

## Mudança de paradigma: buscando a prevenção primária do câncer de mama

*Changing paradigm: the search for primary prevention in breast cancer*

A incidência do câncer de mama continua em ascensão<sup>1</sup> e a mortalidade vem diminuindo muito pouco em alguns países, ou até aumentando em outras regiões no mundo<sup>1,2</sup>.

Nas últimas décadas, a evolução diagnóstica e terapêutica das neoplasias mamárias teve grande avanço. Instituiu-se o rastreamento populacional na busca do diagnóstico precoce<sup>3</sup>, seguido de evidentes melhorias no tratamento cirúrgico, radioterápico e quimioterápico<sup>4</sup>.

As análises dos resultados dos estudos de rastreamento demonstram dúvidas se realmente foi alcançado o objetivo principal, que é a diminuição dos índices de mortalidade pela doença<sup>3</sup>.

Houve aumento significativo no diagnóstico de tumores iniciais, porém aqueles diagnosticados nos estados mais avançados não diminuiriam significativamente como era esperado<sup>3</sup>.

A questão que se levanta é que muitos desses cânceres iniciais encontrados talvez nunca evoluíssem; entretanto, uma vez diagnosticados pelo rastreamento acabam sendo conduzidos dentro dos mesmos padrões gerais de tratamento do câncer de mama<sup>3</sup>.

O “overdiagnosis” tem impacto direto na incidência do câncer, incluindo tumores não evolutivos, obviamente com excelente prognóstico e, por conseguinte refletindo de modo equivocado uma diminuição nas taxas de mortalidade<sup>5-9</sup>.

Vislumbrando a possibilidade de que o rastreamento teve um papel aquém do esperado, é preciso encontrar algo além do diagnóstico precoce dos carcinomas para que se consiga efetivamente uma queda da mortalidade.

Talvez seja hora de se investir especificamente na prevenção do câncer de mama, mudando o paradigma dessas últimas décadas, de diagnóstico e de tratamento para a identificação de risco e prevenção.

Para outros tipos de câncer para o quais este conceito foi aplicado, tais como os cânceres de colo uterino e de cólon, tiveram sucesso tanto na queda da incidência como da mortalidade<sup>4</sup>.

Além dos fatores de risco pessoais e familiares conhecidos que se relacionam com a probabilidade de desenvolvimento da doença, é preciso se encontrar informações do próprio organismo que “acendam a luz amarela” denunciando o risco iminente de presença do processo neoplásico.

Hoje são conhecidos vários passos do processo do desenvolvimento tumoral que se inicia na árvore ductal, nos ductos terminais junto à unidade ducto-lobular.

A pesquisa das células no fluido ductal por aspiração papilar para pesquisa de células neoplásicas tem sido aplicada por vários autores há muitos anos<sup>10-12</sup>.

O estudo mais importante, no entanto, foi realizado por Wrensch e cols, com seguimento médio de 21 anos, das pacientes submetidas à aspiração de fluido papilar. Seus resultados mostraram que realmente a presença de células atípicas está relacionado ao aumento de risco para desenvolvimento do câncer de maneira similar ao diagnóstico de atipias em biópsias mamárias<sup>10</sup>.

Nesses estudos, os dispositivos utilizados para a aspiração eram rudimentares, pouco práticos, além do que o diagnóstico de atipia era apenas uma constatação, pois nada mais se poderia oferecer, visto que não se conhecia a possibilidade da quimioprevenção do câncer de mama pelos moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERMs), incluindo o tamoxifeno ou o raloxifeno.

Assim, a presença de células atípicas no fluido ductal posiciona a paciente em situação de alto risco com intervenções preventivas bem diferentes nos dias atuais.

Para pesquisar células ductais, a utilização de método automatizado tem sido desenvolvida, especificamente, para a coleta do fluido ductal por aspiração<sup>11,12</sup>.

Inicialmente esta técnica foi testada para verificar tanto a sensibilidade dolorosa no procedimento quanto sua eficácia na obtenção do fluido. Os resultados mostraram que o método além de bem aceito pelas participantes, propiciou a obtenção de material em cerca de 60% dos casos<sup>11</sup>.

Com a aprovação do método para coleta buscou-se desenvolver o estudo citológico em base líquida no intuito de melhorar a sensibilidade e a qualidade dos exames.

Desta forma, o método foi aplicado em 153 voluntárias, totalizando 306 mamas examinadas, das quais 107 amostras (34,96%) houve a presença de celularidade adequada para a análise morfológica. No total, foram observados três casos com células atípicas suspeitas de neoplasia e nenhuma amostra com diagnóstico citológico de malignidade<sup>12</sup>.

Essas mulheres produziram células atípicas que são reais e, uma vez afastada a presença de tumores que possam ser diagnosticados por métodos de imagem, devem ser seguidas como pacientes de alto risco, similarmente àquelas que apresentam atípias em biópsias. Outra possibilidade real seria, em um futuro próximo, estudar a utilização de prevenção endócrina com tamoxifeno ou com raloxifeno, verificando o benefício que as mulheres poderiam ter com ações de prevenção primária.

Se encontrarmos células atípicas antes que a neoplasia alcance volume suficiente para ser identificada por exames de imagem, o processo de carcinogêneses deve provavelmente se encontrar na sua fase mais inicial.

Esse método veio para ajudar na identificação do risco para câncer de mama e realmente demonstrou, pela sua aceitação e eficácia na obtenção de fluido que tem condições de aplicação na clínica diária. É importante lembrar que não devemos pensar de modo algum em substituir os métodos de imagem rotineiros para diagnóstico de tumores malignos.

Muitos outros procedimentos na identificação de risco vão surgir, porém esta busca de informações diretamente no microambiente interno do parênquima mamário através do fluido ductal proporciona chance de surpreender células alteradas antes da evolução da lesão.

Esta metodologia, além do estudo cito morfológico, abre também perspectivas para o estudo molecular no fluido e possível identificação de biomarcadores relacionados à carcinogênese.

**José Roberto Filassi**

*Professor catedrático da disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP – São Paulo (SP), Brasil*

## Referências

1. Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol.* 2013;14:391-436.
2. Freitas-Junior R, Gonzaga CM, Freitas NM, Martins E, Dardes R. Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009. *Clinics.* 2012;67:731-7.
3. Esserman L, Thompson Jr IM, Reid B. Overdiagnosis and Overtreatment in Cancer. *JAMA* 2013; July 29. doi:10.1001/jama.2013.108415. <http://jama.jamanetwork.com/> on 07/30/2013.
4. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2012. *Cancer Treat Surv Stat, CA Cancer J Clin.* 2012;62:220-41.
5. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in publicly organized mammography screening programs: Systematic review of incidence trends. *BMJ.* 2009; 339:b2587.
6. Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA.* 2009;302(15):1685-92.
7. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD001877
8. Wise J. Screening has not reduced deaths from breast cancer, study shows. *BMJ.* 2013;346:f3780.
9. Mayor S. Mammography screening has little or no effect on breast cancer deaths, Swedish data indicate. *BMJ.* 2012;345:e4847.
10. Wrensch MR, Petrakis NL, Miike R, King EB, Chew K, Neuhaus J, et al. Breast cancer risk in women with abnormal cytology in nipple aspirates of breast fluid. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(23):1791-8.
11. Filassi JR, Ricci MD, Trinconi AF, Calvano DC, Pompei LM, Longatto Filho A, et al. Avaliação da sensibilidade dolorosa e fatores envolvidos na qualidade da amostra citológica do fluxo papilar: resultados preliminares da utilização de sistema automatizado de coleta. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010;32(10):491-6.
12. Filassi JR, Zonta MA, Trinconi A, Calvagno D, Oliveira VF, Ricci MD, et al. Can breast nipple fluid collected with automated aspiration and preserved in based-liquid solution improve the cytological samples? *Acta Cytol.* 2013;57(3):276-80.