1197-1200, 1995.

PARKER, S.L.; TONG, T.; BOLDEN, S.; WINGO, P.A. Cancer Statistics, CA Cancer J Clin 46:5-28,1996.

PICOLLI, C,W. The specificity of contrast-enhanced breast MR imaging. MRI Clin North Am,v.2;n.4, Nov, 557-571, 1994.

PICOLLI, C.W.; MATTEUCCI, T.; OUTWATER, E.K.; SIEGELMAN, E.S.; MITCHELL, D.G. Breast cancer diagnosis with MR imaging: effect of clinical and mammographic findings on recommendations for biopsy. Book of abstracts RSNA. Chicago,IL. p 372, 1995.

ROGERS, L.W. Carcinoma in situ. In: Page, D.L.; Anderson,T.J. Diagnostic histopathology of the breast. Edinburgh, London, Melbourne, New York. Churchill Livingstone. Pp157-192, 1987.

ROSEN, P.P.; SNYDER, R.E.; ROBINS, G. Specimen radiography for nonpalpable breast lesions found by mammography. Procedures and Results. Cancer 34:2028-2033, 1974.

ROSEN, P.P. Intraductal carcinoma. In: Breast Pathology. Ed.ROSEN, P.P. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, USA, p.227-273,1996.

ROSNER, D.; BEDWANI, R.N.; VANA,J.; BAKER, H.W.; MURPHY, G.P. Noninvasive breast carcinoma: results of a national survey by the American College of Surgeons. Ann Surg 192, 139-147, 1980.

RUBIN, E.; SIMPSON, J.F. Breast specimen radiography. Needle localization and radiographic pathologic correlation. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, USA. p. 44-45, 1998.

SCHNALL, M.D.; OREL,S.G.;TOROSIAN, M. High resolution MR imaging of breast lesions in-vivo. Apresentado no 11^o Annual meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine, Berkeley, August, 1992.

SCHNALL, M.D.; OREL, S.G.; CONNICK,T.J. MR Guided biopsy of the breast. MRI Clin of North Am, v.2, Nov, 1994.

SCHNALL, M.D. Breast MRI. Presented at ISMRM. International Society for Magnetic Resonance in Medicine- Fourth Scientific Meeting, April 27-May 3, New York, NY,USA, p.189-193, 1997.

SCHNITT, S.J.; SILEN, W., SADOWSKI,W.L. Ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) of the breast. N Engl J Med 3318: 898-903,1988.

SILVERSTEIN, M.J.; COHLAN, B.F.; GIERSON, E.D.; FURMANSKI, M.; GAMAGAMI, P.; COLBURN, W. Duct carcinoma in situ: 227 cases without microinvasion. Eur J Cancer 28 (2/3)630-634,1992.

SILVERSTEIN, M.J.;GIERSON, E.D. COLBURN, W.J.; COPE, L.M. FURMANSKI, M.; SENOFISKY, G.M.; GAMAGAMI, P.;WAISMAN, J.R. Can intraductal carcinoma be excised completely by local excision? Clinical and Pathologic Predictors. Cancer v.73, n.12, June 15, 1994.

SILVERSTEIN, M.J.; POLLER, D.N.; WAISMAN, J.R. Prognostic classification of breast ductal in situ. Lancet 345,1154-1157, 1995.

SILVERSTEIN, M.J.; POLLER, D.N. Van Nuys ductal carcinoma in situ classification. In:Ductal carcinoma in situ of the breast. Ed. Silverstein, M.J. Willians & Wilkins Media, Pennsylvania, USA. pp. 247-257,1997.

SILVERSTEIN, M.J. Insanity of ductal carcinoma in situ. In: Ductal Carcinoma in Situ of the Breast. Ed. Silverstein,M.J. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, USA. p.7-11, 1997.

SOLIN, L.J.; RECHT,A.; FOURQUET, A.; KURTZ, J.; KUSKE, R.; McNEESE, M. Ten-year results of breast conserving surgery and definitive irradiation for intraductal carcinoma of the breast. Cancer 68,2337-2344, 1991.

SODERSTROM, C.E.; HARMS, S.E.; COPIT, D.S. Three-dimensional RODEO breast MR Imaging of lesions containing ductal carcinoma in situ, Radiology 201, 427-431; 1996.

STAVROS, A.T. Ultrasound of ductal carcinoma in situ. In: Ductal carcinoma in situ of the breast. Ed. Silverstein, M.J. pp 135-158,1997.

STELLING, B.S. Breast cancer staging with contrast material-enhanced MR Imaging: Should it change patient treatment? Radiology 196;16-18,1995a.

STELLING, B.S. Imaging of the breast for cancer evaluation-current status and future directions. Radiol Clin North Am v.33; n.6; Nov, 1995b.

STOMPER, P.C.; HERMAN,S.; KLIPPENSTEIN, D.L. Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. Radiology 197: 387-395, 1995.

SUNSHINE, J.A.; MOSELEY, H.S.; FLETCHER, W.S.; KRIPPAEHNE, W.W. Breast carcinoma in situ: a retrospective review of 112 cases with a minimum ten year follow-up. Am J Surg 150;44-51,1985.

TABÁR, L.; GAD, A.; PARSONS, W.C.; NEELAND, D.B; RUBIN, E. Mammographic Appearances of in situ carcinomas. In: Ductal Carcinoma in situ of the Breast. Ed. Silverstein, M.J. Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland-USA. pp. 95-117, 1997.

TAVASSOLI, F.A. Intraductal carcinoma. In: Pathology of the Breast. Ed. Elsevier Science Publishers Co., Inc. New York, NY.,p.231,1992.

TESORO-TESS, J.D.; AMORUSO, A.; TURRINI, E. Microcalcification in clinically normal breast: the value of high field surface coil, Gd-DTPA-enhanced Mr imaging. J Mag Reson Imaging 3: 48,1993.

TULUSAN, A.H. In: Radiological Diagnosis of Breast Diseases. Ed. Friedrich, M.Sickles,E.A. Springer-Verlag Berlin, Alemanha, pp.13-31, 1997.

TURKAT, T.J.; KLEIN, B.D.; RICHMAN,R.H. ETAL. Can MR imaging be the gate keeper for surgical breast biopsy? J Mag Res Imaging 3: 49, 1993.

VERONESI, U. Ductal carcinoma in situ: Past, Present and Future. In: Ductal carcinoma in situ of the breast. Ed. Silverstein,M.J. Williams & Wilkins, Philadelphia-PA, USA. p.643-647, 1997.

WELLINGS, S.R. Development of human breast cancer. Adv in cancer research, v.31,p.287-314, 1980.

WEINREB, J.F. In: Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America. Breast Imaging. p.xi, foreword, Nov, 1994.

WEINREB, J.C.; NEWSTEAD,G. Controversies in Breast MRI. Mag Res Quarterly v.10, n.2: p.67-83, 1994.

WEINREB, J.C.; NEWSTEAD,G. MR Imaging of the breast. Radiology 196,5933-610,1995.

WELLINGS, S.R., JENSEN,H.M.; MARCUM,R.G. An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. J Matl Cancer Inst 55: 231-73, 1985.

WESTERHOF, J.P.; FISCHER,U.; MORITZ,J.D.; OESTMANN,J.D. MR Imaging of mammographically detected clustered microcalcifications: Is there any value? Radiology 207, 675-681, 1998.

ZAFRANI, B., LEROYER, A., FOURQUET, A., LAURENT, M.,TROPHILME, D., VALIDIRE, P., SASTRE-GARAU, XAVIER. Mammographically-detected ductal in situ carcinoma of the breast analyzed with a new classification. A stud of 127 cases: correlation with estrogen and progesterone receptors, p53 and c-erbB-2 proteins, and proliferative activity. Semin in Diag Pathol vol.11, n.3(Aug), pp208-214, 1994.

Caso	Iniciais	Mamografia	RMM
01	JB**	+	+
02	MB**	+	+
03	COC	-	+
04	CXC**	+	+
05	BF**	+	+
06	AH	+	-
07	CH	-	+
08	DL	+	-
09	KM**	+	+
10	AM**	+	+
11	MK	+	-
12	BO	-	+
13	JS**	+	+
14	MS**	+	+
15	DS**	+	+
16	RT	-	+
17	ST**	+	+
18	MJPC	-	+
19	AH**	+	+
20	CK	+	-
21	DL	-	+
22	KL	-	+
23	MJ	+	-
24	CZ	-	+

Nesta tabela estão as pacientes com focos de CDIS.

Pacientes 1 a 18 apresentam somente o foco de CDIS.

Pacientes 19 a 24 com CDIS e CM invasivo distintos.

** concordância entre os achados da RMM e mamográficos.

Caso	Idade	Tamanho da lesão	Lado da lesão	Comedo necrose	Tipo de tratamento
01	54	1,6	esquerdo	ausente	mastectomia
02	50	1,3	direito	presente	mastectomia
03	45	0,2	esquerdo	presente	quadrantectomia
04	41	0,2	esquerdo	ausente	quadrantectomia
05	43	0,6	direito	ausente	mastectomia
06	57	2,2	esquerdo	ausente	mastectomia
07	53	1,5	direito	presente	quadrantectomia
08	55	1,9	esquerdo	ausente	mastectomia
09	74	2,2	direito	presente	quadrantectomia
10	49	0,2	esquerdo	presente	quadrantectomia
11	63	0,5	direito	presente	mastectomia
12	74	1,5	direito	ausente	mastectomia
13	63	0,8	direito	presente	mastectomia
14	45	2,0	direito	presente	mastectomia
15	37	0,4	direito	ausente	quadrantectomia
16	56	0,2	direito	ausente	quadrantectomia
17	45	1,1	esquerdo	ausente	quadrantectomia
18	36	1,2	direito	presente	quadrantectomia
19	42	2,2	esquerdo	presente	mastectomia
20	43	2,2	direito	ausente	quadrantectomia
21	44	1,0	direito	ausente	mastectomia
22	41	0,2	direito	presente	mastectomia
23	50	0,2	direito	ausente	quadrantectomia
24	65	1,5	direito	presente	mastectomia

Nesta tabela estão as pacientes com focos de CDIS.

Pacientes 1 a 18 apresentam somente o foco de CDIS.

Pacientes 19 a 24 com CDIS e CM invasivo distintos.

** concordância entre os achados da RMM e mamográficos.

Caso	Iniciais	Idade	Tamanho da lesão	Lado da lesão	Tipo de tratamento
01	JB**	54	1,6	esquerdo	mastectomia
02	MB**	50	1,3	direito	mastectomia
03	COC	45	0,2	esquerdo	quadrantectomia
04	CXC**	41	0,2	esquerdo	quadrantectomia
05	BF**	43	0,6	direito	mastectomia
06	AH	57	2,2	esquerdo	mastectomia
07	CH	53	1,5	direito	quadrantectomia
08	DL	55	1,9	esquerdo	mastectomia
09	KM**	74	2,2	direito	quadrantectomia
10	AM**	49	0,2	esquerdo	quadrantectomia
11	MK	63	0,5	direito	mastectomia
12	BO	74	1,5	direito	mastectomia
13	JS**	63	0,8	direito	mastectomia
14	MS**	45	2,0	direito	mastectomia
15	DS**	37	0,4	direito	quadrantectomia
16	RT	56	0,2	direito	quadrantectomia
17**	ST	45	1,1	esquerdo	quadrantectomia
18	MJPC	36	1,2	direito	quadrantectomia
19	AH**	42	2,2	esquerdo	mastectomia
20	CK	43	2,2	direito	quadrantectomia
21	DL	44	1,0	direito	mastectomia
22	KL	41	0,2	direito	mastectomia
23	MJ	50	0,2	direito	quadrantectomia
24	CZ	65	1,5	direito	mastectomia

Nesta tabela estão as pacientes com focos de CDIS.

Pacientes 1 a 18 apresentam somente o foco de CDIS.

Pacientes 19 a 24 com CDIS e CM invasivo distintos.

** concordância entre os achados da RMM e mamográficos.