



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica de Oncologia Clínica**

ANA CAROLINA TEIXEIRA PIRES

**OS IMPACTOS DA REVISÃO DE PATOLOGIA EM PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA**

**Rio de Janeiro
2024**

ANA CAROLINA TEIXEIRA PIRES

**OS IMPACTOS DA REVISÃO DE PATOLOGIA EM PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Oncologia Clínica

Orientador: Prof. Dr. José Bines

Revisão: Prof^a Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB7/5952

P667i Pires, Ana Carolina Teixeira.

Os impactos da revisão de patologia em pacientes com diagnóstico de câncer de mama. / Ana Carolina Teixeira Pires. – Rio de Janeiro, 2024.

33 f.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) - Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica, Rio de Janeiro, 2024.

Orientador: Prof. Dr. José Bines.

Revisora: Profª Dra. Shirley Burburan.

1. Neoplasias da Mama/diagnóstico. 2. Neoplasias da Mama/epidemiologia.
3. Interpretação Estatística de Dados. 4. Tempo para o Tratamento. 5. Países em Desenvolvimento. I. Bines, José. (Orient.). II. Burburan, Shirley. (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.994 49 075

ANA CAROLINA TEIXEIRA PIRES

Os impactos da revisão de patologia em pacientes com diagnóstico de câncer de mama

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Oncologia Clínica

Aprovado em: 10 de abril de 2024.

Banca examinadora:

José Bines
Orientador

Priscilla Secioso Pentagna
Avaliadora

Rodrigo Moura
Avaliador

Rio de Janeiro
2024

RESUMO

PIRES, Ana Carolina Teixeira. **Os impactos da revisão de patologia em pacientes com diagnóstico de câncer de mama.** Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Oncologia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

A carga global de câncer deverá ser de 28,4 milhões de casos em 2040. Estima-se que os países em desenvolvimento serão responsáveis por $\frac{2}{3}$ dos casos de câncer diagnosticados no mundo até 2035. A mortalidade por câncer de mama é significativamente maior nos países em desenvolvimento. Logo, a otimização da capacidade de prevenção e de tratamento do câncer nos países em desenvolvimento é fundamental para o controle global do câncer. A agilidade e a acurácia do diagnóstico histopatológico são críticas ao cuidado de alta qualidade dos pacientes com câncer de mama, no entanto, a obtenção de uma revisão histopatológica com eficiência ainda constitui um desafio a esses países devido à escassez de recursos. A prática institucional do Instituto Nacional de Câncer exige a revisão do material histopatológico no laboratório central, um protocolo que preza pela segurança e qualidade do cuidado oferecido, mas que certamente contribui para prolongar o tempo até o início do tratamento. A literatura demonstra que o atraso no tempo para início de cirurgia, quimioterapia e radioterapia tem impactos negativos nos desfechos oncológicos. Estudos anteriores divergem quanto à necessidade de revisão rotineira de patologia em pacientes com câncer de mama. Neste estudo, foi realizada uma comparação entre os resultados histopatológicos de pacientes que se submeteram a biópsias mamárias em um laboratório externo e as revisões patológicas feitas no Instituto Nacional do Câncer. Descrevemos a taxa de discordância e estimamos a alteração na conduta terapêutica baseada nesses resultados. A análise minuciosa dos dados sugere uma taxa de discordância muito baixa e a possibilidade de dispensar a revisão histopatológica, o que pode reduzir o tempo até o início do tratamento na instituição e, por consequência, melhorar o prognóstico dos pacientes.

Palavras-chave: câncer de mama; revisão de patologia; discordância histopatológica; tempo para iniciar o tratamento; países em desenvolvimento.

ABSTRACT

PIRES, Ana Carolina Teixeira. **The results of pathology review in patients diagnosed with breast cancer.** Final Paper. (Medical Residency in Clinical Oncology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

The global burden of cancer is expected to be 28.4 million cases in 2040. It is estimated that developing countries will account for $\frac{2}{3}$ of the cancer cases detected in the world by 2035. Mortality from breast cancer is significantly higher in developing countries. Therefore, optimizing cancer prevention and treatment capacity in developing countries is essential for global cancer control. The agility and accuracy of histopathological diagnosis are critical to the high-quality care of patients with breast cancer, however, obtaining an efficient histopathological review remains a challenge in these countries due to the scarcity of resources. The institutional practice of the Brazilian National Cancer Institute requires a review of the histopathological material in the central laboratory, a protocol that values the safety and quality of the care offered, but which certainly contributes to prolonging the time until treatment begins. The literature demonstrates that delays in starting surgery, chemotherapy and radiotherapy have negative impacts on oncological outcomes. Previous studies disagree regarding the need for routine pathology review in patients with breast cancer. In this study, we performed a comparison between the histopathological results of patients who underwent breast biopsies in an external laboratory and pathological reviews carried out at the Brazilian National Cancer Institute. We described the discordance rate and estimated the change in therapeutic management based on these results. A thorough analysis of the data suggests a very low discordance rate and the possibility of waiving a histopathological review, which can reduce the time until treatment begins at the institution and, consequently, improve the patients' prognosis.

Keywords: breast cancer; pathology review; pathology discordance; time to treatment; income countries.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Participantes do estudo	4
Figura 2 – Discordância quanto ao índice Ki-67	12
Figura 3 – Discordância quanto ao receptor de estrogênio	13
Figura 4 – Discordância quanto ao receptor de progesterona	14

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Interpretação do Teste Kappa de Cohen	3
Tabela 2 – Interpretação do Teste de Correlação Intraclasse (ICC)	3
Tabela 3 – Elegibilidade	5
Tabela 4 – Dados clínicos	6
Tabela 5 – Tratamento no INCA	6
Tabela 6 – Laudo histopatológico externo e benignidade	7
Tabela 7 – Laudo histopatológico externo e malignidade	8
Tabela 8 – Laudo histopatológico externo e grau de diferenciação	8
Tabela 9 – Laudo histopatológico do INCA	10
Tabela 10 – Laudo histopatológico do INCA e grau de diferenciação	11

LISTA DE ABREVIATURAS

INCA	Instituto Nacional de Câncer
HCIII	Hospital do Câncer - Unidade III
ICC	Teste de Correlação Intraclasse
Ki 67	Índice de proliferação celular Ki-67
HER2	Human Epidermal growth factor receptor

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	METODOLOGIA.....	2
3	RESULTADOS	4
3.1	<i>ELEGIBILIDADE.....</i>	<i>4</i>
3.2	<i>DADOS CLÍNICOS</i>	<i>5</i>
3.3	<i>TRATAMENTO OFERECIDO PELO INCA.....</i>	<i>5</i>
3.4	<i>LAUDO HISTOPATOLÓGICO EXTERNO</i>	<i>7</i>
3.5	<i>LAUDO HISTOPATOLÓGICO APÓS A REVISÃO NO INCA</i>	<i>9</i>
4	DISCUSSÃO.....	15
5	CONCLUSÃO	18
	REFERÊNCIAS.....	19
	Apêndice.....	20

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que os países em desenvolvimento serão responsáveis por $\frac{2}{3}$ dos casos de câncer diagnosticados no mundo até 2035¹. A mortalidade por câncer de mama é significativamente maior nos países em desenvolvimento em comparação aos países desenvolvidos (15 vs 12.8 por 100.000)². As taxas de mortalidade-incidência de câncer de mama são significativamente piores em países de renda média e baixa³. Logo, a otimização da capacidade de prevenção e de tratamento do câncer nos países em desenvolvimento é fundamental para o controle global do câncer⁴.

A agilidade e a acurácia do diagnóstico histopatológico são críticas ao cuidado de alta qualidade dos pacientes com câncer de mama, no entanto, a obtenção de uma revisão histopatológica com eficiência ainda constitui um desafio a esses países devido à escassez de recursos⁵.

A prática institucional do Instituto Nacional do Câncer (INCA) exige a revisão do material histopatológico no laboratório central, um protocolo que preza pela segurança e qualidade do cuidado oferecido, mas que certamente contribui para prolongar o tempo para o início do tratamento, cuja média é de 127 dias no INCA⁶. A redução do tempo para iniciar o tratamento melhora os resultados de pacientes com câncer de mama⁷.

O tempo para cirurgia, quimioterapia e radioterapia têm impactos nos desfechos⁸. Estudos anteriores divergem quanto a necessidade de revisão rotineira de patologia em pacientes com câncer de mama, enquanto outros tentam selecionar com mais acurácia os pacientes que se beneficiariam⁹.

Neste estudo, foi realizada uma comparação entre os resultados histopatológicos de pacientes que se submeteram a biópsias mamárias em um laboratório externo e as revisões patológicas feitas no INCA. Descrevemos a taxa de discordância e estimamos a alteração na conduta terapêutica baseada nesses resultados.

2 METODOLOGIA

Foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo a partir da análise de prontuários de pacientes diagnosticados com câncer de mama, matriculados no INCA no ano de 2021. O sistema eletrônico de prontuário médico (intranet) e os prontuários médicos físicos foram acessados para extração de dados sócio-demográficos, anatomopatológicos, laboratoriais e clínicos.

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos matriculados no INCA durante o ano de 2021, submetidos à biópsia mamária em laboratório externo. Foram excluídos, os pacientes com diagnóstico histopatológico estabelecido por serviço externo ao INCA, cujo material biológico encontrava-se indisponível, ou tecnicamente inviável, para a realização de revisão de patologia no INCA.

No caso de serem obtidas mais de uma amostra histopatológica de um mesmo paciente (por exemplo: paciente possuir doença multifocal, multicêntrica ou bilateral) cada amostra foi registrada e revisada de maneira independente.

O presente estudo foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA, sob o parecer CAAE nº 64279722.6.0000.5274.

Na análise estatística para analisar a concordância entre os diagnósticos realizados pelo INCA e laboratórios externos, foi realizado o Teste Kappa de Cohen (tabela 1) quando as variáveis foram categóricas. As variáveis numéricas foram descritas como média e desvio-padrão e as variáveis categóricas foram descritas como frequência absoluta e relativa.

No caso de serem obtidas mais de uma amostra histopatológica de um mesmo paciente (por exemplo: paciente possuir doença multifocal, multicêntrica ou bilateral) cada amostra foi registrada e revisada de maneira independente.

O presente estudo foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA, sob o parecer CAAE nº 64279722.6.0000.5274.

Na análise estatística para analisar a concordância entre os diagnósticos realizados pelo INCA e laboratórios externos, foi realizado o Teste Kappa de Cohen (tabela 1) quando as variáveis foram categóricas. As variáveis numéricas foram descritas como média e desvio-padrão (DP) e as variáveis categóricas foram descritas como frequência absoluta e relativa.

Tabela 1 — Interpretação do Teste Kappa de Cohen

Valor de Kappa	Nível de Concordância	% de Dados Confiáveis
0-0,20	nenhum	0-4%
0,21-0,39	mínimo	5-15%
0,40-0,59	fraco	16-35%
0,60-0,79	moderado	36-63%
0,80-0,90	forte	64-81%
Acima de 0,90	quase perfeito	82-100%

Fonte: McHugh, M. L. 2012.

Nos casos em que as variáveis foram numéricas, foi realizado o Teste de Correlação Intraclasse (ICC) com o modelo *two-way* (tabela 2). Esses testes avaliam tanto a concordância como a confiabilidade interobservadores.

Tabela 2 — Interpretação do Teste de Correlação Intraclasse (ICC) com o modelo *two-way*

ICC < 0,50	Confiabilidade pobre
ICC entre 0,50 e 0,75	Confiabilidade moderada
ICC entre 0,75 e 0,90	Confiabilidade boa
ICC > 0,90	Confiabilidade excelente

Fonte: Koo & Li, 2016.

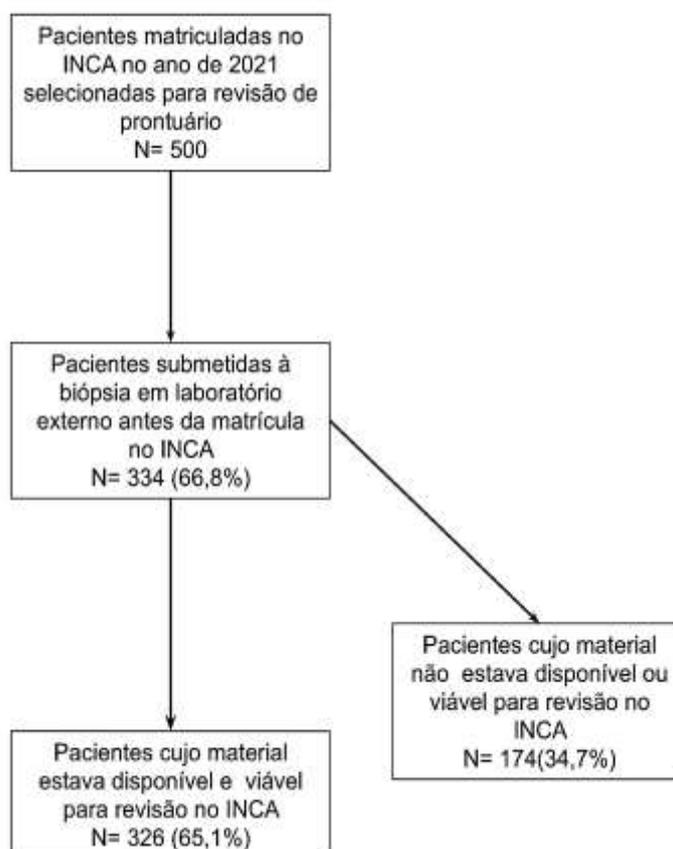
Os dados que foram analisados no estudo encontram-se detalhados no Apêndice A.

3 RESULTADOS

3.1 ELEGIBILIDADE

De uma amostra de conveniência de 1726 pacientes admitidos no INCA – Hospital do Câncer III (HCIII), durante o período de 01/01/2021 a 31/12/2021, foram aleatoriamente selecionados 500 pacientes para revisão de prontuário das quais apenas 326 (65,2%) das pacientes foram consideradas elegíveis por terem sido submetidas à biópsia mamária em laboratório externo e cujo material biológico estava disponível e tecnicamente viável para análise no laboratório de patologia do INCA (Figura. 1).

Figura 1 — Participantes do estudo



A maioria das pacientes (334 - 66.8%) apresentava biópsia realizada no laboratório externo ao INCA enquanto 166 (33,2%) pacientes admitidas no INCA ainda não a haviam realizado.

O material da biópsia externa estava disponível para análise do INCA na maioria das vezes 326 (65,2), embora 174 (34,8%) pacientes não tivessem o material da biópsia externa disponível para análise no INCA (Tabela 3)

Tabela 3 — Elegibilidade

Elegibilidade	total	
Biópsia realizada fora do INCA	Não	166 (33.1)
	Sim	334 (66.7)
	(Missing) 1	(0.2)
Material da Biópsia externa disponível para análise do INCA	Não	174 (34.7)
	Sim	326 (65.1)
	(Missing) 1	(0.2)
Material da Biópsia externa encontra-se viável para a revisão de lâmina pelo INCA	Não	171 (34.1)
	Sim	329 (65.7)
	(Missing) 1	(0.2)
Elegibilidade	Não	174 (34.7)
	Sim	326 (65.1)
	(Missing) 1	(0.2)

3.2 DADOS CLÍNICOS

O perfil da maioria das pacientes foi de mulheres (98%) que se autodeclararam pardas (41,4%). A amostra também era composta de pacientes brancas 112 (36,8%) e pretas 49 (16,1%). A média de idade das pacientes dessa amostra foi de 57 anos com desvio padrão de 12,6.

A maioria das pacientes foi admitida no INCA com estadiamento II (87- 28,5%) e III (112 - 36,7%). É válido ressaltar que 24 pacientes (7,9%) já tinham doença metastática no momento da admissão no INCA (tabela 4).

3.3 TRATAMENTO OFERECIDO PELO INCA

276 pacientes (89%) iniciaram o tratamento no INCA. O tempo médio transcorrido entre a primeira consulta na instituição e o início do tratamento foi de 81,9 dias (DP 56,1) e a principal modalidade do primeiro tratamento instituído pelo INCA foi a quimioterapia em 49,5% dos casos (tabela 5).

Tabela 4 – Dados clínicos

Dados Clínicos		total
Sexo	Masculino	5 (1.5)
	Feminino	307 (94.2)
	(Missing)	14 (4.3)
Cor/raça	Branca	112 (34.4)
	Preta	49 (15.0)
	Parda	123 (37.7)
	Amarela/Asiática	0 (0.0)
	Indígena	0 (0.0)
	Não relatado	17 (5.2)
	(Missing)	25 (7.7)
Idade	Mean (SD)	57.0 (12.7)
Estadiamento	I	29 (8.9)
	II	84 (25.8)
	III	112 (34.4)
	IV	24 (7.4)
	Não relatado	53 (16.3)
	(Missing)	24 (7.4)

Tabela 5 – Tratamento no INCA

Conduta no INCA	O paciente iniciou o tratamento no INCA	273 (83.7)
	O paciente foi mantido com o tratamento externo iniciado previamente (sem a avaliação no INCA)	16 (4.9)
	O paciente seguiu apenas sob controle no INCA (o tratamento externo prévio já havia sido finalizado)	12 (3.7)
	O paciente foi submetido à modificação do tratamento externo prévio após a avaliação no INCA	6 (1.8)
	(Missing)	19 (5.8)
Modalidade do primeiro tratamento oferecido pelo INCA	Quimioterapia	139 (42.6)
	Hormonioterapia	32 (9.8)
	Cirurgia	102 (31.3)
	Radioterapia	3 (0.9)
	Cuidados paliativos exclusivos	2 (0.6)
	(Missing)	48 (14.7)
Tempo entre a 1ª consulta e o início do tratamento no INCA	Mean (SD)	81.9 (56.4)
Tempo entre a 1ª consulta e o Laudo de revisão histopatológica no INCA	Mean (SD)	23.5 (22.8)
Tempo entre o Laudo e a solicitação de revisão histopatológica no INCA	Mean (SD)	38.0 (96.0)

3.4 LAUDO HISTOPATOLÓGICO EXTERNO

Na amostra analisada 277 pacientes (80,5%) receberam o diagnóstico de malignidade no laboratório externo e 28 (9,1%) das pacientes receberam o diagnóstico de benignidade. Dentre as pacientes que receberam o diagnóstico de benignidade no laboratório externo, os diagnósticos mais comuns foram fibroadenoma, hiperplasia ductal usual, papilomas intraductais, entre outros (tabela 6).

Tabela 6 – Laudo histopatológico externo e benignidade

Diagnóstico histológico: Externo	Benigno	28 (8.6)
	Maligno	277 (85.0)
	(Missing)	21 (6.4)
Detalhamento Benigno: Externo	Fibroadenoma	3 (0.9)
	Adenoma	0 (0.0)
	Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa	0 (0.0)
	Adenose esclerosante	0 (0.0)
	Alteração papilar apócrina	0 (0.0)
	Hiperplasia leve do tipo usual	0 (0.0)
	Hiperplasia ductal usual	2 (0.6)
	Papilomas intraductais	4 (1.2)
	Outros	17 (5.2)
	(Missing)	300 (92.0)

Dentre as pacientes que receberam o diagnóstico de malignidade o diagnóstico mais comum foi carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo e carcinoma ductal *in situ* (tabela 7).

Quanto ao grau de diferenciação tumoral no laboratório externo, o achado mais frequente foi o grau II e III. A expressão do HER2 não foi avaliada em 81 pacientes (24,8%), mas dentre as pacientes que tiveram essa avaliação, o achado mais frequente era do HER2 negativo 0 ou 1+. 20 pacientes apresentaram HER2 2+ (10,2%) e o FISH foi amplificado em 2 dessas pacientes. A média do KI-67 foi de 32 (DP 27,4). O percentual médio da expressão do receptor de estrogênio foi de 66,6 (39,6%). O percentual médio do receptor de progesterona foi de 48,1 (40,5%) (tabela 8).

Tabela 7 – Laudo histopatológico externo e malignidade

Detalhamento Maligno: Externo	Carcinoma ductal invasivo	206 (63.2)
	Carcinoma lobular invasivo	24 (7.4)
	Carcinoma ductal/ lobular invasivo	2 (0.6)
	Carcinoma mucinoso	2 (0.6)
	Carcinoma tubular	4 (1.2)
	Carcinoma medular	0 (0.0)
	Carcinoma papilar	0 (0.0)
	Carcinoma micropapilar invasivo	5 (1.5)
	Carcinoma metaplásico	1 (0.3)
	Carcinoma adenoide cístico	0 (0.0)
	Carcinoma secretor	0 (0.0)
	Carcinoma apócrino	1 (0.3)
	Sarcoma de mama	0 (0.0)
	Tumor filóide	4 (1.2)
	Carcinoma ductal in situ	20 (6.1)
	Carcinoma lobular in situ	1 (0.3)
	Outros	4 (1.2)
	(Missing)	52 (16.0)

Tabela 8 – Laudo histopatológico externo e grau de diferenciação

Grau de diferenciação: Externo	Grau I	29 (8.9)
	Grau II	154 (47.2)
	Grau III	64 (19.6)
	Grau x	23 (7.1)
	(Missing)	56 (17.2)
Expressão do receptor HER2: Externo	0	59 (18.1)
	1+	19 (5.8)
	2+	20 (6.1)
	3+	15 (4.6)
	Não avaliado	81 (24.8)
(Missing)	132 (40.5)	
Resultado do SISH ou FISH: Externo	Com amplificação	2 (0.6)
	Sem amplificação	1 (0.3)
	(Missing)	323 (99.1)
Biomarcador KI67: Externo	Mean (SD)	32.0 (27.4)
	Percentual do receptor de estrogênio: Externo	Mean (SD)
Percentual do receptor de progesterona: Externo	Mean (SD)	48.1 (40.5)

3.5 LAUDO HISTOPATOLÓGICO APÓS A REVISÃO NO INCA

Dos 326 pacientes, 301 apresentaram dados sobre o diagnóstico de malignidade/benignidade da neoplasia tanto no laboratório externo quanto do INCA. No diagnóstico de neoplasia maligna foram avaliadas amostras de 273 pacientes, com discordância apenas de 0,4% (apenas um paciente). Esse paciente apresentou um diagnóstico inicial (laboratório externo) de neoplasia maligna e no INCA o diagnóstico foi alterado para neoplasia benigna.

No diagnóstico de neoplasia benigna foram avaliadas amostras de 28 pacientes, com discordância de 21,4% (6 pacientes). Estes apresentaram um diagnóstico inicial (laboratório externo) de neoplasia benigna e no INCA o diagnóstico foi alterado para neoplasia maligna.

Nos 326 casos analisados, 289 apresentaram informações sobre o tipo histológico do câncer (neoplasia maligna/neoplasia benigna), tanto do laboratório externo quanto do INCA. 40 pacientes apresentaram discordância referente ao tipo histológico, sendo:

- Pacientes com diagnóstico prévio de carcinoma ductal invasivo (n=14) tiveram o tipo histológico alterado pelo diagnóstico no INCA para carcinoma lobular invasivo (n=5), carcinoma ductal/lobular invasivo (n=2), carcinoma micropilar invasivo (n=3), carcinoma metaplásico (n=1), carcinoma apócrino (n=1) e carcinoma ductal *in situ* (n=2);
- Pacientes com diagnóstico prévio de carcinoma lobular invasivo (n=15) tiveram o tipo histológico alterado pelo diagnóstico no INCA para carcinoma ductal invasivo (n=14) e outros (n=1);
- Pacientes com diagnóstico prévio de carcinoma ductal/lobular invasivo (n=2), carcinoma mucinoso (n=1), carcinoma tubular (n=2), carcinoma micropilar invasivo (n=2), carcinoma apócrino (n=1) tiveram o tipo histológico alterado pelo diagnóstico no INCA para carcinoma ductal invasivo (n=8);
- Pacientes com diagnóstico "outros" (n=3) tiveram o tipo histológico alterado pelo diagnóstico no INCA para carcinoma ductal *in situ* (n=2) e carcinoma lobular invasivo (n=1) (tabela 9).

Tabela 9 – Laudo histopatológico do INCA

Laudo histopatológico - INCA		total	
Diagnóstico histológico: INCA	Benigno	23 (7.1)	
	Maligno	286 (87.7)	
	(Missing)	17 (5.2)	
Detalhamento Benigno: INCA	Fibroadenoma	2 (0.6)	
	Adenoma	0 (0.0)	
	Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa	0 (0.0)	
	Adenose esclerosante	1 (0.3)	
	Alteração papilar apócrina	0 (0.0)	
	Hiperplasia leve do tipo usual	0 (0.0)	
	Hiperplasia ductual usual	2 (0.6)	
	Papilomas intraductais	3 (0.9)	
	Outros	15 (4.6)	
	(Missing)	303 (92.9)	
	Detalhamento Maligno: INCA	Carcinoma ductal invasivo	217 (66.6)
		Carcinoma lobular invasivo	18 (5.5)
		Carcinoma ductal/ lobular invasivo	2 (0.6)
Carcinoma mucinoso		1 (0.3)	
Carcinoma tubular		2 (0.6)	
Carcinoma medular		0 (0.0)	
Carcinoma papilar		1 (0.3)	
Carcinoma micropapilar invasivo		6 (1.8)	
Carcinoma metaplásico		2 (0.6)	
Carcinoma adenoide cístico		0 (0.0)	
Carcinoma secretor		0 (0.0)	
Carcinoma apócrino		1 (0.3)	
Sarcoma de mama		0 (0.0)	
Tumor filoide		4 (1.2)	
Carcinoma ductal in situ		26 (8.0)	
Carcinoma lobular in situ		1 (0.3)	
Outros		3 (0.9)	
(Missing)	42 (12.9)		

Dos 326 pacientes elegíveis no estudo, 261 apresentaram dados sobre o grau histopatológico de câncer de mama, tanto do laboratório externo quanto do INCA. Destes, 62 (23,7%) apresentaram discordância no diagnóstico do INCA, sendo:

- Pacientes com diagnóstico Grau I (laboratório externo) (n=17) tiveram o grau histológico alterado pelo diagnóstico no INCA para Grau II;

- Pacientes com diagnóstico Grau II (laboratório externo) (n=24) tiveram o grau histológico alterado pelo diagnóstico no INCA para Grau I (n=4), para Grau III (n=17) e Grau x (n=3);
- Pacientes com diagnóstico Grau III (laboratório externo) (n=21) tiveram o grau histológico alterado pelo diagnóstico no INCA para Grau II;
- Pacientes com diagnóstico Grau X (laboratório externo) (n=17) tiveram o grau histológico alterado pelo diagnóstico no INCA para Grau II (n=14) e para Grau III (n=3).

Dentre os pacientes estudados, 103 apresentaram informações sobre o índice de proliferação pelo marcador Ki-67 tanto do laboratório externo quanto do INCA (tabela 10).

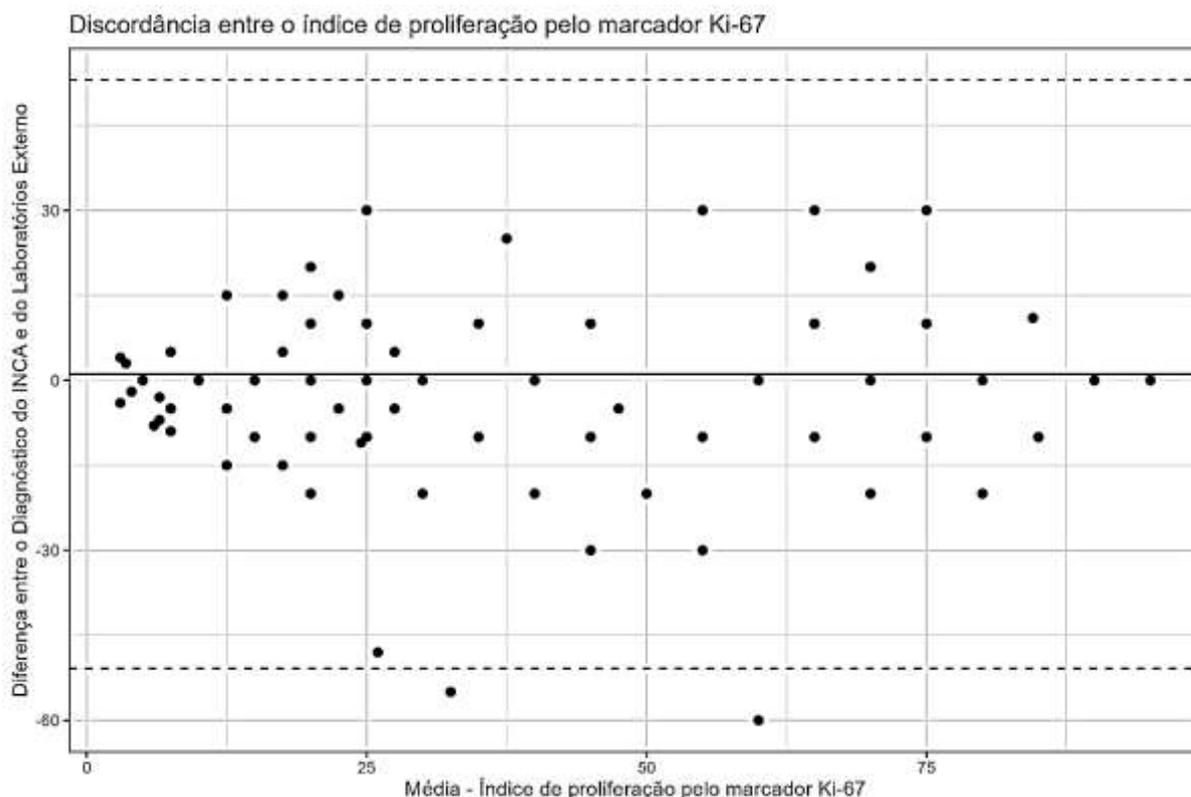
Tabela 10 – Laudo histopatológico do INCA e grau de diferenciação

Grau de diferenciação: INCA	Grau I	16 (4.9)
	Grau II	192 (58.9)
	Grau III	61 (18.7)
	Grau x	10 (3.1)
	(Missing)	47 (14.4)
Expressão do receptor HER2: INCA	0	155 (47.5)
	1+	47 (14.4)
	2+	14 (4.3)
	3+	39 (12.0)
	Não avaliado (Missing)	35 (10.7) 36 (11.0)
Resultado do SISH ou FISH: INCA	Com amplificação	11 (3.4)
	Sem amplificação	8 (2.5)
	(Missing)	307 (94.2)
Biomarcador KI67: INCA	Mean (SD)	39.5 (28.4)
Percentual do receptor de estrogênio: INCA	Mean (SD)	65.9 (41.9)
Percentual do receptor de progesterona: INCA	Mean (SD)	40.9 (39.9)

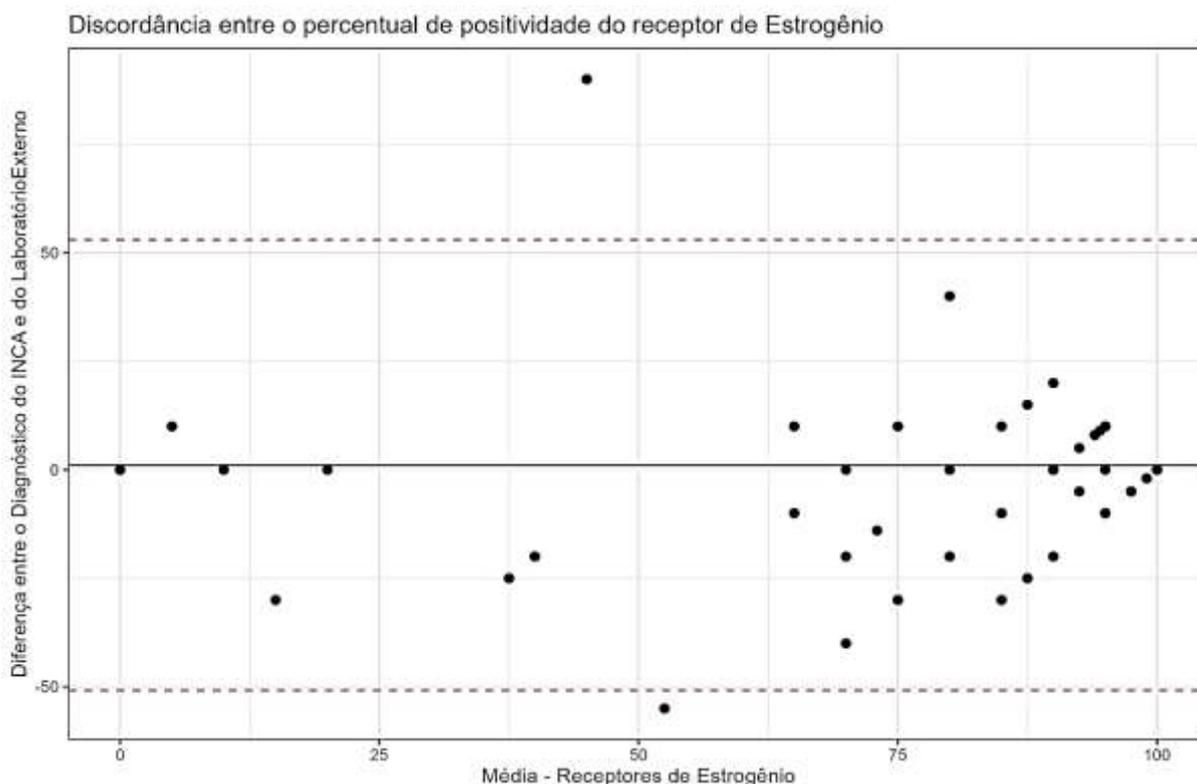
O coeficiente de correlação intraclasse foi calculado para avaliar a concordância entre o índice de proliferação pelo marcador Ki-67 aferido no laboratório

externo e na revisão histopatológica do INCA (n=103). O teste indicou uma confiabilidade/concordância boa entre o diagnóstico obtido pelo laboratório externo e pelo INCA (ICC = 0,835; IC95% = 0,766-0,885; $p < 0,001$) (Figura 2).

Figura 2 — Discordância quanto ao índice Ki-67



Dos 326 pacientes elegíveis no estudo, 111 pacientes apresentaram informações sobre o percentual de positividade do marcador de estrogênio tanto do laboratório externo quanto do INCA. O coeficiente de correlação intraclasse foi calculado para avaliar a concordância entre o percentual de positividade dos marcadores hormonais (receptores de estrogênio) aferido no laboratório externo e na revisão histopatológica do INCA. O teste indicou uma confiabilidade/concordância excelente entre a aferição obtida pelo laboratório externo e pelo INCA (ICC = 0,929; IC95% = 0,899-0,951; $p < 0,001$) (figura 3).

Figura 3 — Discordância quanto ao receptor de estrogênio

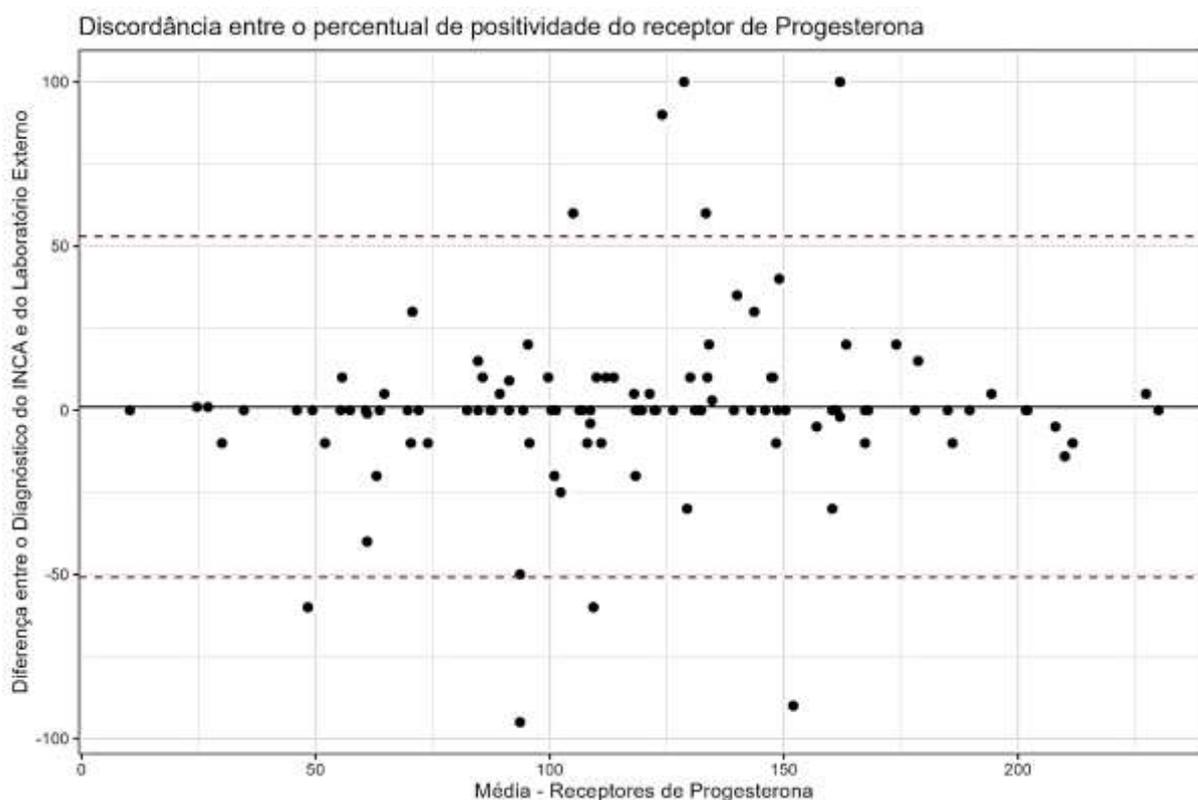
Dos 326 pacientes elegíveis no estudo, 110 pacientes apresentaram informações sobre o percentual de positividade do marcador de progesterona tanto do laboratório externo quanto do INCA. O coeficiente de correlação intraclassa foi calculado para avaliar a concordância entre o percentual de positividade dos marcadores hormonais (receptores de progesterona) aferido no laboratório externo e na revisão histopatológica do INCA. O teste indicou uma confiabilidade/concordância boa entre a aferição obtida pelo laboratório externo e pelo INCA (ICC = 0,787; IC95% = 0,703-0,849; $p < 0,001$) (figura 4).

Dos 326 pacientes elegíveis no estudo, 184 pacientes apresentaram dados sobre a expressão do receptor HER2 tanto do laboratório externo quanto do INCA. Destes, 38 apresentaram discordância no diagnóstico do INCA, sendo:

- Pacientes com expressão do receptor HER2 igual a “0” (laboratório externo) (n=10) tiveram o resultado alterado pelo diagnóstico no INCA para “1+” (n=8) e “Não avaliado” (n=2);

- Pacientes com expressão do receptor HER2 igual a “1+” (laboratório externo) (n=9) tiveram o resultado alterado pelo diagnóstico no INCA para “0” (n=6), para “1+” (n=1) e “Não avaliado” (n=2);
- Pacientes com expressão do receptor HER2 igual a “2+” (laboratório externo) (n=14) tiveram o resultado alterado pelo diagnóstico no INCA para “0” (n=6), para “1+” (n=5), para “3+” (n=2) e “Não avaliado” (n=1);
- Pacientes com expressão do receptor HER2 igual a “3+” (laboratório externo) (n=5) tiveram o resultado alterado pelo diagnóstico no INCA para “1+” (n=2), para “2+” (n=1) e “Não avaliado” (n=2);
- Pacientes com expressão do receptor HER2 igual a “Não avaliado” (laboratório externo) (n=64) tiveram o resultado alterado pelo diagnóstico no INCA para “0” (n=42), para “1+” (n=9), para “2+” (n=2) e “para”3+” (n=11).

Figura 4 — Discordância quanto ao receptor de progesterona



4 DISCUSSÃO

No que precede a matrícula de uma paciente para avaliação oncológica no Instituto Nacional do Câncer registra-se uma histórica morosidade transcorrida entre o início da queixa clínica e a disponibilidade de atendimento no Sistema de Regulação do Sistema Único de Saúde.

A prática institucional do INCA exige a revisão do material histopatológico no laboratório central, um protocolo que preza pela segurança e qualidade do cuidado oferecido, mas que certamente contribui para prolongar o tempo até o início do tratamento.

Entende-se como necessário ressaltar, no entanto, que uma vez matriculada no INCA, ainda é muito longo o tempo de demora entre a primeira consulta na instituição e o início tratamento de fato, conforme verificado neste trabalho com mediana de 81,9 dias. Este prazo por si só já desrespeita a Lei dos 60 dias para o início do tratamento Oncológico instituída na Legislação Brasileira em 2013.

A literatura demonstra que o atraso no tempo para início de cirurgia, quimioterapia e radioterapia tem impactos negativos nos desfechos oncológicos.

Elucida-se que este estudo coletou os dados do INCA referentes ao ano de 2021, no qual ocorreu a pandemia de COVID-19, quando a rotina da instituição esteve prejudicada. Apesar deste fato, o tempo para o início do tratamento identificado neste trabalho foi compatível com o previamente realizado na mesma instituição, conforme demonstrado por Medeiros *et al.*

Estudos anteriores divergem quanto à necessidade de revisão rotineira de patologia em pacientes com câncer de mama. Neste estudo, foi realizada uma comparação entre os resultados histopatológicos de pacientes que se submeteram a biópsias mamárias em um laboratório externo e as revisões patológicas feitas no INCA. Descrevemos a taxa de discordância e estimamos a alteração na conduta terapêutica baseada nesses resultados.

Foi observado que um percentual importante de pacientes admitidas no INCA (33,2%) ainda não tinham sido submetidas à biópsia ao serem matriculadas no INCA, o que pode demonstrar uma dificuldade de acesso das pacientes atendidas pelo sistema público de saúde à propedêutica diagnóstica. É necessário lembrar, porém,

que o INCA é um dos locais de referência da rede pública para a realização de biópsia mamária de lesões impalpáveis.

A ausência da biópsia em laboratório externo verificada em muitas das pacientes admitidas no INCA foi um fator limitante deste trabalho de verificação da discordância de patologia, mas isso retrata as dificuldades de acesso ao serviço de saúde que constituem uma realidade em um país em desenvolvimento como o Brasil.

Aproximadamente apenas um terço das pacientes que lograram realizar à biópsia mamária em laboratório externo, apresentaram estudo de imuno-histoquímica em laboratório externo, o que, por sua vez, também constitui um fator limitante à comparação dos resultados de receptores de estrogênio, progesterona Ki-67 e HER2.

Apesar de todas estas ponderações, os resultados detalhados do estudo são claros ao demonstrar uma baixa taxa de discordância quanto ao diagnóstico de histopatológico de malignidade após a revisão no INCA, que foi de apenas 0,4%. Um maior percentual de discordância (aproximadamente 20%) entre o diagnóstico histopatológico externo de doença benigna, que foi modificado para um diagnóstico de malignidade após a revisão, foi compatível com os resultados de estudo semelhante realizado no Mount Sinai Medical Center conforme demonstrado por Romanoff *et al.* O fato dessas pacientes com diagnóstico de afecção benigna ainda assim terem sido encaminhadas para avaliação no INCA, também pode configurar um viés em potencial de suspeita clínica de malignidade.

Com relação ao estudo imuno-histoquímico, os testes estatísticos evidenciaram uma confiabilidade/concordância excelente entre a aferição obtida pelo laboratório externo e pelo INCA quanto ao receptor de estrogênio e uma confiabilidade/concordância boa das revisões do receptor de progesterona e Ki-67. Os resultados de discordância do HER2 só foram clinicamente significativos em apenas 5 pacientes.

O fato da maioria das pacientes (36%), ter sido admitida no INCA em um contexto de doença localmente avançada, com estadiamento III, aponta a necessidade de viabilizar o início precoce do tratamento, dado que se trata de uma doença tempo-sensível. A quimioterapia foi a modalidade de tratamento adotada em 49,5% das pacientes, o que é condizente com o fato da maioria das pacientes ter sido admitida com doença em estágio III.

É notório o atraso promovido pela solicitação rotineira e aguardo do resultado da revisão de patologia em pacientes com câncer de mama no INCA demonstrados neste trabalho e é inquestionável a necessidade de início precoce do tratamento, que exerce impacto favorável no desfecho clínico das pacientes.

Considerando a ínfima discordância clinicamente significativa, que alteraria a conduta de tratamento das pacientes com câncer de mama, demonstrada neste estudo, levanta-se a hipótese de que as pacientes poderiam iniciar o tratamento no INCA de forma segura, antes do resultado da revisão de lâmina, a fim de abreviar o tempo para o início do tratamento e otimizar os desfechos oncológicos, com impacto positivo no prognóstico dessas pacientes.

Nossos achados sugerem que a revisão histopatológica, poderia inclusive ser omitida, ou melhor selecionada, diante do cenário de limitação de recursos no país.

5 CONCLUSÃO

Neste estudo comparamos os resultados histopatológicos de pacientes submetidas a biópsias mamárias inicialmente em um laboratório externo, com as revisões patológicas feitas no INCA. O percentual de discordância encontrado foi muito baixo, não justificando a mudança de conduta, na vasta maioria dos casos.

A análise minuciosa dos nossos dados sugere que a dispensa da revisão histopatológica possa reduzir o tempo até o início do tratamento na instituição e, por consequência, melhorar o prognóstico dos pacientes.

Devido às limitações intrínsecas de um estudo retrospectivo, sugere-se que novos estudos prospectivos sejam realizados a fim de que se mensure com mais precisão os impactos clínicos das eventuais discrepâncias entre os diagnósticos histopatológicos.

REFERÊNCIAS

BLEICHER, R. J. *et al.* Time to Surgery and Breast Cancer Survival in the United States. **JAMA Oncology**, Chicago, IL, v. 2, n. 3, p. 330-9, 2016.

DESANTIS, C. E. *et al.* **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, Philadelphia, PA, v. 24, n 10, p. 1495–1506, 2015.

KOO, T. K.; LI, M. Y. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. **Journal of chiropractic medicine**, US, v. 15, n. 2, 155-163, 2016.

MARTEI, Y. M. *et al.* “Breast Cancer in Low- and Middle-Income Countries: Why We Need Pathology Capability to Solve This Challenge”. **Clinics in Laboratory Medicine**, US, Philadelphia, v. 38, n. 1. p. 161-73, 2018.

McHUGH, M. L. Interrater reliability: the kappa statistic. **Biochem Med**, Zagreb, Croatia, v. 22, n. 3, p. 276-82, 2012.

MEDEIROS, G. C., THULER L. C. S.; BERGMANN, A. “Determinants of Delay from Cancer Diagnosis to Treatment Initiation in a Cohort of Brazilian Women with Breast Cancer”. **Health & Social Care in the Community**, Brasília, DF, v. 29, n. 6, p. 1769–78, 2021.

ROMANOFF, A. M. *et al.* Breast Pathology Review: Does It Make a Difference? **Annals of Surgical Oncology**, New York, NY, v. 21, n. 11, p. 3504–8, 2014.

SITTENFELD, S. M. C. *et al.* Reducing Time to Treatment and Patient Costs with Breast Cancer: The Impact of Patient Visits. **The Breast Journal**, v. 27, n. 3, p. 237–41, 2021.

SUNG, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA Cancer J Clin**, New York, NY, v. 71, n. 3, p. 209–49, 2021.

TEFFERI, A. *et al.* In Support of a Patient-Driven Initiative and Petition to Lower the High Price of Cancer Drugs. **Mayo Clinic proceedings**, Rochester, MN, v.90, n. 8, p. 996–1000, 2015.

APÊNDICE

APÊNDICE A — Dados Analisados no Estudo

Data de nascimento da paciente

Sexo da paciente

Feminino

Masculino

Raça/etnia

Diagnóstico histológico inicial

Maligno

Carcinoma ductal invasivo

Carcinoma lobular invasivo

Carcinoma ductal / lobular invasivo

Carcinoma Mucinoso

Carcinoma Tubular

Carcinoma Medular

Carcinoma Papilar

Carcinoma micropapilar invasivo

Carcinoma metaplásico

Carcinoma adenoide cístico

Carcinoma secretor

Carcinoma apócrino

Sarcoma de mama

Tumor filóide

Carcinoma ductal *in situ*

Carcinoma lobular *in situ*

Outros

Benigno

Fibroadenoma

Adenoma

Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa

Adenose esclerosante

Alteração papilar apócrina

Hiperplasia leve do tipo usual

Hiperplasia ductal usual

Papilomas intraductais

Data do diagnóstico histológico inicial

Grau tumoral em amostra inicial

I

II

III

Percentual de Ki-67 em amostra inicial

Percentual do Receptor de estrogênio em amostra inicial

Percentual do Receptor de progesterona em amostra inicial

Receptor HER2 em amostra inicial

1+

2+

3+

SISH / FISH em amostra inicial

Com amplificação

Sem amplificação

Diagnóstico histológico após revisão no INCA

Grau tumoral após revisão no INCA

I (bem diferenciado)

II (moderadamente diferenciado)

III (pouco diferenciado)

Percentual do KI-67 após revisão no INCA

Percentual do Receptor de estrogênio após revisão no INCA

Percentual do Receptor de progesterona após revisão no INCA

Receptor HER2 após revisão no INCA

1+

2+

3+

SISH / FISH após revisão no INCA

Com amplificação

Sem amplificação

Estadiamento clínico da paciente na consulta de triagem no INCA

I

II

III

IV

Data da primeira consulta médica

Data da solicitação da revisão de lâmina no INCA

Data do resultado da revisão de lâmina no INCA

Data do início do primeiro tratamento oferecido pelo INCA

Modalidade do primeiro tratamento oferecido pelo INCA

Quimioterapia

Hormonioterapia

Cirurgia

Radioterapia

Cuidados paliativos exclusivos