

Análise dos métodos modernos de detecção de câncer oculto de mama



<https://doi.org/10.56238/ciemedsaudetrans-016>

Tamires Rosalino Moraes

Médica, Ginecologista e Obstetra, Associação Fluminense de Atendimento à Mulher, a Criança e ao idoso

E-mail: tamires.rosa.moraes@gmail.com

Leonardo França Motta

Médico, Ginecologista e Obstetra, Faculdade de Medicina de Campos, Mestre em Pesquisa operacional e Inteligência Computacional pela Universidade Candido Mendes

E-mail: leofmotta@yahoo.com.br

Fernanda Castro Manhães

Médica, R1 de Ginecologia e Obstetrícia pela Associação Fluminense de Atendimento à Mulher, à Criança e ao Idoso AFAMCI – Hospital dos Plantadores de Cana – HPC

E-mail: castromanhaes@gmail.com

Antonio Neres Norberg

Médico, Doutor em Doenças Parasitárias – UFRRJ, docente e coordenador do curso de medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos – FAMESC

E-mail: antonionorberg@gmail.com

RESUMO

O objetivo deste estudo foi identificar e avaliar as opções diagnósticas contemporâneas em pacientes com carcinoma oculto de mama, compilando achados da literatura mais recente a respeito da identificação da doença e estratégias para melhores desfechos para os pacientes. Para isto, foi realizada uma revisão narrativa da literatura sobre o tema, através da base de dados National Library of Medicine (via PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Scholar, utilizando os seguintes termos unidos pelo operador booleano AND: “occult”, “breast”, “cancer”, “carcinoma” e “diagnosis”. Foram selecionados estudos clínicos publicados na íntegra nos últimos 10 anos, em inglês ou português e que seguissem a temática abordada. O protocolo de detecção ideal baseia-se na combinação de diversos métodos de detecção do câncer oculto de mama, mas tal procedimento exige personalização do tratamento, implica em maiores custos e depende dos recursos disponíveis em cada unidade de atendimento em saúde. Avalia-se que a adoção clínica futura será baseada em combinações seguras e eficazes de dispositivos e agentes de contraste que são facilmente integrados ao fluxo de trabalho da sala de cirurgia, que atendam às necessidades do usuário e com menores custos.

Palavras-chave: Câncer oculto de mama, Diagnóstico, Métodos modernos, Detecção.

1 INTRODUÇÃO

Câncer de mama é a neoplasia mais comumente diagnosticada e a principal causa de morte por câncer em mulheres (SUNG et al., 2021; NICOSIA et al., 2023; WANG et al., 2023). O câncer oculto de mama é descrito como um carcinoma metastático axilar sem detecção de uma lesão primária da mama. Por terem uma taxa de detecção muito baixa, oferecem riscos prementes à saúde, pois geralmente não são constituídos de nódulos palpáveis, sendo difíceis de detectar em estágios iniciais. Desse modo, o diagnóstico muitas vezes ocorre em estágios mais avançados da doença, reduzindo as opções de tratamento e as chances de cura. A lesão mamária pode ser identificada, mas ocasionalmente nenhuma lesão primária é encontrada. Metástases de carcinoma axilar surgem na ausência de tumor de



mama clinicamente, radiologicamente ou patologicamente identificável. Isso se deve ao comportamento oncológico desses tumores, que ainda não é devidamente compreendido. As evidências sugerem que os desfechos do carcinoma oculto de mama são semelhantes ou ligeiramente melhores em comparação ao câncer de mama de status nodal correspondente; no entanto, poucos estudos mostraram desfechos piores no câncer de mama oculto (MONTAGNA et al., 2011). Descrito pela primeira vez em 1907 como “glândulas axilares cancerosas com câncer não demonstrável da mama”, o câncer oculto de mama foi definido apenas pela ausência de um achado clínico na mama (NICOSIA et al., 2023). Contudo, com o passar do tempo, a definição foi ampliada para incluir também carcinomas não-detectáveis por meios de imagem tradicionais como mamografia e ultrassonografia negativas (OFRI & MOORE, 2020).

Pesquisas recentes indicam que a taxa de incidência do câncer oculto de mama varia entre 0,1% a 15,9% (WALKER et al., 2010; WEAVER et al., 2011; HUAND et al., 2020). A mamografia de rastreamento possui sensibilidade limitada para detectar o câncer de mama em tecido mamário denso. Covington (2022), utilizando dados do *U.S. Food & Drug Administration* para o ano de 2021 nos Estados Unidos da América, estimou que entre 38,8 milhões de mamografias, 43% foram consideradas de tecido mamário denso, e o número de cânceres não detectados pela mamografia nesses indivíduos seja de aproximadamente 267.000 casos, índice considerado relativamente alto.

Historicamente, a mastectomia radical modificada tem sido realizada para o tratamento da condição. No entanto, abordagens menos invasivas foram introduzidas mais recentemente com resultados promissores. Devido à experiência limitada dos profissionais para o câncer de mama oculto, a abordagem terapêutica ideal ainda não foi estabelecida (ABDELHAMID et al., 2022). Atualmente, as diretrizes mais recomendadas da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) indicam a mastectomia radical modificada com dissecação de linfonodo axilar ou a dissecação de linfonodo axilar com radioterapia de toda a mama com ou sem radioterapia nodal (GRADISHAR et al., 2022). Combinadas com a modalidade cirúrgica, as recomendações atuais favorecem o uso de quimioterapia adjuvante à base de doxorrubicina em pacientes com carcinoma oculto de mama, especialmente aqueles com mais de três linfonodos positivos (MACEDO et al., 2016; LENTISCH et al., 2023).

Apesar das melhorias em exames diagnósticos de imagem da mama, a frequência de detecção de um tumor primário nesse contexto particular requer avanços (WALKER et al., 2010). As tecnologias em diagnóstico por imagem venham aumentando a acurácia e sensibilidade (HSIEH & MORRIS, 2022), e a introdução de melhores técnicas de diagnóstico e patologia mais detalhada continua a impactar a verdadeira incidência do câncer oculto de mama, porém as diretrizes em torno de seu manejo não mudaram e são baseadas em estudos que têm definições variadas da doença, dependendo do nível de tecnologia usado em cada época (OFRI & MOORE, 2020).



Considerando a baixa taxa de casos de carcinoma oculto da mama, existe uma lacuna na literatura acerca de diagnósticos efetivos dessa forma de manifestação da patologia, sendo necessário a ampliação da base de dados acerca da temática. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura acerca das opções diagnósticas contemporâneas em pacientes com carcinoma oculto de mama.

2 METODOLOGIA

Este artigo possui um desenho de revisão narrativa, de natureza qualitativa e caráter exploratório. A pesquisa teve como foco a determinação de métodos de diagnóstico eficazes para o câncer oculto de mama. A metodologia adotada foi realizada em duas etapas. A etapa de levantamento bibliográfico consistiu na seleção de artigos científicos exploratórios, análises retrospectivas e clínicas de séries de casos e relatos de caso com a temática de diagnóstico de câncer oculto de mama. Foi realizada uma busca ativa nas bases de dados eletrônicas National Library of Medicine (via PubMed), Medline e Google Scholar, utilizando os seguintes termos unidos pelo operador booleano AND: “occult”, “breast”, “cancer”, “carcinoma” e “diagnosis”. Os artigos foram selecionados de acordo com os principais critérios diagnósticos que auxiliam na detecção de câncer oculto de mama. Os critérios de exclusão consistiram na eliminação de artigos de opinião, artigos com metodologia ou resultados insuficientes ou inconsistentes, e artigos que não correspondiam a diagnósticos direcionados especificamente para o câncer oculto de mama. A etapa de análise da literatura selecionada e confecção do artigo consistiu na confrontação dos métodos de diagnóstico e discussão dos aspectos mais relevantes da utilização de cada procedimento clínico para a determinação da patologia.

3 RESULTADOS

Foram selecionados oito artigos como base para a análise dos métodos mais modernos no diagnóstico de cânceres ocultos de mama. A tabela 1 demonstra uma síntese dos resultados, de acordo com os métodos de detecção e diagnóstico e principais características.

Tabela 1. Síntese dos resultados, de acordo com os métodos de detecção e diagnóstico e principais características.

MÉTODO	AUTORES	PRINCIPAIS RESULTADOS
Injeção de 1-3 ml de suspensão aquosa esterilizada de grânulos de carvão a 3% sob orientação de ultrassom	Farouk et al. (2022)	O método revelou o diâmetro e permitiu distinção entre lesões malignas e benignas.
Dispositivo de imagem de fluorescência portátil somado ou não a cloridrato de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA)	Ottolino-Perry et al. (2021)	O 5-ALA melhorou a visualização do tumor em contraste com a autofluorescência do tecido normal.
Tumorectomia usando Instrumento Magnético de	Look Hong et al. (2020) Nicolae et al. (2019)	O sistema foi considerado um método confiável, com facilidade de uso e preciso para localização pouco invasiva de lesões mamárias não-palpáveis.



Localização de Lesões Ocultas (MOLLI)		
Ressonância magnética da mama	Dorn et al. (2013)	A ressonância magnética permitiu a identificação de casos de câncer oculto de mama em um número significativo de pacientes elegíveis para irradiação parcial da mama quando comparado à mamografia tradicional.
Imagem Molecular da Mama	Rhodes et al. (2015) Brem et al. (2016)	Sensibilidade e especificidade comparáveis à ressonância magnética convencional. Sem variação da sensibilidade mesmo em mamas com maior densidade.
Diagnóstico de imagem (mamografia) assistido por inteligência artificial	Kim et al. (2022)	Incremento na taxa de diagnóstico de cânceres ocultos de mama de 31,3% (confirmados por biópsia) quando comparado às taxas de diagnóstico por profissionais de imagenologia.

Fonte: os autores.

Foram identificados estudos com diferentes métodos de diagnóstico, usados previamente a procedimentos para tratamento ou retirada da lesão. Os resultados sugerem a eficácia dos métodos, especialmente quando comparados à mamografia tradicional isoladamente, permitindo melhor identificação de lesões ocultas, com desfechos positivos aos pacientes. Nenhum estudo relatou eventos adversos após os procedimentos.

4 DISCUSSÃO

O câncer de mama é considerado o tumor maligno que mais afeta as mulheres em todo o mundo. Nestas condições, o aprimoramento dos programas de rastreamento e conscientização da importância desses programas visando o diagnóstico precoce do câncer de mama em estágios iniciais aumentam as taxas de cura. Outro desafio é como lidar com as lesões mamárias suspeitas impalpáveis que merecem biópsia de tecido. Muitas técnicas têm sido tentadas para localização pré-operatória da lesão suspeita detectada não clinicamente, dependendo da disponibilidade de ferramentas e experiência dos médicos (ERNST et al., 2002).

As técnicas mais populares para detecção do câncer oculto de mama são a localização com fio, semente de material guiado radioativo dentro da lesão oculta, marca superficial da pele, orientação intraoperatória por ultrassom, localização radioimunoguiada, lesões detectadas magneticamente e detecção de corantes, como corante azul ou detecção de carvão aquoso. Com a prática, algumas desvantagens foram identificadas para essas técnicas, pois no caso da localização do fio, a inserção do fio deve ocorrer em um curto espaço de tempo após a cirurgia. Dificilmente esta tarefa é combinada entre a equipe de cirurgia e a equipe de radiologia e muitas outras complicações são observadas, como deslocamento ou quebra do fio. Outro problema é a migração do fio até uma posição que pode levar a trauma torácico. Ainda no intraoperatório, o fio pode estar dentro do tumor e, retirá-lo com poucos danos pode causar lesão térmica na pele ou limitação da incisão cutânea (DUA; GRAY; KESHTGAR, 2011). Há uma taxa de falha de localização aproximada de 18% dessas técnicas em relação aos novos



métodos que utilizam materiais radioativos, implicando mais custo e necessitando de treinamento específico. Métodos de detecção radiológicos necessitam de uma coordenação eficiente entre a equipe médica nuclear e a cirúrgica para injeção do material radioativo nas lesões, além de equipamentos dedicados. Por esse motivo, algumas equipes profissionais preferem saltar essa etapa diagnóstica e optam pela realização direta da citologia e identificação do linfonodo sentinela, caso a lesão não seja benigna. Outra técnica é a localização magnética do tumor, que apresenta desvantagens, incluindo a remoção do tecido marcado pelo traçador magnético, em que a cooperação entre o cirurgião e o radiologista para uma detecção precisa do tumor são exigidas (AHMED et al., 2015).

No estudo de Farouk et al. (2022) foi possível identificar que 34 pacientes tiveram 36 lesões, sendo 16 lesões malignas e 20 lesões benignas, com diâmetro médio de 10,9 mm. Das 36 lesões, 10 apresentou BIRADS 4a, 12 4b, 8 4c e 6 BIRADS 5. Todas as 14 lesões BIRADS 4a mostraram-se benignas. Dezesesseis lesões malignas foram tratadas da seguinte forma; nove pacientes tiveram cirurgia conservadora da mama, cinco pacientes tiveram mastectomia radical modificada (três pacientes tiveram história pregressa de mastectomia radical modificada, uma paciente teve IDC multicêntrico e uma paciente teve margens de segurança infiltradas na conservação) e uma paciente teve mastectomia conservadora do mamilo com imediata Reconstrução Mamária por Latissimus Dorsi Flap. A técnica utilizada por Farouk et al. (2022) consiste na injeção de 1-3 ml de suspensão aquosa esterilizada de grânulos de carvão a 3% sob orientação de ultrassom na borda superficial da lesão suspeita e no trajeto entre a lesão e o ponto de entrada da agulha na pele, que ocorrerá na futura incisão. O carvão ativado atua como um agente de contraste na imagem de ultrassom devido às suas propriedades únicas de impedância acústica, revelando diferenças na densidade tecidual, evidenciando tumores, que forma um trajeto entre a lesão suspeita e o ponto de entrada da agulha na pele. A quantidade de injeção depende do número e da profundidade das lesões suspeitas, facilmente identificável durante a cirurgia.

Os resultados de Farouk et al. (2022) não mostram risco aumentado de infecção da ferida, pois os pesquisadores usaram solução estéril, mas, devido à pequena amostra, eles aconselham a repetição do trabalho com uma amostra maior. Poucos estudos na literatura apontam que há algum debate sobre o prejuízo ou dificuldade na interpretação da avaliação histopatológica de lesões marcadas com suspensão de carvão, mas neste nosso estudo não foi detectada nenhuma dificuldade a esse respeito.

A técnica proposta por Ottolino-Perry et al. (2021) consiste na administração oral de 5-ALA em pacientes, com doses de 15 a 30 mg por quilo de peso corporal. Medidas de precaução foram tomadas para evitar efeitos adversos, como monitoramento de fotossensibilidade da pele e instruções para evitar a exposição à luz intensa após a ingestão de 5-ALA. Os pacientes receberam protetor solar e foram revisados quanto a eventos adversos após a cirurgia. Além disso, um dispositivo de fluorescência (PRODIGI) foi utilizado para fins orientação por imagem durante a intervenção cirúrgica. Os autores apontaram que na ausência de 5-ALA, a imagem de autofluorescência tecidual



carecia de contraste fluorescente específico do tumor. Ambas as doses de 5-ALA (15 mg/kg e 30 mg/kg) causaram fluorescência tumoral vermelha brilhante, com melhor visualização do tumor em contraste com a autofluorescência do tecido normal. No grupo de 15 mg/kg de 5-ALA, o valor preditivo positivo (VPP) para detectar câncer de mama dentro e fora da borda tumoral grosseiramente demarcada foi de 100,0% e 55,6%, respectivamente. No grupo de 30 mg/kg de 5-ALA, o VPP foi de 100,0% e 50,0% dentro e fora da borda demarcada do tumor, respectivamente. Kiening & Lange (2022) examinaram os efeitos *in-vitro* de 5-ALA em quatro linhagens de células cancerosas de mama. Todas as linhas celulares eram capazes de acumular protoporfirina IX em poucas horas, e induziu intensidade de fluorescência semelhante ou maior do que ALA-Hex (princípio ativo do contraste original e com maior toxicidade) em três das quatro linhas celulares. Os pesquisadores concluem que derivados de ALA parecem promissores como ferramentas de ressecção guiada por fluorescência e podem permitir a destruição subsequente de células cancerosas por irradiação com luz azul. Esses resultados reforçam a viabilidade da técnica proposta por Ottolino-Perry et al. (2021), indicando que o diagnóstico por dispositivo de imagem de fluorescência portátil com o uso de cloridrato de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) é promissor na detecção de cânceres ocultos de mama de diversas linhagens celulares.

Ottolino-Perry et al. (2021) apresentaram evidências preliminares da eficácia de um RCT de Fase II demonstrando o primeiro uso clínico de 5-ALA mais PRODIGI, um protótipo de dispositivo de imagem de fluorescência, para visualização em tempo real de cânceres de mama. Este foi o primeiro RCT a testar um dispositivo de imagem de fluorescência de campo amplo totalmente portátil para imagens intraoperatórias em tempo real do câncer de mama de espécimes de lumpectomia e mastectomia e cavidades cirúrgicas, bem como o primeiro a relatar resultados para Fluorescência PpIX induzida por 5-ALA de 15 e 30 mg/kg em pacientes com câncer de mama.

Ainda no estudo de Ottolino-Perry et al. (2021), o 5-ALA foi bem tolerado e permitiu a visualização de tumores grosseiramente óbvios e doenças ocultas em todos os graus (I-III) e tipos de tumor, incluindo IDC e ILC com e sem doença *in situ*. Ambas as doses testadas foram menores do que a única dose relatada anteriormente para uso clínico em câncer de mama (40 mg/kg) (LADNER et al., 2001) e fluorescência de câncer vermelha brilhante induzida de forma consistente (contrastada com AF de tecido normal) detectada pelo dispositivo.

As margens cirúrgicas são um desafio significativo no tratamento de cânceres sólidos. As diretrizes da *Society of Surgical Oncology/American Society Radiation Oncology/American Society of Clinical Oncology* definem margens positivas como “tinta no tumor” para câncer de mama invasivo e câncer dentro de 2 mm da margem com tinta para CDIS. Os cirurgiões discordam em relação às recomendações e o efeito das diretrizes nas taxas de rescisão varia. Muitos estudos ainda relatam taxas de rescisão abaixo do ideal, acima da meta internacionalmente aceita de 10%, reforçando a necessidade de novos métodos de imagem que permitam aos cirurgiões e patologistas visualizar grosseiramente



doença oculta na lumpectomia e na cavidade cirúrgica durante a cirurgia inicial (OTTOLINO-PERRY et al., 2021).

O procedimento inovador de localização MOLLI (*Magnetic Occult Lesion Localization Instrument*) implica na inserção de um pequeno marcador ferromagnético no local onde se supõe haver o carcinoma oculto, a fim de guiar intervenções cirúrgicas por meio de uma sonda manual. O marcador é implantado sob orientação de ultrassom ou mamografia e não exige precauções especiais. Essa técnica permite minimizar potenciais interferências com instrumentos cirúrgicos metálicos, assim como a identificação de múltiplas lesões na região adjacente. Estudos comparativos pré-clínicos do MOLLI demonstraram benefícios significativos em relação a localização de sementes radioativas, incluindo uma medição direta da distância da sonda ao marcador com um sistema de feedback visual e de áudio para auxiliar os cirurgiões com uma localização precisa. No estudo de Look Hong et al. (2020), 17 de 20 marcadores foram colocados diretamente no centro da lesão e eles foram removidos com sucesso com o espécime durante a excisão cirúrgica. Nicolae et al. (2019) realizaram um estudo semelhante, constatando que a acurácia para a determinação tridimensional das lesões não-palpáveis oferece um recurso valioso para o diagnóstico e reconhecimento do estadiamento do carcinoma oculto de mama. Em ambos os estudos, os cirurgiões classificaram o sistema de orientação como “muito fácil” para a localização da lesão. Esses estudos representaram as primeiras avaliações em humanos da tecnologia de Instrumento Magnético de Localização de Lesões Ocultas. Profundidade de detecção de até 53 mm foi alcançada em ambos os estudos, permitindo a verificação de lesões suspeitas profundas na superfície da pele. Os resultados deste ensaio clínico confirmam os achados pré-clínicos de que o MOLLI é um sistema de orientação intraoperatório viável. Esse método destaca-se pela possibilidade de biopsia orientada por imagem pouco invasivo e com maior precisão para obtenção de amostras direcionadas à análise histopatológica (LOOK HONG et al., 2020).

O sistema MOLLI é uma adição benéfica para a área em rápido desenvolvimento de tecnologias de localização de mama. Outros produtos usam tecnologias que foram adaptadas de aplicações alternativas, geralmente não médicas, para atender à localização de lesões mamárias. Este sistema foi projetado especificamente para localização sem fio de lesões mamárias, sem o uso de radiação, e usa tecnologia simples, esterilizável e econômica que reduz drasticamente a complexidade e os requisitos de recursos humanos dos procedimentos de localização (LOOK HONG et al., 2020; NICOLAE et al., 2019).

As técnicas atuais de localização dominante de localização de sementes radioativas e localização de fios são clinicamente eficazes e bem toleradas. Há um equilíbrio em termos de medidas clinicamente significativas, como taxas de positividade de margem e volume ressecado. Como tal, a seleção da tecnologia de localização provavelmente será uma decisão multifatorial baseada na



satisfação do paciente, na usabilidade do clínico e na eficácia do sistema de saúde (ZHANG et al., 2017).

A ressonância magnética é uma técnica de imagem que pode ser útil na detecção de câncer oculto de mama, especialmente em casos em que a mamografia e a ultrassonografia não fornecem informações claras o suficiente. Essa técnica utiliza um campo magnético forte e ondas de rádio para criar imagens detalhadas das estruturas internas da mama e regiões adjacentes. Embora a ressonância magnética possa gerar resultados falso-positivos para câncer oculto de mama (assim como para outros tipos de casos suspeitos de neoplasias), a possibilidade de um carcinoma oculto deve orientar a necessidade de realização de biópsia para confirmação diagnóstica (KASIVISVANATHAN et al., 2019; BANSAL et al., 2022; HAO et al., 2023; ZHANG et al., 2023). Dorn et al. (2013) identificaram que os achados da ressonância magnética alteraram a elegibilidade a procedimentos de irradiação parcial da mama em 12,9% dos pacientes. Ainda, tamanho do tumor ≥ 2 cm na mamografia ou ultrassonografia ($P=0,02$), idade < 50 anos ($P=0,01$), histologia lobular invasiva ($P=0,01$) e amplificação da proteína HER-2/neu que promove crescimento das glândulas mamárias ($P = 0,01$) foram associados a uma maior probabilidade de ressonância magnética alterando a elegibilidade da irradiação parcial da mama.

De acordo com Poulakaki (2021), as taxas de detecção de cânceres ocultos de mama através da técnica de ressonância magnética variam entre 43% e 86%, e a utilização dessa técnica combinada a outros recursos diagnósticos oferece maior possibilidade de identificação desse tipo de carcinoma. O uso protocolar da combinação de ressonância magnética e mamografia resultou em um aumento na identificação de cânceres de mama clinicamente ocultos e não palpáveis nos últimos anos (AHMED et al., 2015; GEGIOS et al., 2023)

Em relação a ressonância magnética, o estudo de Dorn et al. (2013) foi o primeiro a avaliar prospectivamente o impacto deste método em uma coorte de candidatas à irradiação parcial da mama submetidas uniformemente à ressonância magnética, além da mamografia e da ultrassonografia. Os autores descobriram que a ressonância magnética detectou focos clinicamente ocultos da doença em 12,9% das pacientes que seriam candidatas apropriadas à irradiação parcial da mama de acordo com a imagem padrão. Esse achado coincide com dados retrospectivos relatados anteriormente, nos quais candidatos à irradiação parcial da mama apresentaram doença adicional detectada por ressonância magnética em 10% dos casos e com dados de outros investigadores que encontraram taxas que variaram de 5,8% e 16%.

O papel da ressonância magnética no estadiamento pré-operatório de pacientes com câncer de mama tem sido extensivamente estudado. Em uma revisão sistemática, Houssami et al. (2008) descobriram que a ressonância magnética identificou doença multifocal ou multicêntrica em uma média de 16% dos pacientes (variação, 6%-34%). Outros dados revelaram que a ressonância magnética



inicial não melhora os resultados no contexto da radioterapia adjuvante de mama inteira. Em pacientes sem estadiamento por ressonância magnética, a hipótese é que a doença microscópica não detectada é erradicada com radiação adjuvante, reduzindo assim as taxas observadas de recorrência local para apenas uma fração da incidência esperada de multicentricidade ou multifocalidade. No entanto, os estudos de ressonância magnética no cenário da terapia padrão de conservação da mama não podem ser aplicados à população de irradiação parcial da mama, na qual os pacientes podem ter diferentes características da doença e teriam focos adicionais da doença deixados intactos e sem tratamento na ausência de radioterapia adjuvante de mama inteira (DORN et al., 2013).

Por fim, as técnicas para detecção de carcinoma oculto da mama parecem ser eficazes e estão evoluindo com o passar dos anos. A identificação de doenças adicionais em um número significativo de pacientes pode reduzir a probabilidade de focos clinicamente ocultos na mama. Além disso, a confirmação da doença unifocal pelos diferentes métodos pode permitir que os médicos ofereçam confortavelmente tratamentos mais eficazes a pacientes com características normalmente consideradas como de pior prognóstico (DORN et al., 2013).

Brem et al.(2016) examinou um grupo de 849 mulheres com um ou mais fatores de risco para câncer de mama, incluindo história pessoal ou familiar de câncer de mama, biópsia mamária atípica ou de alto risco, predisposição genética conhecida para o câncer de mama e terapia prévia de radiação axilar ou mediastinal. Foi avaliado o uso de Imagem Molecular da Mama (IGeM). Essa técnica é baseada na detecção de radiações gama emitidas por um radiofármaco injetado na corrente sanguínea da paciente. O radiofármaco é capturado preferencialmente pelas células mamárias, tornando possível a visualização das áreas afetadas na mama. A Imagem Molecular da Mama é particularmente eficaz na detecção de lesões de tamanho muito pequeno (subcentimétricas) e cânceres de mama que não são visíveis em mamografias convencionais, tornando-se uma ferramenta valiosa para o diagnóstico precoce e preciso de câncer de mama. Ela possui uma sensibilidade e especificidade comparáveis à ressonância magnética convencional, o que a torna uma opção importante no arsenal de métodos de diagnóstico de doenças mamárias. A Imagem Molecular da Mama detectou 14 cânceres mamograficamente ocultos, resultando em uma taxa de detecção de câncer de 16,5 por 1000 indivíduos examinados. Essa taxa elevada de detecção de câncer pode ser atribuída a um viés de seleção em direção a mulheres que apresentam fatores de risco adicionais para o câncer de mama além da densidade mamária isoladamente. Vale ressaltar que a densidade mamográfica não afetou o desempenho diagnóstico da Imagem Molecular da Mama, com 78,6% (11 de 14) dos cânceres mamograficamente ocultos detectados pela Imagem Molecular da Mama ocorrendo em mulheres com mamas heterogeneamente densas ou extremamente densas.

Rhodes et al. (2015) examinaram 1651 mulheres assintomáticas com mamas densas através dos métodos de mamografia de triagem e imagem gama específica da mama.



de triagem suplementar com Imagem Molecular da Mama em mulheres com mamas densas utilizando um sistema atualizado projetado para uma dose de radiação mais baixa. A taxa geral de detecção de câncer (por 1000 examinados) aumentou de 3,2 com o uso somente da mamografia para 12,0 com a conjunção das modalidades de exame de imagem (um incremento de 8,8 por 1000 examinados). Os autores concluíram que o uso da Imagem Molecular da Mama em complementação à mamografia é eficaz na detecção de carcinomas mamograficamente ocultos.

A biópsia guiada pelo exame de Imagem Molecular da Mama pode oferecer uma estratégia mais simplificada, de menor custo e maior eficiência no manejo de pacientes com câncer oculto de mama, para orientar quanto à localização dos tumores (RHODES et al., 2015; BREM et al., 2016; SMITH et al., 2023, LOEVEZJIN et al., 2023).

Uma tecnologia recente e que vem apontando para novos horizontes no diagnóstico médico também pode ser de grande utilidade no diagnóstico do câncer oculto de mama. Kim et al. (2022) relataram os resultados do diagnóstico de câncer oculto de mama através da análise de exames de imagem por inteligência artificial (AI). De um total de 1890 casos de câncer de mama, 6,8% (128/1890) não eram perceptíveis nos exames de mamografia pela avaliação dos médicos especialistas. Entre esses 128 casos, 38,3% (49/128) tiveram resultados positivos na análise de inteligência artificial, dos quais 40 foram confirmados por biópsia, o que correspondeu a uma taxa de acerto de 81,6% e um incremento na taxa de diagnóstico de cânceres ocultos de 31,3% através análise computadorizada das imagens de mamografia. Espera-se que com o a alimentação dos sistemas de inteligência artificial com bases de dados maiores de imagens de mamografias, ultrassom e ressonância magnética, a análise cruzada desses dados para cada paciente aumente significativamente as taxas de detecção de cânceres ocultos de mama através dos métodos de deep learning e aprendizado de máquina orientado por humanos com base em resultados positivos de histopatologia (BAUGHAN et al., 2022; AIZAZ et al., 2022; AVENDAÑO et al., 2023; ALSHARIF, 2023).

Terapias combinadas são promissoras (POULAKAKI, 2021; JESUS et al., 2023; GEGIOS et al., 2023), mas exigem personalização do tratamento, podem representar uma abordagem custosa e, às vezes, não estão disponíveis em instalações de saúde com recursos limitados. A ressecção preventiva de tecidos cancerosos pode ser realizada; no entanto, alcançar uma localização precisa do tumor e a remoção completa do tumor representam, na maioria dos casos, requerem a incorporação de margens em procedimentos cirúrgicos para evitar a recorrência da neoplasia. O diagnóstico do câncer oculto de mama oferece inúmeros desafios e nenhum método diagnóstico isolado garante a certeza de resultado. Segundo Yamauchi et al. (2018), entre 1527 pacientes que realizaram mamografia, 11,3% apresentaram câncer oculto de mama confirmado após a análise histopatológica do tecido retirado na mastectomia, mesmo após a resultados presumidamente negativos ao exame por ressonância magnética, e propuseram a necessidade de exames histopatológicos para a confirmação do resultado



negativo em pacientes com risco confirmado de carcinoma mamário. A forma subreptícia com que a doença se apresenta exige esforços multimodais para a confirmação diagnóstica com maior grau de certeza a fim de orientar o profissional médico na conduta terapêutica mais adequada, com menor dano ou risco para o paciente, na medida dos recursos disponíveis.

5 CONCLUSÃO

A partir da análise dos métodos mais modernos de detecção de cânceres ocultos de mama é possível concluir que tais métodos podem ser considerados eficazes em diferentes graus, porém nenhum método pode ser considerado totalmente eficaz. Técnicas atuais emergentes apresentam potencial significativo para melhorar os resultados clínicos em pacientes com câncer de mama oculto. A detecção dessa patologia é dificultada por diversos motivos, como o pequeno tamanho das lesões, diferenças na densidade mamária de alguns pacientes que influem no grau de detecção em exames de imagem e limitações técnicas desses métodos, variedade de apresentações clínicas da doença, e localização imprecisa, difusa ou furtiva das células carcinomatosas. Os novos designs de dispositivo de imagem podem ajudar a traduzir essa abordagem para outras cirurgias de câncer em que a avaliação de margem e a ressecção guiada por imagem são valiosas. O protocolo de detecção ideal baseia-se na combinação de diversos métodos de detecção do câncer oculto de mama, mas tal procedimento exige personalização do tratamento, implica em maiores custos e depende dos recursos disponíveis em cada unidade de atendimento em saúde. Avalia-se que a adoção clínica futura será baseada em combinações seguras e eficazes de dispositivos e agentes de contraste que são facilmente integrados ao fluxo de trabalho da sala de cirurgia, que atendam às necessidades do usuário e com menores custos.



REFERÊNCIAS

ABDELHAMID, M.; ABDELAZIZ, O.; AWAD, J. Axillary Dissection Per Se For Surgical Management Of Occult Breast Cancer: Is It Enough? Zagazig University Medical Journal, v. 0, n. 0, p. 0–0, 27 abr. 2022.

AHMED, M. et al. Surgical treatment of nonpalpable primary invasive and in situ breast cancer. Nature Reviews Clinical Oncology, v. 12, n. 11, p. 645–663, nov. 2015.

AIZAZ, Z. et al. Pix2Pix Generative adversarial Networks (GAN) for breast cancer detection. 2022 5th International Conference on Multimedia, Signal Processing and Communication Technologies (IMPACT). Anais... Em: 2022 5TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON MULTIMEDIA, SIGNAL PROCESSING AND COMMUNICATION TECHNOLOGIES (IMPACT). Aligarh, India: IEEE, 26 nov. 2022. Disponível em: <<https://ieeexplore.ieee.org/document/10029087/>>.

ALSHARIF, W. M. The utilization of artificial intelligence applications to improve breast cancer detection and prognosis. Saudi Medical Journal, v. 44, n. 2, p. 119–127, fev. 2023.

AVENDAÑO, D. et al. Artificial Intelligence in Breast Imaging: A Special Focus on Advances in Digital Mammography & Digital Breast Tomosynthesis. Current Medical Imaging Formerly Current Medical Imaging Reviews, v. 19, n. 8, p. e281122211291, jul. 2023.

BANSAL, G. J.; PURCHASE, D.; WRAY, M. Routine use of both mammography and MRI surveillance in patients with previous ‘mammogram occult’ breast cancer: experience from a tertiary centre. Postgraduate Medical Journal, v. 98, n. 1155, p. 18–23, 1 jan. 2022.

BAUGHAN, N.; DOUGLAS, L.; GIGER, M. L. Past, Present, and Future of Machine Learning and Artificial Intelligence for Breast Cancer Screening. Journal of Breast Imaging, v. 4, n. 5, p. 451–459, 10 out. 2022.

BREM, R. F. et al. Breast-Specific γ -Imaging for the Detection of Mammographically Occult Breast Cancer in Women at Increased Risk. Journal of Nuclear Medicine, v. 57, n. 5, p. 678–684, maio 2016.

COVINGTON, M. Estimate of the Number of Breast Cancers Undetected by Screening Mammography in Individuals with Dense Breast Tissue: Occult Breast Cancer. Archives of Breast Cancer, p. 512–514, 14 set. 2022.

DORN, P. L. et al. A prospective study of the utility of magnetic resonance imaging in determining candidacy for partial breast irradiation. International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics, Elmsford, v. 85, n. 3, p. 615–22, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4280848/>.

DUA, S. M, Gray RJ, Keshtgar M. Strategies for localisation of impalpable breast lesions. The Breast, [S. l.], v. 20, n. 3, p. 246–253, 2011.

ERNST, M. F. et al. Wire localization of nonpalpable breast lesions: out of date? The Breast, [S. l.], v. 11, n. 5, p. 408–413, 2002.

FAROUK, O. et al. Charcoal Localization for Surgical Resection of Non-Palpable Suspicious Breast Lesions. Chirurgia, Bucuresti, v. 117, n. 6, p. 671–680, 2022. Disponível em: <https://www.revistachirurgia.ro/pdfs/2022-6-671.pdf>.



GEGIOS, A. R.; PETERSON, M. S.; FOWLER, A. M. Breast Cancer Screening and Diagnosis. *PET Clinics*, v. 18, n. 4, p. 459–471, out. 2023.

GRADISHAR, W. J. et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, v. 20, n. 6, p. 691–722, jun. 2022.

HAO, S. et al. Cost-effectiveness of Prostate Cancer Screening Using Magnetic Resonance Imaging or Standard Biopsy Based on the STHLM3-MRI Study. *JAMA Oncology*, v. 9, n. 1, p. 88, 1 jan. 2023.

HOUSSAMI, N. et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *Journal of Clinical Oncology*, New York, v. 26, n. 19, p. 3248–3258, 2008.

HSIEH, S. J. K.; MORRIS, E. A. (EDS.). *Modern Breast Cancer Imaging*. Cham: Springer International Publishing, 2022.

HUANG, K.-Y. et al. Different Clinicopathological Characteristics and Prognostic Factors for Occult and Non-occult Breast Cancer: Analysis of the SEER Database. *Frontiers in Oncology*, v. 10, p. 1420, 19 ago. 2020.

JESUS, C. et al. Supplemental Screening for Breast Cancer. *Current Breast Cancer Reports*, v. 15, n. 2, p. 97–102, jun. 2023.

KASIVISVANATHAN, V. et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology*, v. 76, n. 3, p. 284–303, set. 2019.

KIENING, M.; LANGE, N. Enlarging the Scope of 5-Aminolevulinic Acid-Mediated Photodiagnosis towards Breast Cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 23, p. 14900, 28 nov. 2022.

KIM, H. J. et al. Mammographically occult breast cancers detected with AI-based diagnosis supporting software: clinical and histopathologic characteristics. *Insights into Imaging*, v. 13, n. 1, p. 57, dez. 2022.

LADNER, D. P. et al. Photodynamic diagnosis of breast tumours after oral application of aminolevulinic acid. *British Journal of Cancer*, London, v. 84, n. 1, p. 33–37, 2001.

LENTSCH, K.; DAUTERMAN, L. C.; FAN, B. Lymphoepithelial Carcinoma of the Breast Treated With Partial Mastectomy and Sentinel Lymph Node Biopsy. *Cureus*, 18 maio 2023.

LOEVEZIEN, A. A. et al. Clinical impact of molecular breast imaging as adjunct diagnostic modality in evaluation of indeterminate breast abnormalities and unresolved diagnostic concerns. *Nuclear Medicine Communications*, v. 44, n. 6, p. 417–426, jun. 2023.

LOOK HONG, N. et al. Results of a phase I, non-randomized study evaluating a Magnetic Occult Lesion Localization Instrument (MOLLI) for excision of non-palpable breast lesions. *Breast Cancer Research and Treatment*, Dordrecht, v. 179, n. 3, p. 671–676, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6997262/>.

MACEDO, F. I. B. et al. Optimal Surgical Management for Occult Breast Carcinoma: A Meta-analysis. *Annals of Surgical Oncology*, New York, v. 23, n. 6, p. 1838–1844, 2016.



- MONTAGNA E. et al. Immunohistochemically defined subtypes and outcome in occult breast carcinoma with axillary presentation. *Breast Cancer Research and Treatment*, Dordrecht, v. 129, p. 867-875, 2011.
- NICOLAE, A. et al. Evaluation of a Ferromagnetic Marker Technology for Intraoperative Localization of Nonpalpable Breast Lesions. *American Journal of Roentgenology*, v. 212, n. 4, p. 727–733, abr. 2019.
- NICOSIA, L. et al. History of Mammography: Analysis of Breast Imaging Diagnostic Achievements over the Last Century. *Healthcare*, v. 11, n. 11, p. 1596, 30 maio 2023.
- OFRI, A.; MOORE, K. Occult breast cancer: Where are we at? *The Breast*, [S. l.], v. 54, p. 211–215, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7599122/>.
- OTTOLINO-PERRY, K. et al. Intraoperative fluorescence imaging with aminolevulinic acid detects grossly occult breast cancer: a phase II randomized controlled trial. *Breast Cancer Research*, London, v. 23, n. 1, p. 72, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8276412/>.
- POULAKAKI, F. Occult Breast Cancer. Em: REZAI, M.; KOCDOR, M. A.; CANTURK, N. Z. (Eds.). *Breast Cancer Essentials*. Cham: Springer International Publishing, 2021. p. 667–674.
- RHODES, D. J. et al. JOURNAL CLUB: Molecular Breast Imaging at Reduced Radiation Dose for Supplemental Screening in Mammographically Dense Breasts. *American Journal of Roentgenology*, v. 204, n. 2, p. 241–251, fev. 2015.
- SMITH, K. A. et al. Molecular Breast Imaging in the Screening Setting. *Journal of Breast Imaging*, v. 5, n. 3, p. 240–247, 22 maio 2023.
- SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 71, n. 3, p. 209–249, maio 2021.
- WALKER, G. V. et al. Population-based analysis of occult primary breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Cancer*, v. 116, n. 17, p. 4000–4006, 1 set. 2010.
- WANG, S. et al. Benefits and harms of breast cancer screening: Cohort study of breast cancer mortality and overdiagnosis. *Cancer Medicine*, p. cam4.6373, 7 ago. 2023.
- WEAVER, D. L. et al. Effect of Occult Metastases on Survival in Node-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 364, n. 5, p. 412–421, 3 fev. 2011.
- YAMAUCHI, H. et al. High rate of occult cancer found in prophylactic mastectomy specimens despite thorough presurgical assessment with MRI and ultrasound: findings from the Hereditary Breast and Ovarian Cancer Registration 2016 in Japan. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 172, n. 3, p. 679–687, dez. 2018.
- ZHANG, M. et al. Imaging of breast cancer—beyond the basics. *Current Problems in Cancer*, v. 47, n. 2, p. 100967, abr. 2023.
- ZHANG, Y. et al. Radioactive seed localization versus wire-guided localization for nonpalpable breast cancer: a cost and operating room efficiency analysis. *Annals of Surgical Oncology*, New York, v. 24, n. 12, p. 3567–3573, 2017.