

Rastreamento de Metástases no Pré-Operatório do Câncer de Mama

Screening of Breast Cancer Metastasis at Preoperative Work-up

Maria Bethânia da Costa Chein, Luciane Maria Oliveira Brito, Simão Rotstein•,
Luiz Henrique Gebrim, Aldo Franklin F Reis, Luciana Dessen Padilha

RESUMO

Objetivos: verificar a frequência de bilateralidade sincrônica e de metástases (M) ocultas no pré-operatório de pacientes com câncer de mama em estudo retrospectivo com inclusão de 454 pacientes tratadas num período de 60 meses no Instituto Nacional de Câncer (Brasil) com câncer operável de mama.

Métodos: a avaliação pré-operatória constou de mamografia, cintilografia óssea e estudo radiológico se necessário, radiografia simples do tórax e ultra-sonografia (US) hepática em 260 (57,3%) pacientes. A relação custo/efetividade dos exames levou em consideração os custos diretos (valor monetário) e a efetividade foi analisada em função do número de metástases rastreadas e confirmadas pela metodologia empregada.

Resultados: o rastreio de câncer bilateral sincrônico foi negativo e o de metástase foi positivo em 9 pacientes (2%). O diagnóstico de M ósseas ocorreu em 1,5 % (7/454), pulmonares em 0,4% (2/454), com idêntico percentual para M hepáticas detectadas pela US hepática (1/260). A maioria das pacientes com M estava classificada no estágio clínico IIIb (44,5%). O rastreio de 9 pacientes com M, teve custo total de US\$ 131,020.00. Para cada M diagnosticada, num total de 10 (uma paciente teve duas) o custo foi de US\$ 29,221.85; a relação custo/efetividade, foi, portanto, de 22,3%.

Conclusões: concluímos que o rastreio de M no pré-operatório de carcinoma de mama fica restrito às pacientes sintomáticas para doença sistêmica ou no estágio clínico III e que a relação custo/efetividade dos exames demonstrou restrito benefício na avaliação pré-operatória.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de mama. Metástases. Pré-operatório. Custo em saúde. Ultra-sonografia.

Introdução

A incidência de câncer de mama tem apresentado um aumento progressivo³. Nos países industrializados da Europa e América do Norte, é a neoplasia mais comum entre as mulheres.

Estima-se que até o ano de 2000 serão diagnosticados no mundo mais de 1 milhão de novos casos por ano¹⁷. No Brasil, é a principal causa de óbito por câncer nas mulheres do Sudeste e Sul do país⁹.

O tratamento do câncer (Ca) de mama depende de seu estágio clínico (Ec). Após o exame clínico, recomenda-se a realização de mamografia para o rastreamento de lesões bilaterais subclínicas e multicêntricas, bem como para detecção de metástases (M) em ossos, pulmão e fígado, dentre outros^{16,19,22}. Alguns trabalhos demonstram a importância do rastreamento de M no pré-operatório em pacientes com Ca de mama

Trabalho realizado no Instituto Nacional de Câncer
Praça Cruz Vermelha - RJ /RJ
Correspondência:
Maria Bethânia da Costa Chein
Rua Dom Luís de Brito, 59 - Apicum - São Luís - MA
CEP 65025-420
Tel. 098- 232 67 33 - Fax. 098 - 231 07 54
e-mail: mbetha@elo.com.br
• *In memoriam*

independente de seu Ec^{4,7,10}. Enfatizam que, assim, evitariam a mastectomia nas pacientes com M, situação em que essa opção terapêutica é menos indicada como forma curativa. Outros autores questionam e não realizam esse rastreo na ausência de sintomatologia sugestiva de doença sistêmica ou no Ec I e II^{1,3,5,6,8,20,21}. Adotam essa conduta pois a frequência de M identificadas nesses estádios é pequena, não justificando seu rastreo indiscriminado em função dos custos elevados.

Os trabalhos de Bernstein et al.², Gadelha⁹ e Moskovic et al.¹⁸ questionam o real benefício do rastreo de M em pacientes assintomáticas, considerando não terem observado melhora nos índices de sobrevida total, quando comparados às pacientes sintomáticas. Baseados nesses trabalhos^{2,9,18}, observamos que não existe um consenso para a realização desses exames rotineiramente no pré-operatório de pacientes assintomáticas.

No Brasil esses exames não estão disponíveis em todas as Instituições. Portanto, sua solicitação implica no encaminhamento da paciente a outro local para a sua realização, o que demanda tempo, quando não, a paciente se vê obrigada a custear os exames em serviços privados.

Pacientes e Métodos

Realizamos estudo transversal de caráter retrospectivo, no Instituto Nacional do Câncer (INCa), por 5 anos (60 meses), período em que foram matriculadas 2660 pacientes com diagnóstico anatomopatológico de Ca primário de mama.

Selecionamos 454 pacientes (17,1%) com Ca operável por não apresentarem nenhum dos critérios de inoperabilidade¹³. Excluímos aquelas que foram submetidas à biópsia cirúrgica do tumor fora da Instituição ou com Ec incompleto no momento do diagnóstico inicial ou que apresentavam achados clínicos de câncer bilateral sincrônico.

No grupo selecionado foram realizados Ec, mamografia simples, cintilografia (C) óssea. Para essa última os resultados acompanharam os seguintes critérios: normal, na ausência de áreas de fixação anormal do radiotraçador (tecnécio metilenodifosfonato) e anômalo, na presença dessas áreas de fixação anormal. Quando o resultado era anômalo realizava-se o estudo radiológico da área em questão. O diagnóstico de M foi confirmado nos casos de concordância entre imagem cintilográfica anômala, radiológica e ou tomográfica seguida de biópsia. A radiografia (Rx) óssea foi padronizada

como normal e compatível com M (lesão lítica ou blástica). Foram realizados ainda Rx do tórax e ultra-sonografia (USG) abdominal. Esse último exame realizado em apenas 260 pacientes (57,2%) para identificação de M hepática, que seria confirmada por biópsia. Utilizou-se o teste do χ^2 para avaliar diferença de proporções e tendência linear nos diferentes Ec. Relatamos nos resultados apenas aqueles testes que apresentavam valores significativos ($p < 0,05$).

A relação custo/efetividade dos exames de rastreamento foi analisada apenas em função dos custos diretos, isto é, valor monetário dos exames (em dólares americanos). Os custos indiretos, como tempo dispendido para realização dos exames, ansiedade, gastos com meios de transporte, negação da doença, perda de horas de trabalho e atividade profissional prejudicada, dentre outros, não foram considerados. A efetividade foi analisada em função do número de M rastreadas e confirmadas pela metodologia empregada.

Os valores dos exames foram fornecidos pelo Serviço de Planejamento - Setor de Custos do INCa/Ministério da Saúde, em março de 1994.

Resultados

A distribuição das pacientes segundo o estágio clínico foi 31,3% no IIa e 27,1% no IIb (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição das pacientes em estágio clínico (Ec)

Ec	n	(%)
0	5	(1,1)
I	62	(13,6)
IIa	142	(31,3)
IIb	123	(27,1)
IIIa	38	(8,4)
IIIb	4	(0,9)
TOTAL	454	(100,00)

Em nossa avaliação pré-operatória, a mamografia não revelou a presença de lesões subclínicas sugestivas de câncer bilateral sincrônico (0/454).

Em 170 pacientes (37,4%) as cintilografias foram anômalas e por isso realizou-se a radiografia. Em apenas 4,1% dos exames cintilográficos anômalos (7/170), o laudo radiológico foi de M. Considerando o total de pacientes rastreadas, a frequência de M ósseas identificadas foi de apenas

1,5% (7/454).

A frequência de M pulmonares foi de 0,4% (2/454). Dos 260 ecogramas hepáticos realizados, apenas 1 (0,4%) foi compatível com presença de M.

A alteração do estadiamento clínico inicial ocorreu em apenas 9 (2%) pacientes, todas encontravam-se inicialmente no Ec III (Tabela 2).

Tabela 2 - Alteração do estadiamento clínico (Ec) Inicial em decorrência do rastreamento de metástases

Ec	Inicial n (%)	Final -Ec IV n (%)
I	5 (1,1)	-
IIa	62 (13,7)	-
IIb	142 (31,3)	1 (0,7)
IIIa	123 (27,1)	2 (1,6)
IIIb	38 (8,4)	2 (5,3)
TOTAL	454 (100,0)	4 (4,8)

Teste do χ^2 para tendência linear: p=0,07

O número total de exames realizados atingiu 2.246, e o valor total gasto foi de US\$ 131.020,00. A relação custo/efetividade correspondeu a 22,3% do valor total (29.221,85/131.020,00) (Tabela 3).

Tabela 3 - Custo/Efetividade dos Exames de Rastreio

Exame	Nº exames realizados	Valor unitário	Custo total (US\$)	Efetividade
Mamografia	454	53	24.062,00	0
Cintilografia* óssea	454	149	67.646,00	*10.950,85
Rx óssea*#	170	53	9.010,00	
Rx tórax	454	53	24.062,00	12.031,00
USG hepática	260	24	6.240,00	6.240,00
TOTAL	2.246	332	131.020,00	29.221,85

*Utilizadas em conjunto para o cálculo do custo/efetividade das metástases ósseas

Da região correspondente à cintilografia anômala

avaliando 2.820 pacientes com Ca de mama, relataram uma prevalência de bilateralidade sincrônica, no momento do diagnóstico inicial ou durante o tratamento inicial de 1,8% (52/2.820). Esses autores, porém, não esclarecem a duração do "tratamento inicial", podendo referir-se ao período que se estende até o dia da cirurgia, como no decurso do controle pós-operatório. Não especificam também o método utilizado para detecção da bilateralidade sincrônica, se realizado pelo exame físico, mamografia ou biópsia cirúrgica em espelho. Em intervalo de até 6 meses, após o diagnóstico de Ca, a prevalência de bilateralidade relatada por Bernstein et al.² foi de 1,6% (76/4730).

O conceito de Ca bilateral sincrônico é conflitante em função do método de rastreamento empregado para seu diagnóstico e, ainda, em função do intervalo entre o diagnóstico inicial e a manifestação dessa bilateralidade. Healey et al.¹⁴ definem como sincrônicos aqueles cânceres diagnosticados concomitantemente ou no decurso do tratamento inicial. Bernstein et al.² e Hislop et al.¹⁵ consideram até 1 mês após o diagnóstico do tumor primário, outros ainda utilizam o intervalo de 6 até 12 meses após o diagnóstico inicial. Considerando que o nosso rastreio foi realizado com a mamografia por ocasião da avaliação pré-operatória, torna-se difícil a comparação dos nossos resultados aos dos autores citados.

No que tange ao diagnóstico de M óssea, comparando com demais autores, verificamos resultados que variam de 0 a 10,5%. Em nossa série, contendo um número maior de pacientes, essa prevalência foi de 1,5% (7/454) (Tabela 4).

Tabela 4 - Metástase Óssea - Comparação de resultados

Autores	n	Radiotraçador	Metástase n (%)
Charkes et al. ⁴	35	Sr	0
Galasko ¹⁰	55	F	0
Gerber et al. ¹¹	122	Tc	7 (6,0)
Baker et al. ¹	105	Tc	11 (10,5)
Brar et al. ³	133	ND	4 (3,0)
Chein et al. ¹ (presente série)	454	Tc	7 (1,5)

Sr=estrôncio F=flúor Tc=tecnécio ND=não disponível

Discussão

Em nossa casuística não encontramos nenhum caso de Ca bilateral sincrônico no momento do diagnóstico inicial. Graham et al.¹²

Em função dos resultados obtidos, Gerber et al.¹¹ e Brar et al.³ propõem que o rastreio de M ósseas no pré-operatório de pacientes assintomáticas não se justifica. Baker et al.¹ só o indicam no carcinoma Ec III.

A avaliação pré-operatória que utilizamos foi a mesma empregada por Ciatto et al.⁵ Esses autores encontraram 7 M ósseas e 2 pulmonares, prevalência idêntica à nossa série. Quanto a M hepática, não identificamos nenhuma, o que em nossa série ocorreu em uma paciente que apresentava também M óssea. Conseqüentemente a alteração do Ec inicial ocorreu em igual número de pacientes.

Em nossa série foram alterados apenas 2% dos estadiamentos iniciais. Merece destaque o fato de não ter ocorrido alteração do estadiamento entre aquelas no Ec 0 e I. A análise estatística demonstrou haver maior freqüência de M quanto maior for a extensão loco-regional da doença (Tabela 2).

De acordo com seus resultados, Ciatto et al.⁵ afirmam que a rotina pré-operatória para o rastreamento de M só se justifica nas pacientes no Ec III. Em seu trabalho mais recente a esse respeito⁶, advogam que os exames não são necessários em pacientes assintomáticas para doença sistêmica e com Ca operável de mama, independentemente do Ec.

Para Scanlon et al.²⁰, esses seriam aqueles exames solicitados de rotina para qualquer cirurgia tais como bioquímica de sangue, coagulograma e hemograma completo, Rx de tórax, eletrocardiograma para pacientes acima de 35 anos e elementos anormais de sedimento. Os mesmos autores questionam a validade do emprego dos métodos habitualmente utilizados rotineiramente.

O mesmo ocorre com outros autores^{1,6,8,18} em relação à validade desse rastreamento pré-operatório imediato ou até 6 meses após o procedimento cirúrgico inicial, pelo número reduzido de M diagnosticadas nesse intervalo.

Considerando que o número de M identificadas foi igual a 10 (num total de 9 pacientes, uma apresentou M sincrônica: hepática e óssea), verificamos que, para cada M diagnosticada foram gastos US\$ 13.102,00. O número total de exames realizados atingiu 2246, e o valor total dispendido foi de US\$ 131.020,00. A relação custo/efetividade portanto, correspondeu a 22,3% do valor total dispendido (29.221,85/131.020,00%) (Tabela 3).

Considerando que a terapêutica sistêmica adjuvante é realizada em todos os Ec da doença, e que a identificação precoce da M não implica em cura ou aumento da sobrevida da paciente, é recomendável investir mais em recursos técnico-operacionais para detecção precoce, aumentando o número de cirurgias, reduzindo o tempo de espera para o tratamento cirúrgico, diminuindo também a possibilidade de mudança no Ec pela progressão da doença pelo tempo excessivo de espera nas

etapas iniciais de diagnóstico e início da terapêutica cirúrgica.

A espera desse tratamento cirúrgico nos hospitais é trágica, pois traz consigo outras implicações socioeconômicas que refletem o impacto do Ca sobre a sociedade e são incomensuráveis, tais como: perda de recursos investidos, anos de vida improdutivos, perda do potencial, dor, sofrimento e morte.

Concluimos que o rastreamento de M no pré-operatório e de bilateralidade sincrônica do Ca de mama fica restrito apenas às pacientes sintomáticas para doença sistêmica ou no Ec III, e que a relação custo/efetividade dos exames de rastreio demonstrou o restrito benefício desses exames na avaliação pré-operatória.

SUMMARY

Purpose: *to analyze the frequency of preoperative bilateral synchronic cancer and occult metastases in 454 operable breast cancer patients, at Instituto Nacional de Câncer (Brazil).*

Methods: *the preoperative evaluation consisted of mammography, bone scan with X-ray if necessary, and chest X-ray. 260 (57.3 %) of 454 patients underwent liver echography. We calculated the cost X effectiveness ratio considering only the direct costs (monetary value) and the effectiveness was analyzed based on the number of metastases identified by the screening tests.*

Results: *we did not find any case of bilateral synchronic cancer, and the frequency of patients with metastasis was 2% (9/454). The diagnosis of bone metastasis was 1.5 % (7/454). The percentage of lung (2/454) and liver (1/260) metastasis was the same, 0.4 %. Most of the patients with metastases were in stage IIIb (44.5 %). The results of the screening tests showed the alteration of the initial clinical stage in 9 patients only (2%). The total cost of the screening tests for the diagnosis of systemic disease in 9 patients, was US\$ 131,020.00. The cost of each diagnosed metastasis, for a total of 10 (two were found in one of the patients), was US\$ 29,221.85 and the cost/effectiveness ratio was 22.3%.*

Conclusions: *the results showed that screening for metastases in the preoperative clinical staging of breast cancer should be limited to patients symptomatic for systemic disease or in clinical stage III and that the cost/effectiveness ratio of the tests demonstrated a reduced benefit in the preoperative evaluation.*

KEY WORDS: *Breast cancer. Metastasis. Health care costs. Ultrasonography.*

Referências

1. Baker RR, Holmes ER 3d, Alderson PO, Khouri NF, Wagner HN Jr. An evaluation of bone scans as screening procedures for occult metastases in primary breast cancer. **Ann Surg** 1977;**186:363-8**.
2. Bernstein JL, Thompson WD, Risch N, Holford TR. Risk factors predicting the incidence of second primary breast cancer among women diagnosed with a first primary breast cancer. **Am J Epidemiol** 1992;**136:925-36**.
3. Brar HS, Sisley JF, Johnson RH Jr. Value of preoperative bone and liver scans and alkaline phosphatase in the evaluation of breast cancer patients. **Am J Surg** 1993;**165:221-4**.
4. Charkes ND, Malmud LS, Caswell T, Goldman L, Hall J, Lauby V, Light food W, et al. Preoperative bone scans: use in women with early breast cancer. **JAMA** 1975;**233:516-8**.
5. Ciatto S, Pacini P, Bravetti P, Cataliotti L, Cardona G, Crescioli R, et al. Staging breast cancer screening for occult metastases. **Tumori** 1985;**71:339-44**.
6. Ciatto S, Pacini P, Azzini V, Neri A, Jannini A, Gosso P, et al. Preoperative staging of primary breast cancer. A multicentric study. **Cancer** 1988;**61:1038-40**.
7. Citrin DL, Bessent RG, Greig WR, Mckellar NJ, Furnival C, Blumgart LH. The application of ⁹⁹Tcm phosphate bone scan to the study of breast cancer. **Br J Surg** 1975;**62:201-4**.
8. Forrest AP, Cant EL, Roberts MM, Stewart HJ, Sumerling MD, Donaldson AA, et al. Is the investigation of breast cancer for occult metastatic disease worthwhile? **Br J Surg** 1979;**66:749-51**.
9. Gadelha MIP, Saltz E, Rezende MCR, Pinheiro LR. Câncer: um problema de saúde pública no Brasil. **J Bras Med** 1992;**63:38-46**.
10. Galasko CS. The significance of occult skeletal metastases, detected by skeletal scintigraphy, in patients with otherwise apparently "early" mammary carcinoma. **Br J Surg** 1975;**62:694-6**.
11. Gerber FH, Goodreau JJ, Kirchner PT, Fouty WJ. Efficacy of preoperative and postoperative bone scanning in the management of breast carcinoma. **N Engl J Med** 1977;**297:300-3**.
12. Graham MD, Yelland A, Peacock J, Beck N, Ford H, Gazet JC. Bilateral carcinoma of the breast. **Eur J Surg Oncol** 1993;**19:259-64**.
13. Haagensen CD. Enfermedades de la mama. 3 ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1987.
14. Healey EA, Cook EF, Orav EJ, Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR. Contralateral breast cancer: clinical characteristics and impact on prognosis. **J Clin Oncol** 1993;**11:1545-52**.
15. Hislop TG, Elwood JM, Coldman AJ, Spinelli JJ, Worth AJ, Ellison LG. Second primary cancers of the breast: incidence and risk factors. **Br J Cancer** 1984;**49:79-85**.
16. Kinne DW. Staging and follow-up of breast cancer patients. **Cancer** 1991;**67:1196-8**.
17. Mant D, Vessey MP. Epidemiology and primary prevention of breast cancer. In: Bland KI, Copeland EM, editors. The breast comprehensive management of benign and malignant diseases. Philadelphia: Saunders; 1991.
18. Moskovic E, Parsons C, Baum M. Chest radiography in the management of breast cancer. **Br J Radiol** 1992;**65:30-2**.
19. Nachlas MM. Irrationality in the management of breast cancer. The staging system. **Cancer** 1991;**68:681-90**.
20. Scanlon EF, Oviedo MA, Cunningham MP, Caprini JÁ, Klandekar JD, Cohen E, et al. Preoperative and follow-up procedures on patients with breast cancer. **Cancer** 1980;**46:977-9**.
21. Wilson GS, Rich MA, Brennan MJ. Evaluation of bone scan in preoperative clinical staging of breast cancer. **Arch Surg** 1980;**115:415-9**.
22. Yeatman t & Bland KI: Staging of breast cancer. In: Bland KI, Copeland EM III, editors. The breast: comprehensive management of benign and malignant diseases. Philadelphia: Saunders; 1991.