



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ALINE VALADÃO BRITTO GONÇALVES

GRAU DE SUBESTIMAÇÃO HISTOPATOLÓGICA POR *CORE*
BIOPSY DE LESÕES NÃO-PALPÁVEIS DA MAMA

ARACAJU
2011

ALINE VALADÃO BRITTO GONÇALVES

GRAU DE SUBESTIMAÇÃO HISTOPATOLÓGICA POR *CORE*
BIOPSY DE LESÕES NÃO- PALPÁVEIS DA MAMA

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-
Graduação em Medicina da Universidade
Federal de Sergipe como requisito parcial à
obtenção do grau de Mestre em Ciências da
Saúde.

Orientadora: Prof. Dra. Rosana Cipolotti (UFS/SE)
Colaborador: Prof. Dr. Luiz Cláudio Thuler (INCA/RJ)

ARACAJU
2011

Dedicatória

Dedico essa dissertação de mestrado à minha bebê, Isadora, ao meu esposo Alexander, aos meus pais, aos amigos-orientadores Rosana e Thuler e ao INCA que muito contribuíram para conquista desse sonho.

AGRADECIMENTOS

Graças a meu Bom Deus, que sempre me iluminou e me deu forças para superar todos os desafios, estou aqui hoje concretizando mais um grande sonho da minha vida.

À minha amada filha Isadora, que desde a vida intra-uterina participou intensamente dessa conquista e da qual tive que me afastar em alguns momentos para a conclusão desse trabalho.

Ao meu amado esposo, Alexander, que sempre participou intensamente da minha vida, ajudando-me na construção de projetos e compreendendo pacientemente as renúncias que tenho que fazer em prol da conquista dos meus objetivos.

Agradeço aos meus amados pais, Britto e Hélia, e a minha avó-mãe, Valdice, por todo amor e dedicação, sempre me apoiando para que eu obtivesse a melhor formação possível.

Aos meus irmãos, Allisson & Isabella e Allan & Catarine, que sempre torceram muito por mim, estando ao meu lado em todos os momentos da minha vida, e com quem divido as angústias da profissão que escolhemos. Bem como a toda minha família e amigos.

Aos meus amigos-orientadores, Prof. Dra. Rosana Cipolotti e Dr. Thuler, pessoas que me apoiaram e me motivaram constantemente nesse trabalho, e que foram muito pacientes para finalização do mesmo.

A todos os profissionais do Hospital do Câncer III/INCA, especialmente à Dra. Fabíola Kestelman, pela importante colaboração na idealização e execução desse trabalho, e ao Dr. Pedro Aurélio Ormonde do Carmo, por estimular a concretização desse sonho.

A todos os colegas de mestrado, com os quais vivi as angústias e compartilhei o conhecimento a fim de nos prepararmos para ingressar na vida acadêmica.

A Dr. Thiers Gonçalves, Dr. Hugo Leite e Dr. Adriano Antunes cujas contribuições na qualificação foram fundamentais na lapidação desse trabalho.

*“Em geral, não nos damos conta de que o homem
recebe muito mais do que dá e de que a vida se
enriquece justamente com o agradecimento.
Facilmente damos importância exagerada aos
nossos atos, esquecendo que recebemos dos outros o
que chegamos a ser.”*

Dietrich Bonhoeffer

RESUMO

Objetivo: Determinar o grau de subestimação de *core biopsy* (CB), guiada por imagem, de lesões impalpáveis da mama e que foram subseqüentemente submetidas à exérese cirúrgica no Hospital do Câncer III/ Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Materiais e métodos:** Foram revisadas retrospectivamente 352 CB que foram submetidas à cirurgia entre fevereiro de 2000 e dezembro de 2005, e cujo laudo histopatológico estava registrado no sistema interno de informação do INCA. Os resultados da CB foram comparados com os da cirurgia e a taxa de subestimação foi calculada dividindo o número de carcinoma *in situ* e/ou invasivo à cirurgia pelo número de lesões de alto risco ou carcinoma *in situ* que foram submetidas à cirurgia. Foram analisadas características clínicas, imaginológicas, da CB e patológicas que poderiam influir na subestimação. **Resultados:** Todas as pacientes eram do sexo feminino, com média de idade de 56,1 anos (26-86). O nódulo foi o tipo de lesão mais frequente (71,3%) com 69,9% menor do que 20 mm, bem como BI-RADS® categoria 4 (71,0%). O tipo de guia mais utilizado foi a estereotaxia (57,1%), todos utilizando agulhas 14-gauge. O número médio de fragmentos foi de oito (4-22), com 99,7% apresentando pelo menos cinco fragmentos. O procedimento foi bem tolerado em 99,1% dos casos, mas ocorreu hematoma em 6,6%. A CB foi inconclusiva em 15,6%. O laudo histopatológico da CB foi benigno em 26,4%, lesão de alto risco em 12,8% e maligno em 45,2%. A segmentectomia foi a cirurgia mais frequente (70,2%), com laudo benigno em 26,7%, lesão de alto risco em 18,2% e maligno em 55,1%. A concordância entre a CB e a cirurgia foi de 82,1% (Kappa = 0,75). Falso-negativo foi de 5,4% e a lesão foi completamente removida em 3,4%. A taxa de subestimação foi de 9,1% e esteve associada com BI-RADS® categorias 5 (p = 0,049), microcalcificações (p < 0,001) e estereotaxia (p = 0,002). Todos os casos subestimados possuíam menos de 20 mm e em todos foram retirados pelo menos cinco fragmentos. A taxa de subestimação para lesões de alto risco foi de 31,1% e não apresentou variáveis associadas à subestimação. Já a taxa de subestimação de hiperplasia ductal atípica foi de 41,2% e também não houve associações. A subestimação de lesões papilíferas foi 31,2% e apresentou associação com estereotaxia (p = 0,036). Tumor filóides foi subestimado em 16,7%, mas não foi possível estabelecer associações. Houve apenas um caso de neoplasia lobular à CB que foi concordante com a cirurgia. A subestimação de carcinoma ductal *in situ* foi 41,9% e também não apresentou associações relevantes. **Conclusões:** CB guiada por imagem é um procedimento confiável, contudo permanece a recomendação de ressecção cirúrgica de lesões

de alto risco detectadas à CB. Além disso, não foi possível estabelecer características clínicas, imaginológicas, da CB e patológicas que pudessem prever subestimação e evitar a cirurgia. Amostras representativas da lesão são mais importantes que o número de fragmentos.

Palavras-chave: câncer de mama; lesões não-palpáveis; *core biopsy*; subestimação.

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to determinate the rate of underestimation of *core biopsy* (CB) of nonpalpable breast lesions, under image guidance, with validation at surgical excision histologic examination at Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Materials e methods:** We retrospectively reviewed 352 CB that were submmited to surgery, from February 2000 to December 2005, and which histopathologic findings were at INCA database system. CB results were compared to surgical findings and underestimation rate was determined by dividing the number of lesions that proved to be carcinoma at surgical excision by the total number of high risk lesions and intracuctal carcinoma evaluated with excisional biopsy. Clinical, imaging, core biopsy and pathologic features were analyzed to identify factors that affect the rate of underestimation. **Results:** All patients were female, which mean age was 56,1 years old (26-86). Mass lesion was the most frequent finding (71,3%), being 69,9% less than 20mm, as well as BI-RADS® 4 (71,0%). The main guidance was stereotactic (57,1%), all using 14-gauge needles. The mean number of core samples was eight (4-22), being 99,7% at least five samples. The patients tolerated CB in 99,1% of cases, but bleeding occurred in 6,6%. The inconclusive CB findings occurred in 15,6%, (55/352). It was benign in 26,4%, high risk lesion in 12,8% and malignant in 45,2%. The segmentectomy was the more frequent surgery (70,2%), being benign in 26,7%, high risk in 18,2% and malign in 55,1%. There was agreement between CB and surgery in 82,1% (Kappa = 0,75). False-negative rate was 5,4% and the lesion was completely removed in 3,4%. Underestimation rate was 9,1%, and was associated with BI-RADS® 5 (p = 0,049), microcalcifications (p < 0,001) and stereotactic guidance (p = 0,002). All underestimated cases were less than 20 mm of diameter and there were at least five fragments. Underestimation rate of high risk lesions was 31,1% and there was no significant associations. Atypical ductal hyperplasia underestimation rate was 41,2% and there was not associations. Papillary lesions underestimation was 31,2% and was associated with stereotactic guidance (p = 0,036). Phyllodes tumor underestimation was 16,7% but it was not possible to make associations. There was one lobular neoplasia case that was concordant to surgery. Ductal carcinoma *in situ* underestimation was 41,9% and there was not significant associations. **Conclusions:** The core breast biopsy under image guidance is a reliable procedure but it remains the recommendation of surgical excision for high risk lesions detected at CB as well as it was not possible to assess clinical, imaging, core

biopsy and pathologic features that could predict underestimation and avoid excision. Representative samples are much more important than number of fragments.

Keywords: breast cancer, nonpalpable breast lesions; *core biopsy*; underestimation.

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Classificação BI-RADS das lesões biopsiadas	55
Figura 2. Tipo de lesão biopsiada	56
Figura 3. Tamanho do nódulo biopsiado	56
Figura 4. Instrumento (tipo de guia) para realizar biópsia	57
Figura 5. Número de fragmentos por lesão	57
Figura 6. Número de fragmentos para microcalcificações	58
Figura 7. Proporção de casos subestimados e não-subestimados de 2000 a 2005	63

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Distribuição dos laudos histopatológicos à <i>core biopsy</i> e à cirurgia	59
Tabela 2. Distribuição das <i>core biopsy</i> inconclusivas por ano	59
Tabela 3. Concordância entre <i>core biopsy</i> e cirurgia quando laudo histopatológico dividido em benigno, alto risco e maligno	60
Tabela 4. Concordância entre <i>core biopsy</i> e cirurgia quando laudo histopatológico dividido em benigno e maligno	60
Tabela 5. Associações das variáveis estudadas e a ocorrência de diagnósticos não-subestimados e subestimados	62
Tabela 6. Distribuição das lesões de alto risco	63
Tabela 7. Associação das variáveis estudadas e a ocorrência de diagnósticos não-subestimados e subestimados em lesões de alto risco	65
Tabela 8. Associação das variáveis estudadas e a ocorrência de diagnósticos não-subestimados e subestimados em hiperplasia ductal atípica	67
Tabela 9. Associação das variáveis estudadas e a ocorrência de diagnósticos não-subestimados e subestimados em lesões papilíferas	69
Tabela 10. Associação das variáveis estudadas e a ocorrência de diagnósticos não-subestimados e subestimados em carcinoma ductal <i>in situ</i>	71
Tabela 11. Comparação de resultados de investigações com diagnóstico de hiperplasia ductal atípica (HDA) a <i>core biopsy</i> (CB) e de carcinoma ductal <i>in situ</i> (CDIS) ou de carcinoma ductal invasivo (CDI) à cirurgia (adaptado DARLING <i>et al.</i> , 2000; JACKMAN <i>et al.</i> , 2001 e YOUK <i>et al.</i> , 2009)	80
Tabela 12. Comparação de resultados de investigações com diagnóstico de carcinoma ductal <i>in situ</i> (CDIS) à <i>core biopsy</i> (CB) e de carcinoma ductal invasivo (CDI) à cirurgia (adaptado DARLING <i>et al.</i> , 2000; JACKMAN <i>et al.</i> , 2001; RUTSTEIN <i>et al.</i> , 2007)	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAF.....	biópsia por agulha fina.
BI-RADS®.....	<i>Breast Imaging Reporting and Data System/American College of Radiology.</i>
CB.....	<i>core biopsy.</i>
CDI.....	carcinoma ductal invasivo.
CDIS.....	carcinoma ductal <i>in situ</i> .
CLIS.....	carcinoma lobular <i>in situ</i> .
F-N.....	falso-negativo.
F-P.....	falso-positivo.
HDA.....	hiperplasia ductal atípica.
HLA.....	hiperplasia lobular atípica.
LHP.....	laudo histopatológico.
LIN.....	neoplasia intra-lobular.
LNP.....	lesão não-palpável.
MCS.....	microcalcificações.
MPC.....	marcação pré-cirúrgica.
MT.....	mamotomia.
Mx.....	mamografia.
RE.....	receptor de estrogênio.
RM.....	ressonância magnética.
ROLL.....	<i>Radioguided Ocult Lesion Localization.</i>
RR.....	risco relativo.
RP.....	receptor de progesterona.
STX.....	estereotaxia.
Tc-99.....	Tecnécio 99.
US.....	ultrassonografia.
VPN.....	valor preditivo negativo.
VPP.....	valor preditivo positivo.

SUMÁRIO

	PÁGINA
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1 Epidemiologia do Câncer de Mama	2
2.2 Diagnóstico Precoce	2
2.3 Biópsia Cirúrgica Excisional.....	3
2.4 Biópsia por Agulha (Incisional).....	4
2.5 <i>Core Biopsy</i>	10
2.5.1 Aspectos Técnicos da <i>Core Biopsy</i>	10
2.5.2 Laudo Histopatológico da <i>Core Biopsy</i>	19
2.5.3 Concordância da <i>Core Biopsy</i> com a Cirurgia Subsequente	22
2.5.4 Subestimação da <i>Core Biopsy</i>	25
2.5.5 Subestimação Específica da <i>Core Biopsy</i>	28
2.5.5.1 Hiperplasia Ductal Atípica (HDA)	28
2.5.5.2 Neoplasia Lobular (LIN)	32
2.5.5.3 Lesões Papilíferas.....	37
2.5.5.4 Tumor Filóides	41
2.5.5.5 Carcinoma Ductal <i>In Situ</i> (CDIS).....	42
3. OBJETIVOS	48
3.1 Geral	48
3.2 Específicos	48
4.MATERIAL E MÉTODOS	49
4.1 Tipo de Estudo	49
4.2 Seleção de Sujeitos	49
4.3 Análise Estatística	53
4.4 Aspectos Éticos	53
5. RESULTADOS.....	55
6. DISCUSSÃO	72
7. CONCLUSÕES	88
REFERÊNCIAS	89
ANEXO	98

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama constitui uma doença crônica que representa um grande temor para as mulheres, em virtude de sua elevada taxa de mortalidade e dos estigmas associados. Por isso, busca-se, incessantemente, seu diagnóstico precoce através do rastreamento mamográfico, já que ainda não é possível a prevenção primária.

Com o diagnóstico de lesões mamárias pelos exames de imagem, ocorre aumento do número de biópsias dessas lesões. Essas biópsias, nos tempos atuais, são realizadas por procedimentos cirúrgicos ambulatoriais, destacando-se a *core biopsy* (CB) ou biópsia de fragmento por pistola automática.

A *core biopsy* (CB) é um procedimento rápido e confiável, deixando mínima cicatriz e sendo realizada por pistola específica. Apresenta resultado histopatológico concordante com a cirurgia na maior parte das vezes, sendo considerada a melhor ferramenta no diagnóstico de lesões da mama, com elevada acurácia (> 90%).

Entretanto, surgem problemas quando há subestimação à CB, que decorre da ausência de diagnóstico de lesões de maior gravidade, sendo de lesão de alto risco para carcinoma ductal *in situ* (CDIS) / carcinoma invasivo (CI) de 18-83%, de hiperplasia ductal atípica (HDA) para CDIS/CI de 7 a 88%, de neoplasia lobular para CDIS/CI de 0-61,5%, de lesão papilífera para CDIS/CI de 15 a 71,4%, e de CDIS para CI de 8-67%; além de haver maior subestimação de lesões que se apresentam como microcalcificações (MCS) em relação aos nódulos.

Em virtude dessas amplas faixas observadas em diferentes países e serviços, justifica-se a verificação do grau de subestimação da CB em serviço de referência brasileiro (INCA/ HC III), bem como associá-lo às características imagiológicas e histopatológicas das lesões mamárias.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia do Câncer de Mama

O câncer de mama permanece como o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo, perdendo apenas para o de pele não melanoma, sendo o primeiro entre as mulheres (BASSET *et al.*, 2001; INCA, 2010).

A cada ano, cerca de 22% dos novos casos de câncer em mulheres são de mama (INCA, 2010). O número de casos novos de câncer de mama esperados para o Brasil em 2010 é de 49.240, com risco estimado de 49 casos a cada 100 mil mulheres, sendo na região Sudeste 65/100.000, no Sul 64/100.000, no Centro-Oeste 38/100.000 e no Nordeste 30/100.000 (INCA, 2010).

Porém, sua prevenção primária ainda não é completamente factível, pois fatores de risco estão ligados à vida reprodutiva da mulher, além de haver características genéticas envolvidas em sua etiologia. Entretanto, pode-se interferir nos fatores de risco modificáveis, como obesidade, sedentarismo, ingestão alcoólica e dieta gordurosa (INCA, 2010).

2.2 Diagnóstico Precoce

O único método de detecção precoce do câncer de mama que, até o momento, mostrou reduzir sua mortalidade em torno de 25% (BURNS *et al.*, 2000; FITZAL *et al.*, 2006), foi o rastreamento populacional com mamografia (Mx) para mulheres assintomáticas, com idade entre 50 e 69 anos (INCA, 2010). Uma revisão de ensaios clínicos avaliando o desempenho desse método mostrou que a sensibilidade variou de 71 a 98% para o exame anual, o qual deve ser realizado, rotineiramente, a partir dos 40 anos (SOHN *et al.*, 2007; THULER, 2003).

Segundo Fahrbach *et al.* (2006), milhões de mulheres são submetidas a rastreamento mamográfico, anualmente, nos Estados Unidos. Desde que a mamografia apresente baixa especificidade, a probabilidade de uma mulher apresentar mamografia falso-positiva após dez exames foi estimada em 49,1%. Além disso, mulheres com fatores de risco, incluindo obesidade e reposição hormonal, possuem ainda maior risco de mamografia falso-positiva, referenciando um grande número de mulheres para biópsia.

Com o aumento contínuo do número de mulheres que vêm sendo submetidas ao rastreamento mamográfico anual, há maior detecção de lesões não-palpáveis (LNP) (BIANCHI *et al.*, 2009), sendo a maioria delas com microcalcificações (MCS) (IWASE *et al.*, 2006).

MCS estão presentes em até 50% das lesões malignas, atingindo 84% dos casos com carcinoma ductal *in situ* (CDIS) que representam 20% dos cânceres de mama (DILLON *et al.*, 2006). Contudo, apesar de a análise morfológica determinar grau de suspeição, a maioria das MCS é de característica indeterminada (BASSET *et al.*, 2000; SOHN *et al.*, 2007).

Abreu-e-Lima *et al.* (1999) relataram que, em contraste com um passado de cirurgias radicais a Halsted, no presente momento, principalmente devido ao uso cada vez mais abrangente da mamografia, um número crescente de tumores impalpáveis está sendo diagnosticado e com conseqüente aumento das cirurgias que preservem a mama.

2.3 Biópsia Cirúrgica Excisional

O valor preditivo positivo (VPP) do diagnóstico de câncer de mama obtido por biópsias cujas indicações foram geradas pela mamografia, ou o número de cânceres detectados dividido pelo número de biópsias realizadas, encontra-se na faixa de 10 a 40% (FAHRBACH *et al.*, 2006; GOLUB *et al.*, 2004; MOUTINHO *et al.*, 2007).

Estima-se que sejam realizadas 500.000 a 1.000.000 de biópsias de mama excisionais a cada ano nos Estados Unidos. Isso se traduziria para algo entre 300.000 e 900.000 biópsias de mama com resultados benignos. As biópsias com resultados benignos colocam uma grande carga econômica sobre os programas de rastreamento, aumentando, desnecessariamente, a morbidade e a ansiedade das pacientes (BASSET *et al.*, 2000; FAHRBACH *et al.*, 2006; GOLUB *et al.*, 2004).

Desde o início da utilização da mamografia para diagnóstico precoce das doenças mamárias, o agulhamento de lesões a partir de 1 mm orientado por estereotaxia para procedimento cirúrgico tornou-se padrão-ouro (ABREU-E-LIMA *et al.*, 1999), com acurácia da biópsia cirúrgica estimada entre 96-99% (FAHRBACH *et al.*, 2006). Contudo, relata-se falha de exérese da lesão em torno de 2,8%, em virtude de erro de marcação pré-cirúrgica da lesão, deslocamento da agulha antes da cirurgia, falta de controle radiográfico da peça cirúrgica e MCS próximas à pele. Entretanto, é o padrão-ouro com o qual são comparados todos os outros procedimentos (FAHRBACH *et al.*, 2006).

Com o avanço tecnológico, chegar-se-á ao ponto em que a cirurgia será dispensada em virtude de métodos de biópsia excisional minimamente invasivos, como a própria mamotomia, o *Cassi* (Sanarus, Pleasanton, CA) que compreende equipamento de *core biopsy* (CB) rotacional que é capaz de congelar lesões pelo dióxido de carbono, e outros equipamentos, como *Intact* (Intact Medical; Natick, MA) e *Ovation* (Rubicon Medical; Redwood, CA) que utilizam eletrocirurgia. (SONH *et al.*, 2007).

2.4 Biópsia por Agulha (Incisional)

Para lesões não-palpáveis, detectadas pela mamografia, existem as biópsias por marcação pré-cirúrgica (MPC) com fio metálico (fio de Kopans) ou *Radioguided Ocult Lesion Localization* (ROLL) com radiotraçador (geralmente Tecnécio 99) e as biópsias incisionais por agulha, sendo o erro desta em relação àquela

de 0-17,9%, em virtude do tamanho pequeno da lesão, de as lesões serem multifocais ou multicêntricas e da retirada de poucos fragmentos (ABREU-E-LIMA *et al.*, 2001; ZANNIS & ALIANO, 1998).

Em virtude dos recentes avanços tecnológicos, houve um incremento importante dos tipos de biópsia de lesões mamárias, uma vez que a possibilidade de se estabelecer um diagnóstico anatomopatológico correto e conclusivo depende, primordialmente, da representatividade da amostra enviada para exame histopatológico (CARDER & LISTON, 2003).

A biópsia por agulha oferece uma alternativa à biópsia excisional devido ao menor custo, resultar em menor morbidade, além do resultado estético satisfatório (ABREU-E-LIMA *et al.*, 2001; FAHRBACH *et al.*, 2006; MARGOLIN *et al.*, 2001; ZANNIS & ALIANO, 1998). Esse tipo de biópsia de fragmento, chamada de percutânea, pode ser realizada por agulha fina (PAAF) ou por agulha grossa (*core biopsy* – CB e mamotomia - MT), sendo a CB o objeto deste estudo (ABREU-E-LIMA *et al.*, 2001; SYDNOR *et al.*, 2007).

A PAAF foi introduzida como forma de diagnóstico de lesões mamárias na década de 1970 e, inicialmente, foi considerada promissora em virtude de sua elevada sensibilidade e especificidade, rápida realização e resultado, além do baixo custo. Tornou-se prática comum na década de 1990, com impacto positivo na detecção de malignidade. Contudo, apareceram as limitações relacionadas ao operador do procedimento e ao citopatologista, com taxas de material inadequado de 20-30% (ABREU-E-LIMA *et al.*, 2001) em lesões pequenas, benignas e acelulares. Ademais, passou a apresentar resultados falso-positivos de malignidade em fibroadenomas e HDA. Também não apresentava diagnóstico acurado para CDIS, sendo incapaz de diferenciar lesões *in situ* de invasivas, as quais se tornaram mais frequentes com a mamografia de rastreamento e consequente maior detecção de microcalcificações (LITHERLAND, 2001).

A CB foi primeiramente descrita por Parker *et al.*(1990), após adaptação do dispositivo de Lindgrén (ABREU-E-LIMA *et al.*, 2001; MOUTINHO *et al.*, 2007; SOHN *et al.*, 2007; STEINMACHER *et al.*, 2010; ZANNIS & ALIANO, 1998), utilizando agulhas de calibre 18G a 14G. Observaram concordância em 89% dos casos

(Kappa = 0,806), sendo 97% para agulhas 14G. Amostras inconclusivas deveram-se ao pequeno calibre da agulha, à dificuldade de uso da estereotaxia e da inexperiência com a técnica.

Parker *et al.* (1994) publicaram um estudo multicêntrico (20 centros diagnósticos) com biópsia guiada por estereotaxia (STX) ou ultrassonografia (US) de 3765 lesões, com taxa de diagnóstico de malignidade de 98%. Eles determinaram que a biópsia estereotóxica padrão deveria ser realizada em mesa de biópsia dedicada (pronação; decúbito ventral), sistema de guia estereotáxico, pistolas de longo alcance (excursão de 2,3cm), agulhas de 14G e remoção de, pelo menos, cinco fragmentos por lesão. A falha desse método variou de 2,0-4,0% (média, 3,3%) e falso-negativo de 2,9-6,7% (média, 4,4%) (JACKMAN *et al.*, 1999; LITHERLAND, 2001; PARKER *et al.*, 1994).

Nos últimos anos, houve um aumento significativo das CB para a caracterização histopatológica de lesões suspeitas da mama, detectadas por US, palpação, mamografia ou ressonância magnética (RM) e, por isso, tornou-se procedimento diagnóstico de primeira escolha, substituindo a tradicional biópsia excisional pelos valores elevados de sensibilidade, especificidade e acurácia, além de menor custo (BADOUAL *et al.*, 2005; BLEIWEISS *et al.*, 2008; BOWMAN *et al.*, 2007; BREM *et al.*, 2008; BURNS *et al.*, 2000; CHAE *et al.*, 2009; CIATTO *et al.*, 2007; CIPOLLA *et al.*, 2006; DARLING *et al.*, 2000; JACKMAN *et al.*, 1999; LAMM & JACKMAN, 2000; LEE *et al.*, 2000; LITHERLAND, 2001; LONDERO *et al.*, 2007; MARGENTHALER *et al.*, 2006; NAGI *et al.*, 2008; SOMERVILLE *et al.*, 2008; SYDNOR *et al.*, 2007; TSENG *et al.*, 2009; YOUK *et al.*, 2009). Segundo van Esser *et al.* (2009), estudo conduzido em 973 pacientes com lesões impalpáveis suspeitas determinou elevadas sensibilidade e especificidade da CB, constatando a semelhança da CB com a cirurgia.

A CB também é chamada de biópsia de fragmento. É realizada com agulhas de calibre 18 gauge (G) a 12G, sendo a de 14G a mais utilizada (BURNS *et al.*, 2000). Essa agulha aumentou a taxa de detecção de câncer invasivo em relação à PAAF de 80% para 92% e, principalmente, de CDIS de 35% para 82% (BASSET *et*

al., 2000). Também permitiu o diagnóstico de lesões como câncer lobular invasor, de difícil diagnóstico à PAAF (LITHERLAND, 2001).

As CB também distinguem mais precisamente o carcinoma intraductal do invasivo e o grau histológico, além de testes imunohistoquímicos (IHQ) poderem ser realizados. Também permitem a radiografia dos fragmentos para confirmar a presença de MCS nessas amostras e, conseqüentemente, assegurar a credibilidade do método, além de diminuir a taxa de reconvocação de 1,5% para 0,6% (CARDER & LISTON, 2003; DILLON *et al.*, 2005; LITHERLAND, 2001).

Barra (2003), em sua tese de doutorado, realizou PAAF e CB guiadas por US simultaneamente e utilizou a cirurgia como padrão-ouro. Esse estudo apresentou 84% (222/264) de malignidade. Observou que, para lesões menores do que 1 cm, a sensibilidade absoluta e completa, especificidade e taxa de material inadequado foram estatisticamente semelhantes entre a PAAF, a CB e ambos associados em paralelo. A associação dos métodos mostrou sensibilidade absoluta e taxa de material inadequado estatisticamente superior à PAAF. Já a CB apresentou sensibilidade absoluta estatisticamente superior e taxa de material inadequado estatisticamente inferior em relação à PAAF.

Kooistra *et al.* (2009), com o objetivo de determinar retrospectivamente se após PAAF indeterminada seria realizada nova PAAF ou CB para conclusão diagnóstica, observaram que, dentre os 255 casos elegíveis, a CB foi mais eficaz em constatar câncer do que a PAAF (78% x 54,8%, OR =2,9). Essa diferença ficou ainda maior quando corrigido para idade, presença de nódulo, palpabilidade e tamanho da lesão, e se guiado ou não por US (OR=3). Então, concluíram que a CB deve ser realizada após PAAF indeterminada para esclarecimento diagnóstico no pré-operatório.

Segundo Fitzal *et al.* (2006), a CB é capaz de evitar cirurgias desnecessárias em até 60% das pacientes, com taxa de falso-negativo de 3-11% (CHO *et al.*, 2005; CIPOLLA *et al.*, 2006; DARLING *et al.*, 2000; HAN *et al.*, 2003; JACKMAN *et al.*, 1999; SOHN *et al.*, 2007). Segundo Ciatto *et al.* (2007), uma das mais importantes medidas de acurácia para biópsia de amostragem é a taxa de falso-negativo que pode variar de 1,2-6,7% .

Se não houvesse disponibilidade da CB, seriam realizadas biópsias cirúrgicas desnecessárias para lesões benignas, além de retardar o diagnóstico de malignidade. Ademais, permite planejamento cirúrgico em único tempo, incluindo a abordagem axilar, evitando segundo tempo cirúrgico em 70% (BASSET *et al.*, 2000; CIPOLLA *et al.*, 2006; FITZAL *et al.*, 2006; HAN *et al.*, 2003; LIBERMAN *et al.*, 1997; LIBERMAN *et al.*, 2002; LITHERLAND, 2001; LONDERO *et al.*, 2007; RUTSTEIN *et al.*, 2007; SCHUELLER *et al.*, 2008; SOHN *et al.*, 2007; SOMERVILLE *et al.*, 2008). Todavia, nem sempre é capaz de atender à demanda necessária, devendo ocorrer sensibilização dos programas de saúde da mulher para maior difusão dessa técnica diagnóstica (IWASE *et al.*, 2006).

O procedimento em “um tempo” para LNP é precedido pela MPC, guiada por Mx ou US, seguida de biópsia aberta, corte para exame de congelação para confirmar malignidade e, se este for positivo, tratamento cirúrgico definitivo. A cirurgia em um tempo reduz os custos por evitar biópsias separadas. No entanto, alguns cirurgiões realizam de rotina procedimento em dois tempos para o diagnóstico histológico (ABREU-E-LIMA *et al.*, 1999).

Fahrbach *et al.* (2006) relataram que a CB tornou-se procedimento de escolha para a biópsia de lesões impalpáveis, existindo vários instrumentos disponíveis para esse tipo de biópsia, sendo os mais utilizados *Bard's Biopsy®* (Covington, Ga) e *Magnum®* (Manan Medical Products, Northbrook, Ill). Entretanto, necessitam de várias coletas para a retirada de material suficiente para diagnóstico e, por isso, surgiram os métodos de biópsia a vácuo (MT) em que não há necessidade de deslocamento da agulha para retirar os fragmentos, com maior retirada dos mesmos, além de utilizar agulhas de maior calibre, tendo sido o Mammotome® descrito pela primeira vez em 1996 (ABREU-E-LIMA *et al.*, 2001).

Contudo, para Golub *et al.* (2004), 81% das biópsias cirúrgicas *versus* 74% das CB apresentaram procedimento único para diagnóstico e/ou tratamento. No entanto, das lesões diagnosticadas como câncer, somente 33% das cirurgias foram definitivas, comparadas às 84% das diagnosticadas por CB. As lesões eram classificadas pelo *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) em categoria 4 em 93,6% dos casos, com calcificações em 52,2% das biópsias cirúrgicas e nódulos em 60,1% das CB. O LHP foi benigno na cirurgia em 73,9% e na CB, 79,6%.

Das 1307 lesões submetidas à CB, 74 (5,7%) apresentaram LHP inconclusivo. O custo total do diagnóstico/tratamento em pacientes submetidos à CB foi de U\$ 1,849, e a biópsia cirúrgica foi de U\$ 2,775, ou seja, menor, principalmente quando se tratava de lesões de baixa suspeição. A cirurgia apenas foi menos onerosa quando se tratava de lesões de elevada suspeição ou de imagem com distorção arquitetural.

Hukkinen *et al.* (2009) observaram que houve atraso no tratamento cirúrgico por repetição de biópsia em 27% (75/283) das PAAF e 2% (5/207) das CB. Além disso, a cirurgia foi atrasada em três dias para PAAF em relação à CB. Ademais, o custo da biópsia inicial por lesão foi de 150 € para PAAF e 176 € para CB. Mas, com a repetição de biópsias, passou para 210 € para PAAF e 177 € para CB, bem como, a necessidade de biópsia cirúrgica e cirurgia axilar desnecessária em virtude de achados falso-positivos, aumentando para 294 € para PAAF e 223 € para CB. Logo, a economia pode ser acima de 24% quando a biópsia inicial é CB. Ele relata que, pelo critério de qualidade de diagnóstico de doença mamária, pelo menos 70% das pacientes apresentam diagnóstico pré-operatório de malignidade e, nessa amostra, a PAAF não detectou. Também relata que quando a avaliação imediata da PAAF é feita por citopatologista, é possível reduzir a taxa de material insuficiente para 5,8%.

A CB é um procedimento confiável, minimamente invasivo e geralmente bem tolerado pelas pacientes, proporcionando ao cirurgião a informação necessária para a decisão terapêutica, desde que o material colhido seja representativo (BOWMAN *et al.*, 2007; CHAE *et al.*, 2009; CIATTO *et al.*, 2007; CIPOLLA *et al.*, 2006; DILLON *et al.*, 2006; GOLUB *et al.*, 2004; LIBERMAN *et al.*, 2002; MARGOLIN *et al.*, 2001; MOUTINHO *et al.*, 2007; SARAКBI *et al.*, 2005; SOHN *et al.*, 2007; SOMERVILLE *et al.*, 2008). Além disso, nos casos com possibilidade de realização de quimioterapia neoadjuvante (pré-operatória), fornece não somente dados histológicos, mas também fatores prognósticos, como receptores hormonais e receptores de membrana celular (Her-2/neu), para melhor decisão terapêutica (BADOUAL *et al.*, 2005; CIPOLLA *et al.*, 2006; FITZAL *et al.*, 2006; SARAКBI *et al.*, 2005; SONH *et al.*, 2007).

2.5 Core Biopsy

2.5.1 Aspectos Técnicos da Core Biopsy

CB guiada por imagem é mais econômica 52-55% do que a biópsia cirúrgica, especialmente quando a alteração mamográfica é de baixa suspeição ou quando se trata de nódulos ou calcificações. Apresenta menor distorção do parênquima, recuperação mais rápida, baixo potencial de complicações e menor custo (GOLUB *et al.*, 2004).

A escolha de casos para biópsia percutânea é baseada na classificação BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Database System*) do Colégio Americano de Radiologistas (BASSET *et al.*, 2000). A Categoria 3 significa menos de 2% de chance de malignidade; a categoria 4, entre 2-95%, sendo subdividida em 4a (3-10%), 4b (11-49%) e 4c (50-95%); e a categoria 5, com risco de malignidade maior do que 95% (SHIN *et al.*, 2008).

Para as classes 4 e 5, lesões suspeitas e fortemente suspeitas de câncer, respectivamente, é indicado este tipo de biópsia. Basset *et al.* (2000) acreditam que a CB talvez não seja apropriada para lesões mamograficamente BI-RADS® 5, já que a probabilidade de câncer é maior que 95%, podendo-se discutir as opções terapêuticas com a paciente e prosseguir para a cirurgia em um só tempo (MARGOLIN *et al.*, 2001).

Abreu-e-Lima *et al.* (2001) relatam que a biópsia estereotáxica por agulha é muito eficiente para diagnosticar lesões benignas e excluir malignidade, sendo particularmente útil na avaliação de lesões classificadas como BI-RADS® categoria 4 (risco de malignidade entre 2-95%). Para Moutinho *et al.* (2007), a prevalência de diagnóstico de malignidade na lesões BI-RADS® 4 foi de 29,7% (31/118).

Margolin *et al.* (2001) encontraram 24% de malignidade em 3276 CB, com 92% de malignidade no BI-RADS categoria 5 e 90% no BI-RADS® 4.

Já para a classe 3 do BI-RADS® (provavelmente benigna), é indicado controle clínico-radiológico em 6 meses, sendo a biópsia indicada em casos de extrema ansiedade da paciente, uma vez que aumenta os custos e traz pouco ou nenhum benefício (BURNS *et al.*, 2000). Para o diagnóstico de calcificações, a CB é apenas viável quando orientada pela mamografia. Basset *et al.* (2000), entretanto, têm afirmado que lesões provavelmente benignas são boas candidatas à CB, levando ao diagnóstico precoce do câncer e consequente melhor prognóstico. No entanto, a confirmação de câncer de mama nas lesões classificadas como BI-RADS® 3 é menor que 2%, aumentando o custo do rastreamento. Contudo, Usami *et al.* (2005) relataram diagnóstico de câncer à CB de lesões BI-RADS® 3 de 3 a 13%.

Ademais, em algumas localidades, é difícil realizar seguimento semestral ou quadrimestral de lesões provavelmente benignas (BI-RADS® categoria 3) à CB em virtude da ausência de métodos diagnósticos e, por isso, termina-se optando pela ressecção cirúrgica das mesmas (CARDER & LISTON, 2003).

O procedimento é realizado através de uma pequena incisão na pele (3-5 mm), após anestesia local com 3 a 10 ml de xilocaína/lidocaína 1%, e por onde a agulha da CB penetra. A seguir, são feitos disparos pela pistola automática para coleta de fragmentos, os quais são colocados em formol para posterior estudo anátomo-patológico (ZANNIS & ALIANO, 1998).

Se forem biopsiadas mais de uma lesão, as amostras são apropriadamente identificadas e apresentadas separadamente. A amostra típica tem de 1 a 2 cm de comprimento e 2 mm de largura. Pode ser realizado exame de congelação das amostras, principalmente em doença localmente avançada em que será realizada quimioterapia pré-operatória. Cada amostra é seccionada em três diferentes níveis para assegurar a inclusão representativa da lesão para estudo histológico.

Segundo Basset *et al.* (2000), a realização de CB requer uso de “pistola” de biópsia especial, que funciona por ação de mola, projetando semi- automaticamente a agulha através da lesão para que possa ser removida a amostra de tecido, obtendo-se

material de, aproximadamente, 12 a 23 mm (JACKMAN *et al.*, 1999; LITHERLAND, 2001). Após ultrapassar a cápsula da lesão, a pistola é disparada no interior da lesão para remoção de pequenos fragmentos, sendo feita a visualização da imagem para confirmar a localização da agulha no interior da mesma.

Na literatura especializada, os autores utilizam pistolas automáticas de longo alcance e agulha de calibre 14G para biópsia de fragmentos, com resultados satisfatórios (ABREU-E-LIMA *et al.*, 2001; CIATTO *et al.*, 2007; CIPOLLA *et al.*, 2006; JACKMAN *et al.*, 1999; MARGOLIN *et al.*, 2001; ZANNIS & ALIANO, 1998).

Abreu-e-Lima *et al.* (2001), com o objetivo de avaliar o desempenho das agulhas de calibre 14G (900 casos) e 12G (109 casos) na obtenção de fragmentos de core biopsy de 1009 lesões da mama sob controle estereotáxico, observaram que as agulhas de calibre 12G adquiriam fragmentos de maior tamanho ($p < 0,001$), ausência de material insatisfatório, redução na proporção de lesões benignas não-neoplásicas ($p = 0,003$) e aumento na frequência de carcinomas ($p < 0,001$). As amostras foram insuficientes para diagnóstico com agulhas calibre 14G em 5,29% das biópsias, tendo sido excluídas da amostra. O número médio de fragmentos foi $4,57 \pm 1,82$ (1 a 14) para agulhas calibre 14G e $8,37 \pm 4,05$ (1 a 26) para calibre 12G. As lesões foram benignas em 78,7% dos casos para calibre 14G e 60,5% para 12G, e malignas em 17,6% das 14G e 37,6% das 12G. Também houve significância estatística para detecção de carcinomas *in situ*, 2,78% para 14G e 7,33% para 12G.

O tempo médio do procedimento guiado por US varia de 10 a 20 minutos (SHIN *et al.*, 2008), enquanto o guiado por estereotaxia é de 30 minutos (JACKMAN *et al.*, 1999).

Para Margolin *et al.* (2001), no grupo de biópsia estereotáxica, 68% (344/506) eram MCS, o tempo médio para a realização do procedimento foi de 29,3 minutos (mediana de 24 minutos), média de idade de 55 anos (31-92), sendo retirados, em média, seis fragmentos de CB (1-19), com tamanho médio de 13,3 mm. Já no grupo guiado por US, o tempo médio foi de 20,5 minutos (mediana de 17 minutos), média de idade de 40 anos (17-93), sendo retirados, em média, quatro fragmentos de CB (1-8), com tamanho médio de 12,2 mm (5-35 mm).

A certeza do alvo atingido não é a única condição para um diagnóstico preciso. Para tanto, a amostra deve ser suficiente em tamanho e número de fragmentos, uma vez que a possibilidade de diagnóstico conclusivo, subtipagem, gradação histológica e definição de invasão melhoram com o maior volume de tecido (ABREU-E-LIMA *et al.*, 2001).

O número de fragmentos necessários para o diagnóstico histopatológico depende de cada caso e também, em grande parte, do grau de tolerância do paciente. Abreu-e-Lima *et al.* (2001), Basset *et al.* (2000), Jackman *et al.* (1999), Jang *et al.* (2008) e Zannis & Aliano (1998) consideram, pelo menos, cinco fragmentos um número adequado para diagnóstico da maioria das lesões, especialmente acima de 9 fragmentos para as MCS agrupadas, não havendo, contudo, consenso. Além disso, toda vez que a lesão apresentar MCS, os fragmentos devem ser radiografados para confirmar a retirada de amostra das mesmas (ABREU-E LIMA *et al.*, 2001; CARDER & LISTON, 2003; DARLING *et al.*, 2000; DILLON *et al.*, 2005; FITZAL *et al.*, 2006; JAFFER *et.al.*, 2009; LEE *et al.*, 2000; LONDERO *et al.*, 2007; NAGI *et al.*, 2008; ROSEN *et al.*, 2002; YOUK *et al.*, 2009). Wu *et al.* (2006) e Tseng *et al.* (2009) relatam aumento da acurácia da CB de 70%, com uma amostra, para 100% quando há mais de quatro fragmentos .

Para as LNP, as CB podem ser orientadas por mamografia ou por ultrassonografia (US) (ABREU-E-LIMA *et al.*, 1999; CARDER & LISTON, 2003; RUTSTEIN *et al.*, 2007), sabendo-se que, nos casos guiados por imagem, há aumento da acurácia e diminuição de falso-negativo (SARAKBI *et al.*, 2005).

Para os procedimentos orientados por Mx, utiliza-se a estereotaxia (STX) para melhorar sua precisão (JACKMAN *et al.*, 1999), a qual se baseia na triangulação, sendo capaz de localizar lesões de 1mm em seus três eixos espaciais (X, Y e Z), a partir do desvio em sua posição, observado em duas imagens feitas em diferentes ângulos (+/- 15°), a partir da linha média (ABREU-E-LIMA *et al.*, 1999).

A orientação estereotática pode ser efetuada com fixação especial em unidades exclusivas de mamografia na posição sentada (DILLON *et al.*, 2005) ou com mesas estereotáticas específicas em decúbito ventral/pronação (JACKMAN *et al.*, 1999). A unidade estereotática pode ser equipada com um sistema digital de imagens

para que não seja necessário processar filmes durante o procedimento. O tempo médio para biópsia é de cerca de 30 minutos. Se a lesão apresentar calcificações, o material será colocado em um pedaço de filme de raios X claro, sendo feita radiografia da peça para determinar se as mesmas estão em seu interior.

Não se sabe o real impacto na acurácia quanto ao posicionamento do paciente em biópsias estereotáxicas, se a realização dessas biópsias em mesas dedicadas na posição ventral é realmente melhor para amostragem do que na posição vertical (FAHRBACH *et al.*, 2006).

A orientação da CB por US ganhou popularidade porque não requer a compra de equipamento de imagens exclusivo para a biópsia. Além disso, apresenta menor custo, menor duração, mínimo estresse para a paciente, por não haver compressão, ausência de radiação ionizante, além de ser realizada em tempo real, ser de fácil manuseio e ter possibilidade de repetir biópsias (BADOUAL *et al.*, 2005; BASSET *et al.*, 2000; FAHRBACH *et al.*, 2006; GOLUB *et al.*, 2004; JANG *et al.*, 2008; LONDERO *et al.*, 2007; MARGOLIN *et al.*, 2001; STEINMACHER *et al.*, 2010; YOUK *et al.*, 2009).

Na CB guiada por US, uma vez colocada a paciente em posição supina ou supino-oblíqua, proporcionando o melhor acesso à lesão, a técnica é semelhante às biópsias orientadas mamograficamente. A ultra-sonografia é realizada com imagens em tempo real e, assim, a agulha é observada à medida que se aproxima e atravessa a lesão, confirmando a localização precisa da agulha (BASSET *et al.*, 2000; JANG *et al.*, 2008; LONDERO *et al.*, 2007).

Margolin *et al.* (2001) biopsiaram por CB guiada por imagem 1333 lesões, 38% (506) por STX e 62% (827) por US, sendo aquela geralmente utilizada para MCS e esta para nódulos. Ou seja, toda vez que a lesão é vista ao US, este é o guia preferencial para a biópsia.

No Taiwan, Wu *et al.* (2006) avaliaram a eficácia da CB (14G) guiada por US em 546 lesões, identificadas ao US e categorizadas como BI-RADS maior ou igual a 3, em 513 pacientes consecutivos, de janeiro de 2001 a setembro de 2006. Foram colhidos, no mínimo, três fragmentos. Houve subestimação em cinco pacientes, sendo 40% para HDA-CDIS/CDI e 43% para CDIS-CDI. A acurácia foi de 99%, a

sensibilidade de 97,6%, a especificidade de 100%, e 2,4% de casos com resultados falso-negativos.

Londero *et al.* (2007) relataram que há possibilidade de serem detectadas microcalcificações em US de alta resolução (29%), as quais se apresentam como pontos pequenos e hiperecóticos sem sombra posterior, em virtude do pequeno tamanho. Calcificações associadas com lesões malignas são facilmente detectadas aos US porque se desenvolvem no interior do nódulo, enquanto as associadas a lesões benignas desenvolvem-se no parênquima mamário fibroglandular hiperecótico que são mais difíceis de se identificarem.

Han *et al.* (2003) relataram sucesso em identificar MCS de 35,8% até 100%, sendo a incidência de câncer por STX e por US semelhante (15% x 17%). Entretanto, para MCS, houve diferença significativa para STX (31,4% x 6,9%).

Procedimentos invasivos não são indicados em pacientes que usem aspirina ou anticoagulantes, em pacientes agitadas que não conseguem permanecer imóveis e em pacientes que não suportem compressão da mama. Em pacientes idosas, com cifose, restrição de movimentos, seqüela de AVC ou doença de Parkinson, é melhor indicar biópsia cirúrgica com MPC, já que este é um procedimento mais rápido (BASSET *et al.*, 2000).

As complicações da CB são raras, ocorrendo em menos de 0,2% dos casos. As pacientes podem queixar-se, ao se deitarem na mesa de estereotaxia, de dor no pescoço, no membro superior e no ombro relacionado ao lado da biópsia. Embora sangramento não seja problema significativo no momento da biópsia, as pacientes ou seus médicos costumam relatar hematoma superficial (menor do que 1%) (SOMERVILLE *et al.*, 2008) e palpável, vários dias após o procedimento. Para minimizar as possibilidades de problema de sangramento, as pacientes são instruídas a não fazerem uso de anticoagulantes, inclusive aspirina, durante a semana anterior ao procedimento. Deve-se ter cuidado com obscurecimento da lesão em virtude da formação de hematoma. Outra complicação, ainda mais rara, é a infecção do local de biópsia. Ademais, ao usar um dispositivo estereotático que se encaixe em uma unidade de mamografia, a biópsia é feita com a paciente sentada ereta. Nessa situação, a paciente pode ver a agulha penetrando a mama, tornando as reações vaso-vagais

mais prováveis (LAMM & JACKMAN, 2000; LITHERLAND, 2001; MARGOLIN *et al.*, 2001; MOUTINHO *et al.*, 2007; ZANNIS & ALIANO, 1998).

Para Somerville *et al.* (2008), após avaliação de 200 mulheres em uso de anticoagulante (aspirina e warfarina) e 855 sem essa medicação, submetidas à biópsia por agulha grossa, retrospectivamente, observou-se que houve diferença quanto ao surgimento de equimoses, sendo maior no grupo anticoagulado (34% x 26,5%, $p=0,035$), mas não existiu diferença quanto à formação de hematomas ($p = 0,274$) ou desses associados à equimose ($p = 0,413$). Logo, a CB pode ser realizada seguramente em pacientes anticoagulados. Também se observou que equimoses e hematomas surgiam mais em doenças malignas que benignas, e que não houve necessidade de drenagem cirúrgica dos hematomas. Além disso, o tratamento subsequente não foi afetado pela formação de hematoma. Ademais, a CB foi bem tolerada pelas pacientes e relatam a possibilidade de uso de lidocaína (anestésico local) com epinefrina (vasoconstrictor) e compressão local com gelo e curativo compressivo (enfaixamento) por 5 minutos para diminuir a ocorrência desses eventos adversos. Também sugere uso do Doppler em procedimentos guiados por US para identificação de vasos no trajeto da biópsia.

Segundo Fitzal *et al.* (2006), a possibilidade de disseminação de células tumorais no trajeto da CB não é infundada, não apresentando, contudo, valor clínico (LITHERLAND, 2001). Eles relataram deslocamento de até 50%, enquanto a recidiva local após cirurgia conservadora e radioterapia para os estádios I e II foi de 5-10% em 189 pacientes. Além disso, sugerem que a CB não dissemina célula tumoral para o linfonodo sentinela e que a capacidade de fixação da célula tumoral no trajeto é inversamente proporcional entre o tempo da CB e a cirurgia, sugerindo que a célula tumoral não resiste ao deslocamento e ao sistema imunológico, bem como é proporcional ao calibre da agulha e aos vários trajetos de introdução da agulha de CB em cada disparo. No entanto, não se observou impacto na sobrevida livre de doença e na sobrevida geral após cirurgia conservadora da mama associada à radioterapia, com recidiva local de 1,1% com *core biopsy* no pré-operatório e 2,1%, sem CB, com mediana de seguimento de 78 meses e 71 meses, respectivamente. Além de não ter ocorrido mortalidade no grupo com CB e taxa de mortalidade de 4,7% no grupo sem

CB, bem como haver reduzido cirurgias em 2 estágios de 5,3% para 3,1% ($p=0,356$). Todavia, sugere que o trajeto da CB seja ressecado durante a cirurgia.

Para Kwo & Grotting (2006), a presença de células tumorais em local de incisão da pele para a realização da CB esteve associada à recidiva local, principalmente nos casos em que a incisão foi realizada em outro quadrante que não o da lesão e, por isso, não recebeu reforço radioterápico. Contudo, também relatam que os casos de mastectomia poupadora de pele deveriam ter o trajeto da CB ressecados, uma vez que nem todos os casos são submetidos à radioterapia adjuvante (pós-operatória).

Zannis & Aliano (1998) relataram que houve tendência de retorno mais rápido às atividades cotidianas com a biópsia estereotáxica (1,5 dia) do que com a cirurgia por MPC (3,8 dias), mas sem significância estatística, bem como Somerville et al. (2008) que relatam retorno após um a dois dias da CB.

Abe *et al.* (2009), com o objetivo de avaliar a utilidade da CB guiada por US de linfonodos axilares com características preditoras de metástase nodal, observaram, retrospectivamente, em 100 lesões que espessamento (79%), fluxo sanguíneo (65%) cortical e ausência de hilo gorduroso (32%) eram achados suspeitos de malignidade e que a CB desses linfonodos era importante para melhor condução cirúrgica, com falso-negativo de 11%.

Há algumas circunstâncias em que se prefere a biópsia excisional à CB. Certos achados mamográficos são mais bem visualizados por cortes cirúrgicos inteiros, como distorção arquitetural, em que se pensa em cicatriz radiada (CIATTO *et al.*, 2007). Ademais, se as calcificações suspeitas forem poucas e não estiverem bem aglomeradas, a CB pode ser imprópria. Se a CB for benigna, mas as microcalcificações (MCS) não estiverem presentes nas radiografias da peça, ainda pode ser necessária a realização de biópsia excisional. Por outro lado, as calcificações poderiam ser potencialmente removidas por completo durante a CB, causando dilema se as mesmas não forem visualizadas aos cortes histológicos da peça cirúrgica (ABREU-E-LIMA *et al.*, 1999; BASSET *et al.*, 2000; GOLUB *et al.*, 2004).

As MCS estão geralmente associadas a 40% de todos os cânceres de mama, sejam isoladas ou associadas a nódulo, distorção arquitetural ou assimetria,

sendo sempre mandatória a radiografia dos fragmentos de CB para confirmar sua retirada. E caso não seja detectada à histopatologia, deve-se radiografar o bloco de parafina. Há algumas situações em que são constituídas por cristais de oxalato de cálcio, sendo somente visualizadas à luz polarizada. Também há a situação de desaparecimento durante o preparo da lâmina por desbastamento incorreto dos blocos de parafina em até 26% dos casos. Contudo, quando os fragmentos são fixados em soluções aquosas, pode ocorrer dissolução das MCS em até três dias. As MCS de lesões benignas são geralmente compostas de cristais de oxalato de cálcio, enquanto as de lesões malignas são constituídas por cálcio e fósforo na forma de hidroxiapatita e fosfato tricálcico. Os cristais poliédricos, presentes tanto em lesões benignas quanto em malignas, podem conter carbonato de cálcio associado ao oxalato de cálcio, sendo solúveis em água (MORITZ *et al.*, 1996).

Moritz *et al.* (1996) observaram que fixadores não aquosos, como etanol a 74,1% e propanol-2 a 10%, são melhores para conservar as MCS nos fragmentos de CB do que os aquosos, visto que há possibilidade de o componente cálcico ser solúvel em água. Dentro de três dias, houve total desaparecimento das MCS em soluções com alto teor de água (formaldeído a 10%, cloreto de sódio a 0,9% e solução eletrolítica) e sem alterações na solução com etanol, justificando a não confirmação das MCS no laudo histopatológico. Entretanto, os fixadores não-aquosos, apesar de preservarem as MCS, destroem os tecidos e impossibilitam avaliação histopatológica. Logo, o fixador de escolha permanece a formalina tamponada a 10%.

Além disso, o resultado da CB deve ser sempre comparado com a avaliação clínico-radiológica, e a cirurgia deverá sempre ser realizada quando houver diagnóstico de benignidade à CB, mas o aspecto da lesão for suspeito (ABREU-E-LIMA *et al.*, 2001; BASSET *et al.*, 2000; CIATTO *et al.*, 2007; CIPOLLA *et al.*, 2006; JACKMAN *et al.*, 1999; SHIN *et al.*, 2008).

Também existem limitações relacionadas à localização da lesão ou ao tamanho da mama. Lesão muito próxima da pele ou localizada em mama pequena pode não ser indicação adequada para a realização de CB, pelo impulso necessário da agulha. Lesões adjacentes à parede torácica podem não ser acessíveis por estereotaxia e, se também não forem vistas à ultrassonografia, faz-se necessária a biópsia excisional (BASSET *et al.*, 2000; GOLUB *et al.*, 2004).

Lamm & Jackman (2000), com o objetivo de avaliar a frequência de anormalidades mamográficas consequentes à biópsia percutânea por STX de 744 lesões impalpáveis benignas, observaram, retrospectivamente, 2% (5/226) de neodensidade na incidência paralela ao trajeto da agulha (crânio-caudal) em MT 11G e 0% em CB 14G e não causou, em nenhuma delas, imagens BI-RADS categorias 3, 4 ou 5, entre um e 53 meses (mediana de sete meses) após o procedimento, além de se manterem estáveis ou regredirem com o seguimento mamográfico.

Portanto, a CB é considerada, hoje, ferramenta de escolha no diagnóstico de lesões da mama em virtude de suas elevadas sensibilidade e especificidade, custo relativamente baixo, confiabilidade, além de ser minimamente invasiva, bem tolerada pelos pacientes, ter capacidade de diferenciar lesões *in situ* de invasivas e ser capaz de fornecer informações importantes para a decisão terapêutica.

2.5.2 Laudo Histopatológico da *Core Biopsy*

Não há consenso na literatura sobre a classificação histopatológica da CB. Para Farhbach *et al.* (2006), há apenas possibilidade de quatro diagnósticos histopatológicos à CB: inconclusivo, benigno, atipia e maligno. Além disso, distinguem subestimação (HDA para CDIS ou carcinoma invasor, e CDIS para carcinoma invasor) de falso-negativo (benigno para CDIS ou carcinoma invasor).

Em revisão sistemática da literatura associada à metanálise, Farhbach *et al.* (2006) observaram falha técnica da CB em 5,7% e amostras inconclusivas em 2,1% das biópsias, apresentando estas 23% de malignidade à biópsia excisional. As taxas de benignidade foram de 68,3%, lesões não-HDA de 5%, HDA de 3,4%, CDIS de 8,4% e carcinoma invasor de 15,8%.

Abreu-e-Lima *et al.* (1999) separaram os casos em quatro categorias: benignos não-neoplásicos, neoplasias benignas, hiperplasia atípica e/ou suspeitos e malignos.

Fitzal *et al.* (2006), Jackman *et al.* (1999), Jang *et al.* (2008) e Youk *et al.* (2009) dividiram o diagnóstico histopatológico em três categorias: carcinoma, lesões de alto risco e lesões benignas. Carcinomas foram divididos em CDI, CLI e CDIS. Já as lesões de alto risco, em HDA e cicatriz radiada (também sugerindo HLA, CLIS, lesões papilíferas, tumor filóides benigno e tumor *mucocele-like*). As lesões benignas foram classificadas em: alterações fibrocísticas, fibrose, fibroadenoma, linfonodo e outras lesões. Além disso, quando não houver carcinoma residual à cirurgia após CB com esse diagnóstico, deve-se considerar a possibilidade de verdadeiro-positivo, uma vez que a lesão pode ter sido removida completamente, desde que tenha sido feita a revisão histopatológica para confirmação diagnóstica.

Cipolla *et al.* (2006) classificaram histologicamente as lesões em carcinoma invasor, CDIS, hiperplasia atípica e benigna para CB e, a seguir, compararam com resultado cirúrgico. Ademais, observaram, à cirurgia, que dentre as lesões impalpáveis, 81,1% (86/106) eram carcinoma invasor, 5,6% (6/106) eram CDIS, 8,5% (9/106) eram hiperplasia atípica e 4,7% (5/109) eram lesões benignas.

Dillon *et al.* (2005) dividiram o diagnóstico histológico de acordo com o sistema de classificação B não-cirúrgico, em inadequado ou não diagnóstico (B1), benigno (B2), atípico (B3; proliferação intraepitelial com atipia, hiperplasia lobular, cicatriz radiada, papiloma), suspeito (B4) e maligno (B5; *in situ* ou invasivo).

Carder & Liston (2003) observaram que, em 22 de 36 biópsias cirúrgicas benignas, o resultado da CB guiada por imagem dessas lesões era de potencial incerto de malignidade (B3) por provável amostragem histológica insuficiente, com 12 sugerindo cicatriz radiada, dois sugerindo lesão papilífera, dois fibroadenomas e, dentre os outros, não foi possível excluir tumor filóides e outras lesões de alto risco (lesão *mucocele-like* ou carcinoma mucinoso, lesões proliferativas intraductais, neoplasia lobular e angiossarcoma). Logo, foram realizadas cirurgias desnecessárias em lesões benignas, sendo que esse problema poderia ser minimizado ao serem obtidos maiores volumes de tecido pelos sistemas a vácuo, como MT. Contudo, só foram retiradas duas amostras quando guiadas por US e 3-5, quando por STX, sendo, provavelmente, esta a causa do LHP insuficiente.

Bianchi *et al.* (2009), com o objetivo de observar a reprodutibilidade do diagnóstico histopatológico da CB de acordo com a classificação B, entre 31 patologistas da Itália, concluíram que houve boa concordância entre eles (Kappa = 0,61, variando de 0,31-0,88). Essa concordância interobservador foi menor ao se tentar diferenciar as categorias B2 (benigno) e B3 (potencial incerto de malignidade), levando a sobretratamento (falso-positivo de 26%) e subtratamento (falso-negativo de 17%). Por isso, é importante que haja avaliação de outros patologistas nesse tipo de dúvida.

Tourasse *et al.* (2008) consideram lesões proliferativas com atipia, tanto de origem ductal quanto lobular, como lesões de risco para futuro desenvolvimento de carcinoma ou como precursoras de carcinoma invasivo. A mais frequente é HDA, um precursor de CDIS.

Das 424 lesões biopsiadas em 372 pacientes com média de idade de 57,7anos (36-84), por Zannis & Aliano (1998), 157 foram por CB, com diagnóstico de malignidade em 11%. Para Burns *et al.* (2000) houve malignidade em 16% (112/694).

Jackman *et al.* (1999) observaram que a taxa geral de CB inconclusiva (falha de remover qualquer fragmento de tecido da lesão detectada mamograficamente) foi de 0-18% (média = 2,6%), sabendo que CLIS à cirurgia é um achado incidental e, por isso, sua ausência à CB não entra nesse cálculo, enquanto a taxa de ausência de câncer (falha em detectar malignidade em lesão maligna) foi de 0-8% (média = 2,0%), excluindo-se HDA em que ocorre subestimação.

Abreu-e-Lima *et al.* (2001) relataram dificuldade de conceituar “material insuficiente” em biópsias de fragmento, de acordo com a literatura, e decidiram considerá-lo quando houvesse apenas pele, estroma conjuntivo, tecido adiposo, ou seja, sem representação de tecido mamário.

Sydnor *et al.* (2007) e Shin *et al.* (2008) classificaram as lesões papilíferas à biópsia percutânea em lesões benignas (papiloma solitário, papiloma atípico e papilomatose) e malignas (carcinoma papilífero invasivo e CDIS papilífero), enquanto à cirurgia em: papiloma benigno, papiloma esclerosante, papiloma atípico,

papilomatose; lesões de alto risco (HDA, CLIS, HLA); e carcinoma *in situ* ou invasivo papilífero ou CDI.

2.5.3 Concordância da *Core Biopsy* com a Cirurgia Subsequente

Badoual *et al.* (2000); Burns *et al.* (2000); Chae *et al.* (2009); Han *et al.* (2003); Londero *et al.* (2007); Sohn *et al.* (2007); Tseng *et al.* (2009) relataram concordância de 80-100% entre CB, guiada por US ou Mx, e cirurgia, enquanto Margolin *et al.* (2001) apresentaram VPP de 100%. Verkooijen *et al.* (2000); Dillon *et al.* (2006) relataram sensibilidade entre 90-99%.

Segundo Burns *et al.* (2000), a taxa de falso-negativo varia de 0-4,3% (5/117) e valor preditivo negativo de 98,8% (395/400), confirmando a credibilidade da CB para diagnóstico e condução do tratamento da doença mamária. Um diagnóstico de malignidade permite planejamento cirúrgico definitivo. No entanto, quando benigno, recomenda-se seguimento mamográfico semestral ou anual. Os resultados falso-negativos, provavelmente, decorrem de erro de amostragem, incluindo avaliação de imagens pré e pós-biópsia, discordância do resultado histopatológico com o BI-RADS que indicou a cirurgia e a radiografia dos fragmentos retirados pela CB.

Brenner *et al.* (1996) relataram sensibilidade da CB de 99% para carcinoma invasivo e 67% para CDIS, além de 98-99% de acurácia para nódulos e 87-91% para MCS. Para Han *et al.* (2003), a sensibilidade geral foi de 82%, sendo 79% para carcinoma invasivo e 85% para CDIS.

Para Basset *et al.* (2000), a sensibilidade da CB para o diagnóstico de carcinoma foi de 97%, a especificidade de 99% e o VPP foi de 99%. O resultado de biópsias positivas para malignidade por CB foi de 40%. Quatro (1,1%) de 363 CB foram falso-negativas. Dos 20 casos diagnosticados como CDIS, somente três (15%) mostraram invasão em biópsia excisional subsequente. Em 21 casos, com HDA ou discordância entre a CB e a mamografia ou com CB inconclusiva, a CB não foi

considerada definitiva, sendo recomendada biópsia excisional. Dos 13 casos com HDA, dois tinham concomitantemente carcinoma ductal em biópsia excisional.

Se não foram detectados HDA ou CDIS residual na peça cirúrgica, considera-se que houve remoção completa da lesão, desde que a lesão tenha sido corretamente marcada no pré-operatório para ressecção cirúrgica (CIATTO *et al.*, 2007; DARLING *et al.*, 2000; JACKMAN *et al.*, 1999). Darling *et al.* (2000) relatam remoção completa em 13%, principalmente em HDA. Contudo, ainda não há respaldo para se utilizar esse método de biópsia, inclusive MT, como tratamento.

Abreu-e-Lima *et al.* (1999) relataram sensibilidade e especificidade da CB (567) de 90,72% e 98,36%, respectivamente, em relação ao tratamento cirúrgico ou seguimento clínico-mamográfico, com teste de correlação de Spearman de 0,92 (máximo 1). Utilizaram agulhas calibre 14G em 700 biópsias de 646 pacientes, com diagnóstico de benignidade em 76,4%. VPP de malignidade de 100%, facilitando o planejamento cirúrgico. Não consideram falso-positivos, uma vez que concordam com a possibilidade de ressecção completa da lesão à CB.

Usami *et al.* (2005), em artigo de revisão, relataram que a concordância entre a CB e a cirurgia para diagnóstico de malignidade varia de 91-100%. Além disso, apresenta sensibilidade, especificidade e acurácia de 91-97%, 98-100% e 96-98%, respectivamente. A acurácia da CB pode ser afetada pelo calibre da agulha por refletir a quantidade de tecido retirada, bem como pelo número de fragmentos retirados (> 6), pela experiência do operador e pela reprodutibilidade do diagnóstico interpatologistas. O valor preditivo positivo foi de 100%, já que todos os casos de malignidade à CB foram confirmados à cirurgia. Apresentaram subestimação de 13,3% (2/15). A concordância para grau nuclear e histológico foi de 54% e 80%, respectivamente, e para receptor hormonal de 95-100%. Relatou-se dificuldade da CB para diagnosticar lesões papilíferas intracísticas e para diferenciar HDA de CDIS (subestimação = 48%). A incidência de neoplasia lobular em CB foi de 0,58-2,78%. Todavia, 14-17% eram carcinoma (CDI ou CDIS) à cirurgia e, portanto, essas pacientes deveriam ser candidatas à cirurgia. A implantação de célula tumoral no trajeto da core foi considerada causa de recidiva local em 7% dos carcinomas

invasivos que não receberam radioterapia, sendo, com isso, recomendável a retirada do trajeto da core na cirurgia.

Cipolla *et al.* (2006), com o objetivo de verificar a confiabilidade do diagnóstico da CB em relação à cirurgia, observaram em 198 pacientes concordância de 94,9% para CDI e 71% de CDIS. O valor preditivo positivo foi de 98,9%, sensibilidade de 96,1% e especificidade de 93,3%. Houve retirada de, em média, três (entre dois e cinco) fragmentos quando guiados por STX. Para lesões impalpáveis, a concordância foi de 88,6%, sendo de 86,7% (92/106) para lesões malignas. Houve falso-negativo em 6,6% (7/92) das CB, sendo que seis apresentavam hiperplasia atípica e apenas um caso falso-positivo (0,94%), em um caso de adenomioepitelioma.

Para Moutinho *et al.* (2007), após avaliarem 118 pacientes submetidas à CB 12G, com lesões BI-RADS® categoria 4, sendo a maioria MCS (104), e média de idade de 56 anos (40-75), observaram prevalência de câncer de 29,7% e subestimação para CDIS de 53,8% (7/13). A sensibilidade foi de 87,1%; a especificidade, 100%; o VPP, 100% e o VPN, 95,1%. A taxa de falso-negativo foi de 3,7%

Steinmacher *et al.* (2009) detectaram sensibilidade de 90,2%, especificidade de 100%, VPP de 90,2% e VPN de 100% para biópsia percutânea por agulha grossa guiada por US em 123 pacientes com lesões impalpáveis, com média de idade de 50,6 anos e tamanho médio de 1,1 cm.

Sarakbi *et al.* (2005), com o objetivo de determinar a taxa de concordância entre CB e biópsia cirúrgica para receptores hormonais de carcinoma invasivo em 93 pacientes, observaram concordância para receptor de estrógeno (RE) de 95% e para de progesterona (RP) de 89%, com sensibilidade da CB de 97% para RE e de 95% para RP. Não houve relação com o número de fragmentos retirados, com média de 2,6 (1-9).

Badoual *et al.* (2005), com o objetivo de correlacionar informações prognósticas histológicas e imunohistoquímicas entre CB guiada por US e cirurgia, observaram, retrospectivamente, em 110 CB com diagnóstico de malignidade, elevada sensibilidade (100%) e concordância com a cirurgia em relação ao tipo histológico de 73,6% (Kappa = 0,85) e ao grau histológico de 73,1%, sendo 100% para grau III.

Subestimação geral de 9,7% e do grau histológico, em decorrência do número de mitoses, de 32,3% (Kappa = 0,31). Concordância com receptor de estrogênio (RE) de 90,3% e de progesterona (RP) de 89,3%, e de CDIS em 86%. Subestimação de RE e RP de 3,9% e 2,9%, respectivamente. Cirurgia conservadora em 68,5% e mastectomia em 31,5%. O número de fragmentos variou de um a cinco, com média de 1,2 fragmento por nódulo.

Existe tendência de maior expressão de RE em CB do que em cirurgia, em virtude de fixação mais rápida ou da coleta de fragmentos da periferia da lesão, onde há mais RE (BADOUAL *et al.*, 2005).

2.5.4 Subestimação da *Core Biopsy*

Em diagnóstico histológico utilizando amostragem por agulha, pode ocorrer subestimação ou resultados falso-negativos. Os falso-negativos decorrem do achado cirúrgico de carcinoma com CB benigna (IWASE *et al.*, 2006).

Além disso, todas as vezes em que houver diagnóstico de atipia à CB (B3 = incerta para malignidade), deve-se realizar a exérese cirúrgica da lesão para maiores esclarecimentos, uma vez que o risco de malignidade (taxa de subestimação) varia de 18 a 83% (CARDER & LISTON, 2003; DILLON *et al.*, 2006; SHIN *et al.*, 2008).

Burbank, em 1997, criou o termo subestimação para aplicar aos casos em que a CB detecta HDA e CDIS, e a cirurgia subsequente diagnóstica CDIS/CDI e CDI, respectivamente (JACKMAN *et al.*, 1999; JACKMAN *et al.*, 2001; LONDERO *et al.*, 2007; STEINMACHER *et al.*, 2010). Jackman *et al.* (1999); Sydnor *et al.* (2007) incluíram, nesse conceito, todas as lesões de alto risco (hiperplasias típicas e cicatriz radiada) à CB e que, à cirurgia, tratava-se de carcinoma. Além disso, em virtude da heterogeneidade dessas lesões (atípicas ou CDIS), há necessidade de ressecção cirúrgica pelo risco de subamostragem (ABREU-E-LIMA *et al.*, 1999; DILLON *et al.*, 2006; LONDERO *et al.*, 2007; ZANNIS & ALIANO, 1998).

A subestimação de malignidade é uma medida de falso-negativo (CIATTO *et al.*, 2007). A taxa de falso-negativo, lesões benignas à CB e malignas na cirurgia varia de 0,3 a 8,2%, e a taxa geral de amostras inconclusivas, de 2-4% (BREM *et al.*, 2008; JACKMAN *et al.*, 1999).

Zannis & Aliano (1998) avaliaram 157 biópsias por CB, consecutivas, em 145 pacientes, de janeiro de 1993 a agosto de 1997. A média de idade foi de 57,7 anos (36-84 anos). Dezesete pacientes (11%) apresentaram carcinoma à CB. Todas as pacientes que apresentavam diagnóstico de lesão atípica ou carcinoma foram submetidas à biópsia cirúrgica por MPC. A subestimação foi de 17%, uma HDA à CB apresentava CDI à cirurgia, um CLIS apresentava CDI à cirurgia e dois CDIS apresentavam CDI. O número médio de fragmentos removidos foi de 4,8 (1-7), variando conforme o tipo de lesão. Houve remoção de 20% ($\pm 5\%$; 0-83%) das microcalcificações. Não houve complicações infecciosas (abscesso ou celulite) e nenhum hematoma requereu tratamento cirúrgico. Ademais, não houve subestimação por MT.

Em revisão retrospectiva dos laudos histopatológicos de 483 biópsias percutâneas estereotáxicas de LNP, detectadas mamograficamente, de julho de 1991 a dezembro de 1993, Jackman *et al.* (1999) observaram subestimação em 58% das HDA, 40% das cicatrizes radiadas e 15% dos CDIS.

Para Abreu-e-Lima *et al.* (1999), houve subestimação de malignidade em 2,07% dos casos. Os autores acrescentaram que 64,1% das HDA detectadas por CB apresentaram diagnóstico de carcinoma à cirurgia, enfatizando a importância de excisão cirúrgica dessas lesões.

Steinmacher *et al.* (2010) observaram subestimação do diagnóstico de malignidade em 4% (8/202) das CB e relatam redução de 40-50% dos custos quando comparadas às cirurgias excisionais.

Apesar dos avanços tecnológicos, tanto com a *core biopsy* quanto, principalmente, com a mamotomia, ainda há subestimação histológica tanto para HDA quanto para CDIS em relação à cirurgia, variando de 11 a 88% para HDA e de 15 a 43% para CDIS com *core biopsy* (JACKMAN *et al.*, 2001). Já em relação à mamotomia (14G), a subestimação é menor, variando de 0 a 38% para HDA e de 0 a

19% para CDIS, sendo menor para mamotomia (11G), com variação de 10 a 27% para HDA e de 4 a 15% para CDIS (BREM *et al.*, 2008; DARLING *et al.*, 2000; RUTSTEIN *et al.*, 2007).

Ainda não se atingiu o número ideal de fragmentos a serem retirados para diminuir a subestimação e não aumentarem as complicações, como sangramento ou infecção. Recomendam-se dez amostras para MCS. Por isso, é recomendada a ressecção cirúrgica toda vez que biópsia por agulha grossa detectar HDA e/ou CDIS em virtude da possibilidade de erro de amostragem e consequente não detecção de lesões de maior gravidade (DARLING *et al.*, 2000; JANG *et al.*, 2008).

Ciatto *et al.* (2007), com o objetivo de avaliar acurácia e subestimação de malignidade de CB (14G) e MT (11G) guiadas por STX ou US em 4000 biópsias consecutivas, de única instituição, observaram, retrospectivamente, que a sensibilidade geral foi de 94,2% e a especificidade de 88,1%, VPP de 84,8% e VPN de 95,6%. A subestimação geral foi de 26,6% e para MCS de 26,6%, sendo maior para CB do que para MT, com diferença absoluta de 14% (37,3% x 23,4%) (p=0,002). A sensibilidade maior para MT do que para CB (p=0,06), mas especificidade maior para CB (93,1% x 86,9%) (p=0,01). A acurácia geral semelhante entre os dois métodos. A sensibilidade aumentou com a experiência do uso dos métodos (número de biópsias e tempo de experiência), acurácia não dependia do guia da biópsia e era similar para nódulos e MCS. A taxa de material inadequado dependia da experiência do operador e não estava relacionada com o guia ou com o calibre da agulha. Ocorreram falso-negativos em 4,4% dos casos. Utilizou-se, preferencialmente, CB 14G para nódulos e MT 11G para MCS, obtendo-se, pelo menos, dois fragmentos para aqueles e quatro para estas. Sempre que a imagem era visível ao US, este foi o guia preferencial. A taxa de material inadequado foi de 0,57% e esteve associada à experiência do operador (p=0,0004). A especificidade geral para distorção arquitetural foi muito menor do que para nódulos e/ou MCS (51,8% x 89%).

Jackman *et al.* (1999), com o objetivo de determinar taxa e causas de achados falso-negativos e subestimação histológica por CB (14G) estereotáxica avaliaram 483 lesões impalpáveis consecutivas, retrospectivamente, em 410 pacientes com mediana de idade de 55 anos (29-89). Destas, foi realizada a ressecção cirúrgica

em 143 carcinomas, 25 HDA e cinco cicatrizes radiadas; e para lesões benignas (310), foi feito seguimento mamográfico semestral. Retiraram, em média, 8,1 (2-20) fragmentos por lesão. Observaram subestimação de HDA em 58% (14/24) e em 40% (2/5) de cicatriz radiada (um CDIS e um CDI). A taxa de falso-negativo foi de 1,2% (2/161).

Para Darling *et al.* (2000), houve subestimação de CDIS em 21% dos 289 casos de CDIS à CB e em 44% dos 139 casos de HDA à CB. Além disso, houve ressecção completa da lesão em 13% das CB, principalmente nos casos com HDA ($p < 0,001$). Isso ocorreu, provavelmente, porque as lesões com HDA (média=9,7mm; 2-41mm) são menores do que as com CDIS (média=12,6 mm; 2-80 mm).

2.5.5 Subestimação Específica da *Core Biopsy*

2.5.5.1 Hiperplasia Ductal Atípica (HDA)

HDA é uma lesão *borderline* que apresenta algumas, mas nem todas as características de CDIS, sendo a lesão de alto risco mais comum da mama, representando 0,4-2,5% de todas as CB (DARLING *et al.*, 2000; JANG *et al.*, 2008). Essas características incluem células uniformes, espaços intercelulares geométricos ou formações micropapilares, núcleos hipercrômicos ou qualquer combinação dessas três características que a define como lesão ductal hiperplásica. Também não possui a extensão necessária para diagnóstico de CDIS, apresentando envolvimento de apenas um ducto ou ser menor do que 2 mm. Além disso, focos de HDA podem estar presentes na periferia de CDIS ou de CDI. Por isso, é difícil diferenciar essas duas entidades em biópsia por amostragem, levando-se ao diagnóstico subestimado e recomendando-se sempre a exérese cirúrgica (CHAE *et al.*, 2009; DARLING *et al.*, 2000; DILLON *et al.*, 2006; JANG *et al.*, 2008; SOHN *et al.*, 2007; YOUK *et al.*, 2009).

Com a mamografia de rastreamento difundida para diagnóstico precoce de câncer, houve maior diagnóstico de HDA, uma vez que se apresentam, na maioria dos casos, como microcalcificações. Logo, o guia para esse tipo de lesão é a mamografia (estereotaxia) (YOUK *et al.*, 2009).

Chae *et al.* (2009) relatam que microcalcificações com ou sem nódulo associado constituem a lesão mais comum tanto para HDA (58-88%) (JANG *et al.*, 2008) quanto para CDIS (68-98%), com calcificações nos ductos mamários dentro da HDA, sem necrose celular. Já no CDIS, a calcificações surgem nas secreções e tornam-se distróficas em virtude da necrose tumoral. Contudo, ainda não foi detectada diferença nos exames de imagem.

Relata-se subestimação de CDIS e carcinoma invasor em CB com HDA em 7-88% dos pacientes e, por isso, sua exérese cirúrgica é sempre indicada, uma vez que compreende lesão pré-maligna na evolução para CDIS e carcinoma invasor (JANG *et al.*, 2008; YOUK *et al.*, 2009), com risco 4 a 5 vezes maior do que a população geral (CHAE *et al.*, 2009). A subestimação é influenciada pelo calibre da agulha (CB x MT) e pelo número de amostras coletadas (DARLING *et al.*, 2000; MARGENTHALER *et al.*, 2006; SOHN *et al.*, 2007).

Se fosse possível prever quais os tipos de HDA diagnosticadas à CB que estão associadas à malignidade, lesões com baixo risco de subestimação poderiam ser seguidas mamograficamente, ao invés da exérese cirúrgica (CHAE *et al.*, 2009).

Já foram realizadas várias tentativas de utilizar características clínicas, radiológicas, histológicas e relacionadas ao procedimento para detectá-las, não havendo, contudo, consenso. Relatam-se como possibilidades de subestimação: paciente idosa, história pessoal ou familiar de câncer de mama, lesão palpável, remoção incompleta das microcalcificações à MT, agulhas menos calibrosas, menos fragmentos e lesões maiores, além de critérios patológicos (CHAE *et al.*, 2009). A retirada de menos fragmentos é a causa mais comum (YOUK *et al.*, 2009). No entanto, isso não foi observado por Chae *et al.* (2009) que relataram que a precisão para atingir a lesão é mais importante do que o número de fragmentos.

Parece que o uso da MT para esse tipo de lesão é capaz de reduzir a subestimação, com melhor definição arquitetural, menor erro de amostragem e melhor acurácia, mas ainda não é capaz de eliminá-la, provavelmente, em consequência da não remoção completa da lesão em MT guiada por US (YOUK *et al.*, 2009). Relata-se redução de 33-45% à CB para 7-35% à MT (CHAE *et al.*, 2009).

Margenthaler *et al.* (2006), com o objetivo de avaliar a presença de carcinoma *in situ* ou invasor em 96 pacientes submetidas à cirurgia após diagnóstico de lesões de alto risco (HDA, HLA e CLIS) em CB guiada por imagem, de um banco de dados de 3486 biópsias, observaram 63% de HDA, 20% de HLA e 17% de CLIS. Todas as pacientes eram mulheres, com média de idade de 57 anos (37-90). Foi detectada malignidade em 31% das pacientes com HDA. Todas as lesões biopsiadas eram BI-RADS categoria 4. Não houve diferença significativa quanto à idade e ao tamanho da lesão (lesões com diâmetro médio de 9,2mm e lesões malignas com 8,7mm), mas a presença de nódulo à mamografia (46% x 13% em MCS) esteve associada à maior subestimação, enquanto o uso de CB a vácuo (22,5% x 44% em CB) e mais do que cinco amostras (18% x 48%) estiveram associadas à menor subestimação. Entretanto, ainda é indicada a exérese cirúrgica dessas lesões em virtude da alta probabilidade de subestimação.

Margolin *et al.* (2001) apresentaram subestimação de HDA em 55% das lesões (12/22), com diagnóstico cirúrgico de oito CDIS e quatro CDI. Abreu-e-Lima *et al.* (1999) observaram 25 casos (64,1%) de carcinoma em 39 cirurgias para HDA, com subestimação geral de 2,07%.

Darling *et al.* (2000), em amostra de 428 biópsias por agulha grossa, guiadas por imagem, observaram 139 HDA e compararam com o resultado cirúrgico, retrospectivamente. Detectaram menor subestimação em MT (11G) do que em CB (14G) (19% x 39%, $p=0,025$), bem como quando esta foi comparada à MT (14G) (19% x 44%, $p=0,01$). A média de idade foi de 52 anos (24 a 89), com mediana de 54 anos. O tamanho das lesões variou de 2 a 41 mm (mediana de 9,7mm). A STX foi o guia em 403 biópsias.

Jackman *et al.* (1999), ao realizarem biópsia cirúrgica de 24 lesões com HDA, observaram carcinoma em 14 (58%), sendo nove com CDIS e cinco com CDI associado a CDIS.

Sohn *et al.* (2007) relatam que, mesmo revisando todas as mamografias e lâminas de análise histopatológica com subestimação para HDA, não é possível determinar o tipo de imagem que pode predeterminar carcinoma.

Youk *et al.* (2009), com o objetivo de avaliar a subestimação de HDA diagnosticada à CB 14G de nódulos e de determinar fatores preditores, revisaram 21 casos de HDA à CB, guiada por US, de 2000 a 2007, representando 0,4% de todas as CB, e submetidos à cirurgia posteriormente. Houve subestimação de 62% e sem relação com características patológicas, imaginológicas e do procedimento. Por isso, orienta que sua exérese cirúrgica deverá sempre ser realizada. Dentre os casos de HDA à CB, o resultado histopatológico da cirurgia foi benigno sem atipia em 19% e HDA em 19%, estando os outros dentro da subestimação. A média de idade foi de $46,9 \pm 13,7$ anos (22-68 anos). O número de fragmentos retirados variou de um a nove, com média de $4,2 \pm 0,5$ fragmentos. O tamanho médio das lesões foi de $12,7 \pm 8,2$ mm (4-40 mm). As lesões categoria 4 do BI-RADS® apresentaram subestimação de 60 % (6/10), enquanto as categoria 5, de 100% (2/2).

Chae *et al.* (2009), com os mesmos objetivos, observaram, em amostra de 45 HDA à CB guiada por US que foram submetidas à cirurgia, subestimação de 22,2%, sendo 23,1% à CB 14G e 16,7% à MT 11G . Análise univariada determinou idade à CB ≥ 50 anos ($p=0,006$), tamanho > 10 mm ao US ($p=0,033$) e massa associada com microcalcificações ($p=0,029$) associadas à subestimação. Quando esses três fatores foram incluídos em análise multivariada, somente a idade ≥ 50 anos ($p=0,035$, HR 6,201, 95% CI 1.135-33891) foi fator preditor de malignidade. Portanto, somente a completa exérese da lesão constitui o tratamento adequado, visto que não se encontrou combinação suficientemente preditora de malignidade.

Jang *et al.* (2008), também pretendendo determinar taxa de subestimação de HDA e fatores associados em 44 biópsias de fragmento guiadas por US, representando 1,7% dessas biópsias e que foram submetidas, posteriormente, a

exérese cirúrgica, observaram, retrospectivamente, subestimação de 48% (12 CDIS e nove CDI), sendo menor à MT 11G (18) do que à CB 14G (26) (22% x 65%, $p = 0,012$), maior em lesões ≤ 2 cm (8% x 61%, $p = 0,004$) e quando nódulo isolado (0% x 67%, $p = 0,009$), mas sem relação com outros fatores clínicos, sonográficos e relacionados ao procedimento, como BI-RADS, número de fragmentos e lesões de alto risco associadas. A média de idade foi de 45,2 anos (17-87 anos). Foram coletados, em média, cinco fragmentos (3-8) à CB e 14 (7-33) à MT. As pacientes no grupo concordante com a cirurgia eram mais jovens (46 anos x 52 anos, $p = 0,016$).

2.5.5.2 Neoplasia Lobular (LIN)

Apesar de esse procedimento minimamente invasivo ajudar no planejamento cirúrgico, há situações em que apresenta limitação e gera dúvidas, como as neoplasias lobulares e as lesões papilíferas (MAGENTHALER *et al.*, 2006; SHIN *et al.*, 2008).

Em 1941, Foote & Stewart descreveram, após relato de Ewing em 1919, uma lesão não invasiva que surgia nos lóbulos mamários e nos ductos terminais, denominada carcinoma lobular *in situ* (CLIS). Inicialmente, foi considerada lesão pré-maligna e era indicada mastectomia. Contudo, em 1970, vários estudos demonstraram que nem todas as lesões CLIS progrediam para carcinoma invasivo, tanto lobular quanto ductal e que, quando este ocorria, era multicêntrico e bilateral independente de em qual mama estivesse localizada a lesão, além de não apresentar alterações nos exames físico e imaginológico. Então, em 1990, chegou-se ao consenso de que CLIS era um marcador de risco e não um precursor como o CDIS, levando à recomendação de seguimento clínico quando essa lesão era detectada em biópsia cirúrgica (BOWMAN *et al.*, 2007; HAAGENSEN *et al.*, 1978; LONDERO *et al.*, 2007; NAGI *et al.*, 2008). Contudo, há quem as considere lesões com comportamento semelhante à HDA (MARGENTHALER *et al.*, 2006).

Em 1978, Haagensen *et al.* introduziram o termo neoplasia lobular para esclarecer a história natural dessa lesão, considerando-a neoplasia benigna de risco para surgimento de carcinoma em ambas as mamas (17% em 25 anos), desencorajando a mastectomia e sugerindo seguimento clínico semestral. Observaram que em 211 casos de neoplasia lobular não havia carcinoma invasivo associado, com incidência de 3,8%, ocorrendo em mulheres na pré-menopausa.

Entretanto, alguns ainda desejavam diferenciar HLA de CLIS. Além disso, as variantes pleomórfica, de crescimento pagetóide, rabdóide, células em anel de sinete e apócrina do CLIS apresentam comportamento biológico de CDIS, necessitando de tratamento mais agressivo (BOWMAN *et al.*, 2007; CONTERAS & SATTAR, 2009; NAGI *et al.*, 2008).

Neoplasia intraepitelial lobular (LIN) está associada a alto risco para desenvolvimento de neoplasia maligna da mama, encontrada em, aproximadamente, 0,5-8% de todas as biópsias mamárias, sendo, na maioria das vezes, um achado incidental (BREM *et al.*, 2008; NAGI *et al.*, 2008). É dividida em LIN 1 (hiperplasia lobular atípica), LIN 2 (CLIS) e LIN 3 (CLIS pleomórfico). A necessidade de cirurgia, quando descoberta à CB, ainda permanece controversa (BREM *et al.*, 2008; NAGI *et al.*, 2008; SYDNOR *et al.*, 2007; TAVASSOLI & DEVILEE, 2003), em virtude de diversas opiniões sobre o comportamento biológico dessas lesões, da dificuldade de diagnóstico histopatológico devido a duas classificações (Rosen x Page & Anderson) e da incerteza de sua associação com lesões de alto risco. Além disso, não apresenta anormalidade mamográfica específica e, mesmo com uso da ressonância magnética mamária, o CLIS pode não ser visualizado pelo contraste das alterações fibrocísticas. Por isso, é difícil determinar a real incidência dessa patologia (BOWMAN *et al.*, 2007; MARGENTHALER *et al.*, 2006; NAGI *et al.*, 2008).

Neoplasia lobular representa um grupo de entidades patológicas composta de células monomórficas, poligonais, com elevada relação núcleo-citoplasma. O espectro dessas lesões varia de HLA, em que poucas unidades acinares estão envolvidas, ao CLIS, que preenche e distende o lóbulo inteiro. É normalmente difusa e bilateral (BREM *et al.*, 2008; CONTERAS & SATTAR, 2009).

A classificação de Page & Anderson é a mais consistente e estabelece que, para diagnóstico de CLIS, as células anormais devem comprometer todas as células da unidade lobular, não podem ocorrer espaços interlobulares e, pelo menos, 50% do ácino na unidade lobular devem estar distendido ou distorcido. Se esses critérios não forem preenchidos, trata-se de HLA (BOWMAN *et al.*, 2007).

De 1978 a 1998, houve aumento de quatro vezes em sua detecção, principalmente em pacientes mais jovens, em decorrência do aumento das biópsias e de suas novas modalidades (BOWMAN *et al.*, 2007).

CLIS apresenta risco relativo 4 a 12 vezes maior de evoluir para carcinoma invasivo em relação à população geral, enquanto HLA aumenta 4-5 vezes. Além disso, esse risco é para as duas mamas, com até 50% das pacientes com doença multifocal, um terço com doença na mama contralateral e 15-25% das pacientes desenvolvem carcinoma invasivo, sendo mais frequentemente do tipo ductal (BOWMAN *et al.*, 2007; CONTERAS & SATTAR, 2009; NAGI *et al.*, 2008).

Subestimação de pacientes com neoplasia lobular (HLA e CLIS) varia de 0-61,5% em virtude da pouca informação disponível e de diferenças importantes nas metodologias dos estudos já realizados (BREM *et al.*, 2008). Por isso, não há certeza e/ou previsão da evolução em longo prazo dessas pacientes. Contudo, a maioria não evolui para câncer, mas não há como dizer quais evoluirão até que os métodos de avaliação genética por estudos moleculares sejam definitivamente instalados rotineiramente, uma vez que já foi relatada a perda de heterozigosidade nos braços cromossômicos semelhante aos carcinomas invasores e a presença de carcinoma lobular invasivo adjacente ao CLIS em 56% dos casos por perda de expressão da proteína de adesão E-caderina, sendo utilizada para diferenciar CDIS de CLIS, não sendo reativa neste (CONTERAS & SATTAR, 2009; MARGENTHALER *et al.*, 2006).

Segundo CONTERAS & SATTAR (2009), pode haver resultado equivocado da presença de E-caderina em 10-15%. Isso decorre da presença de características lobulares e ductais em carcinoma, sendo tratada como carcinoma ductal. Sugerem o uso do imunomarcador catenina p120 para esses casos já que

estabiliza a E-caderina, além de citoqueratinas 1, 5, 10 e 14 que são expressas por neoplasias lobulares e estão ausentes em ductais.

Associação com lesões de alto risco (HDA, cicatriz radiada, tumor filóides, papiloma intraductal) aumentou o risco de subestimação. Contudo, a presença dessas lesões já determina ressecção cirúrgica. Além disso, não apresentou fatores preditivos à mamografia (BOWMAN *et al.*, 2007). Há relato de 43% de pacientes com HLA à CB e CDIS na peça cirúrgica (MARGENTHALER *et al.*, 2006).

Margenthaler *et al.* (2006), com o objetivo de avaliar a presença de carcinoma *in situ* ou invasor em 96 pacientes submetidas à cirurgia após diagnóstico de lesões de alto risco (HDA, HLA e CLIS) em CB guiada por imagem, observaram 63% de HDA, 20% de HLA e 17% de CLIS. Todas as pacientes eram mulheres, com média de idade de 57 anos (37-90). Detectou-se malignidade em 16% dos pacientes com HLA e em 25% de CLIS. Todas as lesões biopsiadas eram BI-RADS categoria 4. Não houve diferença significativa quanto à idade e ao tamanho da lesão (lesões não malignas com diâmetro médio de 9,2 mm e lesões malignas com 8,7 mm), mas a presença de nódulo à mamografia (46% x 13% em MCS) esteve associada à maior subestimação, enquanto o uso de MT (22,5% x 44% em CB) e mais do que cinco amostras (18% x 48%) estiveram associadas à menor subestimação. Contudo, ainda é indicada a exérese cirúrgica dessas lesões, em virtude da alta probabilidade de subestimação e da inexistência de consenso quanto ao seguimento.

Margolin *et al.* (2001) detectaram três pacientes com HLA cujos resultados cirúrgicos foram benignos. Para Carder & Liston (2003), a condução de casos com neoplasia lobular à CB ainda é controversa, embora haja relatos de CDIS ou carcinoma invasor associados. Deve-se valorizar esse achado quando se apresentar como calcificações ou nódulos e realizar a ressecção cirúrgica quando houver lesões de alto risco associadas, como cicatriz radiada ou HDA. Também deve ser realizada a cirurgia quando existirem características de CDIS de baixo grau, uma vez que é difícil diferenciá-lo de CLIS.

Bowman *et al.* (2007), em metanálise realizada por busca no PubMed, em artigos sobre LIN, de língua inglesa, de 1975 a maio de 2006, observaram que, em 19 estudos retrospectivos, aproximadamente metade deles eram

séries não consecutivas e com pequena amostra e nenhum apresentou critérios claros para ressecção cirúrgica ou seguimento. Entre 328 sujeitos com LIN à CB e que foram submetidos à cirurgia subsequentemente, 76 (23,2%) apresentavam subestimação para carcinoma invasivo ou CDIS, mas quando eram excluídas lesões de alto risco associadas, caiu para 16,7%. Para CLIS isolado, a subestimação foi de 21,3% (20/94) e para HLA isolada, de 14,5% (13/124). Dentre os 62 sujeitos que foram submetidos a seguimento clínico/mamográfico, somente três desenvolveram câncer de mama em 24 meses. Logo, não se alcançou conclusão baseada em evidências para tratamento da neoplasia lobular à CB, em virtude da variedade de recomendações entre os estudos: nove recomendavam ressecção cirúrgica sempre, um somente para CLIS, dois para LIN com microcalcificações residuais, um para LIN com nódulo, um para LIN associada a lesões de alto risco, um para CLIS pleomórfico e um para casos com lesões associadas; um sugeria seguimento clínico e dois sem recomendações claras.

Brem *et al.* (2008), com o objetivo de definir taxa e fatores associados à subestimação de câncer em neoplasia lobular detectada em biópsias percutâneas, observaram, retrospectivamente, em 164 casos de neoplasia lobular como lesão mais grave, que foram submetidos à ressecção cirúrgica, de uma amostra de 32.420 biópsias, em 14 instituições, subestimação de 23% (38/164), sendo 25% (17/67) para CLIS e 22% para HLA (21/97), com 22 CDIS (58%) e 16 carcinomas invasivos (42%). Houve maior subestimação em pacientes acima de 60 anos (33%; $p = 0,04$), quando a lesão era nódulo, com BI-RADS categoria 5 (88%; $p < 0,0001$), para CB em relação à MT (35% x 17% , $p = 0,01$) e com menos de 11 fragmentos (40% x 15%; $p < 0,0001$). Mantêm a recomendação de ressecção cirúrgica em todos os casos até que melhores critérios sejam identificados em virtude do erro de amostragem que ocorre, independentemente do tipo de biópsia percutânea, do número de fragmentos obtidos, da concordância historradiológica, da aparência mamográfica e da remoção completa da lesão.

Nagi *et al.* (2008) defendem a opinião de que a ressecção de neoplasia lobular é desnecessária, sugerindo seguimento clínico-radiológico, desde que haja correlação historradiológica e que sejam observados critérios patológicos estritos. Ademais, sugerem ressecção quando há lesões de alto risco associadas. De

uma amostra de 45 casos de CLIS ou HLA à CB submetidos à cirurgia subsequentemente, 93% apresentavam apenas neoplasia lobular. As pacientes apresentavam média de idade de 57 anos (35-82), sendo 93% das biópsias guiadas por STX.

2.5.5.3 Lesões Papilíferas

Para as lesões papilíferas, assim como para LIN, a CB é um procedimento minimamente invasivo que ajuda no planejamento cirúrgico. Contudo, apresenta limitações e gera dúvidas (MAGENTHALER *et al.*, 2006; SHIN *et al.*, 2008).

Lesões papilíferas é um grupo heterogêneo de lesões da mama, identificadas histologicamente pela presença de eixo fibrovascular. Incluem papiloma, papilomatose, papiloma atípico e carcinoma papilífero (SHIN *et al.*, 2008). Apesar de as lesões papilíferas malignas serem raras, as lesões papilíferas representam até 5 % das lesões submetidas à CB. Contudo, sua condução ainda é controversa (Rosen *et al.*, 2002). Algumas instituições encaminham para ressecção cirúrgica todas as lesões papilíferas diagnosticadas à CB, em virtude da dificuldade de interpretação patológica, do erro de amostragem e do potencial pré-maligno, enquanto outras somente os casos atípicos (JAFFER *et al.*, 2009; SHIN *et al.*, 2008; SYDNOR *et al.*, 2007; TSENG *et al.*, 2009).

Historicamente, na primeira metade do século 20, papilomas intraductais eram tratados por mastectomia ou ressecção cirúrgica da lesão devido ao presumido potencial maligno. Após o advento da mamografia de rastreamento, mesmo com maior detecção de lesões papilíferas, ainda não é fácil diferenciar lesões benignas, atípicas e malignas. Para lesões papilíferas benignas, há risco de atipia em 15-37,5% e de malignidade em 15-17% (JAFFER *et al.*, 2009).

A principal característica para diferenciar lesão papilífera benigna de carcinoma in situ papilífero é a presença de proliferação epitelial atípica

entre as vilosidades papilares sem a camada de células mioepiteliais similares à HDA e CDIS (ROSEN *et al.*, 2002; SHIN *et al.*, 2008). Já os papilomas benignos são uma proliferação epitelial intraductal com eixo fibrovascular, camada de células mioepiteliaias e camada externa de epitélio colunar ou cubóide (SHIN *et al.*, 2008). São consideradas de alto risco quando associadas à HDA, CLIS e HLA que pode ocorrer em até 21% (SHIN *et al.*, 2008; SYDNOR *et al.*, 2007). Carcinoma papilífero invasivo é um tipo de carcinoma ductal que corresponde a 2% de todos os cânceres de mama (SHIN *et al.*, 2008).

A maioria das lesões papilíferas surge nos ductos principais da mama, mas também podem surgir nos ductos maiores e menores, e a maioria das mulheres apresentam descarga papilar serosa ou sanguinolenta. Nas pacientes com carcinoma papilífero, 90% apresenta nódulo retroareolar, e em até 26%, há descarga papilar. (ROSEN *et al.*, 2002).

Lesão papilífera da mama pode manifestar-se como nódulo assintomático ou microcalcificações à mamografia, sendo usualmente palpável (90%). Normalmente, são pedunculados, mas, ocasionalmente, podem preencher o ducto ou a lesão cística. Tipicamente, são menores do que 1 cm e ocorrem em mulheres de 30-50 anos (SYDNOR *et al.*, 2007). Contudo, exames de imagem não são capazes de diferenciar lesões benignas de malignas (SHIN *et al.*, 2008).

Shin *et al.* (2008) e Sydnor *et al.* (2007) classificaram as lesões papilíferas, à biópsia percutânea, em lesões benignas (papiloma solitário, papiloma atípico e papilomatose) e malignas (carcinoma papilífero invasivo e CDIS papilífero). E à cirurgia em: papiloma benigno, papiloma esclerosante, papiloma atípico, papilomatose; lesões de alto risco (HDA, CLIS, HLA); e carcinoma *in situ* ou invasivo papilífero ou CDI.

Para Carder & Liston (2003), a retirada de lesões papilíferas e fibroepiteliais deve ser individualizada de acordo com a idade da paciente, achados de imagem, tamanho da lesão (ou aumento recente) e características histológicas (aumento da celularidade e da atividade mitótica).

Há relato de VPN de 92% e falso-negativo/subestimação de 21-67% (JAFFER *et al.*, 2009; ROSEN *et al.*, 2002; SYDNOR *et al.*, 2007). A subestimação tende a diminuir com o maior número de amostras, com agulhas mais calibrosas e com o uso dos equipamentos a vácuo. Para CB 14G, a subestimação varia de 25-43%, enquanto para MT, de 11-25%. Pode ocorrer falso-positivo em lesões papilíferas benignas devido à penetração de epitélio benigno na parede fibrosa do papiloma, simulando carcinoma invasivo. Isso pode ser diferenciado usando-se coloração para actina de músculo liso. Além disso, carcinoma invasivo apresenta imagem suspeita (ROSEN *et al.*, 2002).

A presença de HDA e de malignidade próximas a lesões papilíferas intraductais sugere que possa ser uma lesão pré-maligna, achado reforçado em virtude de ser uma neoplasia verdadeira com proliferação clonal de células ductais à reação em cadeia de polimerase, além de a presença de alterações cromossômicas levarem de atipia a carcinoma invasivo (JAFFER *et al.*, 2009).

Rosen *et al.* (2002), com o objetivo de determinar a incidência de lesões papilíferas diagnosticadas à CB e a necessidade de exérese cirúrgica, estudaram, retrospectivamente, 1374 pacientes com lesões suspeitas que foram submetidos à biópsia guiada por estereotaxia (CB 14G ou MT 11-14G) ou ultrassonografia (CB 14G), sendo 46 (3,3%) lesões papilíferas de acordo com a classificação de Tavassoli, apresentando-se como nódulo em 28 casos e como microcalcificações em 18, todas BI-RADS® categoria 4 e concordantes com a histologia. Nenhuma paciente apresentava descarga papilar, sugerindo que a maioria era periférica, desenvolvendo-se no epitélio ductal distal, não apresentava eixo fibrovascular central, e apresentavam-se como microcalcificações agrupadas. Foram detectados 59% de papilomas benignos, 24% de papilomatose, 13% de papiloma atípico e 4% de carcinoma papilífero intraductal. Dessas, 17 (37%) foram submetidas à exérese cirúrgica e as demais (29) a seguimento clínico-mamográfico. Todos os casos foram revisados historradiologicamente. Dois casos de papiloma, com HDA adjacente, e um de papiloma atípico eram CDIS papilífero de baixo grau à cirurgia, ou seja, três (17,6%) casos falso-negativos. Houve um caso falso-positivo. Dos 29 casos submetidos a seguimento, houve estabilidade ou diminuição da lesão após dois anos. VPN foi de 93%. Consideraram falso-negativos os casos de lesões benignas que à

cirurgia eram malignas. Três (38%) de oito casos atípicos eram carcinoma *in situ* papilífero. Logo, sugerem que, quando não houver atipia, o seguimento clínico-mamográfico seja seguro.

Sydnor *et al.* (2007), com o objetivo de determinar, retrospectivamente, o grau de subestimação de diagnóstico de carcinoma mamário em lesões papilares diagnosticadas à CB guiada por imagem (CB por US e MT por US ou STX), detectaram subestimação em 14 (36,8%) de 38 (60%) lesões que foram submetidas à cirurgia dentre 94 lesões papilíferas, sendo um (8%) de 13 papilomas benignos, dez (67%) de 15 papilomas atípicos, dois (50%) de quatro micropapilomas e um (17%) de seis papilomas escleróticos. Desses, 14,9% eram microcalcificações ($p=0,48$). O número médio de fragmentos foi oito (3-5 para CB e 12 para MT). Papilomas benignos à CB raramente (3%) estão associados à malignidade, justificando seguimento clínico-mamográfico. Já papilomas atípicos apresentam elevada (67%) associação com malignidade na ressecção cirúrgica ($p=0,006$), com dois carcinomas papilíferos, sete CDIS, três CDI e dois CLIS. Média de idade de 57 anos (37-74 anos). Nenhuma apresentou descarga papilar. Ademais, não houve associação de localização mamária ($p=0,63$), do número de fragmentos ($p=0,18$) e do calibre da agulha ($p=0,51$) com a subestimação.

Shin *et al.* (2008), com o objetivo de avaliar, retrospectivamente, o papel de características ultrassonográficas e do tipo de biópsia em pacientes com lesões papilíferas diagnosticadas à biópsia percutânea guiada por US, estudaram 124 lesões de um banco de 8902 biópsias guiadas por US, com 88% submetidas à cirurgia, sendo 75% benignas, 6% de alto risco e 19% malignas. Média de idade de 47 anos (21-75 anos). Clinicamente, 27% apresentavam descarga papilar, 17% nódulo palpável, 1% mastalgia e 55% assintomáticas. Foram retirados em média de cinco (4-7) fragmentos por CB, enquanto por MT a lesão era removida completamente (15 lesões). Eram BI-RADS® categoria 3 em 17%, categoria 4 em 81% (4a 68%, 4b 9%, 4c 4%) e categoria 5 em 2%. O tamanho médio das lesões foi de 1,45cm (0,5-11 cm). Falso-negativo (lesões benignas) de 14% e subestimação (papilomas atípicos) de 7%, além da detecção de lesão de alto risco à cirurgia com CB benigna em 17%. Observaram duas características que diferenciam lesões benignas de malignas: ecogenicidade e margens, embora nenhuma das características

mamográficas ou sonográficas tenha sido sensível ou específica o suficiente para diferenciação benigno-maligna acurada. CB apresentou sensibilidade de 28% e especificidade de 100%, enquanto a MT apresentou sensibilidade e especificidade de 100%. Entretanto, a ressecção cirúrgica ainda é recomendada.

Jaffer *et al.* (2009), desejando avaliar a necessidade de ressecção cirúrgica em papiloma intraductal à CB em 104 lesões guiadas por US ou STX, de 6030 biópsias, observaram, retrospectivamente, com revisão de lâminas e blocos, que em 15,4% foi detectada atipia ou malignidade à cirurgia. Média de idade de 55,5anos (25-82). Papiloma intraductal em 68,3%, ausência de lesão residual em 15,3%, HDA em 7,7%, CDIS em 5,8% e carcinoma invasivo em 2,9%. Mamotomia em 28,8%, com retirada média de 15 fragmentos (10-20), e à CB cinco fragmentos (3-12). A única característica preditora de malignidade foi nódulo irregular à US. Na maioria dos casos em que houve detecção de lesão de alto risco e de malignidade à cirurgia, essas lesões não se encontravam dentro do sítio de biópsia, mas adjacente. Independente do tipo de biópsia percutânea ou do número de fragmentos, a falha de diagnóstico não era eliminada. Por isso, sugere que seja realizada a ressecção cirúrgica.

Tseng *et al.* (2009), objetivando determinar a acurácia da CB para diagnosticar lesões papilíferas e identificar fatores de risco e características histológicas comparadas com a cirurgia, revisaram 1682 CB guiadas por US com 35 lesões papilíferas que foram submetidas à cirurgia. Média de três fragmentos (1-6), média de idade de 45 anos (26-68), tamanho médio de 2,3cm (0,6-5,5cm). Falso-negativo de 29,1% (7/24) e subestimação de 71,4% (5/7). VPP de 100% e VPN de 61%, reforçando também a necessidade de ressecção cirúrgica dessas lesões.

2.5.5.4 Tumor Filóides

O tumor filóides é uma patologia rara da mama. Foi inicialmente denominada *cystosarcoma phyllodes* por apresentar componentes císticos, protruções papilares e aspecto foliar do estroma conjuntivo associado ao componente

epitelial, sendo considerada uma lesão bifásica (BLEIWEISS *et al.*, 2008; HARRIS *et al.*, 2004).

A CB é uma ferramenta diagnóstica importante na diferenciação entre tumor filóides e fibroadenoma, além de ajudar no planejamento cirúrgico já que, nesses casos, há necessidade de pelo menos 1 cm de margem pelo risco de recidiva acima de 40%, reduzindo a necessidade de reoperações (KOMENAKA *et al.*, 2003).

Komenaka *et al.* (2003), observaram que, em 23 CB sugestivas de tumor filóides, 19 foram confirmadas à biópsia excisional enquanto quatro eram fibroadenomas, com VPP de 83%. Não ocorreram casos subestimados. A média de idade foi 41 anos (16-77), com tamanho médio de 1,5 cm (0,6-3,6 cm). Foram retirados, em média, seis fragmentos (2-25) de cada lesão.

No entanto, não é possível estabelecer um algoritmo diagnóstico em virtude de sua baixa incidência. Contudo, por ser considerada lesão de alto risco deverá ser sempre ressecada com margem (HARRIS *et al.*, 2004; KOMENAKA *et al.*, 2003).

2.5.5.5 Carcinoma Ductal *In Situ* (CDIS)

CDIS é uma proliferação de células epiteliais malignas dentro dos ductos e lóbulos mamários, mas sem invasão da membrana basal no tecido estromal periductal. É considerado um precursor de carcinoma invasivo (LONDERO *et al.*, 2007; RUTSTEIN *et al.*, 2007).

Histologicamente, não é uma entidade simples, mas um grupo heterogêneo de lesões com diferenças histopatológicas, tipo de crescimento, apresentação clínica e comportamento biológico (LONDERO *et al.*, 2007; RUTSTEIN *et al.*, 2007).

Antes da difusão da mamografia de rastreamento, CDIS era raramente detectado (0,8-5% de todos os cânceres), passando a apresentar 15-20% de todos os cânceres de mama e 25-56% de todas as lesões impalpáveis (LONDERO *et al.*, 2007; RUTSTEIN *et al.*, 2007). Dois terços dos nódulos com diagnóstico de CDIS apresentam microcalcificações (RUTSTEIN *et al.*, 2007).

Antes da mamografia, a maioria das lesões era do tipo comedo e, após esse exame de rastreamento, o CDIS passou a apresentar-se como lesões menores e de baixo grau. Essas lesões de baixo grau, geralmente, são positivas para receptor de estrogênio (RE) e para receptor de progesterona (RP) e negativas para HER2/neu, perdas no cromossomo 16q, ganho em 1q e euploidia. Já as de alto grau são negativas para RE e RP e amplificadas/superexpressas para HER2-neu, apresentando alterações cromossômicas e aneuploidia (FADARE *et al.*, 2009).

A acurácia do diagnóstico pré-operatório de CDIS por CB é de 55-95%. As dificuldades decorrem de vários fatores. CDIS normalmente apresenta-se como microcalcificações agrupadas (62-98%) (LONDERO *et al.*, 2007; RUTSTEIN *et al.*, 2007). Logo, a acurácia da estereotaxia é maior do que a da ultrassonografia. Apenas 6-23% dos CDIS não são detectados mamograficamente. Além disso, é necessária uma maior remoção de fragmentos, sugerindo-se de cinco a dez, bem como a certeza de que a lesão foi atingida corretamente. Também se sugere que agulhas de maior calibre aumentem a sensibilidade do método, principalmente com o surgimento dos sistemas a vácuo (DILLON *et al.*, 2006).

Ademais, não se pode desconsiderar a variabilidade interpatologistas quanto ao diagnóstico de HDA e CDIS de baixo grau, por se tratar de biópsia de amostragem, além de representarem uma etapa na evolução do câncer de mama. Ambas apresentam o mesmo tipo de lesão à mamografia, ou seja, as microcalcificações (DILLON *et al.*, 2006)

Erro de amostragem é a razão da não detecção de áreas de invasão em CDIS, por não atingir essa área, detectando apenas HDA ou CDIS. Há relatos na literatura, variando de 8 a 67% (DARLING *et al.*, 2000; FADARE *et al.*, 2009; JACKMAN *et al.*, 1999; LEE *et al.*, 2000; LONDERO *et al.*, 2007). Em lesões com características de alto risco para subestimação, como lesões maiores,

calcificações, alto grau histológico ou palpável, o risco de subestimação é de 41,5 a 48%.

Para avaliar a possibilidade de invasão, deve-se observar o subtipo de CDIS (comedo ou não-comedo), grau nuclear (1-3), presença de necrose, de desmoplasia, de infiltrado inflamatório e localização das microcalcificações nos fragmentos. Invasão é definida como a presença de carcinoma no estroma. Grau nuclear é determinado de acordo com os critérios de Nottingham modificados por Bloom, Scarff e Richardson. Necrose é definida como a morte de numerosas células com núcleo em apoptose ou em necrose. Desmoplasia é uma cicatriz associada à periferia do ducto na membrana basal. Inflamação significa presença de células inflamatórias, predominantemente linfócitos, associadas à membrana basal do CDIS. Estão mais associados com invasão: alto grau nuclear (28%), comedo (42%) e tamanhos maiores (> 25 mm; 21%), fatores que talvez justifiquem a abordagem axilar na cirurgia inicial, associados à idade inferior a 56 anos (RUTSTEIN *et al.*, 2007). Também pode ocorrer quando o tumor envolve mais de 50 ductos e quando as microcalcificações são lineares à mamografia (47%) (LEE *et al.*, 2000).

Pacientes com diagnóstico não-invasivo à CB podem precisar de segundo tempo cirúrgico para abordagem axilar quando há subestimação (5- 44%, média de 20%), aumentando o custo. Por isso, há necessidade de que sejam identificados fatores associados com elevada probabilidade de invasão, como pacientes jovens (< 56 anos), com CDIS de alto grau e tamanho maior do que 4 cm, para que seja realizada biópsia do linfonodo sentinela no mesmo tempo cirúrgico (JACKMAN *et al.*, 2001; LEE *et al.*, 2000; RUTSTEIN *et al.*, 2007).

Darling *et al.* (2000), em amostra de 428 biópsias por agulha grossa, guiadas por imagem, observaram 289 CDIS e compararam com o resultado cirúrgico, retrospectivamente. Detectaram que houve menor subestimação com MT (11G) do que utilizando CB (14G) (10% x 21%, $p < 0,005$), mas não houve diferença quando esta foi comparada à MT (14G) (10% x 17%). A média de idade foi 52 anos (24 a 89), com mediana de 54 anos. O tamanho das lesões variou de 2 a 80mm (mediana de 12,6mm). A STX foi o guia em 403 biópsias. O número de fragmentos foi de 4-11 (mediana de sete) para microcalcificações e de 3-8 (mediana de cinco) para

nódulos. Jackman *et al.* (1999) observaram subestimação de CDIS em 15% (8/54) das CB de lesões impalpáveis guiadas por STX.

Lee *et al.* (2000), com o objetivo de determinar características mamográficas e histológicas que pudessem prever invasão em 59 casos de CDIS (4% de todas as biópsias) à MT 11G e CB 14G guiadas por imagem e que, posteriormente, foram submetidos à cirurgia, retrospectivamente, observaram subestimação em 29%. Todos os casos apresentavam microcalcificações. Dos 25 casos submetidos à CB 14G, houve subestimação de 44%, enquanto à MT 11G de 18% ($p=0,06$). O número médio de fragmentos retirados foi de oito para CB e 11 para MT ($p<0,001$). A média de idade foi 59 anos (36-86 anos). Não houve associação de subestimação com idade ($p = 0,08$), número de fragmentos ($p= 0,06$), tamanho da lesão ($p= 0,06$), densidade ou nódulo associado ($p = 0,4$) ou BI-RADS ($p = 0,4$), bem como com subtipo de CDIS, grau nuclear, necrose ou desmoplasia. Contudo, houve significância com a presença de inflamação ($p<0,001$). Trinta e um (93%) dos 42 casos foram tratados adequadamente em único tempo cirúrgico.

Calcificações, em geral, ocorrem em áreas de CDIS e/ou no tecido benigno adjacente e, raramente, no componente invasivo do tumor. Por isso, como CB atinge especificamente as microcalcificações, a subestimação histológica dos casos inicialmente diagnosticados como CDIS sem invasão continuará a acontecer independente do número de fragmentos retirados (LEE *et al.*, 2000).

A presença de CDIS em fragmentos de CB é preditiva, com elevada especificidade para CDIS à cirurgia. Em contraste, a acurácia desse diagnóstico é baixa em virtude da subamostragem inerente à técnica. A associação de CDIS com CDI, principalmente de alto grau e multifocal, significa fator de risco elevado para recidiva local e, por isso, deve-se realizar ressecção mais ampla, principalmente quando o achado mamográfico é de microcalcificações (BADOUAL *et al.*, 2005).

Dillon *et al.* (2006), com o objetivo de investigar a acurácia da CB em diagnóstico de câncer em pacientes com CDIS, observaram em 92 casos guiados por imagem que lesões pequenas ($p = 0,005$) e de baixo grau ($p = 0,03$) eram de maior risco de CB negativa ou inconclusiva. A taxa de reoperação de CDIS foi

maior para os casos sem CB (65%) do que com CB (36%) ($p = 0,007$). Foram utilizadas agulhas 14G, com retirada de oito fragmentos por lesão em STX e três, por US. Não houve diferença de inacurácia entre estereotaxia e US (33% , $p = 1$), nem entre não-calcificação e calcificação (35% x 32%). A média de idade foi 55 anos.

CB é menos confiável para CDIS do que para CDI, com taxa de diagnóstico de 65% e 92%, respectivamente, principalmente em casos com atipia (B3) e suspeitos de malignidade (B4) (DILLON *et al.*, 2006).

Com o objetivo de avaliar o papel da CB guiada por US no diagnóstico de CDIS e correlacionar com o achado cirúrgico, retrospectivamente, Londero *et al.* (2007) estudaram 65 (6,7%) CDIS de um banco de dados de 2423 CB guiadas por US, consecutivas, de calibre 14G e com número médio de cinco (4-7) fragmentos. Observou-se subestimação de 41,5% (sete microinvasivos e 20 invasivos), detectando-se que achados histológicos, como fibrose estromal, infiltrado inflamatório periductal e alto grau nuclear podem sugerir invasão, com risco três vezes maior, bem como achados ultrassonográficos, como nódulo sólido associado a dilatação ductal ou a microcalcificações e lesão maior do que 20 mm. A média de idade foi 60 anos (32-85). Lesões CDIS puras eram impalpáveis em 71%, 58% entre 10-20 mm e 2% maior que 20 mm, 39,5% BI-RADS® categoria 4 e 21%, categoria 5. Já os CDIS com invasão, 63% eram impalpáveis, 48% entre 10-20 mm e 41% maior que 20 mm, 74% BI-RADS® categoria 4 e 26%, categoria 5. A maioria das lesões eram nódulos microlobulados e sem microcalcificações (47,4% CDIS puro e 63% para CDIS com invasão) que correponderam aos tipos cribiforme, micropapilar e sólido, com reação desmoplásica que justifica a sombra posterior à US. Também podem apresentar-se como nódulos com microcalcificações, alterações ductais e, mais raramente, como microcalcificações isoladas.

Rutstein *et al.* (2007), com o objetivo de avaliar a acurácia da CB em excluir doença invasiva e determinar características pré-operatórias que predizem subestimação, revisaram 254 biópsias consecutivas com diagnóstico de CDIS (88% por MT-estereotaxia 11G e 12% por CB-US 14G, 209 com microcalcificações (82%). A média de idade foi 55 anos (27-84). Foram coletadas 3-5 amostras por US e 12 por estereotaxia. Submeteram-se a segmentectomia em 82% e

mastectomia em 18%. Houve subestimação de 8% (21) associada ao número de fragmentos menor do que 12 ($p < 0,006$), com comedonecrose (61% x 39%, $p < 0,001$) e com margens cirúrgicas comprometidas por carcinoma ($p < 0,008$). Doze pacientes (57,1%) necessitaram de segundo tempo cirúrgico para abordagem axilar. Não houve associação entre subestimação e calibre da agulha ($p > 0,4$), tamanho do fragmento, bem como com tipo da lesão ($p > 0,6$).

Fadare *et al.* (2009) analisaram 49 espécimes cirúrgicos com CDIS de graus elevado e intermediário para determinar fatores que possam prever margens positivas ou insuficientes à exérese cirúrgica ($\leq 0,2$ cm). Foram coletados, em média, 9,1 ($\pm 4,7$) fragmentos (1-25). Subestimação geral de 14% e de grau III em 15%. Somente a presença de necrose esteve associada a margens positivas ou insuficientes em análise uni e multivariada. Concluíram que alteração significativa é vista em 24% das peças cirúrgicas subsequentes à CB (doença invasiva em 14% e ausência de doença residual em 10%) e que a CB não é capaz de prever avaliação de margens cirúrgicas.

Jackman *et al.* (2001), com o objetivo de verificar fatores associados à subestimação de CDIS, avaliaram, em 16 instituições, 373 lesões biopsiadas por CB 14G e 953 por MT 14G ou 11G, submetidas à cirurgia, posteriormente. Observaram subestimação de 20,4% para CB 14G e 11,2% para MT ($p < 0,001$), e de 17,5% para < 10 fragmentos e 11,5% para ≥ 10 ($p < 0,02$). Subestimação também esteve associada com lesões maiores, sendo 1,8 vez mais frequente em lesões de 1-10 mm, 2,3 vezes de 11-20 mm e 1,2 vez acima de 20 mm. Também foi 1,9 vez mais frequente em nódulos do que em microcalcificações, 1,8 vez mais frequente em CB do que em MT, e 1,5 vez mais frequente em < 10 fragmentos do que acima. Não houve associação com idade. Para CB, a média de idade foi $57,6 \pm 12,4$ anos (30-89), 86% eram microcalcificações, o tamanho médio das lesões foi de $12,8 \pm 14,4$ (1-120), número médio de fragmentos de $10,8 \pm 7,2$ (3-79), sendo $8 \pm 3,1$ para nódulos e $11,2 \pm 7,5$ para microcalcificações.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Determinar o grau de subestimação de malignidade do diagnóstico histopatológico por *core biopsy*, guiada por imagem, de lesões não-palpáveis da mama, em relação à cirurgia.

3.2 Específicos

- Descrever o tipo da imagem das lesões biopsiadas (microcalcificações ou nódulo) e sua categoria BI-RADS®;
- Identificar o guia (ultrassonografia ou estereotaxia) utilizado para realização da *core biopsy* e número de fragmentos retirados de cada lesão;
- Observar a frequência dos tipos de lesões histopatológicas identificadas pela *core biopsy*;
- Correlacionar o laudo histopatológico da *core biopsy* com o da peça cirúrgica;
- Calcular o grau de subestimação de malignidade por *core biopsy*, guiada por imagem, para cada diagnóstico histopatológico;
- Estabelecer associações da subestimação.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudo

Estudo observacional, retrospectivo, de 352 *core biopsy* guiadas por imagem e realizadas consecutivamente e cujas lesões foram, em seguida, biopsiadas cirurgicamente por marcação pré-cirúrgica com fio de Kopans e/ou tratadas definitivamente.

Os exames foram realizados entre 15 de fevereiro de 2000 e 31 de dezembro de 2005 em regime ambulatorial, no setor de Radiologia do Hospital do Câncer III do Instituto Nacional do Câncer, no Rio de Janeiro, e as informações foram armazenadas em um banco de dados que continha os resultados de 837 CB.

4.2 Seleção de Sujeitos

Foram selecionadas todas as CB consecutivas e arquivadas no serviço de Radiologia do HCIII – Arquivo Científico, em que havia identificação do paciente e registro completo das características da lesão não-palpável, do BI-RADS® e do método de imagem (Mx ou US) que indicou a biópsia realizada. Além disso, foram também registrados todos os dados da CB: guia, calibre da agulha, número de amostras, tempo do procedimento, tolerância da paciente e complicações.

Foram excluídas as biópsias a vácuo (MT) porque neste serviço não havia realização deste tipo de biópsia para microcalcificações até 2005.

Todas as CB foram realizadas por pistola automática *Pro-Mag®* (*Manan Medical Products, Northbrook, Illinois, USA*) com avanço de 2,2 cm (longo alcance) e com agulhas de calibre 14-gauge acopladas (*SACN Biopsy Needle, Medical Device*

Technologies), sob anestesia local, por quatro radiologistas dedicadas a radiologia mamária do HCIII/INCA, em regime ambulatorial.

Para análise, toda lesão que ocupasse espaço (distorção arquitetural, assimetria focal ou nódulo), com ou sem MCS, foi considerada como nódulo e, como MCS, quando só houvesse esta lesão (JACKMAN *et al.*, 1999; USAMI *et al.*, 2005). O tamanho da lesão foi determinado pelo maior eixo.

Sempre que a lesão foi identificada ao US, este preferencialmente foi o guia, sendo o aparelho um *Logic 400® (GE Healthcare)*, com transdutor linear 7-12 MHz, não esterilizado mas encapado com preservativo, e a paciente em posição supina ou supino-oblíqua de acordo com o melhor acesso à lesão.

Se a CB for guiada por STX, neste serviço esta era acoplada ao mamógrafo (estereotaxia *add-on*) através do *Instrumentarium MGR (GE Healthcare)®*, com a paciente sentada e a mama sendo comprimida por placa fenestrada.

Após a CB de MCS, os fragmentos foram radiografados com ampliação de 1,5x para observar a representatividade do material, caso estas não fossem visualizadas, repetia-se o procedimento até se obter representatividade.

Depois de concluída a CB, as pacientes foram submetidas à compressão localizada com gelo sobre curativo com esparadrapo por 30 minutos para evitar a formação de hematoma. Elas foram orientadas que esse curativo só deveria ser removido na manhã seguinte e substituído por adesivo oclusivo e que o gelo deveria continuar sendo utilizado até adormecer.

Considerou-se que o procedimento foi adequado quando a lesão foi atingida corretamente, produzindo pelo menos cinco fragmentos satisfatórios (íntegros, representativos da lesão quando afundavam no formol em virtude de a densidade do nódulo ser superior a do tecido adiposo) e sem qualquer intercorrência capaz de interferir no resultado.

Os fragmentos da core foram fixados em formol a 10% e, posteriormente, embebidos em parafina. Cada bloco foi seccionado em no mínimo

três cortes (3 a 6 cortes) e corados com hematoxilina-eosina para avaliação histopatológica.

Os laudos histopatológico das CB e das peças cirúrgicas foram obtidos no sistema de informação interno do INCA (INTRANET), tendo sido emitidos por patologistas com vasta experiência em doenças da mama.

As lesões foram classificadas em três categorias: benignas, lesões de alto risco e malignas segundo Fahrback *et al.* (2006); Fitzal *et al.* (2006); Jackman *et al.* (1999); Jang *et al.* (2008); Youk *et al.* (2009) . Carcinomas foram divididos em maligno invasivo (CDI, CLI) e maligno *in situ* (CDIS). Já as lesões de alto risco, em HDA, cicatriz radiada, HLA, CLIS, lesões papilíferas, tumor filóides benigno e tumor mucocele-like. E as lesões benignas, em alterações fibrocísticas, fibrose, fibroadenoma, linfonodo e outras lesões.

Para avaliar a subestimação da CB de lesões não-palpáveis da mama foram consideradas lesões malignas todos os carcinomas, exceto o CLIS que é um marcador de risco.

De acordo com Jackman *et al.* (1999), calculou-se a subestimação de lesões de alto risco (HDA, lesão papilífera, tumor filóide, adenose esclerosante e neoplasia lobular) dividindo o número de lesões que foram CDIS ou CDI à cirurgia pelo total de lesões de alto risco à CB e a subestimação de CDIS dividindo o número de lesões que foram CDI à cirurgia pelo total de CDIS à CB.

A HDA, por ser considerada uma lesão pré-maligna e por estar relacionado a CDIS, sempre determinou biópsia cirúrgica para exclusão de malignidade.

Como rotina do serviço, lesões consideradas não-malignas na peça cirúrgica, mas que eram malignas na CB, foram tratadas como positivas para malignidade, desde que a revisão da CB não alterasse o LHP e que a imagem fosse concordante com este, já que isto poderia ter ocorrido por remoção total da área pela CB. Sempre que houvesse lesões associadas, a de maior gravidade determinou a histologia para análise.

A comparação foi realizada entre o diagnóstico histológico baseado na CB e na ressecção cirúrgica de cada lesão. Foi considerado subestimado se o resultado cirúrgico fosse discordante, com lesões mais avançadas, como CB com HDA e cirurgia com CDIS ou carcinoma invasor, e CB com CDIS e cirurgia com carcinoma invasor, além de lesões de alto risco com CDIS ou carcinoma invasor. Caso o diagnóstico fosse o mesmo na cirurgia, considerou-se concordante.

A presença de lesões não malignas, fossem elas de alto risco ou não, na CB e na cirurgia foram classificadas como diagnóstico concordante. Se houvesse diagnóstico de benignidade à CB e à cirurgia apresentasse malignidade foi considerado falso-negativo, sendo calculado dividindo o número total de câncer à cirurgia por lesões benignas à CB.

Já a CB com diagnóstico inconclusivo (pele, tecido adiposo, estroma conjuntivo, isto é, sem representação do tecido mamário), conforme Abreu-e-Lima *et al.* (2001); Jackman *et al.* (1999), foi excluída do cálculo do grau de concordância uma vez que determina nova biópsia por agulha grossa ou cirúrgica. Entretanto, sua representação na amostra foi determinada.

Como rotina do Serviço de Mastologia do INCA, sempre que possível, o trajeto da CB foi removido na cirurgia, fosse ela diagnóstica ou terapêutica. Além disso, as cirurgias foram realizadas por mastologistas experientes e por residentes que determinavam o tipo de cirurgia conforme a histologia da lesão e a extensão clínico-radiológica. Quando se tratavam de lesões impalpáveis, estas foram marcadas pré-operatoriamente com fio metálico por US ou STX e a remoção completa da lesão foi confirmada por mamografia da peça cirúrgica.

Os dados coletados foram transcritos para a ficha de registro, em anexo, elaborada para esse fim e transcritos para um banco de dados criado no programa *Excel (Microsoft Office)*.

Critérios de Inclusão:

- Ter sido submetido a *core biopsy* de lesão não-palpável da mama e a cirurgia subsequentemente;
- Ter LHP da CB e da peça cirúrgica disponível na INTRANET;

Critérios de Exclusão:

- Não ter sido submetido à cirurgia;

4.3 Análise Estatística

Os dados foram analisados de forma descritiva utilizando médias, com os respectivos desvios padrão e percentuais, além de figuras e tabelas.

O grau de concordância entre os dois exames histopatológicos foi obtido pelo percentual de concordância e pelo coeficiente Kappa de Cohen (0 = pobre, 0,1-0,2 = ligeira, 0,21-0,40 = considerável, 0,41-0,60 = moderada, 0,61-0,80 = substancial, 0,81-1,0 = excelente). Para todas as análises foram considerados resultados estatisticamente significantes quando o valor de p foi menor que 0,05.

Os dados foram analisados por meio do programa *SPSS (Statistical Package for Social Sciences)* versão 13.0 ® (*Chicago, Illinois, USA*) para verificar a associação da subestimação com as demais variáveis utilizando-se os testes do qui-quadrado para dados paramétricos e exato de Fisher para dados não-paramétricos para comparação de proporções, além de ANOVA para dados paramétricos e Mann-Whitney U para não-paramétricos nos casos de comparação de médias. A força da associação entre as variáveis estudadas e a subestimação do diagnóstico foi analisada por meio do risco relativo (RR) acompanhados dos respectivos intervalo de confiança com 95% (IC 95%).

4.5 Aspectos Éticos

A coleta de dados foi iniciada após a aprovação deste projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA em 12 de março de 2007 (Reg. CEP

015/07). Foram respeitados os princípios da Declaração de Helsinque (*World Medical Association*, 2000) e da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 1996) que orientam a pesquisa médica envolvendo seres humanos, incluindo estudos com matéria humana.

As CB já estavam identificadas no Arquivo Científico da Radiologia com um número sequencial dos procedimentos. Logo, as matrículas do INCA só foram utilizadas para acesso ao LHP na INTRANET.

5. RESULTADOS

Todas as 352 CB, com cirurgia subsequente, pertenciam a 321 pacientes do sexo feminino, com média de idade de 56,1 anos ($\pm 11,7$, variando de 26-86).

Vinte pacientes apresentaram duas lesões, quatro pacientes possuíam três lesões e uma estava com quatro lesões. As demais 296 pacientes apresentaram lesões únicas.

A categoria BI-RADS® (Figura 1) que indicou a biópsia foi a 3 em 4,8% (17/352), categoria 4 em 71,0% (250/352) e categoria 5 em 24,2% (85/352). Dos 17 casos BI-RADS® categoria 3, apenas um (5,9%) apresentou malignidade à cirurgia.

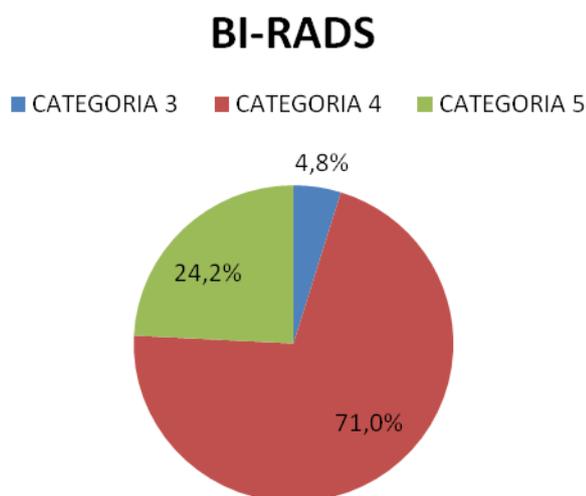


Figura 1. Classificação BI-RADS® das lesões biopsiadas.

O nódulo foi a lesão mais frequente (71,3%; 251/352) (Figura 2), sendo 116 (46,2%) CB malignas, e com tamanho médio, quando mensurado (156/251), de 17,2 mm ($\pm 8,4$; 5-63 mm), sendo 109 (69,9%) menores do que 20 mm e 47 (30,1%) maiores ou iguais a 20 mm (Figura 3).

Tipo de lesão

■ NÓDULO ■ MICROCALCIFICAÇÕES

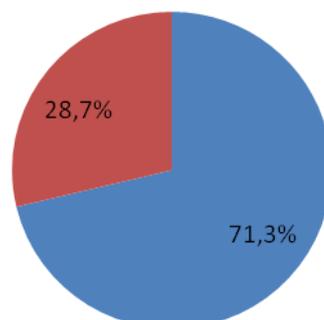


Figura 2. Tipo de lesão biopsiada.

Tamanho do nódulo

■ < 20mm ■ ≥ 20mm

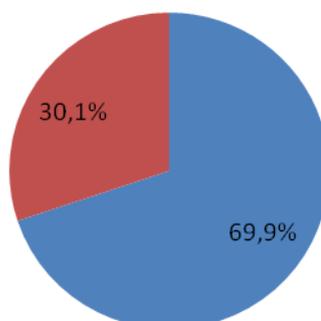


Figura 3. Tamanho do nódulo biopsiado.

As MCS perfizeram 28,7% (101/352) das indicações para realização da CB (Figura 2), sendo que 44 (43,5%) apresentaram malignidade à CB. A localização das lesões foi 49,5% à direita e 50,5% à esquerda.

O instrumento (tipo de guia) utilizado para CB foi a mamografia em 201/352 (57,1%) e a US em 151/352 (42,9%) (Figura 4). Todas as pistolas utilizadas apresentavam calibre de 14G e avanço de 2,2 cm.

Instrumento para guiar biópsia

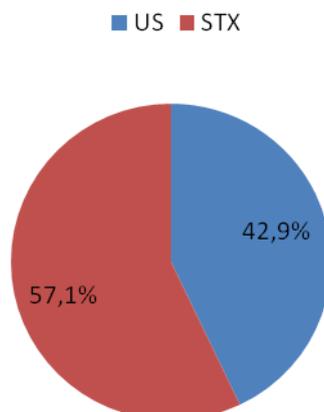


Figura 4. Instrumento (tipo de guia) para realizar biópsia.

O número médio de fragmentos retirados foi de oito ($\pm 2,4$; 4-22 fragmentos), tendo 351/352 (99,7%) das CB apresentando pelo menos cinco fragmentos (Figura 5). Enquanto nos casos com MCS (101), foram encontrados, pelo menos dez fragmentos em 39 casos de CB (38,6%) (Figura 6).

Número de fragmentos

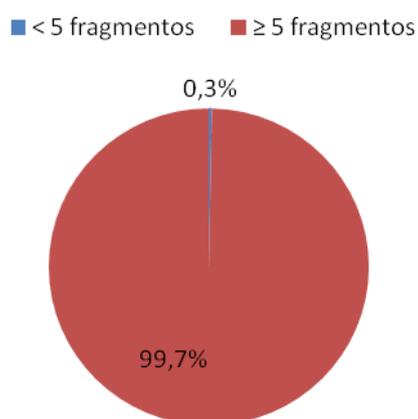


Figura 5. Número de fragmentos por lesão.

Número de fragmentos para microcalcificações

■ < 10 fragmentos ■ ≥ 10 fragmentos

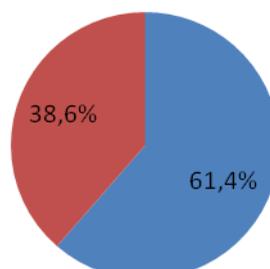


Figura 6. Número de fragmentos para microcalcificações.

O procedimento (CB) durou em média 24 minutos ($\pm 9,0$), variando de 10-60 minutos, tendo sido tolerado pelas pacientes em 349/352 (99,1%) dos casos. Houve hemorragia em 23/352 (6,5%) das biópsias, que foi controlada por meio de compressão sem necessidade de intervenção cirúrgica, e 4/352 (1,1%) casos com reação vaso-vagal. Não ocorreu complicação infecciosa.

O laudo histopatológico (LHP) da CB foi inconclusivo em 55/352 (15,6%) dos casos (Tabela 1). Desses 55 casos inconclusivos, 45 (81,8%) foram benignos à cirurgia. Além disso, esses casos foram diminuindo com a utilização desse instrumento de biópsia (Tabela 2). Foi benigno em 93/352 (26,4%), alto risco em 45/352 (12,8%) e maligno em 159/352 (45,2%), sendo maligno *in situ* em 31/352 (8,8%) e maligno invasivo em 128/352 (36,4%) (Tabela 2). Ou seja, benigno em 39,2% (Tabela 2).

Tabela 1. Distribuição dos laudos histopatológicos à *core biopsy* e à cirurgia (n = 352).

Laudo histopatológico	Inconclusivo	Benigno	Alto risco	Maligno <i>in situ</i>	Maligno invasivo
<i>Core biopsy</i>	55 (15,6%)	93 (26,4%)	45 (12,8%)	31 (8,8%)	128 (36,4%)
Cirurgia	-	94 (26,7%)	64 (18,2%)	42 (11,9%)	152 (43,2%)

Tabela 2. Distribuição das *core biopsy* inconclusivas por ano.

Ano	2000	2001	2002	2003	2004	2005
<i>Core biopsy</i> inconclusiva	11/23 (47,8%)	5/26 (19,2%)	7/40 (17,5%)	7/47 (14,9%)	6/109 (5,5%)	19/109 (17,4%)

A cirurgia realizada foi a segmentectomia em 70,2% dos casos, sendo diagnóstica em 156/352 (44,3%), terapêutica em 91/352 (25,9%); e mastectomia em 105/352 (29,8%). O tempo médio entre a CB e a cirurgia foi de 4,2 meses ($\pm 6,3$; 0,0-57,1).

O LHP da cirurgia foi benigno em 94/352 (26,7%) dos casos, alto risco em 64/352 (18,2%), maligno em 194/352 (55,1%), sendo maligno *in situ* em 42/352 (11,9%) e maligno invasivo em 152/352 (43,2%) (Tabela 2). Ou seja, benigno em 44,9%.

Desconsiderando as 55 CB inconclusivas, uma vez que determinaram a realização de novo procedimento diagnóstico, houve concordância no diagnóstico entre a CB e a cirurgia em 244/297 (82,1%) dos casos (Tabela 3). O grau de concordância medido pelo coeficiente Kappa, quando subdividido em benigno, lesão de alto risco e maligno, foi de 0,56 (IC 95% 0,48-0,84), sendo considerado moderado.

Contudo, quando só consideradas lesões benignas ou malignas, o Kappa foi de 0,75, considerado substancial ($p < 0,05$) (Tabela 4).

Tabela 3. Concordância entre *core biopsy* e cirurgia quando laudo histopatológico dividido em benigno, alto risco e maligno.

LAUDO HISTOPATOLÓGICO		CORE BIOPSY		
		Benigno	Alto risco	Maligno
CIRURGIA	Benigno	52	13	4
	Alto risco	25	18	1
	Maligno	16	14	154

Tabela 4. Concordância entre *core biopsy* e cirurgia quando laudo histopatológico dividido em benigno e maligno.

LAUDO HISTOPATOLÓGICO		CORE BIOPSY	
		Benigno	Maligno
CIRURGIA	Benigno	108	5
	Maligno	30	154

Diante dos dados da Tabela 4, foi detectada sensibilidade de 83,7% (IC 95%; 77,4-88,6%), especificidade de 94,7% (88,3-97,8%), Valor Preditivo Positivo de 96,3% (91,7-98,5%) e Valor Preditivo Negativo de 78,1% (70,1-84,5%).

A incidência de resultados falso-negativos foi de 16/297 (5,4%). Além disso, houve associação estatisticamente significativa com BI-RADS categoria 4 (12/16; $p = 0,003$), bem como terem sido retirados pelo menos cinco fragmentos (15/16; $p < 0,001$).

Houve remoção completa da lesão maligna à CB em 10/297 casos (3,4%), sendo nove casos malignos invasivos e um caso maligno *in situ*, com seis

lesões BI-RADS® categoria 4 ($p = 0,003$), sete se apresentando como nódulos ($p < 0,001$) e todos com pelo menos cinco fragmentos ($p < 0,001$).

Ocorreram 27/297 (9,1%) casos de subestimação nesse grupo, com média de idade de 57,7 anos ($\pm 10,5$, 39-75,7 anos), entretanto sem associação estatística (ANOVA, $p = 0,447$).

Houve associação estatisticamente significativa (teste exato de Fisher, $p = 0,01$) entre a lesão ser BI-RADS® 5, comparativamente às categorias 3 e 4 somadas, e subestimação, com risco relativo (RR) de 2,39 (IC 95% 1,18-4,88) (Tabela 5). Também houve associação com (X^2 , $p < 0,001$) microcalcificações, com RR de 5,62 (IC 95% 2,63-11,97) (Tabela 5). Ocorreu ainda associação significativa (X^2 , $p = 0,002$) com o procedimento ser guiado por mamografia/estereotaxia, com RR para procedimentos guiados por Mx de 3,82 (IC 95% 1,49-9,81) (Tabela 5).

Nos nove casos de nódulos subestimados, apenas houve mensuração de quatro, com tamanho médio de 11,2 mm ($\pm 2,6$; 9-15 mm), não tendo ocorrido associação (ANOVA, $p = 0,121$). Entretanto, quando estratificados em menor do que 20 mm ou maior ou igual a 20 mm, observou-se que todos os casos subestimados eram menores do que 20 mm (teste exato de Fisher $p = 0,222$).

Não houve associação entre número médio de fragmentos retirados à CB e subestimação (ANOVA, $p = 0,057$), uma vez que foram retirados em média 8,8 fragmentos ($\pm 2,4$; 5-14) nos casos subestimados e 7,9 fragmentos ($\pm 7,9$; 4-22). Ou seja, todos os casos subestimados apresentavam pelo menos cinco fragmentos (Tabela 5). Nos 18 casos com microcalcificações subestimados, não houve associação com o fato de terem sido coletados dez fragmentos (X^2 , $p = 0,966$) (Tabela 5).

Tabela 5. Associações das variáveis estudadas e a ocorrência de diagnósticos não-subestimados e subestimados (n = 297).

Variáveis	Não-subestimados	Subestimados	Valor de p
Média de idade (anos) ± DP	55,8 ± 11,7	57,7 ± 10,5	0,447
Tipo de lesão			<0,001
Nódulo	210	9	RR = 5,62
Microcalcificações	60	18	
BI-RADS®			0,01
3 e 4	200	14	RR = 2,39
5	70	13	
Tamanho médio (mm) ± DP	17,3 ± 7,8	11,2 ± 2,6	0,121
Tamanho			0,222
< 20 mm	94	4	
≥ 20 mm	44	0	
Tipo de guia			0,002
Mamografia	137	22	RR = 3,82
Ultrassonografia	133	5	
Nº de fragmentos médio ± DP	7,9 ± 2,3	8,8 ± 2,4	0,057
Nº de fragmentos			<0,001
< 5	1	0	
≥ 5	269	27	
Nº de fragmentos para microcalcificações			0,966
< 10	37	11	
≥ 10	23	7	

Não houve correlação estatisticamente significativa entre a subestimação e a experiência da CB no serviço de 2000 a 2005, permanecendo estável a proporção de casos subestimados. (Pearson, p = 0,811) (Figura 7).

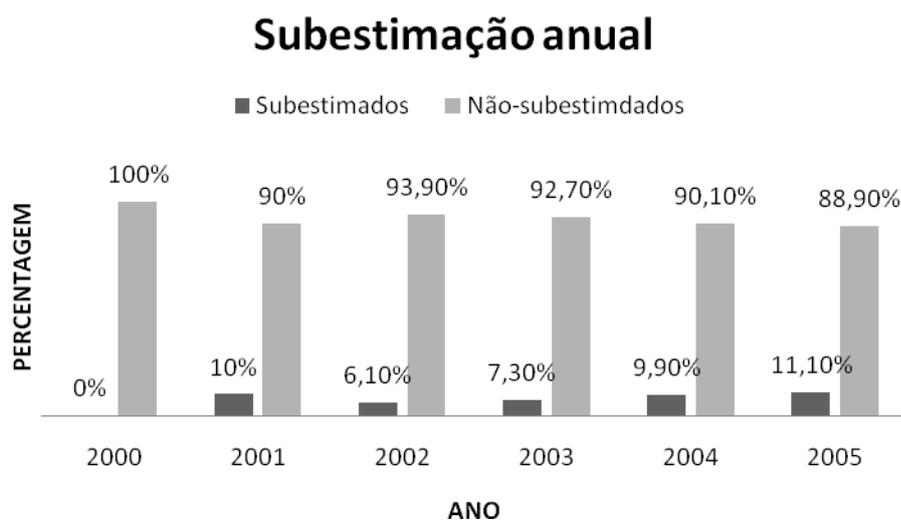


Figura 7. Proporção de casos subestimados e não-subestimados de 2000 a 2005.

5.1 Subestimação específica

5.1.1 Lesões de alto risco

As lesões de alto risco representaram 45/297 (15,1%) das CB (Tabela 6), sendo a média de idade das pacientes 55,2 anos ($\pm 9,7$; 28-75).

Tabela 6. Distribuição das lesões de alto risco (n = 45).

Lesões de alto risco	N (%)
Hiperplasia ductal atípica	17 (37,8%)
Lesão papilífera	16 (35,6%)
Tumor filóide	6 (13,3%)
Adenose esclerosante	4 (8,9%)
Hiperplasia lobular atípica	1 (2,2%)
Foco condróide atípico	1 (2,2%)

A taxa de subestimação foi de 14/45 (31,1%), sendo 11/14 (78,6%) CDIS e 3/14 (21,4%) CDI. Dos 4/297 casos de adenose esclerosante e do 1/297 (HLA) de neoplasia lobular, não houve subestimação, sendo todos os laudos cirúrgicos benignos. Em relação à CB com diagnóstico de foco condróide atípico, o laudo cirúrgico foi CDI associado a carcinoma metaplásico; isto é, subestimado.

Não houve associação estatisticamente significativa entre BI-RADS® e subestimação (teste exato de Fisher; $p = 0,05$). Ademais, 36/45 (80%) das lesões de alto risco eram BI-RADS® 4 (Tabela 7).

Também não houve associação entre subestimação e tipo de lesão (χ^2 , $p = 0,147$) (Tabela 7) e pelo menos 10 fragmentos em lesões com microcalcificações (teste exato de Fisher, $p = 1,0$) (Tabela 7), bem como, com tamanho (teste exato de Fisher, $p = 0,429$) (Tabela 7) e com o guia (teste exato de Fisher, $p = 0,15$) (Tabela 7).

Dos 18/33 (54,5%) nódulos mensurados, o tamanho médio foi de 15,6 mm ($\pm 8,1$; 9-44). Todos os nódulos subestimados estavam abaixo de 20 mm. O número médio de fragmentos retirados foi de 7,7 ($\pm 2,1$; 5-15); ou seja, todos os casos subestimados possuíam pelo menos cinco fragmentos.

Tabela 7. Associações das variáveis estudadas e a ocorrência de diagnósticos não-subestimados e subestimados em lesões de alto risco (n = 45).

Variáveis	Não-subestimados	Subestimados	Valor de p
Média de idade (anos) ± DP	55,2 ± 9,7		*
Tipo de lesão			0,147
Nódulo	25	8	
Microcalcificações	6	6	
BI-RADS®			0,05
3	3	1	
4	27	9	
5	1	4	
Tamanho médio (mm) ± DP	15,6 ± 8,1		*
Tamanho			0,429
< 20 mm	10	4	
≥ 20 mm	4	0	
Tipo de guia			0,15
Mamografia	15	10	
Ultrassonografia	16	4	
Nº de fragmentos médio ± DP	7,7 ± 2,1		*
Nº de fragmentos			*
< 5	0	0	
≥ 5	31	14	
Nº de fragmentos para microcalcificações			1,0
< 10	4	5	
≥ 10	2	1	

*Not available.

5.1.2 HDA

HDA representou 17/297 (5,7%) das biópsias, sendo a média de idade das pacientes de 56,4 anos ($\pm 9,4$; 39-71). Além disso, as microcalcificações corresponderam a 47% das lesões biopsiadas.

A taxa de subestimação foi de 7/17 (41,2%), sendo todos os casos carcinoma *in situ* à cirurgia.

Não houve associação estatisticamente significativa com a categoria BI-RADS® (teste exato de Fisher; $p = 0,243$) (Tabela 8), bem como com o tipo de lesão (teste exato de Fisher; $p = 0,153$) (Tabela 8). O tamanho médio dos nódulos mensurados (5/17) foi de 13,2 mm ($\pm 3,9$; 9-19); isto é, todos menores do que 20 mm. Também não existiu associação quanto ao guia (Teste exato de Fisher; $p = 1$) (Tabela 8).

Em todos os casos subestimados, havia pelo menos cinco fragmentos. Ademais, também não houve associação de subestimação com número de fragmentos para microcalcificações apesar de em todos os casos subestimados haver menos de dez fragmentos (teste exato de Fisher; $p = 0,375$) (Tabela 8).

Tabela 8. Associações das variáveis estudadas e a ocorrência de diagnósticos não-subestimados e subestimados em hiperplasia ductal atípica (n = 17).

Variáveis	Não-subestimados	Subestimados	Valor de p
Média de idade (anos) ± DP	56,4 ± 9,4		-
Tipo de lesão			0,153
Nódulo	7	2	
Microcalcificações	3	5	
BI-RADS®			0,243
3	1	1	
4	8	3	
5	1	3	
Tamanho médio (mm) ± DP	13,2 ± 3,9		*
Tamanho			*
< 20 mm	3	2	
≥ 20 mm	0	0	
Tipo de guia			1,0
Mamografia	8	5	
Ultrassonografia	2	2	
Nº de fragmentos médio ± DP	7,4 ± 2,1		*
Nº de fragmentos			*
< 5	0	0	
≥ 5	10	7	
Nº de fragmentos para microcalcificações			0,375
< 10	2	5	
≥ 10	1	0	

*Not available.

5.1.3 Lesões papilíferas

Houve 16/297 (5,4%) casos de lesões papilíferas, com média de idade das pacientes de 58,6 anos ($\pm 8,6$; 44-75), sendo a maioria das lesões nódulos (14/16; 87,5%) e BI-RADS® categoria 4 (13/16; 81,3%). O LHP das CB foi lesão papilífera em 75% dos casos, papilomatose em 12,5% e papiloma atípico em 12,5%. Não houve carcinoma intraductal papilífero.

Ocorreram 5/16 (31,2%) casos de subestimação, sendo 3/5 (60,0%) casos de carcinoma *in situ* e 2/5 (40,0%) casos de carcinoma invasivo. Dos dois casos de papiloma atípico à CB, um se tratava de carcinoma papilífero intracístico à cirurgia.

Não houve associação estatisticamente significativa entre a categoria BI-RADS® e subestimação (teste exato de Fisher, $p = 0,211$) (Tabela 9), bem como com o tipo de lesão (Teste exato de Fisher, $p = 1$) (Tabela 9).

O tamanho médio dos 8/14 nódulos mensurados foi de 13,2 mm ($\pm 3,7$; 9-20). Desses, apenas um caso com menos de 20 mm apresentou subestimação (teste exato de Fisher, $p = 0,259$) (Tabela 9).

Houve associação estatisticamente significativa entre o guia da biópsia e a subestimação (teste exato de Fisher, $p = 0,036$) (Tabela 9), com maior subestimação dos casos guiados por estereotaxia.

O número médio de fragmentos da biópsia de lesões papilíferas foi de 7,6 ($\pm 1,7$; 5-11). Ademais, todas as biópsias apresentavam pelo menos cinco fragmentos.

Já nos 2/16 casos de microcalcificações, o caso subestimado apresentou pelo menos 10 fragmentos, enquanto o sem subestimação menos de dez (Tabela 9).

Tabela 9. Associações das variáveis estudadas e a ocorrência de diagnósticos não-subestimados e subestimados em lesões papilíferas (n = 16).

Variáveis	Não-subestimados	Subestimados	Valor de p
Média de idade (anos) ± DP	58,6 ± 8,6		*
Tipo de lesão			1,0
Nódulo	10	4	
Microcalcificações	1	1	
BI-RADS®			0,211
3	2	0	
4	9	4	
5	0	31	
Tamanho médio (mm) ± DP	13,2 ± 3,7		*
Tamanho			0,259
< 20 mm	6	1	
≥ 20 mm	1	0	
Tipo de guia			0,036
Mamografia	2	4	
Ultrassonografia	9	1	
Nº de fragmentos médio ± DP	7,6 ± 1,7		*
Nº de fragmentos			*
< 5	0	0	
≥ 5	11	5	
Nº de fragmentos para microcalcificações			*
< 10	1	0	
≥ 10	0	1	

*Not available.

5.1.4. Tumor filóides

Houve 6/297 (2,0%) casos de tumor filóides à CB, com apenas 1/6 (16,7%) caso subestimado, tratando-se de CDIS micropapilífero associado a atipias e fibroadenoma, sendo nódulo com BI-RADS® categoria 4 e que não foi mensurado. O caso apresentou como guia a ultrassonografia, tendo sido retirados sete fragmentos.

A média de idade foi de 44,4 anos ($\pm 8,9$; 28-52). Eram todos nódulos, mas só três lesões foram mensuradas, variando de 15 a 44 mm. Em todos os casos foram retirados pelo menos cinco fragmentos.

5.1.5. CDIS

CDIS representou 31/297 (10,4%) das biópsias, com média de idade de 59,1 anos ($\pm 12,9$; 39-80). Eram microcalcificações em 83,9% (26/31) dos casos.

Apresentou taxa de subestimação de 13/31 (41,9%), não havendo associação estatisticamente significativa com a categoria BI-RADS® (teste exato de Fisher, $p = 0,257$), bem como com o tipo de lesão (teste exato de Fisher, $p = 0,457$) e com o guia (teste exato de Fisher, $p = 0,457$) (Tabela 10).

Nenhum dos casos subestimados foi mensurado em virtude de 12/13 (92,3%) serem microcalcificações, que não são mensuráveis, e um caso de nódulo não ter sido medido. Todas as CB de MCS foram guiadas por estereotaxia. O dois nódulos mensurados possuíam menos de 25 mm de diâmetro (8 e 13 mm).

O número médio de fragmentos nos casos de CDIS foi de 9,4 ($\pm 3,1$; 5-19). Além disso, não houve associação estatisticamente significativa entre apresentar pelo menos dez fragmentos com subestimação (teste exato de Fisher, $p = 0,167$) (Tabela 10). Também não tendo ocorrido associação entre ser comedocarcinoma e apresentar subestimação (teste exato de Fisher, $p = 0,148$) (Tabela 10).

Tabela 10. Associações das variáveis estudadas e a ocorrência de diagnósticos não-subestimados e subestimados em carcinoma ductal *in situ* (n = 31).

Variáveis	Não-subestimados	Subestimados	Valor de p
Média de idade (anos) ± DP	59,1 ± 12,9		*
Tipo de lesão			0,457
Nódulo	4	1	
Microcalcificações	14	12	
BI-RADS®			0,257
3	0	0	
4	10	4	
5	8	9	
Tamanho médio (mm) ± DP	9,4 ± 3,1		*
Tamanho			*
< 20 mm	2	0	
≥ 20 mm	0	0	
Tipo de guia			0,457
Mamografia	14	12	
Ultrassonografia	4	1	
Nº de fragmentos médio ± DP	9,4 ± 3,1		*
Nº de fragmentos			*
< 5	0	0	
≥ 5	18	13	
Nº de fragmentos para microcalcificações			0,167
< 10	10	6	
≥ 10	4	6	
Comedocarcinoma			0,148
Sim	5	2	
Não	13	11	

*Not available.

6. DISCUSSÃO

Com o aumento contínuo do número de mulheres que vêm sendo submetidas ao rastreamento mamográfico anual, há maior detecção de lesões não-palpáveis (LNP) (BIANCHI *et al.*, 2009).

A *core biopsy* (CB) ou biópsia de fragmento por pistola automática oferece uma alternativa à biópsia excisional devido ao menor custo, ser um procedimento rápido, resultar em menor morbidade, além de mínima cicatriz (ABREU-E-LIMA *et al.*, 2001; FAHRBACH *et al.*, 2006; MARGOLIN *et al.*, 2001; ZANNIS & ALIANO, 1998).

A sua acurácia diagnóstica depende, primordialmente, da representatividade da amostra enviada para exame histopatológico (CARDER & LISTON, 2003). Apresenta resultado histopatológico concordante com a cirurgia na maior parte das vezes, sendo considerada a melhor ferramenta no diagnóstico de lesões da mama (BOWMAN *et al.*, 2007; CHAE *et al.*, 2009; CIATTO *et al.*, 2007; CIPOLLA *et al.*, 2006; DILLON *et al.*, 2006; GOLUB *et al.*, 2004; LIBERMAN *et al.*, 2002; MARGOLIN *et al.*, 2001; SARAQBI *et al.*, 2005; SOHN *et al.*, 2007; SOMERVILLE *et al.*, 2008).

As CB também distinguem mais precisamente o carcinoma intraductal do invasivo, o grau histológico, além de testes imunohistoquímicos (IHQ) poderem ser realizados. (CARDER & LISTON, 2003; DILLON *et al.*, 2005; LITHERLAND, 2001).

Além disso, permite planejamento cirúrgico em único tempo, incluindo a abordagem axilar, evitando cirurgias desnecessárias em até 60% e segundo tempo cirúrgico em 70% (BASSET *et al.*, 2000; CHO *et al.*, 2005; CIPOLLA *et al.*, 2006; DARLING *et al.*, 2000; FITZAL *et al.*, 2006; HAN *et al.*, 2003; JACKMAN *et al.*, 2000; LIBERMAN *et al.*, 1997; LIBERMAN *et al.*, 2002; LITHERLAND, 2001; LONDERO *et al.*, 2007; RUTSTEIN *et al.*, 2007; SCHUELLER *et al.*, 2008; SOHN *et al.*, 2007; SOMERVILLE *et al.*, 2008).

CB guiada por imagem é mais econômica 24-55% do que a biópsia cirúrgica, especialmente quando a alteração mamográfica é de baixa suspeição ou

quando se trata de nódulos ou calcificações. (GOLUB *et al.*, 2004; HUKKINEN *et al.*, 2009)

A média de idade desse grupo foi de 56,1 anos, semelhante ao observado por Zannis & Aliano (1998) (57 anos); Jackman *et al.* (1999) (55 anos); Margolin *et al.* (2001) (40-55anos), uma vez que se encontra dentro da faixa etária de maior incidência do câncer de mama.

A escolha de casos para biópsia percutânea é baseada na classificação BI-RADS® (BASSET *et al.*, 2000). No presente estudo, o BI-RADS® foi categoria 4 em 71,0%, também predominando em Golub *et al.* (2004) (93,6%); ou seja, há predominância das CB dessa categoria uma vez que pode apresentar risco de malignidade de 2-95% conforme Basset *et al.* (2000) e Shin *et al.* (2008).

Dos 17 casos BI-RADS® 3, apenas um apresentou malignidade à cirurgia (5,9%), concordando com Basset *et al.* (2000) e Usami *et al.* (2005), que relataram 2-13% de malignidade na categoria 3, talvez justificando sua investigação citohistológica em detrimento do seguimento clínico atualmente recomendado.

O nódulo foi a lesão mais frequente (71,3%, tendo sido também para Golub *et al.* (2004) (60,1%) e cujo tamanho médio, quando mensurado foi de 17,2 mm, sendo 69,9% menor do que 20 mm (Figura 3). Para Margolin *et al.* (2001) e para Farhbach *et al.* (2006), a média de tamanho dos nódulos era inferior a 20 mm.

As MCS perfizeram 28,7% das biópsias, sendo que 43,5% apresentaram malignidade à CB, semelhante a Dillon *et al.* (2005); Golub *et al.* (2004); Iwase *et al.* (2006) e Moritz *et al.* (1996) que observaram valores de 40% a 84%. Isso decorre da dificuldade inerente de biópsia desse tipo de lesão uma vez que, diferente da US em que o procedimento é visualizado em tempo real, esse ocorre por amostragem da região onde elas se encontram.

O guia mais utilizado para CB foi a mamografia em 57,1%, apesar de a US apresentar menor custo, menor duração, mínimo estresse para a paciente, por não haver compressão e radiação ionizante; além de ser realizada em tempo real, ser de fácil manuseio e possibilitar a repetição de biópsias (BADOUAL *et al.*, 2005;

FAHRBACH *et al.*, 2006; GOLUB *et al.*, 2004; JANG *et al.*, 2008; LONDERO *et al.*, 2007; MARGOLIN *et al.*, 2001; YOUK *et al.*, 2009).

Todas as pistolas utilizadas apresentavam calibre de 14G e avanço de 2,2 cm, concordando com Ciatto *et al.* (2007); Cipolla *et al.* (2006); Jackman *et al.* (1999); Litherland (2001); Margolin *et al.* (2001); Zannis & Aliano (1998) e Sohn *et al.* (2007), uma vez que fornece fragmentos de boa qualidade sem aumentar o risco de hematoma.

O número médio de fragmentos retirados foi de oito, sendo que 99,7% das lesões tiveram pelo menos cinco fragmentos (Figura 5), que está de acordo com a recomendação de pelo menos cinco fragmentos de Abreu-e-Lima *et al.* (2001); Basset *et al.* (2000); Cho *et al.* (2005); Han *et al.* (2003); Jackman *et al.* (1999); Jang *et al.* (2008); Litherland (2001); Sohn *et al.* (2007) e Zannis & Aliano (1998). Wu *et al.* (2006) e Tseng *et al.* (2009) relataram aumento da acurácia da CB de 70%, com uma amostra, para 100% quando há mais de quatro fragmentos .

Contudo, Darling *et al.* (2000) recomendam retirar acima de nove fragmentos para MCS, que nos casos com MCS (101) dessa amostra foi encontrado em 38,6% das CB, uma vez que a recomendação do Serviço de Radiologia Mamária do INCA era de pelo menos cinco fragmentos. Além disso, conforme recomendado pela literatura especializada, toda vez que a lesão apresentou MCS, os fragmentos foram ser radiografados para confirmar a retirada do material (ABREU-E LIMA *et al.*, 2001; CARDER & LISTON, 2003; DARLING *et al.*, 2000; DILLON *et al.*, 2005; FITZAL *et al.*, 2006; JAFFER *et al.*, 2009; LEE *et al.*, 2000; LONDERO *et al.*, 2007; NAGI *et al.*, 2008; ROSEN *et al.*, 2002; YOUK *et al.*, 2009).

A certeza do alvo atingido não é a única condição para um diagnóstico preciso. Para tanto, a amostra deve ser suficiente em tamanho e número de fragmentos, uma vez que a possibilidade de diagnóstico conclusivo, subtipagem, gradação histológica e definição de invasão melhoram com o maior volume de tecido (ABREU-E-LIMA *et al.*, 2001).

O procedimento durou em média 24 minutos, concordando com Basset *et al.* (2000); Dillon *et al.* (2005); Jackman *et al.* (1999); Margolin *et al.* (2001) e Shin *et*

al. (2008) que relatam duração média de 10-30 minutos, sendo um procedimento diagnóstico de menores custo e duração do que a cirurgia.

Ocorreu tolerância da CB pela paciente em 99,1% dos casos. Houve hemorragia em 6,5% das biópsias, que foi controlada por meio de compressão sem necessidade de intervenção cirúrgica, 1,1% de reação vaso-vagal e não ocorreu complicação infecciosa. Logo, houve mais complicações que Basset *et al.* (2000); Lamm *et al.* (2000); Litherland (2001); Margolin *et al.* (2001); Zannis e Aliano (1998) (abaixo de 0,2%) e maior incidência de hematoma do que Sohn *et al.* (2007); Sommerville *et al.* (2008) (1-2%). Isso provavelmente ocorreu por se tratar de hospital-escola com residentes e estagiários em treinamento. Para Somerville *et al.* (2008), a CB pode ser realizada seguramente em pacientes anticoagulados.

O laudo histopatológico (LHP) da CB foi inconclusivo em 15,6% dos casos, concordando com Abreu-e-Lima *et al.* (2001); Brem *et al.* (2008); Fahrbach *et al.* (2006); Golub *et al.* (2004); Jackman *et al.* (1999) que relatam CB inconclusiva em 0-18% dos casos. Esses casos ocorreram, principalmente, no início da realização da CB nesse serviço, bem como com início de treinamento de nova radiologista intervencionista em 2005, o que é compatível com a curva de aprendizado do procedimento (CIATTO *et al.*, 2007). Desses 55 casos inconclusivos, 45 (81,8%) foram benignos à cirurgia, semelhante a Fahrbach *et al.* (2006) que relataram benignidade em 77%.

O diagnóstico histopatológico foi maligno em 45,5%, sendo maligno *in situ* em 9,1% e maligno invasivo em 36,4%, concordando com Abreu-e-Lima *et al.* (2001); Basset *et al.* (2000); Burns *et al.* (2000); Cho *et al.* (2005); Darling *et al.* (2000); Fahrbach *et al.* (2006); Fitzal *et al.* (2006); Golub *et al.* (2004); Han *et al.* (2003); Jackman *et al.* (1999); Margolin *et al.* (2001); Sohn *et al.* (2007) e Zannis & Aliano (1998) que relatam CB maligna em 10-40% dos casos, mas diferente de Barra (2003); Cipolla *et al.* (2006) com 84% e 86,7% de malignidade, respectivamente. Esses valores dependem, sobretudo, do tipo de referência desses serviços para patologia benigna e/ou maligna.

Apresentou-se benigno em 38,9%, menor do que Abreu-e-Lima *et al.* (1999); Abreu-e-Lima *et al.* (2001); Fahrbach *et al.* (2006); Golub *et al.* (2004) que

relataram benignidade de 68,3 a 79,6%. Isso talvez tenha ocorrido pelo INCA III ser hospital de referência para tratamento do câncer de mama.

Só foi encontrado um caso de neoplasia lobular à CB cuja histopatologia foi concordante com a cirurgia. Segundo Usami *et al.* (2005) , o diagnóstico de LIN pode ser subestimado de 14-17% dos casos. Trata-se de patologia incomum, sem imagem específica, necessitando de maior volume tecidual para diagnóstico histopatológico, e muitas vezes, sendo um achado incidental (BOWMAN *et al.*, 2007; CONTERAS & SATTAR, 2009).

A cirurgia mais realizada foi a segmentectomia em 70,2% dos casos, semelhante a Badoual *et al.* (2005) (68,5%) e Rutstein *et al.* (2007) (82%). Contudo, a indicação do tipo de cirurgia depende da extensão da doença e da rotina de cada serviço. Além disso, conforme Fitzal *et al.* (2006), o trajeto da CB foi ressecado durante as cirurgias.

O LHP da cirurgia foi benigno em 44,9%, inferior a Golub *et al.* (2004) (73,9%), provavelmente por se tratar de hospital de referência para tratamento do câncer de mama como já relatado anteriormente.

O diagnóstico obtido pela CB e pela cirurgia foi concordante em 82,1% (Kappa = 0,75) dos casos, semelhante ao observado por Abreu-e-Lima *et al.* (2001); Badoual *et al.* (2000); Burns *et al.* (2000); Chae *et al.* (2009); Cipolla *et al.* (2006); Fahrback *et al.* (2006); Han *et al.* (2003); Londero *et al.* (2007); Sohn *et al.* (2007); Tseng *et al.* (2009); Usami *et al.* (2005) e Zannis & Aliano (1998) que relataram concordância de 80-100%.

Diante dos dados da Tabela 4, foi detectada sensibilidade de 83,7% (IC 95% 77,4-88,6%), especificidade de 94,7% (88,3-97,8%), Valor Preditivo Positivo de 96,3% (91,7-98,5%) e Valor Preditivo Negativo de 78,1% (70,1-84,5%). Conforme Abreu-e-Lima *et al.* (1999); Bowman *et al.* (2007); Brem *et al.* (2008); Burbank *et al.* (1997); Chae *et al.* (2009); Ciatto *et al.* (2007); Cipolla *et al.* (2006); Darling *et al.* (2000); Dillon *et al.* (2006); Jackman *et al.* (1999); Liberman *et al.* (1998); Londero *et al.* (2007); Margenthaler *et al.* (2006); Nagi *et al.* (2008); Schueller *et al.* (2008); Sohn *et al.* (2007); Sommerville *et al.* (2008); Sydnor *et al.* (2007); Tseng *et al.* (2009);

Youk *et al.* (2009); Wu *et al.* (2006), a sensibilidade varia de 82-99% e a especificidade, de 93-100%. Margolin *et al.* (2001) apresentaram VPP de 97-100%.

Conforme a literatura especializada, o resultado da CB sempre foi comparado com a avaliação clínico-radiológica, e nova abordagem diagnóstica (CB ou cirurgia) foi realizada quando houve diagnóstico de benignidade à CB, mas o aspecto da lesão era suspeito (ABREU-E-LIMA *et al.*, 2001; BASSET *et al.*, 2000; CIATTO *et al.*, 2007; CIPOLLA *et al.*, 2006; JACKMAN *et al.*, 1999; SHIN *et al.*, 2008).

A incidência de falso-negativo foi de 5,4%, concordando com Basset *et al.* (2000); Burns *et al.* (2000); Cho *et al.* (2005); Ciatto *et al.* (2007); Cipolla *et al.* (2006); Darling *et al.* (2000); Fahrback *et al.* (2006); Fitzal *et al.* (2006); Han *et al.* (2003); Jackman *et al.* (1999); Litherland (2001); Wu *et al.* (2006); Sohn *et al.* (2007) que relataram incidência de falso-negativo à CB de 0,3-13%, representando falha no alvo da biópsia.

Houve remoção completa da lesão maligna à CB em 3,4%, após revisão histopatológica, o que está de acordo com Fitzal *et al.* (2006), Jackman *et al.* (1999), Jang *et al.* (2008) e Youk *et al.* (2009) e Zannis & Aliano (1998) que relatam retirada completa da lesão em 20% dos casos, bem como Burbank *et al.* (1997) (4%); Darling *et al.* (2000) (13%); Liberman *et al.* (1998) (25%). Discorda de Darling *et al.* (2000) que relatam maior frequência de retirada completa da lesão em HDA; tendo sido, nesta amostra, nove casos malignos invasivos e um caso CDIS.

Surgem problemas quando há subestimação, que decorre da ausência de diagnóstico de lesões de maior gravidade à CB, tendo sido descrita por Burbank em 1997(CIATTO *et al.*, 2007).

Houve 9,1% casos de subestimação nesse grupo, que se encontra dentro da faixa de 2,1 a 26,6% descrita na literatura (ABREU-E-LIMA *et al.*, 1999 (2,1%); BADOUAL *et al.*, 2005 (9,7%); CIATTO *et al.*, 2007 (26,6%) JACKMAN *et al.*, 2001 (20,4%); LONDERO *et al.*, 2007 (2,8%); USAMI *et al.*, 2005 (13,3%); ZANNIS & ALIANO, 1998 (17%)).

Houve associação de subestimação com BI-RADS® categoria 5, apresentando risco 2,39 vezes maior. Entretanto, não seria o esperado, já que o risco

de malignidade nesse grupo é maior do que 95%. Basset *et al.* (2000) e Margolin *et al.* (2001), inclusive, relatam a possibilidade de não realizar CB nesses casos, realizando diretamente a cirurgia. No entanto, pode ter ocorrido a coleta de fragmentos da periferia da lesão.

Também houve associação com o tipo de lesão, ou seja, entre subestimação e a lesão ser microcalcificações, com risco 5,62 vezes maior, já esperado conforme toda literatura de referência (ABREU-E LIMA *et al.*, 2001; CARDER & LISTON, 2003; DARLING *et al.*, 2000; DILLON *et al.*, 2005; FITZAL *et al.*, 2006; JAFFER *et al.*, 2009; LEE *et al.*, 2000; LONDERO *et al.*, 2007; NAGI *et al.*, 2008; ROSEN *et al.*, 2002; YOUK *et al.*, 2009).

Todos os casos subestimados eram menores do que 20 mm, concordando com Jang *et al.* (2008) que relatou maior subestimação para nódulos menores do que 20 mm.

Ocorreu associação significativa entre o procedimento ser guiado por mamografia e apresentar subestimação, já que quando guiado por US o procedimento é visualizado em tempo real, sendo a US protetora para subestimação, implicando em 3,82 vezes mais chance de subestimação para mamografia, de acordo com as referências (ABREU-E LIMA *et al.*, 2001; CARDER & LISTON, 2003; DARLING *et al.*, 2000; DILLON *et al.*, 2005; FITZAL *et al.*, 2006; JAFFER *et al.*, 2009; LEE *et al.*, 2000; LONDERO *et al.*, 2007; NAGI *et al.*, 2008; ROSEN *et al.*, 2002; YOUK *et al.*, 2009).

Não houve associação entre número médio de fragmentos retirados à CB e subestimação, uma vez que foram retirados em média 8,8 fragmentos, mas que provavelmente não atingiram a lesão corretamente. Além disso, quando estratificados em menor e pelo menos cinco fragmentos, todos os casos subestimados apresentavam pelo menos cinco fragmentos, discordando de Darling *et al.* (2000); Margenthaler *et al.* (2006) e SOHN *et al.* (2007).

Não houve relação estatisticamente significativa entre a subestimação e a experiência da CB no serviço de 2000 a 2005, permanecendo estável a proporção de casos subestimados, provavelmente, por se tratar de hospital-escola onde há sempre

residentes e estagiários em treinamento, além de a subestimação ser um evento esperado em biópsia de amostragem.

Já foram realizadas várias tentativas de utilizar características clínicas, radiológicas, histológicas e relacionadas ao procedimento para detectar variáveis associadas à subestimação, não havendo, contudo, consenso (CHAE *et al.*, 2009; Youk *et al.*, 2009).

A taxa de subestimação para lesões de alto risco foi de 31,1%, concordando com Margenthaler *et al.* (2006); Carder & Liston (2003); Dillon *et al.* (2006); Jackman *et al.* (1999); Shin *et al.* (2008) e Usami *et al.* (2005) que relatam subestimação para lesões de alto risco de 18 a 83%.

Não houve associação entre subestimação de lesão de alto risco e tipo de lesão e ter pelo menos dez fragmentos em lesões com microcalcificações, discordando de Margenthaler *et al.* (2006) que mostra que ser nódulo e apresentar menos de cinco fragmentos apresentavam maior subestimação. Na maioria dos casos em que há detecção de lesão de alto risco e de malignidade à cirurgia, essas lesões não se encontram dentro do sítio de biópsia, mas adjacentes. E que independente do tipo de biópsia percutânea ou de número de fragmentos, a falha de diagnóstico não será eliminada. Por isso, sugere-se que sempre seja realizada a ressecção cirúrgica (MARGENTHALER *et al.*, 2006).

HDA é uma lesão *borderline* que apresenta algumas, mas nem todas as características de CDIS, sendo a lesão de alto risco mais comum da mama (DARLING *et al.*, 2000; JANG *et al.*, 2008). Sua detecção aumentou com a mamografia de rastreamento difundida para diagnóstico precoce de câncer (YOUK *et al.*, 2009), apresentando-se como microcalcificações na maioria das vezes (58-88%) (JANG *et al.*, 2008)

A taxa de subestimação para HDA foi de 41,2%, concordando com a literatura que relata subestimação para HDA de 7-88%, já que representa uma etapa na progressão para carcinoma invasivo (Tabela 11).

Tabela 11. Comparação de resultados de investigações com diagnóstico de hiperplasia ductal atípica (HDA) à *core biopsy* (CB) e de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) ou de carcinoma ductal invasivo (CDI) à cirurgia (adaptado DARLING *et al.*, 2000; JACKMAN *et al.*, 2001 e YOUK *et al.*, 2009).

Pesquisadores	No. Casos HDA à CB	No. Casos com CDIS ou CDI à cirurgia	Subestimação (%)
Youk <i>et al.</i> , 2009	21	13	61,9
Chae <i>et al.</i> , 2009	45	10	22,2
Ko <i>et al.</i> , 2008	50	25	50
Jang <i>et al.</i> , 2008	26	17	65,4
Fahrbach <i>et al.</i> , 2006	114	54	47,4
Wu <i>et al.</i> , 2006	5	2	40
Cho <i>et al.</i> , 2005	12	7	58,3
Mainiero <i>et al.</i> , 2002	9	3	33,3
Margolin <i>et al.</i> , 2001	22	12	54,5
Darling <i>et al.</i> , 2000	25	11	44
Basset <i>et al.</i> , 2000	13	2	15,4
Meyer <i>et al.</i> , 1999	18	10	55,5
Jackman <i>et al.</i> , 1999	24	14	58,3
Abreu-e-Lima <i>et al.</i> , 1999	39	25	64,1
Lin <i>et al.</i> , 1998	18	2	11,1
Jackman <i>et al.</i> , 1997	54	26	48,1
Moore <i>et al.</i> , 1997	21	7	33,3
Gadzala <i>et al.</i> , 1997	36	17	47,2
Tocino <i>et al.</i> , 1996	18	8	44,4
Dershaw <i>et al.</i> , 1996	30	15	50
Lieberman <i>et al.</i> , 1995	21	11	52,3
Jackman <i>et al.</i> , 1994	16	9	56,2
TOTAL	637	300	47,1

Não houve associação estatisticamente significativa com a categoria BI-RADS®, bem como com o tipo de lesão para HDA, discordando de Chae *et al.* (2009); Jang *et al.* (2008) que relatam maior subestimação em nódulos. Entretanto, para Sonh *et al.* (2007), não houve relação entre tipo de lesão e subestimação.

Todos os nódulos mensurados foram menores do que 20 mm. Jang *et al.* (2008) relataram maior subestimação para nódulos menores do que 20 mm.

Em todos os casos subestimados, o número de fragmentos foi de pelo menos cinco fragmentos, semelhante a Jang *et al.* (2008); Youk *et al.* (2009); contudo a lesão pode não ter sido atingida corretamente conforme Chae *et al.* (2009); Dillon *et al.* (2006), e discordando de Chae *et al.* (2009); Darling *et al.* (2000); Margenthaler *et al.* (2006); Sohn *et al.* (2007); Youk *et al.* (2009) que relatam que o fator mais importante para reduzir subestimação é o número de fragmentos .

Ademais, não se pode desconsiderar a variabilidade interpatologistas quanto ao diagnóstico de HDA e CDIS de baixo grau, por se tratar de biópsia de amostragem, além de representarem uma etapa na evolução do câncer de mama (DILLON *et al.*, 2006).

Parece que o uso da MT para esse tipo de lesão é capaz de reduzir a subestimação de HDA, com melhor definição arquitetural, menor erro de amostragem e melhor acurácia, mas ainda não é capaz de eliminá-la, provavelmente, em consequência da não remoção completa da lesão em MT guiada por US (YOUK *et al.*, 2009). Relata-se redução da subestimação de 33-45% à CB para 7-35% à MT (CHAE *et al.*, 2009).

A conduta em lesões papilíferas ainda é controversa em virtude de sua heterogeneidade (Rosen *et al.*, 2002). Algumas instituições encaminham para ressecção cirúrgica todas as lesões papilíferas diagnosticadas à CB, em virtude da dificuldade de interpretação patológica, do erro de amostragem e do potencial pré-maligno, enquanto outras somente os casos atípicos (JAFFER *et al.*, 2009; SHIN *et al.*, 2008; SYDNOR *et al.*, 2007; TSENG *et al.*, 2009).

Neste estudo, ocorreram 31,2% casos de subestimação para lesões papilíferas, que se encontra dentro da faixa descrita na literatura de 15-71,4%

(JAFFER *et al.*, 2009; ROSEN *et al.*, 2002; SYDNOR *et al.*, 2007; TSENG *et al.*, 2009).

A maioria das lesões papilíferas eram nódulos (87,5%) concordando com Rosen *et al.* (2002) (60,9%), sendo 81,3% BI-RADS® categoria 4, concordando com o encontrado de 80-100% por Rosen *et al.* (2002) e Shin *et al.* (2008). Contudo, não apresentaram associação estatisticamente significativa com a subestimação, conforme descrito por Sydnor *et al.* (2007).

Houve associação estatisticamente significativa entre o guia da biópsia e a subestimação, com maior subestimação nos casos guiados por mamografia, uma vez que quando realizado com US o procedimento é visualizado em tempo real (ABREU-E LIMA *et al.*, 2001; CARDER & LISTON, 2003; DARLING *et al.*, 2000; DILLON *et al.*, 2005; FITZAL *et al.*, 2006; JAFFER *et al.*, 2009; LEE *et al.*, 2000; LONDERO *et al.*, 2007; NAGI *et al.*, 2008; ROSEN *et al.*, 2002; YOUK *et al.*, 2009).

Todas as biópsias apresentavam pelo menos cinco fragmentos, acima do descrito por Shin *et al.* (2008); Sydnor *et al.* (2007); Tseng *et al.* (2009) (3-5 fragmentos).

Para o tumor filóides, houve 16,7% de subestimação, não podendo se estabelecerem associações por ser caso único. Eram todos nódulos, variando de 15 a 44 mm, com média de idade foi de 44,4 anos e tendo sido retirados pelo menos cinco fragmentos, semelhante a Komenaka *et al.* (2003).

No entanto, não é possível estabelecer um algoritmo diagnóstico em virtude de sua baixa incidência. Contudo, por ser considerada lesão de alto risco deverá ser sempre ressecada com margem (HARRIS *et al.*, 2004; KOMENAKA *et al.*, 2003).

Em relação à neoplasia lobular, há consenso que é um marcador de risco e não um precursor como o CDIS. Entretanto, a necessidade de cirurgia, quando descoberta à CB, ainda permanece controversa (BREM *et al.*, 2008; NAGI *et al.*, 2008; SYDNOR *et al.*, 2007; TAVASSOLI & DEVILEE, 2003), em virtude de diversas opiniões sobre o comportamento biológico dessas lesões, da dificuldade de diagnóstico histopatológico e da incerteza de sua associação com lesões de alto risco. Além disso, não apresenta anormalidade mamográfica específica (BOWMAN *et al.*,

2007; MARGENTHALER *et al.*, 2006; NAGI *et al.*, 2008). Só houve um caso de neoplasia lobular à CB que foi concordante à cirurgia,

O CDIS é precursor de carcinoma invasivo (LONDERO *et al.*, 2007; RUTSTEIN *et al.*, 2007). Antes da difusão da mamografia de rastreamento, CDIS era raramente detectado (0,8-5% de todos os cânceres), passando a apresentar 15-20% de todos os cânceres de mama e 25-56% de todas as lesões impalpáveis (LONDERO *et al.*, 2007; RUTSTEIN *et al.*, 2007). A maioria das lesões era do tipo comedo e, após esse exame de rastreamento, o CDIS passou a se apresentar como lesões menores e de baixo grau. (FADARE *et al.*, 2009).

Apresentou taxa de subestimação de 41,9%, concordando com a literatura, que relata subestimação para CDIS variando de 8 a 67% (Tabela 12).

Em relação à categoria BI-RADS®, não houve associação estatisticamente significativa com subestimação de CDIS, bem como com o tipo de lesão e com o guia, concordando com Lee *et al.* (2000) e Rutstein *et al.* (2007).

Nenhum dos casos subestimados de CDIS foi mensurado em virtude de 92,3% dos CDIS serem microcalcificações, concordando com Jackman *et al.* (2001); Lee *et al.* (2000) (86-100%). Nessas lesões, todas as CB foram guiadas por mamografia, semelhante a Darling *et al.* (2000) (94,1%). Os dois nódulos mensuravam oito e 13 mm, ou seja, abaixo de 25 mm conforme encontrado por Darling *et al.* (2000); Jackman *et al.* (2001); Londero *et al.* (2007). Lee *et al.* (2000); Rutstein *et al.* (2007) relatam maior subestimação quando maior do que 25 mm.

Tabela 12. Comparação de resultados de investigações com diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) à *core biopsy* (CB) e de carcinoma ductal invasivo (CDI) à cirurgia (adaptado DARLING *et al.*, 2000; JACKMAN *et al.*, 2001; RUTSTEIN *et al.*, 2007).

Pesquisadores	No. Casos CDIS à CB	No. Casos com CDI à cirurgia	Subestimação (%)
Fadare <i>et al.</i> , 2009	49	7	14,3
Rutstein <i>et al.</i> , 2007	254	21	8,3
Londero <i>et al.</i> , 2007	65	27	41,5
Fahrbach <i>et al.</i> , 2006	177	48	27,1
Yen <i>et al.</i> , 2005	398	80	20,1
Han <i>et al.</i> , 2003	39	4	10,2
Renshaw <i>et al.</i> , 2002	91	17	18,7
Wahedna <i>et al.</i> , 2001	140	61	43,6
Mendez <i>et al.</i> , 2001	77	21	27,3
King <i>et al.</i> , 2001	140	36	25,7
Jackman <i>et al.</i> , 2001	373	76	20,4
Darling <i>et al.</i> , 2000	67	14	20,9
Lee <i>et al.</i> , 2000	59	17	28,8
Basset <i>et al.</i> , 2000	20	3	15
Meyer <i>et al.</i> , 1999	133	20	15,0
Won <i>et al.</i> , 1999	20	7	35,0
Jackman <i>et al.</i> , 1999	54	8	14,8
Fuhrman <i>et al.</i> , 1998	84	30	35,7
Acheson <i>et al.</i> , 1997	54	10	18,5
Liberman <i>et al.</i> , 1997	18	6	33,3
Burbank <i>et al.</i> , 1997	55	9	16,4
Nguyen <i>et al.</i> , 1996	26	4	15,4
Jackman <i>et al.</i> , 1994	43	8	18,6
TOTAL	2436	534	21,9

O número médio de fragmentos nos casos de CDIS foi de 9,4, dentro da faixa de 5-10 descrita por Darling *et al.* (2000); Dillon *et al.* (2006); Fadare *et al.* (2009); Jackman *et al.* (2001); Lee *et al.* (2000); Londero *et al.* (2007); Rutstein *et al.* (2007). Além disso, não houve associação estatisticamente significativa entre apresentar menos de dez fragmentos com subestimação, concordando com Lee *et al.* (2000), mas discordando de Jackman *et al.* (2001) que relata maior subestimação quando menos do que dez fragmentos foram retirados e quanto maior for o tamanho o nódulo. Lee *et al.* (2000); Rutstein *et al.* (2007) relatam maior subestimação quando há menos de 12 fragmentos.

Ademais, não houve associação estatisticamente significativa entre ser comedocarcinoma e apresentar subestimação de CDIS, discordando de Lee *et al.* (2000); Rutstein *et al.* (2007) que relatam maior subestimação quando é comedocarcinoma.

O maior problema de não se detectar invasão em casos de CDIS à CB é que será necessário um segundo tempo cirúrgico para abordagem axilar de 5% a 44%, aumentando o custo. Por isso, há necessidade de que sejam identificados fatores associados com elevada probabilidade de invasão, para que seja realizada biópsia do linfonodo sentinela no mesmo tempo cirúrgico (JACKMAN *et al.*, 2001; LEE *et al.*, 2000; RUTSTEIN *et al.*, 2007).

A limitação deste estudo decorre não somente por se tratar de um estudo retrospectivo, bem como não ter ocorrido reavaliação histopatológica e dos exames de imagem. O viés de seleção deve-se à avaliação exclusiva de lesões que foram submetidas posteriormente à cirurgia, contudo essa é a única forma de calcular subestimação.

Portanto, a biópsia de fragmento por pistola automática (*core biopsy*) é considerada, hoje, ferramenta de escolha no diagnóstico de lesões da mama em virtude de suas elevadas sensibilidade e especificidade, custo relativamente baixo, confiabilidade, além de ser minimamente invasiva, bem tolerada pelos pacientes, ter capacidade de diferenciar lesões *in situ* de invasivas e ser capaz de fornecer informações importantes para a decisão terapêutica.

Entretanto, em virtude da heterogeneidade das lesões de alto risco e de CDIS, há necessidade de ressecção cirúrgica pelo risco de subamostragem (ABREU-E-LIMA *et al.*, 1999; BREM *et al.*, 2008; DILLON *et al.*, 2006; LONDERO *et al.*, 2007; ZANNIS & ALIANO, 1998).

Ademais, calcificações, em geral, ocorrem em áreas de CDIS e/ou no tecido benigno adjacente e, raramente, no componente invasivo do tumor. Por isso, como CB atinge especificamente as microcalcificações, a subestimação histológica dos casos inicialmente diagnosticados como CDIS sem invasão continuará a acontecer independente do número de fragmentos retirados (LEE *et al.*, 2000).

Desde 1998, vem sendo observada uma tendência à utilização de agulhas mais calibrosas (11G e 8G), dos sistemas a vácuo, e de equipamentos que permitam a obtenção de maior volume de tecido (96mg x 17mg) (JACKMAN *et al.*, 2001; LAMM & JACKMAN, 2000; ZANNIS & ALIANO, 1998). Isso proporciona uma melhor definição das lesões, dentro do espectro de hiperplasia ductal atípica (HDA) / carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de baixo grau, contudo não é capaz de eliminar a necessidade de ressecção cirúrgica para melhor avaliação já que ainda pode apresentar subestimação em torno de 0-19% (ABREU-E-LIMA *et al.*, 2001; BOWMAN *et al.*, 2007; DARLING *et al.*, 2000; JACKMAN *et al.*, 2001; JANG *et al.*, 2008; LEE *et al.*, 2000; RUTSTEIN *et al.*, 2007; SOHN *et al.*, 2007). Além disso, a MT é capaz de biopsiar não somente a lesão alvo, mas também a área circunjacente (LEE *et al.*, 2000).

A MT é capaz de remover completamente a lesão suspeita sem deixar resquício da mesma à cirurgia, além de se introduzir clipe metálico para marcação da área biopsiada (ABREU-E-LIMA *et al.*, 2001; DARLING *et al.*, 2000; FAHRBACH *et al.*, 2006; LAMM & JACKMAN, 2000).

Em relação à subestimação de carcinoma em diagnóstico por CB de HDA, houve melhora do diagnóstico com o surgimento da MT de 33-48% em CB 14G para 13-35% (LEE *et al.*, 2000; LONDERO *et al.*, 2007; SOHN *et al.*, 2007).

Cho *et al.* (2005); Litherland (2001) e Sohn *et al.* (2007) relataram que para STX há vantagens da CB assistida a vácuo (CB-AV ou mamotomia-MT) em relação à

CB por pistola automática (CB-PA ou CB) quanto à menor subestimação, menor necessidade de re-biópsias e maior retirada de MCS por maior extração de tecido. Contudo, não houve diferença quando guiados por US (LITHERLAND, 2001).

Também parece apresentar menos efeitos colaterais do que a CB, não dificultando o seguimento mamográfico, tendo capacidade de drenar hematomas e sendo menos dependente do operador. Também não há aumento de complicações, com infecções e hematomas (1-2%) (SOHN *et al.*, 2007). Contudo ainda é uma tecnologia muito cara (LITHERLAND, 2001).

Ainda não se sabe se MT guiada por US é melhor para nódulos do que a CB uma vez que a agulha é visualizada dentro da lesão em tempo real. Ficando essa avaliação para novas pesquisas.

Com o avanço tecnológico, chegar-se-á ao ponto em que a cirurgia será dispensada em virtude de métodos de biópsia excisional minimamente invasivos, como a própria mamotomia, o Cassi (*Sanarus, Pleasanton, CA*) que compreende equipamento de *core biopsy* (CB) rotacional que é capaz de congelar lesões pelo dióxido de carbono, e outros equipamentos, como *Intact* (*Intact Medical; Natick, MA*) e *Ovation* (*Rubicor Medical; Redwood, CA*) que utilizam eletrocirurgia. (SONH *et al.*, 2007).

7. CONCLUSÕES

- O grau de subestimação geral dessa amostra foi 7,7%;
- A categoria 4 do BI-RADS® indicou a *core biopsy* em 71% dos casos, sendo o nódulo a lesão mais frequente (71,3%).
- O tipo de guia mais utilizado para a *core biopsy* foi a mamografia (57,1%) e em 99,7% foram retirados pelo menos cinco fragmentos.
- O laudo histopatológico foi inconclusivo à *core biopsy* em 15,6%, benigno em 26,4%, lesão de alto risco em 12,8%, maligno em 45,2% (*in situ* em 8,8% e invasivo em 36,4%).
- A concordância entre o laudo histopatológico da *core biopsy* e da cirurgia foi de 82,1%
- O grau de subestimação específica foi de 31,1% para lesões de alto risco, 41,2% para hiperplasia ductal atípica, 31,2% para lesões papilíferas, 6,7% para tumor filóides e 41,9% para carcinoma ductal *in situ*.
- Houve associação entre subestimação e ser BI-RADS® categorias 5 ($p = 0,049$), a lesão ser microcalcificação ($p < 0,001$) e o guia ser a mamografia ($p = 0,002$). Além de, na análise de subestimação de lesões específicas, ter havido associação de subestimação de lesão papilífera com o guia ser a mamografia ($p = 0,036$).

REFERÊNCIAS

ABE, H.; SCHMIDT, R.A.; KULKARNI K.; SENNETT, C.A.; MUELLER, J.S.; NEWSTEAD, G.M. **Axillary Lymph Nodes Suspicious for Breast Cancer Metastasis: Sampling with US-guided 14-Gauge Core-Needle Biopsy – Clinical Experience in 100 patients.** Radiology, 2009, v.250, n.1, p.41-49.

ABREU-E-LIMA, M.C.C.; MARANHÃO, N.; COSTA, I.; ABREU-E-LIMA, M.; ABREU-E-LIMA, P.; CARVALHO, A.R.L. **Sensibilidade e especificidade da core biopsy estereotática no diagnóstico histopatológico das lesões mamárias impalpáveis.** Revista da Associação Médica Brasileira, 1999, v.45, n.4, p.290-294.

ABREU-E-LIMA, M.C.; MARANHÃO, N.; ALMEIDA, V.; MELO, C.B.; ARAÚJO, E.; ABREU-E-LIMA, M.; CARVALHO, A.R.L. **Comparação entre fragmentos obtidos com agulhas de calibres 14 e 12 em “core biopsy” estereotática de lesões mamárias impalpáveis: diferenças entre o tamanho dos fragmentos e frequência dos tipo de lesões diagnosticadas.** Radiologia Brasileira, 2001, v.34, n.5, p.255-260.

BADOUAL, C.; MARUANI, A.; GHORRA, C.; LEBAS, P.; AVIGDOR, S.; MICHENET, P. **Pathological prognostic factors of invasive breast carcinoma in ultrasound-guided large core biopsies – correlation with subsequent surgical excisions.** The Breast, 2005, n.14, p.22-27.

BARRA, A.A. **Avaliação da Acurácia dos Métodos de Punção Aspirativa por Agulha Fina e Core Biopsy Guiadas por Ultrassom de acordo com o Tamanho da Lesão Mamária Suspeita de Malignidade.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia – Resumo de Tese, 2003, v.25, n.8, p.613.

BASSET, L W *et al.* **Doenças da Mama – Diagnóstico e tratamento.** Editora Revinter, 1ª edição, 2000.

BIANCHI, S; CAINI, S; CATTANI, M.G.; VEZZOSI, V.; BIANCALANI, M.; PALLI, D.. **Diagnostic Concordance in Reporting Breast Needle Core Biopsies using the B Classification – A Panel in Italy.** Pathology Oncology Research, 2009, v.15, n.4, p.725-732.

BLEIWEISS, I; JAFFER, S.; DROSSMAN, S.R. **Breast Core Biopsy – A Pathologic-Radiologic Approach**. Saunders – Elsevier, First Edition, 2008.

BOWMAN, B.S.K.; MUNOZ, A.; MAHVI, D.M.; BRESLIN, T.M.. **Lobular Neoplasia Diagnosed at Core Biopsy Does Not Mandate Surgical Excision**. Journal of Surgical Research, 2007, v.142, n.2, p.275-280.

BREM, R.F.; LECHNER, M.C.; JACKMAN, R.J.; REPELYEA, J.A.; EVANS, W.P.; PHILPOTTS, L.E.; HARGREAVES, J.; WASDEN, S.. **Lobular Neoplasia at Percutaneous Breast Biopsy: Variables Associated with Carcinoma at Surgical Excision**. American Journal of Roentgenology, 2008, v.190, p.637-641.

BRUNNER, A.H.; SAGMEISTER, T.; KREMER, J.; RISS, P.; BRUSTMANN, H. **The accuracy of frozen section analysis in ultrasound-guided core needle biopsy of breast lesions**. BioMedical Center Cancer, 2009, v.9, n.341, <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/9/341>, acessado em 10 de fevereiro de 2011.

BURNS, R.P.; BROWN P.; ROE, S.M.; SPROUSE II, L.R.; YANCEY, A.E.; WHITERSPOON, L.E. **Stereotactic Core-Needle Breast Biopsy by Surgeons – Minimum 2-Year Follow-Up of Benign Lesions**. Annals of Surgery, 2000, v.232, n.4, p.542-548.

CARDER, P J & LISTON, J C. **Will the spectrum of lesions prompting a “B3” breast core biopsy increase the benign biopsy rate?** Journal of Clinical Pathology., 2003, v.56, p.133-138.

CHAE, B.J.; LEE, A.; SONG, B.J.; JUNG, S.S. **Predictive factors for breast cancer in patients diagnosed atypical ductal hyperplasia at core needle biopsy**. World Journal of Surgical Oncology, 2009, v.7, n.77, p.1-5.

CHO, N.; MOON, W.K.; CHA, J.H.; KIM, S.M.; KIM, S.J.; LEE, S.H.; CHUNG, H.K.; CHO, K.S.; PARK, I.A.; NOH, D-Y. **Sonographically Guided Core Biopsy of the Breast: Comparison of 14-Gauge Automated Gun and 11-Gauge Directional Vacuum-Assited Biopsy Methods**. Korean Journal of Radiology, 2005, v.6, n.2, p.102-109.

CIATTO, S.; HOUSSAMI, N.; AMBROGETTI, D.; BIANCHI, S.; BONARDI, R.; BRANCATO, B.; CATARZI, S.; RISSO, G.G. **Accuracy and underestimation of malignancy of breast core needle biopsy: the Florence experience of over 4000 consecutive biopsies.** Breast Cancer Research and Treatment, 2007, v.101, n.3, p.291-297.

CIPOLLA, C.; FRICANO, S.; VIENI, S.; AMATO, C.; NAPOLI, L.; GRACEFFA, G.; LATTEI, S.; LATTEI, M.A. **Validity of needle core biopsy in the histological characterization of mammary lesions.** The Breast, 2006, n.15, p.76-80.

CONTERAS, A. & SATTAR, H. **Lobular Neoplasia of the Breast – An Update.** Archives of Pathological and Laboratorial Medicine, 2009, v.133, p.1116-1120.

DARLING, M.L.R.; SMITH, D.N.; LESTER, S.C.; KAELIN, C.; SELLAND, D-L.G.; DENISON, C.M.; DIPIRO, P.J.; ROSE, D.I.; RHEI, E.; MEYER, J.E. **Atypical Ductal Hyperplasia and Ductal Carcinoma In Situ as Revealed by Large-Core Needle Breast Biopsy: Results of Surgical Excision.** American Journal of Radiology, 2000, n.175, p.1341-1346.

DILLON, M.F.; QUINN, C.M.; McDERMOTT, E.W.; O'DOHERTY, A.; O'HIGGINS, N.; HILL, A.D.K. **Diagnostic accuracy of core biopsy for ductal carcinoma in situ and its implications for surgical practice.** Journal of Clinical Pathology, 2006, v.59, n.7, p.740-743.

FADARE, O.; CLEMENT, N.F.; GHOFrani, M. **High and intermediate grade ductal carcinoma in-situ of the breast: a comparison of pathologic features in core biopsies and excisions and an evaluation of core biopsy features that may predict a close or positive margin in the excision.** Diagnostic Pathology, 2009, v.4, n.26, p.1-10.

FAHRBACH, K.; SLEDGE, I.; CELLA, C.; LINZ, H.; ROSS, S.D.. **A comparison of the accuracy of two minimally invasive breast biopsy methods: a systematic literature review and meta-analysis.** Archives of Gynecology and Obstetrics, 2006, v.274, p.63-73.

FITZAL, F.; SPORN, E.P.; DRAXLER, W.; MITTLBÖCK, M.; TAUCHER, S.; RUDAS, M.; RIEDL, O.; HELBICH, T.H.; JAKESZ, R.; GNANT, M. **Preoperative core needle biopsy does not increase local recurrence rate in breast cancer patients.** Breast Cancer Research and Treatment, 2006, v.97, p.9-15.

FOOTE, F.W.Jr. & STEWART, F.W. **Lobular carcinoma *in situ*: a rare form of mammary carcinoma.** American Journal of Pathology, 1941, v.17, p.491-499 (abstract).

GOLUB, R.M.; BENNET, C.L.; STINSON, T.; VENTA, L.; MORROW, M. **Cost Minimization Study of Image-Guided Core Biopsy Versus Surgical Excisional Biopsy for Women With Abnormal Mammograms.** Journal of Clinical Oncology, 2004, v.22, n.12, p.2430-2437.

HAAGENSEN, C.D.; LANE, N.; LATTES, R.; BODIAN, C. **Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma *in situ*) of the breast.** Cancer, 1978, v.42, p.737-769 (abstract).

HAN, B-K.; CHOE, Y.H.; KO, Y-H; NAM, S.-J.; KIM, J-H.; YANG, J-H. **Stereotactic Core-Needle Biopsy of Non-Mass Calcifications: Outcome and Accuracy at Long-Term Follow-Up.** Korean Journal of Radiology, 2003, v.4, n.4, p.217-223.

HUKKINEN, K.; KIVISAARI, L.; HEIKKILA, P.; SMITTEN, K.V.; LEIDENIUS, M. **Unsuccessful preoperative biopsies, fine needle aspiration cytology or core needle biopsy, lead to increased costs in the diagnostic workup in breast cancer.** Acta Oncologica, 2008, n.47, p.1037-1045.

HARRIS, J.R.; LIPPMAN, M.E.; MORROW, M.; OSBORNE, C.K. **Diseases of the Breast.** Lippincott Williams & Wilkins, Third Edition, 2004.

INCA. **Instituto Nacional do Câncer, Ministério da Saúde. Estimativa 2010 - Incidência de Câncer no Brasil.** Disponível em: URL: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/>. Acessado em 20/11/2010.

IWASE, T.; TAKAHASHI, K.; GOMI, N.; HORII, R.; AKIYAMA, F. **Present State of and Problems with Core Needle Biopsy for Non-Palpable Breast Lesions.** Breast Cancer, 2006, v.13, n.1, p.32-37.

JACKMAN, R J.; NOWEIS, K.W.; RODRIGUEZ-SOTO, J.; MARZONI, F.A.; FINKEISTEIN, S.I.; SHEPARD, M.J. **Stereotactic, Automated, Large-Core Needle Biopsy of Nonpalpable Breast Lesions: False-Negative and Histologic Underestimation Rates after Long-term Follow-up.** Radiology, 1999, v.210, p.799-806.

JACKMAN, R.J.; BURBANK, F.; PARKER, S.H.; EVANS III, W.P.; LECHNER, M.C.; RICHARDSON, T.R.; SMID, A.A.; BOROFKY, H.B.; LEE, C.H.; GOLDSTEIN, H.M.; SCHILLING, K.J.; WRAY, A.B.; BREM, R.F.; HELBICH, T.H.; LEFRER, D.E.; ADLER, S.J. **Stereotactic Breast Biopsy of Nonpalpable Lesions: Determinants of Ductal Carcinoma in Situ Underestimation Rates.** Radiology, 2001, v.218, p.497-502.

JAFFER, S.; NAGI, C; BLEIWEISS I.J. **Excision Is Indicated for Intraductal Papilloma of the Breast Diagnosed on Core Needle Biopsy.** Cancer, 2009, v.115, p.2837-2843.

JANG, M.; CHO, N.; MOON, W.K.; PARK, J.S.; SEONG, M.H.; PARK, I.A. **Underestimation of Atypical Ductal Hyperplasia at Sonographically Guided Core Biopsy of the Breast.** American Journal of Roentgenology, 2008, v.191, p.1347-1351.

KOMENAKA, I.K.; EL-TAMER, M.; PILE-SPPELLMAN, E.; HIBSHOOSH, H. **Core Needle Biopsy as a Diagnostic Tool to Differentiate Phyllodes Tumor from Fibroadenoma.** Archives of Surgery, 2003, v.138, p.987-990.

KOOISTRA, B; WAUTERS, C; STROBBE L. **Indetermined Breast Fine-Needle Aspiration: Repeat Aspiration or Core Needle Biopsy?** Annals of Surgical Oncology, 2009, v.16, p.281-284.

KWO, S. & GROTTING, J.C. **Does Stereotactic Core Needle Biopsy Increase the Risk of Local Recurrence of Invasive Breast Cancer?** The Breast Journal - Editorial, 2006, v.12, n.3, p.191-193.

LAMM, R.L. & JACKMAN, R.J. **Mammographic Abnormalities Caused by Percutaneous Stereotactic Biopsy of Histologically Benign Lesions Evident on Follow-Up Mammograms.** American Journal of Roentgenology, 2000, v.174, p.753-756.

LEE, C.H.; CARTER, D.; PHILPOTTS, L.E.; COUCE, M.E.; HORVATH, L.J.; LANGE, R.C.; TOCINO, I. **Ductal Carcinoma in Situ Diagnosed with Stereotactic Core Needle Biopsy: Can Invasion Be Predicted?** Radiology, 2000, v.217, n.2, p.466-470.

LIBERMAN, L.; GOODSTINE, S.L.; DERSHAW, D.D.; MORRIS, E.A.; LATRENTA, L.R.; ABRAMSON, A.F.; VAN ZEE, K.J. **One Operation After Percutaneous Diagnosis of Nonpalpable Breast Cancer: Frequency and Associated Factors.** American Journal of Roentgenology, 2002, v.178, p.673-679.

LITHERLAND, J. **The role of needle biopsy in the diagnosis of breast lesions.** The Breast, 2001, v.10, p.383-387.

LONDERO, V.; ZUIANI, C.; FURLAN, A.; NORI, J.; BAZZOCCHI, M. **Role of ultrasound and sonographically guided core biopsy in the diagnostic evaluation of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast.** Breast Radiology – Senologia, 2007, n.112. Published online: 21 September 2007. DOI 10.1007/s11547-007-0183-z.

MARGENTHALER, J.A.; DUKE, D.; MONSEES, B.S.; BARTON, P.T.; CLARK, C.; DIETZ, J.R. **Correlation between core biopsy and excisional biopsy in breast high-risk lesions.** The American Journal of Surgery, 2006, v.192, p.534-537.

MARGOLIN, F.R.; LEUNG, J.W.; JACOBS, R.P.; DENNY, S.R. **Percutaneous Imaging-Guided Core Breast Biopsy: 5 Years' Experience in a Community Hospital.** American Journal of Roentgenology, 2001, v.177, p. 559-564.

MARGOLIN, F.R.; KAUFMAN, L.; JACOBS, R.P.; DENNY, S.R.; SCHRUMPF, J.D. **Stereotactic Core Breast Biopsy of Malignant Calcifications: Diagnostic Yield of Cores with and Cores without Calcifications on Specimen Radiographs.** Radiology, 2004, v.233, p.251-254.

MORITZ, J.D.; LUFTNER-NAGEL, S.; WESTERHOF, J.P.; OESTMANN, J-W.; GRABBE, E. **Microcalcifications in Breast Core Biopsy Specimens: Disappearance at Radiography after Storage in Formaldehyde.** Radiology, 1996, v.200, p.361-363.

MOUTINHO, M.S.P.; ELIAS, S.; KEMP, C.; NAZÁRIO, A.C.P.; BARACAT, E.C. **Acurácia diagnóstica da biópsia percutânea com agulha grossa orientada por estereotaxia nas lesões mamárias categoria BI-RADS® 4.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2007, v.29, n.12, p.608-613.

NAGI, C.S.; O'DONNELL, J.E.; TISMENETSKY, M.; BLEIWEISS, I.J.; JAFFER, S.M. **Lobular Neoplasia on Core Needle Biopsy Does Not Require Excision.** Cancer, 2008, v.112, n.10, p.2152-2157.

PARKER, S.H.; LOVIN, J.D.; JOBE, W.E.; LUETHKE, J.M.; HOPPER, K.D.; YAKES, W.F.; BURKE, B.J. **Stereotactic breast biopsy with a biopsy gun.** Radiology, 1990, v.176, n.3, p.741-747 (abstract).

PARKER, S.H.; BURBANK, F.; JACKMAN, R.J.; AUCREMAN, C.J.; CARDENOSA, G.; CLINK, T.M., COSCIA, J.L. Jr; EKLUND, G.W.; EVANS, W.P. 3rd; GARVER, P.R. **Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study.** Radiology, 1994, v.193, n.2, p.359-364.

ROSEN, E.L.; BENTLEY, R.C.; BAKER, J.A.; SOO, M.S. **Imaging-Guided Core Needle Biopsy of Papillary Lesions of the Breast.** American Journal of Roentgenology, 2002, v.179, p.1185-1192.

RUTSTEIN, L.A.; JOHNSON, R.R.; POLLER, W.R.; DABBS, D.; GROBLEWSKI, J.; RAKITT, T.; TSUNG, A.; KIRCHNER, T.; SUMKIN, J.; KEENAN, D.; SORAN, A.; AHRENDT, G.; FALK, J.S. **Predictors of Residual Invasive Disease after Core Needle Biopsy Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ.** The Breast Journal, 2007, v.13, n.3, p.251-257.

SARAKBI, W.A.; SALHAB, M.; THOMAS, V.; MOKBEL, K. **Is preoperative core biopsy accurate in determining the hormone receptor status in women with invasive breast cancer?** International Seminars in Surgical Oncology, 2005, v.2, n.15, p.1-4.

SCHUELLER, G.; JAROMI, S.; PONHOLD, L.; FUCHSJAEGER, M.; MEMARSADEGHI, M.; RUDAS, M.; WEBER, M.; LIBERMAN, L.; HELBICH, T.H. **US-guided 14-gauge Core-Needle Breast Biopsy: Results of a Validation Study in 1352 Cases.** Breast Imaging, 2008, v.248, n.2, p.406-413.

SHIN, H.J.; KIM, H.H.; KIM, S.M.; YANG, H.R.; SOHN, J-H.; KWON, G.Y.; GONG, G. **Papillary Lesions of the Breast Diagnosed at Percutaneous Sonographically Guided Biopsy: Comparison of Sonographic Features and Biopsy Methods.** American Journal of Roentgenology, 2008, v.190, p.630-636.

SOHN, V.; ARTHURS, Z.; HERBERT, G.; KEYLOCK, J.; PERRY, J.; ECKERT, M.; FELLABAUM, D.; SMITH, D.; BROWN, T. **Atypical Ductal Hyperplasia: Improved Accuracy with the 11-Gauge Vacuum-Assisted versus the 14-Gauge Core Biopsy Needle.** Annals of Surgical Oncology-Breast Oncology, 2007, v.14, n.9, p.2497-2501.

SOMERVILLE, P.; SEIFERT, P.J.; DESTOUNIS, S.V.; MURPHY, P.F.; YOUNG, W. **Anticoagulation and Bleeding Risk after Core Needle Biopsy.** American Journal of Roentgenology , 2008, v.191, p.1194-1197.

SOO, M.S.; BAKER, J.A.; ROSEN, E.L.; VO, T.T. **Sonographically Guided Biopsy of Suspicious Microcalcifications of the Breast: A Pilot Study.** American Journal of Roentgenology , 2002, v.178, p.1007-1015.

STEINMACHER, D.I.; KEMP, C.; NAZÁRIO, A.C.P. **Avaliação da biópsia percutânea por agulha grossa com propulsor automático na propedêutica de lesões palpáveis e não-palpáveis da mama.** Revista Brasileira de Mastologia, 2010, v.20, n.1, p.3-9.

SYDNOR, M.K.; WILSON, J.D.; HIJAZ, T.A.; MASSEY, H.D.; PAREDES, E.S.S. **Underestimation of the Presence of Breast Carcinoma in Papillary Lesions Initially Diagnosed at Core-Needle Biopsy.** Radiology, 2007, v.242, n.1, p.58-62.

TAVASSOLI, F.A. & DEVILEE P. **World Health Organization Classification of Tumours. Tumours of the Breast and Female Genital Organs.** IARC Press: Lyon 2003.

THULER, L.C. **Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino.** Revista Brasileira de Cancerologia, 2003, v.49, n.4, pg. 227-238.

TOURASSE, C., SEBAG, P.; DÉNIER, J.F.; ROUYER, N.; DONNÉ, C. **Value of stereotactic breast core biopsy in patients with atypical ductal hyperplasia.** Breast Imaging, 2008, v.89, p.40-46.

TSENG, H.S.; CHEN, Y.L.; CHEN, S.T.; WU, Y.C.; KUO, S.J.; CHEN, L.S.; WU, H.K.; CHEN, D.R. **The management of papillary lesion of the breast by core needle biopsy.** European Journal of Surgical Oncology, 2009, v.35, p.21-24.

USAMI, S.; MORIYA, T.; KASAJIMA, A.; SUZUKI, A.; ISHIDA, T.; SASANO, H.; OHUCHI, N. **Pathological Aspects of Core Needle Biopsy for Non-Palpable Breast Lesions.** Breast Cancer – Review Article, 2005, v.12, n.4, p.272-278.

VAN ESSER, S.; PETERS, N.H.G.M.; VAN DEN BOSCH, M.A.A.J.; MALI, W.P.TH.M.; PEETERS, P.H.M.; RINKES, I.H.M.B.; VAN HILLEGERSBERG, R. **Surgical Outcome of Patients with Core-Biopsy-Proven Nonpalpable Breast Carcinoma: A Large Cohort Follow-Up Study.** Annals of Surgical Oncology, 2009, v.16, p.2252-2258.

WONG, C.S.; CHU, Y.C.; WONG, K.W.; YEUNG, T.H.; MA, K.F. **Is ultrasonography-guided modified coaxial core biopsy of the breast a better technique?** Hong Kong Medicine Journal, 2009, v.15, n.4, 246-248.

WU, Y.-C; CHEN, D.-R; KUO, S.-J. **Personal experience of ultrasound-guided 14-gauge core biopsy of breast tumor.** European Journal of Surgical Oncology – the Journal of Cancer Surgery, 2006, pg. 1-4.

YOUK, J.H; KIM, E-K; KIM, M.J. **Atypical Ductal Hyperplasia Diagnosed at Sonographically Guided 14-Gauge Core Needle Biopsy of Breast Mass.** American Journal of Roentgenology , 2009, v.192, p.1135-1141.

ZANNIS, V J & ALIANO, K M. **The Evolving Practice Pattern of the Breast Surgeon with Disappearance of Open Biopsy for Nonpalpable Lesions.** The American Journal of Surgery, 1998, v.176, pg.525-528.

ANEXO
FICHA DE REGISTRO DE DADOS

Identificação:

Nome:

Registro:

Data de nascimento: ___/___/_____

Sexo: M ___ F ___

Lesão não-palpável:

Mx: BI-RADS ___

Tipo de lesão: nódulo ___ MCS ___ assimetria focal ___ distorção arquitetural ___

Tamanho: ___mm

Localização (quadrante): _____

US: BI-RADS ___

Tipo de lesão: nódulo ___ área irregular ___

Tamanho: ___mm

Localização (quadrante): _____

Core-biopsy (CB):

Data: ___/___/_____

Tipo de guia: Mx ___ US ___

Calibre da agulha: ___G

Avanço: ___cm

Número de amostras: ___

Tempo do procedimento: ___ minutos

Tolerância da pct: sim ___ não ___

Complicações: hemorragia ___ infecção ___ reação vaso-vagal ___

Laudo histopatológico da CB:

Tipo histológico:

Grau histológico: I ___ II ___ III ___

Receptor hormonal: estrogênio ___% progesterona ___%

Laudo histopatológico da cirurgia:

Cirurgia: biópsia ___ conservadora ___ mastectomia ___

Data: ___/___/_____

Tipo histológico:

Grau histológico: I ___ II ___ III ___

Receptor hormonal: estrogênio ___% progesterona ___%